

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

DISSERTATION

Intraoperativer Verlauf der Körpertemperatur und Änderungen der
Mikroperfusion unter dem Einfluss eines präoperativen Wärmens
bei zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Eingriffen.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Phil Malte Niggemann
aus Gütersloh

Datum der Promotion: 07.12.2018

Für meine Eltern
Maria und Peter Niggemann

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens im Rahmen des jährlichen amerikanischen Anästhesiekongresses ASA 2017 in Boston, Massachusetts (USA) als Abstract und im Rahmen einer Posterpräsentation veröffentlicht (siehe Anteilserklärung).

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Abstract	7
2 Abkürzungsverzeichnis	11
3 Einleitung	13
3.1 Physiologische Prinzipien der Thermoregulation	13
3.2 Thermoregulation unter Allgemein- und Periduralanästhesie	14
3.3 Perioperative Hypothermie und ihre Auswirkungen	15
3.3.1 Kälteinduzierte Koagulopathie und erhöhter Blutverlust	16
3.3.2 Wundinfektionen nach perioperativer Hypothermie	16
3.3.3 Prolongierte Medikamentenwirkung und postoperative Nachbeatmung bei perioperativer Hypothermie	17
3.4 Präoperatives Wärmen in der Literatur.	17
3.5 Die Rolle des „Prewarming“ bei vergleichbaren Operationen	18
3.6 Surrogate der perioperativen Hypothermie	19
3.6.1 Bestimmung der subkutanen Konzentrationen von Glycerol, Laktat und Glucose sowie der Ethanol-Ratio durch Mikrodialyse:	20
3.6.2 Messung der lokalen Gewebeoxygenierung	20
3.7 Ovarialkarzinom und zytoreduktive gynäkologische Onkochirurgie	20
3.8 Ziele dieser Arbeit	21
4 Material und Methoden	22
4.1 Studiendesign	22
4.2 Studienteilnehmerinnen	23
4.3 Randomisierung, Gruppenzuteilung	23
4.4 Studienverlauf	24
4.4.1 Präoperativer Verlauf	24
4.4.2 Intraoperativer Verlauf	30

Inhaltsverzeichnis

4.4.3	Postoperativer Verlauf	32
4.5	Verwendete Verfahren zur Messung der Körpertemperatur	32
4.5.1	Kontinuierliche Messung: 3M™ SpotOn™	32
4.5.2	Kontinuierliche Messung: Nasopharyngeal	32
4.5.3	Diskontinuierliche Messung: Sublingual	33
4.5.4	Diskontinuierliche Messung: Aurikulär	33
4.6	Messung der Gewebeoxygenierung mittels Hutchinson Spot Check M 300®:	33
4.7	Mikrodialyse	34
4.8	Hämodynamik-Monitoring	35
4.8.1	Pulsdruck-Variation/Pulse pressure Variation (PPV)	35
4.8.2	Schlagvolumenvariation (SVV) gemessen mit dem Flo-Trac™ Sensor	35
4.8.3	Messung des Schlagvolumens mit dem Flo-Trac™ Sensor	35
4.9	Datenerhebung	35
4.10	Datenschutz	38
4.11	Statistik	38
5	Ergebnisse	39
5.1	Studienteilnehmerinnen	39
5.2	Temperatur im perioperativen Verlauf	43
5.3	Sekundäre Outcome Parameter - Hämodynamik	44
5.3.1	Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks	44
5.3.2	Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz	45
5.3.3	Intraoperativer Verlauf des Norepinephrinbedarfes	46
5.3.4	Intraoperativer Verlauf der Pulsdruckvariabilität	47
5.3.5	Intraoperativer Verlauf der Schlagvolumenvariation	48
5.3.6	Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens	49
5.4	Sekundäre Outcome Parameter - Transfusion	50
5.4.1	Intraoperativer Verlauf der „Fresh-Frozen Plasma“-Substitution	50

Inhaltsverzeichnis

5.4.2	Intraoperativer Verlauf der Erythrozytenkonzentrat-Substitution	51
5.5	Sekundäre Outcome Parameter - Mikroperfusion	52
5.5.1	Intraoperativer Verlauf der Gewebeoxygenierung	52
5.5.2	Intraoperativer Verlauf des arteriellen Laktats	53
5.5.3	Intraoperativer Verlauf der Ethanol-Ratio in der Mikrodialyse	54
5.5.4	Intraoperativer Verlauf der subkutanen Glukosekonzentration in der Mikrodialyse	55
5.5.5	Intraoperativer Verlauf der subkutanen Laktatkonzentration in der Mikrodialyse	56
5.5.6	Intraoperativer Verlauf der subkutanen Glycerolkonzentration in der Mikrodialyse	57
6	Diskussion	58
6.1	Temperatur im perioperativen Verlauf	59
6.2	Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Hämodynamik	63
6.3	Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Transfusionsrate	67
6.4	Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Mikroperfusion	69
6.5	Limitationen dieser Studie	73
7	Zusammenfassung	74
8	Literaturverzeichnis	77
9	Anhang	83

1 Abstract

Einleitung:

Die perioperative Hypothermie, definiert als Körperkerntemperatur unter 36 °C, im Rahmen zytoreduktiver gynäkologisch-onkochirurgischer Eingriffe bei an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen, ist eine folgenschwere Komplikation. Ihr wird ein Einfluss auf Blutgerinnung, Blutverlust, Hämodynamik und postoperative Wundinfektionen zugeschrieben. Zur Vermeidung der perioperativen Hypothermie kam ein präoperatives Wärmekonzept („Prewarming“-Konzept) zur Anwendung, welches eine 30-minütige, aktive Wärmung der Patientin während der Anlage der Periduralanästhesie und der Einleitung der Allgemeinanästhesie vorsah. Die Untersuchung folgte der Hypothese, dass diese Wärmeperiode in der Lage sei, die Inzidenz an perioperativer Hypothermie zu reduzieren. Zusätzlich wurde die Hämodynamik und der Verlauf der Gewebeoxygenierung in Abhängigkeit der Körpertemperatur untersucht. Mit einer Subgruppenanalyse sollten durch intraoperative Mikrodialyse, Surrogate für periphere Mikroperfusion identifiziert werden.

Methodik:

In einer prospektiv randomisierten Studie wurden 48 Patientinnen in zwei Gruppen (PREWARM, Standard) randomisiert, wobei 16 Patientinnen in eine Subgruppenanalyse mit Mikrodialyse eingeschlossen wurden. Die Patientinnen der PREWARM-Gruppe wurden während der Anlage des Periduralkatheters und der Induktion der Allgemeinanästhesie für 30 Minuten konvektiv mit 43°C über ein spezielles Patientenhemd vorgewärmt. Laut Randomisierung wurde ggf. subkutane Mikrodialyse etabliert. Die Patientinnen der Standard-Gruppe wurden mittels Baumwolldecken passiv wärmeisoliert. Intraoperativ wurden alle Patientinnen konvektiv gewärmt. Die Körpertemperatur wurde non-invasiv („Zero-Heat-Flux“- Thermometer) gemessen, die Parameter der Hämodynamik, des Transfusionsverlaufes, der Mikroperfusion und Gewebeoxygenierung wurden 15-minütig dokumentiert. Die Parameter der Mikrodialyse (Glycerol, Glukose, Laktat und Ethanol-Ratio) wurden halbstündig erhoben. Die Gruppenunterschiede des primären Endpunktes wurden statistisch u.a. mittels des Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet. Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse:

Bis auf die Körpergröße, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen bezüglich der Basischarakteristika oder Baseline-Körpertemperatur. Die Körpertemperatur der Patientinnen der PREWARM-Gruppe war 15 Minuten nach Beginn der Operation um 0,85 °C und über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant höher als die der Standard-Gruppe ($p < 0,001$). Lediglich 4,17% der vorgewärmten Patientinnen erlitten eine Hypothermie im Beobachtungszeitraum, hingegen war bei den Patientinnen der Standardgruppe 15 min nach OP-Beginn eine Hypothermierate von 73,9% zu verzeichnen. Hinsichtlich der Parameter der Hämodynamik (MAP, PPV, SV, SVV), der Transfusion (EK, FFP, TK), des Blutverlustes und der Mikroperfusion konnten Tendenzen (Mikrodialyse), jedoch keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden.

Schlussfolgerung:

Ein konvektives 30-minütiges präoperatives Wärmen der Patientinnen während der Anlage der Periduralanästhesie und der Einleitung der Allgemeinanästhesie ist eine effektive Methode, um die perioperative Hypothermierate zu senken. Dabei wurden bestehende Abläufe nicht beeinflusst. Inwieweit Parameter der Gewebeoxygenierung und des Zellstoffwechsels in der Mikrodialyse als Surrogate für den Einfluss der Körpertemperatur auf die Mikroperfusion dienen können, muss in Folgeuntersuchungen mit höheren Fallzahlen analysiert werden.

Abstract

Abstract

Introduction:

Inadvertent perioperative hypothermia, defined as body core temperature below 36°C, in patients suffering from ovarian cancer undergoing cytoreductive gynecological surgery, is a serious complication known to affect coagulation, blood loss, hemodynamics and surgical site infections. In order to prevent perioperative hypothermia, a 30 minute forced-air prewarming period was utilized during administration of epidural anesthesia and before induction of general anesthesia. This study follows the hypothesis that prewarming helps reduce the incidence of perioperative hypothermia. Additionally, hemodynamics and the course of tissue oxygen saturation in regards to the changes in body temperature paired with a sub group of patients receiving intraoperative subcutaneous microdialysis were analysed to identify surrogates for the changes in peripheral microperfusion.

Methods:

In a randomized prospective study 48 patients were assigned to two groups (PREWARM, Standard). 16 patients were also included in a subgroup receiving subcutaneous microdialysis. Patients in the PREWARM-Group were subject to a 30 minutes forced-air warming period at 43 °C during administration of epidural and induction of general anesthesia using a specific warming gown. Depending on randomization, patients received microdialysis. Patients assigned to the Standard-Group received passive insulation using cotton blankets, all patients received forced-air warming during surgery. Body temperature were measured non-invasively using “zero-heat-flux thermometers”. Hemodynamics, transfusion and tissue oxygen saturation were registered every 15 minutes, microdialysis parameters (Glycerol, glucose, lactate and ethanol-ratio) every 30 minutes. Statistical differences between groups were analysed using Mann-Whitney-U-Test. P-values less <0,05 were defined as significant.

Results:

Other than height, there were no significant differences between the two groups regarding patient characteristics and baseline temperatures. 15 minutes after beginning of surgery, temperatures in the PREWARM-Group were 0,85 °C higher than in the Standard-Group (significant) and only 4,17% of the patients that received prewarming experienced

Abstract

hypothermia compared to 73,9% of the patients receiving no prewarming. Throughout the course of the operation the PREWARM-Group had significantly higher body temperature than the Standard-Group. Regarding hemodynamics (MAP, PPV, SV, SVV), transfusion (blood, plasma, platelets), blood loss and microperfusion, only tendencies (microdialysis) but no significant differences were found.

Conclusion:

30 minutes of forced-air prewarming during administration of epidural anesthesia and induction of general anesthesia is an effective mean to reduce the incidence of perioperative hypothermia without altering existing perioperative procedures. Additional studies with more patients are needed to determine whether the results of microdialysis or tissue oxygen saturation can be used as surrogates for microperfusion due to changes in body temperature.

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Art.	Arteriell
ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	Coronary artery bypass graft
CCM	Charité Campus Mitte
CRF	Case Report Form
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVK	Campus Virchow Klinikum
et al.	et alii (und andere eines Autorenkollektivs)
etc.	et cetera (und so weiter)
EtCO ₂	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
EK	Erythrozytenkonzentrat
evtl.	eventuell
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HLP	Hyperlipoproteinämie
HbO ₂	Oxyhämoglobin
KHK	koronare Herzerkrankung
kg	Kilogramm
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
HCO ₃	Bikarbonat
°C	Grad Celsius
MD	Mikrodialyse
OP	Operation
pAVK	periphere arteriell Verschlusskrankheit
PACU	Post Anesthesia Care Unit

Abkürzungsverzeichnis

PDK	Periduralkatheter
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen
PPV	Pulse Pressure Variation
PH	Perioperative Hypothermie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
StO ₂	Gewebeoxygenierung
stdl.	stündlich
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SVV	Schlagvolumenvarianz
SV	Schlagvolumen
SOFA Score	Sepsis-related organ failure assessment score
SAPS II Score	Simplified Acute Physiology Score
TK	Thrombozytenkonzentrat
%	Prozent
VOT	Vaskulärer Okklusionstest
vs.	Versus
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

3 Einleitung

3.1 Physiologische Prinzipien der Thermoregulation

Die Körpertemperatur des gesunden Patienten wurde im Jahre 1869 von Wunderlich eine Temperatur im Bereich von 36,25 - 37,5 °C beschrieben und eine mittlere Körperkerntemperatur von 37,0 °C postuliert (1). Neuere systematische Literaturarbeiten (2) und die nationale S3-Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ (3) definieren den Normbereich der Körperkerntemperatur von 36,5 bis 37,5 °C (2,3).

Die Körperkerntemperatur des wachen Patienten unterliegt, abhängig vom zirkadianen Rhythmus oder Menstruationszyklus, Schwankungen von ca. einem Grad Celsius, wobei die Körperkerntemperatur der Frau im Mittel etwas höher ist als die des Mannes. Hierbei wird die Körperkerntemperatur zu jedem Zeitpunkt bis auf einige Zehntel Grad Celsius genau vom Körper reguliert. Drei Systeme spielen eine besonders wichtige Rolle: Afferente Temperatursensoren, die zentrale Temperaturregulation und Temperaturschutzmechanismen aufgrund menschlichen Verhaltens (4,5).

Thermoregulatorische Signale werden hauptsächlich über Leitungsbahnen des vorderen Rückenmarks übertragen. Davon unabhängig, existieren zusätzlich multiple periphere Signalbahnen außerhalb des vorderen Rückenmarks, die ebenfalls der Kontrolle der Körperkerntemperatur dienen (5). Afferente Sensoren, die über den gesamten Körper verteilt sind, erstatten Rückmeldung über die entsprechenden Temperaturen.

In der zentralen Thermoregulation werden die Temperatursignale aus allen Körperarealen über das Rückenmark gebündelt, im Hypothalamus zusammengeführt(6) und tragen somit zur Regulation der Körperkerntemperatur bei (6). Im Gegensatz zur Körperkerntemperatur scheint die Hauttemperatur (besonders des Gesichts- und oberen Brustbereiches) mehr zum thermischen Wohlbefinden beizutragen, als zur autonomen Regulation der Körperkerntemperatur (7). Zu den in der Thermoregulation verfügbaren Maßnahmen des Körpers zählen autonome Regulationsmechanismen genauso wie verhaltensbasierte Mechanismen, wobei letztere die mit Abstand potenteste Option zur Thermoregulation darstellen (8). Von adäquater Kleidung über die aktive Vermeidung starker Hitze oder Kälte, bis zum Nutzen von Gebäuden oder Klimaanlage, ermöglicht temperaturabhängiges Verhalten dem Menschen, auch starke Temperaturschwankungen zu tolerieren.

Einleitung

Zu den primären autonomen thermoregulatorischen Schutzmechanismen zählen die aktive präkapilläre Vasodilatation, Schwitzen, Vasokonstriktion des arteriovenösen Shunts und Muskelzittern (Shivering). Jeder dieser Schutzmechanismen hat einen Schwellenwert beziehungsweise eine korrespondierende Körperkerntemperatur bei der dieser ausgelöst wird (9).

3.2 Thermoregulation unter Allgemein- und Periduralanästhesie

Der narkosebedingte Einfluss auf die physiologische Thermoregulation und den Temperaturverlauf unter kombinierter Allgemein- und Periduralanästhesie kann grundsätzlich in drei Phasen unterteilt werden (9):

Phase 1:

Durch die Anlage eines thorakalen Periduralkatheters wird die Thermoregulation auf verschiedene Arten negativ beeinflusst. Durch die Ausschaltung von Afferenzen und Efferenzen im Wirkungsbereich der Periduralanästhesie fehlen wichtige Rückmeldung über die Temperatur im betroffenen Bereich, was zu einer Verschiebung der Schwellenwerte für Vasokonstriktion und Muskelzittern (sogenanntes Shivering) führt (5). Weiterhin bewirkt Periduralanästhesie die Blockade von präganglionären Sympathikusfasern (5). Dies führt zu einer Vasodilatation im entsprechenden neuralen Versorgungsgebiet und sorgt zusätzlich für eine Umverteilung des warmen Blutes vom Körperkern in Richtung Peripherie (5,10).

Im Anschluss an die Anlage der Periduralanästhesie hat die Gabe eines Hypnotikums (z.B. Propofol) in Verbindung mit einem Opioid (z.B. Fentanyl) im Rahmen der Induktion der Allgemeinanästhesie eine Weitstellung der peripheren Gefäße zur Folge. Dadurch entsteht ein Temperaturgradient vom Körperkern in Richtung Peripherie, entlang dessen eine Umverteilung der Wärme in Richtung der Peripherie erfolgt. Diese sogenannte Redistributionshypothermie, ist in den ersten 30 bis 60 Minuten nach Narkoseeinleitung für den primären Temperaturabfall von ca. 0,5 bis 1,5 °C verantwortlich (9).

Einleitung

Phase 2:

Im Anschluss an den initial ausgeprägten schnellen Wärmeverlust durch die o.g. Umverteilung der Wärme in die Peripherie während der Anlage der Periduralanästhesie und Induktion der Allgemeinanästhesie (Redistributionshypothermie), folgt eine Phase des linearen, schwächer ausgeprägten Wärmeverlustes. Dieser ist gekennzeichnet durch den Verlust von Wärme durch Strahlung, hohe Infusionsvolumina, den möglichen Transfusionsbedarf sowie durch konvektiven Wärmeverlust (9). Zusätzlich sinkt die körpereigene Wärmeproduktion des Körpers durch den erniedrigten Grundumsatz in Narkose (Phase 3) (9).

Phase 3

In Abhängigkeit von der Ausprägung des Wärmeverlustes in Phase 2, folgt nun nach ca. 3 bis 4 Stunden Anästhesie bzw. OP-Dauer eine dritte Phase. Die zuvor beschriebenen thermoregulatorischen Mechanismen, abgesehen von verhaltensabhängigen Schutzmaßnahmen, arbeiten zwar auch unter Peridural- und/oder Allgemeinanästhesie, jedoch kommt es, in Abhängigkeit von Art und Dosis des Narkotikums zu einer Verschiebung der Schwellenwerte der Körperkerntemperatur für einzelne Schutzmaßnahmen. So wurde zum Beispiel nachgewiesen, dass sowohl volatile Anästhetika, wie z.B. Isofluran (11) als auch Opioide (12) die Schwelle der arteriovenösen Shuntkonstriktion deutlich nach unten verschieben. Sollte im Rahmen der Operation die Körpertemperatur so weit absinken, dass die (durch die Narkose) bereits erniedrigten Schwellenwerte für die arteriovenöse Shuntkonstriktion erreicht werden, bildet sich nun auf niedrigem Niveau ein Temperaturplateau, bedingt durch die verzögert einsetzende physiologische Thermoregulation (5).

3.3 Perioperative Hypothermie und ihre Auswirkungen

Entsprechend der oben bereits beschriebenen normothermen Temperaturgrenzen beim wachen Patienten, spricht man unter Narkosebedingungen von einer perioperativen Hypothermie ab einer Körperkerntemperatur unterhalb von 36 °C (3).

3.3.1 Kälteinduzierte Koagulopathie und erhöhter Blutverlust

Das Temperaturoptimum zur Aufrechterhaltung der physiologischen Hämostase bzw. der Funktion der an der Blutgerinnung beteiligten Faktoren entspricht nahezu dem Normwert der menschlichen Körperkerntemperatur von 37 °C. Sinkt diese im Rahmen eines operativen Eingriffes auf Werte unter 35 °C, kann es zu Einschränkungen der Hämostase mit der Folge einer gesteigerten intraoperativen Blutungsneigung kommen. Der Einfluss erniedrigter Körpertemperatur auf die Blutgerinnung und insbesondere die Thrombozytenfunktion wurde bereits 1992 durch die Forschungsgruppen um Rohrer (13) und Michelson (14) in verschiedenen experimentellen Studien untersucht. Somit führte eine um 2 °C erniedrigte Körpertemperatur im Rahmen einer Hüftgelenksersatz-Operation zu einem gesteigerten Blutverlust von ca. 500 ml im Vergleich zu nicht hypothermen Patienten (15).

3.3.2 Wundinfektionen nach perioperativer Hypothermie

Die durch perioperative Hypothermie bedingte Vasokonstriktion verursacht eine Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes im peripheren Gewebe, welches zu einer erniedrigten Widerstandsfähigkeit gegen Wundinfektionen führt und die Anzahl von antimikrobiellen freien Radikalen herabsetzt (16). Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit das postoperativ Wundheilungsstörungen auftreten. Weiterhin wurde durch van Oss et al. die Beeinträchtigung immunologischer Vorgänge wie Chemotaxis und Makrophagen-Funktion unter Hypothermie beschrieben (3,17). Kurz et al. fanden in einer prospektiv, randomisierten und kontrollierten Studie eine signifikant höhere Rate an Wundheilungsstörungen nach elektiven Dickdarmresektionen. Während in der Hypothermie-Gruppe 18 Patienten (19%) unter Wundinfektionen litten, war dies nur bei 6 normothermen Patienten (6%) der Fall (16). Die Operationswunden wurden postoperativ mittels des ASEPSIS-Scores beurteilt (18). Die Ergebnisse von Kurz et al. wurden 2017 in einem von Ousey et al. publiziertem Review bestätigt. Die Meta-Analyse von 4 Studien an 769 Patienten ergab, dass Patienten, die perioperativ nicht hypotherm waren, weniger postoperative Wundinfektion erlitten (19).

3.3.3 Prolongierte Medikamentenwirkung und postoperative Nachbeatmung bei perioperativer Hypothermie

Perioperative Hypothermie beeinflusst die Wirkdauer applizierter Medikamente deutlich. So fanden Heier et al. 1991 heraus, dass die muskelrelaxierende Wirkung von Vecuronium bei einer Körperkerntemperatur von 34,5 °C etwa doppelt so lange anhielt, wie bei 36,5 °C (20). Vier Jahre später, beschrieben Leslie et al. erhöhte Plasmakonzentrationen von Propofol bei 34 °C Körperkerntemperatur und eine ebenfalls verlängerte Wirkdauer von Atracurium (21). Aufgrund des Patientenkomforts und der Gefahr des Auftretens von „Shivering“ (22) bei niedrigen Körperkerntemperaturen scheint eine Beendigung der Narkose mit nachfolgender Extubation bei Körpertemperaturen unterhalb von 35,5 Grad für den Patienten nachteilig. Betrachtet man nun die zuvor beschriebenen Aspekte, scheint ein erhöhtes Risiko für postoperative Beatmung offensichtlich zu sein (3,23). Auch Studien welche die ökonomischen Implikationen der perioperativen Hypothermie analysieren sind bereits veröffentlicht worden und zu dem Schluss gekommen, dass sich die Kosten für die Allgemeinanästhesie und postoperative Betreuung um bis zu 24% beim Auftreten unbeabsichtigter Hypothermie im perioperativen Verlauf erhöhen können (24).

Trotz vorliegender Evidenz und Publikation einer S3-Leitlinie zur Vermeidung perioperativer Hypothermie durch Torossian et al. im Jahre 2014 (3), wird die Inzidenz der unerwünschten perioperativen Hypothermie bei fehlender klinischer Implementierung adäquater perioperativer Wärmekonzepte in verschiedenen Publikationen mit 50-70% angegeben (25,26).

3.4 Präoperatives Wärmen in der Literatur.

Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass die Aufrechterhaltung der Normothermie im Rahmen von Narkosen bzw. Operationen hohe Priorität hat. Um dies zu gewährleisten, haben sich aktives intraoperatives Wärmen und passive Wärmeisolation zum Schutz vor Wärmeverlust als klinischer Standard durchgesetzt. Da diese Maßnahmen jedoch häufig nicht suffizient genug sind, um das Auftreten der Hypothermie zu vermeiden, haben Camus et. al im Jahre 1995 in einer randomisierten prospektiven Studie zeigen können, dass einstündiges konvektives Wärmen vor der Narkoseeinleitung maßgeblich die nach der Narkoseinduktion auftretende Redistributionshypothermie, positiv beeinflusst (27). Melling et al. fanden im Jahre 2001 heraus, dass Patienten mit elektiven aseptischen

Einleitung

Eingriffen (Herniotomie, Varizenstripping), die einer präoperativen Wärmeperiode von 30 Minuten ausgesetzt waren, signifikant weniger Wundinfektionen entwickelten als Patienten der Kontrollgruppe, welche nicht gewärmt wurden (28). Fossum et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen, hier führte präoperatives konvektives Wärmen zu einer signifikant höheren Körperkerntemperatur bei Ankunft in der PACU, verglichen mit der Kontrollgruppe (29). Weitere Studien mit verschiedenen präoperativen Wärmeperioden, Temperaturen und Geräten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen: Vanni et al. beschrieben ein 60 minütiges präoperatives konvektives Wärmen bei 42-46 °C (WarmTouch™, Model 5200, Mallinckrodt Medical™)(30), Andrzejowski et al. hingegen ein 60 minütiges präoperatives konvektives Wärmen bei 38 °C (BairPaws®) (31). Ergänzend publizierten Horn et al. 2016 die Ergebnisse einer RCT mit 99 Patienten mit elektiven ausgedehnten abdominal-chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie kombiniert mit Periduralanästhesie. Randomisiert in drei Gruppen wurden die Patienten entweder jeweils 15 Minuten vor und nach Anlage des Periduralkatheters oder nur 15 min nach Etablierung der Periduralanästhesie konvektiv bei 44 °C gewärmt. Die Kontrollgruppe erhielt präoperativ passiv wärmeisolierende Maßnahmen (Decken etc.), alle drei Gruppen wurden intraoperativ mit 44 °C gewärmt. Dies führte dazu, dass in der Studiengruppe (n=34) mit zwei präoperativen Wärmephasen keine perioperative Hypothermie zu verzeichnen war. In der Studiengruppe mit lediglich 15 minütigem präoperativen Wärmen nach Anlage der PDA wurden 6%, in der Kontrollgruppe ohne präoperatives Wärmen wurden 72% der Patienten hypotherm (32).

