

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

DISSERTATION

**Vergleich der Filtration der oberen und unteren Extremität
erhoben mittels venöser Verschlussplethysmographie bei
perioperativen Tumorpatienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Heinig

aus Karl-Marx-Stadt
jetzt Chemnitz

Datum der Promotion 17.09.2021

Vorwort

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen meines Studiums der Humanmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Als Sanitätsoffizieranwärter bei der Bundeswehr wurde bereits während des Studiums viel Wert auf Grundkenntnisse in Anästhesie und Intensivmedizin gelegt. Daher stand für mich fest, meine Doktorarbeit im Fachbereich der Anästhesie zu absolvieren. Das angebotene Thema interessierte mich besonders aufgrund des zu untersuchenden Patientenkollektivs, da meine Großmutter, welche ich nie kennenlernte, bereits mit 38 Jahren an einem Ovarialkarzinom verstarb.

Die Datenerfassung fand ausschließlich studiumsbegleitend statt und wurde in den Jahren 2010 bis 2013 mit meiner Mitdotorandin Jana-Jennifer Dathe zu gleichen Teilen durchgeführt. Aufgrund der Länge der durchgeführten Operationen mit Vor- und Nachbereitungen wurde die Datenerfassung neben dem Studium oft eine organisatorische Herausforderung, der Umgang mit den Patientinnen jedoch eine persönlich bereichernde Erfahrung.

Ermöglicht wurde die Durchführung der Arbeit durch die Schaffung der Rahmenbedingungen des Institutes für Anästhesie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durch Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies und PD Dr. med. Arne Feldheiser, durch die Firma ELCAT GmbH mit Bereitstellung des Geräts Vasolab® 5000 sowie die Bereitschaft der Patientinnen der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.

Aufgrund mehrmaliger Versetzungen, fachspezifischer Ausbildungen und Aufenthalten im Ausland bedurfte die Vollendung der Studie längere Zeit als erhofft.

Die ersten Ergebnisse der Studie konnten 2017 dank inhaltlicher und statistischer Aufarbeitung durch Dr. med. Oliver Hunsicker im Journal „Medicine“ (Baltimore) veröffentlicht werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
Abstract	8
1 Einleitung	9
1.1 Physiologische Grundlagen der Filtration beim Menschen	9
1.2 Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP).....	12
1.3 Filtration im perioperativen Kontext	13
1.4 Zielsetzung	14
2 Methoden	15
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3 Datenerhebung mittels VVP	17
2.3.1 Studienprotokoll	17
2.3.2 Versuchsaufbau VVP	17
2.3.3 Messprotokoll und Variablendefinition.....	18
2.4 Ödemerhebung	21
2.5 Datenmanagement und statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse	24
3.1 Charakteristika der Studienpopulation	24
3.2 Vergleich der perioperativen VC _{6-3min} von Arm und Bein.....	26
3.3 Auftreten von postoperativen Ödemen.....	28
3.4 Zusammenhang von VC _{6-3min} und peripheren Ödeme.....	29

4	Diskussion	31
4.1	Differenz der VC _{6-3min} an Arm und Bein.....	31
4.2	Austauschbarkeit beider Methoden	33
4.3	Messprotokoll.....	36
4.4	Limitationen	38
4.5	Schlussfolgerung	39
5	Literaturverzeichnis	41
6	Abbildungsverzeichnis	49
7	Tabellenverzeichnis	50
8	Eidesstattliche Versicherung	51
9	Lebenslauf	53
10	Komplette Publikationsliste	54
11	Danksagung	55

Abkürzungsverzeichnis

AKE	Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung
ASA	American Society of Anesthesiology
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AVR	arterio-venöser Reflex
BMI	Body-Mass-Index
CI	confidence interval
EQ5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ESL	endothelial surface layer
GZD	Grauzonen-Diagramm
GZ	Grauzone
Kf	Filtrationskoeffizient
LOA	Grenzen des Bias (Limits of agreement)
LLOA	untere Grenze des Bias (lower limit of agreement)
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
MET	metabolisches Äquivalent (metabolic equivalent of task)
MRT	Magnetresonanztomografie
NRS	Nutritional Risk Screening
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PY	Packungsjahre (pack years)
POD	postoperativer Tag
PONV	postoperative nausea and vomiting
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic curve
R	elektrischer Widerstand
RVR	schnelle Volumen Antwort (rapid volume response)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGS	Strain-Gauge-Sensor
SGS-A	Strain-Gauge-Sensor-Anschlussknöpfe
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SV	Schlagvolumen
ULOA	obere Grenze des Bias (upper limit of agreement)
V	Volumen

VAR	veno-arterieller Reflex
VC	Volumenänderung
VC _{6-3min}	venöse Kapazität von der dritten auf die sechste Messminute
VCP	venous congestion plethysmography
VVP	Venen-Verschluss-Plethysmographie

Zusammenfassung

Hintergrund: Die mikrovaskuläre Flüssigkeitsfiltration bildet die Grundlage zum Stoff- und Flüssigkeitsaustausch im menschlichen Körper. Die Charakterisierung der Filtration im perioperativen Kontext ist jedoch bisher nur unzureichend untersucht und aktuelle Studien zu diesem Thema fehlen. Zur Abschätzung der Filtration hat sich die Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP) als eine schnelle und nichtinvasive Methode bewährt. Die VVP kann an Arm oder Bein durchgeführt werden, wobei oftmals in verschiedenen klinischen Situationen der Messort am Bein nicht zugänglich ist. Die meisten bisher publizierten Daten zur Validierung der Methode sind jedoch am Bein erhoben worden. Ob beide Messorte austauschbar sind, ist noch unzureichend untersucht. Ziel der dargelegten Arbeit war es daher zu überprüfen, ob Messungen der Flüssigkeitsfiltration an Arm und Bein an nichtsedierten, postoperativen Patientinnen mit Ovarialkarzinom austauschbar sind.

Methoden: Die Messung der Filtration erfolgte mittels VVP simultan an Arm und Bein zu vier perioperativen Zeitpunkten. Dabei wurde unter Okklusion der Extremitäten eine Stase des venösen Abflusses mit erhaltenem arteriellem Einfluss erzeugt. Parallel wurde die Volumenänderung (VC) an Arm und Bein zwischen der dritten und sechsten Minute (VC_{6-3min}) detektiert und als Surrogatparameter für die Filtration herangezogen. Die Filtrationsdaten von Arm und Bein wurden anschließend miteinander verglichen und der Zusammenhang mit dem Auftreten von peripheren Ödemen betrachtet.

Ergebnisse: Insgesamt ergaben sich 74 gepaarte Messungen von insgesamt 29 Patientinnen, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Perioperativ zeigte sich ein deutlich höherer VC_{6-3min} -Wert am Arm als am Bein (0.6 % (0.4; 0.9) vs. 0.4 % (0.3; 0.6), $P = 0.008$). Mithilfe durchgeführter Polar- und Bland-Altman-Analysen konnte eine schlechte Übereinstimmung zwischen den beiden Messorten an Arm und Bein (Bias +0.23 %, Grenzen des Bias (LOA) -1.1 bis 1.6 %, Winkelabweichung -2.5° , Grenzen der Winkelabweichung -82 bis $+77^\circ$) aufgezeigt werden. Patientinnen mit postoperativen Ödemen wiesen am Arm höhere VC_{6-3min} -Werte als Studienteilnehmerinnen ohne Ödeme auf (0.7 % (0.5; 1.0) vs. 0.5 % (0.4; 0.6), $P < 0.001$). Die VC_{6-3min} -Werte am Bein waren bei Patientinnen mit und ohne Ödeme nicht unterschiedlich.

Schlussfolgerung: Messungen an Arm und Bein mittels VVP zur Bestimmung der VC_{6-3min} an perioperativen wachen Patientinnen sind nicht austauschbar. Aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhangs der VC_{6-3min} -Werte am Arm mit dem Auftreten postoperativer peripherer Ödeme, sollte die perioperative Messung der Flüssigkeitsfiltration mittels VVP primär am Arm erfolgen.

Abstract

Background: Microvascular fluid filtration is the basis for metabolism and fluid exchange in the human body. However, the characterization of filtration in the perioperative context has so far been insufficiently investigated and current studies on this topic are missing. To estimate filtration, venous congestion plethysmography (VCP) has proven to be a fast and noninvasive method. The VCP can be performed at the same time on arm and leg, but in a number of clinical situations there is a limitation of the leg measurement by a limited space offer or operating conditions. Most data published so far to validate the method have been collected on the leg. Whether the method for simplified measurement is interchangeable is still unclear. The aim of the presented work was therefore to check whether measurements of the fluid filtration on the arm and leg on non-sedated, postoperative patients with ovarian carcinoma are interchangeable.

Methods: The filtration was measured by means of VCP simultaneously on arm and leg at four perioperative time points. A stasis of the venous discharge with a preserved arterial influence was generated under occlusion of the limb. In parallel, the volume change (VC) on arm and leg between the 3rd and 6th minute (VC_{6-3min}) was detected and the filtration was determined. The filtration data of the arm and leg were then compared with one another and the relationship with the occurrence of peripheral edema was considered.

Results: Overall, 74 paired measurements from a total of 29 female patients were included in the study. Perioperatively, a significantly higher VC_{6-3min} was seen on the arm than on the leg. (0.6 % (0.4, 0.9) vs. 0.4 % (0.3, 0.6), $P = 0.008$). A poor trending between the two methods arm and leg could be achieved with the aid of polar and Bland-Altman analysis (bias +0.23 %, limits of agreement (LOA) -1.1 to 1.6 %, angular bias -2.5° , radial LOA -82 to $+77^\circ$). Patients with postoperative edema had higher VC_{6-3min} values on the arm than patients without edema (0.7 % (0.5; 1.0) vs. 0.5 % (0.4; 0.6), $P < 0.001$). The VC_{6-3min} on the leg was not different for patients with and without edema.

Conclusion: Measurements on the arm and the leg using VCP for the determination of the VC_{6-3min} on perioperative awake patients are not interchangeable. The perioperative measurement of fluid filtration by means of VCP should be performed primarily on the arm because of the established relationship of VC_{6-3min} on the arm with the occurrence of postoperative peripheral edema.

1 Einleitung

1.1 Physiologische Grundlagen der Filtration beim Menschen

Die Grundlage für die Aufnahme und Verteilung von Mineralien, Nährstoffen und Energieträgern sowie den Abtransport verbrauchter Materialien des menschlichen Körpers ist die Filtration. Sie bildet damit die Basis der Energieversorgung aller Bereiche unseres Körpers und ist notwendig zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs sowie Bestandteil vieler verschiedener funktioneller Prozesse am Endothel z.B. der Entzündungsantwort, Vaskulogenese, Mediatorantwort, Angiogenese und der Stressantwort¹. Erstmals wurde die Filtration 1896 durch den britischen Physiologen Ernest Starling genauer beschrieben. Starling schuf, ausgehend von verschiedenen Druckgradienten im Kapillargebiet, ein Modell für den Flüssigkeitsaustausch von kleinen osmotischen Teilchen zwischen intravaskulärem und interstitiellem Raum². Der transkapillare Flüssigkeitsaustausch war dabei einerseits abhängig vom hydrostatischen Druck intravasal und interstitiell, andererseits vom onkotischen Druck im Interstitium und Plasma. Zusätzlich erfolgte eine Beeinflussung durch den abtransportierenden Lymphfluss und den Filtrationskoeffizienten (Kf), welcher die Eigenschaft einer Substanz, die Zellmembran zu passieren, beschreibt².

$$Q = Kf (PKa - PIs) - \sigma (\Pi Ka - \Pi Is)$$

Q: Netto-Flüssigkeitsstrom (Filtration pro Flächeneinheit)

Kf: Filtrationskoeffizient (Volumen pro Zeiteinheit)

PKa: hydrostatischer Druck intravasal in mmHg

PIs: hydrostatischer Druck interstitiell in mmHg

Π Ka: onkotischer Druck des Plasmas in mmHg

Π Is: onkotischer Druck des Interstitiums in mmHg

σ : Reflexionskoeffizient

Mit Hinblick auf die Neubetrachtung des Endothels in verschiedenen experimentellen Versuchen³, kam es jedoch vermehrt zur Widerlegungen der klassischen Starling-Gleichung und daher zur Modifizierung dieser⁴⁻⁷. Die lang als gültig erachtete Aussage, dass ein Teil der Flüssigkeit aufgrund sich ändernder Druckunterschiede reabsorbiert wird², ist heute nicht mehr allgemein zutreffend und bleibt auf spezielle Organe, wie z. B. die Niere und den Gastrointestinaltrakt^{7,8}, beschränkt. Gegenwärtig wird angenommen, dass die Reabsorption der Flüssigkeit fast ausschließlich über

Rücktransport aus dem lymphatischen System erfolgt und somit vom gegebenen Lymphfluss abhängig ist. Unter physiologischen Bedingungen tritt folglich eine ständige Auswärtsfiltration durch Transsudation in das Interstitium auf⁹⁻¹¹, welche durch den intravasalen hydrostatischen Druck bedingt ist. Der früher als wichtig erachtete kolloidosmotische Druck im Interstitium erschien experimentell, konträr der meisten Lehrbuchmeinung, fast identisch dem kolloidosmotischen Druck im Plasma und beeinflusst daher nach heutigem Stand die Filtration nur minimal⁹. Angesichts neuer Verfahren und Weiterentwicklungen wie dem Elektronenmikroskop, kam es im Verlauf der Forschung zu einem neuen Verständnis im Aufbau der Endothelmembran. Diese baut sich aus einer membrangebundenen Glykokalyx, mit angehefteten Proteinen und Zuckerketten und dem netzartig angelagerten endothelial surface layer (ESL)^{1 10 12 13} mit den Hauptbestandteilen Hyaluronsäure und Proteinen, auf (Abb. 1).

