

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

DISSERTATION

Perioperative Gabe von balancierter kristalloider versus
balancierter kolloidaler Lösung innerhalb eines zielorientierten
Hämodynamikprotokolls bei Patientinnen mit primärem
Ovarialkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ansgar Bruno Jones
aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abstract (Deutsch)	8
Abstract (English)	9
1. Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Hintergrund	10
1.3 Perioperatives Flüssigkeits- und Volumenmanagement	12
1.4 Studienmedikation	14
1.5 Vergleich von balancierter kristalloider und balancierter kolloidaler Lösung im klinischen Gebrauch	15
2. Zielsetzung	18
2.1 Primärer Endpunkt	18
2.2 Sekundärer Endpunkt	18
3. Methodik	19
3.1 Studiendesign	19
3.2 Klinische Praxis	20
3.3 Rekrutierung der Patientinnen	22
3.4 Der klinische Behandlungspfad	23
3.5 Der Ösophagusdoppler	25
3.6 Hämodynamikprotokoll	28
3.7 Statistische Analyse	29
4. Ergebnis	32
4.1 Vorbemerkung	32
4.2 Demografische Daten und Basischarakteristika der Studienpatientinnen	32
4.3 Beschreibende Daten der Studienmedikation	35
4.3.1 <i>Vorbemerkung</i>	35
4.3.2 <i>Verabreichte Studienmedikation relativiert zur Maximaldosis</i>	35
4.3.3 <i>Zeit bis zum Erreichen der Maximaldosis</i>	36
4.3.4 <i>Anteil der Patientinnen mit Erreichen der Maximaldosis</i>	36
4.3.5 <i>Menge der verabreichten Studienmedikation im Zeitverlauf</i>	36
4.3.6 <i>Daten der durchgeführten Transfusionen an FFP</i>	37
4.3.7 <i>Menge der gesamten Infusion innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus</i> ..	38
4.3.8 <i>Menge der Transfusion von FFP im Gruppenvergleich unabhängig von der Zeit</i>	39
4.4 Basisinfusion von kristalloider Lösung während der Operation	39
4.5 Intraoperativer Blutverlust	40
4.6 Hämodynamikdaten bei Erreichen der Maximaldosis der Studienmedikation oder am Operationsende bei Nicht-Ausschöpfen der Maximaldosierung	40

4.7	Intraoperative Zeitverläufe der Hämodynamik-Parameter	41
4.7.1	Vorbemerkung	41
4.7.2	Veränderung der Herzfrequenz im zeitlichen Operationsverlauf.....	41
4.7.3	Veränderung des mittleren arteriellen Drucks im zeitlichen Operationsverlauf.....	42
4.7.4	Veränderung des zentralen Venendrucks im zeitlichen Operationsverlauf.....	43
4.7.5	Noradrenalinverbrauch im zeitlichen Operationsverlauf.....	43
4.7.6	Veränderung des Schlagvolumens im zeitlichen Operationsverlauf	44
4.7.7	Veränderung des Herzminutenvolumens über den zeitlichen Operationsverlauf	45
4.7.8	Veränderung der korrigierten Flusszeit über den zeitlichen Operationsverlauf	45
4.7.9	Anstieg des Schlagvolumens ($ml \cdot ml^{-1}$) nach initialer Volumenoptimierung	47
4.8	Postoperative Daten.....	48
4.8.1	Postoperative Sicherheitsparameter.....	48
4.8.2	Postoperative Verlaufparameter	50
5.	Diskussion.....	54
5.1	Schlussfolgerung.....	54
5.2	Intravasaler Volumeneffekt	54
5.3	Hämodynamische Wirksamkeit.....	55
5.4	Postoperative Charakteristika und postoperative Mortalität	56
6.	Literaturverzeichnis.....	60
	Eidesstattliche Versicherung	65
	Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	66
	Publikationsliste.....	67
	Danksagung	68
	Lebenslauf	69

Abkürzungen

ADL	Activities of Daily Living
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiology
BE	Base Excess
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIS	Bispectral Index
BMI	Body-Mass-Index
CI	Herzindex
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
etCO ₂	endexpiratorisches Kohlenstoffdioxid
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FFP	Fresh Frozen Plasma
FT	Flowtime
FTc	korrigierte Flusszeit
FTp	Flowtime to peak
GCP	Good Clinical Practice
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HES	Hydroxyethylstärke
HZV	Herzminutenvolumen
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ITT	Intention-to-treat-Population
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
ITS	Intensivstation
IATL	Instrumental Activities of Daily Living
MAP	Mittlerer arterieller Druck

MELD	Model for End-Stage Liver Disease
n	Anzahl der Patienten/Patientinnen
NA	Noradrenalin
NYHA	New York Heart Association
PACU	post-anaesthesia care unit
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PIP	inspiratorischer Spitzendruck
PONV	postoperative nausea and vomiting
POSSUM	Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity
PP	Per-Protokoll
PV	Peak velocity
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
SAE	Serious Adverse Events
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Auflistung einer Auswahl an outcome-relevanten Arbeiten mit dem ösophagealen Doppler	13
Tabelle 2	Verteilung der anästhesiologischen Charakteristika und Grunderkrankungen sowie Dauermedikationen in den beiden Gruppen	33
Tabelle 3	Verteilung der perioperativen, anästhesiologisch relevanten Scores in den beiden Gruppen	34
Tabelle 4	Beschreibende Daten der Transfusion	39
Tabelle 5	Beschreibende Daten der intraoperativen Basisinfusion	39
Tabelle 6	Hämodynamikdaten bei Erreichen der Maximaldosis der Studienmedikation oder am Operationsende bei Nicht-Ausschöpfen der Maximaldosierung	41
Tabelle 7	Sicherheitsparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen	49
Tabelle 8	Verlaufparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen	50
Tabelle 9	Postoperative Daten zu den Flüssigkeitsbilanzen, den Transfusionen und dem Einsatz von Noradrenalin	52
Tabelle 10	Postoperative Daten zum Nahrungsaufbau und der Darmtätigkeit	53
Tabelle 11	Postoperative Daten zur Lebensqualität und zur täglichen Aktivität bei Entlassung der Patientinnen	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	CONSORT-Flow-Diagramm	21
Abbildung 2	Skizze einer Ösophagus-Dopplersonde	26
Abbildung 3	Geschwindigkeit/Zeit-Verhältnis	27
Abbildung 4	Algorithmus für die intraoperative Steuerung der Studienmedikation und der Hämodynamiktherapie (nach Feldheiser, A. et al. ^[59])	29
Abbildung 5	Verabreichte Studienmedikation relativiert zur Maximaldosis	35
Abbildung 6	Innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus gegebene Menge an Studienmedikation über den Zeitverlauf der Operation hinweg	37
Abbildung 7	Innerhalb des Hämodynamik-Algorithmus gegebene Menge an Plasmen	37
Abbildung 8	Menge der gesamten intravenös gegebenen Lösungen innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus	38
Abbildung 9	Intraoperativer Blutverlust	40
Abbildung 10	Die intraoperative Herzfrequenz über die Zeit für die balancierte kristalloide und die balancierte kolloidale Gruppe	42
Abbildung 11	Mittlerer arterieller Blutdruck über die Zeit	42
Abbildung 12	Zentraler Venendruck über die Zeit	43
Abbildung 13	Noradrenalinverbrauch über die Zeit	44
Abbildung 14	Schlagvolumenverlauf über die Zeit	44
Abbildung 15	Verlauf des Herzminutenvolumens über die Zeit	45
Abbildung 16	Korrigierte Flusszeit über die Zeit	46
Abbildung 17	Schlagvolumenoptimierung	47

Abstract (Deutsch)

Einleitung: Weltweit werden jährlich 234,2 Millionen große chirurgische Prozeduren durchgeführt mit einem substantiellen Einfluss des intraoperativen, hämodynamischen Managements. Primäres Ziel der Studie war es, eine balancierte kristalloide mit einer balancierten kolloidalen Infusionslösung in Bezug auf die intraoperativen intravenösen Flüssigkeitsmengen zu vergleichen.

Methodik: In einer doppel-blinden Pilotstudie nach dem deutschen Arzneimittelgesetz wurden 50 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation für die Gabe einer balancierten kristalloiden oder einer balancierten kolloidalen [Hydroxyethylstärke (HES), 130/0,4, 6 %] Infusionslösung bis zu einer Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht randomisiert. Die Infusionslösungen wurden nach dem Schlagvolumen gemessen und mittels eines ösophagealen Dopplers innerhalb eines zielorientierten hämodynamischen Algorithmus gesteuert.

Ergebnisse: Die intraoperativ verabreichte Menge an Studienmedikation war in der balanciert kolloiden Gruppe niedriger als in der kristalloiden Gruppe (100 [100;100] vs. 100[56.0; 100] %/50ml/kg, $p = 0,049$). Die Patientinnen, denen balanciert kolloidale Lösung infundiert wurde, erreichten das Dosislimit der Studienmedikation weniger häufig (92 % vs. 62 %, $p = 0,036$) und später (Median [Quartile] 2,26 [1,39; 2,45] vs. 3,33 [2,25; 4,26] Stunden, $p = 0,006$). Sie wiesen über den Operationsverlauf hinweg ein höheres Schlagvolumen ($p = 0,012$) auf. Sie benötigten weniger Transfusionen von Frisch-Plasma-Einheiten (6 [4; 13] vs. 3,5 [0; 6] Einheiten, $p = 0,035$) im Vergleich mit der kristalloiden Gruppe. Die präoperativen Parameter wie demografische Daten und Basischarakteristika zeigten keinen Unterschied zwischen den Studiengruppen. Es fanden sich ebenfalls keine Unterschiede in der Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus und in der Rate oder der Schwere von Komplikationen zwischen den Studiengruppen.

Schlussfolgerung: Innerhalb eines zielorientierten hämodynamischen Algorithmus zur Optimierung des Schlagvolumens geht die balancierte kolloidale Infusionslösung mit einem geringeren Flüssigkeitsverbrauch einher. Es fanden sich auch ein reduzierter Bedarf an Fresh-Frozen-Plasma-Produkten im Vergleich zu einer balancierten kristalloiden Infusionslösung und eine bessere hämodynamische Stabilität.

Abstract (English)

Introduction: All over the world 234.2 million major surgical procedures are performed with a substantial impact of intraoperative haemodynamic management. The primary aim of this study was to compare a balanced crystalloid and a balanced colloid solution with respect to intraoperative fluid requirements.

Methods: In a double-blind pilot study according to the German drug administration law, we randomly assigned 50 patients with primary ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery to receive either balanced crystalloid or balanced starch (HES, 130/0.4, 6 %) solutions up to the dose limit (50 ml/kg). Fluids were administered to optimize stroke volume measured by oesophageal Doppler within a goal-directed haemodynamic algorithm.

Results: The intraoperative amount of study medication was lower in the balanced colloid solution group than in the crystalloid solution group (100 [100;100] vs. 100 [56.0; 100] %/50ml/kg, $p=0,049$). Subjects, who received a balanced colloid solution, reached the dose limits of the study medication less frequently (92 % vs. 62 %, $p = 0.036$) and later (median [quartiles] 2.26 [1.39; 2.45] vs. 3.33 [2.25; 4.26] hours $p = 0.006$). They showed a higher stroke volume ($p = 0.012$) during surgery. Subjects, who received a balanced colloid solution required less transfusion of fresh-frozen plasma units (6 [4; 13] vs. 3.5 [0; 6] units, $p = 0.035$) compared with the crystalloid group. Demographic data and baseline subject characteristics were not different between both groups. No differences in the length of intensive care unit and hospital stay and in the rate or severity of complications were found between the study groups.

Conclusions: Using a goal-directed haemodynamic algorithm to optimize stroke volume, a balanced HES solution is associated with a reduced need for Fresh Frozen Plasma and better haemodynamic stability.

1. Einleitung

1.1 Einführung

In der vorliegenden Dissertation soll der intraoperative Nutzen von balancierter kristalloider Lösung und balancierter kolloidaler Lösung innerhalb eines zielorientierten Hämodynamikprotokolls bei Patientinnen zur gynäkologischen Tumoroperation untersucht werden. Bei der Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige klinische Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) der Phase IV, und sie wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operativer Intensivmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, als Pilotstudie im Zeitraum Mai 2009 bis März 2011 durchgeführt (BalaCriCo, ISRCTN53154834).

1.2 Hintergrund

Die Inzidenz des primären Ovarialkarzinoms liegt bei 14/100.000 Frauen/Jahr und die Mortalität bei 11/100.000 Frauen/Jahr. Als Risikofaktoren gelten auf der einen Seite ein zunehmendes Alter, eine belastete Familienanamnese und endokrine Faktoren. Auf der anderen Seite sind Parität, Ovulationshemmer, Hysterektomie und Tubenligatur als protektive Faktoren zu nennen. Es existieren bisher keine etablierten Screeningmethoden (z. B. Transvaginalsonographie, Bestimmung des Tumormarkers CA-125), die eine Früherkennung des Ovarialkarzinoms ermöglichen. Die histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome und anderer Ovarialtumoren erfolgt auf Basis der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2003. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung von Ovarialtumoren kann in eindeutigen Fällen eine intraoperative Diagnose-sicherung und damit ein einheitliches Vorgehen ermöglichen. Die klinische Stadieneinteilung nach FIGO erfolgt intraoperativ und auf der Basis der histopathologischen Befunde durch den Gynäkologen.^[1] Die Operation des Ovarialkarzinoms stellt sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht die wichtigste Maßnahme im klinischen Management des primären Ovarialkarzinoms dar und verfolgt drei wesentliche Ziele:

- 1) Sicherung der Diagnose
- 2) Erfassung des Tumorausbreitungsmusters
- 3) maximale Tumorreduktion.

Die interdisziplinäre, multiviszzerale Chirurgie des Ovarialkarzinoms sollte von einem festen Operationsteam durchgeführt werden, die Indikation zum operativen Vorgehen wird gemeinsam gestellt.^[1] Hinsichtlich der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms wird per Längslaparotomie die Adnektomie (bei suspekten Ovarien Adnektomie beidseits) durchgeführt. Bei Nachweis des Ovarialkarzinoms durch Schnellschnittuntersuchung schließt sich je nach intraoperativem Befund Folgendes an:

- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Hysterektomie
- Adnektomie beidseits
- systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- infragastrische Omentektomie
- multiple Peritonealbiopsien
- Deperitonealisierung (parakolisch beidseits und evtl. diaphragmal)
- Appendektomie (bei muzinösem und intraoperativ unklarem Tumortyp)
- bei Darmbefall oder Befall des Oberbauches (Bursa omentalis, Milz) auch multiviszzerale operative Verfahren.

Bei dem frühen Ovarial- und Tubenkarzinom ist prinzipiell ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen möglich.^[1] Abhängig vom Tumorstadium wird anschließend eine systemische Chemotherapie erfolgen. Eine neoadjuvante Chemotherapie spielt eher bei Patientinnen eine Rolle, die aus internistischen Gründen (z. B. kardiale Stents etc.) für die Operation nicht freigegeben werden können.^[1]

1.3 Perioperatives Flüssigkeits- und Volumenmanagement

Weltweit werden insgesamt 234,2 Millionen große chirurgische Interventionen durchgeführt^[2]. Bei Tumorerkrankungen ist die chirurgische Tumorentfernung häufig die einzige Möglichkeit für einen kurativen Ansatz. Sie stellt die Haupttherapieform des primären Ovarialkarzinoms dar.^[2] Bei diesen umfangreichen großen Operationen mit einem ausgeprägten operativen Trauma spielt das hämodynamische Management eine bedeutende Rolle. Es konnte bereits gezeigt werden, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement, also das Vermeiden inadäquater, übermäßiger perioperativer Flüssigkeitszufuhr, den Krankenhausaufenthalt verkürzen und Komplikationen vermeiden kann.^[3]

Speziell im Rahmen kolorektaler Chirurgie konnte gezeigt werden, dass exzessive perioperative und postoperative Flüssigkeits- bzw. Salzgaben zusätzlich die gastrointestinale Funktion beeinträchtigen.^[3] Ähnlich waren exzessive perioperative Flüssigkeits- und Salzlasten mit erhöhten postoperativen Komplikationen assoziiert.^[4] Nachdem zunächst ein restriktiver Ansatz der intraoperativen Flüssigkeitstherapie positive Effekte auf das Outcome zeigen konnte, blieben die Ergebnisse aber kontrovers und führten vereinzelt sogar zu einem schlechteren Outcome.^[5-7]

Von der Flüssigkeitstherapie zum Ausgleich des perioperativen Flüssigkeitsbedarfs im Sinne der Salz-Wasser-Homöostase ist die Volumentherapie zur Optimierung des intravaskulären Volumens abzugrenzen. Es wurden Arbeiten publiziert, die einen zielorientierten Algorithmus zur Volumentherapie verfolgten. Diese Arbeiten basieren auf der Festlegung eines hämodynamisch sinnvollen Zielparameters zur Vorlastoptimierung wie z. B. die Effektgröße ‚Schlagvolumen‘. So werden Infusionen im Sinne der Volumentherapie nur appliziert, wenn es zu einem Anstieg des Schlagvolumens kommt. Dadurch erfolgt die Optimierung der Vorlast gemäß der Frank-Starling-Kurve. Da jeder Patient individuell auf die angebotene Vor- und Nachlast reagiert, ist somit auch eine individuelle Optimierung der Vorlast als Ziel der Volumentherapie möglich.