3.5 Die Rolle des „Prewarming“ bei vergleichbaren Operationen

Für das vorliegende Kollektiv der an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen mit gynäkologisch-onkochirurgischer OP- Indikation, gibt es bislang keine Empfehlungen bzw. prospektive randomisierte Studien bezüglich des perioperativen Wärmemanagements oder Konzepte für das optimale präoperative Wärmen, z.B. während der Anlage eines thorakalen Periduralkatheters. Jedoch sind eben diese Patientinnen aufgrund von Dauer und Größe des operativen Eingriffes und der durch Sympathikolyse bedingten Vasodilatation durch Peridural- und Allgemeinanästhesie, besonders Hypothermie gefährdet. Moslemi-Kebria et al. beschrieben 2012 die Bedeutung der perioperativen Hypothermie als ein hinlänglich bekanntes perioperatives Problem bei gynäkologisch-onkochirurgischen Patientinnen. Den Ergebnissen ihrer

Einleitung

Kohortenstudie zu Folge erlitten mehr als die Hälfte der untersuchten 147 Patientinnen im perioperativen Verlauf eine Hypothermie (33). Potentielle Konzepte zur Vermeidung der Hypothermie wurden jedoch im Rahmen dieser Studie nicht entwickelt oder geprüft (33). Bisher liegen keine weiteren wissenschaftlichen Erkenntnisse zur perioperativen Hypothermie bei gynäkologisch-onkologischen Patientinnen vor. Bedingt lassen sich hierzu die Daten ähnlich ausgedehnter abdominal-chirurgischer Eingriffe zum Vergleich heranziehen.

Bock et al. veröffentlichten im Jahre 1998 die Ergebnisse einer randomisierten Studie an insgesamt 40 Patienten die präoperativ 30 Minuten konvektiv bei 40 – 42 °C in einer präoperativen „Holding Area“ gewärmt wurden oder (als Kontrollgruppe) lediglich intraoperativ konvektive Wärmetherapie erhielten. Bei diesen Patienten wurden im Anschluss ausgedehnte abdominal-chirurgische Eingriffe durchgeführt. Im Ergebnis zeigten sich statistisch signifikante Temperaturunterschiede über den gesamten Studienzeitraum, eine reduzierte PACU-Verweildauer - 94 Minuten bei vorgewärmten Patienten im Vergleich zu 217 Minuten bei den Patienten der Kontrollgruppe - sowie eine deutliche Kostenreduktion (24%) zu Gunsten der vorgewärmten Patienten (24).

In einer randomisiert kontrollierten Studie von Wong et al. wurden unter Verwendung einer Wärmematratze zur konduktiven Wärmung, bei Patienten mit bevorstehenden ausgedehnten intraabdominellen Eingriffen (Hemikolektomie etc.) zwei Stunden vor Beginn der Operation mit der aktiven Wärmung begonnen, während die Kontrollgruppe präoperativ nicht gewärmt wurde. Intraoperativ wurden beide Gruppen durch konvektive Verfahren gewärmt. Auch im Anschluss an die Operation wurde die Studiengruppe erneut für bis zu zwei Stunden konduktiv auf der Matratze gewärmt. Dabei boten die Patienten mit prä-und postoperativem Wärmen signifikant höhere Temperaturen als die Patienten der Kontrollgruppe. Außerdem wurde bei Patienten der Studiengruppe deutlich weniger Komplikationen verzeichnet (Wundinfektionen, Blutverlust, „Shivering“ etc.) als in der Kontrollgruppe (34).

3.6 Surrogate der perioperativen Hypothermie

Unter der Annahme, dass die perioperative Hypothermie eine Minderdurchblutung durch periphere Vasokonstriktion verursacht, wurden für die vorliegende Arbeit Surrogatparameter der Mikroperfusion ausgewählt um das Ausmaß der peripheren Unterversorgung zu quantifizieren.

3.6.1 Bestimmung der subkutanen Konzentrationen von Glycerol, Laktat und Glucose sowie der Ethanol-Ratio durch Mikrodialyse:

Bei der Mikrodialyse handelt es sich um eine minimal-invasive Methode, die in vivo Untersuchungen zur Regulation von Durchblutung und Stoffwechsel in Geweben wie dem subkutanen Fettgewebe erlaubt. Eine sehr feine, flexible Sonde, deren Membran über eine bestimmte Distanz semipermeabel ist, wird mit einer der interstitiellen Flüssigkeit ähnlichen Lösung (Perfusat) durchströmt (perfundiert). Dabei können Substanzen entlang ihres Konzentrationsgradienten aus dem Interstitium in das Perfusat gelangen und umgekehrt. Das Perfusat wird damit zum Dialysat. Vorrausgehende Publikationen verweisen auf die Verwendung der subkutanen Glycerol- (35,36) und Glucosekonzentrationen (37) als Markermetabolit für Nährstoffangebot und zellulären Stress bzw. Lipolyse. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass die Ethanol-Ratio und subkutane Laktatkonzentrationen als Surrogatparameter für die Güte der Gewebepfusion (38) und den Gewebstoffwechsel dienen (36,37).

3.6.2 Messung der lokalen Gewebeoxygenierung

Die Nahinfrarot-Spektroskopie ermöglicht eine kontinuierliche, nicht invasive Messung der lokalen Gewebeoxygenierung. Durch die Wellenlänge (700-1000 Nanometer) des in der Nahinfrarot-Spektroskopie benutzten Lichtes werden Haut, Muskel und Knochen ohne nennenswerte Lichtabschwächung durchdrungen, jedoch durch Hämoglobin, Myoglobin und Zytochrom Oxidase absorbiert. Das nun abgeschwächte Licht wird zur Messung der lokalen Gewebesättigung herangezogen (39). Da sich eine durch Hypothermie entstandene Minderperfusion in einer reduzierten Gewebesättigung widerspiegeln müsste, soll hier versucht werden die Gewebeoxygenierung als Surrogat für die Perfusion des Gewebes zu nutzen. Studien an Patienten in septischer Kreislaufsituation und Organdysfunktionen haben dies bereits untersucht (40).

3.7 Ovarialkarzinom und zytoreduktive gynäkologische Onkochirurgie

Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen der Frau und dabei die gynäkologische Krebserkrankung mit der höchsten Letalität (41). Sie entsteht durch eine maligne Transformation des Epithels der Ovar-Oberfläche, welches in das Mesothel des Peritoneums übergeht (42). Die Tatsache, dass weder die lymphatische Metastasierung noch die peritoneale Ausbreitung des Tumors im Abdomen,

Einleitung

spezifische Symptome oder Beschwerden hervorruft, führt dazu, dass bei ca. 75% der Patientinnen der Tumor erst in fortgeschrittenen Tumorstadien (FIGO III-IV) diagnostiziert wird (43). Somit sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die zytoreduktive „Tumordebulking“-Operation kombiniert mit einer Hochdosis-Kombinations-Chemotherapie die beiden wichtigsten Behandlungsoptionen (44).

Die operative, zytoreduktive „Tumordebulking“-Operation des epithelialen Ovariakarzinoms umfasst eine mediane Längsschnittlaparotomie vom Unterrand des Sternums bis zum Oberrand der Symphyse, peritoneale Zytologie, Hysterektomie, beidseitige Adnektomie, infragastrale Omentektomie sowie systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, mit dem Ziel der kompletten makroskopischen Tumorfreiheit. Bei fortgeschrittenem Tumorleiden sind häufig weitere operative Prozeduren notwendig: Peritonektomie mit Deperitonealisierung des Zwerchfells, Darmresektion teilweise mit konsekutiver Stomaanlage, Splenektomie und gegebenenfalls partielle Resektion anderer betroffener Organe wie Milz, Leber oder Pankreas (45).

Diese Operationen sind gekennzeichnet durch lange OP-Dauer (mittlere OP-Zeit: 220 – 265 Minuten), hohen intraoperativen Transfusions- und Flüssigkeitsbedarf, Blutverlust sowie eine hohe Inzidenz an intraoperativer Hypothermie (33,46,47). Die häufigsten Komplikationen umfassen postoperative Wundinfektionen, pulmonale Komplikationen und thrombembolische Ereignisse sowie intraabdominelle Komplikationen wie Insuffizienz oder Fistelbildung (45). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Abhängigkeit vom OP-Ergebnis 59% bei makroskopischer Tumorfreiheit bzw. 25% bei postoperativem Tumorrest von über zwei Zentimeter und 9% darüber (48).

3.8 Ziele dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe eines Wärmemantels zur konvektiven Wärmung über 30 min bei 43 °C während der Anlage der Periduralanästhesie und Einleitung der Allgemeinanästhesie den narkosebedingten Temperaturverlust zu mindern und somit der intraoperativen Hypothermie vorzubeugen. Maßgeblich dabei war, sowohl bezüglich Wahl des Verfahrens als auch der Dauer des Vorwärmens, die (an die strukturellen Bedingungen der Klinik angepassten) perioperativen Abläufe nicht zu beeinflussen.

Zusätzlich sollten Surrogatparameter im Hinblick auf temperaturabhängige Veränderungen der Mikrozirkulation geprüft und die Auswirkungen einer möglichen

Material und Methoden

„Prewarming“-bedingten, auch intraoperativ bestehenden, Temperaturdifferenz zwischen den Gruppen an Hand verschiedener klinischer sekundärer Endpunkte ermittelt werden. Konkret sollten mit dieser Arbeit drei Hypothese geprüft werden:

1. Das präoperative Wärmen während der Anlage des Periduralkatheters und der Narkoseeinleitung für 30 Minuten reduziert sowohl die Inzidenz der perioperativen Hypothermie als auch den Wärmeverlust über die gesamte Operationsdauer.
2. Die durch das „Prewarming“ entstehende Temperaturdifferenz zwischen den Gruppen beeinflusst die Mikroperfusion und davon abhängige Parameter der Gewebeoxygenierung und Mikrodialysate.
3. Die Parameter der Mikrodialyse (Glycerol, EtOH, Laktat und Glucose) und Gewebeoxygenierung (StO₂) können als Surrogate für die Auswirkungen der intraoperativen Hypothermie verwendet werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten, vierarmigen Studie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin und der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte.

Nach erfolgter Zustimmung durch die Ethik-Kommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EK.Nr. EA1/348/14) und Meldung der Studie im internationalen Studienregister klinischer Studien (Clinicaltrials.gov, NCT02364219), wurden an Ovarialkarzinom erkrankte Patientinnen zur Studienteilnahme befragt. Der Screening-Zeitraum erstreckte sich von 01.02.2015 bis zum 30.06.2016.

4.2 Studienteilnehmerinnen

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die geplante zytoreduktive gynäkologisch-onkochirurgische Operation bei Ovarialkarzinom (primär oder sekundär) und die Einwilligung zur präoperativen Anlage eines Periduralkatheters. Weitere Einschlusskriterien waren Volljährigkeit und die Einwilligungsfähigkeit für die anstehende Operation, ohne das Vorliegen von psychischen oder neurologischen Erkrankungen oder Alkoholabhängigkeit. Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz (LV-EF<30%), pulmonaler Erkrankung (GINA-Klassifikation >3), Niereninsuffizienz (GFR<50 ml/min.) oder Dialysepflicht wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Patientinnen durften nicht an einer weiteren perioperativ-invasiven Studie teilnehmen. Patientinnen, bei denen die präoperative Anlage eines Periduralkatheters nicht möglich war, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Alle Patientinnen wurden für einen postoperativen Beobachtungszeitraum von mindestens zehn Tagen aufgeklärt.

4.3 Randomisierung, Gruppenzuteilung

Über eine Randomisierungsliste (Computer-generiert mit Excel, Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA), mit je mit 24 Patientinnen pro Gruppe (siehe Kapitel 4.11. Statistik), wurden verschlossene Umschläge erstellt, die in chronologischer Reihenfolge unmittelbar vor dem Eingriff geöffnet wurden und die Patientinnen einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1 (Kontrollgruppe):	Kein präoperatives Wärmen, keine Mikrodialyse
Gruppe 2 (Kontrollgruppe + MD):	Kein präoperatives Wärmen mit Mikrodialyse
Gruppe 3 (PREWARM):	Präoperatives Wärmen, keine Mikrodialyse
Gruppe 4 (PREWARM + MD):	Präoperatives Wärmen mit Mikrodialyse

4.4 Studienverlauf

Bis auf die im folgenden Abschnitt genannten studienspezifischen Änderungen, erfolgte das perioperative anästhesiologische Management der Patientinnen - unabhängig von der Gruppenzuteilung - den Vorgaben entsprechend der „Standard Operating Procedures“ (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (49).

4.4.1 Präoperativer Verlauf

Nach operativer und anästhesiologischer Aufklärung sowie Studieneinschluss mindestens 24 Stunden vor der Operation, wurden die Patientinnen am Morgen der Operation im Patientenbett in den Operationstrakt gebracht. Nach Abfrage der OP-Checkliste (Patientenidentität, Abfrage der Nüchternheitszeiten, Allergien, geplante Operation etc.) und Umlagerung vom Bett auf den OP-Tisch, wurde vor der Narkoseeinleitung bzw. der Anlage der Regionalanästhesie und einem möglichen präoperativen Wärmen, die Körperkerntemperatur (Ausgangstemperatur) der Patientin mittels SpotOn™ (Firma 3M™ Neuss) fronto-temporal (siehe Abschnitt weiter unten), sowie die sublingual über ein Digitalthermometer (Thermoval® Basic, Firma Hartmann™ Heidenheim) und aurikulär mittels eines Infrarotthermometers (Genius™2 Firma Covidien™ Neustadt an d. Donau) gemessen (Messzeitpunkt 1). Erst im Anschluss an die Messung der Ausgangstemperatur wurde mit der begleitenden intravenösen Flüssigkeitssubstitution (s.u.) über einen peripher-venösen Zugang begonnen, und die Überwachung der Herz-Kreislauffunktion mittels Standardmonitoring (fünfminütige oszillometrische Blutdruckmessung, Messung der peripheren Sauerstoffsättigung und EKG der Firma Philips, Eindhoven, Niederlande) gestartet. Neben der Abfrage und Dokumentation von Begleiterkrankungen, patientenbezogenen Daten (Alter, Größe, Gewicht), Nüchternheitszeiten, Eigenanamnese bezüglich postoperativer Übelkeit/Erbrechen, „Shivering“ und Delir, wurden die Patientinnen aufgefordert, anhand einer visuellen Analogskala ihr subjektives, aktuelles Kälteempfinden 0 (=kein Kältegefühl/Frieren) bis 10 (=stärkstes Kältegefühl/Frieren) einzuschätzen.

Material und Methoden

In Abhängigkeit der präoperativen Randomisierung bzw. Gruppenzugehörigkeit ergaben sich für die Patientinnen folgende Behandlungsabläufe:

Gruppe 1 (Kontrollgruppe)

Beginn intravenöse Flüssigkeitssubstitution mit Sterofundin™ 500ml (B.Braun™ Melsungen) und Anlage des Periduralkatheters (PDK) in sitzender Position in Höhe TH 9/10. Nach Anlage des PDK und Verabreichung einer epiduralen Testdosis von 2 ml Bupivacain isobar 0,5% wurden die Patientinnen gebeten, sich wieder auf den Rücken zu legen und sie mit einer Baumwoll-Decke zugedeckt. In Abhängigkeit des individuellen Aspirationsrisikos wurde mit der Narkoseeinleitung begonnen: Standardmäßig wurden hierzu Propofol (1,5-2,5 mg/kg), Fentanyl (1-3µg/kg) und Rocuronium (0,6 mg/kg) oder - bei erhöhtem Aspirationsrisiko als rapid sequence induction (RSI) - Thiopental (3-5 mg/kg) und Succinylcholin (1-1,5 mg/kg) oder Rocuronium (1 mg/kg) sowie Fentanyl (1-3µg/kg nach Intubation) verwendet. Die Narkose wurde anschließend entweder als balancierte Anästhesie mit Sevofluran oder als total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit kontinuierlicher Propofolgabe aufrechterhalten. Zur Messung des zentralen Venendrucks, zur zentralen Verabreichung von Medikamenten (Katecholamine) und Messung der zentralvenösen Sättigung sowie zur möglichen postoperativen parenteralen Ernährung, wurde ein dreilumiger zentralvenöser Katheter sonographisch gestützt in die Vena jugularis int. rechts (wahlweise links oder V. subclavia re/li) angelegt. Der kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung und arteriellen Blutgasanalyse diente ein arterieller Katheter (20G) in der arteria radialis rechts oder links. Für die mögliche intraoperative Volumengabe und Transfusion wurde ein großlumiger (14 bzw. 16G) peripher-venöser Zugang an Handrücken/Unterarm oder Ellenbeuge etabliert. Zwecks Erwärmung der intraoperativ verabreichten Infusionen und Transfusionen wurde an diesem Zugang ein Hotline®-Infusionswärmer (Level1 ®, Firma Smiths Medical™, Grasbrunn) angeschlossen. Eine naso-gastral eingeführte Sonde wurde auskultatorisch und später intraoperativ durch den Operateur in ihrer Lage kontrolliert. Als perioperative antimikrobielle Prophylaxe wurden 1,5 g Cefuroxim und 0,5 g Metronidazol vor Schnitt intravenös infundiert. Die Cefuroximgabe wurde nach drei Stunden, die Metronidazolgabe nach 12 Stunden wiederholt.

Gruppe 2 (Kontrollgruppe + Mikrodialyse):

Im Anschluss an die erste vorbeschriebene Temperaturmessung zum Messzeitpunkt 1 wurde bei den Patientinnen der Gruppe 2 zusätzlich (in Lokalanästhesie) ein Mikrodialysekatheter zur kontinuierlichen intraoperativen Mikrodialyse in das subkutane Fettgewebe auf der Außenseite des Oberarms unterhalb M. deltoideus dextra eingebracht (Abb. 1). Hierzu wurde im Bereich der avisierten Punktionsstelle eine Hautquaddel mit dem Lokalanästhetikum Lidocain 1% gesetzt und ein 60mm langer Mikrodialysekatheter (Firma M Dialysis AB, Stockholm, Schweden) in das Unterhautfettgewebe eingeführt (36).

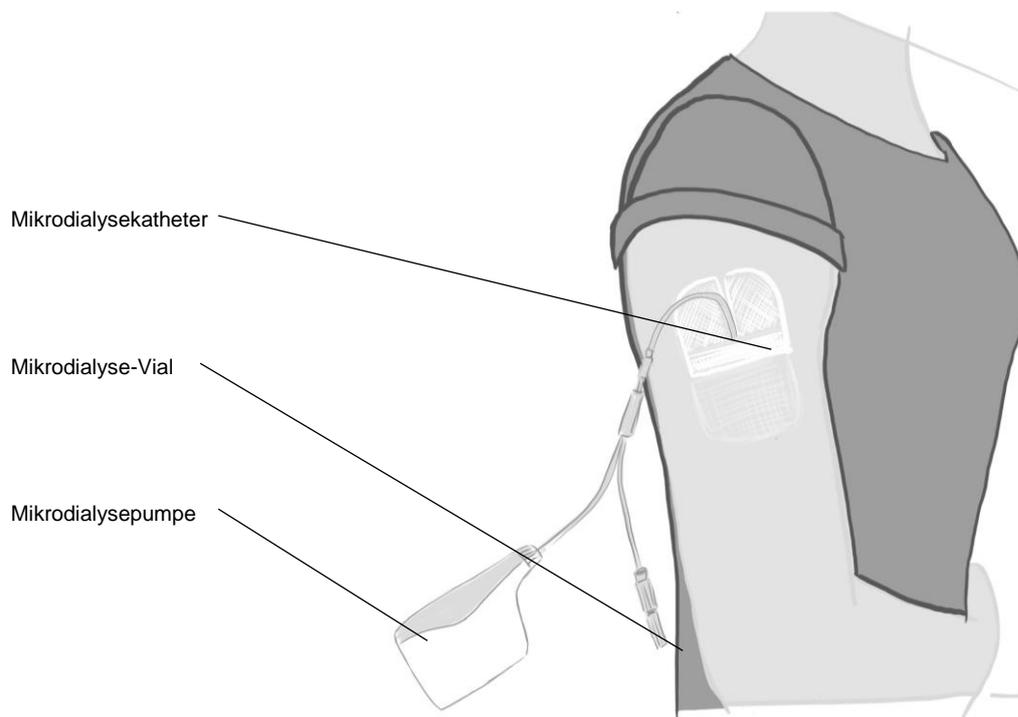


Abbildung 1: Subkutane Mikrodialyse am Oberarm rechts

Gruppe 3 (Interventionsgruppe, PREWARM):

Bei den Patientinnen der Gruppe 3 wurde zusätzlich zu den vorbeschriebenen Maßnahmen der Gruppe 1 (Kontrollgruppe), nach Bestimmung der Ausgangstemperatur zum Messzeitpunkt 1, präoperatives Wärmen durchgeführt. Zur konvektiven Wärmung erhielten die Patientinnen vor der Umlagerung auf den OP-Tisch ein speziell hierfür vorgesehenes Patientenhemd (Bair Paws™ Flex Warming Gown, REF 81003 3M™ Neuss) (Abb. 2).

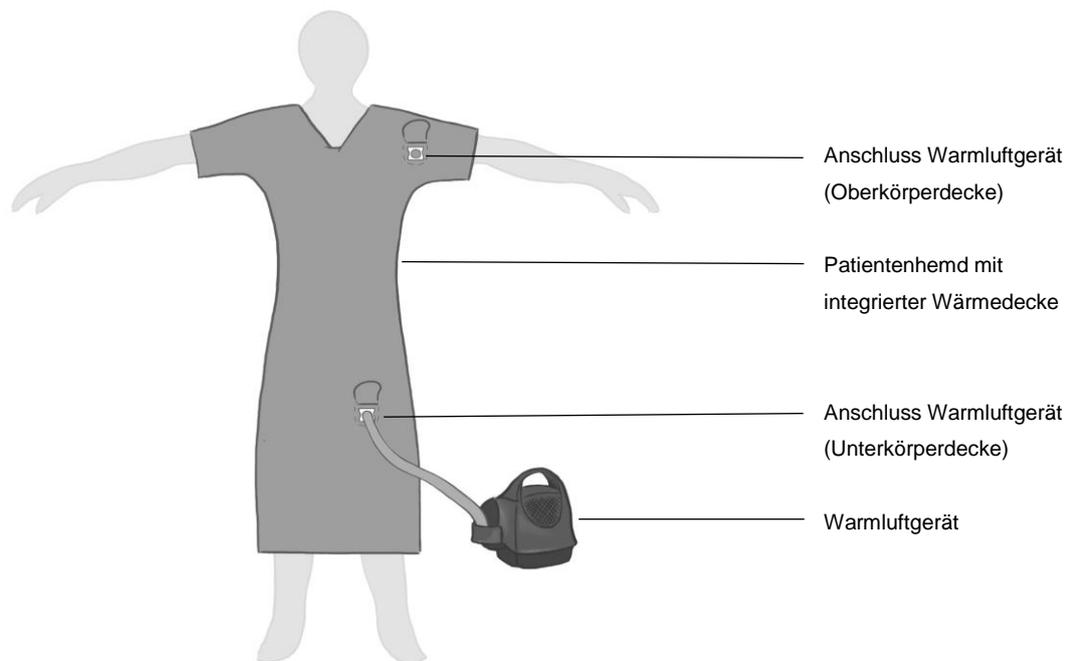


Abbildung 2: Patientenhemd mit integrierter Wärmedecke

Material und Methoden

Dieses Patientenhemd ermöglicht das präoperative konvektive Wärmen der Körpervorderseite inklusive der Oberarme (Abb. 3) bei 43 °C für 30 Minuten während der Anlage des Periduralkatheters bzw. der Narkoseeinleitung. Während und nach der Narkoseeinleitung wurde die konvektive Wärmetherapie weiter fortgeführt und ausschließlich für den Transport aus dem Narkosevorbereitungsraum in den OP-Saal, sowie für den Zeitraum der Lagerung, des sterilen Abwaschens und Abdeckens unterbrochen.