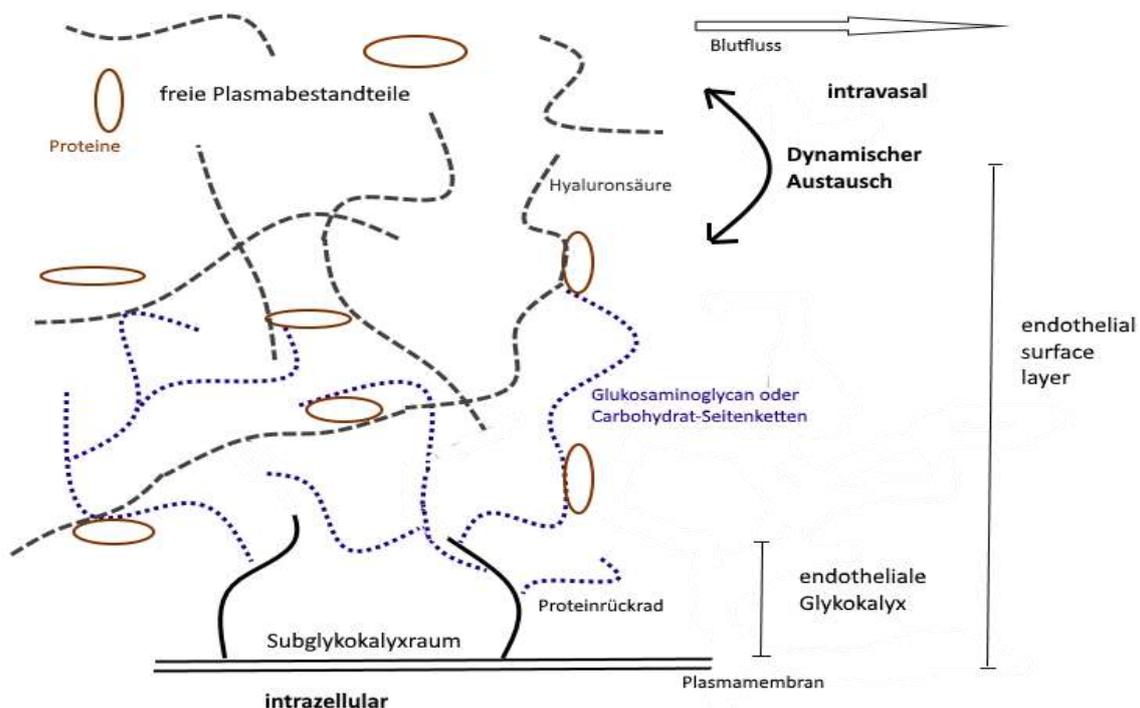


Abbildung 1: Aufbau der endothelialen Glykokalyx und ESL

Der ESL steht dabei im dynamischen Austausch mit frei fließenden Plasmabestandteilen und ist daher in seinem Aufbau ständiger Erneuerung unterworfen. Für viele nach dem klassischen Starling-Modell vorher unverstandene pathologische Mechanismen, wie z. B. die Möglichkeit zur Fil-

ration trotz umgekehrter Druckverhältnisse und dem unter physiologischen Bedingungen bestehendem Auswärtsstrom, konnten nun erstmalig neue Theorien beschrieben werden. Dabei vermutete Adamson et. al sowie Becker et. al das Vorhandensein eines subglykokalischen Raums, in dem es aufgrund des bereits bekannten hydrostatisch bedingten stetigen Ausstroms von Ultrafiltrat durch Tight Junctions und Poren zu einem Wegschwemmen von Proteinen kommt^{14 15}. Dieser proteinarme subglykokalische Bereich steht dabei dem proteinreichen Raum der Glykokalyx entgegen, wobei sich ein dauerhaftes onkotisches Druckgefälle zwischen onkotischem Druck des subglykokalischen Raums (Π_{sGI}) und onkotischem Druck der Glykokalyx (Π_{GI}) ergibt¹⁴⁻¹⁶. Es folgt eine Zurückhaltung von Wasser im intravasalen Bereich und eine Verringerung der Transsudation¹⁴⁻¹⁶ (Abb. 2). Im subglykokalischen Bereich wirken somit zum einen der hydrostatische Druck, welcher Ultrafiltrat durch die Poren in den interstitiellen Raum drückt, zum anderen der onkotische Druck in Richtung Glykokalyx, welcher das gebundene Wasser intravasal zurückhält.

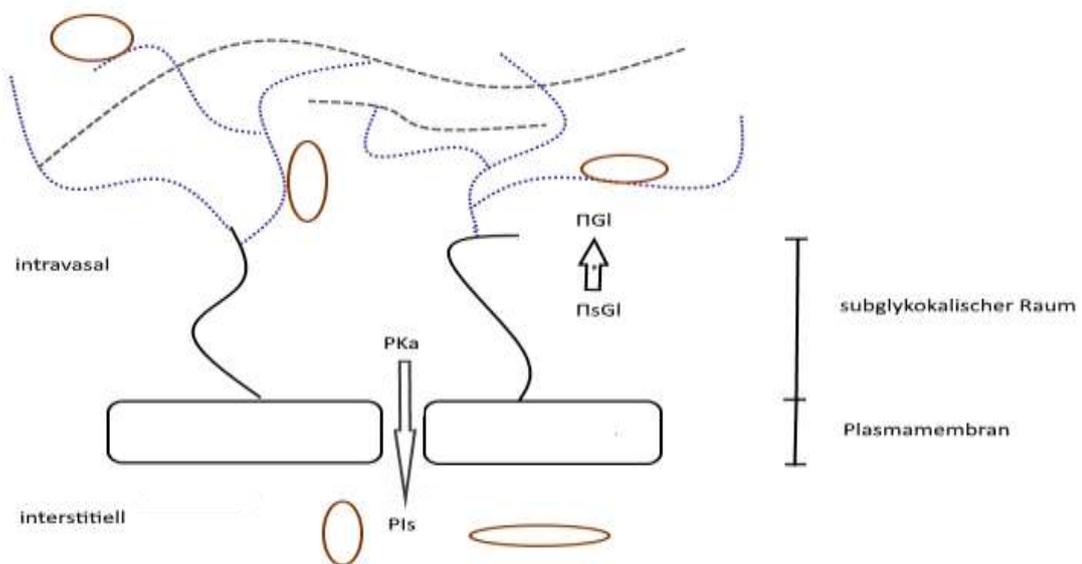


Abbildung 2: Subglykokalischer Raum mit verschiedenen Druckgradienten

1.2 Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP)

Als zuverlässige und klinisch gut einsetzbare Methode zur Betrachtung der Filtration steht die Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP)¹⁷ zur Verfügung. Diese wurde erstmalig 1953 von Whitney beschrieben¹⁷. Bei der VVP werden Volumenveränderungen einer Extremität mittels Quecksilbers gefüllter Dehnungssensoren bestimmt. Bei Umfangsvermehrung der Extremität, infolge venöser Füllung oder Filtration, kommt es nachstehend zur Sensordehnung und einer Ausbreitung des Quecksilbers mit Änderung des elektrischen Widerstands und der Spannung. Die Detektion der Widerstandsänderung erfolgt mittels Galvanometer¹⁷. Als Goldstandard zur Volumensmessung eines Körpers galt lange Zeit, und auch heute noch, die Verdrängungsmethode, bei der mithilfe von Wasserverdrängung das Volumen eines Körpers bestimmt wird. Beide Methoden erscheinen dabei im direkten Vergleich¹⁸ und in Abwägung zu anderen Methoden wie der Dopplersonografie¹⁹ in ihrer Zuverlässigkeit gleichwertig. Aufgrund der vereinfachten Durchführbarkeit wird jedoch heute im klinischen Alltag der VVP der Vorrang gewährt.

Bei der VVP wird über mehrere Minuten mittels subsystolischen Drucks, bei erhaltenem arteriellem Einstrom, der venöse Abfluss im Gefäßsystem behindert und so eine venöse Stase erzeugt. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die prozentuale Volumenänderung (VC) der Extremität unter venöser Okklusion von der dritten auf die sechste Minute (VC_{6-3min}) als Hauptparameter bestimmt und als Surrogatparameter für die Filtration verwendet. Dabei kam es zu einer zweizeitigen Füllung mit zunächst schnellem exponentiellem Anstieg samt direkter Füllung der Kapazitätsgefäße und folgender langsamer Phase mit linearem Flüssigkeitsübertritt in das Interstitium bedingt durch Filtration^{20 21}.

Bereits verschiedene frühere Untersuchungen belegten so mithilfe der VVP einen Zusammenhang zwischen einer veränderten Filtration und diversen Erkrankungen, wie z. B. Sepsis, Diabetes Mellitus, Thrombosen, Tumoren und rheumatoider Arthritis²²⁻²⁷. Diese seit langem vorliegenden Daten können jedoch kaum auf den klinischen perioperativen Verlauf übertragen werden, da die Abschätzung der Filtration postoperativ zumeist an sedierten, intubierten Patienten und die Durchführung der VVP fast ausschließlich zu Einmalzeitpunkten^{28 29} am Bein stattfand. Die bis dato favorisierte Messung am Bein ist aber im perioperativen Setting, aufgrund der verminderten Platzreserven und der Notwendigkeit der Sterilität im Operationsgebiet, oft nicht möglich. Die VVP kann allerdings prinzipiell parallel an Bein und Arm durchgeführt werden. Zur genaueren Abschätzung der perioperativen Filtration erscheint es daher wichtig, ob die beiden möglichen Messorte Arm und Bein im perioperativen Verlauf an wachen Patienten austauschbar sind. Bislang gibt

es nur wenige Studien zu diesem Thema^{21 30} und die dazu publizierten Daten sind zusätzlich insgesamt inkonsistent. Verschiedene Autoren u. a. Gamble et. al^{21 31 32} beschrieben in ihren Studien keinen Unterschied zwischen den erhobenen Werten an Arm und Bein, wohingegen Mahy et. al³⁰ einen signifikanten Unterschied der beiden Messorte mit deutlich erhöhten Werten am Arm sahen. Die Frage zur Austauschbarkeit beider Methoden an wachen Patienten bleibt daher bis zum jetzigen Zeitpunkt unbeantwortet, erscheint aber zur genauen Detektion der Filtration im perioperativen Verlauf unerlässlich.

1.3 Filtration im perioperativen Kontext

Bisher stehen nur wenige Daten zur intra- und postoperativen mikrovaskulären Filtration zur Verfügung. Es wird jedoch angenommen, dass Veränderungen der kapillaren Flüssigkeitsfiltration im perioperativen Verlauf vorzugsweise bei großen Operationen (OP) und kritisch kranken Patienten ein Problem darstellen³³. Vor allem bei Hochrisiko-Operationen mit zumeist langer Operationsdauer, welche mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einhergeht³⁴, ist ein vermehrter Volumenbedarf der Patienten erkennbar. Teilweise lässt sich dies durch einen intraoperativ vermehrten Übertritt von Fluid in den Extrazellarraum³⁵ und ein verändertes Gleichgewicht der bekannten Einflussfaktoren, wie eine erhöhte Permeabilität oder einen verminderten Lymphfluss³⁶, erklären. Weitere perioperative Einflussfaktoren, die zu einer erhöhten Filtration führen, sind dabei u. a. eine vermehrte Leukozyteninfiltration am Endothel mit Ausschüttung von Zytokinen und Sauerstoffradikalen^{37 38}, starke intraoperative Volumenveränderungen^{29 39 40}, ein Verlust von Proteinen^{41 42} und der Übertritt von Albumin ins Interstitium⁴³. Es ist jedoch bislang unklar, ob der vermehrte Volumenbedarf ausschließlich auf eine erhöhte Filtration zurückzuführen ist und ob ein Flüssigkeitsverlust einzig in den Extrazellarraum stattfindet.

Genannte Mechanismen können ferner zur Entstehung von Ödemen führen⁴⁴. Vor allem bei postoperativen Ödemen tritt nachweislich ein reduzierter Stoff- und Sauerstoffaustausch mit multiplen Komplikationen, wie z. B. einer verzögerten Darmfunktion^{45 46}, einer reduzierten Immunantwort auf Bakterien mit verzögerter Wundheilung^{47 48} und einer erhöhten Morbidität und Mortalität^{45 49} auf. Daneben konnte aufgezeigt werden, dass eine intraoperativ erhöhte Filtration und eine damit einhergehende Volumenüberladung zu einem schlechteren Outcome der Patienten führen können⁵⁰. Aufgrund dieser Faktoren ist es einerseits umso relevanter durch neue Therapieansätze Einfluss auf die Filtration zu nehmen²⁷ und mögliche Risikopatienten zu detektieren, andererseits durch zielgerichtete Flüssigkeitssubstitution eine Flüssigkeitsüberladung zu verhindern⁵¹⁻⁵³ und

das Auftreten von Ödemen und die Mortalität zu senken⁵¹⁻⁵³. Vorrangegangene Studien betrachteten die intraoperativen Flüssigkeitsveränderungen dabei bislang oft nur indirekt über zumeist hämodynamische Parameter^{54 55}. Als Voraussetzung der genannten therapeutischen Überlegungen ist jedoch eine zuverlässige Abschätzung der kapillaren Filtration im gesamten perioperativen Rahmen und die Betrachtung des Zusammenhangs mit dem Auftreten von Komplikationen, speziell von Ödemen, unerlässlich.

1.4 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, (1) die Filtration mittels VVP an Arm und Bein bei Patienten im perioperativen Verlauf abzuschätzen und die beiden Messorte auf ihre Austauschbarkeit zu untersuchen und (2) die Assoziation zwischen abgeschätzter Filtration an Arm und Bein und dem Vorliegen postoperativer Ödeme zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer offenen, monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Es wurden 30 volljährige, an epithelalem Ovarialkarzinom erkrankte Patientinnen, die für eine zytoreduktive Operation an der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum geplant waren, in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Nummer: EA1/004/11) bewilligt und international registriert (POPEYE, NCT01311297).

Es wurden jeweils 15 Patientinnen in die Gruppen „Primäres Ovarialkarzinom“ und „Rezidiv eines Ovarialkarzinoms“ eingeschlossen. Als Rezidiv bezeichnen wir in diesem Zusammenhang den erneuten Nachweis von Tumormasse bzw. Metastasen eines Ovarialkarzinoms durch Bildgebung, makroskopische Sichtung oder feindiagnostisch-histologische Untersuchung nach vorheriger Remission. Studienteilnehmerinnen die nach erstmaligem Auftreten des Karzinoms aus therapeutisch notwendiger Sicht eine Operation im Intervall oder eine Nachoperation mit dem Ziel der Tumorfreiheit erhielten, wurden der Gruppe der primären Karzinome zugeteilt.

Alle Patientinnen wurden aufgeklärt und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein. Sie durchliefen einen interdisziplinären Behandlungspfad und wurden nach den Qualitätsstandards der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach DIN EN ISO 9001 behandelt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probandinnen wurden präoperativ am Abend vor der Operation gescreent. Nach Erfüllung aller Einschlusskriterien und Verneinung aller Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen in die POPEYE-Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
Patientinnen zur operativen Entfernung eines primären Ovarialkarzinoms oder Rezidivs eines Ovarialkarzinoms sowie gesunde Patientinnen
Ausschlusskriterien
Alter < 18 Jahre
Fehlende schriftliche Einwilligungserklärung
Mangelndes deutsches Sprachverständnis
Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der Studie
Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
Mitarbeiter der Charité
Unklare Alkohol-Anamnese
Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege
Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
Neurologische / psychiatrische Erkrankung mit Einschränkung der Geschäftsfähigkeit
Bei Krankenhausaufnahme chronische Herzinsuffizienz nach Assessment New York Heart Association Stadium IV
Status nach der American Society of Anesthesiology größer als IV
Renale Insuffizienz mit Abhängigkeit von Hämodialyse
Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
Z. n. venöser Thrombose innerhalb der letzten drei Jahre vor Studieneinschluss
Entzündliche oder reflektorische Erkrankungen der Blutgefäße (Raynaud's Phänomen, Vaskulitis)
Angeborene Bindegewebserkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom)
Bioelektrische Impedanzanalyse bei Schwangeren
Patientin mit Herzschrittmacher

2.3 Datenerhebung mittels VVP

2.3.1 Studienprotokoll

Die Daten wurden folgend dem Studienprotokoll mittels VVP zu vier verschiedenen perioperativen Zeitpunkten erhoben: präoperativer Tag (Prä), erster postoperativer Tag (POD1), dritter postoperativer Tag (POD3) und fünfter postoperativer Tag (POD5). In den täglichen Visiten erfolgte eine ausführliche Anamnese mit Erheben von Scores und Fragebögen sowie eine körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk bezüglich des Auftretens von Ödemen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienprotokoll

Zeitpunkte	VVP Arm	VVP Bein	Visite mit Ödem-Erhebung
Präoperativ	X	X	X
POD1 (postoperativer Tag 1)	X	X	X
POD2 (postoperativer Tag 2)			X
POD3 (postoperativer Tag 3)	X	X	X
POD4 (postoperativer Tag 4)			X
POD5 (postoperativer Tag 5)	X	X	X

2.3.2 Versuchsaufbau VVP

Die Bestimmung der Filtration erfolgte mithilfe der VVP (Vasolab® 5000, ELCAT GmbH, Wolf-
ratshausen, Deutschland). Der Testablauf fand dabei nach Ablegen enger Kleidung in den jewei-
ligen Patientenzimmern der Probandinnen statt. Diese waren klimatisiert bei einer Temperatur
zwischen 21 °C und 22 °C. Vor Beginn der Messung wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten
30 Minuten zu ruhen, um körperliche Anstrengung zu vermeiden und um die Patientinnen ange-
messenen in den Versuchsablauf einweisen zu können.