Tabelle 1: Auflistung einer Auswahl an outcome-relevanten Arbeiten mit dem ösophagealen Doppler

Arbeit	n-Zahl ASA-Status	Chirurgischer Bereich	Outcome der Patienten
Mythen 1995 ^[8]	60 ASA III	Kardioanästhesie	Keine größere Morbidität 41 % Reduktion ITS-Behandlung 37 % Reduktion Krankenhausbehandlung
Sinclair 1997 ^[9]	40 ASA II/III	Hüftfrakturen Traumatologie	39 % Reduktion Krankenhausbehandlung
Venn 2002 ^[10]	90 ASA III/IV	Hüftfrakturen Traumatologie	44 % Reduktion der Zeit bis zur medizinischen Fitness 23 % Reduktion Krankenhausbehandlung
McKendry 2000 ^[11]	39	Kardioanästhesie	19 % Reduktion Krankenhausbehandlung
Gan 2002 ^[12]	100 ASA I/II/III	Urologie/ Gynäkologie	29 % Reduktion Krankenhausbehandlung
Wakeling 2005 ^[13]	134 ASA I-III	Abdominalchirurgie	37 % Reduktion der Patienten mit Komplikation 13 % Reduktion Krankenhausbehandlung
Noblett 2006 ^[14]	108	Abdominalchirurgie	22 % Reduktion Krankenhausbehandlung Reduktion der lebensgefährlichen Komplikationen

Die zielorientierte Volumentherapie intendiert die Erhaltung einer intravaskulären Normovolämie. Bei Verwendung eines zielorientierten Hämodynamikprotokolls, basierend auf der intraoperativen Schlagvolumenoptimierung, konnte in mehreren Studien aus der Herzchirurgie, der Abdominalchirurgie und Gynäkologie sowie der Traumatologie gezeigt werden, dass es zu reduzierter postoperativer Morbidität und verkürzter Krankenhausverweildauer kam.^[13,14] Bei den Daten der Arbeit von Noblett et al.^[14] ist zudem interessant, dass zum ersten Mal nicht die Menge und Art an Infusionslösungen zwischen den Gruppen unterschiedlich waren, sondern vor allem das Zeitfenster der Volumengaben ausschlaggebend war und mittels der Volumentherapie unter Schlagvolumenoptimierung ein individualisiertes Regime appliziert werden konnte (Daten aus Newcastle, Kommunikation mit Prof. Dr. M. Mythen, 2006).

1.4 Studienmedikation

Die in der früheren Praxis verwendeten physiologischen Kochsalzlösungen mit Wasser und einem Natriumchlorid-Zusatz von 154 mmol/l zeigen ausgeprägte Wechselwirkungen mit dem Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt des Körpers auf und beeinflussen insbesondere die renale Funktion.

Beide Elektrolyte sind im Vergleich zur Plasmakonzentration überdosiert. Die dadurch auftretenden Anstiege der Plasmawerte sind beim Chlorid ausgeprägter, da der Unterschied größer und der Anstieg insoweit drastischer ist. So konnte für einen Chloridanstieg des Extrazellulärraumes eine spezifische renale Vasokonstriktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und demzufolge der Diurese gezeigt werden.^[15] Eine Hyperchlorämie um 12 mmol/l führt zu einer Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes um 35 % und der GFR um 20 %.^[16] Zusätzlich kommt es zu einem Abfall des Blutdrucks, weil die Plasma-Renin-Aktivität akut und chronisch abnimmt.^[17,18] Dadurch sind die Patienten nach der Applikation von physiologischen Kochsalzlösungen für Tage nicht in der Lage, ihren Flüssigkeitshaushalt zu normalisieren, da die Supprimierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems um circa 60 % reduziert wird.^[19]

Infusionslösungen ohne die physiologische Pufferbase Bikarbonat erzeugen eine Verdünnungs- oder Dilutionsazidose, da sich die HCO_3^- -Konzentration verdünnt und dadurch vermindert, während die CO_2 -Konzentration konstant gehalten wird. So fiel in Arbeiten der Base Excess (BE) um 8,5 mmol/l bei Gabe von etwa 5,0 l einer Natriumchloridlösung.^[19] Laktat- und Azetat-basierte kristalloide und kolloidale Lösungen wurden oft verglichen, ohne dass sich bislang ein klarer Benefit für eine der Lösungen gefunden hat.^[20]

Die bisher verwendeten kolloidalen Lösungen werden mit einer Natriumchloridlösung appliziert. Es bestehen Hinweise darauf, dass kolloidale Lösungen die renale Funktion negativ beeinflussen können. Aufgrund des hohen Natrium- und Chloridgehaltes konnte nicht unterschieden werden, ob die negativen Effekte durch die kolloidalen Bestandteile oder durch die unphysiologischen Elektrolyte hervorgerufen werden. Durch die erstmalige Verwendung einer balancierten kolloidalen Lösung ist dieses nun möglich.

1.5 Vergleich von balancierter kristalloider und balancierter kolloidaler Lösung im klinischen Gebrauch

Von gesunden, gut belastbaren Erwachsenen wird eine milde bzw. moderate Hypovolämie des Körpers gut toleriert, da interstitielle Flüssigkeit sich nach intravasal verschiebt und hilft, die Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens zu gewährleisten. Dieser Umstand äußert sich in einer adäquaten renalen Funktion mit erhaltener Urinproduktion und hämodynamischer Stabilität, wohingegen der interstitielle Raum relativ hypovoläm verbleibt. Durch die Messung der subkutanen Sauerstoffspannung des unterperfundierten Gewebes bei postoperativen Patienten konnte gezeigt werden, dass durch Erhöhung des intravaskulären Volumens die Sauerstoffspannung des Gewebes verbessert werden konnte.^[21]

Die Hypothese, dass aggressive Flüssigkeitsgaben besser die subkutane Perfusion und die Sauerstoffspannung des Wundgebietes aufrechterhalten können, wurde in einer randomisierten, doppelblinden Arbeit getestet. Patienten in der aggressiv hydrierten Gruppe hatten eine signifikant höhere intra- und postoperative Sauerstoffspannung im Gewebe.^[22] Die Autoren konnten in dieser Arbeit aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen aggressivem gegenüber traditionellem Flüssigkeitsmanagement in Bezug auf die Inzidenz von Wundinfektionen und Wundheilungsscores finden.^[23]

Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass eine aggressive Volumentherapie und der Gebrauch von Hydroxyethylstärke die Gewebeoxygenierung verbessern, konnte die einzige Arbeit mit aggressiver Hydratation keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Wundinfektionen zeigen. Auf der anderen Seite sorgten jedoch die verminderte pulmonale Funktion und das Darmödem, das zu einem verzögerten postoperativen Einsetzen der Darmfunktion führt, zu einem verminderten Enthusiasmus bezüglich der aggressiven Volumentherapie.^[23]

Durch die stärkere intravasale Volumenwirkung aufgrund des Anstieges des kolloid-osmotischen Drucks führen kolloidale Flüssigkeitsgaben zu einem größeren Anstieg der vorlast-relevanten Schlagarbeitsindizes des Herzens bzw. des linken Ventrikels als kristalloide Lösungen.^[24]

Bisherige Arbeiten setzen im Allgemeinen den Schwerpunkt auf kardiovaskuläre und kardiopulmonale Parameter und das Auftreten von Wundinfektionen oder eine Veränderung der Koagulation. Diese Arbeiten haben allerdings nicht die Gesamtheit der postoperativen Komplikationen beschrieben, die in Zusammenhang mit verschiedenen Flüssigkeiten und den Applikationsregimen auftreten können.

Es gibt Hinweise auf verschiedene Organdysfunktionen nach Gabe von sowohl kristalloiden als auch kolloidalen Lösungen. Auf der einen Seite weist die aktuelle Evidenz darauf hin, dass es bei Gebrauch von kristalloiden Lösungen zu einer Überladung des interstitiellen Raumes mit negativen Konsequenzen kommt, wohingegen kolloidale Lösungen die Mikroperfusion und die Gewebeoxygenierung verbessern. Auf der anderen Seite besitzen kolloidale Lösungen das Potenzial, negativ auf die renale Funktion zu wirken, wenn sie bei Sepsis oder ausgeprägt überdosiert werden.^[25] Eine Observationsarbeit bei mehr als 3.000 kritisch kranken Patienten konnte hingegen keinen negativen Einfluss von kolloidalen Lösungen auf die Nierenfunktion finden.^[26] Diese Effekte sind unklar in hypovolämen oder hypervolämen Zuständen. Von chirurgischen Programmen mit klinisch streng definierten Behandlungspfaden unter Einhaltung der Tageshöchstdosis und protokollbasierter zielorientierter Volumentherapie ist bisher nichts bekannt.

Aufgrund der Tatsache, dass diese Fragen weiterhin ungeklärt sind, wird im Allgemeinen ein balancierter Ansatz mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen zur Gewährleistung der hämodynamischen Stabilität für die Flüssigkeitstherapie empfohlen. Dafür gibt es jedoch keine Evidenz, und die Empfehlungen differieren stark zwischen dem angloamerikanischen und dem europäischen Raum. Diese starken Differenzen sind Ausdruck des Mangels an kontrollierten Arbeiten zum Vergleich von kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen. Des Weiteren existiert keine aktuelle Arbeit zum Vergleich der Volumentherapie mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen auf der Basis eines zielorientierten Volumenprotokolls.

Ethisch betrachtet sollte es keinen Einwand gegen eine der Lösungen geben, da beide täglich in der klinischen Routine verwendet werden. Ihr Nutzen ist etabliert, und die Empfehlung zu balancierter Hydroxyethylstärke-Lösung 130/04, mit der Höchstdosis von 50 ml/kg Körpergewicht, wird in dieser Arbeit gewährleistet. Die Empfehlung, die kolloidalen Infusionslösungen in Kombination mit einem suffizienten Flüssigkeits-

angebot zu applizieren, wird durch die Reglementierung des Behandlungspfades insofern garantiert, als dass die Patientinnen bis zwei Stunden vor der Operation und möglichst früh nach der Operation oral Flüssigkeiten erhalten. Zusätzlich existieren für beide Flüssigkeiten nur wenige Kontraindikationen, medikamentöse Wechselwirkungen oder unerwünschte Nebenwirkungen. Auf der anderen Seite impliziert der intensive Gebrauch der Medikamente die Notwendigkeit der Optimierung des Managements und deren Indikation.

In einer Cochrane-Datenbank-Analyse zum Vergleich der kristalloiden und kolloidalen Lösungen zur Volumentherapie bei kritisch kranken Patienten wurden zehn Arbeiten mit einer Gesamtzahl von 374 Patienten gefunden.^[20] In einem anderem Review über Volumentherapie bei der abdominalen Aorten Chirurgie zählen alle Arbeiten zusammen 604 Patienten, aber es gibt nur wenige, die kristalloide und kolloidale Lösungen miteinander vergleichen.^[27] Obwohl es keinen Hinweis dafür gibt, dass eine Flüssigkeit der anderen überlegen ist, muss festgehalten werden, dass aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Arbeiten und der niedrigen Anzahl an inkludierten Patienten dringend weiterführende Arbeiten mit suffizienter Stichprobengröße und Teststärke benötigt werden, bevor valide Aussagen zu diesem Thema getroffen werden können.

Nach Zusammenfassung der bisherigen Datenlage kann abschließend festgehalten werden, dass es sich bei dem vorliegenden Projekt um eine Arbeit mit hohem Standardisierungsgrad handelt. Dadurch bieten die Ergebnisse potenziell einen hohen Wert für die Verbesserung der kommenden klinischen Praxis. Aufgrund der hohen Standardisierung und der Breite der postoperativen Zielkriterien kann eine Vielzahl an wertvollen Informationen für die klinische Versorgung postuliert werden.

Beide intravenösen Flüssigkeiten sind in der klinischen Routine für den Ersatz intraoperativer Flüssigkeitsdefizite gut etabliert. Für den klinischen Alltag gibt es nicht nur Bedarf, sondern die Notwendigkeit, Prozeduren bzw. Algorithmen zu finden, wie das perioperative Volumenmanagement optimiert werden kann. Auf selektierte postoperative Parameter konnten die Flüssigkeiten einen Einfluss ausüben, ohne dass hinreichend der Gebrauch oder die Präferenz geklärt ist. Es ist immer noch unklar, ob kristalloide und kolloidale Lösungen vergleichbar sind oder ob eine der anderen überlegen ist.

2. Zielsetzung

2.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Zielparameter dieser Arbeit ist die Menge an intraoperativ applizierter Studienmedikation von balancierter kristalloider und balancierter kolloidaler Infusionslösung. Die vorliegende Arbeit soll zur Lösung der Frage beitragen, ob eine zielorientierte Volumentherapie mit balancierter kolloidaler Lösung gegenüber einer balancierten kristalloiden Lösung zu einer Reduktion der applizierten Flüssigkeitsmengen intraoperativ führt.

2.2 Sekundärer Endpunkt

Es soll zusätzlich geprüft werden, ob es innerhalb eines definierten klinischen Behandlungspfades einen Unterschied in folgenden sekundären Zielparametern gibt, wenn Patientinnen intravenös entweder balancierte kristalloide oder balancierte kolloidale Infusionslösungen während der Allgemeinanästhesie erhalten.

Die sekundären Zielparameter teilen sich wie folgt in einen präoperativen Teil wie die präoperative Nüchternheit für Wasser und die präoperative Nüchternheit für Nahrung. Zusätzlich werden die intraoperativen Parameter in der Gesamtmenge und im Verlauf über die Zeit analysiert wie Transfusionen an Fresh Frozen Plasma (FFP), Transfusionen an Erythrozytenkonzentraten (EK), intraoperativer Blutverlust, Basisinfusion an kristalloider Lösung, intraoperativ gemessene Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck (MAP), zentraler Venendruck (ZVD), Noradrenalinverbrauch, Schlagvolumen (SV), Herzminutenvolumen (HZV), korrigierte Flusszeit (FTc) und systemischer vaskulärer Widerstand (SVR). Postoperativ werden die folgenden Parameter erhoben wie Komplikationen nach Clavien, intrahospitale Mortalität, 3-Monats-Mortalität, Krankenhausverweildauer, Verweildauer in der „post-anesthesia care unit“ (PACU) oder Intensivstation, postoperative Beatmung, „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA), „Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity“ (POSSUM), erste orale Aufnahme von Flüssigkeit, erstes Auftreten von Peristaltik, erstes Auftreten von Flatus, erstes Auftreten von Stuhlgang und die Nettoflüssigkeitsbilanz.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige klinische Prüfung der Phase IV, durchgeführt als Pilotstudie. In jedem Behandlungsarm waren 25 Patientinnen vorgesehen. Die Patientinnen wurden einer der Gruppen randomisiert zugeordnet, entweder in den Behandlungsarm der balancierten kolloidalen Lösung (Volulyte® 6 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) oder in den der balancierten kristalloiden Lösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany).

Die Randomisierungsliste wurde von der SOSTANA GmbH (Wildensteiner Straße 27, 10318 Berlin) erstellt und an die Apotheke der Charité Universitätsmedizin Berlin weitergeleitet. Nachdem die Patientinnen ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, wurde ein Fax an die Apotheke mit dem Pseudonym, dem Körpergewicht und der Stratifizierung (Vorliegen eines Aszites, „Ja“ oder „Nein“) der Patientin geschickt. Die Apotheke bereitete die pseudonymisierte Studienmedikation in einem gelben transparenten Polybeutel und einem gelben transparenten Infusionssystem vor und lieferte diese anschließend in den Operationssaal. Die Gelbfärbung vermied die Identifikation der Lösungen, die Transparenz ließ eine Kontrolle über Luft einschüsse und deren Vermeidung im Infusionssystem zu.

Das Vorhaben ist bei den europäischen Behörden (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials: EudraCT 2008-006135-12) und in dem internationalen Arbeitenregister (International Standard Randomised Controlled Trial Number: ISRCTN53154834) registriert. Die Arbeit ist von der Ethikkommission des Landes Berlin (Nr. EK 12 581/08) und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4034705) genehmigt worden.

3.2 Klinische Praxis

Die Arbeit wurde im Einklang mit den international anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Nach Sicherheitsfragen, die während der Studienzeit auftraten, kontrollierte ein unabhängiges Komitee des Datenmonitorings (IDMC) die Verteilung der schwerwiegenden unerwarteten Ereignisse (SAE) nach 28 Patientinnen. Die Kontrolle ergab keine Zweifel an der Sicherheit der Studie für die Patientinnen. Es wurde empfohlen, die Studie nach Plan fortzuführen. Die Rekrutierung der Patientinnen wurde in der Zeit des IDMC (07.02.2010 – 14.07.2010) gestoppt.

Insgesamt wurden 131 Patientinnen gescreent, die für eine Längslaparotomie bei primärem Ovarialkarzinom geplant waren. Insgesamt wurden von diesen Patientinnen 81 nicht in die Studie eingeschlossen. 63 Patientinnen erfüllten nicht die Ein- oder/und Ausschlusskriterien, 18 Patientinnen lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Insgesamt 50 Patientinnen wurden randomisiert und einer der beiden Studienarme zugeordnet. In die Gruppe der balancierten kristalloiden Lösung wurden 24 Patientinnen randomisiert und deren Daten statistisch ausgewertet. In die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung wurden 26 Patientinnen randomisiert. Zwei Patientinnen wurden vor Entblindung der Studie aus der statistischen Auswertung ausgenommen. In einem der beiden Fälle handelte es sich um ein primäres Siegelringzellkarzinom. Die weiterführende Therapie konnte nicht mit der eines Ovarialkarzinoms verglichen werden. In dem anderen Fall handelte es sich um Verletzungen des Studienprotokolls, die zum Ausschluss aus der Auswertung führten. Hierbei wurde die Studienmedikation nicht im Sinne des zielorientierten Hämodynamikprotokolls verabreicht. Nachfolgend werden anhand eines CONSORT-Flow-Diagramm das Screening, die Gruppeneinteilung und die Analysepopulation (Per-Protokoll) der Studie dargestellt.