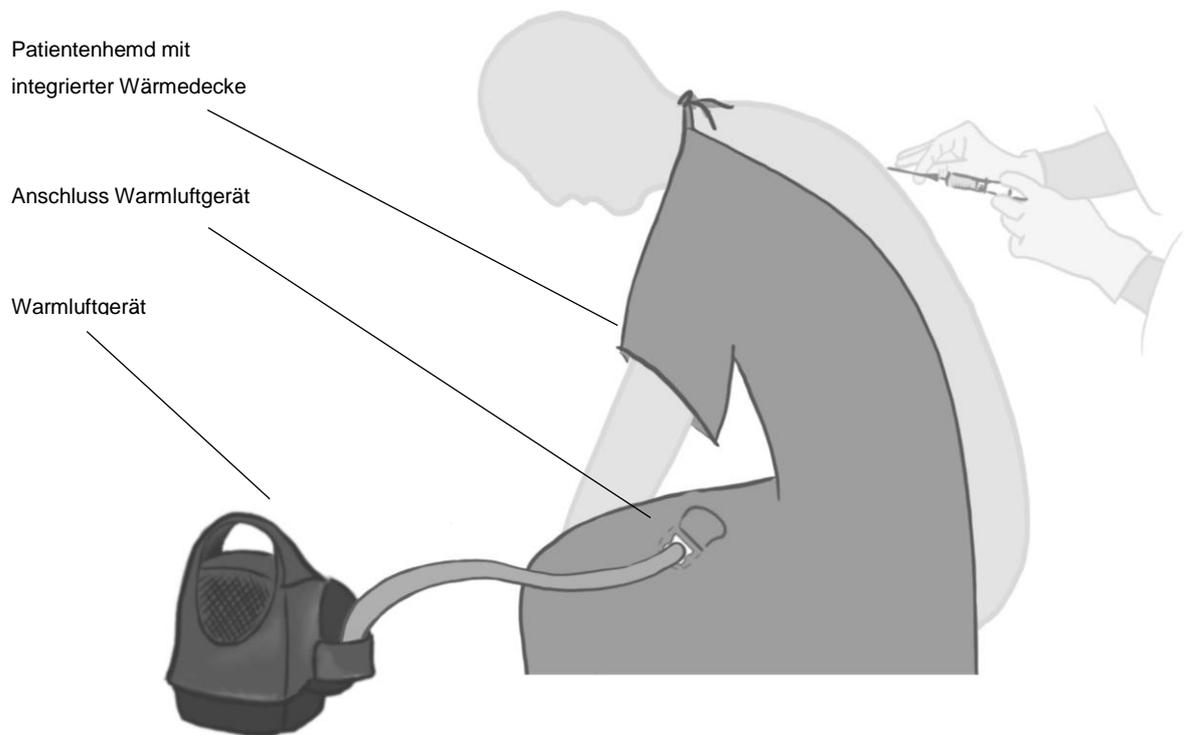


Abbildung 3: „Prewarming“ während der Etablierung der thorakalen Periduralanästhesie

Material und Methoden

Zur intraoperativen Erwärmung der Patientinnen der PREWARM-Gruppe wurde das zuvor benutzte Patientenhemd Bair Paws® entsprechend modifiziert (Abb. 4) und weiterverwendet. Dabei entspricht das obere Segment des Patientenhemdes dem in der Kontrollgruppe verwendeten „upper body blanket“.

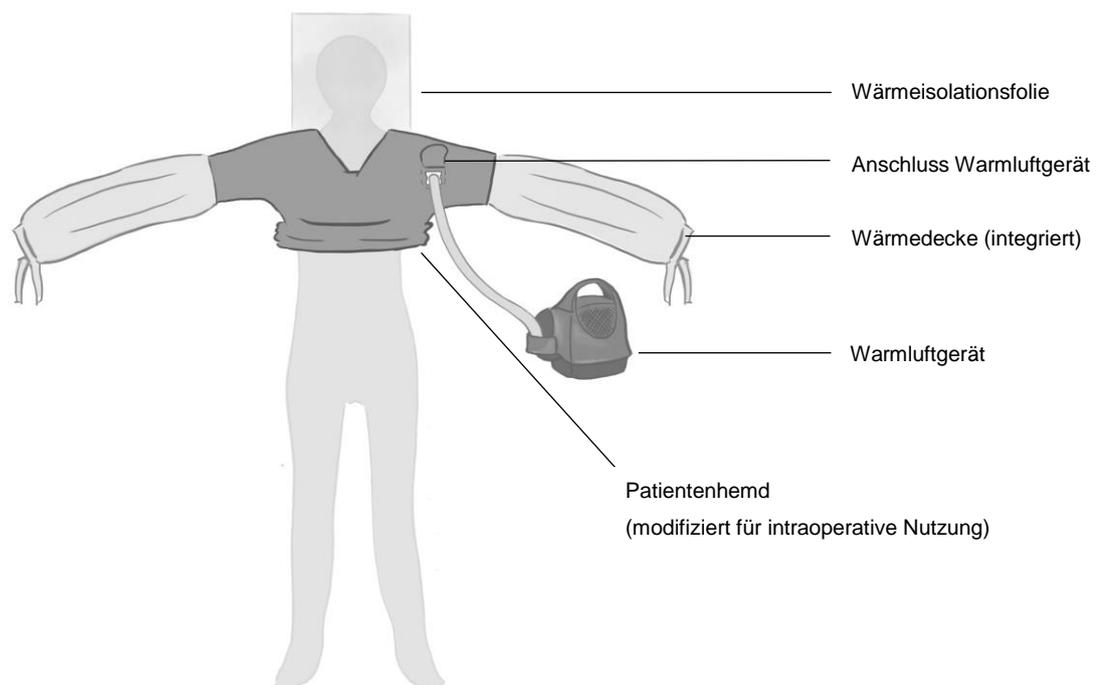


Abbildung 4: Intraoperative Benutzung des Patientenhemdes als Oberkörperwärmedecke

Gruppe 4 (Interventionsgruppe, PREWARM + Mikrodialyse):

Die Patientinnen der Gruppe 4 erhielten eine Kombination der vorbeschriebenen Maßnahmen mit „Prewarming“ (Abb. 3) und subkutaner Mikrodialyse im Bereich des rechten Oberarmes (Abb. 1).

Die weitere intraoperative anästhesiologische Behandlung der Patientinnen erfolgte, abgesehen von den gruppenspezifischen vorbeschriebenen Maßnahmen, entsprechend der SOPs der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin für die anästhesiologische Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Operationen (49).

4.4.2 Intraoperativer Verlauf

Nach anästhesiologischer Freigabe wurden die Patientinnen in Steinschnitt-Lagerung gebracht und mit dem sterilen Abwaschen und Abdecken des OP-Gebietes durch die Operateure begonnen. Um eine suffiziente Analgesie im OP-Gebiet zum Schnitt zu gewährleisten, wurden 10 ml 0,2% Ropivacain und 10 µg Sufentanil epidural über den PDK verabreicht. Vor Beginn der Operation wurde noch einmal das geplante operative und anästhesiologische Vorgehen interdisziplinär im Rahmen eines „Team-Timeout“ (erneute Überprüfung der Patientenidentität, Vorhandensein der notwendigen Patientenaufklärungen und Blutprodukte, Besprechung kritischer OP-Schritte und Schätzung der Operationsdauer) abgeglichen und im Anschluss mit der Operation begonnen (Hautschnitt).

Zur intraoperativen Aufrechterhaltung der Anästhesie kam regelhaft eine balancierte Anästhesie mit volatilen Anästhetika (z.B. Sevofluran) und intravenöser Opiatgabe (z.B. Fentanyl) oder eine TIVA (mit Propofol und Remifentanil) zum Einsatz. Die Narkosetiefe wurde, neben den klinischen Parametern, mit kontinuierlichem Neuromonitoring (Masimo SEDLINE) überwacht um das Risiko von Übersedierung und postoperativem Narkoseüberhang zu minimieren.

Aufgrund des ausgedehnten OP-Gebietes (kleines Becken bis Zwerchfell) gestaltet sich die alleinige intraoperative Schmerztherapie durch kontinuierliche Periduralanalgesie teils schwierig, so dass standardmäßig zusätzlich kontinuierliche Schmerztherapie mit Remifentanil 0,1-0,3 µg/kg/min durchgeführt wurde. In Abhängigkeit vom präoperativ

Material und Methoden

erhobenem „Apfel-Score“ wurde eine PONV-Prophylaxe mit 4 mg Dexamethason iv. zu Beginn und 4 mg Ondansetron iv. zum Ende der Operation durchgeführt. Zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutdrucks (Zielwert systolisch $> 100\text{mmHg} + \text{MAD} > 70\text{mmHg}$, bzw. $20\% \pm$ des Ausgangsblutdruckes), eines bereits präoperativ bestehenden Volumenmangels oder Aszites war bei allen Patientinnen eine begleitende kontinuierliche Norepinephringabe und Flüssigkeitssubstitution notwendig. In Abhängigkeit des präoperativen Volumenstatus und des intraoperativen Blut- und Volumenverlustes war die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und/oder gefrorenem Frischplasma (FFP) erforderlich. Die Entscheidung zur Transfusion wurde nach Auswertung der zu Verfügung stehenden Messwerte des Hämodynamik-Monitorings (Pulsdruck-Variation, Schlagvolumenvariation, Schlagvolumen, s. Abschnitt 4.8 dieser Arbeit) getroffen und die weitere Transfusionstherapie nach entsprechender Erfolgskontrolle weitergeführt oder eingestellt. Entsprechend dem klinischen Standard und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit innerhalb der Studie wurden alle Patientinnen bei $43\text{ }^{\circ}\text{C}$ entweder mittels 3M™ Bair Hugger™, Upper Body Blanket (REF 42268) oder mittels 3M™ Bair Paws™ (REF 81003) bis zu einer Körperkerntemperatur von $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gewärmt. Nach Erreichen dieser Temperaturgrenze wurde die Betriebstemperatur des Bair Huggers auf $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ reduziert.

Während der Operation wurden Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, arterieller Blutdruck, Körperkerntemperatur, Gewebeoxygenierung (siehe Abschnitt 4.6), ZVD, PPV, SVV und SV in 15-Minuten Intervallen, Mikrodialyse-Parameter wie Ethanol-Ratio, Laktat, Glycerol und Glucose in 30-Minuten Intervallen und die Menge an verabreichten Infusionen und Blutprodukten in stündlichen Intervallen dokumentiert. Ebenso wurden stündlich arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen (EtCO_2 , pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3 , Base Excess, HbO_2 , Hb, Natrium, Kalium, Calcium, Glukose und Laktat) durchgeführt.

In Abhängigkeit vom Ausmaß des operativen Eingriffs, der Anzahl der substituierten Transfusionseinheiten, des Katecholaminbedarfs sowie der Komorbiditäten der Patientinnen wurde zum Ende der Operation die Notwendigkeit einer postoperativen Intensivtherapie evaluiert.

Oberhalb einer Körperkerntemperatur von $35,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Extubation angestrebt. Im Anschluss an die Operation wurden die Patientinnen je nach Indikation in den Aufwachraum oder auf eine Überwachungsstation verlegt.

4.4.3 Postoperativer Verlauf

Mit Aufnahme auf die Überwachungsstation oder Übernahme in den Aufwachraum begann der postoperative Beobachtungszeitraum durch das Studienpersonal. Bei Betreuung im Aufwachraum wurden die Patientinnen unter Fortführung des Standardmonitoring für mindestens zwei Stunden überwacht und von dort aus auf die gynäkologische Normalstation verlegt, wo sie weiterhin an jedem zweiten Tag bis maximal zum zehnten postoperativen Tag durch das Studienpersonal visitiert wurden. Bei primärer postoperativer Betreuung auf einer der Intensivstationen wurden die Patientinnen dort ebenfalls regelmäßige durch das Studienpersonal visitiert.

Für den Fall, dass die Körpertemperatur zum Ende des Eingriffes unter 35,5 °C lag, wurden die Patientinnen unter Aufrechterhaltung der Sedierung in beatmetem Zustand auf eine der Intensivstationen verlegt. Hier wurde, nach Anhebung der Körpertemperatur über 35,5 °C durch weiteres konvektives Wärmen und bei Erreichen der Extubationskriterien, die Sedierung beendet und die Patientinnen extubiert.

4.5 Verwendete Verfahren zur Messung der Körpertemperatur

4.5.1 Kontinuierliche Messung: 3M™ SpotOn™

Die Messung der Körpertemperatur mittels SpotOn™ macht sich das Prinzip von „zero-heat-flux“-Thermometern zunutze. Diese Thermometer sind in der Lage die Temperatur des darunterliegenden Gewebes in bis zu zwei Zentimetern Tiefe effektiv zu messen. In gut perfundierten Geweben korreliert wiederum diese gemessene Temperatur mit der Körperkerntemperatur. Der benutzte Einwegsensoren besteht aus einer Isolationsschicht gepaart mit einer elektrischen „Heizspirale“. Dieser wird auf die Stirn geklebt und erwärmt das darunterliegende Gewebe so, dass eine Zone der perfekten Isolation mit Aufbau eines isothermen Tunnels erzeugt wird. Somit findet sich, nach einer Phase der Äquilibration, unterhalb des Sensors dieselbe Temperatur wie im Körperkern (zero-heat-flux) und kann somit kontinuierlich über den gesamten perioperativen Zeitraum gemessen werden (50).

4.5.2 Kontinuierliche Messung: Nasopharyngeal

Einbringen einer flexiblen Temperatursonde über eines der Nasenlöcher oder wahlweise den Mund. Verschieben der Sonde um ca. 30 cm bis in den proximalen Ösophagus wie in der S3-Leitlinie „Vermeidung perioperative Hypothermie“ beschrieben (3).

4.5.3 Diskontinuierliche Messung: Sublingual

Die sublinguale Temperaturmessung bei geschlossenem Mund, in der hinteren Sublingualtasche ist die am besten dokumentierte und zuverlässigste Methode. Aufgrund der Einfachheit der Durchführung und der guten Korrelation mit der Körperkerntemperatur wurde die sublinguale Temperaturmessung in der 2013 veröffentlichten S3-Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ als geeignete Methode zur prä- und postoperativen Körpertemperaturmessung beschrieben (3).

4.5.4 Diskontinuierliche Messung: Aurikulär

Durch Einbringen des Thermometers in den Gehörgang kann nach Messung von Temperaturstrahlung von Trommelfell und Gehörgang unter Verwendung eines Algorithmus eine Surrogat-Temperatur durch das Thermometer errechnet werden, welche jedoch nur mäßig mit der Körperkerntemperatur korreliert (3).

Aufgrund der nachgewiesenen Validität des SpotOn™-Systems und der Möglichkeit zur kontinuierlichen nicht-invasiven Messung der Körpertemperatur über den gesamten perioperativen Verlauf wurde auf eine vergleichende Darstellung der Messergebnisse der aurikulären und nasopharyngealen Körpertemperatur in dieser Arbeit verzichtet. Alle in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Temperaturen wurden gemessen mit dem 3M™ SpotOn™ Temperature Monitoring System.

4.6 Messung der Gewebeoxygenierung mittels Hutchinson Spot Check M 300®:

Hierbei wird durch einen auf die Haut aufgebrachten Sensorclip die Sauerstoffsättigung im Muskel- und Hautgewebe durch Nahinfrarot-Spektroskopie gemessen. Diese basiert auf dem Lambert-Beerschen Gesetz, welches die Intensitäts-Abschwächung von Strahlung beim Durchgang durch ein Medium mit einer absorbierenden Substanz, in Abhängigkeit von der Konzentration der selbigen und der Schichtdicke beschreibt. Somit wird bei dieser Methode, die Veränderung der Lichtintensität nach Passage bestimmter Gewebe gemessen. Aufgrund der Wellenlänge des benutzten Lichtes (700-1000 nm) können Gewebe wie Knochen, Haut oder Muskel ohne relevante Lichtabschwächung durchdrungen werden. Da nur 20% des Blutvolumens intraarteriell vorliegt, repräsentiert der resultierende Messwert primär den venösen Anteil des Hämoglobins (51).

Bei gesunden Patienten wären hier Werte im Bereich von $87 \pm 6\%$ zu erwarten (52).

4.7 Mikrodialyse

Der lokale Gewebestoffwechsel wurde mittels Mikrodialyse untersucht. Die Mikrodialyse ist eine minimal-invasive Methode, die in vivo Untersuchungen zur Regulation von Durchblutung und Stoffwechsel in einfach zugänglichen Geweben wie dem subkutanen Fettgewebe oder dem Skelettmuskel erlaubt. Kernstück dieser Methode ist eine sehr feine, flexible Sonde (Länge ca. 60 mm, Innendurchmesser <1mm, CMA, Solna, Schweden), deren Membran über eine bestimmte Distanz semipermeabel ist. Die Sonde wurde mit einer der interstitiellen Flüssigkeit ähnlichen Lösung (Perfusat) durchströmt (perfundiert). Dabei können entsprechend dem molekularen „Cut-off“ der Dialyse-Membran (CMA/60, 20.000 kDa) Substanzen (Metabolite, Hormone, Neurotransmitter, Peptide, Proteine) entlang ihres Konzentrationsgradienten aus dem Interstitium in das Perfusat gelangen und umgekehrt. Das Perfusat wird damit zum Dialysat.

Bei insgesamt 16 Patientinnen (je acht in jeder Gruppe; siehe oben) sollte der Gewebestoffwechsel mittels Mikrodialyse untersucht werden. Hierfür wurde ungefähr eine Stunde vor Beginn der Operation unter Lokalanästhesie mit 2-4ml Lidocain 1% eine CMA/60-Sonde in das subkutane Fettgewebe des Oberarms eingelegt und anschließend mit Ringer-Lösung perfundiert. Das Einbringen der Sonde in das subkutane Fettgewebe ist mit der Anlage einer Venenverweilkanüle vergleichbar.

Während der Messung wurden die Dialysate in 30 Minuten-Fractionen gesammelt und bis zur Analyse bei -20 °C gelagert. Später wurden aus den Dialysaten die Marker-Metabolite Glukose, Lactat, und Glycerol analysiert (s.u.). Hämodynamische Veränderungen in den Geweben können basierend auf dem Fick'schen Prinzip mittels der Ethanol-Dilutions-Technik erfasst werden. Dazu wurde dem Perfusat Ethanol zugesetzt (50 mM). Der Quotient aus den Ethanolkonzentrationen im Dialysat und im Perfusat (Ethanol-Ratio) erlaubt eine semi-quantitative Beurteilung der lokalen Durchblutung.

Nach dem Einbringen der Sonde wird diese für eine Stunde mit 1 µl/min perfundiert. Dieser Zeitraum dient der Wiederherstellung des Gleichgewichtes mit dem Gewebe und der Baseline-Kalibration.

Aus dem Verhältnis der Markermetabolit-Konzentrationen in den Dialysaten während der Perfusion lässt sich die „relative Recovery“ (Extraktionsfraktion). Im Anschluss an die Operation wurde der Katheter wieder entfernt und die Punktionsstelle mittels eines Wundverbandes steril abgedeckt.

Material und Methoden

Die im Rahmen der Mikrodialyse gewonnenen Dialysate zur Bestimmung der Marker-Metabolite Glukose, Lactat und Glycerol wurden bei -20 °C tiefgefroren, pseudonymisiert und per Kurier an das Franz-Volhard-Centrum für Klinische Forschung am Experimental & Clinical Research Center (ECRC), Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Berlin-Buch, versandt. Hier wurden die Proben analysiert und im Anschluss verworfen.

4.8 Hämodynamik-Monitoring

4.8.1 Pulsdruck-Variation/Pulse pressure Variation (PPV)

Durch veränderte pleurale und pulmonale Drücke im Rahmen von maschineller Ventilation entsteht vor allem während der Inspiration eine Reduktion des systemischen venösen Rückstroms und der rechtsventrikulären Füllung. Dies führt wiederum zu einem verminderten linksventrikulären Schlagvolumen welches sich in peripheren Pulscurvenänderungen widerspiegelt. Das Ausmaß der Veränderung der peripheren Pulsdruckkurve in Abhängigkeit der respiratorischen Druckschwankungen (ΔPp) gilt als Indikator für das Ansprechen des untersuchten Patienten auf einen intravenös verabreichten Flüssigkeitsbolus (53).

4.8.2 Schlagvolumenvariation (SVV) gemessen mit dem Flo-Trac™ Sensor

Durch thorakalen Druckschwankungen im Rahmen der maschinellen Ventilation von Patientin (siehe Abschnitt 4.8.1) entstehen Variation des linksventrikulären Schlagvolumens. Das Ausmaß der Variation dieser Schlagvolumina gilt als Indikator für die Vorlastreagibilität der untersuchten Patienten (54).

4.8.3 Messung des Schlagvolumens mit dem Flo-Trac™ Sensor

Durch die intraoperative Messung des Schlagvolumens besteht die Möglichkeit der patientenspezifisch optimierten Flüssigkeitstherapie bis zum Erreichen eines Plateaus, welches den Punkt auf der Frank-Starling-Kurve repräsentiert, an dem eine optimale Kombination aus Ventrikelfüllung und Kontraktilität durch Flüssigkeitszufuhr erreicht wurde.

4.9 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mittels eines Papier-basierten „Case Report Form“ (CRF) durchgeführt. Zwecks der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studiengruppen wurden

Material und Methoden

die Basisdaten der Patientinnen wie Alter, Größe, Körpergewicht, Vorerkrankungen und Voroperationen sowie Vorerfahrungen bezüglich PONV und narkosespezifischen Komplikationen und Nebenwirkungen (Delir, „Shivering“) erhoben. Außerdem wurden verschiedene perioperative Parameter wie Nüchternheitszeiten, Punktionshöhe des Periduralkatheters und applizierter Testdosis, Infusionsvolumina, Menge der verabreichten Blut- und Gerinnungsprodukte, Menge der Urinausscheidung, kumulative Dosis der verwandten Narkotika, intraoperative Blutentnahmen und Blutgasanalysen, Menge des geschätzten Blutverlustes, Katecholamindosierung sowie sämtliche patientenbezogenen Vitalparameter erhoben (siehe Tabelle 1). Die Erhebung der Körperkerntemperatur wurde präoperativ laut vorbeschriebenem Schema durchgeführt. Während der Operation wurde die Körperkerntemperatur (Spot On™) bzw. Körpertemperatur (nasopharyngeal, aurikulär) durch das Studienpersonal jeweils 15-minütig gemessen und dokumentiert. Im Anschluss an die Operation wurde eine Messung bei Aufnahme in den Aufwachraum bzw. auf der Intensivstation, sowie zwei Stunden nach Aufnahme durchgeführt. Weitere Temperaturmessungen erfolgten am ersten, dritten, fünften, achten und zehnten postoperativen Tag.

Material und Methoden

Tabelle 1: Im Rahmen der Studie erhobene Parameter (**Fett/Kursiv gedruckt:** In dieser Arbeit ausgewertet)

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Alter, Gewicht, Größe	Temperatur: SpotOn , aurikulär,	Temperatur 2 h nach
Body Mass Index	Nasopharyngeal (15 min.)	Aufnahme Intensivstation:
Temperatur präoperativ:	<i>SpO₂</i> (15 min.)	SpotOn, aurikulär,
SpotOn , sublingual,	Herzfrequenz (15 min.)	nasopharyngeal
aurikular	Blutdruck (15 min.)	OP-Bilanz Kristalloide
Flüssigkeitskarenz	ZVD (15 min.)	OP-Bilanz Kolloidale
Nahrungskarenz	Noradrenalin (15 min.)	OP-Bilanz EK
Vorerkrankungen	PPV, SV, SVV (15 min.)	OP-Bilanz FFP
(KHK, Herzinsuffizienz,	Total Hemoglobin Index (THI)	OP-Bilanz TK
Art. Hypertonus,	StO₂/Gewebeoxygenierung (15 min.)	Verweildauer Intensivstation
Niereninsuffizienz,	Sedline (15 min.)	(ggf. Wiederaufnahme)
Diabetes mellitus,	Primäre Aszitesmenge	Krankenhausverweildauer
Hypothyreose,	Mikrodialyse-Vials	Postoperative Wärmedauer ggf.
Thrombose, Embolie,	Glycerol, EtOH,	Noradrenalin-Bedarf ITS
pAVK, COPD, HLP,	Laktat, Glukose (30min.)	ITS-Bilanz Kristalloide
Asthma bronchiale	Narkosemedikamente,	ITS-Bilanz Kolloidale
Hyperthyreose	Beatmungsparameter (stdl.)	ITS-Bilanz EK
Nikotinabusus	Lagerung (stdl.)	ITS-Bilanz FFP
Primär-/Rezidiv-OP	Bilanz Kristalloide und	ITS-Bilanz TK
ASA Klassifikation	Kolloidale Infusionen (stdl.)	SOFA Score bei Aufnahme ITS
Darmvorbereitung?	Bilanz Transfusion (stdl.)	SAPS II-Score bei Aufnahme ITS
präoperativ Aszites?	Bilanz Urinausscheidung (stdl.)	postoperative Antibiotikagabe
Aszitespunktion/	Bilanz Blutverlust (stdl.)	(wie lange?)
Drainage? Menge?	Applizierte Gerinnungsfaktoren (stdl.)	visuelle Analogskala subjektives
Shivering in Anamnese	<i>arterielle und zentralvenöse</i>	Kälteempfinden 0-10
Delir in Anamnese	Blutgasanalysen (stdl.)	Postoperatives Labor (Elektrolyte,
PONV in Anamnese	(EtCO ₂ , pH, pO ₂ , pCO ₂ , HCO ₃ , BE,	Blutbild, Transaminasen,
PONV-Score	Hb, Na, K ⁺ , Ca ²⁺ , Glucose, Laktat)	Tumormarker, Gerinnung,
visuelle Analogskala		Schilddrüsenwerte etc.)
subjektives		Postoperative Komplikationen
Kälteempfinden 0-10		(Nachbeatmung, PONV, Delir,
orale Prämedikation		Shivering, Wundinfektionen,
Substanz/Dosis		Revisions-Operation, Ileus,
Präoperatives Labor		Herzrhythmusstörungen,
(Elektrolyte, Blutbild,		Nahtdehizens,
Transaminasen,		Blutungskomplikationen,
Tumormarker,		Anastomoseninsuffizienz, akutes
Gerinnung,		Nierenversagen,
Schilddrüsenwerte etc.)		thrombembolische Komplikationen,
		Pleuraergüsse etc.)