Anschließend erfolgte in liegender Position das Anlegen einer Druckmanschette mit regelrecht
nach medial zeigender Gummiblase und Schläuchen, jeweils ca. drei bis fünf Zentimeter proximal
des Knie- und Ellenbogengelenks an Oberschenkeln und Oberarm der rechten Extremität. Die ver-
wendeten Manschetten besaßen dabei mehrere Lufteinlässe um ein schnelles Aufblasen der Man-
schetten zu gewährleisten. Folgend wurden mithilfe von doppelseitigen Kleberingen an der um-
fanggrößten Stelle von Unterarm und Unterschenkel der rechten Extremität, Strain-Gauge-Sensor-
Anschlussknöpfe (SGS-A) auf der Haut positioniert. Diese wurden mit längenangepassten, an der
Haut anheftenden Strain-Gauge-Sensoren (SGS) verbunden, wobei eine Mindestdehnung von ei-

nem Zentimeter eingehalten wurde. Die Messung wurde in Idealposition durchgeführt. Dabei waren beide Knie der Patientinnen um ca. 90° gebeugt und die Fersen ca. 20 Zentimeter über Herz-niveau auf einem speziellen Kissen gelagert. Distaler Ober- und gesamter Unterschenkel lagen nicht auf der Unterlage auf. Der Oberkörper war flach bei leicht erhöhtem Kopf. Der zu untersuchende Arm lag ca. 45° im Ellenbogengelenk flektiert sowie 45° im Schultergelenk abduziert seitlich neben dem Körper und wurde distal der SGS durch eine Lagerungshilfe angehoben, um den SGS frei zu lagern. Beine und Arme befanden sich während der Messung auf der gleichen Höhe über Herz-niveau.

2.3.3 Messprotokoll und Variablendefinition

Alle Messungen wurden ausschließlich von zwei im Umgang mit der VVP gut geschulten Mitgliedern der Studiengruppe erhoben. Die Messungen wurden parallel an Arm und Bein mit gleichzeitiger Insufflation der Druckmanschetten durchgeführt.

Die Datenerfassung und Datenauswertung der Messungen fanden vollautomatisch am Gerät Vasolab® 5000 statt. Die Messungen mittels VVP setzten sich dabei aus mehreren Phasen zusammen. Zuerst erfolgte eine automatische Kalibrierungsphase, in welcher der individuelle Ruhewert auf den vordefinierten Wert R_0 festgesetzt wurde. Der Ruhewert wurde erhoben, sobald sich zwei aufeinanderfolgende Messungen über vier Sekunden nicht mehr voneinander unterschieden. In der anschließenden Stauungsphase wurden in einem großen singulären Druckschritt beide Manschetten schnell und parallel auf einen Druck von 60 mmHg für die gesamte Dauer der Untersuchung von 360 Sekunden aufgepumpt und belassen. Dadurch kam es zu einer Kompression der Kapazitätsgefäße mit Blockade des venösen Rückstroms, wohingegen der arterielle Zustrom weiterhin bestehen blieb⁵⁶. Nach verstrichener Zeit folgte die Entleerungsphase, bei welcher der Druck der Manschette abrupt auf den Ausgangswert gesenkt wurde und keine weitere Stauung erfolgte.

Durch die beschriebene venöse Stase kam es zu einem veränderten Volumen (V) mit folgender Umfangsvermehrung der zu messenden Extremität. Diese Umfangsvermehrung konnte mittels Längenänderung am SGS detektiert und aufgrund der Eigenschaften des mit quecksilbergefüllten SGS als elektrischer Leiter, der elektrische Widerstand (R) bestimmt und verarbeitet werden.

$$R = \left(\frac{g^2}{L}\right) * V * \left(\frac{1}{\sigma * v}\right)$$

R: elektrischer Widerstand

V: Volumen der Extremität

$\sigma * v$: spezifische Eigenschaften des Leitermaterials

L: Länge der Extremität

g: Geometriefaktor

Der Messaufbau und die Lagerung der Patientinnen blieb für den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert, woraufhin von einem direkten Zusammenhang zwischen V und R ausgegangen wird. Nachfolgend wurde durch das mittels R bestimmte V auf die VC geschlossen und mittels Änderung der VC die Filtration abgeschätzt.

Die VC wurde dabei unter venöser Stauung als prozentualer Anstieg des elektrischen Messsignals am SGS bei einem bestimmten Druck zu einem festgelegten Zeitpunkt definiert^{57 58}. Die Messung der VC unter Okklusion erfolgte von der dritten auf die sechste Minute und wurde mithilfe der Mittelwerte der VC-Werte während der letzten fünf Sekunden vor dem definierten Stau-Ende von 360 Sekunden berechnet.

Die Untersuchungen im perioperativen Setting erfolgten an überwiegend wachen Patientinnen. Postoperativ kam es nach der zytoreduktiven Chirurgie vermehrt zu einer deutlichen Einschränkung des Allgemeinbefindens der wachen, nicht intubierten Studienteilnehmerinnen. Zur Verbesserung der Vereinbarkeit mit dem klinischen Ablauf und Erhöhung der Compliance wurde daher der Messablauf möglichst kurzgehalten. Die Messdurchführung fand nicht in mehreren kleinen Druckschritten statt, was eine Messdauer von ca. 35-40 Minuten impliziert hätte, sondern mit einem großen singulären Druckschritt bei einer Untersuchungsdauer von sechs Minuten.

Die Volumenzunahme in der Extremität geschah dabei in zwei Phasen²⁰. Die erste Phase erfolgte nach dem Prinzip der "schnellen Volumenzunahme" (rapid volume response = RVR), wobei es aufgrund der passiven Rückstellkräfte der Kapazitätsgefäße und des umliegenden Gewebes zu einem exponentiellen Anstieg der Füllung der Gefäße mit Blut kam. Anschließend folgte eine langsame Phase, welche durch den linearen Übertritt von Flüssigkeit in das perivaskuläre Gewebe bestimmt war^{21 59} und in der sich der Einstrom des Volumens minimierte.

Eine Abgrenzung beider Phasen zueinander erscheint dabei in der Regel schwierig. In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass die Zeitkonstante τ bis Beendigung der RVR bei einem einzelnen großen Druckschritt im Vergleich zu vielen kleinen Druckschritten signifikant länger war und im Mittel 77.3 ± 11.6 Sekunden betrug²¹. Um zu gewährleisten, dass mindestens 90 Prozent der RVR vor Beginn der Messung der zweiten Phase beendet waren, wurden die Messungen der VC im Studienprotokoll erst nach der dritten Minute (180 Sekunden = $2,33 \cdot \tau$) gestartet. Dadurch minimiert sich trotz der Anwendung eines einzelnen großen Druckanstiegs das Risiko, dass die RVR die Abschätzung der Filtration beeinflusst (Abb. 3).

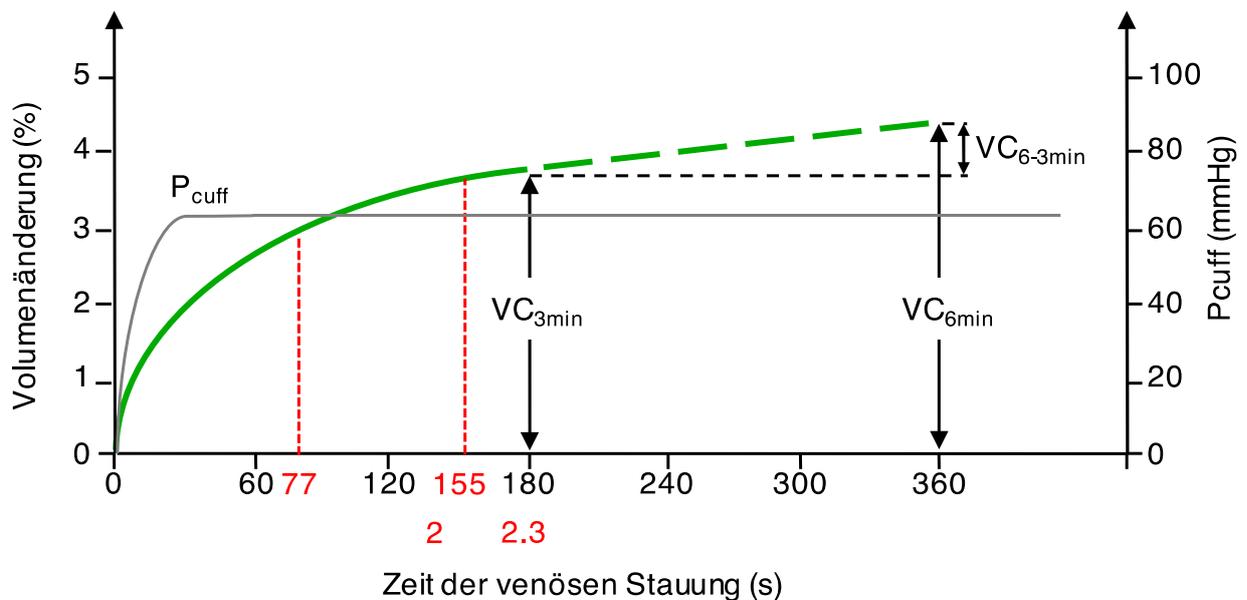


Abbildung 3: Messverlauf VVP: Füllung der venösen Kapazitätsgefäße („schnelle Volumenantwort“) und anschließende Phase der Filtration gemessen von der 3. auf die 6. Minute (VC_{6-3min}) bei definiertem Manschettendruck (P_{cuff}); modifiziert nach Hunsicker et. al⁶⁰

2.4 Ödemerhebung

Die Erhebung von Ödemen erfolgte täglich nach angegebenem Studienprotokoll. Vor Testung nahmen die Patientinnen für mindestens zehn Minuten eine liegende Haltung ein. Die Erhebung der Ödeme erfolgte dabei durch zwei unabhängige Untersucher, welche mit dem Ziel eine geringe interpersonelle Abweichung zu garantieren, durch eine gemeinsame klinisch-praktische Schulung in der Erhebung von Ödemen unterwiesen wurden.

Zunächst wurden die Patientinnen nach ihrem aktuellen Befinden im Zusammenhang mit dem Auftreten von Ödemen befragt. Anschließend erfolgte eine klinische Untersuchung. Dazu wurden beide Beine der in die Studie eingeschlossenen Frauen betrachtet und beidseits mittels Indexfinger ca. sieben Zentimeter proximal mittig über dem Malleolus medialis mit konstanter Kraft für ca. fünf Sekunden ein kräftiger Druck ausgeübt. Dieser Test wurde beidseits ebenfalls mittig des Fußrückens sowie hinter dem Malleolus medialis wiederholt⁶¹. Im Anschluss erfolgte die Betrachtung der Eindringtiefe. Der Indexfinger blieb dabei zu jeder durchgeführten Messung gleich und es wurde versucht, jeweils einen identischen Druck an der Extremität anzubringen. Zusätzlich fand eine Inspektion des Rumpfes sowie ein weiterer Druckversuch über dem Os sacrum statt, um eine mögliche Anasarka zu detektieren.

Auf Grundlage der klinischen Untersuchung an beiden Extremitäten wurden die Patientinnen in zwei Gruppen kategorisiert: „Ödem vorhanden“ und „Ödem nicht vorhanden“. Die Dauer der Untersuchung je Patientin belief sich auf unter zwei Minuten.

2.5 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Erhebung von Daten fand im gesamten Studienzeitraum zur Sicherung des Datenschutzes pseudonymisiert statt. Datenmanagement und Dokumentation erfolgten mithilfe von Dokumentationsbögen. Anschließend wurden die erhobenen Daten mittels Microsoft Excel in eine Datenbank überführt, bereinigt und unglaubliche Daten wie z. B. Negativwerte, mathematisch nicht existierende Werte (z. B. 0,-2), Datenwerte $VC_{6-3min} > 5$ Prozent und Werte, welche sich stark von zeitlich vorrausgegangenen und folgenden Daten unterschieden, entfernt.

Aufgrund der begrenzten Anzahl der Patientinnen dieser Pilotstudie und der Nicht-Normalverteilung der Daten wurden die Daten in Form von Median (25 %- und 75 %-Perzentile) und Häufigkeiten (%) wiedergegeben.

Zur Testung zwischen den Arm- und Beinmessungen wurden alle perioperativen Messwerte für jede Patientin mittels Medians aggregiert. Anschließend wurden die Unterschiede der Extremitäten-Messungen mittels nicht-parametrischen Test für unabhängige Stichproben nach Mann-Whitney sowie Übereinstimmungen anhand von Bland-Altman-, Polar- und Vier-Quadranten-Analysen herausgearbeitet. Angefertigte Bland-Altman-Diagramme dienten im Speziellen zur Prüfung der Genauigkeit der Übereinstimmung beider verschiedener Methoden bei wiederholten Patientmessungen zu bestimmten Zeitpunkten. Dabei wurden die Differenzen beider Absolutwerte der Messorte Arm und Bein gegen die Mittelwerte dieser grafisch dargestellt. Zur Mitbetrachtung einer eventuell bestehenden systematischen Verzerrung wurde zusätzlich der Mittelwert aller Differenzen beider Messorte (Bias) ermittelt. Nach Berechnung der Varianzen aus zuvor genannten Mittelwert wurden die Standardabweichung (SD), und mittels linear gemischtem Modell der Longitudinaldaten der Patientinnen, die Grenzen des Bias (LOA) mit oberem (Bias+1.96SD, LLOA) und unterem (Bias-1.96SD, ULOA) Grenzwert bestimmt⁶². Der prozentuale Fehler (PE) wurde definiert als⁶²:

$$PE = \frac{1,96 * SD \text{ des Bias}}{\left(\frac{\text{Median}(VC_{6-3min} \text{ Unterarm} + VC_{6-3min} \text{ Wade})}{2} \right)}$$

Um neben der Güte der Übereinstimmung der beiden Methoden zusätzlich eine Aussage zur Veränderung in der Genauigkeit der Messungen der VC_{6-3min}-Werte von Arm und Bein im perioperativen Verlauf treffen zu können, wurde eine grafische Darstellung mittels Vier-Quadranten-Diagramm vorgenommen. Dabei wurden die Konkordanz beider Messorte, d. h. der prozentuale Anteil der VC_{6-3min}-Werte mit der gleichen Richtungsänderung bzw. Rangordnung in Bezug auf alle VC_{6-3min}-Werte, bestimmt und zusätzlich über das Anfertigen von ROC-Kurven (receiver operating characteristic curve) zentrale Ausschlusszonen definiert. Eine Streuung der Messwerte im Vier-Quadranten-Diagramm im ersten und dritten Quadranten zeigt einen positiven Zusammenhang, eine Streuung im zweiten und vierten Quadranten einen negativen Zusammenhang und eine Streuung in allen Quadranten keinen Zusammenhang der Methoden mit zufälliger Verteilung der Werte an. Eine akzeptable Konkordanz wurde für 90- 95 Prozent definiert⁶⁴.