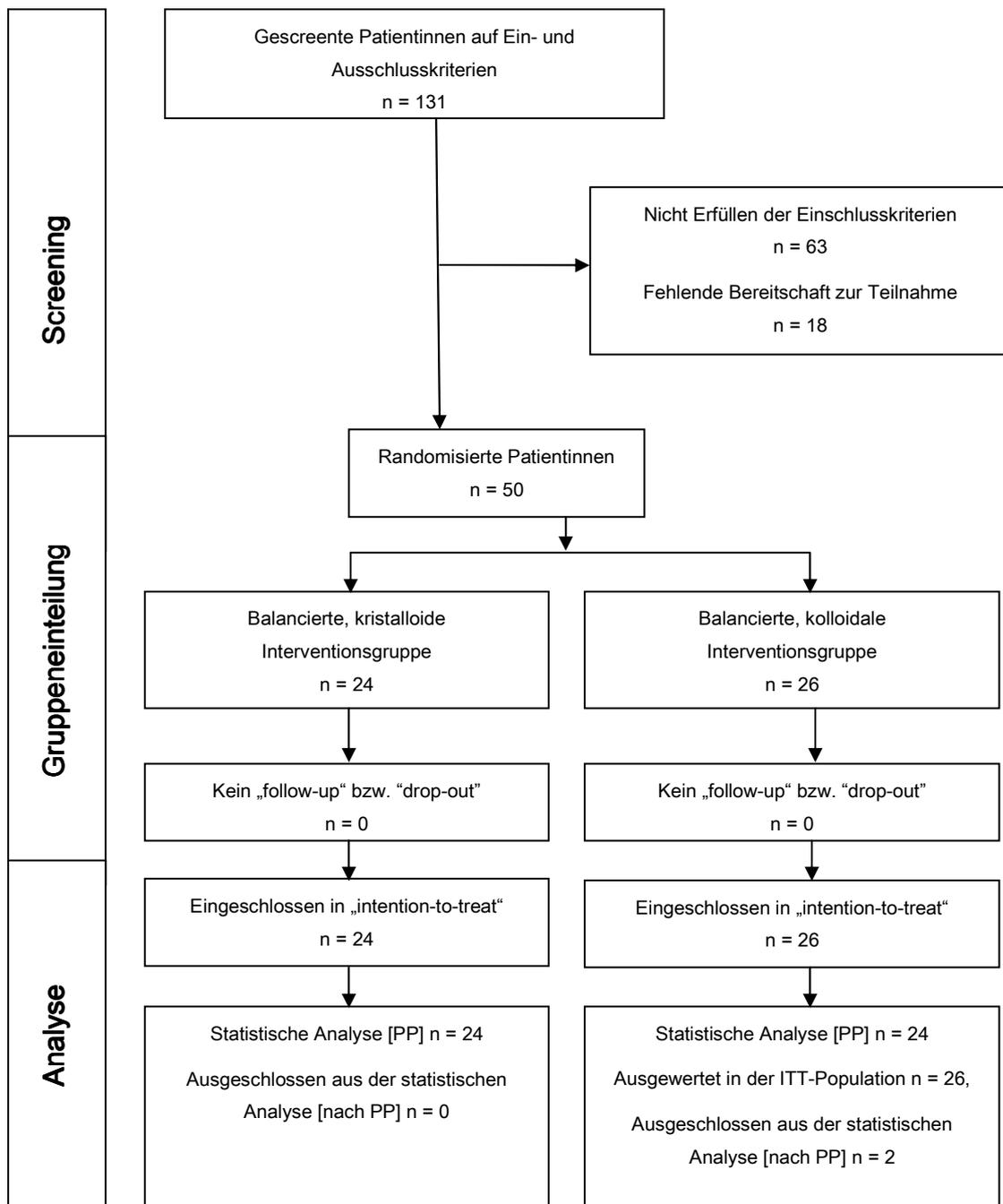


Abbildung 1: CONSORT-Flow-Diagramm

3.3 Rekrutierung der Patientinnen

Im Arbeitszeitraum Mai 2009 (erste Patientin, erste Visite) bis März 2011 (letzte Patientin, letzte Visite) wurden am Campus Charité Virchow Klinikum – Universitätsmedizin Berlin alle Patientinnen gescreent, bei denen eine elektive Längslaparotomie bei primärem Ovarialkarzinom geplant wurde.

Gemäß den im Studienprotokoll festgelegten Ausschlusskriterien wurden folgende Patientinnen nicht in die Arbeit eingeschlossen: 1) minderjährige Patientinnen, 2) schwangere oder stillende Patientinnen, 3) Patientinnen ohne Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung, 4) Patientinnen, die aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnungen in einer Anstalt untergebracht sind, 5) Patientinnen, die an einer schweren Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege leiden, 6) operierte Patientinnen an dem Ösophagus oder der oberen Luftwege innerhalb der letzten zwei Monate, 7) leberinsuffiziente Patientinnen gemäß einer Child B oder C Zirrhose oder einem MELD^[28]-Score >10, 8) Patientinnen nach oder während einer akuten Pankreatitis, 9) Patientinnen mit einer nachgewiesenen Koagulopathie (z. B. von Willebrand), 10) neurologisch und/oder psychiatrisch erkrankte Patientinnen, 11) Patientinnen mit einer unklaren Anamnese einer Alkoholkrankung, 12) Patientinnen mit dem klinischen Bild einer chronischen Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV), 13) Patientinnen mit dem Status nach der American Society of Anesthesiology größer als IV, 14) Patientinnen mit einer renalen Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl oder 150 µmol/l oder Abhängigkeit von Hämodialyse, 15) Patientinnen mit einem in der präoperativen Röntgen-Thorax-Aufnahme nachweislichen pulmonalen Ödem, 16) vorliegende Allergien gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen, 17) Patientinnen, die innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Arbeit eine intrakranielle Blutung erlitten, 18) Patientinnen mit einer Hyperkaliämie über 5,8 mmol/l und einer Hybernatriämie über 155 mmol/l, 19) Patientinnen, die an einer präoperativen Ileussyptomatik leiden, 20) Patientinnen mit einer anamnestisch bekannten Hypermagnesiämie, 21) anamnestisch bekannte metabolische Alkalose, 22) Patientinnen mit einem entgleisten Diabetes mellitus (Blutzucker > 300 mg/dl) bei Aufnahme.

3.4 Der klinische Behandlungspfad

Die Patientin durchläuft einen klinischen Behandlungspfad von der stationären Aufnahme bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Dieser Pfad ist interdisziplinär, interprofessionell, modular aufgebaut und umfasst alle Behandlungsschritte. Jedes Modul ist in Form einer Standard Operating Procedure (SOP) hinterlegt.

Die Implementierung eines jeden Moduls wird im Rahmen der Datenerhebung erfasst. Die Nicht-Implementierung führt nicht zu einer Protokollverletzung im Sinne der Studie, da die einzelnen Module nicht Bestandteil der Untersuchung sind. Im Gegensatz dazu ist das intraoperative Hämodynamikprotokoll als Teil der Studie (unter: „Hämodynamisches Management nach Etablierung der ösophagealen Doppler-Sonde“) aufzufassen. Es stellt die methodische Grundlage zur Steuerung der Volumentherapie dar. Schwere Protokollverletzungen können zum Ausschluss aus der Studie führen.

Die Patientinnen wurden am Vortag der Operation auf Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Anschließend wurden sie über die möglichen Risiken der Studie und deren möglichen Benefit aufgeklärt. Nach mündlicher wie schriftlicher Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurden die Patientinnen in einen Studienarm randomisiert und anhand des Vorliegens von Aszites („Ja“ oder „Nein“) stratifiziert.

Die Nüchternheitszeit betrug sechs Stunden präoperativ für feste Nahrung und zwei Stunden für Wasser. Eine Prämedikation mit Midazolam 3,75 – 7,5 mg erfolgte 30 Minuten vor Narkoseeinleitung. Nachdem die Krankenhauscheckliste abgearbeitet wurde und die Identität, die Einwilligung sowohl in die Narkose, in die Studie als auch in die Operation kontrolliert wurde, begann der Anschluss an das nichtinvasive Monitoring wie Blutdruckmessung, EKG und Oxymetrie.

Nach Anlage eines 18 Gauge peripheren Venenkatheters wurde die prophylaktische antimikrobielle Therapie mit 1,5 gr Cefuroxim und 0,5 gr Metronidazol eingeleitet. Anschließend wurde unter streng sterilen Bedingungen der Periduralkatheter angelegt. Hierüber wurde, nach Ausschluss einer intrathekalen oder intravasalen Lage über eine Testdosis, ein Bolus (Ropivacain 0,2 % / Sufentanil 1 µg/ml) von 8 bis 10 ml verabreicht und anschließend mit demselbem Medikamentenansatz eine Basallauftrate von 6 ml/h eingestellt. Die Narkoseinduktion erfolgte mit 1 – 3 mg/kg Körpergewicht Propofol und die Analgesie mit 1 – 2 µg/kg Körpergewicht Fentanyl.

Je nach Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) wurde eine Narkoseaufrechterhaltung mit total intravenöser Anästhesie (TIVA) 6 – 10 mg/kg Körpergewicht Propofol oder eine balancierte Anästhesie mit Sevoflurane gewählt. Für zusätzliche Analgesie, je nach klinischem Erscheinungsbild, wurde Remifentanyl mit 0,05 – 0,3 µg/kg Körpergewicht/min gewählt.

Die Narkosetiefe wurde, neben dem klinischen Aspekt, mittels Bispectral Index (BIS) mit einem Zielwert von 40 bis 55 überwacht. Die Muskelrelaxierung wurde durch Gabe 0,6 mg/kg Körpergewicht Rocuronium erzielt. Der Grad der Relaxierung wurde mithilfe der Relaxometrie überwacht und gegebenenfalls angepasst.

Nach Intubation mit einem Magill-Tubus der Größe 7,0 – 7,5 Charrière wurde eine druckkontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 bis 8 ml/kg Körpergewicht gewählt. Das endexpiratorische Kohlenstoffdioxid (etCO₂) wurde kontinuierlich überwacht mit einem Zielwert von 35 bis 38 mmHg. Der inspiratorische Spitzendruck (PIP) wurde der Atemfrequenz von 12/min angepasst. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration wurde mit 1:2 gewählt mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 bis 10 H₂O. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) wurde mit 0,5 gewählt. Regelmäßige Blutgasanalysen wurden alle 30 Minuten abgenommen. Falls erforderlich, wurden die Ventilationseinstellungen angepasst.

Für die Gewährleistung sowohl einer kontinuierlichen Blutdruckmessung als auch der kontinuierlichen Messung des zentralen Venendrucks erfolgte die Anlage eines arteriellen und zentralvenösen Katheters. Zusätzlich wurde eine Magensonde angelegt. Um die adäquate Volumengabe zu gewährleisten, wurde stets zusätzlich ein 14 Gauge großer peripherer Venenkatheter inklusive eines Wärmesystems (Hotline[®]) angelegt. Um das Auskühlen der Patientinnen zu vermeiden, wurde eine Warmluftmatte verwendet. Für die Infusion der Narkotika wurde eine balancierte kristalloide Infusion mit einer Laufrate von 3 bis 5 ml/kg Körpergewicht/h gewählt.

3.5 Der Ösophagusdoppler

Der Österreicher Christian Doppler entdeckte den Dopplereffekt erstmalig 1842. Der Dopplereffekt beschreibt die Veränderung von wahrgenommenen oder gemessenen Frequenzen jeder Art, während sich die Quelle und der Beobachter einander nähern oder voneinander entfernen, sich also relativ zueinander bewegen. Bewegt sich der Beobachter zur Quelle hin, so erhöht sich die vom Beobachter wahrgenommene Frequenz, entfernt sich der Beobachter von der Quelle, so verringert sich diese Frequenz. Man unterscheidet hierbei zwischen fünf verschiedenen Größen:

- 1) v = Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen
- 2) c = Geschwindigkeit der Ultraschallwellen durch das Gewebe
(Gewebskonstante)
- 3) f_D = Verschiebung der Dopplerfrequenz
- 4) f_T = Übertragende Ultraschallfrequenz
- 5) $\cos\theta$ = Winkel der Beschallung zwischen Schallstrahl und Blutfluss

Hieraus ergibt sich die Formel: $v = c * f_D / 2f_T * \cos\theta$

Um ein befriedigendes Dopplerergebnis zu erreichen, sollten $\cos\theta$ nahezu 0° sein, sodass das Ultraschallbündel möglichst parallel zum Blutfluss ist. Hierbei muss man die Gefäßwand als Barriere für eine reine Signalantwort betrachten. Ist der Winkel zur Gefäßwand zu schmal, so ist die Signalantwort auf die Gefäßwand selbst sehr hoch, auf den Blutfluss im Lumen des Gefäßes jedoch sehr niedrig. Um diesen Störeffekt zu umgehen, ist ein Winkel von $< 30^\circ$ zu vermeiden und ein Winkel von 45° bis 60° anzustreben.^[29]

Der Ultraschallmonitor CardioQ-ODM™ von Deltex Medical Limited (Chichester, Großbritannien), der in dieser Arbeit verwendet wurde, beinhaltet eine Sonde (DP12, Deltex Medical, Chichester, Großbritannien), die von der Spitze aus kontinuierlich Ultraschallwellen abgibt. Ein Empfänger, in der Spitze der Ösophagussonde befindlich, empfängt die Ultraschallwellen, die von dem Blutfluss reflektiert werden. Die roten Blutkörperchen formieren sich im Blutstrom rollenartig aneinander. Diese haben eine andere Dichte als das umgebende Plasma. Dieser Dichtegrad wird als ‚akustischer Spiegel‘ im Ultraschall wiedergegeben.

Der Ösophagus-Dopplermonitor rechnet aus diesem gemessenen Fluss das totale linksventrikuläre Schlagvolumen über ein Nomogramm um.^[30] Diese Methode konnte bereits in vielen Studien untersucht und angewendet werden und mit der weitverbreiteten Thermodilutionstechnik verglichen werden.^[29,31-56]

In der folgenden Abbildung sieht man die korrekte Platzierung der Ösophagussonde. Sie wird entweder oral oder nasal eingeführt. Da die Sonde jedoch eine gewisse Härte besitzt, empfiehlt es sich, die Platzierung von oral vorzunehmen. Da die Sonde in dieser Arbeit bei Patientinnen mit einer großen Bauchoperation verwendet wurde, wurde ebenfalls eine Nasensonde platziert, ohne dass sich auffällige Wechselwirkungen zeigten.

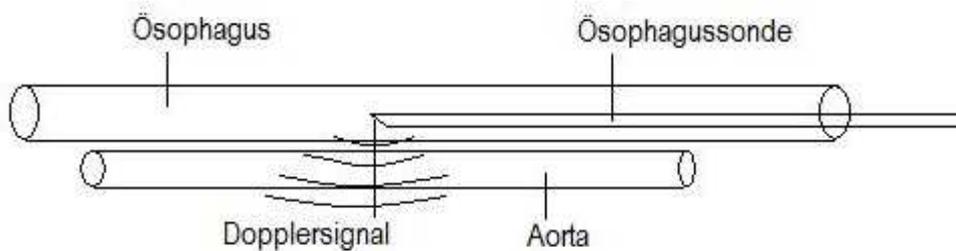


Abbildung 2: Skizze einer Ösophagus-Dopplersonde

Um die Berechnung des Herzzeitvolumens anhand des Ösophagusdopplers darstellen zu können, hilft eine schematische Erläuterung des Geschwindigkeit/Zeit-Verhältnisses und der dazugehörigen Kurve (Abb. 3).