4.10 Datenschutz

Die Vorschriften des Datenschutzes wurden eingehalten und die Patienteninformation und Einwilligungserklärung im Vorfeld der Studie im Rahmen des Datenschutzvotums überprüft. Die erhobenen Daten und die personenbezogenen Daten wurden nur für die Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwendet.

Vor jeglicher Weitergabe von Daten an Beteiligte der Studie wurden die Daten mit einer Codenummer versehen (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit dem Patienten in Verbindung zu bringen, haben nur die Studienleiter und ihre Mitarbeiter Zugriff. Sämtliche Aufzeichnungen, anhand derer die Patienten hätten identifiziert werden können, wurden streng vertraulich behandelt.

Für jede Patientin wurde ein Pseudonym durch den Studienarzt gebildet und in der Patientenidentifikationsliste den persönlichen Daten der Patientin zugeordnet. Diese wurde in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt.

Das Pseudonym wurde aus den ersten zwei Anfangsbuchstaben der Studie und einer laufenden dreistelligen Nummer gebildet. Die Patientendaten wurden nur pseudonymisiert erfasst und so auf dem entsprechend hinterlegten Studienordner auf dem gesicherten Anästhesieserver abgespeichert.

4.11 Statistik

Die Fallzahlberechnung dieser Untersuchung wurde mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Frau Dr. phil. Ulrike Grittner, durchgeführt. Unter der Annahme, dass in der Gruppe der gewärmten Patientinnen die Körpertemperatur zu Beginn der Operation signifikant höher ist, als in der Gruppe der nicht vorgewärmten Patientinnen (Primäre Hypothese) und diese Differenz in der Körpertemperatur zwischen den Gruppen 0,5 Grad beträgt (36.0 versus 36.5 Grad, Standardabweichung 0,61), ist es mit 24 Patientinnen pro Gruppe möglich, mit 80%iger Power zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0.05$ einen Unterschied mittels t-Test für unabhängige Stichproben zu zeigen. Die eigentliche Testung der Haupthypothese erfolgt mittels Mann-Whitney-U-Test unter Berücksichtigung der Ausgangskörpertemperatur vor Beginn der Anästhesie.

Es wurde, wo möglich, mit parameterfreier Statistik ohne eine Verteilungsannahme der zugrundeliegenden Daten gearbeitet. Daten wurden als arithmetische Mittelwerte

Ergebnisse

(Standardabweichungen = SD) oder Mediane (25 %, 75 % Perzentilen) oder Häufigkeiten (%) angegeben.

Die Körperkerntemperatur in der PREWARM- und Standardgruppe zu den Messzeitpunkten 1, sowie 15, 60, 120, 180 Minuten nach Schnitt und nach Extubation wurden dokumentiert und deren Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Differenzen zwischen den Gruppen hinsichtlich der demographischen und klinischen Daten der Studienteilnehmerinnen wurden mittels des Chi Quadrat Tests für kategoriale Tests und dem t-Test ermittelt. Alle Berechnungen wurden mit der Software „R Project for Statistical Computing“, Version 3.3. durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Studienteilnehmerinnen

Im Beobachtungszeitraum wurden 133 Patientinnen, die für einen zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Eingriff geplant waren, zur Studienteilnahme befragt (Abb. 5). Davon konnten 85 Patientinnen aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die wichtigsten Gründe hierfür waren die Teilnahme an anderen Studien, mangelnde Sprachkenntnisse und die Ablehnung der Studienteilnahme durch die Patientinnen. Somit konnten 48 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden und entweder in die PREWARM oder Standard-Gruppe, sowie in die jeweiligen Subgruppen für die Mikrodialyse randomisiert werden. In der Gruppe der Patientinnen zur Mikrodialyse mussten zwei Patientinnen nach Randomisierung aufgrund einer Dislokation des Mikrodialysekatheters (PREWARM-Gruppe) bzw. eines Pumpendefektes ausgeschlossen werden (Standard-Gruppe). Diese Patientin wurde jedoch nur bzgl. der Auswertung Mikrodialyse ausgeschlossen. In der PREWARM-Gruppe beendeten 24 Patientinnen die Studie, in der Standard-Gruppe 23 Patientinnen. (Abb. 5).

Ergebnisse

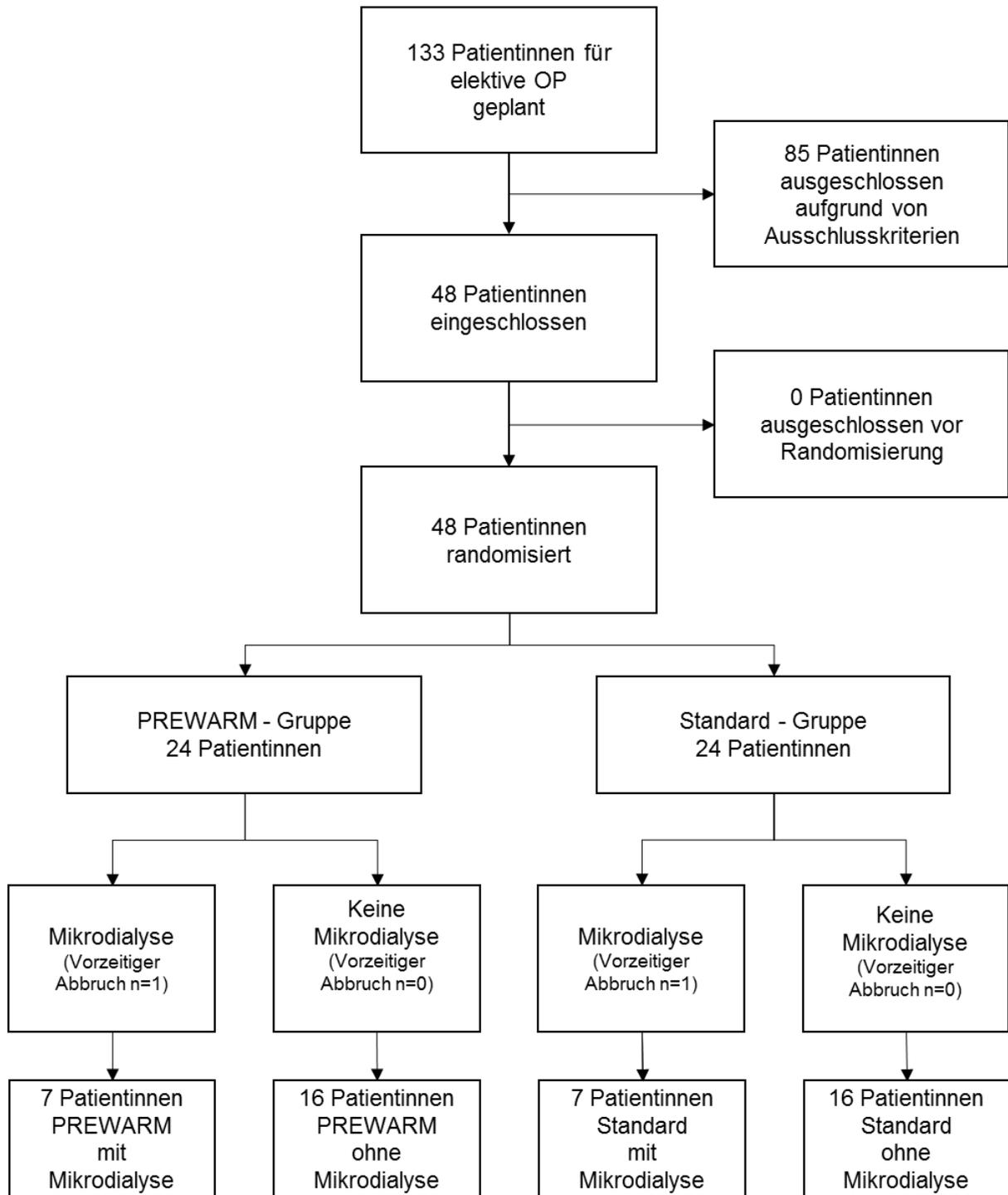


Abbildung 5: „Consort-Flow“ Diagramm des Studien-Ein- und Ausschlusses

Ergebnisse

Die demographischen Daten der Studienteilnehmerinnen sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt. Die Patientinnen waren im Median um 54,4 (PREWARM) bzw. 61,3 Jahre (Standard) alt, mit einem medianen Gewicht von 73 kg respektive 68 kg (Tab. 1). Bis auf die Körpergröße (siehe Tab. 1, $p= 0,047$) waren keine signifikanten Unterschiede in den aufgeführten Basischarakteristika der Patientinnen beider Gruppen identifizierbar (Tab. 1). Unabhängig von der Gruppe bestanden im vorliegenden Patientinnenkollektiv nur geringe Komorbiditäten. Keine der eingeschlossenen Patientinnen litt im Vorfeld der Operation an einer Herzinsuffizienz. Eine pAVK oder COPD bestand nur in jeweils zwei Fällen. Die häufigste vorbestehende Nebenerkrankung stellte der arterielle Hypertonus (12 Patientinnen), gefolgt von Asthma oder Hypothyreose bei je fünf Patientinnen dar.

Ergebnisse

	PREWARM		STANDARD		p-Wert
Alter (Jahre)	54,4	(11,7)	61,3	(12,1)	0,054
Gewicht (kg)	73,6	(17,6)	67,8	(10,3)	0,171
Größe (cm)	167	(4,90)	164,0	(6,07)	0,047
BMI	26,3	(5,83)	25,4	(4,14)	0,509
Flüssigkeitskarenz (h bis Beginn)	11,3	(4,24)	11,6	(3,78)	0,787
Nahrungskarenz (h bis Beginn)	16,7	(4,72)	16,2	(4,77)	0,712
KHK					0,489
ja	0	(0,00%)	1	(4,35%)	
nein	24	(100%)	22	(95,7%)	
Herzinsuffizienz: nein	24	(100%)	23	(100%)	
NYHA: 1	24	(100%)	23	(100%)	
Diabetes mellitus:					1,000
ja	1	(4,17%)	1	(4,35%)	
nein	23	(95,8%)	22	(95,7%)	
Hypothyreose:					0,188
ja	1	(4,17%)	4	(17,4%)	
nein	23	(95,8%)	19	(82,6%)	
Niereninsuffizienz:					0,489
ja	0	(0,00%)	1	(4,35%)	
nein	24	(100%)	22	(95,7%)	
arterieller Hypertonus:					0,674
ja	5	(20,8%)	7	(30,4%)	
nein	19	(79,2%)	16	(69,6%)	
pAVK:					1,000
ja	1	(4,17%)	1	(4,35%)	
nein	23	(95,8%)	22	(95,7%)	
ASA:					0,783
1	4	(16,7%)	3	(13,0%)	
2	12	(50,0%)	14	(60,9%)	
3	8	(33,3%)	6	(26,1%)	
COPD:					1,000
ja	1	(4,17%)	1	(4,35%)	
nein	23	(95,8%)	22	(95,7%)	
Asthma:					1,000
ja	3	(12,5%)	2	(8,70%)	
nein	21	(87,5%)	21	(91,3%)	
Thrombosen:					0,609
ja	3	(12,5%)	1	(4,35%)	
nein	21	(87,5%)	22	(95,7%)	
Hyperthyreose:					1,000
ja	1	(4,17%)	1	(4,35%)	
nein	23	(95,8%)	22	(95,7%)	
Nikotinabusus:					0,489
ja	0	(0,0%)	1	(4,35%)	
nein	24	(100,0%)	22	(95,7%)	
HLP:					0,109
Ja	0	(0,0%)	3	(13%)	
Nein	24	(100,0%)	20	(87%)	

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmerinnen

(Dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung oder prozentuale Häufigkeiten)

Ergebnisse

5.2 Temperatur im perioperativen Verlauf

Abbildung 6 zeigt die perioperativen Temperaturen im Rahmen der zytoreduktiven „Tumordebulking“-Operationen zu den Zeitpunkten: Messzeitpunkt 1 (Ausgangstemperatur vor Beginn der Maßnahmen), sowie 15, 60, 120, 180 Minuten nach Schnitt und nach Extubation.

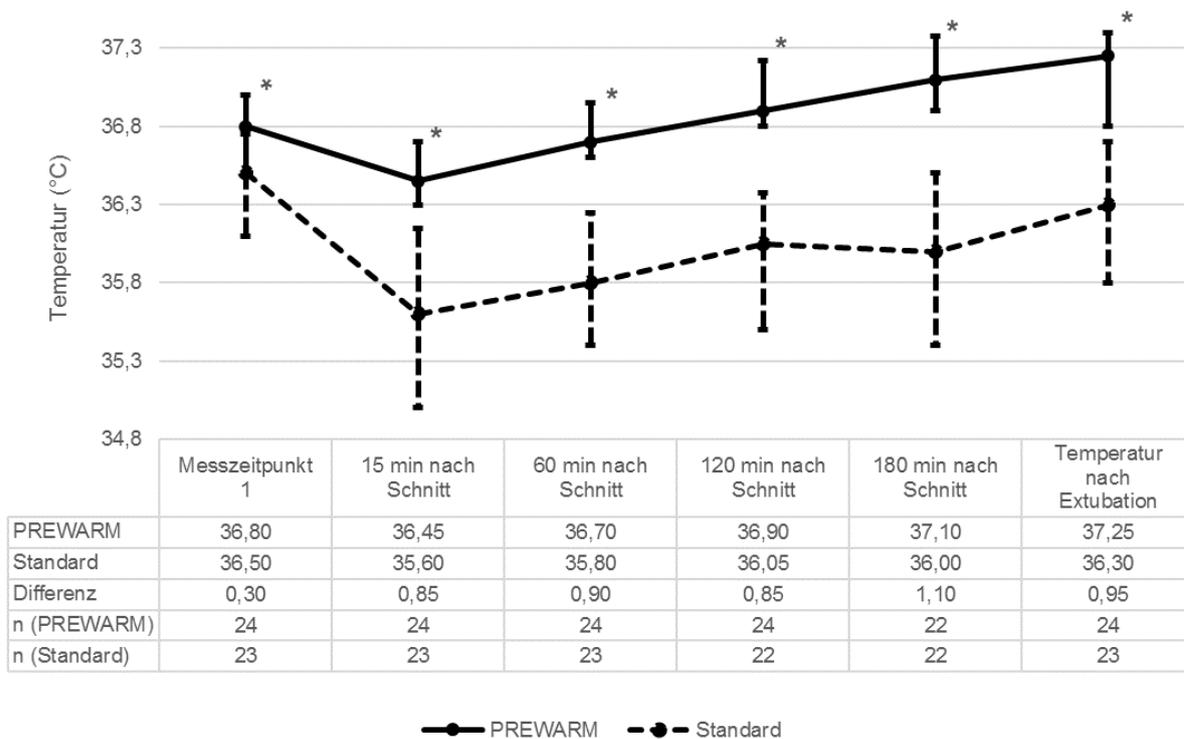


Abbildung 6: Perioperativer Temperaturverlauf (Körperkerntemperatur) der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) und der Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Temperaturen dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%). * $p < 0,001$ verglichen mit der Standard-Gruppe.

Die Ausgangstemperatur beider Gruppen vor Beginn der anästhesiologischen Maßnahmen weist keinen Unterschied auf ($p > 0,05$; Abb. 6). Im Anschluss an den Operationsbeginn ist in beiden Gruppen ein Abfall der medianen Temperatur zu verzeichnen, welcher jedoch in der Standard-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt ist, so dass bereits 15 Minuten nach OP-Beginn signifikante Temperaturunterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen sind (Abb. 6). Im weiteren zeitlichen Verlauf steigen die Temperaturen in beiden Studiengruppen kontinuierlich an. Auch zu den nachfolgenden Messzeiten finden sich jeweils signifikante Temperaturunterschiede zwischen beiden Studiengruppen, wobei die Temperaturdifferenz zu allen Messzeitpunkten zwischen 0,85 und 1,1 °C beträgt, im Median 0,9 °C ($p < 0,001$). Nur eine Patientin der PREWARM-

Ergebnisse

Gruppe erlitt eine perioperative Hypothermie im Beobachtungszeitraum, hingegen waren 17 Patientinnen der Standardgruppe zwischenzeitlich oder während des gesamten Beobachtungszeitraumes nach Induktion der Allgemeinanästhesie hypotherm ($p < 0,001$).

5.3 Sekundäre Outcome Parameter - Hämodynamik

5.3.1 Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks

Die arteriellen Blutdruckwerte von PREWARM- und Standard-Gruppe sind in Abbildung 7 dargestellt. Bis auf nicht signifikante minimale Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu Beginn der Operation (15 min nach Schnitt) und nach Beendigung des Eingriffes ist der mittlere arterielle Blutdruck in beiden Gruppen nahezu identisch. Dies gilt sowohl für den arteriellen Mitteldruck (MAD) als auch für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich der Studiengruppen (Ergebnisse nicht dargestellt, $p > 0,05$).

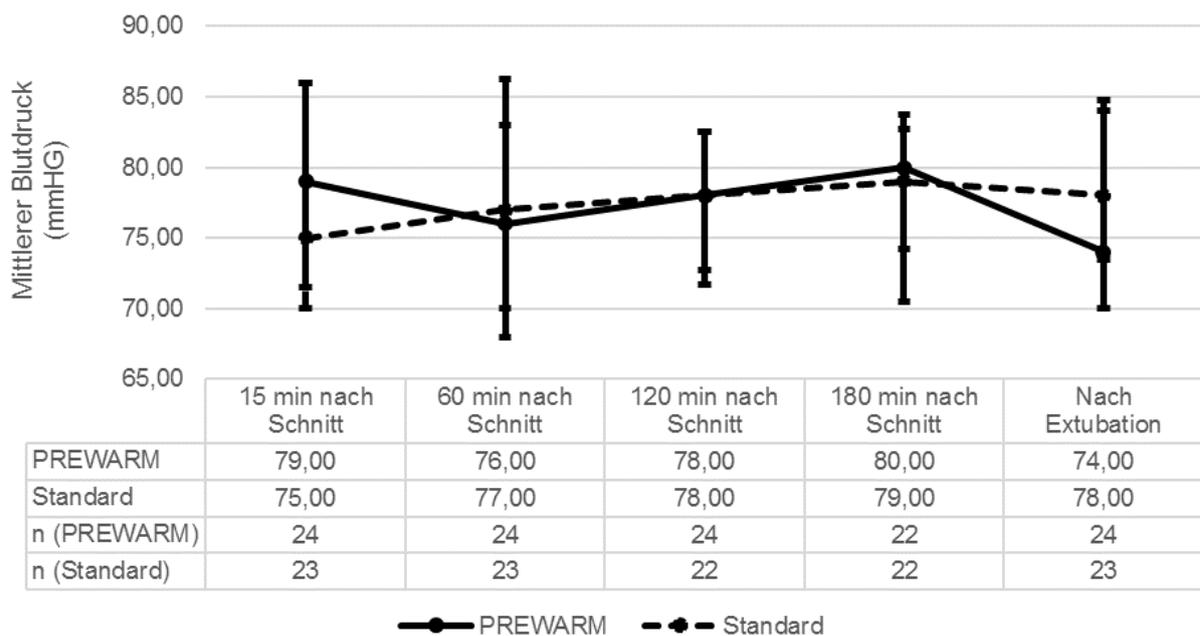


Abbildung 7: Intraoperativ gemessene mittlere arterielle Blutdruckwerte (MAD) der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.3.2 Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz

Die vergleichende Darstellung der Herzfrequenzen in den beiden Studiengruppen sind Abbildung 8 zu entnehmen. Bei Betrachtung der intraoperativ gemessenen Herzfrequenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen ($p > 0,05$). Bei beiden Gruppen zeigt sich ein Anstieg der Herzfrequenz vom Beginn der Operation bis 120 Minuten nach Schnitt. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen beträgt 1,5 bis 2,5 Schläge/min (nicht signifikant).

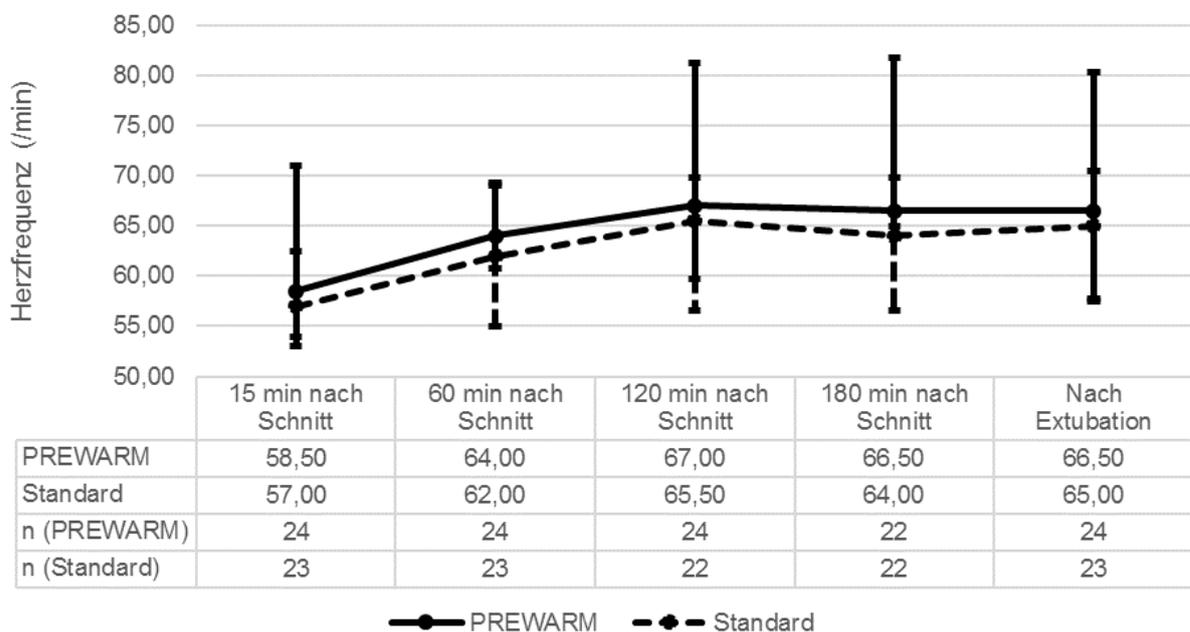


Abbildung 8: Intraoperativ gemessene Herzfrequenzen der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen), im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.3.3 Intraoperativer Verlauf des Norepinephrinbedarfes

Abbildung 9 beinhaltet den intraoperativen Katecholaminbedarf beider Gruppen dargestellt in Mikrogramm Norepinephrin pro Kilogramm Körpergewicht und Minute ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

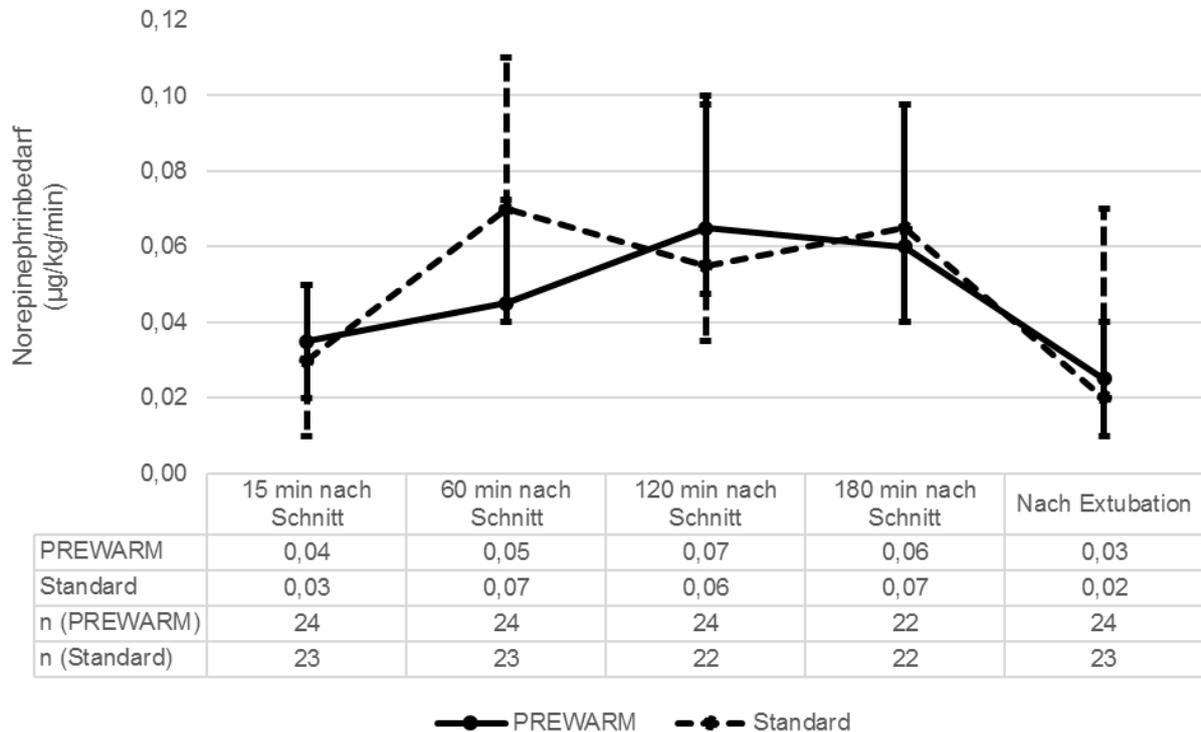


Abbildung 9: Intraoperativer Norepinephrinbedarf der PREWARM-Gruppe, (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Während der Norepinephrinbedarf in PREWARM- und Standard-Gruppe zum Beginn der Operation nahezu gleichwertig ist, stellt sich nach 60 Minuten Operationszeit eine Differenz von $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dar (nicht signifikant). Im weiteren Verlauf verhält sich der Norepinephrinbedarf nahezu identisch. Im Gruppenvergleich zeigten sich keine statistischen Signifikanzen ($p > 0,05$).