Um ergänzend Aussage über die Größe der seriellen Veränderung der Genauigkeit der Messungen treffen zu können, erfolgte basierend auf dem Vier-Quadranten-Diagramm eine Umwandlung der Absolutwerte in Polardaten und nach Rotation der Werte um 45° eine grafische Darstellung dieser im Polardiagramm. Die Definition der Variablen erfolgte einerseits durch den Radius (Größe des

Absolutwertes) und andererseits durch die Winkelkoordinate (Übereinstimmung der beiden Messorte) bezogen auf die polare Achse. Die Winkelabweichung (Mittelwert aller Winkelkoordinaten) und die Grenzen des Bias (Radialsektor der 95 Prozent der Datenpunkte einschließt) wurden veranschaulicht und Negativwerte durch Achsenrotation in Positivwerte umgewandelt. Eine gute Übereinstimmung wurde dabei für einen Winkelbias $< \pm 5^\circ$ und für Grenzen der Winkelabweichung von $\pm 30^\circ$ definiert⁶⁵.

Im weiteren Verlauf wurde betrachtet, ob der VC_{6-3min} -Wert der unterschiedlichen Messorte mit dem Auftreten von Ödemen korreliert. Um dabei einer starren, binären Trennung der VC_{6-3min} -Werte, oftmals ungleich der klinischen Erscheinung⁶⁶, entgegenzuwirken, wurden Gray-Zone-Approachs (Grauzonen-Diagramme) erstellt⁶⁷. Dabei wurden zwei Grenzwerte für die Grauzone (GZ) definiert. Zum einen der untere Grenzwert, unterhalb dessen ein Auftreten von Ödemen unwahrscheinlich ist (negativ prädikativer Wert) und zum anderen der obere Grenzwert, oberhalb dessen das Auftreten von Ödemen wahrscheinlich ist (positiv prädikativer Wert). Anhand der Grenzwerte wurden die Patientinnen in die drei Gruppen „unterhalb der Grauzone“, „innerhalb der GZ“ und „oberhalb der GZ“ eingeteilt. Die Grauzone war dabei definiert als 95-prozentiges Konfidenzintervall der Mittelwerte des besten festgelegten Grenzwertes. Die Grenzwerte wurden dabei anhand des Youden-Index (Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1) innerhalb von ROC-Kurven nach bootstrapping der Studienpopulation mit 1000 Fällen bestimmt und somit die Auswirkungen von Ausreißern minimiert. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Boxplot-Diagrammen. Schlussendlich wurde eine Regressionsanalyse für wiederholte Messungen durchgeführt, um die Assoziation zwischen den Messungen VC_{6-3min} an Arm und Bein zu mehreren Zeitpunkten und dem Auftreten von Ödemen herauszuarbeiten⁶⁸. Die Odds-Ratio wurde mit einem 95-prozentigem Konfidenzintervall berechnet.

Alle numerischen Berechnungen wurden mittels IBM© SPSS© Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc. und dem R Project for Statistical Computing, Version 3.0.2. (R-packages used: foreign, gplots, plotrix, MethComp, pROC, ROCR) durchgeführt.

Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Laut Studienprotokoll erfolgte die Datenerfassung der Studie mit geplanten 240 Messungen an insgesamt 30 Patientinnen. Von den erwarteten Messungen wurden 208 durchgeführt. Eine Patientin wurde vor der statistischen Analyse der Daten aufgrund fehlender Daten komplett gestrichen. Bei den durchgeführten Messungen zeigt sich eine deutlich höhere Anzahl von ausgeschlossenen Werten bei Messungen der unteren Extremität ($n = 26$ (21.6 %)) im Vergleich zu Messungen am Arm ($n = 10$ (8.3 %); $P = 0.006$). Nach Datenbereinigung stehen schlussendlich insgesamt 172 Messwerte an 29 Patientinnen zur Verfügung ($n = 94$ Armmessungen; $n = 78$ Beinmessungen), wobei sich perioperativ 74 gepaarte Messungen der oberen und unteren Extremität ergeben ($n = 21$ präoperativ, $n = 53$ postoperativ).

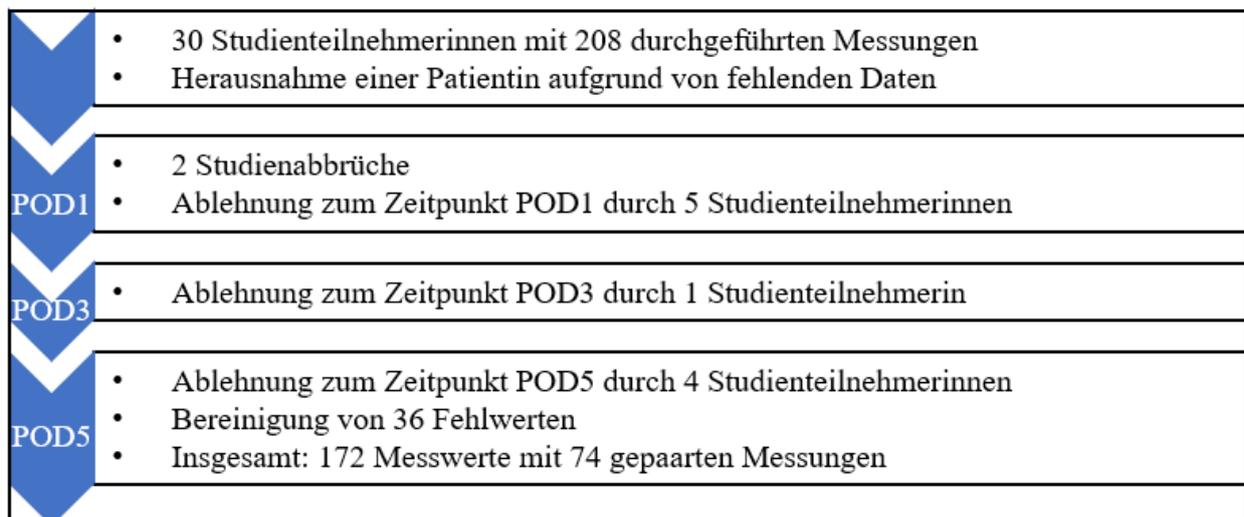


Abbildung 4: Datenmanagement und Fehlwerte

Das mediane Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Studiererhebung bei 58 Jahren. 51,7 Prozent der eingeschlossenen Frauen waren normalgewichtig, zwei Patientinnen hatten Untergewicht (6,9 %) und 40,4 Prozent der Patientinnen hatten Übergewicht (6,9 % Adipositas Grad II, 6,9 % Adipositas Grad I, 27,6 % Präadipositas). Der Großteil der Studienteilnehmerinnen hatte keine oder nur eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität und demonstrierte einen ASA-Status 2 oder 3. 31 Prozent der Studienpopulation waren Raucher, wobei es bei der Menge

der Packungsjahre (PY) große individuelle Unterschiede mit einem Minimum von einem PY bis zu einem Maximum von 40 PY gab. Alle Teilnehmer gaben ein normales Trinkverhalten an und waren durchschnittlich körperlich belastbar.

Tabelle 3: Demografische Daten der Studienpopulation und präoperative Einmalparameter dargestellt als Median (25 %- und 75 %-Perzentile) bzw. Absolutzahlen (n) und Häufigkeiten (%)

Demografische Daten	Studienpopulation (n = 29)
Alter (Jahre), Median (25 %- bzw. 75 %-Perzentile)	58 (52; 65)
Body Mass Index (kg/m ²); Median (25 %- bzw. 75 %-Perzentile)	22,5 (20,8; 26,1)
Klassifikation nach New York Heart Association (NYHA)	
NYHA I, n (%)	12 (41,4)
NYHA II, n (%)	12 (41,4)
NYHA III, n (%)	5 (17,2)
NYHA IV, n (%)	0
Dauermedikation	
Betablocker, n (%)	3 (10,3)
ACE-Hemmer und AT-1-Rezeptorantagonisten, n (%)	4 (13,8)
Statine, n (%)	1 (3,4)
Kalziumkanalblocker, n (%)	0 (0)
Diuretika, n (%)	1 (3,4)
Klassifikation nach American Society of Anesthesiology (ASA)	
ASA Physical Status I, n (%)	2 (6,9)
ASA Physical Status II, n (%)	12 (41,4)
ASA Physical Status III, n (%)	15 (51,7)
ASA Physical Status IV, n (%)	0
Energie-Kapazität in MET	
Leichte körperliche Aktivität (0-2 MET), n (%)	3 (10,3)
Mittlere körperliche Aktivität (3-7 MET), n (%)	23 (79,3)
Schwere körperliche Aktivität (> 7 MET), n (%)	3 (10,3)
Komorbiditäten; Median (25 %- bzw. 75 %-Perzentile)	1 (1; 2,5)
Raucher, n (%)	9 (31,0)
Packungsjahre, Median (25 %- und 75 %-Perzentile)	0,5 (0; 11,5)

23 Prozent der in die Studie eingeschlossenen Frauen wiesen präoperativ Aszites auf. Jedoch gab es keine Übereinstimmung zwischen Patientinnen mit Aszites und Patientinnen mit postoperativen Ödemen. Im Patientenkollektiv traten nur wenige Komorbiditäten auf (Charlson-Komorbiditäts-Index, vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Präoperative Einmalparameter der Studienpopulation dargestellt als Median (25 %- und 75 %-Perzentile) bzw. Absolutzahlen (n) und Häufigkeiten (%)

Präoperative Daten	Studienpopulation (n = 29)
Aszites vorhanden, n (%)	7 (24,12)
Charlson Komorbiditäts-Index Median (25 %- bzw. 75 %-Perzentile)	6 (6;6)

Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer der Patientinnen lag mit sehr großen individuellen Schwankungen bei knapp 16 Tagen (Minimum acht Tage; Maximum 49 Tage).

3.2 Vergleich der perioperativen VC_{6-3min} von Arm und Bein

Insgesamt zeigten sich über den gesamten perioperativen Verlauf zu allen benannten Zeitpunkten deutlich höhere Werte der VC_{6-3min} am Arm als am Bein (0.6 % (0.4; 0.9) vs. 0.4 % (0.3; 0.6), $P = 0.008$) (Abb. 5 A). Um die Übereinstimmung der VC_{6-3min}-Werte der beiden Messorte ohne bekannten Vergleichswert zu definierten Zeitpunkten grafisch darzustellen, wurden perioperativ Bland-Altman-Diagramme angefertigt (Abb. 5 B). Dabei ist ersichtlich, dass eine große Streuung der VC_{6-3min}-Werte um das Bias besteht, was einer schlechten Übereinstimmung der beiden Messorte Arm und Bein entspricht (Bias +0.23 %; LLOAs -1.1 %; ULOA +1.6 %; prozentualer Fehler 228 %) (Abb. 5 B).

Im Polardiagramm (Abb. 5 C) zeigt sich ein kleines Bias (-2.5°) mit stark voneinander abweichenden Grenzen des Bias (-81.9 bis +76.8°). Die erhobenen Werte weichen dabei deutlich von Referenzwerten zur guten Übereinstimmung zweier Methoden (Winkelbias $< \pm 5^\circ$ und Grenzen der Winkelabweichung von $\pm 30^\circ$ ⁶⁵) ab, sodass auch hier eine schlechte Korrespondenz der VC_{6-3min}-Werte beider Messorte im perioperativen Verlauf ersichtlich ist. Zusätzlich zeigt sich im Vier-Quadranten-Diagramm mit Streuung der Werte in allen vier Quadranten und einer Konkordanz von 56.7 Prozent eine schlechte Korrelation der Veränderung der VC_{6-3min}-Werte von Arm und Bein (Abb. 5 D). Eine akzeptable Konkordanz wurde für 90- 95 Prozent definiert⁶³.

Ausgehend von deutlich verbreiterten Grenzen des Bias, einer großen Streuung um das Bias, großen Winkeln zur Horizontalachse und einer geringen Konkordanz, lässt sich zusammenfassend auf eine fehlende Übereinstimmung der VC_{6-3min}-Werte der Arm-und Beinmessungen schließen. Beide Messorte können somit nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Zur zuverlässigen Darstellung des Verlaufes der VC_{6-3min}, muss somit eine konsequente Messung entweder am Arm oder am Bein erfolgen.