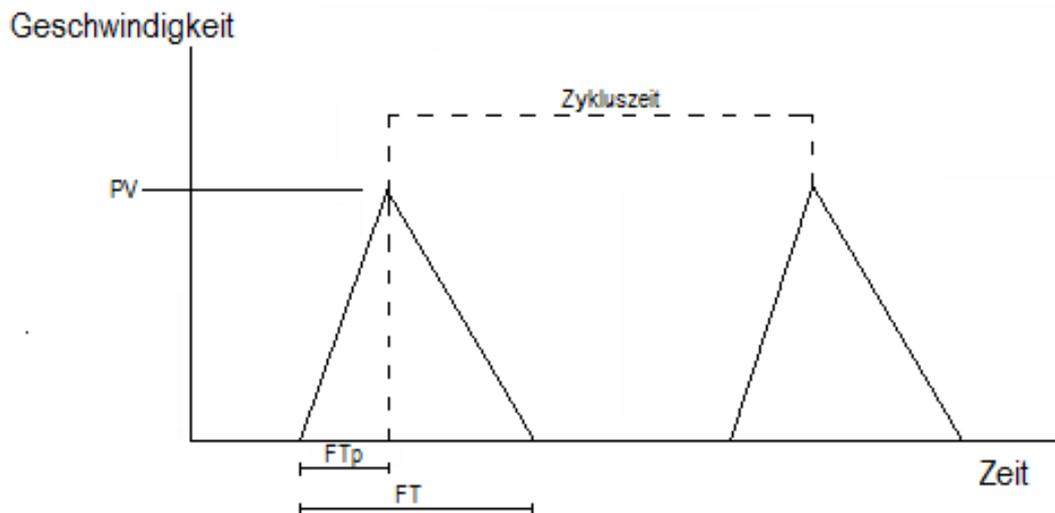


Abbildung 3: Geschwindigkeit/Zeit-Verhältnis

PV (Peak velocity oder „Spitzengeschwindigkeit“), die während der Systole gemessen wird, in cm/s; FT (Flowtime oder „Flusszeit“) ist die Geschwindigkeit, die während des systolisch aortalen Blutflusses gemessen wird in ms; FTp (Flowtime to peak oder „Flussgeschwindigkeit bis zum Erreichen von deren Maximum“) wird von Beginn der Systole bis zur Spitzenflussgeschwindigkeit während der Systole in ms gemessen; Cycle Time (oder „Zykluszeit“) ist die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgend gemessenen Spitzengeschwindigkeiten in ms.^[57]

Die maximal gemessene Fläche der aortalen Flussgeschwindigkeit repräsentiert die Auswurfstrecke. Wird angenommen, dass sich die roten Blutkörperchen zu diesem Zeitpunkt mit maximaler Geschwindigkeit bewegen und dass der aortale Lumendurchmesser während der Systole unverändert bleibt, so ergibt sich das Herzschlagvolumen, indem die Auswurfstrecke (stroke distance) mit dem systolisch aortalen Lumendurchmesser multipliziert wird.^[58] Der aortale Durchmesser wird hierbei mittels Eingabe von Alter, Gewicht und Größe berechnet. Hierzu bedient man sich eines Nomograms, welches von Mervyn Singer entwickelt wurde.^[30] Das Herzzeitvolumen oder „cardiac output“ kann nun mittels Herzfrequenz und Herzschlagvolumen berechnet werden:

Herzzeitvolumen = Herzfrequenz × Herzschlagvolumen

3.6 Hämodynamikprotokoll

Die Gabe der Studienmedikation wurde nach Einleitung der Allgemeinanästhesie, nach Anlage der arteriellen Blutdruckmessung, nach Anlage des zentralvenösen Katheters und nach optimaler Platzierung der Ösophagussonde eingeleitet. Beendet wurde die Messung nach Ende der Operation (letzte Naht, kurz vor der Extubation). Die hämodynamische Messung wurde sowohl vor als auch nach jeder Bolusgabe des Studienmedikaments erhoben. Messungen wurden ebenfalls bei hämodynamischen Veränderungen wie Blutdruckabfall/-Anstieg oder Herzfrequenzanstieg/-Abfall oder spätestens alle 15 Minuten erhoben. Nach der erstmaligen Gabe von 200 ml Bolus Studienmedikation wurde das Schlagvolumen mittels Ösophagusdoppler ermittelt. Stieg hierbei das Schlagvolumen um weniger als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Bolusgabe an, wurde von einer weiteren Bolusgabe der Studienmedikation abgesehen. Stieg das Schlagvolumen nach Bolusgabe jedoch um mehr als 10 % an, erfolgte eine erneute Bolusgabe der Studienmedikation von 200 ml. Dieser Kreislauf wurde solange wiederholt, bis es zu keinem Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10 % kam. Dieser Algorithmus wurde bis zum Ende der Operation weiter fortgeführt.

Um eine hämodynamische Instabilität wie bei starker Blutung während der Operation zu vermeiden, wurde, wenn der Volumenalgorithmus wie beschrieben nicht effektiv genug war, der Bolus um 200 ml erhöht. Das heißt, wenn die korrigierte Flusszeit (FTc) kleiner als 300 ms war, wurden 400 ml Bolusgaben verabreicht. Bei Erreichen der maximalen Tagesdosis von 50 ml/kg Körpergewicht an Studienmedikation wurde der Volumenalgorithmus mittels Fresh Frozen Plasma fortgesetzt. Der Algorithmus sieht ebenfalls vor, dass es bei Absinken des mittleren arteriellen Drucks (MAP) unter 70 mmHg zu einem Einsatz von positiv inotropen Substanzen kommt, insbesondere wenn der Herzindex (CI) bei ausbleibendem Anstieg des Schlagvolumens unter weiterer Volumengabe unter 2.5 l/min/m^2 blieb (siehe Abb. 4).

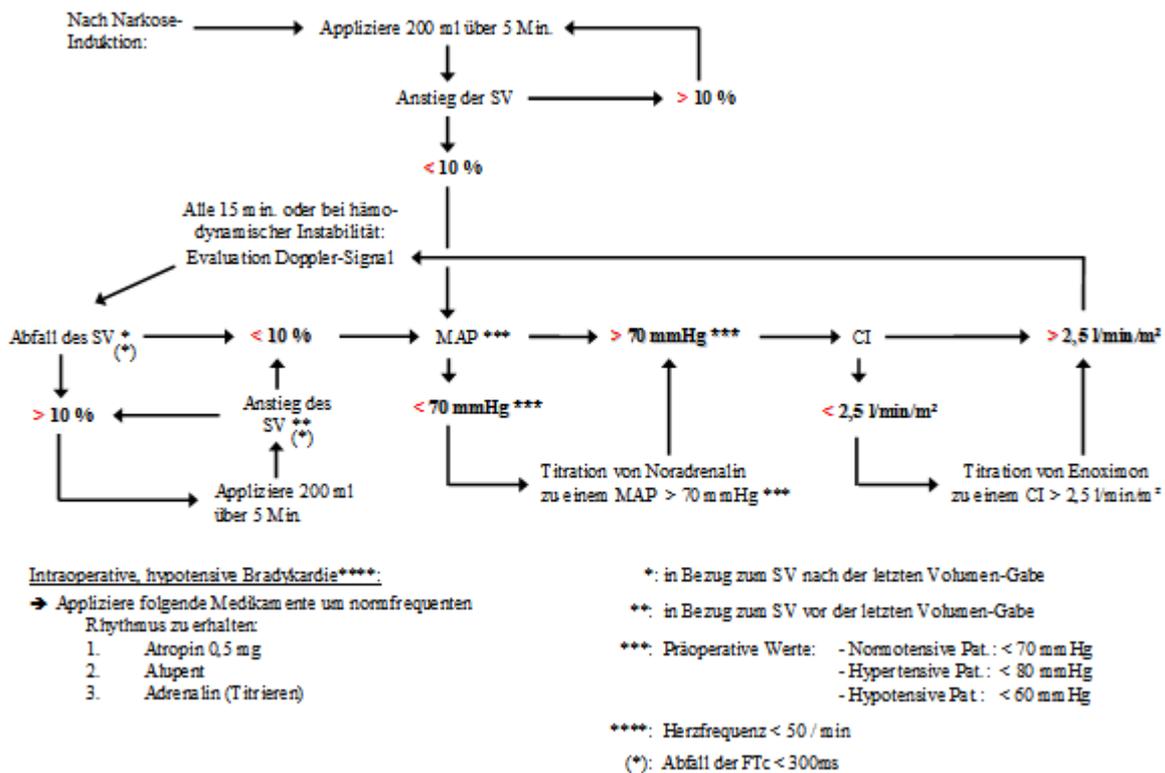


Abbildung 4: Algorithmus für die intraoperative Steuerung der Studienmedikation und der Hämodynamiktherapie (nach Feldheiser, A. et al.^[59])

3.7 Statistische Analyse

Die folgenden Ergebnisse wurden entsprechend der Skalierung der Daten und nach Prüfen der Verteilungen auf Normalität als Median [25 % bzw. 75 % Perzentile] oder Häufigkeiten [%] angegeben. Sämtliche Tests wurden wegen der geringen Stichprobenumfänge, Abweichungen von der Normalverteilung, Unbalanciertheit oder nur spärlich besetzten Kontingenztafeln nichtparametrisch und als exakte Tests verwendet.

Die kontinuierlichen Merkmale wurden auf Unterschiede zwischen den (unabhängigen) Gruppen mittels des nicht-parametrischen, exakten Mann-Whitney-Tests getestet. Kategoriale Merkmale oder Häufigkeiten wurden mittels des exakten Mantel-Haenszel-Tests (für Rangkategorien wie ASA und NYHA) oder des exakten Chi-Quadrat-Tests (für nominale Daten) getestet.

Die zu untersuchenden klinischen „Outcome-Daten“, welche stets in einem bestimmten Zeitintervall zu sehen sind und somit einen Verlauf darstellen, wurden mithilfe einer

nicht-parametrischen multivariaten Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design ausgewertet (1. [unabhängiger] Faktor: Gruppe und 2. [abhängiger] Faktor: Zeit).

In der nichtparametrischen longitudinalen Analyse werden folgende Hypothesen getestet:

1. Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit)?
2. Gibt es systematische Änderungen in der Zeit (über die Gruppen)?
3. Sind Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit feststellbar, das heißt, sind mögliche Gruppenunterschiede in speziellen Zeitabschnitten besonders ausgeprägt bzw. ändern sich mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Zeit?
4. Sind systematische Änderungen in der Zeit in jeder Gruppe einzeln festzustellen?

Ist der Ausgangswert der (wiederholten) Messungen (Baseline) für die nachfolgenden Werte von Bedeutung, so schließt sich an die obige Analyse mit den Hypothesen 1 bis 4 eine multivariate, nichtparametrische Kovarianzanalyse für wiederholte Messungen mit der Baseline als Kovariate an. Darin werden die auf die Baseline adjustierten Werte in Hinblick auf die gleichen ersten drei Hypothesen [Gruppe, Zeit, Wechselwirkungen] und der Einfluss der Kovariaten geprüft.

Es wurden Post-hoc-Analysen durchgeführt, um festzustellen, welche Parameter sich spezifisch in den beiden Gruppen zu definierten Zeitpunkten unterscheiden. Hierzu wurde der exakte Mann-Whitney-Test verwendet.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die erzielten p-Werte für alle Endpunkte verstehen sich als explorativ, das heißt, sie lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus diesem Grunde erfolgte auch keine α -Adjustierung für multiples Testen. Die folgenden Ergebnisse verstehen sich deshalb als die einer explorativen Datenanalyse.

Alle Punkte in den Grafiken stellen einen bestimmten Zeitpunkt dar, an dem die einzelnen Parameter miteinander verglichen wurden, stets die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung gegen die der balancierten kristalloiden Lösung.

Als Analysepopulation in den bisher beschriebenen Analysen diente die Per-Protokoll-Population (PP) mit je 24 Patientinnen pro Gruppe. Zur Analyse einiger Parameter der postoperativen Daten (siehe Kap. 4.8) wurden alle 50 randomisierten Patientinnen herangezogen (ITT-Population).

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels IBM© SPSS© Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., und SAS, Version 9.1, Copyright© by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, durchgeführt und die Graphen mittels des Programms R, Version 3.0.1 erstellt (The R Project for Statistical Computing – www.r-project.org).

4. Ergebnis

4.1 Vorbemerkung

Die in den Kapiteln 4.2 bis 4.7 ermittelten Ergebnisse werden als Median (25 %, 75 % Quartile) oder als n-Anzahl (%) der Patientinnen angegeben. Der berechnete p-Wert wurde mittels exaktem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige Gruppen und kontinuierliche Variablen (#), mittels exaktem Mantel-Haenszel-Test für Scores mit Schweregradabstufungen (§) oder mittels exaktem Chi-Quadrat-Test für nominale Daten (\$) berechnet. Als Analysepopulation diente die Per-Protokoll-Population (PP) mit je 24 Patientinnen pro Gruppe.

4.2 Demografische Daten und Basischarakteristika der Studienpatientinnen

In der folgenden Tabelle wird die Verteilung der einzelnen Basischarakteristika in den beiden Gruppen wie Alter, BMI, ASA, Dauermedikation, Scores zur Erhebung psychosozialer Aspekte, präoperative Nüchternheitszeit und bestehende arterielle Hypertonie dargestellt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede dieser Charakteristika im Gruppenvergleich gab (Tab. 2 und 3).

Tabelle 2: Verteilung der anästhesiologischen Charakteristika und Grunderkrankungen sowie Dauermedikationen in den beiden Gruppen

Patientinnencharakteristika	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Alter (in Jahren)	52.5 (45.5; 58.8)	58 (48.8; 65)	# 0,107
Patientinnen älter als 65 Jahre, n (%)	3 (12.5)	7 (29.2)	\$ 0,286
Body mass index (kg/m ²)	23.9 (20.8; 27.7)	25.8 (24.2; 31.6)	# 0,153
American Society of Anesthesiology (ASA)			
ASA physischer Status Grad I, n (%)	2 (8.3)	2 (8.3)	§ 0,820
ASA physischer Status Grad II, n (%)	11 (45.8)	13 (54.2)	
ASA physischer Status Grad III, n (%)	11 (45.8)	9 (37.5)	
Postoperative nausea and vomiting (PONV)			
PONV-Score I, n (%)	3 (12.5)	1 (4.2)	§ 0,760
PONV-Score II, n (%)	4 (16.7)	4 (16.7)	
PONV-Score III, n (%)	8 (33.3)	11 (45.8)	
PONV-Score IV, n (%)	9 (37.5)	8 (33.3)	
Metabolic Equivalent of Task Activity (MET) Score	4 (3; 4)	4 (4; 5)	# 0,182
Vorbestehender arterieller Hypertonus, n (%)	7 (29.2)	10 (41.7)	\$ 0,547
Dauermedikation			
Beta-Blocker, n (%)	5 (20.8)	5 (20.8)	\$ 1,000
Angiotensin-Conversionsenzym-Hemmer, n (%)	4 (16.7)	3 (12.5)	\$ 1,000
Angiotensin Typ 1 Rezeptor Antagonisten, n (%)	0 (0)	3 (12.5)	\$ 0,234
Statine, n (%)	3 (12.5)	3 (12.5)	\$ 1,000
Andere Medikamente, n (%)	5 (20.8)	4 (16.7)	\$ 1,000

Tabelle 3: Verteilung der perioperativen, anästhesiologisch relevanten Scores in den beiden Gruppen

Patientinnencharakteristika	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)	0.5 (0; 2.0)	2.0 (0; 3.0)	# 0.367
Health status EQ-5D of the EuroQol group			
EQ-5D Teil 1 Score	1.0 (0; 3.0)	1.0 (0; 2.0)	# 0.497
EQ-5D Teil 2 Score	60 (50; 85)	67,5 (50; 80)	# 0.746
Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IATL)	8 (8; 8)	8 (8; 8)	# 0.489
Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	# 0.489
Geriatrische Depressionsskala (GDS)	2 (1; 3)	1 (0, 3.8)	# 0.233
Hamilton Depressionsskala	1 (1; 6)	2 (1, 4)	# 0.785
Mini Mental Status Examination (MMSE)	30 (30; 30)	30 (29.3; 30)	# 0.675
Charlson Komorbiditäts-Index	6 (6; 6)	6 (6; 6)	# 1.000
AKE - Screening für Mangelernährung	4 (2; 5)	4 (2; 5)	# 0.842
Nutritional Risk Screening (NRS)	2 (2; 4)	2 (2; 3.3)	# 0.924
Präoperative Nüchternheit für klare Flüssigkeit (min)	720 (360; 940)	638 (495; 810)	# 0.451
Präoperative Nüchternheit für feste Nahrung (min)	1298 (889;1515)	1290 (1140; 1440)	# 0.704

4.3 Beschreibende Daten der Studienmedikation

4.3.1 Vorbemerkung

In den folgenden Grafiken wird gezeigt, wie sich die Charakteristika der Gabe der Studienmedikation im Gruppenvergleich unterscheiden.

4.3.2 Verabreichte Studienmedikation relativiert zur Maximaldosis

Abbildung 5 zeigt die Mengen der intravenös verabreichten Studienmedikationen innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus. Sie waren in der balancierten kristalloiden Gruppe höher als in der balancierten kolloidalen Gruppe. Der Median stellt sich zwar für beide Gruppen mit 100 % dar, jedoch sind die Unterschiede in Anbetracht der zu vergleichenden Verteilungen zu sehen. Es fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,049 für den Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die verabreichten Mengen der Studienmedikamente (siehe Abb. 5).

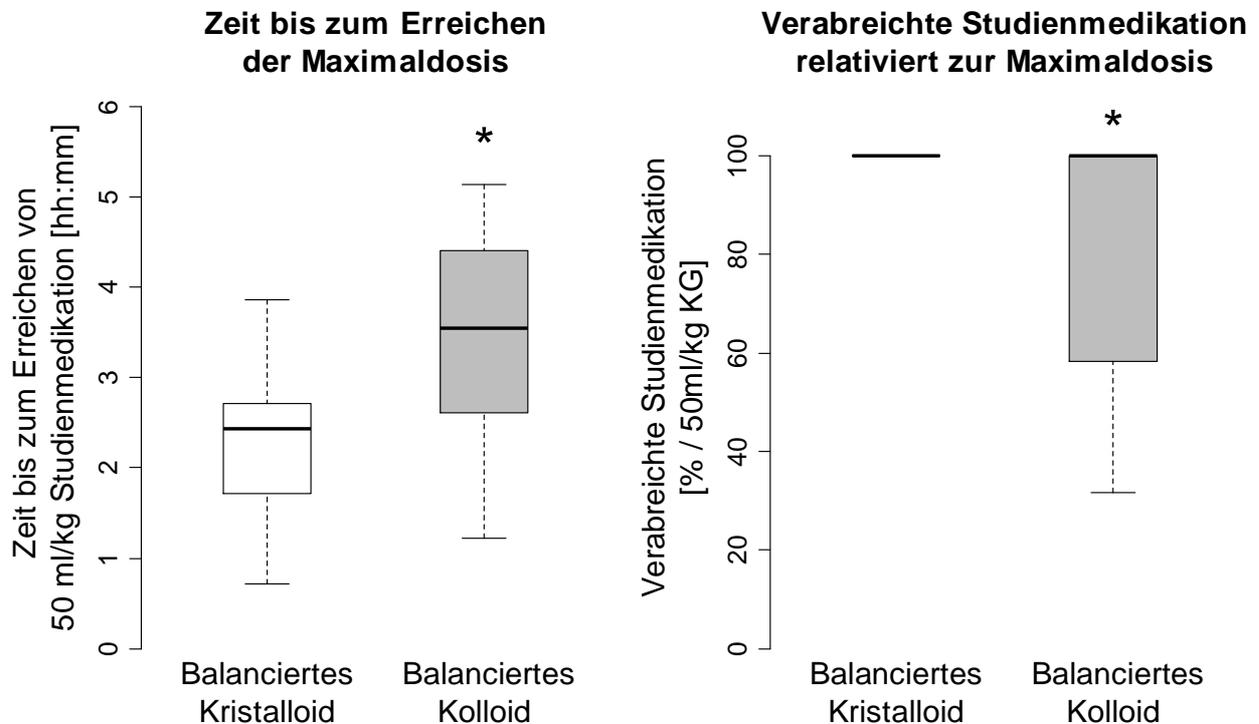


Abbildung 5: Zeit bis zum Erreichen der Maximaldosis und verabreichte Studienmedikation relativiert zur Maximaldosis

4.3.3 Zeit bis zum Erreichen der Maximaldosis

Die Zeiten bis zum Erreichen der Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht der Studienmedikationen innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus waren in der balancierten kristalloiden Gruppe mit 2:26 Stunden (1:39 h, 2:45 h) kürzer als in der balancierten kolloidalen Gruppe mit 3:33 Stunden (2:25 h, 4:26 h). Es fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,006 für den Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die Zeiten bis zum Erreichen der Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht der Studienmedikationen.