Ergebnisse

5.3.4 Intraoperativer Verlauf der Pulsdruckvariabilität

Bezüglich der Pulsdruckvariabilität zeigen beide Gruppen einen ähnlichen Verlauf während der Operation, minimale Schwankungen welche über die Zeit auftreten, erreichen keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

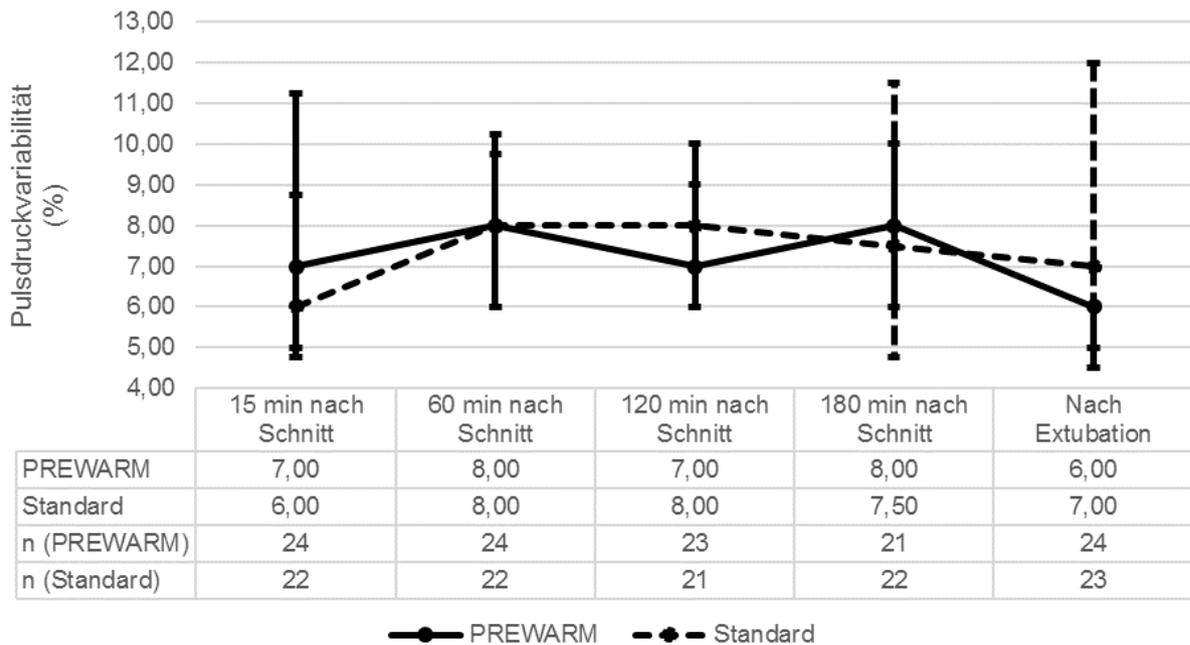


Abbildung 10: Intraoperativer Verlauf der Pulsdruckvariabilität der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.3.5 Intraoperativer Verlauf der Schlagvolumenvariation

Die statistische Analyse der intraoperativ gemessenen Schlagvolumenvariationen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen ($p > 0,05$). Die Differenz zwischen beiden Gruppen variiert im Bereich von 0,5 bis 1%.

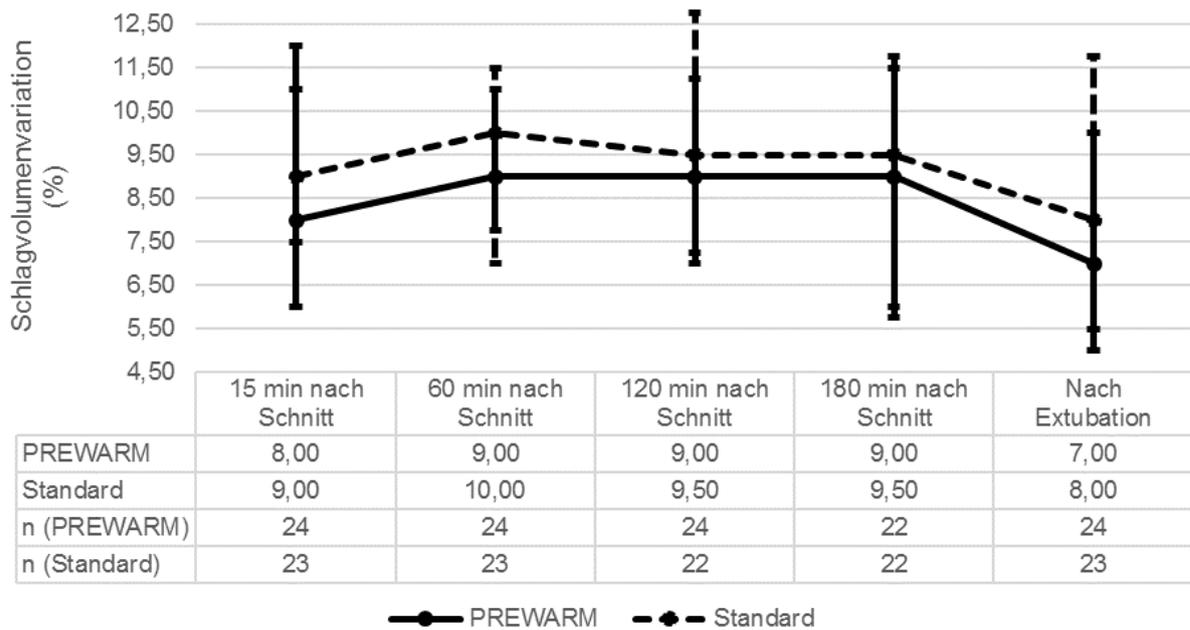


Abbildung 11: Intraoperative Schlagvolumenvariation der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.3.6 Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens

Bei Betrachtung der intraoperativ gemessenen Schlagvolumina ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen ($p > 0,05$). Die Standard-Gruppe (66,50 – 77,50 ml) weist über den Zeitverlauf minimal kleinere Volumina auf (nicht signifikant) als die PREWARM-Gruppe (69 – 78 ml). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen beträgt 2 bis 3,5 ml.

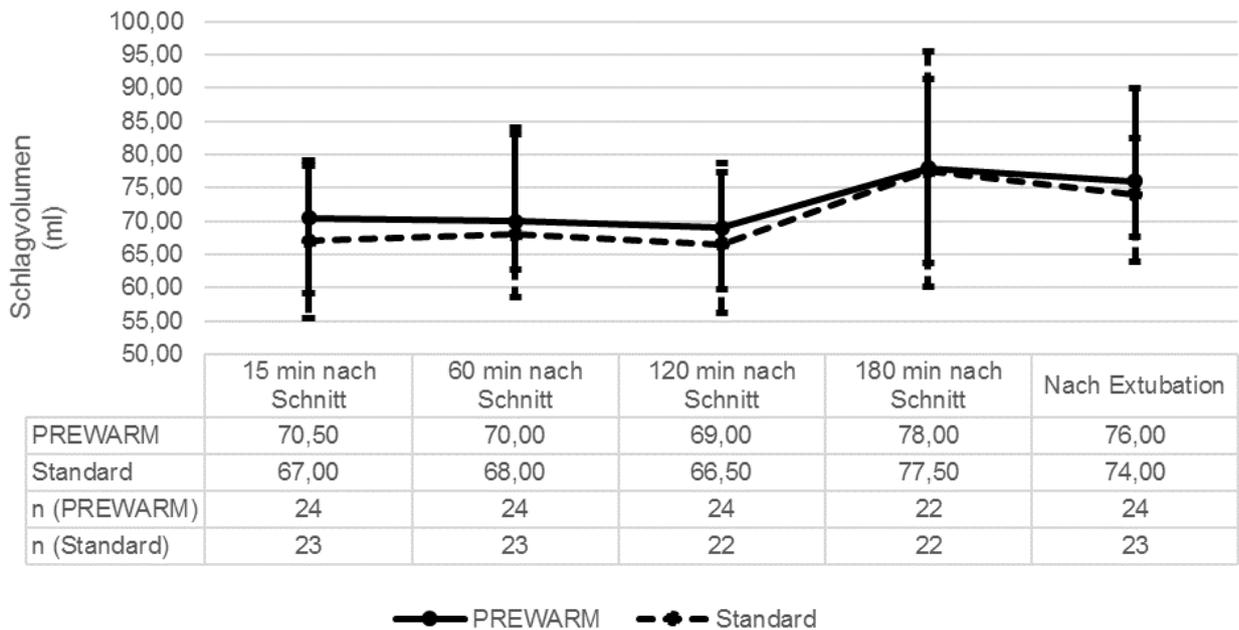


Abbildung 12: Intraoperativ gemessene Schlagvolumina der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.4 Sekundäre Outcome Parameter - Transfusion

5.4.1 Intraoperativer Verlauf der „Fresh-Frozen Plasma“-Substitution

Während nach 60 und 120 min die substituierte Menge an FFP in der Standard-Gruppe mit 200 respektive 300 ml etwas höher ist (nicht signifikant), relativiert sich diese Tendenz im weiteren operativen Verlauf. In der Gesamtbilanz zeigt sich ein leicht erhöhter FFP-Bedarf der Standard-Gruppe. Im Vergleich beider Studiengruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

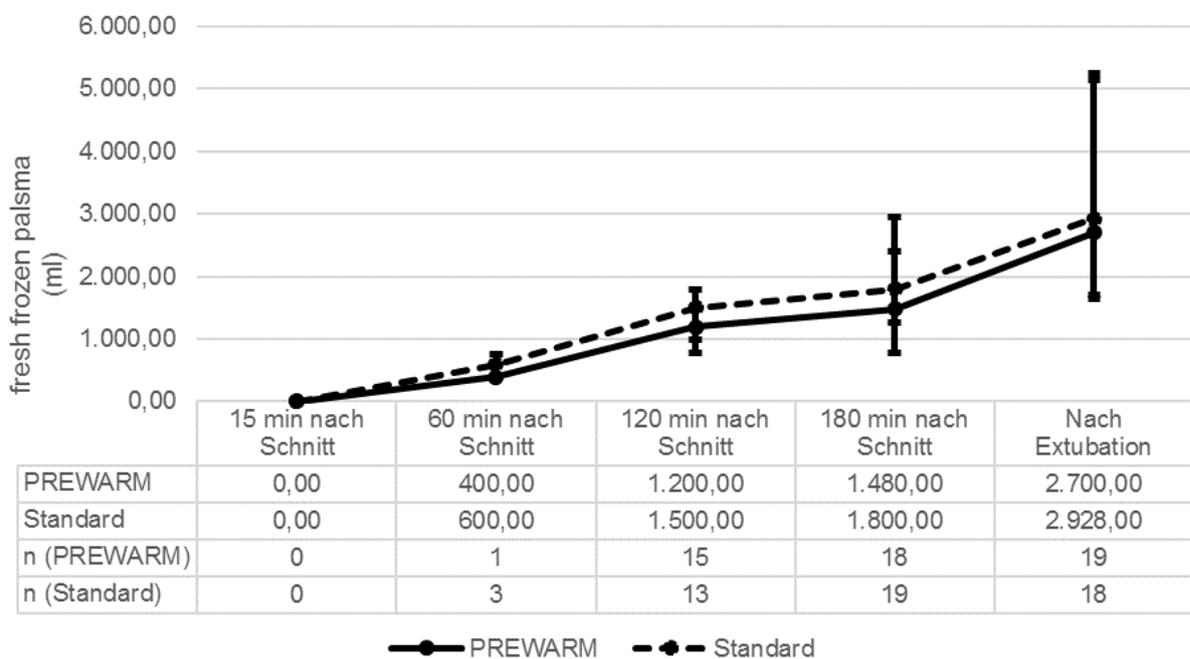


Abbildung 13: Intraoperativ verabreichte Menge an Fresh Frozen Plasma der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.4.2 Intraoperativer Verlauf der Erythrozytenkonzentrat-Substitution

Bei Betrachtung der Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten fällt primär auf, dass in beiden Gruppen erst nach fortgeschrittener OP-Zeit (>60 min) mit der EK-Substitution begonnen wurde. In Abhängigkeit von der OP-Dauer schwankt die transfundierte Blutmenge zwischen den Gruppen ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p > 0,05$).

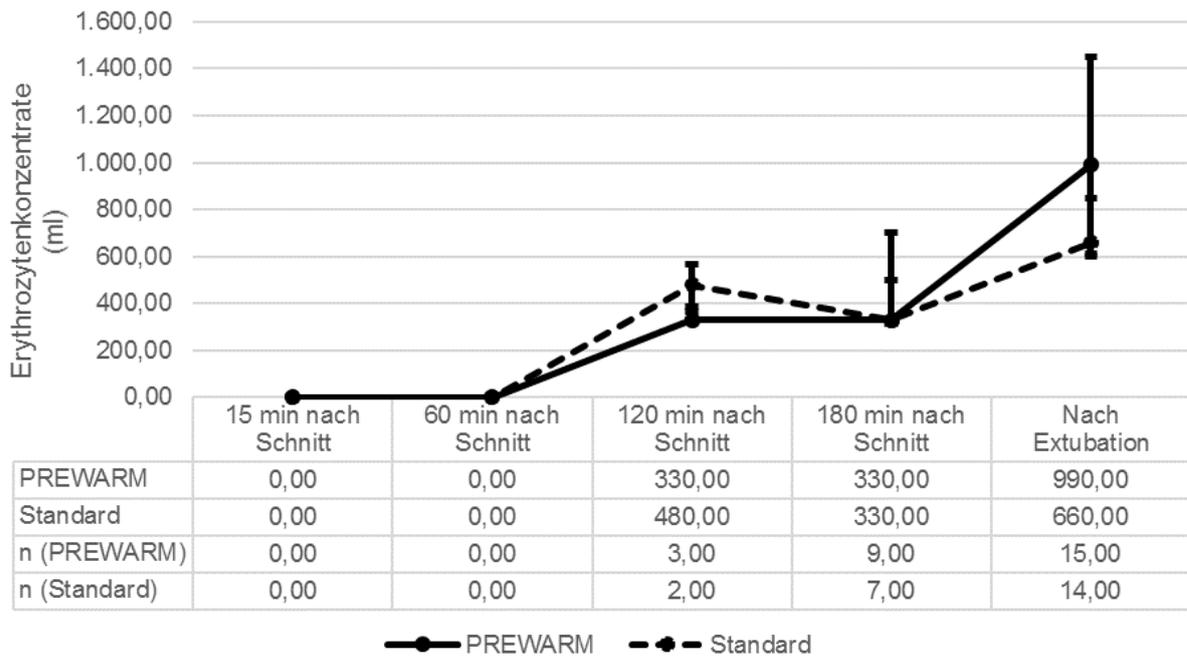


Abbildung 14: Intraoperativ verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentrat der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.5 Sekundäre Outcome Parameter - Mikroperfusion

5.5.1 Intraoperativer Verlauf der Gewebeoxygenierung

Die intraoperativ gemessene Gewebeoxygenierung beider Studien-Gruppen im Bereich des Thenars zeigt einen nahezu parallelen Verlauf, jedoch auf verschiedenen Sättigungsniveaus. Während die PREWARM-Gruppe konstant zwischen 86 und 88,5 % liegt, bewegt sich die Standard-Gruppe zwischen 84 und 85,5 %. Statistisch signifikante Unterschiede beim Gruppenvergleich ergaben sich nicht ($p > 0,05$).

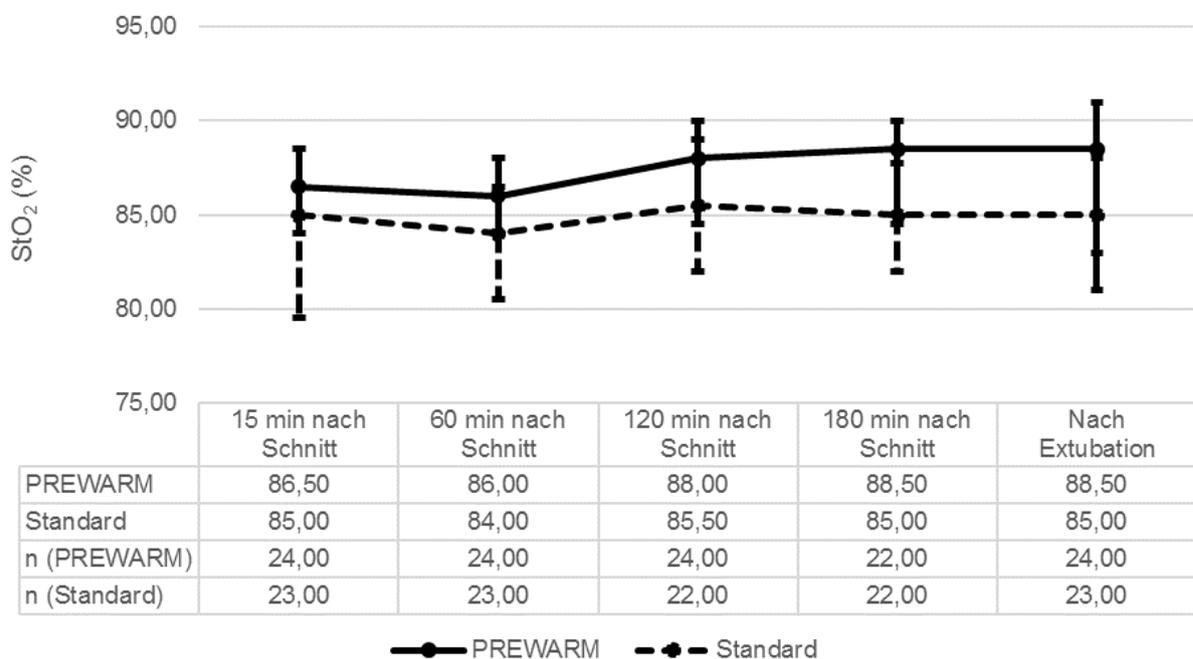


Abbildung 15: Intraoperativ gemessene Gewebeoxygenierung der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

Ergebnisse

5.5.2 Intraoperativer Verlauf des arteriellen Laktats

Der statistische Vergleich der intraoperativen Laktatwerte ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$). Beide Gruppen zeigen einen ähnlichen Verlauf mit leichten Schwankungen über die OP-Zeit (nicht signifikant).

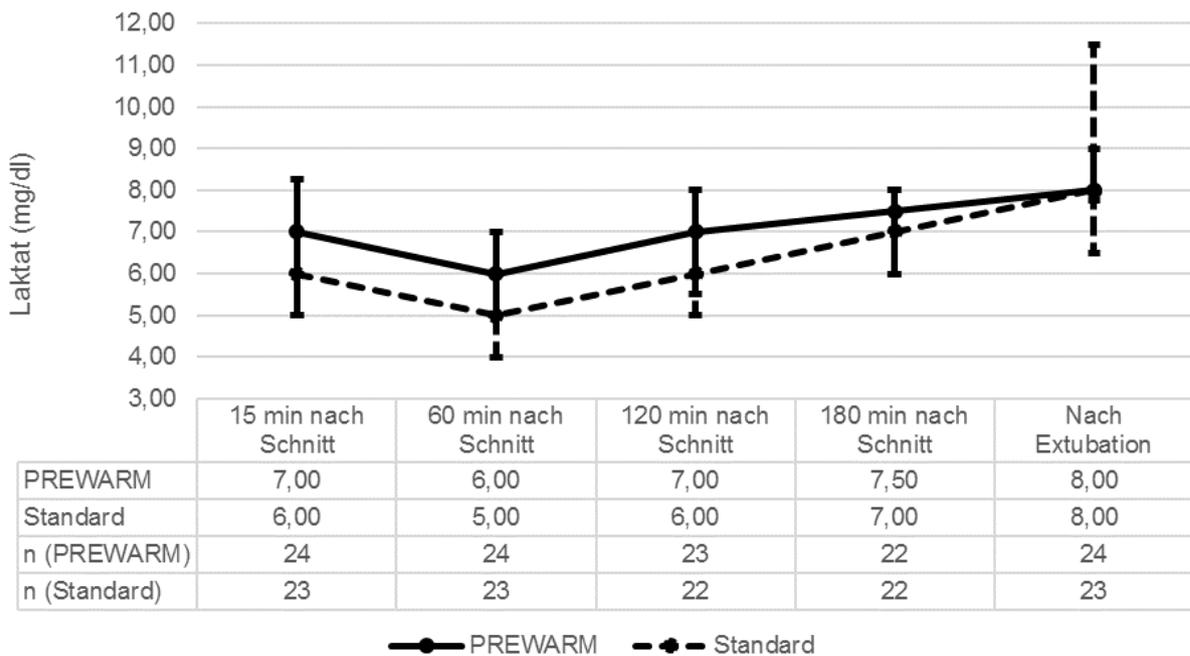


Abbildung 16: Intraoperativ gemessene, arterielle Laktatwerte der PREWARM-(30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%;75%).

Ergebnisse

5.5.3 Intraoperativer Verlauf der Ethanol-Ratio in der Mikrodialyse

Die statistische Analyse der Ethanol-Ratio ergab an keinem der Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p > 0,05$). Zusammenfassend ist festzustellen, dass beide Gruppen ähnlichen Werte zeigen, während sich die Standard-Gruppe zu Beginn auf einem etwas höheren Level bewegt, kehrt sich dieser Effekt zum Ende des Zeitraumes hin um, so dass die PREWARM-Gruppe am OP-Ende die höhere Ethanol-Ratio zeigt.

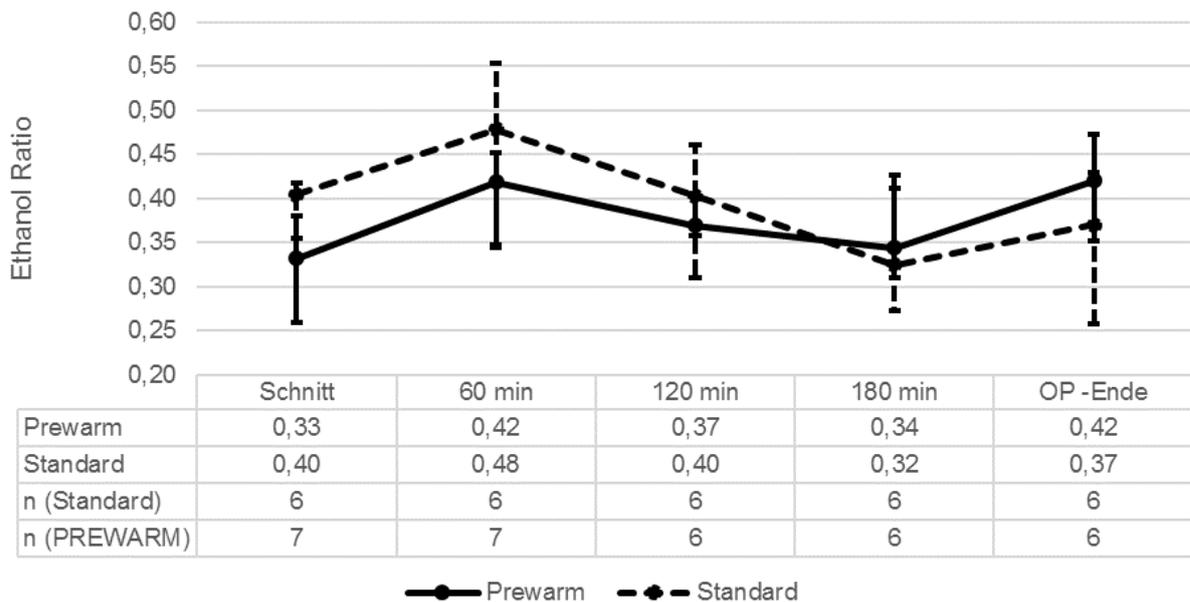


Abbildung 17: Intraoperativer Verlauf der Ethanol-Ratio der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%;75%).