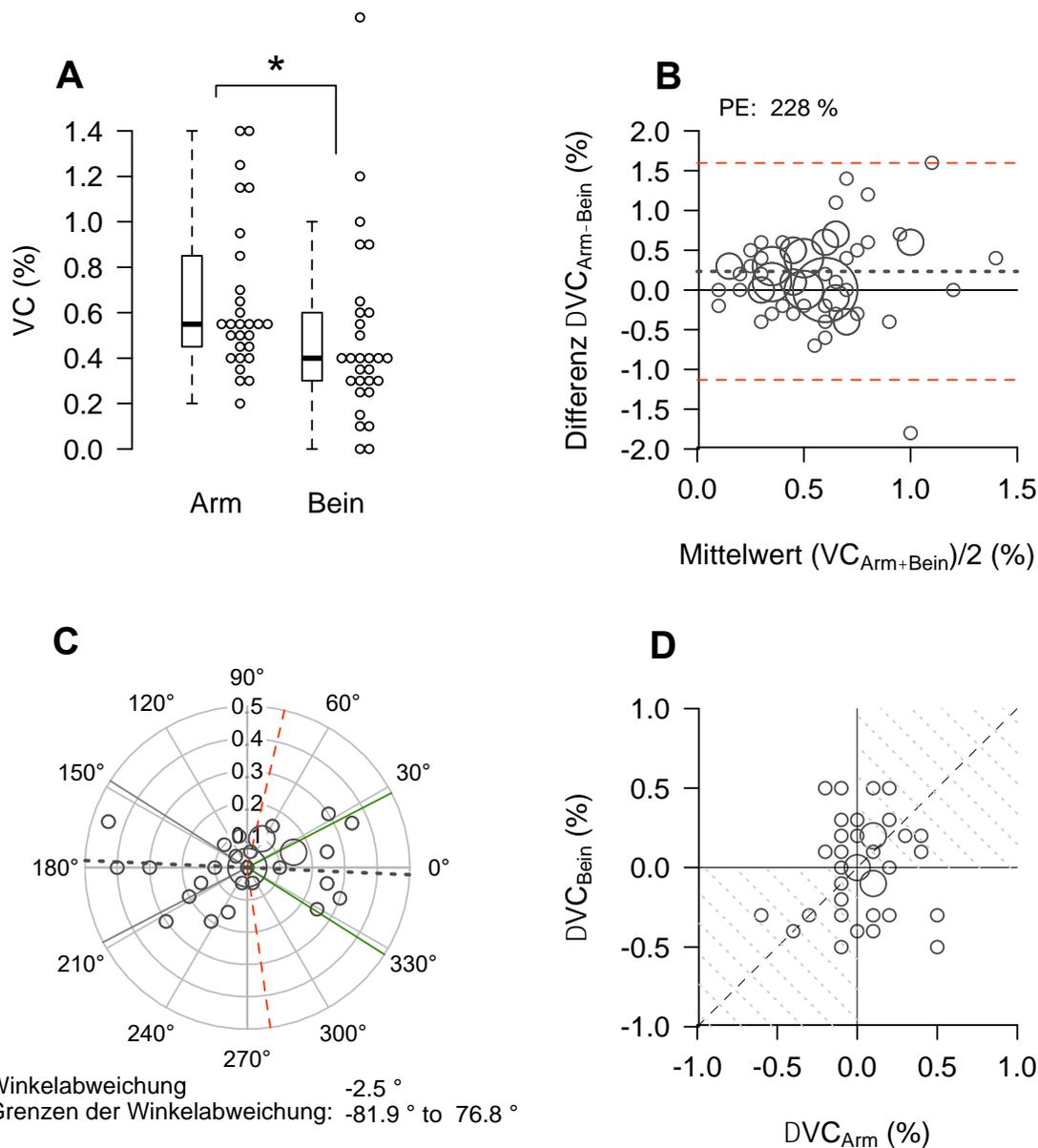


Abbildung 5: Vergleich der Übereinstimmung der VC_{6-3min} -Werte an Arm und Bein jeder Patientin aggregiert über den perioperativen Verlauf mittels Boxplot-Diagramm (A); Darstellung der perioperativen Werte der VC_{6-3min} mittels Bland-Altman Diagramm (B); Grafische Darstellung ULOA (Bias+1.96 SD) und LLOA (Bias-1.96 SD) mit roten Linien, Größe der Kreise entspricht der Anzahl des Auftretens der Zahlenwerte. Je größer der Kreis, desto häufiger kommt der dargestellte Zahlenwert vor; Radiale Darstellung der Übereinstimmung der Werte VC_{6-3min} von Arm und Bein mittels Polardiagramm (C); Grafische Darstellung des Bias und der LOAs mit roten und grauen Linien; Vier-Quadranten-Diagramm mit Konkordanz der Arm- und Beinmessungen (D); Modifiziert nach Hunsicker et. al⁶⁰

3.3 Auftreten von postoperativen Ödemen

Postoperativ wurde das Auftreten von Ödemen zu allen Zeitpunkten nach Studienprotokoll erfasst. Im perioperativen Verlauf entwickelten insgesamt 18 Patientinnen (62,1 %) periphere Ödeme. Dabei ließ sich im Zeitraum der Studienbetrachtung klinisch ein quantitativer Rückgang des Auftretens der Ödeme von POD1 zu POD5 betrachten. (53,8 % an POD1, 50 % an POD3 und 30,4 % an POD5 (Tabelle 5)). Von den 18 Probandinnen mit postoperativen Ödemen konnten bei 77,8 Prozent (14 Patientinnen) die Ödeme bereits am POD1 nachgewiesen werden. Bei zwei Studienteilnehmerinnen traten Ödeme an POD2, bei einer Patientin an POD3 und bei einer weiteren Patientin verspätet an POD5 auf. Die Länge des Vorhandenseins von Ödemen variierte dabei stark von Individuum zu Individuum, mit einer Tendenz zum späteren Auftreten (POD1 = 5,5 %, POD2 = 16,7 %, POD3 = 22,2 %; POD4 = 22,2 %, POD5 = 33,3 %). Die vorhandenen peripheren Ödeme fanden sich ausschließlich an der unteren Extremität. Bereits präoperativ kam es bei acht der 30 Patientinnen zum Nachweis von peripheren Ödemen, wobei bei 62,5 Prozent des Studienkollektivs mit präoperativen Ödemen auch postoperativ Ödeme auftraten, bei einer Patientin stark verzögert mit Beginn am POD5.

Tabelle 5: Postoperatives Auftreten von Ödemen

	POD1	POD3	POD5
Ödeme vorhanden	14 Patientinnen	13 Patientinnen	7 Patientinnen
Ödeme nicht vorhanden	12 Patientinnen	13 Patientinnen	15 Patientinnen
nicht erhoben	3 Patientinnen	3 Patientinnen	7 Patientinnen

3.4 Zusammenhang von VC_{6-3min} und peripheren Ödemen

Die VC_{6-3min}-Werte am Arm sind bei Patientinnen mit peripheren Ödemen im Gegensatz zu Patientinnen ohne periphere Ödeme signifikant höher (0.7 % (0.5; 1.0) vs. 0.5 % (0.4; 0.6), $P < 0.001$) (Abb. 6 A). Dieser Zusammenhang ergibt sich bei Messungen der VC_{6-3min} am Bein nicht (0.3 % (0.2; 0.6) vs. 0.5 % (0.2; 0.6), $P = 0.581$) (Abb. 6 C). Bei allen Studienteilnehmerinnen ohne Ödeme liegen die Werte der VC_{6-3min} beider Messorte jeweils im Bereich von $< 0,6$ Prozent und es präsentiert sich eine geringere Variabilität der VC_{6-3min} im Vergleich zu Patientinnen mit Ödemen.

In der Grauzonen-Berechnung der Werte am Arm zeigt sich eine schmale Grauzone zwischen 0.5 Prozent bis 0.7 Prozent (Abb. 6 B), wohingegen die Grauzone der VC_{6-3min} am Bein sehr breit ist und zwischen 0,1 Prozent und 0,9 Prozent liegt (Abb. 6 D).

Die drei vorher eingeteilten Patientengruppen der Bereiche „unterhalb der GZ“, „innerhalb der GZ“ und „oberhalb der GZ“ werden folgend miteinander verglichen. Dabei ergibt sich im Vergleich zur Patientengruppe mit VC_{6-3min}-Werten $< 0,5$ Prozent („unterhalb der GZ“) für die Patientinnen „innerhalb der GZ“ (0,5-0,7 %) eine Odds-Ratio von 2.9 (95 %-CI 0.99–8.9; $P = 0.051$) und für Patientinnen „oberhalb der GZ“ (VC_{6-3min} $> 0,7$ %) eine Odds-Ratio von 10.8 (95 %-CI 3.3–34.3; $P < 0.001$) für das Auftreten von Ödemen. Eine VC_{6-3min} $< 0,5$ am Arm hat somit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von postoperativen peripheren Ödemen, wobei Patientinnen mit VC_{6-3min}-Werten „oberhalb der GZ“ ein ca. zehnfach erhöhtes Risiko aufweisen.

Der beschriebene Zusammenhang zwischen den VC_{6-3min}-Werten am Arm und dem Auftreten postoperativer Ödeme findet sich am Bein nicht.

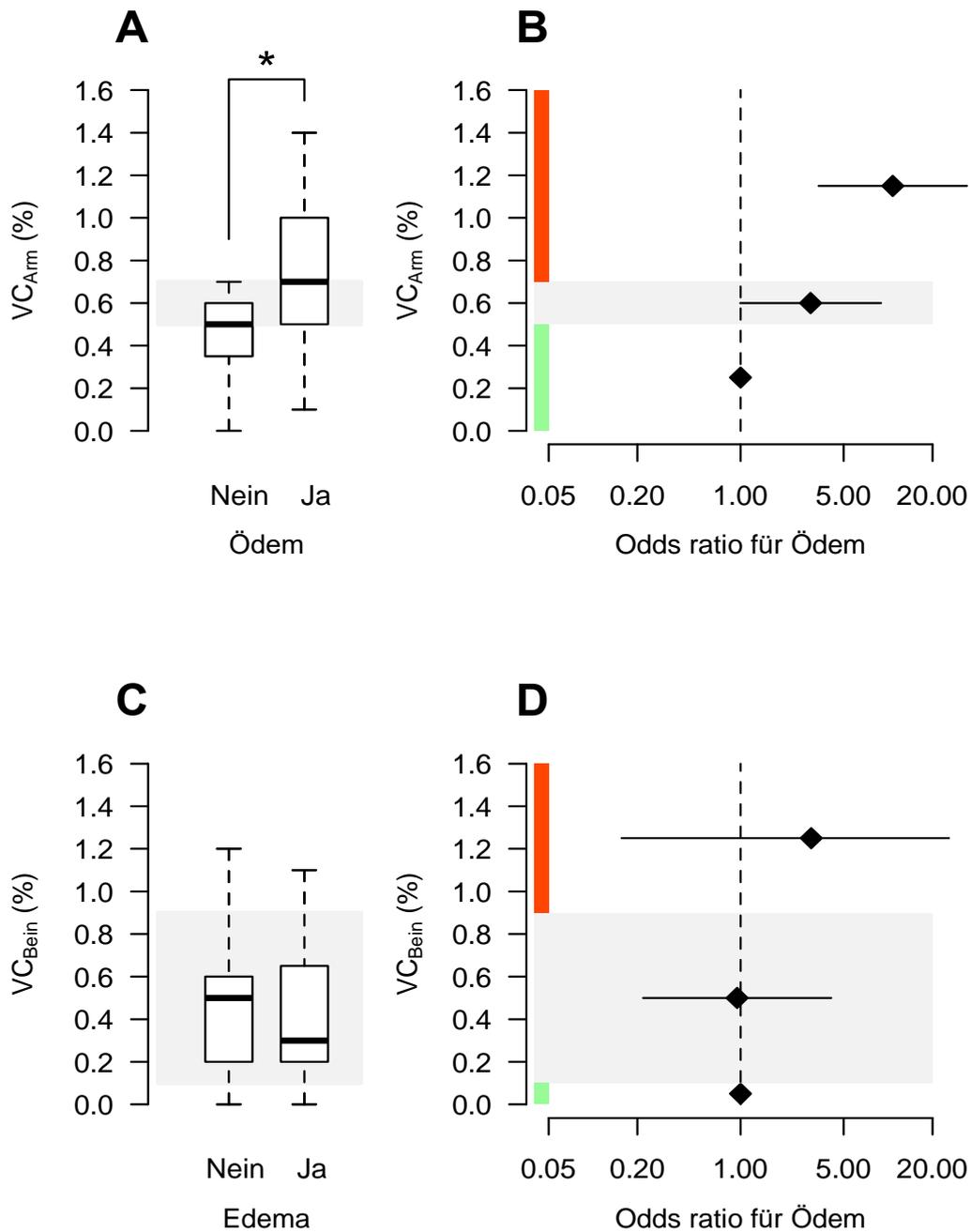


Abbildung 6 A-D: Darstellung der VC_{6-3min} zwischen Patientinnen ohne Ödeme und mit Ödemen an Arm und Bein sowie der Odds-Ratio für das Auftreten von Ödemen bei definierten VC_{6-3min} -Werten; modifiziert nach Oliver Hunsicker et. al⁶⁰

4 Diskussion

Die Hauptegebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind erstens, dass die venöse Kapazität VC_{6-3min} am Arm im gesamten perioperativen Verlauf signifikant höher ist, als die VC_{6-3min} am Bein (0.6 % (0.4; 0.9) vs. 0.4 % (0.3; 0.6), $P = 0.008$) (Abb. 5 A) und das beide Messorte eine schlechte Übereinstimmung zeigen. Zweitens ist bei Patientinnen mit Ödemen im Vergleich zu Patientinnen ohne Ödeme eine signifikant erhöhte VC_{6-3min} am Arm nachweisbar, am Bein jedoch nicht.

4.1 Differenz der VC_{6-3min} an Arm und Bein

Die VVP ist eine weit verbreitete zuverlässige Methode und wurde in den letzten Jahren vermehrt zur Betrachtung der Filtration z. B. im Rahmen von Sepsis, Tumoren und Diabetes verwendet^{22 24 26}. Die Übereinstimmung der Filtration der beiden verschiedenen Messorte Arm und Bein wird mithilfe der Differenz beider Methoden (systematischer Fehler) und den Grenzen des Bias (LOAs) betrachtet. Dabei zeigen sich für alle Studienteilnehmerinnen, nach Aggregation der Messungen der VVP des gesamten perioperativen Verlaufs mittels Bland-Altman-Analysen, 33 Prozent höhere Werte der VC_{6-3min} am Arm als am Bein. Bestätigt wird dieses Ergebnis dabei durch bereits früher durchgeführte Studien an wachen Patienten, welche einen Unterschied der Filtration am Arm zum Bein mit 38 Prozent und 39 Prozent präsentierten^{30 69}.

Einfluss auf die Differenz der Arm- und Beinmessungen können dabei viele Faktoren genommen haben. Als eine mögliche Begründung der erhöhten Filtration am Arm bringen Michel und Moyses dabei das unterschiedliche Verhältnis zwischen Weichteilmasse und Knochen von Arm und Bein an⁷⁰. Es wird vermutet, dass es angesichts der verhältnismäßig größeren Weichteil- und Muskelmasse der unteren Extremität zu einem verringerten effektiven Druck an den venösen Gefäßen der Beine mit reduzierter venöser Stauung und ggf. erhaltenem venösem Abstrom kommen kann. Folgend präsentiert sich ein verminderter intravasaler venöser Druck mit verzögerter Gefäßfüllung und reduzierter Filtration. Diese Vermutungen basieren auf Untersuchungen, in denen eine Angleichung der Arm- und Beinfiltration nach Umrechnung dieser pro Einheit Körpergewebe beschrieben wurde⁷⁰. Konträr dazu beschrieb Mahy et. al jedoch bereits 1995 in früheren Studien, in denen das Verhältnis zwischen Knochen und Weichteilmasse der Extremitäten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt wurde, dass dieses ungleichmäßige Verhältnis einen Unterschied in der Filtration zwischen Arm und Bein lediglich von 10 Prozent ausmachen könne⁷¹.

Unterstützt wird diese Aussage durch jüngere Untersuchungen mittels Doppelröntgenabsorptiometrie, welche einen Unterschied der Filtration aufgrund differierender Weichteil-Knochen-Verhältnisse mit 9,4 Prozent beschreiben⁷².

Allein mittels dieser Fakten sind die erfassten Unterschiede daher nicht zu erklären.