4.3.4 Anteil der Patientinnen mit Erreichen der Maximaldosis

Die Anteile der Patientinnen, bei denen die Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht der Studienmedikationen innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus gegeben wurde, waren in der balancierten kristalloiden Gruppe 22 von 24 Patientinnen (91,7 %) und in der balancierten kolloidalen Gruppe waren es 15 von 24 Patientinnen (62,5 %). Es fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,036 für den Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die Anteile der Patientinnen, denen die Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht der Studienmedikationen verabreicht wurde.

4.3.5 Menge der verabreichten Studienmedikation im Zeitverlauf

In folgender Abbildung 6 zeigt sich, dass die verbrauchte Menge an Studienmedikation im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. Da es kumulative Werte sind, findet sich in beiden Gruppen ein Anstieg der verbrauchten Menge an Studienmedikation über den Operationsverlauf hinweg, ohne dass sich eine Wechselwirkung zwischen den Gruppen über die Zeit hinweg zeigte.

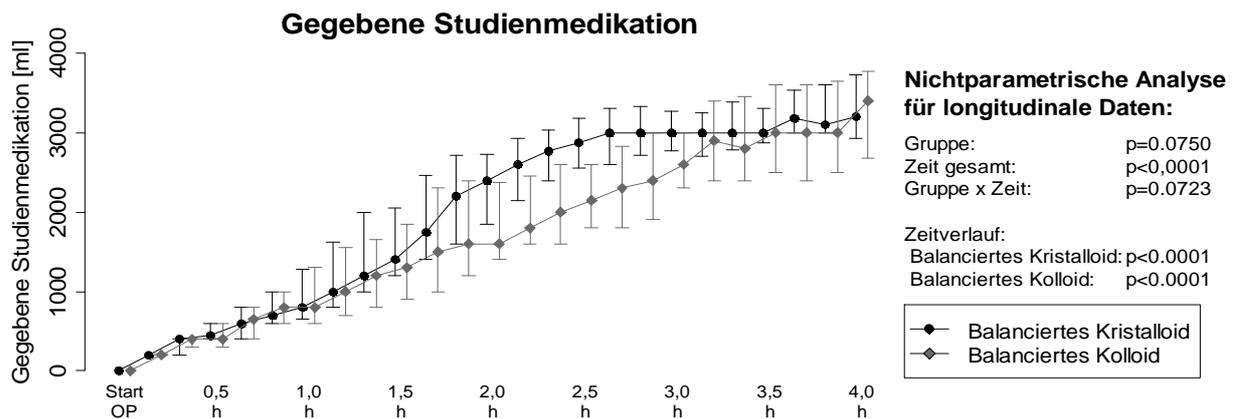


Abbildung 6: Innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus gegebene Menge an Studienmedikation über den Zeitverlauf der Operation hinweg

4.3.6 Daten der durchgeführten Transfusionen an FFP

In Abbildung 7 zeigt sich, dass die Transfusionsmenge von FFP im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich war. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,0034. In beiden Gruppen findet sich ein Anstieg der Transfusionsmenge an FFP über den Operationsverlauf hinweg. Der Gruppenunterschied war zum Ende der Operation deutlicher, das wird durch eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit ausgedrückt.

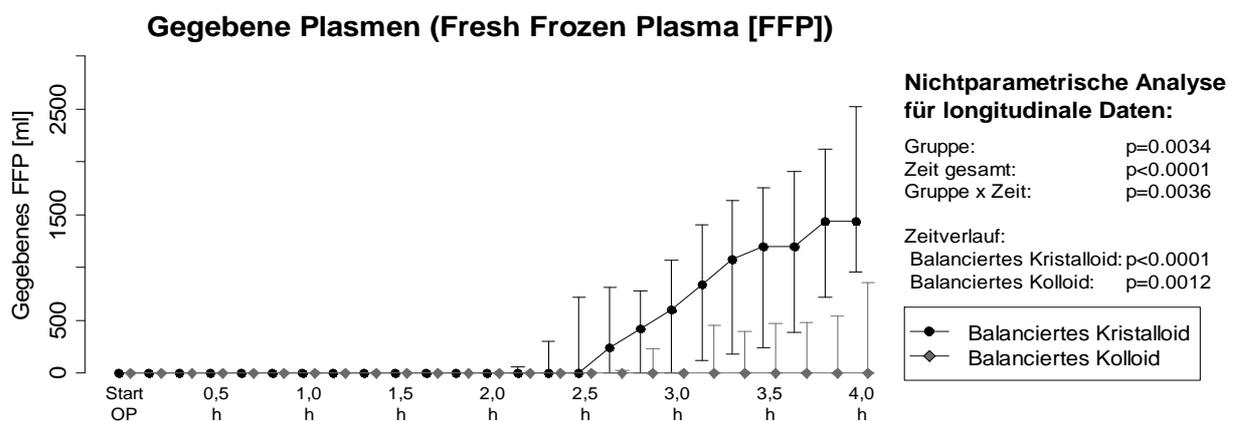


Abbildung 7: Innerhalb des Hämodynamik-Algorithmus gegebene Menge an Plasmen

4.3.7 Menge der gesamten Infusion innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus

In Abbildung 8 zeigt sich, dass die gesamte Menge an intravenös gegebener Lösung innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich war. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,0164. Insgesamt ist eine systematische Zunahme der Volumina über die Zeit feststellbar ($p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigte sich eine Wechselwirkung des Gruppeneffekts mit der Zeit, sodass sich nach initial geringem Unterschied im zeitlichen Verlauf der Operation dieser Unterschied vergrößerte. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,0033 für die Wechselwirkung zwischen Gruppen und Zeit.

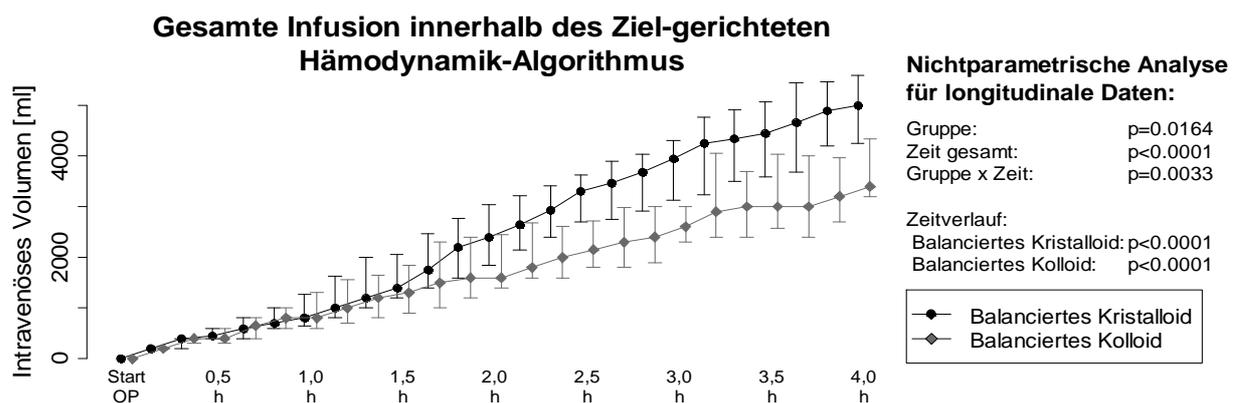


Abbildung 8: Menge der gesamten intravenös gegebenen Lösungen innerhalb des zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus

4.3.8 Menge der Transfusion von FFP im Gruppenvergleich unabhängig von der Zeit

In Tabelle 4 zeigt sich, dass es einen signifikanten Unterschied der transfundierten Menge an FFP im Gruppenvergleich gibt. Die vorzeitige Gabe an FFP vor Verbrauch der maximalen Menge an Studienmedikation von 50 ml/kg Körpergewicht unterscheidet sich nicht signifikant in den Gruppen.

Tabelle 4: Beschreibende Daten der Transfusion

Beschreibende Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Transfusion von Fresh-Frozen-Plasma-Einheiten (FFP)	6 (4; 13)	3.5 (0; 6)	# 0,035
Patientinnen mit Transfusion von FFP, n (%)	22 (91.7)	15 (62.5)	\$ 0,036
Vorzeitige Gabe von FFP, n (%)	3 (12.5)	0 (0)	§ 0,234

4.4 Basisinfusion von kristalloider Lösung während der Operation

Tabelle 5 zeigt, dass die Dauerinfusion von kristalloider Lösung während der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war.

Tabelle 5: Beschreibende Daten der intraoperativen Basisinfusion

Beschreibende Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Kristalloide - Infusion als „baseline“ (ml)	1000 (850; 1787)	1000 (875; 1495)	# 0,822
Kristalloide - Infusion als „baseline“ (ml/kg/h)	3.3 (2.4; 7.7)	3.4 (2.4; 5.1)	# 0,981

4.5 Intraoperativer Blutverlust

In Abbildung 9 zeigt sich, dass der intraoperative Blutverlust im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. Insgesamt ist eine systematische Zunahme des Blutverlustes über die Zeit feststellbar ($p < 0,0001$).

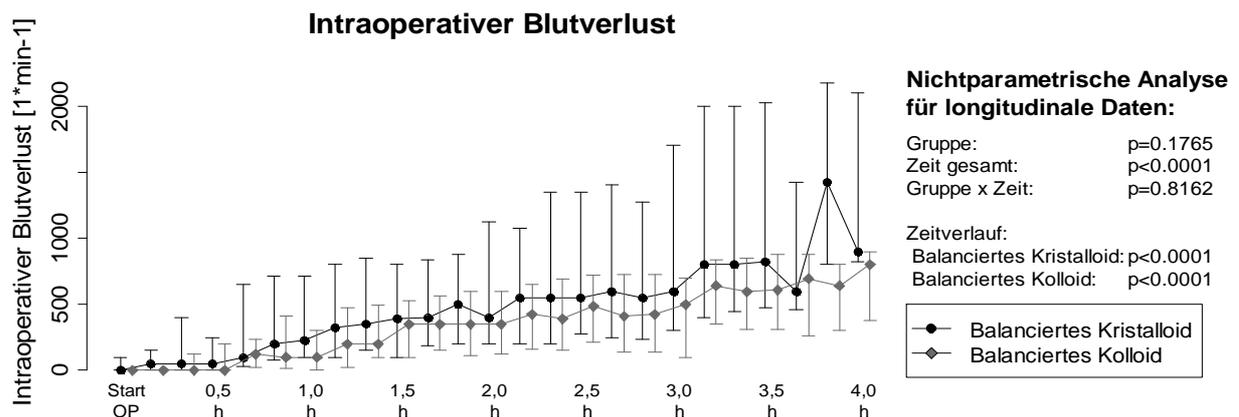


Abbildung 9: Intraoperativer Blutverlust

4.6 Hämodynamikdaten bei Erreichen der Maximaldosis der Studienmedikation oder am Operationsende bei Nicht-Ausschöpfen der Maximaldosierung

In der folgenden Tabelle zeigt sich, dass das Schlagvolumen zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich war. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,008. Ebenso zeigt sich das Herzminutenvolumen zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,002. Ein weiterer Unterschied zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe zeigt sich im systemischen Gefäßwiderstand. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von $< 0,001$ (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Hämodynamikdaten bei Erreichen der Maximaldosis der Studienmedikation oder am Operationsende bei Nicht-Ausschöpfen der Maximaldosierung

Hämodynamikdaten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Herzfrequenz (1*min ⁻¹)	78 (56; 88)	76 (67; 88)	# 0,929
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	62 (50; 67)	59 (43; 67)	# 0,450
Noradrenalinverbrauch (µg*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	0.10 (0.04; 0.15)	0.11 (0.02; 0.20)	# 0,740
Schlagvolumen (ml)	70 (45; 89)	95 (67; 117)	# 0,008
Herzminutenvolumen (l/min)	4.7 (3.8; 6.1)	6.7 (5.4; 8.3)	# 0,002
“Corrected Flow Time” korrigierte, systolische Flusszeit (ms)	337 (260; 371)	368 (305; 400)	# 0,059
Systemischer Gefäßwiderstand (dyne*s*cm ⁻⁵)	1048 (897; 1253)	687 (562; 872)	# <0,001

4.7 Intraoperative Zeitverläufe der Hämodynamik-Parameter

4.7.1 Vorbemerkung

Die folgenden Abbildungen stellen Unterschiede der Hämodynamik-Parameter über die Zeit, innerhalb einer Gruppe und im Gruppenvergleich dar. Es werden systematische Veränderungen der Hämodynamik-Parameter im Gruppenvergleich dargestellt.

4.7.2 Veränderung der Herzfrequenz im zeitlichen Operationsverlauf

In Abbildung 10 zeigt sich, dass die Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. In beiden Gruppen findet sich ein Anstieg der Herzfrequenz über den Operationsverlauf hinweg, ohne dass sich eine Wechselwirkung über die Zeit zeigte.

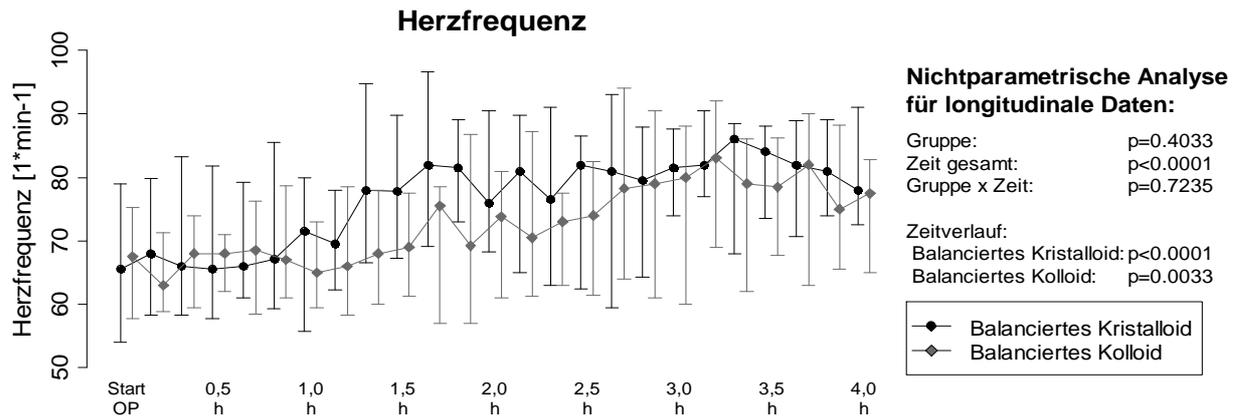


Abbildung 10: Die intraoperative Herzfrequenz über die Zeit für die balancierte kristalloide und die balancierte kolloidale Gruppe

4.7.3 Veränderung des mittleren arteriellen Drucks im zeitlichen Operationsverlauf

Abbildung 11 zeigt, dass der mittlere arterielle Druck im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. In beiden Gruppen findet kein Anstieg oder Abfall des mittleren arteriellen Drucks über den Operationsverlauf hinweg statt.

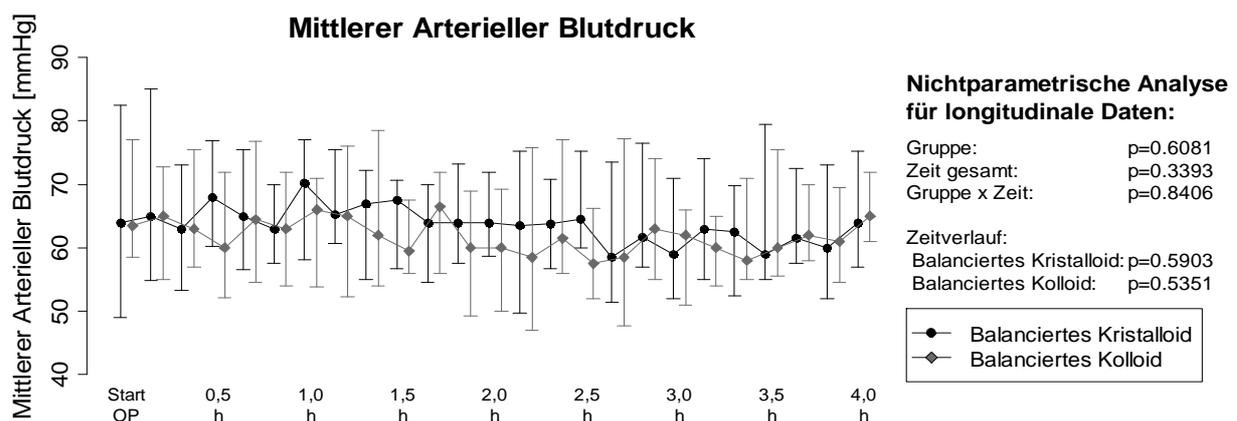


Abbildung 11: Mittlerer arterieller Blutdruck über die Zeit

4.7.4 Veränderung des zentralen Venendrucks im zeitlichen Operationsverlauf

Abbildung 12 zeigt, dass der zentrale Venendruck im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. In beiden Gruppen findet kein Anstieg oder Abfall des zentralen Venendrucks über den Operationsverlauf hinweg statt.