Ergebnisse

5.5.4 Intraoperativer Verlauf der subkutanen Glukosekonzentration in der Mikrodialyse

Der statistische Vergleich der intraoperativ gemessenen, subkutanen Glukosekonzentrationen ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Beide Gruppen zeigen einen ähnlichen Verlauf mit leichten Schwankungen über die OP-Zeit (nicht signifikant).

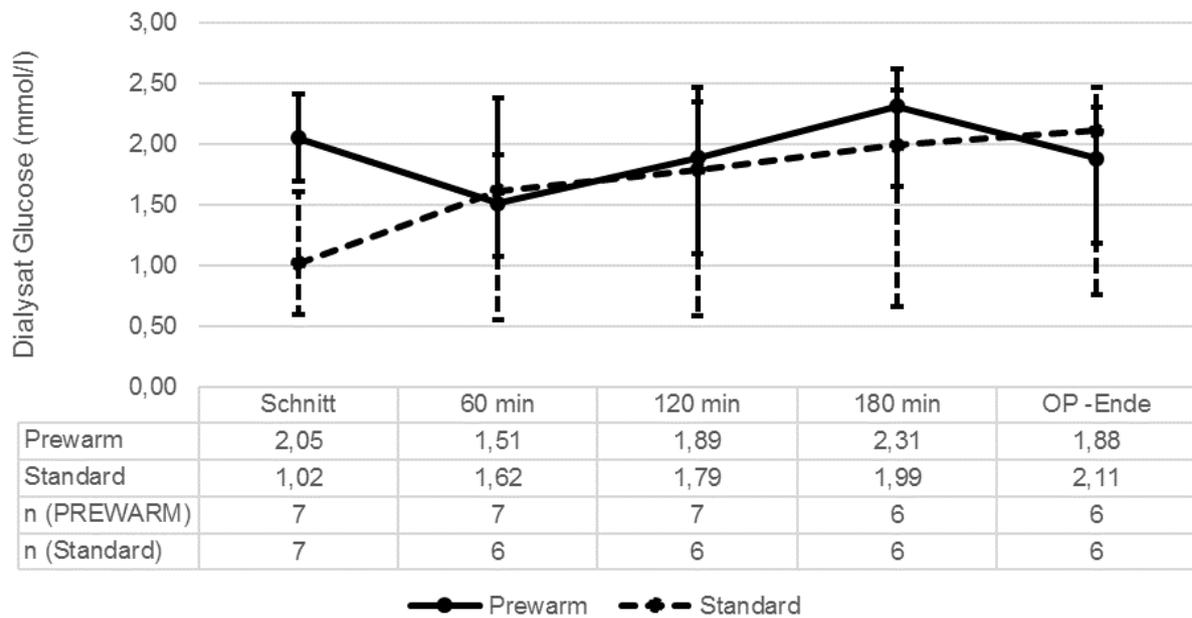


Abbildung 18: Intraoperativer Verlauf gemessene der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%;75%).

Ergebnisse

5.5.5 Intraoperativer Verlauf der subkutanen Laktatkonzentration in der Mikrodialyse

Die statistische Auswertung des intraoperativen Verlaufes der Laktat-Recovery ergab keine statistische Signifikanz im Vergleich der beiden Studiengruppen. Die subkutanen Laktatkonzentrationen der PREWARM-Gruppe sind in den ersten 120 Minuten der Operation etwas höher (nicht signifikant). Insgesamt zeigen beide Gruppen einen ähnlichen Verlauf.

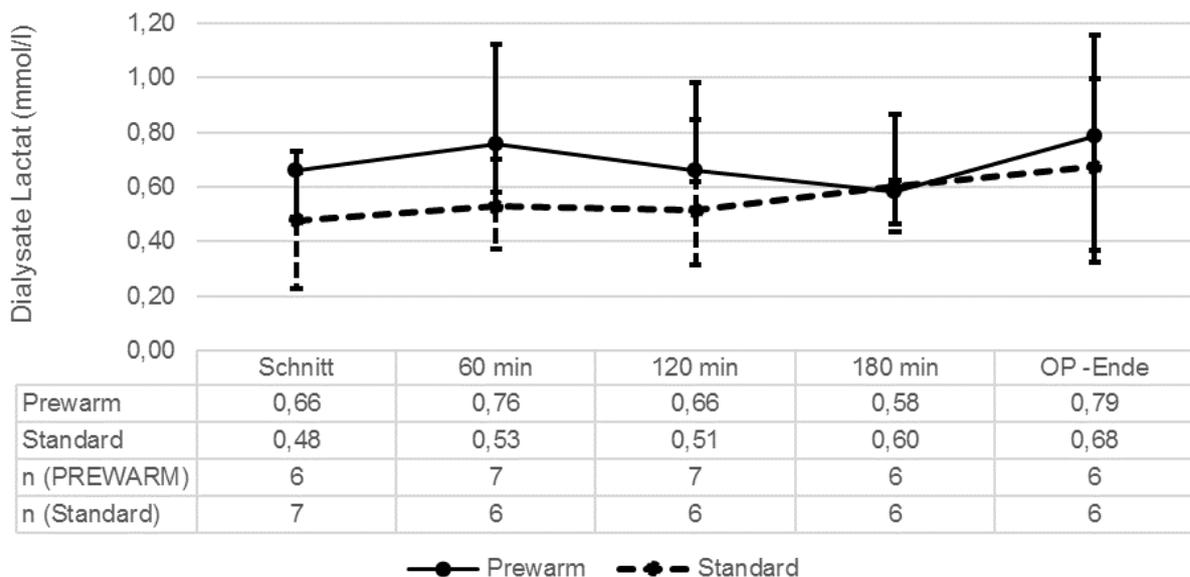


Abbildung 19: Intraoperativ gemessene der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%;75%).

Ergebnisse

5.5.6 Intraoperativer Verlauf der subkutanen Glycerolkonzentration in der Mikrodialyse

In der Kurvendarstellung beider Studiengruppen stellt sich ein nahezu paralleler Verlauf dar. Zu keinem der Messzeitpunkte ergab sich eine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich.

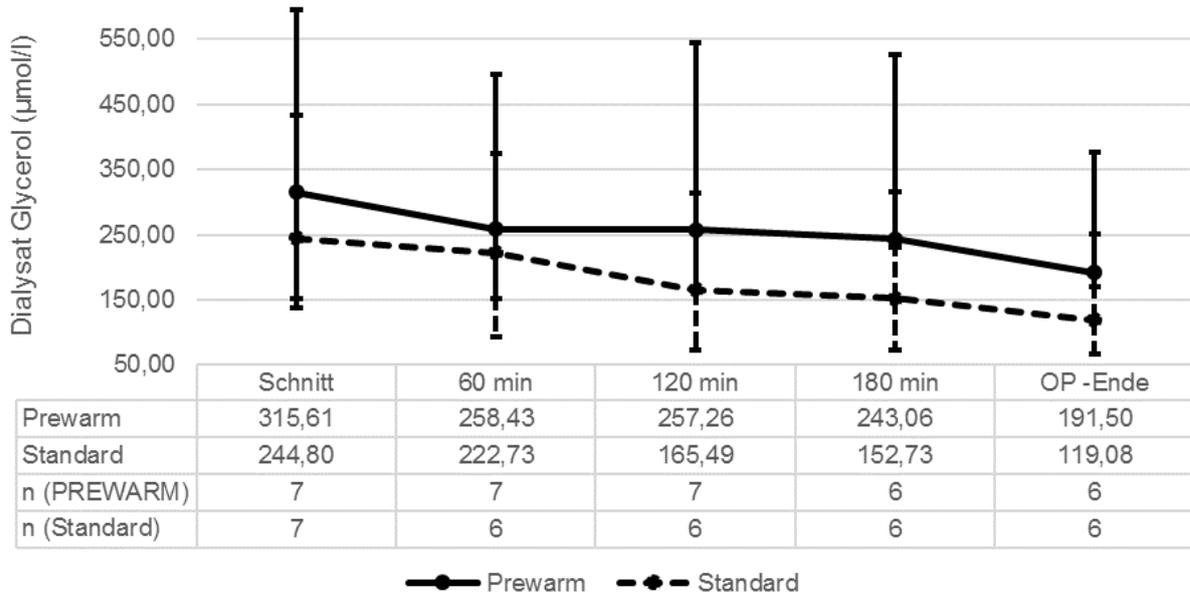


Abbildung 20: Intraoperativ gemessene der PREWARM-Gruppe (30 min präoperatives, konvektives Wärmen) im Vergleich zur Standard-Gruppe (ohne konvektives Vorwärmen). Dargestellt als Median und Quartil (25%; 75%).

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig im Rahmen einer vierarmigen Studie bei Patientinnen zur elektiven, zytoreduktiven und gynäkologisch-onkochirurgischen Operation bei Ovarialkarzinom ein kombiniertes prä- und intraoperatives konvektives Wärmekonzept prospektiv und randomisiert miteinander verglichen. Mit Hilfe einer 30-minütigen konvektiven Wärmeperiode bei 43 °C über ein spezielles Wärme-Patientenhemd während der Anlage des thorakalen Periduralkatheter und vor der Narkoseeinleitung ließ sich die Inzidenz der perioperativen Hypothermie signifikant mindern und der Wärmeverlust über die gesamte Operationsdauer begrenzen. Sowohl die Wahl des Verfahrens, als auch die Dauer des „Vorwärmens“ („Prewarming“) der Patientinnen waren angepasst an die strukturellen Bedingungen der Klinik und beeinflussten dadurch nicht die bestehenden perioperativen Abläufe.

Inwieweit die, durch fehlendes Vorwärmen der Patientinnen, induzierte milde perioperative Hypothermie die Mikroperfusion und davon abhängige Parameter der Gewebeoxygenierung und Mikrodialyse beeinflusst, konnte im Rahmen der Studie nicht abschließend geklärt werden. Trotz fehlender Signifikanzen in den einzelnen Parametern geben in der Gesamtbetrachtung die Ergebnisse der Mikrodialyse einen Hinweis, dass Veränderungen der Mikroperfusion bereits bei einem geringen Temperaturunterschied von mehr als einem Grad Celsius messbar werden, was tendenziell durch eine geminderte Gewebeoxygenierung unterstützt werden könnte. Die Parameter der Mikrodialyse (Glycerol, EtOH, Laktat und Glucose) und der Gewebeoxygenierung könnten somit möglicherweise als Surrogate für die Auswirkungen intraoperativer Hypothermie und konsekutiv geminderter Minderperfusion dienen. Größere Studien mit entsprechend höherer Fallzahl basierend auf den Ergebnissen unserer Untersuchung könnten in Zukunft hierüber Aufschluss geben.

Der Einfluss des Prewarming der Patientinnen im Hinblick auf die Körperkerntemperatur, Hämodynamik und Mikroperfusion und die Bedeutung für das Outcome der Patientinnen auf der Basis der Ergebnisse unserer Studie werden folgend diskutiert.

6.1 Temperatur im perioperativen Verlauf

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass ein präoperatives, konvektives Wärmen von Patientinnen während der Anlage der thorakalen Epiduralanästhesie und nachfolgender Narkoseeinleitung ein probates und effektives Mittel ist, um das Risiko einer perioperativen Hypothermie zu minimieren. Trotz des ausgedehnten operativen Prozederes im Rahmen eines zytoreduktiven, gynäkologisch-onkochirurgischen Eingriffes mit mehrstündiger OP-Dauer, fiel bei nur 4,17% (n=1) der Studienpatientinnen die Körperkerntemperatur unter 36 °C, sofern sie im Rahmen der Randomisierung ein konvektives Vorwärmen bei 43°C über 30 min erhielten. War dies nicht der Fall bzw. wurde die Patientinnen nur intraoperativ konvektiv gewärmt, so war bereits 15 Minuten nach OP-Beginn bei 73,9% (n=17) der Patientinnen der Kontrollgruppe eine Körperkerntemperatur unter 36 °C zu verzeichnen. Dabei scheint - in Bezug auf die Körperkerntemperatur - die Art des Vorwärmens, z.B. konvektives Wärmen vs. konduktives Wärmen, die Lokalisation der gewärmten Körperareale, z.B. warme Unterlage/Heizdecke vs. Wärmehemd und die Dauer bzw. der Zeitpunkt des Beginns eines präoperativen Wärmens von entscheidender Bedeutung zu sein. Ein von Madrid et al. publiziertes systematisches Review sieht hier Vorteile für konvektive Wärmesysteme vor allem in Bezug auf postoperative Wundinfektionen und Komplikationen. Berücksichtigt wurden 67 Studien an 5438 Probanden. Jedoch untersucht ein Großteil dieser Studien die Effekte von aktiver Wärmung im Vergleich mit Kontrollgruppen ohne Wärmetherapie. Weiterhin ist die Effektivität der Wärmesysteme an sich, also die Fähigkeit Patienten wirkungsvoll und dauerhaft zu wärmen nicht Endpunkt der Untersuchungen, so dass eine belastbare Aussage bezüglich der Überlegenheit eines Wärmesystems aufgrund von mangelnder Evidenz nicht gegeben ist (55).

In einer prospektiv-randomisierten, kontrollierten Untersuchung von Horn et al. an 99 Patienten mit elektiven ausgedehnten abdominal-chirurgischen Eingriffen wurden die Patienten entweder jeweils 15 Minuten vor und nach Anlage des Periduralkatheters oder nur 15 Minuten nach Etablierung der Periduralanästhesie präoperativ konvektiv bei 44 °C und folgend, in allen Studiengruppen identisch, auch intraoperativ konvektiv bei 44 °C gewärmt (32). Dabei ähnelte die Komplexität des operativen Prozederes unserer Untersuchung, jedoch fand kein aktives Wärmen während der Anlage des Periduralkatheters statt, sondern vor und nach der Etablierung der Epiduralanästhesie. So konnten die Autoren für die Patienten mit je 15-minütigem Vorwärmen vor und nach

Diskussion

der Anlage der Periduralanästhesie (n= 34) keine perioperative Hypothermie verzeichnen (32), eine Reduktion der präoperativen konvektiven Vorwärmphase um 50 % auf 15 Minuten lediglich nach der Periduralanästhesie hatte eine perioperative Hypothermie-Inzidenz von 6% zur Folge. Wurde auf ein präoperatives konvektives Wärmen vollständig verzichtet und die Patienten nach Narkoseeinleitung und Schnitt nur intraoperativ konvektiv gewärmt, so wurden 72 % der Patienten dieser Kontrollgruppe perioperativ hypotherm (32). Auch wenn hier ein anderes Patientenkollektiv, andere Operationen und ein unterschiedliches Wärmekonzept untersucht wurde und nicht während der Etablierung der Epiduralanästhesie gewärmt wurde, so bestätigt dies die Ergebnisse unserer Arbeit, dass ein insgesamt 30-minütiges präoperatives konvektives Wärmen hinsichtlich der Vermeidung einer perioperativen Hypothermie effektiv ist. Möglicherweise reicht bereits eine 20-minütige konvektive Vorwärmperiode während der Anlage des Periduralkatheters aus, um die Inzidenz von perioperativer Hypothermie deutlich zu reduzieren (56), vorausgesetzt man benutzt entsprechende Temperaturen und Applikationsformen, welche ein effektives Wärmen des sitzenden Patienten zulassen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie von Akhtar et al. an 102 Patienten mit verschiedenen ambulanten Operationen, die in eine Interventionsgruppe (n=51) mit 60-minütigem präoperativ konvektiven Wärmen und eine Kontrollgruppe (n=51) ohne präoperatives Wärmen randomisiert wurden (57). Allen Patienten wurde präoperativ ein Wärme-Anzug (Mistral Air-Suit®) angezogen, welcher entweder der passiven Wärmeisolation diene, oder zwecks der 60-minütigen Vorwärmperiode mit einem konvektiven Warmluftgerät (Mistral-Air®-Wärmegerät) verbunden wurde. Die während des Vorwärmens am Gerät primär eingestellte Temperatur von 43 °C konnte im Verlauf durch die Patienten selbst angepasst werden. Trotz einer deutlich längeren Vorwärmzeit bei ähnlichem Setting mit Wärme-Anzug im Vergleich zu unserer Arbeit, konnten in dieser Studie jedoch keine signifikanten Temperaturunterschiede sowohl prä- als auch intraoperativ verzeichnet werden (57). Dies könnte jedoch darin begründet sein, dass die Patienten selbst die Temperatur des Wärme-Anzuges verändern konnten, wodurch eine Abschwächung des Effektes denkbar wäre. Auch der Zeitraum zwischen Beendigung des Vorwärmens und Beginn der Narkoseeinleitung bzw. des intraoperativen Wärmens wurde nicht beschrieben (57). Es wäre also denkbar, dass der Vorwärmeffekt in seiner Wirkung zum Zeitpunkt der Induktion bereits wieder nachgelassen hatte. Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse von Akhtar et al., dass kontinuierliches konvektives Wärmen vor der Narkoseeinleitung ein

Diskussion

entscheidendes Kriterium für die Vermeidung einer intraoperativen Hypothermie sein kann. Ist dieses Kriterium erfüllt, so scheinen lange Vorwärmzeiten > 30 Minuten keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen, im Gegenteil, möglicherweise erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit einer vom Patienten als ggf. unangenehm wahrgenommenen milden Überwärmung und erfordern allzu oft eine Neustrukturierung des perioperativen Procederes. So hatten Camus et al. (s.o.) beispielsweise in ihrer randomisierten prospektiven Studie an 16 Patienten zur geplanten, laparoskopischen Cholecystektomie, ein 60-minütiges konvektives Wärmeintervall bei ca. 41 °C (Bair Hugger™, full body blanket) außerhalb des Operationsbereiches mit lediglich passiver Wärmissolation verglichen (27). Während die Körperkerntemperaturen zwar signifikante Unterschiede von 0,6 °C nach 60 Minuten OP-Dauer aufwiesen, konnte jedoch durch die längere „Prewarm“-Dauer bezüglich der Temperaturdifferenz zwischen den beiden Studiengruppen kein besseres Ergebnis im Vergleich zu unserer Arbeit erzielt werden. Trotzdem bestätigten die höheren durchschnittlichen Körperkerntemperaturen der Interventions-Gruppe (n=8) mit 36,6 °C die Wirksamkeit des „Prewarming“ im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (n=8) mit 36,0 °C (27).

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, prä- und postoperatives Wärmen mit einem konduktiven Verfahren durchzuführen. Wong et al. machten sich eine Carbon-Polymer-Matratze (Fa. Inditherm, Rotherham, UK) zunutze, mit Hilfe derer 47 von insgesamt 103 Patienten zwei Stunden vor und nach ausgedehnten abdominal-chirurgischen Operationen gewärmt wurden. Alle Patienten wurde intraoperativ zusätzlich konvektiv gewärmt (Bair Hugger™, 40 °C). Die Patienten der Interventionsgruppe zeigten zum OP-Beginn mit 36,4 °C zwar signifikant höhere Temperaturen als die Kontrollgruppe mit 36,0 °C (34), jedoch ist die erreichte Temperaturdifferenz von 0,4 °C in Anbetracht des Prozessaufwandes deutlich geringer als bei dem von uns beschriebenen konvektiven Wärmekonzept.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg erlitt lediglich eine Patientin der „PREWARM“ Gruppe unserer Studie eine perioperative Hypothermie. Der Effekt einer intraoperativ höheren Körperkerntemperatur bzw. der initialen Hypothermie-Vermeidung durch das Vorwärmen der Patientinnen während der PDK-Anlage und Induktion der Allgemeinanästhesie ist über den gesamten operativen Verlauf hinweg existent. Diese Ergebnisse konnten Nicholson et al. in ihrer prospektiven randomisierten Studie an 66 Patienten, welche am Dickdarm operiert wurden, jedoch nicht bestätigen. Während 34 Patienten einer präoperativen konvektiven Wärmeperiode von mindestens 30 Minuten

Diskussion

ausgesetzt waren, erhielt die Kontrollgruppe (n=32) lediglich Woldecken zur passiven Wärmeisolation. In dieser Studie konnte jedoch zu keinem Messzeitpunkt (Präoperativ, 30 min. nach Schnitt, 15 min. nach Aufnahme PACU) eine signifikante Temperaturdifferenz zwischen den Studiengruppen nachgewiesen werden (58). Zwar lag die Rate an intraoperative Hypothermie innerhalb der Kontrollgruppe deutlich höher (56,3%) als in der Interventionsgruppe (38,2%), jedoch erscheint die mittlere intraoperative Temperaturdifferenz mit 0,24 °C (58) deutlich zu gering, um eine effektive Hypothermie-Prävention über den gesamten operativen Verlauf im Vergleich zu unserer Arbeit zu gewährleisten. Dabei bleibt kritisch anzumerken, dass die Autoren nicht beschreiben, mit welcher Temperatur, mit welchen Materialien bzw. welchem Anteil der Körperoberfläche die Patienten ihrer Studie vorgewärmt wurden (58)

Die Diskussion unserer Ergebnisse verdeutlicht, dass neben dem Vorwärmen vermutlich auch der Zeitraum während der Einleitung der Allgemeinanästhesie von entscheidender Bedeutung sein könnte. Denn im Gegensatz zu vielen der diskutierten Untersuchungen, wurden die Patientinnen unserer Studie auch während der Narkoseeinleitung weiter konvektiv gewärmt. Cho et al. konnten ebenfalls im Rahmen ihrer randomisierten, kontrollierten Studie an 40 Probanden zum „Off-Pump-CABG“ signifikante Temperaturunterschiede von 0,5 °C zwischen der im Median 35 Minuten konvektiv vor und während der Narkoseeinleitung gewärmten Gruppe (43 °C full body blanket, Bair Hugger™) und der nicht vorgewärmten Kontrollgruppe verzeichnen (59). Zu einem ähnlichen Schluss kommen Grote et al. nach der retrospektiven Analyse von 3899 Patienten unter konvektiver Wärmung vor und während der Narkoseinduktion („Upper/lower body blanket“, 43 °C Bair Hugger™) und 3887 Patienten ohne „Prewarming“-Intervention (26). In der Gruppe der durchschnittlich 25 Minuten vorgewärmten Patienten ergab sich eine intraoperative Hypothermie-Rate von 15,8% sowie eine postoperative Hypothermie-Rate von 5,1%. Bei den nicht vorgewärmten Patienten lagen diese Raten mit 30,4 % intraoperativer und 12,4% postoperativer Hypothermie deutlich darüber (26).

Somit lässt sich postulieren, dass eine Ausdehnung des „Prewarmings“ auf den Induktionszeitraum und danach, bedingt durch den erheblichen Wärmeverlust im Rahmen der Wärmeumverteilung während der Narkoseeinleitung (Redistributionshypothermie, s. Abschnitt 3.2 dieser Arbeit), ganz wesentlich zur Vermeidung einer perioperativen Hypothermie beiträgt. Inwieweit sogar ein konvektives „COWARMING“, begrenzt auf die Zeit der Anlage des Monitorings, des peripheren

Diskussion

Venenzugangs bzw. der Präoxygenierung und anschließenden Narkoseeinleitung des Patienten, für eine effektive perioperative Hypothermie-Prävention ausreichend ist, wäre in Folgestudien zu untersuchen.

Ein wesentlicher Ansatz unseres präoperativen, konvektiven Wärmekonzeptes war es, die bereits bestehenden standardisierten prä- und perioperativen bzw. anästhesiologischen Prozessabläufe nicht zu verändern. Somit wurden mit dem vorliegenden Wärmekonzept weder die Prozesszeiten noch der Personalbedarf beeinflusst und ein aufwendiger Einsatz sogenannter „Holding Areas“ konnte vermieden werden.

Warum in einigen der zuvor diskutierten Arbeiten trotz ähnlichen Studienaufbaus unter Nutzung präoperativer, konvektiver Wärmekonzepte kein suffizienter Therapieerfolg erzielt worden ist, bleibt unklar. Möglicherweise ist der Einsatz spezieller Patientenhemden zur konvektiven Wärmung bei 43°C und entsprechend hohem Anteil der gewärmten Körperoberfläche sowie deren kontinuierliche Nutzung vor und während der Narkoseeinleitung von entscheidender Bedeutung.