Als weitere Ursache für eine größere Filtration am Arm wurde das Vorhandensein einer erhöhten Kapillardichte der oberen Extremität mit vermehrter Durchblutung und Filtration diskutiert³⁰. Diese Behauptung steht jedoch im Widerspruch zu an Leistungssportlern durchgeführten, trainingsbegleitenden Studien mittels Muskelbiopsien, welche keinen Unterschied in der Kapillardichte an Arm und Bein sahen^{73 74}.

Die Gefäße der unteren Extremität sind in aufrechter Körperhaltung aufgrund sich addierender hydrostatischer Drücke höheren Blutdrücken ausgesetzt, als die Gefäße am Arm⁷⁵, und weisen einen höheren venösen Druck sowie eine höhere venöse Kapazität auf⁷⁶. Wird nun diesen Betrachtungen gefolgt, müsste es nach Sichtung verschiedener Studien, welche eine eindeutige Abhängigkeit der Filtration vom Ausmaß des venösen und des kapillaren Drucks beschreiben^{22 77 78}, unter genannten Bedingungen zu einer vermehrten Filtration in den Beinen aufgrund eines erhöhten transkapillaren Drucks kommen. In der durchgeführten Studie zeigt sich jedoch eine vermehrte Filtration konträr an der oberen Extremität. Unterstützt wird das vorliegende Ergebnis dabei durch andere klinische Betrachtungen, welche eine Verringerung des Blutflusses nach Lageänderung der unteren Extremität aus der liegenden in die stehende Position registrierten⁷⁹⁻⁸¹. Es müssen somit unabhängig der Druckunterschiede weitere Faktoren zur Verfügung stehen, welche Einfluss auf die Filtration der Beine nehmen. In diesem Zusammenhang wird häufig der sogenannte veno-arterielle-Reflex (VAR) erwähnt⁷⁹⁻⁸¹. Dabei handelt es sich um einen Schutzmechanismus, welcher bei Steigerung des hydrostatischen Drucks im Kapillargebiet eine verstärkte Filtration und somit das Auftreten von Ödemen verhindern soll. Genannter Reflex ist dabei sympathisch gesteuert und durch seine Aktivierung kommt es zum Verschluss von präkapillaren Sphinkteren. Dies bewirkt zum einen eine Erhöhung des Verhältnisses von prä- zu postkapillaren Widerstand und zum anderen eine Reduzierung der zur Filtration zur Verfügung stehenden Austauschfläche⁸². Ein Ausfall des VAR führt häufig zum Auftreten von Ödemen z. B. beim Diabetes Mellitus⁸³. Dieser Reflex und der venöse Druck in den Beinen bleiben dabei vermutlich von kurzfristigen Lageänderungen in die liegende Position, simultan unseres Versuchsaufbaus, unbeeinflusst⁸⁴. Belegend dafür zeigte Bonde-Petersen et. al, dass es bei gesunden Individuen unter Immobilisation in die liegende Position erst nach fünf Tagen zu einem Abfall des venösen Drucks in den Beinen und einem Anstieg der venösen Kapazität mit Angleichung der oberen und unteren Extremität kommt⁸⁵.

Hinsichtlich der Entwicklung dieser Druckwerte über den gesamten Untersuchungsverlauf von 20 Tagen, zeigt sich eine verzögerte erneute Angleichung hin zu den ursprünglichen Druckwerten der Extremitäten, jedoch kein Erreichen der Ausgangswerte^{85 86}. Angesichts dieser verzögerten Anpassung lässt sich daher zusätzlich mutmaßen, dass es druckangepasst zu strukturellen Veränderungen am Endothel kommt. Passend dazu zeigen frühere Daten, dass es unter erhöhten transendothelialen Drücken und vermehrter hydrostatischer Druckbelastung, wie an der unteren Extremität nachgewiesen⁷⁵, zu einem veränderten Aufbau der Transfusionsfläche im Kapillargebiet mit verminderter Filtration durch Hypertrophie und Remodeling im Filtrationsbereich kommt^{87 88}. Diese Anpassung der unteren Extremität wird auch im Rahmen der Kreislaufregulation ersichtlich. Dabei kommt es experimentell zu einer deutlich weniger stark ausgeprägten endothelvermittelten und endothelunabhängigen Vasodilatation in den Beinen im Vergleich zum Arm^{89 90}, wodurch ein venöses Pooling in den Beinen mit erhöhtem hydrostatischem Druck und möglicher Bildung von peripheren Ödemen verringert wird.

Zusammenfassend müsste nach alleiniger Betrachtung der Druckunterschiede beider Messorte, aufgrund vermehrter hydrostatischer Drücke an den Beinen, eine gesteigerte Filtration im Bereich der unteren Extremität nachweisbar sein. Unter physiologischen Bedingungen kommt es jedoch durch verschiedene Anpassungsmechanismen der unteren Extremität wie z. B. dem VAR, einem angepassten Endothelaufbau aufgrund erhöhter Druckbelastung sowie der unterschiedlichen Reaktion auf Vasodilatoren, zu einer Verringerung der Filtration. Diese Ergebnisse sind auch in vorliegender Arbeit ersichtlich. Genannte Adaptationen gelten dabei als Mechanismus zur Verhinderung von Ödemen unter physiologischen Bedingungen in aufrechter Position. Alle verwendeten und bisherigen Studien wurden jedoch am wachen Patienten in liegender Position durchgeführt. Um korrekte physiologische Bedingungen abzubilden und alle hydrostatischen Einflussfaktoren zu beleuchten, sollten jedoch weiterführende perioperative Untersuchungen am wachen Patienten in aufrechter Position zu diesem Thema erfolgen.

4.2 Austauschbarkeit beider Methoden

Ein Großteil der durchgeführten Messungen zur Filtration in vorrangegangenen Untersuchungen erfolgte zu Einmalzeitpunkten am Bein. Bislang wurden nur wenige Messungen der Filtration mittels VVP parallel an Arm und Bein durchgeführt^{21 30 85}.

Im perioperativen Setting gestaltet sich eine Messung der Filtration am Bein, aufgrund eines deutlich reduzierten Platzangebots und erschwelter Durchführbarkeit, schwierig. Eine Klärung der Frage zur Austauschbarkeit beider Messorte im klinischen Rahmen erschien daher unerlässlich. Die bisher publizierten Daten bezüglich der Übereinstimmung der Filtration der oberen und unteren Extremität sind insgesamt uneinheitlich. In den von Gamble et. al durchgeführten Messungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Messorten Arm und Bein²¹ und es wurde postuliert, dass beide Methoden austauschbar sind. Mahy et. al³⁰ sowie Michel und Moyses⁶⁹ hingegen, konnten konform zu den beschriebenen Ergebnissen der hier durchgeführten Studie, einen signifikanten Unterschied der Werte an Arm und Bein darlegen und eine Austauschbarkeit widerlegen.

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich weite Grenzen des Bias mit einer großen Streuung um das Bias sowie eine schlechte Übereinstimmung der VC_{6-3min} -Werte der beiden verschiedenen Messorte Arm und Bein im perioperativen Verlauf, dargestellt anhand des Vier-Quadranten- und Polardiagramms. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ödemen und den VC_{6-3min} -Werten am Arm konnte festgestellt werden. Bei schlechter Übereinstimmung der beiden Messorte fand sich dieser Zusammenhang am Bein nicht. Physiologisch konnte die fehlende Übereinstimmung nicht begründet werden, wodurch ein Fehler in der Durchführung der Beinmessung vermutet wurde.

Es stellte sich somit die Frage, ob individuelle Messfehler einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Die Datenerfassung der hier durchgeführten Studie erfolgte ausschließlich durch zwei gleichermaßen gut geschulte Doktorandinnen, welche intensiv in den Studienablauf eingewiesen wurden und Erfahrung im Umgang mit der VVP hatten. Darüber hinaus wurden zu den definierten Einmalzeitpunkten einer jeden Patientin alle Daten, die Arm- sowie die Beinmessungen, ausschließlich von einer Protokollantin erfasst. Ein interindividueller Messfehler zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen Arm und Bein ist somit ausgeschlossen. Auch erscheint ein interindividueller oder intraindividueller Messfehler zwischen den einzelnen Zeitpunkten unwahrscheinlich, da sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unlogischen Werten mit einem der Untersucher kombinieren lässt. Des Weiteren wurden für alle Messungen an Arm und Bein allzeit die gleichen Drücke und der gleiche zeitliche Messablauf verwendet. Die Methode der VVP stellte sich bereits in vielen vorangegangenen Studien als zuverlässige Methode dar^{18 32 91-93}. An ihr sollte deshalb methodisch kein Zweifel aufkommen. Die verwendete VVP ist ein einfaches Verfahren, welches schnell und zuverlässig erlernt werden kann.

Die Durchführung der VVP an der oberen Extremität zeigte eine deutlich höhere Akzeptanz im perioperativen Verlauf an wachen Patientinnen und eine praktikablere Implementierbarkeit der Messung in den klinischen und operativen Ablauf. Begründet wurde die fehlende Akzeptanz der Patientinnen bei der Messdurchführung an den Beinen dabei z. B. durch eine größere postoperative muskuläre Schwäche der unteren Extremität, ein vermehrtes Schmerzereignis im Wundbereich durch Mobilisierung der Beine, eine stärkere Anstrengung bei Beinmessung im Vergleich zur alleinigen Messung am Arm und damit einhergehender Erschöpfung nach der Datenerhebung sowie einem vermehrten Schmerz an der unteren Extremität während der Messung. Nachweislich kam es ferner bei wachen Studienteilnehmerinnen zu einem deutlich höheren Anteil von Fehlwerten bei Durchführung der VVP am Bein (22 %) im Vergleich zum Arm (8 %). Diese Fehlwerte sind dabei vergleichbar mit früheren Messungen der Filtration am Bein an intensivpflichtigen Patienten (28 %)⁹⁴ und an Patienten im septischen Schock²². Genannte Studien konnten jedoch konträr zur vorliegenden Arbeit trotz hoher Fehlwertraten einen Zusammenhang zwischen der Filtration am Bein und dem Auftreten von Ödemen nachweisen. Methodisch unterschiedlich präsentiert sich dabei, dass beschriebene Studien die Filtration an sedierten und intubierten Patienten betrachteten. Das Risiko für minimale Muskelbewegungen oder Muskelzuckungen, welche nachweislich zu einer Beeinflussung der erhobenen Daten führen⁹⁴, wurde so minimiert. Die wachen Patientinnen der POPEYE-Studie wurden vor Messung ausführlich in den Versuchsaufbau eingewiesen und darüber aufgeklärt die Extremitäten möglichst ruhig zu halten. Problematisch in diesem Zusammenhang gestaltete sich jedoch wahrscheinlich der gewählte Versuchsaufbau. Bei den Messungen gab es große Unterschiede in der Lagerung der einzelnen Extremitäten. Der Arm wurde dabei ruhig auf einer Unterlage abgepolstert und mit freigelegtem Sensor gelagert. Das Patientenbein wurde mit aufliegender Ferse in einer vorgefertigten Lagerungshilfe positioniert, wobei die Knie um 90° gebeugt waren und nicht auflagen. Im Gegensatz zur Armlagerung benötigte die Lagerung der Beine zur Haltung genannter Position eine leichte muskuläre Anspannung, da der 90°-Winkel der Beine während der Messung aufrechterhalten werden musste. Bei postoperativ bestehender Muskelschwäche der Patientinnen kann daher vermutet werden, dass es bei den wachen Studienteilnehmern an der unteren Extremität zu vermehrten Muskelbewegungen im Vergleich zu der oberen Extremität gekommen ist. Diese beeinflussten VC_{6-3min}-Werte am Bein wurden dabei nicht bereinigt, da diese nicht den Kriterien für unplausible Werte entsprachen. Anders der Studien an

intubierten, beatmeten Patienten kam es daher zur vermehrten Beeinflussung der VC_{6-3min} -Werte am Bein durch Bewegungen und Muskelzuckungen und zu einer fehlenden Übereinstimmung dieser mit dem Auftreten von Ödemen.

4.3 Messprotokoll

In der durchgeführten Arbeit wurde beim Aufpumpen der Manschette zur venösen Stauung an wachen, nicht intubierten Patientinnen ein singulärer Druckschritt mit 60 mmHg verwendet und die VC_{6-3min} zur Abschätzung der Filtration unter venöser Okklusion von der dritten auf die sechste Minute bestimmt. Aufgrund der deutlich verringerten Messdauer im Vergleich zu Studien, welche mithilfe multipler kleiner Druckanstiege arbeiteten und eine Untersuchungsdauer von 35-40 Minuten aufwiesen²¹, erschien die Untersuchung an wachen Patientinnen mit einem singulären Druckschritt als deutlich praktikabler, mit dem klinischen Ablauf besser vereinbar und ließ eine höhere Folgsamkeit der Patientinnen vermuten. Ungeachtet der Verwendung eines singulären Druckschritts oder vieler kleiner Druckschritte, kommt es unter venöser Stauung zunächst aufgrund der Elastizität der Blutgefäße und des umliegenden Gewebes zu einer exponentiellen Füllung der Kapazitätsgefäße, benannt als „schnelle Volumenantwort“ (RVR). Nach vollständiger Füllung der Gefäße schließt sich eine langsame Phase der Filtration, mit minimiertem Einstrom des Volumens und linearem Übertritt von Flüssigkeit in das perivaskuläre Gewebe, an. Eine Schwierigkeit die sich in diesem Zusammenhang ergibt, ist die Abgrenzung der einzelnen beiden Phasen zueinander. Eine Ablesung mittels grafischer Darstellung erscheint dabei ungenau. Im Idealfall sollte die Bestimmung der VC_{6-3min} dann erfolgen, wenn eine vollständige Füllung der Kapazitätsgefäße stattgefunden hat und ausschließlich eine Filtration über die Gefäßwand erfolgt. Die Mehrheit der Literatur sieht dabei eine Messung ab der dritten bis vierten Minute als korrekt an^{20 25 78}, wobei die Zeit bis Beendigung der RVR abhängig davon ist, ob ein singulärer oder mehrere kleine Druckschritte verwendet wurden. Für kürzere Intervalle konnte angesichts einer zu frühen Messung und Beeinflussung durch den noch bestehenden venösen Einstrom, eine fälschlich erhöhte Filtration dargestellt werden⁵⁹. Bei Durchführung der Messung unter Verwendung eines großen singulären Druckschritts benennen Gamble et. al dabei die Zeit, zu welcher die RVR beendet ist (Zeitkonstante (τ)), mit 77.3 ± 11.6 Sekunden²¹ und somit deutlich höher als bei einem Versuchsaufbau unter Verwendung mehrerer kleiner Druckschritte. In Hinblick auf die bekannte Dauer der RVR wurde sich daher im genannten Studienprotokoll zu einer Bestimmung der Filtration beginnend nach 180 Sekunden Okklusion (3. Minute) entschlossen, um zu gewährleisten, dass bei $2,33 \tau$ mindestens 90,3 Prozent der RVR abgeschlossen sind. Dieser Ansatz minimiert das

Risiko, dass die RVR zu Beginn der Berechnung der Filtration noch nicht beendet ist, deutlich und findet einen Kompromiss zwischen einer möglichen Verfälschung durch die RVR und der Tolerierbarkeit der Messung aufgrund der Messdauer an wachen, nicht intubierten Patienten. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass zu Gunsten der Patientenzufriedenheit ein prozentualer Anteil der RVR die Abschätzung der Filtration beeinflusst hat.