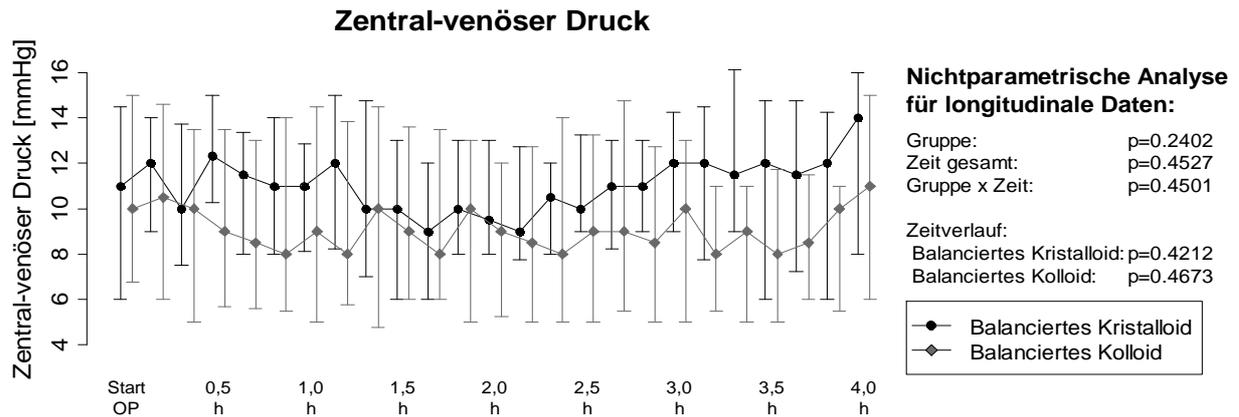


Abbildung 12: Zentraler Venendruck über die Zeit

4.7.5 Noradrenalinverbrauch im zeitlichen Operationsverlauf

Abbildung 13 zeigt, dass die verabreichte Menge an Noradrenalin/kg Körpergewicht/min im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe nicht unterschiedlich war. In beiden Gruppen findet sich ein Anstieg der verabreichten Menge an Noradrenalin pro kg Körpergewicht/min über den Operationsverlauf hinweg, ohne dass sich eine Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit zeigte.

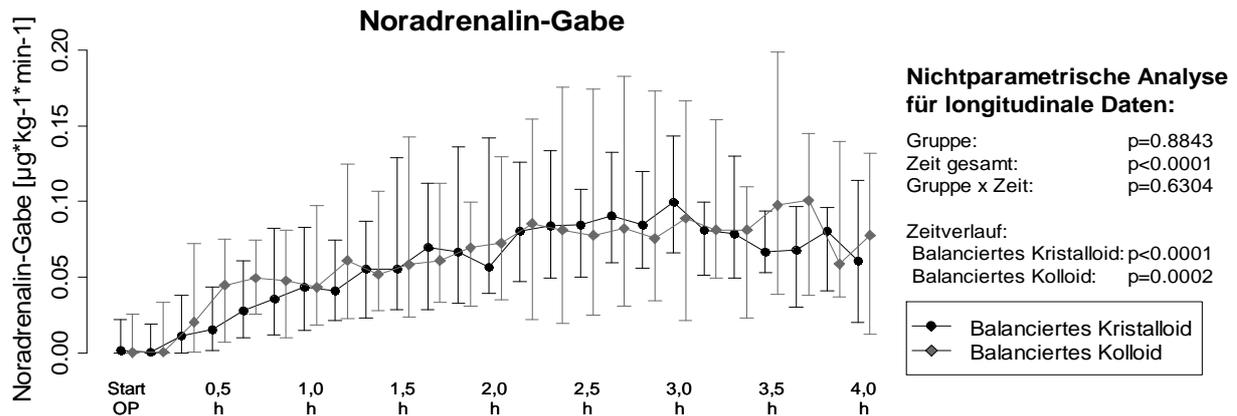


Abbildung 13: Noradrenalinverbrauch über die Zeit

4.7.6 Veränderung des Schlagvolumens im zeitlichen Operationsverlauf

Abbildung 14 zeigt, dass das Schlagvolumen im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich war. Hierfür fand sich ein p-Wert von 0,0127. Insgesamt (über beide Gruppen) zeigte sich eine systematische zeitliche Änderung ($p < 0,0001$). Betrachtet man aber beide Gruppen unabhängig voneinander, so findet man unterschiedliche Verläufe. Die balancierte kristalloide Gruppe zeigt einen dynamischen Verlauf des Schlagvolumens über die Operationszeit. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von $< 0,0001$ für den zeitlichen Verlauf. Die balancierte kolloidale Gruppe zeigt einen konstanten Verlauf des Schlagvolumens über die Operationszeit. Der gefundene p-Wert von 0,4524 bestätigt, dass keine systematische Änderung über die Zeit stattfindet.

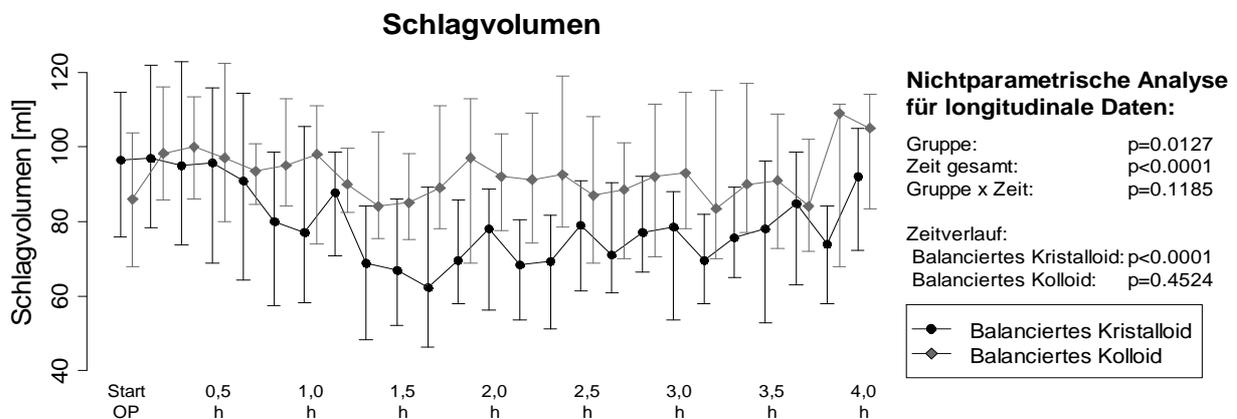


Abbildung 14: Schlagvolumenverlauf über die Zeit

4.7.7 Veränderung des Herzminutenvolumens über den zeitlichen Operationsverlauf

In Abbildung 15 zeigt sich, dass das Herzminutenvolumen im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschiedlich war. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,0206. Insgesamt (über beide Gruppen) zeigte sich eine systematische zeitliche Änderung ($p = 0,0014$). In der balancierten kristalloiden Gruppe zeigte sich eine systematische Veränderung des Herzminutenvolumens über den Operationsverlauf hinweg. Hierfür fand sich ein signifikanter p-Wert von 0,0063. In der balancierten kolloidalen Gruppe zeigte sich aber keine systematische Veränderung des Herzminutenvolumens über den Operationsverlauf hinweg ($p = 0,2705$).

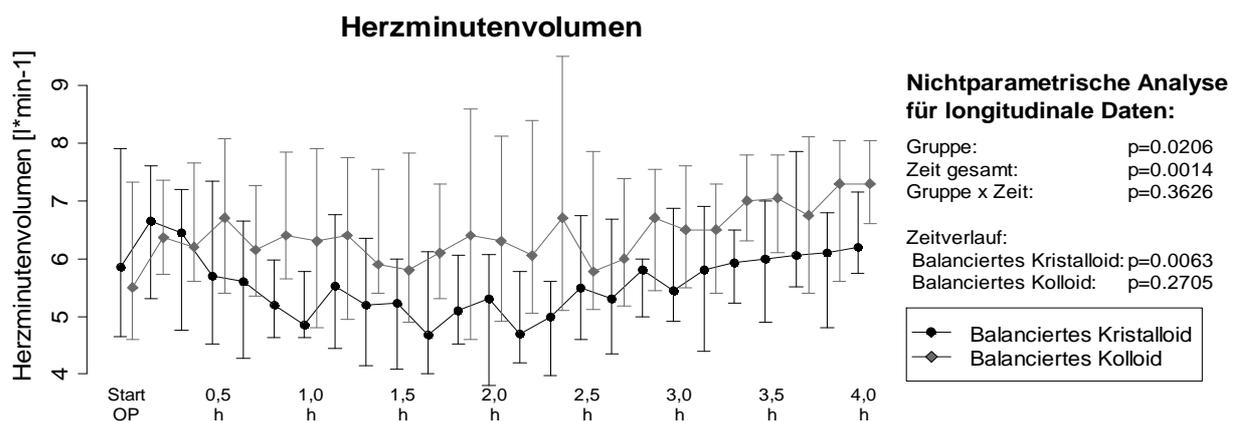


Abbildung 15: Verlauf des Herzminutenvolumens über die Zeit

4.7.8 Veränderung der korrigierten Flusszeit über den zeitlichen Operationsverlauf

Abbildung 16 zeigt, dass die korrigierte Flusszeit sich im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen der balancierten kristalloiden und der balancierten kolloidalen Gruppe unterschied. Hierfür fand sich ein p-Wert von 0,0102. Betrachtet man die balancierte kristalloide und die balancierte kolloidale Gruppe zusammen, so zeigt sich ein dynamischer Verlauf des Schlagvolumens, so dass sich ein signifikanter p-Wert von 0,0049 für den Zeitverlauf fand.

Betrachtet man beide Gruppen unabhängig voneinander, so findet man unterschiedliche Verläufe. Die balancierte kristalloide Gruppe zeigt einen dynamischen Verlauf der korrigierten Flusszeit über die Operationszeit mit einem signifikanten p-Wert von $p = 0,0191$. Die balancierte kolloidale Gruppe zeigt einen konstanten Verlauf des Schlagvolumens über die Operationszeit mit einem p-Wert von $p = 0,3167$.

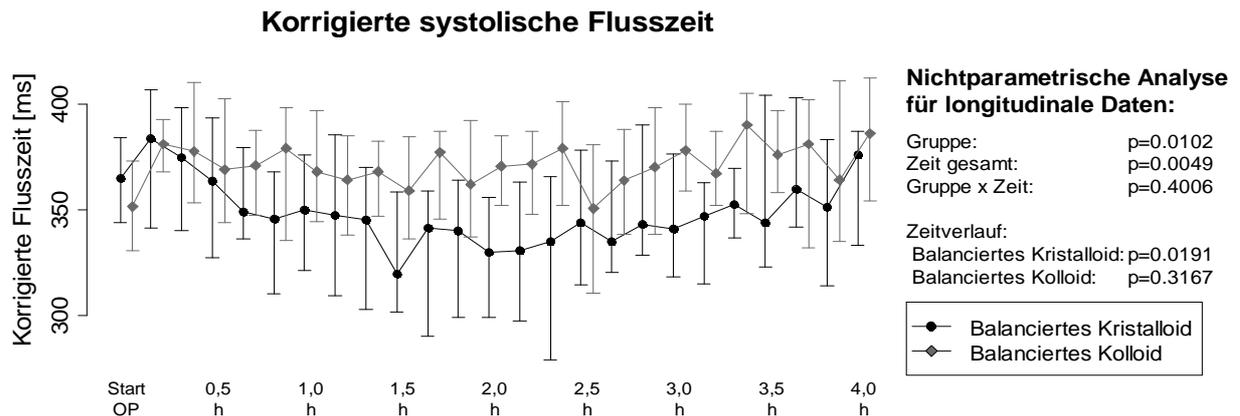


Abbildung 16: Korrigierte Flusszeit über die Zeit

4.7.9 Anstieg des Schlagvolumens ($ml \cdot ml^{-1}$) nach initialer Volumenoptimierung

Die folgende Abbildung 17 zeigt den Schlagvolumenanstieg und den Anstieg der korrigierten Flusszeit nach initialer Volumenoptimierung. Ein höherer Anstieg beider Parameter im Vergleich zu dem ersten gemessenen Schlagvolumen ist nach Bolusgaben einer balancierten kolloidalen Lösung im Vergleich zu einer balancierten kristalloiden Gruppe zu finden.

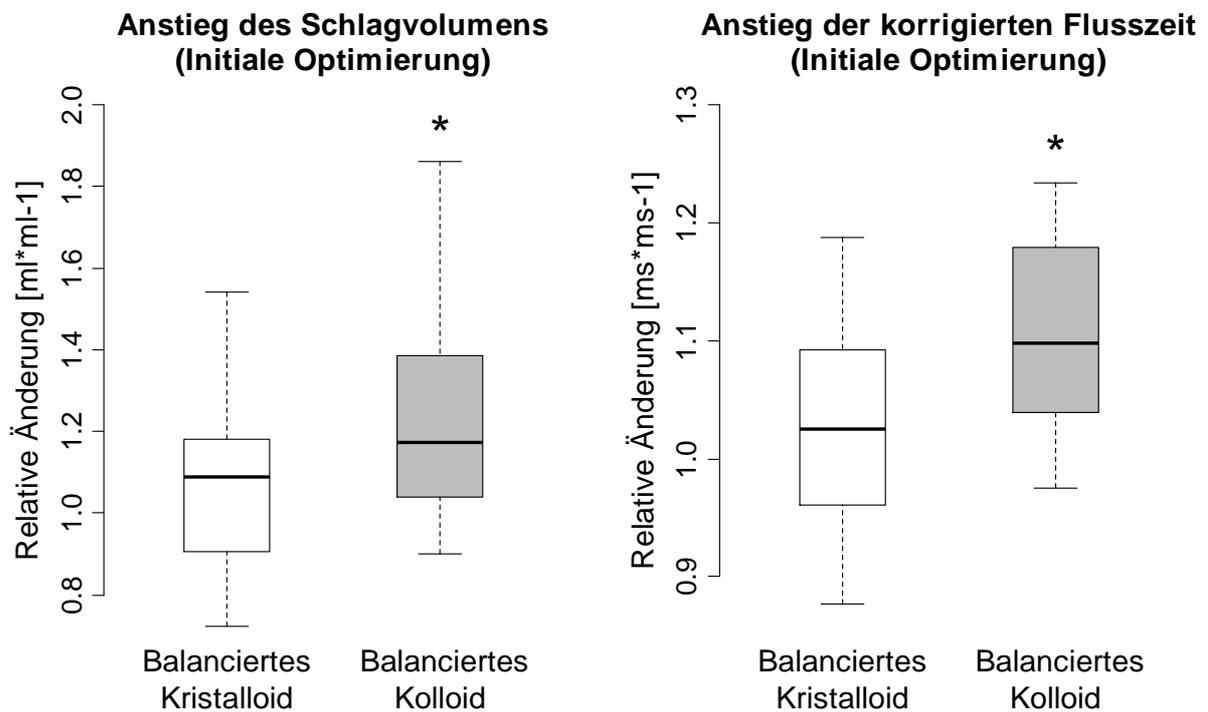


Abbildung 17: Schlagvolumenoptimierung

4.8 Postoperative Daten

4.8.1 Postoperative Sicherheitsparameter

Für die Statistik der Komplikationen und der Mortalität innerhalb von drei Monaten wurden alle 50 randomisierten Patientinnen (Patientinnenpopulation: ITT) berücksichtigt. Daher ergibt sich für die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung eine Patientinnenanzahl von 26 statt 24. Für die Erhebung postoperativer Komplikationen erfolgte die Einteilung nach Clavien. Es zeigten sich statistisch keine Unterschiede in der Häufigkeit oder der Schwere von Komplikationen nach Clavien im Gruppenvergleich. Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen innerhalb der ersten drei Monate nach stattgehabter Operation in der balancierten kolloidalen Gruppe beträgt fünf. Demgegenüber weist die balancierte kristalloide Gruppe keine verstorbene Patientin innerhalb der ersten drei Monate nach Operation auf. Der p-Wert für die Verteilung der Mortalität zwischen den Gruppen war 0,051 (siehe Tab. 7).

Eine der Patientinnen entwickelte nach Reanimation bei hämorrhagischem Schock bei Arrosionsblutung der Arteria splenica am fünften postoperativen Tag im Verlauf abdominale Abszesse. Dieser limitierte die Therapieoptionen während der Rehabilitation. Knapp drei Monate nach der Operation verstarb die Patientin aufgrund eines septischen Schocks.

Bei der zweiten Patientin wurde ein Siegelringkarzinom mit Abtropfmetastase diagnostiziert. Sie verstarb zweieinhalb Monate nach der Operation.

Bei zwei weiteren Patientinnen konnte aufgrund der ausgeprägten Tumorausbreitung, die intraoperativ festgestellt wurde, nur eine reduzierte palliative Tumorresektion erfolgen. Sie verstarben aufgrund der Tumorprogression eineinhalb bzw. zwei Monate nach der Operation.

Bei der fünften Patientin kam es am ersten postoperativen Tag zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz. Eine Herzkatheteruntersuchung am zweiten postoperativen Tag bei kardiogenem Schock ergab eine 90 % Stenose des Hauptstammes ohne Interventionsmöglichkeit. Die Patientin verstarb am zweiten postoperativen Tag an Multiorganversagen.