6.2 Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Hämodynamik

Rowell konnte zeigen, dass Veränderungen der Hauttemperatur mit Veränderungen des kardiovaskulären System einhergehen und beispielsweise der „cardiac output“ bei schnellem Anstieg der Hauttemperatur (nicht der Körperkerntemperatur) um 5 bis 10 °C über eine Rekrutierung von Blutvolumen aus dem Splanchnikusgebiet sich messbar erhöht (60,61). Somit liegt die Vermutung nahe, dass auch ein Vorwärmen und die Stabilisierung der Körperkerntemperatur einen messbaren Einfluss auf die Hämodynamik, im Vergleich zu hypothermen Patienten haben.

Hynson et al. publizierten die Ergebnisse einer experimentellen Studie, in der sechs freiwillige Probanden zu zwei Zeitpunkten desselben Tages eine kombinierte Allgemeinanästhesie aus intravenös appliziertem Propofol und einem N₂O/O₂-Gasgemisch via Gesichtsmaske erhielten. Als Intervention wurden die Patienten zuerst zwei Stunden vor Einleitung konvektiv gewärmt und dann narkotisiert. Im Anschluss an eine zweistündige Unterbrechung wurden die Probanden einer Umgebungstemperatur von 21 °C ausgesetzt, um nun erneut narkotisiert zu werden. Zwar wurde ein niedrigerer mittlerer Blutdruck während der Vorwärmphasen verzeichnet, jedoch im weiteren Verlauf

Diskussion

nach Induktion keine statistisch signifikanten Unterschiede im mittleren arteriellen Druck zwischen den beiden Gruppen festgestellt (62). Darvall et al. bestätigten dies in einer aktuellen prospektiv randomisierten Untersuchung an 32 Patienten vor einem elektiven neurochirurgischen Eingriff. Die Patienten wurden entweder (n=16) über 60 Minuten präoperativ konvektiv mittels einer Ganzkörperdecke (Wärmeübertragung per Luft, 46 °C) gewärmt oder (n=16) erhielten lediglich passive Wärmeisolutions-Maßnahmen. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede im mittleren Blutdruck festgestellt. Obwohl die Temperaturdifferenz nach Prewarming zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich war, zeigte sich die Kontrollgruppe mit 36,2 °C nicht hypotherm (61). Trotz Unterschieden in Dauer und Art des Vorwärmens sowie dem intraoperativen Temperaturverlauf, scheint eine milde Hypothermie oder ein entsprechendes Vorwärmen zur Vermeidung einer perioperativen Hypothermie keinen unmittelbar messbaren Einfluss auf den mittleren arteriellen Blutdruck zu haben. Gleichzeitig gibt es aber auch keinen Anhalt dafür, dass präoperatives Wärmen der Patienten und die Aufrechterhaltung der Normothermie indirekt den mittleren arteriellen Blutdruck signifikant mindert, beispielsweise durch vermehrte periphere Vasodilatation in der Gruppe der vorgewärmten Patienten. In unserem Patientenkollektiv blieb der mittlere arterielle Druck zwar unverändert, dennoch ist der durch Rowell beschriebene Zusammenhang zwischen Veränderung der Temperatur an der Körperoberfläche und dem Herzzeitvolumen denkbar. Rowell verwies auf eine inverse Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz, und eine Erhöhung der Herzfrequenz bei einem schnellen Anstieg der Hauttemperatur von 10 °C über ca. 15 Minuten (60). Durch Rekrutierung von Blutvolumen aus dem Splanchnikusgebiet, wurde hier eine relative Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens hypothetisiert. Durch Abfall des totalen peripheren Widerstandes durch die Erwärmung resultiert bei einem gleichzeitig erhöhten Herz-Zeit-Volumen (u.a. bedingt durch die Zunahme der Herzfrequenz) ein unveränderter mittlerer arteriellem Druck (60). In unserer Untersuchung war zwar über den operativen Verlauf die Herzfrequenz in der PREWARM-Gruppe 3,4-7,8 Schläge/min höher als in der Standard-Gruppe - bei einer medianen Körperkerntemperaturdifferenz von 0,9 °C - jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. In unserem Patientinnenkollektiv bestanden zahlreiche perioperative Faktoren (Nüchternheit, Volumenstatus, Aszites, etc.), die Herzfrequenz und mittleren arteriellen Druck unabhängig von Temperatureffekten beeinflussen. Dies könnte die temperaturbedingten Differenzen zwischen den Gruppen abgeschwächt haben. So konnten auch Cho et al. im Rahmen ihrer randomisierten, kontrollierten Studie keine

Diskussion

signifikanten Unterschiede im Bereich der Herzfrequenzen oder des mittleren arteriellen Druckes erheben, trotz einer Temperaturdifferenz von 0,5 °C (59). Im Vergleich klinischer Studien an Patienten und dem experimentellen Setting von Rowell an gesunden Probanden bleibt ungeklärt, inwieweit perioperative Einflussfaktoren auf Herzfrequenz und arteriellen Mitteldruck bei Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten oder eine eingeschränkte kardiovaskuläre Reagibilität den Einfluss eines Temperaturunterschiedes von 0,8-1 °C überdecken.

Die durch eine Hypothermie verursachte „Shuntkonstriktion“ zur Regulation der Temperatur kann zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes beitragen (9). Frank et al. untersuchten hierzu prospektiv randomisiert die Kortisol, Epinephrin und Norepinephrinspiegel im Plasma von 37 Patienten mit intra- und postoperativer konvektiver Wärmetherapie und verglichen diese mit den Spiegeln von Patienten, die lediglich eine passive Wärmeisolierung erhielten. Bei postoperativer Aufnahme in die PACU lag die Durchschnittstemperatur der Kontrollgruppe mit 35,3 °C um 1,4 °C unter der Körpertemperatur der konvektiv gewärmten Patienten. Zwar wurden die Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten nur unmittelbar präoperativ und postoperativ durchgeführt, jedoch nicht intraoperativ, dennoch ließen sich für die postoperative Phase signifikant erhöhte Norepinephrinspiegel und niedrige arterielle Blutdrücke in der Kontrollgruppe im Vergleich zur konvektiv gewärmten Gruppe identifizieren (63). Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Daten aufgrund der verschiedenen Operationen bzw. Einflussfaktoren lässt sich hieraus ableiten, dass hypotherme Patienten möglicherweise einen höheren endogenen Katecholaminbedarf zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes benötigen. Vermutlich aufgrund der in unserer Arbeit nur milde ausgeprägten Hypothermie in der Kontrollgruppe und den fehlenden Messungen endogener Katecholaminspiegel, ließen sich diese Ergebnisse anhand der applizierten Norepinephrindosis in unserer Studie nicht bestätigen. Entsprechend der Arbeit von Cho et al. (s.o.), die im Rahmen ihrer Studie an CABG-Patienten ebenfalls keinen erhöhten Norepinephrinbedarf intraoperativ messen konnten (59), waren auch in unserer Arbeit keinen signifikanten Unterschiede im Katecholaminbedarf identifizierbar. Möglicherweise maskiert aber auch die Allgemeinanästhesie die von Frank et al. festgestellten Effekte (63), so dass auch hier die intra- und postoperativen Einflüsse einer Hypothermie auf den Katecholaminbedarf nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Diskussion

Veränderungen der Pulsdruck-Variation sind gemeinsam mit der Schlagvolumenvariation vielmehr Marker einer akut veränderten Hämodynamik und unterliegen physiologischen intraoperativen Schwankungen. Sie sind stets im Zusammenspiel mit dem mittleren arteriellen Druck und dem Katecholamin- und Volumendarf des Patienten zu betrachten. Waren in unserer Untersuchung keine Unterschiede der Pulsdruck-Variation in Abhängigkeit eines präoperativen Vorwärmens messbar, so beschreibt die Arbeitsgruppe um Hynson et al. (62) Veränderungen der radialen Pulsdruckkurve in Abhängigkeit von der Körpertemperatur. Diese wurden hauptsächlich in einer Dämpfung der Druckkurve bei den vorgewärmten Patienten im wachen Zustand und einer Dämpfung der Kurve der narkotisierten Patienten unabhängig von der Studienintervention messbar. Dies unterstützt den Aspekt der peripheren Vasodilatation bei vorgewärmten Patienten und im Umkehrschluss die Vasokonstriktion in Abwesenheit des „Prewarmings“.

Rowell (s.o.) beschrieb einen Zusammenhang zwischen Temperaturveränderung an der Körperoberfläche und Veränderung von Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Blutdruck und auch Schlagvolumen (60). Zwar konnten weder in der Studie von Cho et al. (s.o.) (59), noch in unseren Untersuchungen Änderungen der Schlagvolumenvariation in Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur identifiziert werden, so wurde für das Schlagvolumen per se durch Rowell (s.o.) zumindest experimentell ein Zusammenhang zwischen Temperaturveränderung an der Körperoberfläche und Veränderung Schlagvolumen beschrieben (60). So sinkt das Schlagvolumen bei Anstieg der Hauttemperatur und steigt, wenn eine erneute Abkühlung erfolgt. Jedoch muss für diese experimentelle Arbeit erneut darauf verwiesen werden, dass Rowell zum Teil starke Veränderungen der Hauttemperatur in kurzer Zeit hervorrief (teilweise bis zu zehn °C innerhalb von 30 Minuten)(60). In unserer Arbeit zeigte sich bei den vorgewärmten Patientinnen ein dezent höheres Schlagvolumen als in der Kontrollgruppe, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Zusammenfassend lässt sich der Einfluss des präoperativen Wärmens bzw. der perioperativen Hypothermie-Prävention auf die Hämodynamik aufgrund mangelnder prospektiv randomisierter Vergleichsuntersuchungen und fehlender Signifikanz in unseren Ergebnissen nicht abschließend beurteilen. Es bleibt offen, inwieweit die von uns identifizierten Tendenzen hämodynamischer Parameter und deren Zusammenspiel tatsächlich Effekte darstellen, die auf die Temperaturdifferenz zwischen den Gruppen zurückzuführen sind.

6.3 Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Transfusionsrate

Die Indikationsstellung zur intraoperativen Substitution von Blutprodukten ist abhängig von verschiedenen Faktoren. So ist vor allem bei ausgedehnten zytoreduktiven Eingriffen über die gesamte Operationsdauer mit hohen Flüssigkeitsverlusten und Verschiebungen in den Extrazellularraum, insbesondere im Rahmen der ausgeprägten Deperitonealisierung, zu rechnen (s.o.), welche einen konstanten Flüssigkeitsbedarf an kristalloiden Infusionslösungen schafft. Andererseits ist bei einem Teil der Patientinnen ein Übergreifen des Prozesses auf den Dünn- oder Dickdarm nicht auszuschließen, mit der Konsequenz einer evtl. notwendigen Darmresektion (s. Abschnitt 3.7 dieser Arbeit), weshalb man eine Flüssigkeitsüberladung mit kristalloiden Infusionslösungen vermeiden sollte (64). Zur Reduzierung hoher intraoperativer Katecholamindosierung bleibt nach der Ausschöpfung der Dosisobergrenze gelatinehaltiger Infusionslösung neben der kristalloiden Volumengabe auch die Substitution von FFP, insbesondere dann, wenn eine intraoperative diffuse Blutungsneigung erkennbar ist oder zeitgleich, bei entsprechendem Blutverlust, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten indiziert ist. Grundsätzlich gilt es, nicht zuletzt aufgrund der spezifischen Risiken von Blutprodukten wie z.B. Transfusionsreaktionen oder Transfusionslungenödem sowie transfusionsbedingten Infektionen, die Transfusion von Blutprodukten zu minimieren. Da zytoreduktive Eingriffe dieses Ausmaßes häufig mit einem enormen Volumenumsatz verbunden sind, fällt es schwer, die Ergebnisse unserer Studie mit anderen Arbeiten an anderen operativen Kollektiven, wie die von Schmied et al. bei Hüftgelenkersatz-Operationen, hinsichtlich des Transfusionsbedarfes und dem Einfluss der Körperkerntemperatur zu vergleichen (15).

Entsprechend dem Verlauf der Messgrößen der Hämodynamik und dem operativen Prozedere erfolgte das Volumenmanagement zielgerichtet. Zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdruckes von mindestens 100 mmHg, eines arteriellen Mitteldruckes von mindestens 70 mmHg und einer Pulsdruck-Variation unterhalb von 15% wurden kristalloide Infusionslösungen eingesetzt (49). Insbesondere die tumorassoziierte Angioneogenese und erhöhte vaskuläre Permeabilität des Peritoneums kombiniert mit extensiver operativer Deperitonealisierung der Patientinnen führt intraoperativ konsekutiv zu einer Flüssigkeitsverschiebung in Richtung des Extrazellularraumes (47) und somit zu einem erhöhten Volumenbedarf, der häufig auch die Gabe von Gelatine-Lösungen zur Folge hat. Dabei waren die Volumina an infundierten Kristalloiden und Gelatine-Lösungen in beiden Untersuchungsgruppen unserer Arbeit identisch. Zeigte sich der

Diskussion

Volumenbedarf trotz der Gabe kristalloider – und gelatinehaltiger Infusionslösung intraoperativ weiter progredient, so wurde gemäß den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer (65) Fresh-Frozen Plasma (FFP), ggf. Tranexamsäure und bei fallendem Hämoglobin Wert und fortbestehender klinischer Blutungsneigung, die Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert. Unabhängig vom operativen Eingriff steht die Transfusion von FFP und EK möglicherweise als Surrogat für eine temperaturabhängige reduzierte Gerinnbarkeit des Blutes bei herabgesetzter Körperkerntemperatur. Dabei ist der Einfluss der Temperatur auf die Blutgerinnungskaskade seit langem bekannt. So haben Rohrer et al. mit Gerinnungstests zur Prothrombinzeit und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) unter verschiedenen Temperaturbedingungen (28 – 41 °C Proben temperatur) nachgewiesen, dass mit sinkender Temperatur die Blutgerinnung abnimmt (13). Auch die Thrombozytenaggregation ist unter Hypothermie reversibel eingeschränkt, wie Michelson et al. bereits 1994 in vitro und in vivo bei freiwilligen Probanden nachgewiesen haben (14). Dies bedeutet, dass durch Hypothermie sowohl die zelluläre als auch die plasmatische Gerinnung potentiell stark eingeschränkt ist. Da diese Arbeiten jedoch teils in vitro und mit großen Temperaturunterschieden und niedrigen Temperaturen um 34 °C arbeiten, welche glücklicherweise in der klinischen Routine inzwischen selten sind, bleibt offen, inwieweit bereits eine milde Hypothermie (z.B. 35 °C) die Gerinnbarkeit des Blutes perioperativ maßgeblich beeinflusst und ob sich dies in einem gesteigerten Transfusionsbedarf bemerkbar macht. Insbesondere die Transfusion von Plasma wird bei dem hier untersuchten Patientengut zu einem großen Teil bedingt durch einen starken Eiweißverlust in den Bauchraum und oftmals bereits präoperativ bestehende große Mengen an Aszites sowie ausgeprägtem intraoperativen Flüssigkeitsbedarf (47). Letztlich war in unserer Studie - ähnlich wie beim Infusionsbedarf - auch für die Transfusion von FFP keine Abhängigkeit der Körperkerntemperatur ersichtlich. Hingegen wurden in der Literatur die Zusammenhänge zwischen Körperkerntemperatur und der Transfusionsrate von EKs ausführlich untersucht und beschrieben (15,34). Auf Grundlage dieser Untersuchungen wäre anzunehmen, dass Patienten mit erniedrigter Körperkerntemperatur einen höheren durchschnittlichen Blutverlust erleiden und somit einen gesteigerten Transfusionsbedarf haben sollten als normotherme Patienten. Schmied et al. berichteten in ihrer prospektiv randomisierten Studie an 60 Probanden zum elektiven operativen Hüftgelenkersatz, dass hypotherme Patienten (n=30) mit einer mittleren Temperatur von 35,9°C bei lediglich intraoperativer passiver Wärmung durch

Diskussion

Isolierung im Vergleich zu normothermen Patienten (n=30) mit einer Körpertemperatur von 36,6 °C durch intraoperative, aktive, konvektive Wärmung signifikant mehr Transfusionen bei gleichzeitig signifikant gesteigertem Blutverlust (> 500 ml) erhielten (15). Diese Ergebnisse konnten durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. Zwar sind die Temperaturunterschiede von ca. 0,7-0,8 °C in beiden Arbeiten vergleichbar, dennoch wurden in der Gruppe der vorgewärmten Patienten unserer Studie im Durchschnitt 100 ml EK mehr transfundiert als in der Kontrollgruppe (nicht signifikant). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nathan et al. in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie, die 144 Patienten zur elektiven primären koronararteriellen Bypass-OP (CABG) in zwei Gruppen randomisierten. So wurden 73 Patienten präoperativ für 15-30 Minuten konvektiv vor der Operation und anschließend auch intraoperativ aktiv auf eine Körperkerntemperatur von 37 °C erwärmt. Hingegen wurden weitere 71 Patienten ohne Vorwärmperiode aktiv auf 34 °C gekühlt (66). Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass zeigte sich in der „normothermen“ Gruppe eine mittlere Körperkerntemperatur von 37,0 °C und in der „hypothermen“ Gruppe eine Körperkerntemperatur von 34,1 °C (66). Trotz dieser enormen Temperaturdifferenz von mehr ca. 2,9 °C wurde zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Blutverlust und Transfusionsmenge evident (66).

Obwohl der Einfluss der Temperatur unstrittig scheint, kommen Publikationen zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Transfusionswahrscheinlichkeit bei Hypothermie. Es bedarf weiterer randomisierter Studien mit hohen Probandenzahlen, welche im Studiensetting der Komplexität in Bezug auf die Fragestellung gerecht werden. Die hohe Variabilität des Blutverlustes gerade bei ausgedehnten, radikalen Tumoroperationen macht die Isolierung des Faktors Blutverlust bei Hypothermie, bei der hier vorliegenden Patientenklientel sehr schwierig.

6.4 Einfluss des präoperativen Wärmens auf die Mikroperfusion

Neben den oben beschriebenen möglichen Einflüssen einer Hypothermie auf die Hämodynamik und den physiologischen Mechanismus zur Thermoregulation, ist auch eine Änderung der Mikroperfusion in Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur denkbar. Hinweisgebend sind hierfür die klinischen Daten zu einer möglichen erhöhten Rate an Wundinfektionen, deren Pathomechanismus in einer Störung der Mikroperfusion zu suchen sein soll (16,17) . Als mögliche Surrogate dienen die von der Mikroperfusion

Diskussion

abhängige Gewebeoxygenierung der Peripherie und der Stoffwechsel bzw. die Durchblutung der durch Mikrodialyse untersuchten Gewebe.

Shapiro et al. beschrieben im Rahmen einer prospektiven Multicenter-Observationsstudie die Korrelation zwischen reduzierter Gewebeoxygenierung (StO₂) und Schock bzw. Sepsis und konsekutiv reduziertem Outcome. Hierzu wurden 168 Probanden entsprechend ihrer Verdachtsdiagnose den Kohorten Schock, Sepsis oder einer Kontrollgruppe zugewiesen. In einem vaskulären Okklusionstest (VOT) wurde die Reoxygenierungsdauer als Surrogat für die funktionelle Reserve der Patienten erhoben und im Verlauf mit dem Outcome der Patienten korreliert (40). In der Analyse zeigte sich, dass lediglich die initial gemessenen Gewebesättigungswerte nicht signifikant mit dem Outcome korrelierten, jedoch die beim VOT erhobenen Parameter statistisch signifikant für das Patienten-Outcome waren (40). Dennoch führt die Physiologie der Thermoregulation über eine Vasokonstriktion der arterio-venösen Shunts zu der Annahme, dass auch eine intraoperative Hypothermie durch periphere Minderperfusion zu einer Reduktion der peripheren Gewebeoxygenierung führen könnte und somit die mikrovaskuläre Reagibilität einschränkt sein könnte. Zwar liegen die Gewebesättigungswerte der vorgewärmten Patientinnen unserer Studie in der Tendenz stets über denen der „hypothermen“ Kontrollgruppe, jedoch kann die Hypothese einer temperaturabhängigen Gewebeoxygenierung, oder deren Wertigkeit als Surrogatparameter für eine temperaturabhängige geminderte Mikroperfusion, nicht bestätigt werden. Vielmehr stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den Ergebnissen von Cho et al., die ebenfalls in ihren Patienten zum Off-Pump-Bypass (s.o.) trotz signifikanter Temperatur-Unterschiede zwischen Vorwärm- und Kontrollgruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Gewebesättigung messen konnten (59). Steht die Gewebeoxygenierung im direkten Zusammenhang mit der Perfusion der Peripherie, so dienen die Parameter der Mikrodialyse und das arterielle Laktat als Indikatoren für den funktionellen Zustand des Gewebestoffwechsels. Die Entstehung des Laktats als Stoffwechselprodukt im Rahmen des anaeroben Teils der Glykolyse ist unbestritten (67). Die Rolle des Laktats als Surrogat für Hypoxie, Schock oder reduzierte Mikroperfusion wurden von Mizock et al. genauer beschrieben (68). Erste Ansätze zum Einfluss der Körperkerntemperatur auf den intraoperativ gemessenen Laktatspiegel lieferten die Studiendaten von Shinde et al. (69). In ihrer RCT an 82 Probanden wurden erhöhte Laktatwerten im Rahmen einer künstlich induzierten Hypothermie (28-32 °C) am kardiopulmonalen Bypass bei Herzklappenersatz erhoben. Diese zeigten sich zwar im

Diskussion

Rahmen der Erwärmung wieder rückläufig, jedoch war die Körperkerntemperatur hier kein Studienendpunkt und die Patienten waren intraoperativ mitunter einem hohem kardialen Stress und möglicher konsekutiver peripherer Minderperfusion oder entsprechenden „Low-Flow“-Phasen an der Herzlungenmaschine ausgesetzt (69). Ungeachtet dessen liegt die Vermutung nahe, dass perioperative Hypothermie und entsprechende periphere Vasokonstriktion für eine gewisse Minderperfusion und einen Laktatanstieg in der Kontrollgruppe verantwortlich sein könnte. In Bezug auf das arterielle Laktat ließen sich in unserer Untersuchung lediglich Tendenzen darstellen, die somit kongruent mit den Ergebnissen von Cho et al. sind, welche in ihrer Untersuchung in Patienten zum elektiven Off-Pump-Bypass (s.o.) keine signifikant unterschiedlichen Laktatwerte zwischen den Studiengruppen (Prewarm vs. Control) identifizieren konnten (59).

Obwohl die arterielle Laktatkonzentration einer Vielzahl von systemischen Einflussfaktoren unterliegt, liefern die Parameter der Mikrodialyse dennoch wichtige Information über den Zustand des Gewebestoffwechsels in der Peripherie. Die Ethanol-Ratio bzw. deren intraoperativer Verlauf in der Mikrodialyse gilt als unmittelbarer Surrogatparameter für den Blutfluss im Gewebe. Hickner et al. beschrieben in einer experimentellen Arbeit an Ratten den Zusammenhang von Ethanol-Ratio im Dialysat und Blutfluss bzw. Perfusion im zu untersuchenden Gewebe. Dabei verändert sich die Ratio invers zur Perfusion, so dass eine sinkende Ethanol-Ratio einen Anstieg der Gewebepfusion darstellt (Ethanol-Dilutions-Methode) (38). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich zum Beginn der Operation eine niedrige Ethanol-Ratio in der PREWARM-Gruppe. Dies wäre mit einer besseren Gewebepfusion durch die nach „Prewarming“ normale Körperkerntemperatur zu vereinbaren. In der Standard-Gruppe, die das Temperaturminimum zu Beginn des Eingriffes zeigt und deren Körpertemperatur im weiteren Verlauf durch die intraoperative Wärmetherapie wieder ansteigt, zeigt sich eine primär höhere Ethanol-Ratio, vereinbar mit einer auch bei milder Hypothermie reduzierten Gewebepfusion. Allerdings liefern, nicht zuletzt bedingt durch die niedrige Fallzahl, die Ergebnisse unserer Arbeit lediglich erste wichtige Tendenzen. Diese stehen aber im Einklang mit den anderen Parametern der Mikrodialyse. So verhält sich die Glukose-Recovery näherungsweise invers zum Verlauf der Ethanol-Ratio. Rosdahl et al. untersuchten an 13 gesunden Probanden den Metabolismus der abdominalen Subkutis und Skelettmuskulatur und kamen zu dem Schluss, dass die Verfügbarkeit von Glukose

Diskussion

als Substrat für den Stoffwechsel im subkutanen Fettgewebe abhängig ist von der Perfusion (37). Obwohl keine statistische Signifikanz in unserer Untersuchung erreicht wurde, könnten die vorliegenden Tendenzen der Standard-Gruppe für eine kontinuierliche Verbesserung der Substratbereitstellung durch verbesserte Perfusion im operativen Verlauf sprechen. Dies könnte durch den Temperaturanstieg im Rahmen des intraoperativen konvektiven Wärmens der Patientinnen bedingt sein. In der PREWARM-Gruppe zeigte sich bereits von OP-Beginn eine höhere Glukose-Konzentration in der Subkutis, was für eine primär höhere Gewebe-Perfusion durch die erhaltene Normothermie der Patientinnen spräche.