Kritisch zu hinterfragen ist im Zusammenhang mit der Verwendung eines singulären Druckschritts, ob die gegebenen Werte womöglich zusätzlich durch weitere Faktoren beeinflusst wurden. Auf der einen Seite konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es bei der Durchführung der VVP mittels eines singulären hohen Druckschrittes zu einer Aktivierung des bereits beschriebenen AVR kommt^{21 95}. Es wurde dabei postuliert, dass bereits Druckwerte von über 25 mmHg⁹⁶ oder Druckschritte höher als 10 mmHg²¹ zu einer Aktivierung des AVR führen. Bei der vorliegenden Arbeit mit einem Druckwert von 60 mmHg muss somit ebenfalls eine Aktivierung des AVR in Betracht gezogen werden. Durch die Aktivierung des AVR könnte es durch Verringerung der Durchblutung im Kapillargebiet zum Abfall des hydrostatischen und Anstieg des onkotischen Drucks mit Reduzierung der Filtration³⁶ und folgender Unterschätzung der VC_{6-3min}-Werte⁹⁷ gekommen sein. Auf der anderen Seite finden sich in älterer Literatur jedoch auch Angaben dazu, dass es aufgrund der Verwendung von großen Druckschritten zu einer Überschätzung der Filtration kommen könnte. Diese Behauptungen stehen im Zusammenhang mit der Theorie, dass es bei der Verwendung von großen Druckschritten > 55 mmHg zu einer Öffnung von sogenannten „Stretched pore“ kommt, welche eine vermehrte Filtration über der Gefäßwand und somit eine Erhöhung der Filtration zulassen⁹⁸⁻¹⁰⁰. Die Mehrzahl der Literatur stimmt jedoch der Theorie des AVR zu. Durch die Aktivierung des AVR besteht laut Gamble et. al²¹ und Mahy et. al³⁰ zusätzlich eine schlechte Korrelation zwischen den Druckwerten der Manschette und den Druckwerten im Kapillargebiet. Die Benutzung von mehreren kleinen Druckanstiegen ohne Aktivierung des AVR zeigt dadurch in den Messungen eine bessere Korrelation zwischen den einzelnen Druckwerten und eine bessere methodische Zuverlässigkeit^{21 59 101}.

Alle genannten Faktoren könnten zu einer Beeinflussung der VC_{6-3min}-Werte geführt haben, wobei für genauere Aussagen weitere Untersuchungen notwendig sind. Bei der Betrachtung der Filtration blieb die Methode mittels eines singulären Druckschritts zu allen Untersuchungszeitpunkten gleich. Wenn eine Unterschätzung der VC_{6-3min} durch Aktivierung des AVR stattgefunden haben sollte, dann trat dies bei der Arm- sowie der Beinmessung auf. Schlussfolgernd erscheinen, unabhängig von der Aktivierung des AVR, die Werte der venösen Kapazität korrekt und die mögliche

Beeinflussung der VC_{6-3min} -Werte hat keinen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Korrelation der oberen und unteren Extremität mit dem Auftreten von Ödemen.

4.4 Limitationen

Unabhängig von den oben ausführlich beschriebenen Wertedifferenzen der oberen und unteren Extremität zeigte sich in der durchgeführten Bland-Altman-Analyse eine schlechte Übereinstimmung der Werte zwischen Arm und Bein.

Die hier erhobenen Daten wurden perioperativ bestimmt, wobei sich die Patientinnen postoperativ oft auf Intensiv- oder Überwachungsstationen befanden. Teilweise gestaltete es sich in diesem Rahmen, aufgrund des eingeschränkten Platzangebotes und der Dringlichkeit von weiterer postoperativer Diagnostik, schwierig die VVP durchzuführen.

Die Bestimmung der VC_{6-3min} erfolgte von der dritten auf die sechste Minute, wobei gewährleistet wurde, dass mindestens 90,3 Prozent der RVR abgeschlossen waren. Dadurch kann es, infolge einer noch nicht vollständig beendeten RVR, zu einer Verfälschung der Filtrationswerte und Überschätzung dieser gekommen sein. Um die Compliance der wachen, nicht intubierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom jedoch zu verbessern und die Untersuchung möglichst kurz zu halten, wurde diese mögliche prozentuale Beeinflussung absichtlich in Kauf genommen.

Die Lagerung der beiden Extremitäten war ebenfalls sehr verschieden. Dabei wurde der Arm liegend mit freigelagertem SGS positioniert. Das Bein hingegen wurde in den Knien um 90° gebeugt und mit der Ferse erhöht in einer vorgefertigten Halterung gelagert. Zur Haltung der Beine war daher eine muskuläre Anstrengung notwendig. Bei postoperativer Erschöpfung und Muskelschwäche der wachen Studienteilnehmerinnen führte dies jedoch vermehrt zu Fehlwerten und bei subjektiver Wahrnehmung der Beinmessung als anstrengend und langwierig zum gelegentlichen Abbruch dieser.

Eine weitere Verkürzung der Messung erscheint jedoch derzeit aufgrund der benötigten Plateauphase der Filtration nicht möglich. Zusätzlich wird eine Beeinflussung der Messwerte an wachen Patienten durch Muskelzuckungen nicht auszuschließen sein und durch postoperative Komplikationen wie Shivering und Delir weiter beeinflusst werden. Um diesen Faktor jedoch weiter zu reduzieren und die Folgsamkeit der Patienten zu verbessern, sollte die Lagerung der Beine angepasst werden und eine aktive Muskelanspannung der unteren Extremität der Patienten minimiert werden.

Es konnte eine gute Zuverlässigkeit zwischen den VC_{6-3min} -Werten am Arm und dem Auftreten von Ödemen aufgezeigt werden. Aufgrund der guten Korrelation stellt sich daher die Frage, ob die

vorliegende Methode gegebenenfalls zum präoperativen Screening für das postoperative Auftreten von Ödemen benutzt werden kann. Im Rahmen der hier durchgeführten Pilotstudie wurde jedoch nur ein geringes Patientenkollektiv mit 30 am Ovarialkarzinom erkrankten Studienteilnehmerinnen betrachtet. Zur Bestätigung der hier erfassten Daten empfiehlt sich in diesem Zusammenhang daher die Durchführung einer aufbauenden Studie mit höheren Patientenzahlen sowie die Einbeziehung einer gesunden Vergleichsgruppe und männlicher Studienteilnehmer um die Homogenität der jetzigen Patientengruppe aufzuspalten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann daher noch keine Aussage zur Zuverlässigkeit der Methode gemacht werden und es muss sich vergegenwärtigt werden, dass genannte Ergebnisse nur auf perioperative Patientinnen mit Ovarialkarzinom zutreffen.

Auch ist noch nicht geklärt, inwieweit die Tumorerkrankung der Patientinnen und die operative Durchführung einer zytoreduktiven Operation Einfluss auf die Filtration an den Beinen und die Korrelation haben. Es ist bekannt, dass es bei Patienten mit Tumorerkrankungen zu einer Veränderung der Filtration kommt^{26 102}. In weiterführenden Studien sollten daher zusätzlich spezifische intraoperative Parameter und perioperative Einflussfaktoren betrachtet werden, die die Dauer und Schwere der Operation beschreiben.

Der Versuchsaufbau sah ausschließlich Messungen in liegender Position vor. Es konnte allerdings vorangehend gezeigt werden, dass die Filtration ebenfalls von den hydrostatischen Drücken in aufrechter Position abhängen kann⁷⁹⁻⁸¹. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es jedoch perioperativ keine Untersuchungen in aufrechter Körperhaltung. Eine Betrachtung dieses Aspekts ist daher interessant.

4.5 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die beiden Messungen der VC_{6-3min} am Arm und am Bein im perioperativen Rahmen an wachen, nicht intubierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom nicht austauschbar sind. Dabei zeigt sich, aufgrund von verschiedenen Einflussfaktoren wie einer störanfälligen Lagerungsmethode mit Ausschluss von vermehrten Fehlwerten, eine geringere Zuverlässigkeit der Beinmessung im Vergleich zur Armmessung. Daher kann ausschließlich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Ödemen mit den Messungen am Arm nachgewiesen werden. Die Armmessung sollte daher bevorzugt an wachen Patienten verwendet werden. Die in der Studie präsentierten Ergebnisse könnten nach Durchführung weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und Betrachtung verschiedener Patientengruppen, eine präoperative Detektion von Risikopatienten im klinischen Setting möglich machen. Zukunftsbetrachtend könnte bei Patienten mit erhöhten VC_{6-3min}-Werten verstärkt auf weitere Risikofaktoren für das Auftreten

von Ödemen wie z. B. eine perioperative Flüssigkeitsüberladung oder eine Hypoalbuminämie geachtet werden. Dadurch könnte gegebenenfalls bereits präoperativ eine Therapie angepasst und postoperativ durch eine intensiviertere Therapie mittels Kompressionsstrümpfen mit hohem Kompressionsgrad, eine frühzeitige Mobilisierung und vermehrte Physiotherapie sowie Lymphdrainage das postoperative Auftreten von Ödemen und resultierenden Komplikationen verhindert bzw. reduziert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 1–40
2. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* [Internet] 1896 [cited 2015 Oct 19]; **19**: 312–26 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1512609/>
3. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* [Internet] 2004 [cited 2016 Nov 1]; **557**: 704–704 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2004.066118/abstract>
4. Landis EM. Micro-injection studies of capillary permeability II- the relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *Am J Physiol*, 1927; **82**: 217–38
5. Michel CC, Phillips ME. Steady-state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol*, 1987; 421–35
6. Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol* 1948; **152**: 471–91
7. Landis EM. The capillary pressure in frog mesentery as determined by micro-injection methods. *Am J Physiol* 1926; 548–570
8. Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol* 1991; **76**: 825–57
9. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* [Internet] 2012 [cited 2015 Oct 19]; **108**: 384–94 Available from: <http://bjaoxfordjournals.org/content/108/3/384>
10. Weinbaum S. Models to solve mysteries in biomechanics at the cellular level; a new view of fiber matrix layers. *Ann Biomed Eng* 1998; **26**: 627–43.
11. Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 1963; **12**: 399–414
12. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 1966; **25**: 1773–83
13. Bennett, HS. Morphological Aspects of Extracellular Polysaccharides. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 11 1963; **1**: 14–23
14. Adamson R, Lenz J, Zhang X, Adamson G, Weinbaum S, Curry F. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol* [Internet] 2004 [cited 2016 Nov 3]; **557**: 889–907 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665140/>

15. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol* 2010; **105**: 687–701
16. Curry F-RE. Microvascular solute and water transport. *Microcirc N Y N* 1994 2005; **12**: 17–31
17. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* [Internet] 1953 [cited 2015 Oct 19]; **121**: 1–27 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1366051/>
18. Katz MA. Capillary filtration measurement by strain gauge. I. Analysis of methods. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* [Internet] 1977 [cited 2015 Oct 19]; **232**: H354–60 Available from: <http://ajpheart.physiology.org/content/232/4/H354>
19. Green S, Thorp R, Reeder EJ, Donnelly J, Fordy G. Venous occlusion plethysmography versus Doppler ultrasound in the assessment of leg blood flow during calf exercise. *Eur J Appl Physiol* [Internet] 2011 [cited 2015 Oct 19]; **111**: 1889–900 Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00421-010-1819-6>
20. Siggard-Andersen J, Petersen FB, Kjeldsen K. Volume changes of the calf during ten minutes' venous stasis. *Acta Med Scand* 1968; **184**: 289–92
21. Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol* 1993; **464**: 407–22
22. Christ F, Gamble J, Gartside IB, Kox WJ. Increased microvascular water permeability in patients with septic shock, assessed with venous congestion plethysmography (VCP). *Intensive Care Med* 1998; **24**: 18–27
23. Jaap AJ, Shore AC, Gamble J, Gartside IB, Tooke JE. Capillary filtration coefficient in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *J Diabetes Complications* 1994; **8**: 111–6
24. Jaap AJ, Shore AC, Gartside IB, Gamble J, Tooke JE. Increased microvascular fluid permeability in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; **36**: 648–52
25. Seem E, Strandén E. Transcapillary filtration in lower limbs with deep venous thrombosis; the role of the capillary filtration coefficient. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; **50**: 331–6
26. Sevick EM, Jain RK. Measurement of capillary filtration coefficient in a solid tumor. *Cancer Res* 1991; **51**: 1352–5
27. Jayson MIV, Barks JS. Oedema in Rheumatoid Arthritis: Changes in the Coefficient of Capillary Filtration. *Br Med J* [Internet] 1971 [cited 2015 Oct 19]; **2**: 555–7 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1795866/>
28. Bruegger D, Bauer A, Finsterer U, Bernasconi P, Kreimeier U, Christ F. Microvascular changes during anesthesia: sevoflurane compared with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet] 2002 [cited 2015 Oct 19]; **46**: 481–7 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1399-6576.2002.460502.x/abstract>
29. Christ F, Gamble J, Raithel P, Steckmeier B, Meßmer K. Perioperative Veränderungen der Flüssigkeitsfiltrationskapazität bei gefäßchirurgischen Patienten. *Anaesthesist* [Internet]

- 2014 [cited 2015 Oct 19]; **48**: 9–18 Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s001010050662>
30. Mahy IR, Lewis DM, Tooke JE. Limb capillary filtration coefficient in human subjects: the importance of the site of measurement. *Physiol Meas* 1998; **19**: 339–43
 31. Stanton AWB, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Comparison of Microvascular Filtration in Human Arms with and without Postmastectomy Oedema. *Exp Physiol* [Internet] 1999 [cited 2016 Nov 3]; **84**: 405–19 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-445X.1999.01810.x/abstract>
 32. Rosfors S, Persson LM, Blomgren L. Computerized venous strain-gauge plethysmography is a reliable method for measuring venous function. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2014; **47**: 81–6
 33. Tataru T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. *J Intensive Care* [Internet] 2016; **4** Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793702/>
 34. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Groundes M, Bennett D. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* [Internet] 2006; **10**: R81 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550954/>
 35. Reid DJ. The body fluid compartments during surgery. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet] 1969 [cited 2015 Oct 19]; **44**: 88–100 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2387573/>
 36. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* [Internet] 2010 [cited 2015 Oct 19]; **87**: 198–210 Available from: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/cvr/cvq062>
 37. Haller JM, McFadden M, Kubiak EN, Higgins TF. Inflammatory Cytokine Response Following Acute Tibial Plateau Fracture. *J Bone Joint Surg Am* [Internet] 2015 [cited 2015 Oct 21]; **97**: 478 Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=101723040&authtype=sso&custid=ns173810&lang=de&site=eds-live&scope=site>
 38. Shires T, Williams J, Brown F. Acute Change in Extracellular Fluids Associated with Major Surgical Procedures. *Ann Surg* [Internet] 1961 [cited 2015 Oct 19]; **154**: 803–10 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1465944/>
 39. Lobo DN, Bjarnason K, Field J, Rowlands BJ, Allison SP. Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. *Clin Nutr Edinb Scotl* 1999; **18**: 197–201
 40. Weinstein PD, Doerfler ME. Systemic complications of fluid resuscitation. *Crit Care Clin* 1992; **8**: 439–48
 41. Hoye RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C. FLuid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA* [Internet] 1972 [cited 2015 Oct 21]; **222**: 1255–61 Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1972.03210100011003>