Tabelle 7: Sicherheitsparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen

Postoperative Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 26*)	p-Wert
Höchster Grad der postoperativen Komplikationen nach Clavien [60,61]	n = 24 *	n = 26 *	
Clavien Grad 0, n (%)	5 (20.8)	3 (11.5)	§ 0,372
Clavien Grad 1, n (%)	0 (0)	6 (23.1)	
Clavien Grad 2, n (%)	15 (62.5)	9 (34.6)	
Clavien Grad 3, n (%)	1 (4.2)	1 (3.8)	
Clavien Grad 4, n (%)	3 (12.5)	5 (19.2)	
Clavien Grad 5, n (%)	0 (0)	2 (7.7)	
Gesamtanzahl der Komplikationen nach der Clavien-Klassifikation (Anzahl) [60,61]	2.0 (1.0; 3.8) *	2.0 (1.0; 4.3) *	# 0,201
Gesamtanzahl der Ereignisse nach der Clavien-Klassifikation (Anzahl) [60,61]	2.0 (1.0; 3.8) *	2.0 (1.8; 4.3) *	# 0,168
Intrahospitale Mortalität, n (%)	0 (0) *	1 (3.8) *	\$ 1,000
3-Monats-Mortalität nach Operation, n (%)	0 (0) *	5 (19.2) *	\$ 0,051

* Die postoperativen Komplikationen nach Clavien, die intrahospitale Mortalität und die 3-Monats-Mortalität nach der Operation wurden für alle randomisierten Patientinnen (Patientinnenpopulation: „Intention-to-treat“) berechnet.

4.8.2 Postoperative Verlaufparameter

In die Analyse der postoperativen Verlaufparameter gingen wieder die je 24 Patientinnen der PP-Population ein. Die folgende Tabelle zeigt die gleiche Verteilung der Krankenhausverweildauer der Patientinnen in dd/hh. Diese lag für die Patientinnen in beiden Gruppen bei 13 Tagen. Die Verweildauer in der PACU oder auf der Intensivstation in dd/hh war für beide Gruppen gleich. Auch die Anzahl der nachbeatmeten Patientinnen war in beiden Gruppen identisch.

Der POSSUM-Score zeigte in dem präoperativen, dem operativem und dem Gesamt-Score kein unterschiedliches Risikoprofil für die beiden Gruppen.

Verlaufparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen

Postoperative Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Krankenhausverweildauer (dd/hh)	13/12 (11/24; 17/22)	13/21 (10/24; 15/24)	# 0,401
Verweildauer in der PACU oder Intensivstation (dd/hh)	00/18 (00/06; 01/11)	01/18 (00/18; 02/19)	# 0,081
Notwendigkeit der postoperativen invasiven Beatmung, n (%)	5 (20.8)	5 (20.8)	\$ 1,000
SOFA score, erhoben am ersten postoperativen Tag	1.0 (0; 2.0)	2.0 (1.0; 4.0)	# 0,093
Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)			
Possum präoperativ Score	15 (13; 17.8)	14 (13; 16)	# 0,524
Possum operativ Score	31 (30.3; 34)	33 (28.3; 37)	# 0,631
Possum gesamt Score	46.5 (44.3; 50.8)	47 (42.3; 52.5)	# 0,971
Possum Morbiditätsprädiktion (%)	92.6 (88.9; 96.1)	93.0 (84.7; 97.3)	# 0.850
Possum Mortalitätsprädiktion (%)	16.4 (11.8; 28.2)	17.2 (9.0; 32.1)	# 0.980

Die Daten der postoperativen Flüssigkeitsbilanzen zeigen, dass die Gruppen sich im postoperativen Verbrauch der kristalloiden Lösung (in ml) nicht unterschieden. Betrachtet man die applizierten Mengen an kolloidaler Lösung, so konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung einen höheren Verbrauch an kolloidaler Lösung insbesondere am Operationstag aufwies. Im weiteren Verlauf, am ersten und zweiten postoperativen Tag, nahm auch der Verbrauch an kolloidaler Lösung in der balancierten kolloidalen Gruppe ab.

Betrachtet man die Nettobilanzierung der Patientinnen, gemessen in ml, wird evident, dass am Operationstag die balancierte kolloidale Gruppe deutlich im positiven Bilanzbereich bei 880 ml (Median) war. Im Vergleich zur Gruppe der balancierten kristalloiden Lösung, die sich mit einer Positivbilanz von 130 ml (Median) zeigt und somit eine Differenz von mit 750 ml im Gruppenvergleich aufweist. Der dazugehörige p-Wert beträgt 0,032. Die Positivbilanzierung nimmt in beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag zu. Die Differenz nimmt im Gruppenvergleich ab. Am zweiten postoperativen Tag zeigt sich in beiden Gruppen eine Negativbilanz zwischen -400 ml und -300 ml.

Der postoperative Transfusionsbedarf für FFP ist in beiden Gruppen gleich. Der Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate zeigt sich für die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung für den ersten postoperativen Tag höher. Dies wird an der Darstellung der Quartile deutlich. Der p-Wert beträgt 0,033. Der Noradrenalinbedarf bis zum ersten postoperativen Tag ist in beiden Gruppen gleich. Die Infusionsdauer ist ebenso für beide Gruppen gleich und kann nach fünf Tagen beendet werden.

Die Daten machen deutlich, dass die Patientinnen in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf bezüglich der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme zeigen. Ebenso gibt es keine Unterschiede bezüglich des Einsetzens der postoperativen Darmmotilität.

Tabelle 9: Postoperative Daten zu den Flüssigkeitsbilanzen, den Transfusionen und dem Einsatz von Noradrenalin

Postoperative Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Kumulative Gabe an kristalloider Lösung			
Menge, Operationstag (ml)	1458 (1015; 2000)	1120 (970; 1851)	# 0,322
Menge, postop. Tag 1 (ml)	2000 (2000; 2330)	2003 (1910; 2428)	# 0,663
Menge, postop. Tag 2 (ml)	2000 (2000; 2000)	2000 (1530; 2200)	# 0,263
Kumulative Gabe an kolloidaler Lösung			
Menge, Operationstag (ml)	500 (0; 500)	1000 (500; 1500)	# 0,005
Menge, postop. Tag 1 (ml)	0 (0; 500)	500 (0; 1500)	# 0,009
Menge, postop. Tag 2 (ml)	0 (0; 0)	0 (0; 500)	# 0,139
Kumulative Flüssigkeitsnetto Bilanz			
Netto Bilanz, Operationstag (ml)	130 (-458; 885)	880 (312; 1716)	# 0,032
Netto Bilanz, postop. Tag 1 (ml)	295 (-210; 1425)	1000 (343; 1854)	# 0,157
Netto Bilanz, postop. Tag 2 (ml)	-300 (-900; 1130)	-430 (-1110; 900)	# 0,794
Maximaldosierung von Noradrenalin (NA) in			
NA, 1 h nach Operation ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0 (0; 0.02)	0 (0; 0.05)	# 0,126
NA, 6 h nach Operation ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0 (0; 0)	0 (0; 0.03)	# 0,302
NA, am postop. Tag 1 ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	0 (0; 0)	0 (0; 0.04)	# 0,082
Transfusion von EK			
EK, Tag der Operation (Einheiten)	0 (0; 1.0)	0.5 (0; 2.0)	# 0,271
EK, 1. postoperativer Tag (Einheiten)	0 (0; 0)	0 (0; 1.0)	# 0,033
EK, 2. postoperativer Tag (Einheiten)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	# 0,499
Transfusion von FFP			
FFP, Tag der Operation (Einheiten)	0 (0; 2.0)	0 (0; 2.0)	# 1,000
FFP, 1. postoperativer Tag (Einheiten)	0 (0; 0)	0 (0; 2.0)	# 0,063
FFP, 2. postoperativer Tag (Einheiten)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	# 0,169

Tabelle 10: Postoperative Daten zum Nahrungsaufbau und der Darmtätigkeit

Postoperative Daten	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Erste orale Aufnahme von Flüssigkeit (dd/hh)	00/10 (00/06; 00/18)	00/07 (00/06; 00/21)	# 0,887
Suppe/Joghurt (dd/hh)	01/18 (00/20; 02/17)	01/21 (00/22; 03/13)	# 0,206
Fester Nahrung (dd/hh)	03/00 (01/02; 04/15)	03/16 (02/08; 04/20)	# 0,187
Erstes Auftreten von Peristaltik (dd/hh)	00/05 (00/03; 00/17)	00/04 (00/03; 00/16)	# 0,370
Erstes Auftreten von Flatus (dd/hh)	01/18 (00/18; 02/14)	01/18 (00/21; 02/17)	# 0,783
Erstes Auftreten von Stuhlgang (dd/hh)	03/19 (01/16; 04/19)	03/20 (02/01; 07/06)	# 0,257

Tabelle 11: Postoperative Daten zur Lebensqualität und zur täglichen Aktivität bei Entlassung der Patientinnen

Postoperative Daten zur Entlassung	Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 24)	p-Wert
Gesundheitsstatus EQ-5D nach der "EuroQol group"			
EQ-5D part 1 score	2.5 (0.3; 4)	2 (2; 3.8)	# 0,864
EQ-5D part 2 score (bei Entlassung)	60 (42; 80)	50 (46; 74)	# 0,720
Instrumental Activities of Daily Living (IATL)	6 (3.5; 8)	6.5 (4.8; 7)	# 0,914
Activities of Daily Living (ADL)	100 (93; 100)	98 (94; 100)	# 0,760

In der Befragung zur Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D, IATL und ADL, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

5. Diskussion

5.1 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Applikation innerhalb eines zielorientierten Hämodynamik-Algorithmus die balancierte kolloidale Gruppe intraoperativ einen geringeren Flüssigkeitsbedarf benötigte als die balancierte kristalloide Gruppe. Ebenso konnte in der balancierten, kolloidalen Gruppe eine höhere hämodynamische Stabilität mit höheren Schlagvolumina und höherer korrigierter Flusszeit erreicht werden.

5.2 Intravasaler Volumeneffekt

Das Erreichen der maximalen Dosierung der Studienmedikation lag ebenfalls in der balancierten kristalloiden Gruppe deutlich über dem der balancierten kolloidalen Gruppe. Insgesamt benötigten 91,7 % aller Patientinnen in der Gruppe der balancierten, kristalloiden Lösung die Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht, wohingegen nur insgesamt 62,5 % aller Patientinnen in der balancierten kolloidalen Gruppe diese Maximaldosis erreichten. Betrachtet man nun den intraoperativen Zeitpunkt, an dem die Maximaldosis der Studienmedikation im zeitlichen Verlauf erreicht wurde, so wird besonders hier der hämodynamisch stabilisierende Effekt deutlich. Die balancierte kristalloide Gruppe verbrauchte bereits nach 2:26 Stunden (Median, Quartile: 1:39; 2:45) die Maximaldosis. Die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung benötigte diese Maximaldosis erst nach 3:33 Stunden (2:25; 4:26). Dies verdeutlicht den länger anhaltenden intravasalen Effekt der kolloidalen Lösung, bzw. im Operationsverlauf zeigt sich somit ein geringerer Flüssigkeitsbedarf zur Stabilisierung der Hämodynamik.

Moretti et al.^[62] arbeiteten in ihrer Studie ebenfalls mit einem festen Algorithmus für die Volumengabe. Dieser Algorithmus setzte sich aus den Parametern Blutdruck, Herzfrequenz, zentraler Venendruck und Hämatokrit zusammen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV). Die gezeigte Reduktion von PONV fand sich in der hier vorgelegten Studie nicht. Als sekundärer Endpunkt wurde in deren Studie der Flüssigkeitsverbrauch betrachtet. Auch in dieser

Studie konnte ein signifikant geringerer Verbrauch an Flüssigkeitsvolumen in der Gruppe der kolloidalen Lösung nachgewiesen werden.

In einer Studie von Lobo et al.^[63] mit zehn gesunden Probanden wurde der Volumeneffekt von 0,9 % Kochsalzlösung mit Gelatine 4 % und HES 6 % verglichen. Es konnte der kolloidalen Lösung ein signifikant größerer Effekt als Blutvolumenexpander zugeschrieben werden. Das Blutvolumen wurde in dieser Studie mittels der Nadler-Formel rechnerisch ermittelt.^[63] Dies kann erklären, warum die balancierte kolloidale Gruppe intraoperativ signifikant weniger Fresh Frozen Plasma transfundiert bekam.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen intraoperativer Flüssigkeitsüberdosierung und vermehrten postoperativen Komplikationen.^[1,4] Zu diesen zählen z. B. in der Darmchirurgie eine erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienzen. Ein restriktives intraoperatives Flüssigkeitsregime ist in der Abdominalchirurgie von Vorteil.^[3,64] Aufgrund des höheren intravasalen Volumeneffekts von kolloidaler versus kristalloider Lösung kann insofern eine bessere intraoperative Zirkulation gewährleistet werden.^[24] Dies geht mit niedrigerem intraoperativen Flüssigkeitsverbrauch und somit einer Verminderung der Gefahr des Flüssigkeitsüberangebotes einher.

5.3 Hämodynamische Wirksamkeit

In der balancierten kolloidalen Gruppe wurde eine höhere hämodynamische Stabilität mit höheren Schlagvolumina und höherer korrigierter Flusszeit über den Verlauf der Operation hinweg erreicht. Verheij et al.^[24] konnten einen ähnlichen Effekt bei postoperativen Patienten nach Kardiochirurgie und Gefäßchirurgie auf der Intensivstation nachweisen. Der Herzindex nach Gabe von Kolloiden stieg stärker an als nach der Gabe von kristalloiden Lösungen.

Die beiden Studienarme, die balancierte kristalloide und die balancierte kolloidale Gruppe, zeigten keine intraoperativen signifikanten Unterschiede in Herzfrequenz, MAP, ZVD oder Noradrenalinbedarf. Das lässt darauf schließen, dass diese Parameter nicht geeignet erscheinen, um den Vorteil von kolloidaler Lösung gegenüber kristalloider Lösung zu zeigen. Eine basierend auf diesen Parametern gesteuerte Volumentherapie erscheint nicht ausreichend.

In vorherigen Studien, in denen kristalloide mit kolloidalen Lösungen verglichen wurden, wurde das Augenmerk auf den Verlauf der Parameter wie MAP, ZVD oder Herzfrequenz und nach der klinischen Einschätzung durch den behandelnden Arzt gerichtet.^[65-68] Diese Arbeit konnte zeigen, dass für weitere Studien, in denen kristalloide mit kolloidalen Lösungen verglichen werden, mehr Augenmerk auf einen festen Algorithmus gelegt werden sollte, indem Hämodynamikparameter wie Schlagvolumen und korrigierte Flusszeit berücksichtigt werden. Dadurch können weitere valide Aussagen bezüglich der Auswirkungen der Lösungen auf die klinische Praxis getroffen werden.

Die CRYSTMAS-Studie^[69] konnte ebenfalls belegen, dass weniger HES-Lösung (hier eine balancierte kolloidale HES-Lösung 6 %) infundiert werden musste, um eine hämodynamische Stabilität zu erreichen. Diese hämodynamische Stabilität wurde definiert mit Erreichen eines MADs ≥ 65 mmHg, eines ZVDs von 8 bis 12 mmHg, einer Diurese von > 2 ml/kg Körpergewicht und einer zentralvenösen Sättigung von ≥ 70 %. Auch in dieser Studie wurde für die Volumensubstitution somit kein Hämodynamikprotokoll auf der Basis von Flow-Parametern wie Schlagvolumen, Herzminutenvolumen oder dynamischen Parametern wie Pulse-Pressure- oder Schlagvolumen-Variabilität verwendet. Die CRYSTMAS-Studie rekrutierte Patienten auf der Intensivstation mit der Diagnose einer Sepsis.

5.4 Postoperative Charakteristika und postoperative Mortalität

Trotz der in Kapitel 5.2 und 5.3 beschriebenen Erkenntnisse, dass sich in der balancierten kolloidalen Gruppe ein geringer Flüssigkeitsbedarf und eine höhere Stabilität zeigte, konnte in dieser Arbeit kein Vorteil der kolloidalen Lösung gegenüber der kristalloiden Lösung im Hinblick auf geringere postoperative Komplikationen oder Verkürzung der Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden. Dies kann mit der vermehrten Transfusion von Fresh Frozen Plasma in der balancierten kristalloiden Gruppe zusammenhängen. Studien, die den hämodynamischen Effekt von künstlich hergestellten intravenösen Lösungen untersuchten, konnten zeigen, dass alle künstlichen Infusionslösungen, einschließlich Albumin, den peripheren vaskulären Widerstand in den Extremitäten und in der Ganzkörperperfusion am Modell reduzierten.^[70]

Plasma-Präparate hingegen schienen keinen negativen Einfluss auf den peripheren Widerstand zu haben und könnten eine Erklärung dafür darstellen, dass eine frühere Applikation größerer Mengen an FFP zur Stabilisierung der postoperativen Hämodynamik beitrug.^[70] Daher kann, wie in dieser Arbeit gezeigt, ein signifikant höherer Verbrauch von Fresh Frozen Plasma in der balancierten kristalloiden Gruppe eine mögliche Erklärung dafür sein, dass die Patientinnen in der balancierten, kristalloiden Gruppe zwar intraoperativ ein schlechteres Schlagvolumen hatten, jedoch aufgrund des höheren Verbrauchs an Fresh Frozen Plasma intraoperativ eine stabilere postoperative Hämodynamik mit einem geringerem Flüssigkeitsbedarf aufwiesen. Die balancierte kolloidale Gruppe zeigte einen signifikant höheren postoperativen Verbrauch an kolloidalen Lösungen. Dieser beschränkte sich auf den Operationstag und den ersten postoperativen Tag. Somit wäre eine Erklärung dafür gefunden, dass in der balancierten kolloidalen Gruppe sich zwar eine höhere hämodynamische Stabilität einstellte, sich aber postoperativ kein klinischer Benefit fand. Dies liegt nicht daran, dass die Patientinnen in der balancierten kristalloiden Gruppe von der Applikation der Kristalloide profitierten, sondern im Gegenteil der nicht suffiziente Volumeneffekt der kristalloiden Lösungen durch den auch im Vergleich zu den Kolloiden sehr positiven Volumeneffekt der FFP ausgeglichen wurde. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass bei den Patientinnen, nachdem sie den Operationssaal verlassen hatten, die Volumentherapie nicht nach einem Hämodynamik-Algorithmus erfolgte, sondern nach klinischem Ermessen und nach dem Verlauf der Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, ZVD und Diurese. Insofern ist es notwendig, in Zukunft für intraoperative Studien zum Vergleich der Infusionslösungen auch für das postoperative Management Algorithmen zur Steuerung der hämodynamischen Therapie zu hinterlegen.