Der intraoperative Verlauf der subkutanen Laktatkonzentration in der Mikrodialyse steht für eine Minderperfusion und Sauerstoffschuld im untersuchten Gewebe. Bahlmann et al. publizierten die Ergebnisse einer prospektiven Observationsstudie an 22 Patienten zum elektiven infrarenalen Aortenersatz (35). Präoperativ wurden in das subkutane Fettgewebe der linken Schulter und des linken Unterschenkels ein Mikrodialysekatheter eingebracht. Ziel der Studie war es, die metabolischen Veränderungen im Rahmen des Abklemmens der Aorta abdominalis zu untersuchen. In der Analyse der Mikrodialysate zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Messorten während des Zeitraumes des aortalen Clampings. So war bereits 15 Minuten nach Abklemmen ein Anstieg in der subkutanen Laktatkonzentration der Unterschenkelregion zu verzeichnen (35). Nach 60 Minuten hatte sich der Laktatwert nahezu versechsfacht und auch die drei nachfolgenden Messungen zeigten signifikante höhere Werte im Bereich der unteren Extremität verglichen mit den an der Schulter erhobenen Werten der Mikrodialyse (35). Als Marker von Minderperfusion und Sauerstoffschuld, ließ sich also ein zu erwartender Laktatanstieg im durch das Abklemmen der Aorta betroffenen Gebiet nachweisen. Der Versuch, diesen Befund auf das (durch Hypothermie) potentiell schlechter perfundierte Subkutangewebe zu übertragen, gelang im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht. Der Vergleich zwischen PREWARM- und Studiengruppe ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der durch Mikrodialyse erhobenen, subkutanen Laktatwerte. Entgegen der primären Annahme, zeigten sich sogar in der PREWARM-Gruppe dezent höhere Laktatwerte als in der Standard-Gruppe (nicht signifikant).

Als Marker für metabolischen Stress und Lipolyse konnte durch Bahlmann et al. ein signifikanter Anstieg der subkutanen Glycerolkonzentration im Rahmen von Minderperfusion und Sauerstoffschuld nachgewiesen werden (35). In der Studie zur vorliegenden Dissertation wurde dies nicht bestätigt. Ähnlich zum Verlauf der subkutanen

Diskussion

Laktatwerte, zeigen sich eine dezent erhöhte Glycerolkonzentration in der PREWARM-Gruppe (nicht signifikant). Dies könnte darin begründet sein, dass die durch perioperative Hypothermie entstehende Vasokonstriktion nicht ausreicht, um eine vergleichbare Minderperfusion, wie bei Bahlmann et al. durch „aortales clamping“ beschrieben, zu erzeugen (35). Vergleichbare Publikationen zum Thema perioperative Hypothermie und subkutane Mikrodialyse liegen bisher nicht vor.

Zwar ließen sich zusammenfassend im Rahmen unserer Studie keine verlässlichen Surrogatparameter für die temperaturabhängigen Veränderungen der Mikroperfusion und des Gewebestoffwechsels identifizieren, jedoch weisen die beschriebenen Tendenzen darauf hin, dass in einer möglichen Folgestudie mit entsprechend höherer Fallzahl die beschriebenen Unterschiede evident werden könnten.

6.5 Limitationen dieser Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Pilotstudie in einem prospektiv kontrollierten randomisierten Design. Zwar konnten hinsichtlich des primären Outcomes nach entsprechender Fallzahlberechnung in der Studienplanung bereits signifikante Effekte nachgewiesen werden, jedoch reichte die vorliegende Fallzahl nicht aus, um die sekundären Endpunkte der Mikroperfusion bzw. Mikrodialyse in einer Subgruppe über etwaige Tendenzen hinaus zu analysieren. Dennoch erlauben die Ergebnisse nun, für eine geplante Folgestudie - z.B. in Bezug auf die Mikrodialyse - eine valide Fallzahl im Rahmen einer neuerlichen Studienplanung zu berechnen. Weiterhin wurde im Rahmen der Erhebung der Gewebeoxygenierung kein vaskulärer Okklusionstest (VOT) durchgeführt, welches möglicherweise zu einem weiteren Erkenntnisgewinn beigetragen hätte. Die Platzierung des Mikrodialysekatheters am rechten Oberarm hat dies jedoch erschwert, da das Aufpumpen einer Manschette für die Okklusion (in Höhe des Katheters) die Gefahr einer Schädigung des Katheters und des umgebenden Gewebes dargestellt hätte. Eine linksseitige Messung der Gewebeoxygenierung hätte möglicherweise aufgrund der linksseitigen Platzierung des arteriellen Katheters zur kontinuierlichen Blutdruckmessung, zu Fehlmessungen der Gewebeoxygenierung geführt.

Eine Verblindung oder doppelte Verblindung des Studienpersonal und der Patienten war im Rahmen dieser Pilotstudie nicht möglich. Da die Intervention des Vorwärmens keine Simulation im Sinne eines Placebos zulässt bzw. nur mit großem personellen Aufwand (Wechsel des Personals nach der Einleitung etc.) realisierbar gewesen wäre, wurde

Zusammenfassung

auch, im Sinne der Patientensicherheit (unnötiger Informationsverlust durch Übergabe) von einer Verblindung der Studie abgesehen. Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die fehlende Einbeziehung der Raumtemperatur in Einleitung und Operationssaal dar. Zwar war durch die zentrale Steuerung der Raumtemperatur eine gewisse Konstanz gegeben, aber die genaue Temperatur wurde nicht gemessen. Aktuelle Publikationen geben jedoch Hinweise darauf, dass die Raumtemperatur einen zu vernachlässigenden Effekt auf konvektiv gewärmte Patienten haben könnte (70).

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig im Rahmen einer zweiarmigen Studie bei Patientinnen zur elektiven, zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Operation bei Ovarialkarzinom ein kombiniertes prä- und intraoperatives konvektives Wärmekonzept mit einem rein intraoperativen konvektiven Wärmekonzept prospektiv miteinander verglichen. Gynäkologisch-onkochirurgische Operationen sind gekennzeichnet durch eine lange OP-Dauer (OP-Zeit: 220 - 265 Minuten), hohen perioperativen Transfusions- und Flüssigkeitsbedarf bzw. Blutverlust sowie eine hohe Inzidenz an intraoperativer Hypothermie. Primäres Ziel der Untersuchung war es, die Inzidenz einer perioperativen Hypothermie im Rahmen der ausgedehnten zytoreduktiven Eingriffe bei an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen zu reduzieren. Die perioperative Hypothermie ist eine folgenschwere Komplikation mit einem möglichen Einfluss auf die Gerinnung, den Blutverlust bzw. die Transfusion von Blutprodukten, die Hämodynamik sowie das Auftreten postoperativer Wundinfektionen. Sekundäres Ziel war es, über die Parameter der Hämodynamik (MAP, PPV, SV, SVV), Transfusion (EK, FFP, TK), Gewebeoxygenierung und im Rahmen einer Subgruppenanalyse mit Mikrodialyse, über die Parameter des Zellstoffwechsels den Einfluss der Temperatur auf Hämodynamik und Mikrozirkulation zu ermitteln, und somit mögliche Surrogatparameter für den Einfluss einer veränderten Körperkerntemperatur zu identifizieren.

Mit Hilfe eines konvektiven Wärmens („PREWARMING“) der Patientinnen über ein spezielles Wärme-Patientenhemd während der Anlage des Periduralkatheters vor der Narkoseeinleitung wurden in einer prospektiv randomisierten klinischen Studie auf Basis einer Fallzahlberechnung 48 Patientinnen mit Ovarial-Ca zur geplanten zytoreduktiven Operation eingeschlossen und in zwei Gruppen (PREWARM, Standard) randomisiert,

Zusammenfassung

wobei 16 Patientinnen zusätzlich innerhalb der Subgruppenanalyse für Mikrodialyse (PREWARM + MD, Standard + MD) eingeschlossen wurden. In der PREWARM-Gruppe wurden die Patientinnen während der Anlage des Periduralkatheters und der Induktion der Allgemeinanästhesie für 30 Minuten konvektiv bei 43°C vorgewärmt und in Abhängigkeit der Randomisierung während des „Prewarming“ eine subkutane Mikrodialyse und thorakale Periduralanästhesie etabliert. Die Patientinnen der Standard-Gruppe wurden mittels Baumwolldecken passiv wärmeisoliert. Intraoperativ wurden die Patientinnen beider Gruppen konvektiv gewärmt. Die perioperative Körpertemperatur als primärer Endpunkt aller Probandinnen wurde kontinuierlich non-invasiv mit Hilfe eines „Zero-Heat-Flux“- Thermometers gemessen. Die Körpertemperatur der Patientinnen der PREWARM-Gruppe war im gesamten Beobachtungszeitraumes nach Induktion der Allgemeinanästhesie um 0,85 °C bis 1,1 °C signifikant ($p > 0,001$) höher als die der Patientinnen der Standard-Gruppe. Keine der vorgewärmten Patientinnen erlitt eine Hypothermie im Beobachtungszeitraum, hingegen war bei den Patientinnen der Standardgruppe 15 Minuten nach OP-Beginn eine Hypothermierate von 73,9% zu verzeichnen. Somit ließ sich mit der aktiven konvektiven 30-minütigen präoperativen Wärmung der Patientinnen während der Anlage der Periduralanästhesie und während der Einleitung der Allgemeinanästhesie die perioperative Hypothermierate effektiv senken und das primäre Ziel dieser Arbeit erreichen. Im Vergleich zu den Daten in der Literatur scheint eine Vorwärmzeit von weniger als 30 min ausreichend zu sein, solange eine aktive kontinuierliche Wärmung großer Teile der Körperoberfläche, wie in unserer Untersuchung mit Hilfe eines speziellen Wärme-Hemdes, gewährleistet ist. Dabei scheint auch der Fortführung der Wärmung während der Narkoseeinleitung eine entscheidende Rolle zuzukommen. Bedingt durch den erheblichen Wärmeverlust im Rahmen der Wärmeumverteilung während der Narkoseeinleitung (Redistributionshypothermie) kann eine aktive konvektive Wärmung der Körperoberfläche im Induktionszeitraum möglicherweise wesentlich zur Vermeidung einer perioperativen Hypothermie beitragen. Zwecks Identifikation potentieller Surrogatparameter für die Auswirkungen der perioperativen Veränderung der Körperkerntemperatur wurden die Parameter der Hämodynamik und der Verlauf der Transfusion 15-minütig ausgewertet. Die Parameter der Mikroperfusion inkl. der Gewebeoxygenierung wurden 15-minütig, die der Mikrodialyse - wie Glycerol, Glukose, Laktat sowie die Ethanol-Ratio - halbstündig erhoben. Hinsichtlich der Parameter der Hämodynamik, des Transfusionsbedarfs, des Blutverlustes und den Parametern der Mikroperfusion (Gewebeoxygenierung,

Zusammenfassung

Mikrodialyse) konnten zum Teil Tendenzen (Mikrodialyse), jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und somit keine klinischen Surrogatparameter für den Einfluss einer veränderten Körperkerntemperatur identifiziert werden. In der Tendenz deuten jedoch die Ergebnisse der Mikrodialyse für die nicht vorgewärmten Patientinnen der Subgruppe darauf hin, dass die Gewebepерfusion vermindert und die Lipolyse im Sinne eines vermehrten oxidativen Stresses der Zellen gesteigert ist. Weitere Untersuchung mit größerer Fallzahl müssen hierüber Auskunft geben.

Der Ansatz der vorliegenden Studie war es, ein Konzept zu erproben, welches so wenig wie möglich Einfluss auf die bereits bestehenden standardisierten prä- und perioperativen bzw. anästhesiologischen Prozessabläufe der Patienteneinschleusung und Narkoseeinleitung nimmt, patientenfreundlich und praktikabel ist und ohne sogenannte „Holding Areas“ durchführbar ist, in denen Patienten vor Beginn der Narkoseeinleitung auf ihren Eingriff warten. Somit wurden mit dem vorliegenden Wärmekonzept weder die Prozesszeiten noch der Personalbedarf beeinflusst.

Mit den Ergebnissen dieser randomisierten Studie sollte einerseits ein wissenschaftlicher Beitrag zur Verbesserung des perioperativen Wärmemanagements bei zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Eingriffen in der Gynäkologie geleistet werden und zusätzlich die bestehenden, klinikinternen Standards (SOPs) zur perioperativen Hypothermie und deren Therapie und Vermeidung evaluiert und ggf. Möglichkeiten zu Verbesserung gefunden werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Wunderlich C, Reeve J. The course of the temperature in diseases: a guide to clinical thermometry. *Am J Med Sci.* 1869; 57:425-447.
2. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci.* 2002;16(2):122–128.
3. Torossian A, Bein B, Bräuer A. S3 Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie. *AWMF Regist.* 2014;001–018.
4. Sessler DI, Lee KA, McGuire J. Isoflurane anesthesia and circadian temperature cycles in humans. *Anesthesiology.* Dezember 1991;75(6):985–9.
5. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *The Lancet.* 2016;387(10038):2655–2664.
6. Satinoff E. Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science.* 7. Juli 1978;201(4350):16–22.
7. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, u. a. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 9. April 1997;277(14):1127–34.
8. Schlader ZJ, Simmons SE, Stannard SR, Mündel T. The independent roles of temperature and thermal perception in the control of human thermoregulatory behavior. *Physiol Behav.* Mai 2011;103(2):217–24.
9. Sessler DI. Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *FASEB J.* 1993;7(8):638–644.
10. Larsen R. *Anästhesie.* 10. Auflage, korrigierter Nachdruck. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013. 1441 S.
11. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, u. a. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* August 1996;85(2):240–5.
12. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* August 1995;83(2):293–9.
13. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* Oktober 1992;20(10):1402–5.
14. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost.* Mai 1994;71(5):633–40.

Literaturverzeichnis

15. Schmied H, Reiter A, Kurz A, Sessler DI, Kozek S. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *The Lancet*. 1996;347(8997):289–292.
16. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 9. Mai 1996;334(19):1209–15.
17. van Oss CJ, Absolom DR, Moore LL, Park BH, Humbert JR. Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothel Soc*. Juni 1980;27(6):561–5.
18. Wilson AP, Treasure T, Sturridge MF, Grüneberg RN. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis. *Lancet Lond Engl*. 8. Februar 1986;1(8476):311–3.
19. Ousey K, Edward K-L, Lui S, Stephenson J, Walker K, Duff J, u. a. Perioperative, local and systemic warming in surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2. November 2017;26(11):614–24.
20. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. Mai 1991;74(5):815–9.
21. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg*. Mai 1995;80(5):1007–14.
22. Just B, Delva E, Camus Y, Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology*. Januar 1992;76(1):60–4.
23. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. August 2001;95(2):531–43.
24. Bock M, Müller J, Bach A, Böhler H, Martin E, Motsch J. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. *Br J Anaesth*. Februar 1998;80(2):159–63.
25. Forstot RM. The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia. *J Clin Anesth*. Dezember 1995;7(8):657–74.
26. Grote R, Wetz AJ, Bräuer A, Menzel M. Vorwärmung entsprechend der „S3 Leitlinie Vermeidung von unbeabsichtigter perioperativer Hypothermie 2014“: Retrospektive Analyse von 7786 Patienten. *Anaesthesist*. Januar 2018;67(1):27–33.
27. Camus Y, Delva E, Sessler DI, Lienhart A. Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth*. 1995;7(5):384–388.

Literaturverzeichnis

28. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2001;358(9285):876–880.
29. Fossum S, Hays J, Henson MM. A comparison study on the effects of prewarming patients in the outpatient surgery setting. *J Perianesth Nurs*. Juni 2001;16(3):187–94.
30. Vanni SMD, Braz JRC, Módolo NSP, Amorim RB, Rodrigues GR. Preoperative combined with intraoperative skin-surface warming avoids hypothermia caused by general anesthesia and surgery. *J Clin Anesth*. 2003;15(2):119–125.
31. Andrzejowski J, Hoyle J, Eapen G, Turnbull D. Effect of prewarming on post-induction core temperature and the incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. November 2008;101(5):627–31.
32. Horn E-P, Bein B, Broch O, Iden T, Böhm R, Latz S-K, u. a. Warming before and after epidural block before general anaesthesia for major abdominal surgery prevents perioperative hypothermia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. Mai 2016;33(5):334–40.
33. Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, Cliby WA. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. *Obstet Gynecol*. März 2012;119(3):590–6.
34. Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg*. April 2007;94(4):421–6.
35. Bahlmann L, Wagner K, Heringlake M, Wirtz C, Fütterer T, Schmucker P, u. a. Subcutaneous microdialysis for metabolic monitoring in abdominal aortic surgery. *J Clin Monit Comput*. 2002;17(5):309–312.
36. Martinez A, Chiolero R, Bollman M, Revelly J-P, Berger M, Cayeux C, u. a. Assessment of adipose tissue metabolism by means of subcutaneous microdialysis in patients with sepsis or circulatory failure. *Clin Physiol Funct Imaging*. September 2003;23(5):286–92.
37. Rosdahl H, Ungerstedt U, Jorfeldt L, Henriksson J. Interstitial glucose and lactate balance in human skeletal muscle and adipose tissue studied by microdialysis. *J Physiol*. 1993;471(1):637–657.
38. Hickner RC, Rosdahl H, Borg I, Ungerstedt U, Jorfeldt L, Henriksson J. The ethanol technique of monitoring local blood flow changes in rat skeletal muscle: implications for microdialysis. *Acta Physiol Scand*. September 1992;146(1):87–97.
39. Crookes BA, Cohn SM, Burton EA, Nelson J, Proctor KG. Noninvasive muscle oxygenation to guide fluid resuscitation after traumatic shock. *Surgery*. Juni 2004;135(6):662–70.

Literaturverzeichnis

40. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, u. a. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care*. 2011;15(5):R223.
41. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. Januar 2016;66(1):7–30.
42. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2519–2529.
43. S3 Leitlinie Maligne Ovarialtumoren.pdf.
44. Office des Leitlinienprogramms Onkologie, Herausgeber. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren: Version 1.0 - Juni 2013 ; AWMF-Registernummer: 032/035OI ; Leitlinie (Langversion). Germering/München: Zuckschwerdt; 2013. 118 S. (Leitlinienprogramm Onkologie).
45. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt S-C, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Dezember 2010;36(12):1202–10.
46. Feldheiser A, Hunsicker O, Krebbel H, Weimann K, Kaufner L, Wernecke K-D, u. a. Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery †. *Br J Anaesth*. November 2014;113(5):822–31.
47. Feldheiser A, Braicu E-I, Bonomo T, Walther A, Kaufner L, Pietzner K, u. a. Impact of Ascites on the Perioperative Course of Patients With Advanced Ovarian Cancer Undergoing Extensive Cytoreduction: Results of a Study on 119 Patients. *Int J Gynecol Cancer*. März 2014;24(3):478–87.
48. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, u. a. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 1. Juni 2009;99(7):424–7.
49. Spies CD, Birnbaum J, Herausgeber. SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie: alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik. Stuttgart: Thieme; 2013. 541 S.
50. Eshraghi Y, Nasr V, Parra-Sanchez I, Van Duren A, Botham M, Santoscoy T, u. a. An Evaluation of a Zero-Heat-Flux Cutaneous Thermometer in Cardiac Surgical Patients: *Anesth Analg*. September 2014;119(3):543–9.
51. Cohn SM, Crookes BA, Proctor KG. Near-infrared spectroscopy in resuscitation. *J Trauma*. Mai 2003;54(5 Suppl):S199-202.
52. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, u. a. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma*. April 2005;58(4):806–13; discussion 813-816.

Literaturverzeichnis

53. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, u. a. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* Juli 2000;162(1):134–8.
54. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, u. a. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(3):R118.
55. Madrid E, Urrútia G, Roqué i Figuls M, Pardo-Hernandez H, Campos JM, Paniagua P, u. a. Active body surface warming systems for preventing complications caused by inadvertent perioperative hypothermia in adults. *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21. April 2016 [zitiert 31. Januar 2018]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009016.pub2>
56. Horn E-P, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Sahili N, Höcker J. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia: Pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia. *Anaesthesia.* Juni 2012;67(6):612–7.
57. Akhtar Z, Hesler BD, Fiffick AN, Mascha EJ, Sessler DI, Kurz A, u. a. A randomized trial of prewarming on patient satisfaction and thermal comfort in outpatient surgery. *J Clin Anesth.* September 2016;33:376–85.
58. Nicholson M. A Comparison of Warming Interventions on the Temperatures of Inpatients Undergoing Colorectal Surgery. *AORN J.* März 2013;97(3):310–22.
59. Cho YJ, Lee SY, Kim TK, Hong DM, Jeon Y. Effect of Prewarming during Induction of Anesthesia on Microvascular Reactivity in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Nusca A, Herausgeber. PLOS ONE.* 21. Juli 2016;11(7):e0159772.
60. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res.* April 1983;52(4):367–79.
61. Darvall J, Vijayakumar R, Leslie K. Prewarming neurosurgical patients to minimize hypotension on induction of anesthesia: a randomized trial. *Can J Anesth Can Anesth.* Mai 2016;63(5):577–83.
62. Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J, Schroeder M. The effects of preinduction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* August 1993;79(2):219–28, discussion 21A-22A.
63. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, u. a. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology.* Januar 1995;82(1):83–93.
64. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, zur Hausen A, Hoepfner J, Hopt UT, u. a. Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability. *Ann Surg.* Februar 2009;249(2):181–5.

Literaturverzeichnis

65. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie*. Mai 2016;43(3):223–32.
66. Nathan HJ, Parlea L, Dupuis J-Y, Hendry P, Williams KA, Rubens FD, u. a. Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mai 2004;127(5):1270–5.
67. Hue L, Bartrons R. Role of fructose 2, 6-bisphosphate in the control by glucagon of gluconeogenesis from various precursors in isolated rat hepatocytes. *Biochem J*. 1984;218(1):165–170.
68. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. Januar 1992;20(1):80–93.
69. Shinde SB, Golam KK, Kumar P, Patil ND. Blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for valvular heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2005;8(1):39.
70. Pei L, Huang Y, Xu Y, Zheng Y, Sang X, Zhou X, u. a. Effects of Ambient Temperature and Forced-air Warming on Intraoperative Core Temperature: A Factorial Randomized Trial. *Anesthesiology*. 25. Januar 2018;

Anhang

9 Anhang

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Phil Niggemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intraoperativer Verlauf der Körpertemperatur und Änderungen der Mikroperfusion unter dem Einfluss eines präoperativen Wärmens bei zytoreduktiven gynäkologisch-onkochirurgischen Eingriffen.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) 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

Anhang

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Phil Niggemann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Kaufner L, Baum T, Casu S, Niggemann P, Sehouli J, Spies CD, Bietenbeck A, von Heymann C; A brief preoperative forced-air warming (PREWARMING) reduces general and neuraxial anesthesia related core temperature drops in order to maintain intraoperative normothermia; Annual Meeting ASA 2017, Boston, Massachusetts (USA); Poster; 2017

Beitrag im Einzelnen: Aus meiner statistischen Auswertung und Bearbeitung des Promotions-Themas sind Teile des Textes und der Abbildungen 1 und 2 hervorgegangen

Publikation 2:

Niggemann P, Casu S, Baum T, von Heymann C, Sehouli J, Spies CD, Bietenbeck A, Kaufner L, Impact of Prewarming on postoperative body core temperature and postoperative ventilation in patients undergoing major cytoreductive surgery; Annual Meeting ASA 2017, Boston, Massachusetts (USA); Poster; 2017

Beitrag im Einzelnen: Aus meiner statistischen Auswertung und Bearbeitung des Promotions-Themas sind Teile des Textes und der Abbildungen 1 und 2 hervorgegangen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Willehad Boemke und meinem Betreuer Dr. med. Lutz Kaufner, die jederzeit für mich ansprechbar waren und mich stets durch konstruktive Kritik und fortwährende Motivation in der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Vielen Dank an Dr. med. Andreas Bietenbeck für seine tatkräftige Unterstützung in allen statistischen Fragen und an Dr. rer. nat. Michael Boschmann und die Kolleginnen und Kollegen am Franz Volhard Zentrum für die Unterstützung bei der Durchführung der Mikrodialyse.

Mein herzlichster Dank gilt allen Frauen, die in ihrer besonderen Situation in eine Studienteilnahme eingewilligt haben sowie allen pflegerischen und ärztlichen Kollegen, die zum Gelingen der Studie und somit auch der Promotion beigetragen haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich aber auch bei meiner Familie bedanken. Bei meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und meiner Schwester Sabrina, die mich immer wieder motiviert und unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Diana und meinem Sohn Johann, die mit viel Verständnis, stetem Zuspruch, fundiertem Excel-Fachwissen (Diana) und nie endender Geduld diese Arbeit mitgetragen und überhaupt möglich gemacht haben.