42. Pappova E, Bachmeier W, Crevoisier JL, Kollar J, Kollar M, Tobler P, Zahler W, Zaugg D, Lundsgaard-Hansen P. Acute hypoproteinemic fluid overload: its determinants, distribution, and treatment with concentrated albumin and diuretics. *Vox Sang* 1977; **33**: 307–17
43. Myers MA, Fleck A, Sampson B, Colley CM, Bent J, Hall G. Early plasma protein and mineral changes after surgery: a two stage process. *J Clin Pathol* 1984; **37**: 862–6
44. Anvar MD, Khiabani HZ, Kroese AJ, Strandén E. Alterations in capillary permeability in the lower limb of patients with chronic critical limb ischaemia and oedema. *VASA Z Für Gefässkrankh* 2000; **29**: 106–11
45. E Itobi MS. Impact of oedema on recovery after major abdominal surgery and potential value of multifrequency bioimpedance measurements. *Br J Surg* 2006; **93**: 354–61
46. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2002; **359**: 1812–8
47. Hohn DC, MacKay RD, Halliday B, Hunt TK. Effect of O₂ tension on microbicidal function of leukocytes in wounds and in vitro. *Surg Forum* 1976; **27**: 18–20
48. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; **135**: 561–7
49. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990; **18**: 728–33
50. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Ruiz Garces T, Spies C. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res* 2012; **40**: 1227–41
51. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. A Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; **97**: 820–6
52. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2011; **15**: R154
53. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006; **93**: 1069–76
54. Gomes V, Gomes MB, Tibirica E, Lessa MA. Post-operative endothelial dysfunction assessment using laser Doppler perfusion measurement in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; **58**: 468–77
55. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data. *Anaesthetist* 2009; **58**: 764–78, 780–6

56. Pointel JP, Gin H, Drouin P, Vernhes G, Debry G. Venous plethysmography: measuring techniques and normal values. *Angiology* 1981; **32**: 145–54
57. Rothe CF. Active venoconstriction is/is not important in maintaining or raising end-diastolic volume and stroke volume during exercise and orthostasis. *Eur J Appl Physiol* 2006; **101**: 1262–4
58. Trippodo NC. Total circulatory capacity in the rat. Effects of epinephrine and vasopressin on compliance and unstressed volume. *Circ Res* 1981; **49**: 923–31
59. Granger DN, Richardson PD, Taylor AE. Volumetric assessment of the capillary filtration coefficient in the cat small intestine. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1979; **381**: 25–33
60. Hunsicker O, Heinig S, Dathe J-J, Krannich A, Spies C, Feldheiser A. Comparison of bedside assessed arm and leg fluid filtration determined by venous congestion plethysmography in perioperative cancer patients: An observational study investigating agreement. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6066
61. Brodovicz KG, McNaughton K, Uemura N, Meininger G, Girman CJ, Yale SH. Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. *Clin Med Res* 2009; **7**: 21–31
62. Carstensen B, Simpson J, Gurrin LC. Statistical models for assessing agreement in method comparison studies with replicate measurements. *Int J Biostat* 2008; **4**: Article 16
63. Critchley LA, Lee A, Ho AM-H. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg* 2010; **111**: 1180–92
64. Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; **25**: 536–46
65. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle T. Statistical evaluation of a biomarker. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20234303>
66. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J, Vallet B, Tavernier B. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a ‘gray zone’ approach. *Anesthesiology* 2011; **115**: 231–41
67. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; **42**: 121–30
68. Michel CC, Moyses C. Fluid filtration with increments of venous pressure in the feet and forearms of human subjects. *J Physiol* 1985;
69. Michel CC, Moyses C. The Measurement of Fluid Filtration in Human Limbs. In: Tooke JE, Smaje LH, editors. *Clin Investig Microcirc* [Internet] Springer US; 1987 [cited 2015 Oct 19]. p. 103–26 Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-2335-8_7
70. Mahy IRJ. Observations on Human Peripheral Microvascular Function in Cardiac Disease [Internet]. University of London; Available from: <https://books.google.de/books?id=M3MTHAAACAAJ>

71. Nindl BC, Scoville CR, Sheehan KM, Leone CD, Mello RP. Gender differences in regional body composition and somatotrophic influences of IGF-I and leptin. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2002; **92**: 1611–8
72. Mizuno M, Juel C, Bro-Rasmussen T, Mygind E, Schibye B, Rasmussen B, Saltin B. Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol* [Internet] 1990 [cited 2015 Nov 26]; **68**: 496–502 Available from: <http://jap.physiology.org/content/68/2/496>
73. Mygind E. Fibre characteristics and enzyme levels of arm and leg muscles in elite cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1995; **5**: 76–80
74. Malhotra A, Cohen D, Syms C, Townsend RR. Blood Pressure Changes in the Leg on Standing. *J Clin Hypertens* [Internet] 2002 [cited 2016 Dec 11]; **4**: 350–4 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-6175.2002.00767.x/abstract>
75. Leach RD, Clemenson G, Morland M, Browse NL. The relationship between venous pressure and vein wall fibrinolytic activity. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982; **23**: 505–8
76. Johnson PC, Hanson KM. Capillary Filtration in the Small Intestine of the Dog. *Circ Res* 1966
77. Kongstad L, Grände PO. The capillary filtration coefficient for evaluation of capillary fluid permeability in cat calf muscles. *Acta Physiol Scand* 1998; **164**: 201–11
78. Gaskell P, Burton AC. Local Postural Vasomotor Reflexes Arising from the Limb Veins. *Circ Res* [Internet] 1953 [cited 2015 Oct 19]; **1**: 27–39 Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/1/1/27>
79. Hassan AA, Tooke JE. Mechanism of the postural vasoconstrictor response in the human foot. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1988; **75**: 379–87
80. Skagen K, Jensen K, Henriksen O, Knudsen L. Sympathetic reflex control of subcutaneous blood flow in tetraplegic man during postural changes. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1982; **62**: 605–9
81. Mellander S, Öberg B, Odelram H. Vascular Adjustments to Increased Transmural Pressure in Cat and Man with Special Reference to Shifts in Capillary Fluid Transfer. *Acta Physiol Scand* [Internet] 1964 [cited 2015 Oct 19]; **61**: 34–48 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-1716.1964.tb02940.x/abstract>
82. Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br Med J Clin Res Ed* [Internet] 1986 [cited 2015 Oct 22]; **292**: 87–90 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1339107/>
83. Ochsner A, Colp R, Burch GE. Normal blood pressure in the superficial venous system of man at rest in the supine position. *Circulation* 1951; **3**: 674–80
84. Bonde-Petersen F, Suzuki Y, Kawakubo K, Gunji A. Effect of 20 days bed rest upon peripheral capillary filtration rate, venous compliance and blood flow in arms and legs. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; **616**: 65–9

85. Bonde-Petersen F, Suzuki Y, Kawakubo K, Gunji A. Capillary filtration rate, venous compliance, and blood flow in arms and legs do not change during bed rest for 20 days. *J Gravitational Physiol J Int Soc Gravitational Physiol* 1994; **1**: P27-28
86. Hollander W, Madoff I, Paddock J, Kirkpatrick B. Aggravation of atherosclerosis by hypertension in a subhuman primate model with coarctation of the aorta. *Circ Res* [Internet] 1976 [cited 2016 Dec 11]; **38**: 63–72 Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/38/6/63>
87. Ueno H, Kanellakis P, Agrotis A, Bobik A. Blood Flow Regulates the Development of Vascular Hypertrophy, Smooth Muscle Cell Proliferation, and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase in Hypertension. *Hypertension* [Internet] 2000 [cited 2016 Dec 11]; **36**: 89–96 Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/36/1/89>
88. Newcomer SC, Leuenberger UA, Hogeman CS, Handly BD, Proctor DN. Different vasodilator responses of human arms and legs. *J Physiol* 2004; **556**: 1001–11
89. Thijssen DHJ, Rowley N, Padilla J, Simmons GH, Laughlin MH, Whyte G, Cable NT, Green DJ. Relationship between upper and lower limb conduit artery vasodilator function in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2011; **111**: 244–50
90. Høyer C, Pavar S, Pedersen BH, Biurrun Manresa JA, Petersen LJ. Reliability of mercury-in-silastic strain gauge plethysmography curve reading: influence of clinical clues and observer variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; **73**: 380–6
91. Roberts DH, Tsao Y, Breckenridge AM. The reproducibility of limb blood flow measurements in human volunteers at rest and after exercise by using mercury-in-Silastic strain gauge plethysmography under standardized conditions. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1986; **70**: 635–8
92. Thijssen DHJ, Bleeker MWP, Smits P, Hopman MTE. Reproducibility of blood flow and post-occlusive reactive hyperaemia as measured by venous occlusion plethysmography. *Clin Sci* [Internet] 2005 [cited 2015 Nov 27]; **108**: 151–7 Available from: <http://www.clin-sci.org/content/108/2/151>
93. Dhillon SS, Mahadevan K, Bandi V, Zheng Z, Smith CW, Rumbaut RE. Neutrophils, nitric oxide, and microvascular permeability in severe sepsis. *Chest* 2005; **128**: 1706–12
94. Gamble J, Christ F, Gartside IB. The effect of passive tilting on microvascular parameters in the human calf: a strain gauge plethysmography study. *J Physiol* 1997; **498 (Pt 2)**: 541–52
95. Henriksen O. Local sympathetic reflex mechanism in regulation of blood flow in human subcutaneous adipose tissue. *Acta Physiol Scand Suppl* 1977; **450**: 1–48
96. Bauer A, Bruegger D, Gamble J, Christ F. Influence of different cuff inflation protocols on capillary filtration capacity in human calves -- a congestion plethysmography study. *J Physiol* 2002; **543**: 1025–31
97. Rippe B, Haraldsson B, Folkow B. Evaluation of the ‘stretched pore phenomenon’ in isolated rat hindquarters. *Acta Physiol Scand* 1985; **125**: 453–9

98. Shirley HH, Wolfram CG, Wasserman K, Mayerson HS. Capillary Permeability to Macromolecules: Stretched Pore Phenomenon. *Am J Physiol -- Leg Content* [Internet] 1957 [cited 2015 Oct 21]; **190**: 189–93 Available from: <http://ajplegacy.physiology.org/content/190/2/189>
99. Wasserman K, Loeb L, Mayerson HS. Capillary permeability to macromolecules. *Circ Res* 1955; **3**: 594–603
100. Mahy IR, Tooke JE, Shore AC. Capillary pressure during and after incremental venous pressure elevation in man. *J Physiol* [Internet] 1995 [cited 2015 Oct 19]; **485**: 213–9 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1157985/>
101. Jensen MR, Simonsen L, Karlsmark T, Bülow J. Microvascular filtration is increased in the forearms of patients with breast cancer-related lymphedema. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2013; **114**: 19–27

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der endothelialen Glykokalyx und ESL.....	10
Abbildung 2: Subglykokalischer Raum mit verschiedenen Druckgradienten	11
Abbildung 3: Messverlauf VVP:	20
Abbildung 4: Datenmanagement und Fehlwerte	24
Abbildung 5: Vergleich der Übereinstimmung der VC _{6-3min} -Werte an Arm und Bein	27
Abbildung 6 A-D: Darstellung der VC _{6-3min} zwischen Patientinnen ohne Ödeme und mit Ödemen an Arm und Bein	30

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 2: Studienprotokoll	17
Tabelle 3: Demografische Daten der Studienpopulation und Präoperative Einmalparameter	25
Tabelle 4: Präoperative Einmalparameter der Studienpopulation.....	26
Tabelle 5: Postoperatives Auftreten von Ödemen.....	28

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandra Heinig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Filtration der oberen und unteren Extremität erhoben mittels venöser Verschlussplethysmographie bei perioperativen Tumorpatienten“ 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, Grafiken 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/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Sandra Heinig hatte folgenden Anteil an der nachstehenden Publikation:

Publikation 1: Hunsicker O, Heinig S, Dathe J-J, Krannich A, Spies C, Feldheiser A. Comparison of bedside assessed arm and leg fluid filtration determined by venous congestion plethysmography in perioperative cancer patients: An observational study investigating agreement. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6066.

Presented in part at the European Society of Anaesthesiology EUROANAESTHESIA 2015 Annual Meeting in Berlin, May 2015.

Beitrag im Einzelnen:

- Studienplanung
- Datenerhebung am Probanden und im Labor
- Datenmanagement
- Auswertung der VVP, von Einmalparametern und Laborwerten
- Deskriptive Statistik
- Literaturrecherche und -vergleich

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9 Lebenslauf

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

10 Komplette Publikationsliste

Die vorliegende Dissertation ist in folgende Publikation eingegangen:

Hunsicker O, Heinig S, Dathe J-J, Krannich A, Spies C, Feldheiser A. Comparison of bedside assessed arm and leg fluid filtration determined by venous congestion plethysmography in perioperative cancer patients: An observational study investigating agreement. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6066.

11 Danksagung

„Zusammenkunft ist ein Anfang.
Zusammenhalt ist ein Fortschritt.
Zusammenarbeit ist der Erfolg.“

Henry Ford

Herzlichen Dank an Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies zur Schaffung der wissenschaftlichen und finanziellen Rahmenbedingungen und der Möglichkeit dieses Thema zu betrachten.

Euphorischen Dank erhält PD Dr. med. Aarne Feldheiser für die langjährige aufmunternde Betreuung und seine stetige Überzeugung in Bezug auf unsere Arbeit. Diese Euphorie und mitreißende Worte ging einher mit einer wunderbaren Zusammenarbeit und stärkten die gemeinsame Durchhaltefähigkeit.

Aufrichtigen Dank möchte ich Dr. med. Oliver Hunsicker aussprechen und hinzufügen, dass mit seinem Ehrgeiz sowie technischer und wissenschaftlicher Unterstützung diese Arbeit erst möglich wurde. Vielen Dank für die übertragene Motivation, die notwendigen Denkanstöße, die erwünschte Kritik und die stetige aufopfernde Unterstützung.

Liebevoller Dank gilt meinen Eltern, Großeltern, meinen Schwestern, meinem Partner und den Freunden, die mir so lieb wie die eigene Familie geworden sind. Danke für die moralische Unterstützung, das Wiederaufbauen, das Zuhören und Kraftgeben und danke, dass ihr nie an dieser Arbeit und an mir gezweifelt habt.

Ehrlichsten Dank möchte ich zum Schluss insbesondere den Frauen aussprechen, welche sich bereit erklärten, in wohl der schwierigsten Phasen ihres Lebens zwischen Bangen und Hoffen Teil dieser Studie zu sein. Sie waren mit ihrer Stärke eine Inspiration und haben mich nachhaltig geprägt.

Von ganzem Herzen - Danke.