Die postoperative Gabe höherer Mengen an balancierter kolloidaler Lösungen in der Kolloidal-Gruppe war mit einer signifikant höheren Nettobilanz sowohl am Operationstag als auch am ersten postoperativen Tag vergesellschaftet. Klinisch zeigten sich in der kolloidalen Gruppe jedoch keine Unterschiede in Bezug auf das Vorliegen von Ödemen, vermehrte Pleuraergüsse oder respiratorische Einschränkungen im Vergleich zur kristalloiden Gruppe. Der intravasale Effekt der höheren intraoperativen FFP-Gaben in der kristalloiden Gruppe könnte eine Erklärung für den höheren postoperativen Bedarf an kolloidaler Lösung bei Patientinnen in der kolloidalen Gruppe sein.

Wie in Kapitel 4.8 beschrieben, sind die Todesfälle von Studienpatientinnen bereits vor Entblindung als nicht assoziiert zum Studienprotokoll eingestuft worden. Dennoch ist die Häufung der Todesfälle in der Gruppe der balancierten kolloidalen Gruppe in zukünftigen Studien zu hinterfragen, die eine ausreichend hohe Fallzahl aufweist, um den Aspekt der postoperativen Mortalität zu untersuchen. Ferner muss festgestellt werden, dass bei Betrachten des berechneten Risikos für die Morbidität von $> 90\%$ und für die Mortalität von $> 15\%$ nach dem Portsmouth POSSUM Score eine intrahospitale Mortalität von 2% für die Patientinnenpopulation dieser Studie als relativ gering anzusehen ist.

Die VISEP-Studie^[65] konnte im Vergleich von Ringer-Lactat-Lösung und unbalancierter HES 10% ebenfalls eine Tendenz zur erhöhten 90-Tage-Mortalität in der HES-Gruppe zeigen. Auch wenn beide Studien in Bezug auf die Mortalitätssteigerung durch Kolloide eine ähnliche Tendenz zeigen, sind sie nicht zu vergleichen, und eine gemeinsame Aussage zu diesem Thema kann nicht gezogen werden. Die Patienten in der VISEP-Studie wurden auf der Intensivstation rekrutiert. Ein Einschlusskriterium war Sepsis oder septischer Schock.

In der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich ausschließlich um Patientinnen, die für eine elektive Operation geplant waren. Es wurde eine balancierte kolloidale Lösung 6% verwendet. In der VISEP-Studie^[65] erfolgte die Applikation der Studienmedikation nicht innerhalb eines Hämodynamikprotokolls. Die Gabe der Infusionen wurde nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes oder nach konventionellen Parametern wie ZVD, MAP, Herzfrequenz, Laktat und zentralvenöse Sättigung gesteuert. Diese spiegeln jedoch nicht die Veränderungen des Schlagvolumens oder des Herzindex wider.^[14,71-73] Des Weiteren wurde in der VISEP-Studie^[65] die Dosislimitierung für kolloidale Lösung nicht beachtet. Es fand sich aber ebenfalls ein geringerer Flüssigkeitsverbrauch über den gesamten Studienzeitraum in der Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung.

Die kürzlich erschienene Cristal-Studie zum Vergleich kristalloider mit kolloidalen Lösungen konnte die Daten der VISEP-Studie für Patienten, die auf der Intensivstation unter anderem wegen Sepsis und Trauma behandelt wurden, nicht bestätigen.^[74] In dieser internationalen Multicenter-Studie war der primäre Endpunkt, die 28-Tage-Mortalität, nicht unterschiedlich zwischen den Studiengruppen, dafür fand sich aber eine

geringere 90-Tages-Mortalität in der kolloidalen Gruppe. Es zeigte sich ein höheres Überleben ohne Vasopressor- und Ventilatortherapie sowohl nach 7 als auch nach 28 Tagen in der kolloidalen Gruppe. Ein Unterschied in Bezug auf renale Parameter fand sich nicht.

Aufgrund der Studien aus der Intensivmedizin mit Hinweisen darauf, dass Patienten nicht von einer Therapie mit HES-Produkten profitieren könnten, ist ein Verfahren zur Bewertung der Sicherheit des Gebrauchs der HES-Lösungen durch den Pharmakovigilanzausschuss für Risikobewertung (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) induziert worden, dessen Ergebnis im Oktober 2013 publiziert wurde. Demnach sollen HES-Produkte bei Patienten mit Sepsis oder Verbrennungen sowie bei Intensivpatienten nicht mehr angewendet werden. Sie dürfen noch angewendet werden bei Patienten mit Hypovolämie, verursacht durch akuten Blutverlust, bei denen Kristalloide nicht ausreichen. Dabei sollte HES nicht länger als über 24 Stunden gegeben werden und die Nierenfunktion mindestens für 90 Tage überwacht werden (vgl. zu diesem Kontext auch www.ema.europa.eu).

6. Literaturverzeichnis

- [1] Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:424-427
- [2] 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;372:139-144
- [3] Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc*;69:488-498
- [4] Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-648
- [5] Holte K, Foss NB, Andersen J, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007;99:500-508
- [6] Holte K, Klarskov B, Christensen DS, et al. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Annals of surgery* 2004;240:892-899
- [7] Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, et al. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2007;105:465-474
- [8] Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995;130:423-429
- [9] 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;315:909-912
- [10] Venn R, Steele A, Richardson P, et al. 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
- [11] McKendry M, McGloin H, Saberi D, et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ* 2004;329:258
- [12] Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820-826
- [13] 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;95:634-642

- [14] 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;93:1069-1076
- [15] Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *The Journal of clinical investigation* 1983;71:726-735
- [16] Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *British journal of pharmacology* 1993;108:106-110
- [17] Wilcox CS, Peart WS. Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. *The American journal of physiology* 1987;253:F734-741
- [18] Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Annals of internal medicine* 1983;98:817-822
- [19] 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:F744-754
- [20] Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000567
- [21] Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, 3rd, West JM, Hunt TK. Assessment of perfusion in postoperative patients using tissue oxygen measurements. *Br J Surg* 1987;74:263-267
- [22] Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003;133:49-55
- [23] Kabon B, Akca O, Taguchi A, et al. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth Analg* 2005;101:1546-1553
- [24] 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;32:1030-1038
- [25] Zander R, Boldt J, Engelmann L, et al. [The design of the VISEP trial. Critical appraisal]. *Anaesthetist* 2007;56:71-77
- [26] Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-224
- [27] Whatling PJ. Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000991
- [28] Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-580
- [29] Oates C. *Cardiovascular Haemodynamics and Doppler Waveforms Explained*: Greenwich Medical Media; 2001
- [30] Singer M. *Continuous Haemodynamic Monitoring by Oesophageal Doppler*. A dissertation presented to the University of London in application for the degree of Doctor of Medicine. April 1989

- [31] Belot JP VB, de La Coussaye JE, Mottin D, Payen D. Continuous estimation of cardiac output in critically ill mechanically ventilated patients by a new transesophageal Doppler probe. *Intensive Care Med* 1992;18(2 suppl):S178, P241
- [32] Bernardin G, Tiger F, Fouche R, Mattei M. Continuous noninvasive measurement of aortic blood flow in critically ill patients with a new esophageal echo-Doppler system. *J Crit Care* 1998;13:177-183
- [33] Carceller J LJ, Ridriguez J, Compañía O, Rodriguez V, Alvarez J. Clinical evaluation of esophageal Doppler monitoring (ODMH) versus continuous cardiac output/SvO₂ monitoring system in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 1995;21(1 suppl):S85
- [34] Cariou A, Monchi M, Joly LM, et al. Noninvasive cardiac output monitoring by aortic blood flow determination: evaluation of the Sometec Dynemo-3000 system. *Critical care medicine* 1998;26:2066-2072
- [35] Carrion MS PA, Vazquez E, Prieto M, de las Nieves HV. Comparison of cardiac output measurement techniques: Doppler versus Fick method. *Br J Anaesth* 1996;76(2suppl):A42
- [36] Catogni P PS, Philip I, Daccache G, Depoix P, et al. Does oesophageal Doppler accurately assess hemodynamic parameters in patients with aortic stenosis? *Anesthesiology* 1997;87(3 suppl):A399
- [37] Cuschien J RM, Caruso J, et al. A comparison of transesophageal Doppler, thermodilution, and Fick cardiac output measurements in critically ill patients. *Critical care medicine* 1998;26(1 suppl):A62
- [38] DiCorte CJ, Latham P, Greilich PE, et al. Esophageal Doppler monitor determinations of cardiac output and preload during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1782-1786
- [39] Gan TJ, Arrowsmith JE. The oesophageal Doppler monitor. *Bmj* 1997;315:893-894
- [40] Guzzetta N RJ, Bailey JM, et al. Clinical Evaluation of the Esophageal Doppler Monitor for Continuous Cardiac Output Monitoring. In, Poster presentation at SCA meeting 1998
- [41] Hersey SL TM, Brock J Transesophageal Doppler measurement of cardiac output in children. *Anesthesiology* 1999;91(3suppl):A1312
- [42] Kincaid H FM, Chang M Noninvasive measurements of preload using esophageal Doppler are superior to pressure-based estimates in critically injured patients. *Critical care medicine* 1999;27(1):A111
- [43] Klein G EM, Maisch O, Dummler R. Clinical evaluation of non-invasive monitoring Aortic Blood Flow (ABF) by a transesophageal echo-Doppler device. *Anesthesiology* 1998;89:3A, A953
- [44] Klotz K-F KS, Singer M, et al. Continuous measurement of cardiac output during aortic cross-clamping by the oesophageal Doppler monitor ODM 1 *Br J Anaesth* 1995;74:655-660
- [45] Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998;24:347-352

- [46] LeFrant JY AG, de La Coussaye JE, Bassoul B, Auffray JP, Eledjam JJ. Comparison of cardiac output measured by esophageal Doppler vs thermodilution. *Intensive Care Med* 1992;18(2 suppl):S177 P238
- [47] Loik P AA, Folk L, et al. . Comparison of esophageal Doppler and thermal dilution cardiac output in critical care patients. *Respir Care* 1997;42(11):1073
- [48] Madan AK, UyBarreta VV, Aliabadi-Wahle S, et al. Esophageal Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients. *J Trauma* 1999;46:607-611; discussion 611-602
- [49] Muchada R CD, Lavendier B, Lamazou J, Haro D. Aortic blood flow measurement. *Am J Non-invasive Cardiol* 1988;2:24-31
- [50] Nakatsuka M FR, Ham JM, Seaman DS, Posner MP. Validation of the esophageal Doppler cardiac function monitor with the standard thermodilution method during liver transplantation. *Anesth Analg* 1997;84:SCA51
- [51] Seoudi HM, Perkal MF, Hanrahan A, Angood PB. The esophageal Doppler monitor in mechanically ventilated surgical patients: does it work? *J Trauma* 2003;55:720-725; discussion 725-726
- [52] Shaw AD WL, Parmley L. Comparison of thermodilution, esophageal Doppler and transesophageal echocardiograph data in the hemodynamic assessment of critically ill cancer patients. *Crit Care Med* 28(12 suppl):A73 2000;28(12 suppl):A73.
- [53] Sorohan J GH, Atwell D, et al. Dualcenter validation of an esophageal Doppler continuous cardiac output monitor. *Critical care medicine* 1997;25(1 suppl) no.27:A50
- [54] Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Use of transesophageal Doppler ultrasonography in ventilated pediatric patients: derivation of cardiac output. *Critical care medicine* 2000;28:2045-2050
- [55] Turner MA. Doppler-based hemodynamic monitoring: a minimally invasive alternative. *AACN Clin Issues* 2003;14:220-231
- [56] Valtier B, Cholley BP, Belot JP, et al. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:77-83
- [57] Chamberlain BM. Oesophageal Doppler guided Stroke Volume optimisation - a technical review: Deltex Medical Ltd 2005
- [58] Christine B BC. Equipment review: New techniques for cardiac output measurement – oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 2002;6:216-221
- [59] Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. *The Journal of international medical research* 2012;40:1227-1241
- [60] Cunningham SC, Kavic SM. What is a surgical complication? *World journal of surgery* 2009;33:1099-1100; author reply 1101

- [61] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004;240:205-213
- [62] 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. *Anesth Analg* 2003;96:611-617, table of contents
- [63] 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. *Critical care medicine* 2010;38:464-470
- [64] Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32
- [65] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
- [66] Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care*;16:R94
- [67] James MF, Mitchell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*;107:693-702
- [68] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*;367:124-134
- [69] Bertrand Guidet OM, Thierry Boulain. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94
- [70] Pries AR, Secomb TW, Sperandio M, Gaetgens P. Blood flow resistance during hemodilution: effect of plasma composition. *Cardiovasc Res* 1998;37:225-235
- [71] Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-178
- [72] Osman D, Ridet C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical care medicine* 2007;35:64-68
- [73] Jammer I, Ulvik A, Erichsen C, Lodemel O, Ostgaard G. Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial. *Anesthesiology*;113:1072-1080
- [74] Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013;310:1809-1817

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ansgar Bruno Jones, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Perioperative Gabe von balancierter kristalloider versus balancierter kolloidaler Lösung innerhalb eines zielorientierten Hämodynamikprotokolls bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom* 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.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ansgar Jones hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: 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. *British Journal of Anaesthesia* 2013;110:231-240.

Die Idee und Konzeption der Studie wurde von Frau Prof. Dr. Spies gestellt. Alle formellen Grundlagen zur Durchführung der Studie nach AMG wurden über Frau Prof. Dr. Spies, Herrn Dr. Feldheiser und Frau Scholtz zur Verfügung gestellt. Die Datenerhebung und Erstellung der Datenbank sowie die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte durch Herrn Jones zusammen mit Herrn Dr. Feldheiser, den weiteren Koautoren sowie der Kollegen Herrn Dr. Krebbel, Frau Dr. Weimann und Frau Dr. Müller. Die Datenverwaltung und Verarbeitung erfolgte unter Mithilfe des Studienteams Jean-Philipp Zallet, Alexander Giebels, Oliver Hunsicker, Mandy Koch, Heike Sieglitz, Kathrin Solzbach, Julienne Köhler und David Liehre. Die Datenauswertung und Interpretation erfolgte durch Herrn Jones unter Federführung von Herrn Prof. Dr. Wernecke und Mitarbeit von Herrn Dr. Feldheiser und Frau Prof. Dr. Spies. Herr Jones wirkte beim Verfassen der Erstversion des Manuskripts unter der Federführung von Herrn Dr. Feldheiser mit. Die Korrektur erfolgte durch alle Koautoren des obigen Manuskripts. Die Finalisierung des Manuskripts erfolgte durch Frau Prof. Dr. Spies. In der vorliegenden Dissertationsschrift sind veröffentlichte Ergebnisse aus obiger Publikation (inklusive Supplement) angepasst dargestellt.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Publikationsliste

Peer-Review-Publikation

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. *British Journal of Anaesthesia* 2013;110:231-240.

Internationale Kongressbeiträge

Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. Balanced crystalloid versus balanced colloid solution within a goal-directed haemodynamic algorithm in patients undergoing cytoreductive surgery due to ovarian cancer. Accepted for 14th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS) 13. – 16.10.12 Vancouver, Canada.

Feldheiser A, Pavlova V, Tommaso B, Jones A, Fotopoulou C., Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. Balanced crystalloid versus balance colloid solution within a goal-directed algorithm. Accepted for ESICM 2012, 13. – 17.10.12 Lissabon, Portugal.

Danksagung

Ich danke Professor Dr. Claudia Spies für die freundliche Bereitstellung des Themas, die Vorbereitung des Studiendesigns, der Einreichung bei der Ethikkommission und weiteren erforderlichen Gremien, die Möglichkeit der wissenschaftlichen Tätigkeit unter ihrer Leitung, die ständige Unterstützung bei Fragen und der Interpretation der Daten sowie die finale Korrektur meiner Arbeit.

Ich danke besonders Dr. Aarne Feldheiser für die sehr gute Betreuung meiner Doktorarbeit und die unermüdliche Unterstützung im Verlauf der Studie.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Patientinnen und Angehörigen, die sich trotz der schweren Lebensphase, in der sie sich befanden, bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Ich danke meinen Kollegen und Mitdoktoranden, die ebenfalls an der Studie mitgewirkt haben und mir stets tatkräftig zur Seite standen.

Ich danke meinen Eltern Ilka und Ulli, meiner Schwester Priska und meiner Pflegechwester Yoko, die mich während meines ganzen Lebens immer positiv bestärkt haben und mich auf diese Weise in die Lage versetzt haben, diese Arbeit zu einem guten Abschluss zu bringen. Ihre Liebe ist mein Ansporn.

Ich danke Priska und Oliver, die mit ihren Korrekturen und Anmerkungen den Arbeitsfluss zur Mündung gebracht haben.

Lebenslauf

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