Aus der Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie der
Universität Rostock
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G.F.E. Nöldge-Schomburg

und aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. O. Hakenberg

Dissertation

Analyse und Bedeutung der Durchführbarkeit einer Studie zur intraoperativen zielgerichteten Flüssigkeitstherapie bei urologischen Hochrisikopatienten

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von Amelie Bruhn, geb. Wedler
geboren am 13.11.1983 in Braunschweig
aus Rostock

Rostock 2013

Dekan Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2014-0052-5

Gutachter

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. T.W.L. Scheeren

Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Urologische Klinik und Polyklinik, Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. M. Wendt

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,

Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Einreichung: 04. Juni 2013

Datum der Verteidigung: 22.01.2014

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die an der Universität Rostock zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „ **Analyse und Bedeutung der Durchführbarkeit einer Studie zur intraoperativen zielgerichteten Flüssigkeitstherapie bei urologischen Hochrisikopatienten** “ aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie und aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. T.W.L. Scheeren selbst geschrieben und ohne sonstige Hilfe durchgeführt habe. Ich habe nur die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel bzw. Quellen benutzt. Die statistische Auswertung der gesammelten Daten wurde zentral durch einen professionellen Statistiker durchgeführt. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät einen Antrag auf Zulassung zur Promotion eingereicht. Ich habe nirgendwo weder diese noch eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

_____

Datum und Unterschrift

Für meine Eltern, Margitta und Michael Wedler

Vielen Dank für Eure Unterstützung, für Euer Vertrauen, Eure Motivation und Eure Großzügigkeit!

1.	**Einleitung**	**1**
1.1	Das postoperative Komplikationsrisiko	1
1.2	Die Bedeutung der Flüssigkeitstherapie im Bezug auf das postoperative Komplikationsrisiko	1
1.3	Die Einschätzung des Volumenstatus im klinischen Alltag	2
1.4	Das erweiterte hämodynamische Monitoring	3
1.5	Ziel und Motivation der Studie	3
2.	**Grundlagen**	**5**
2.1	Das Herzzeitvolumen (HZV)	5
2.2	Das Schlagvolumen	6
2.2.1	Das Schlagvolumen beim Spontanen Atemzyklus	6
2.2.2	Das Schlagvolumen unter mechanischer Beatmung	6
2.3	Die Schlagvolumenvariation	7
2.4	Der Frank-Starling-Mechanismus	8
2.4.1	Die Vorlast	8
2.4.2	Die Nachlast	8
2.4.3	Die Wirkweise des Frank-Straling-Mechanismus	8
3.	**Patienten und Methoden**	**13**
	Teil I: Die Darstellung der Durchführbarkeitskriterien	
3.1	Die Kriterien der Durchführbarkeit	13
3.1.1	Die Kriterien der Durchführbarkeit (engl. Feasibility)	13
3.1.2	Das Krankheitsbild	13
3.1.3	Rekrutierung der Patienten	13
3.1.4	Die Compliance der behandelnden Anästhesisten	14
3.1.5	Der Einsatz des Flo Trac/Vigileo Monitor-Systems	14
3.1.6	Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten	14
3.1.7	Das Intervall der Bolusgabe	14
3.1.8	Die finanzielle Umsetzung	14
	Teil II: Die Pilotstudie	
3.2	Darstellung der primären und sekundären Endpunkte der Pilotstudie.	15

3.3	Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Hauptstudie	15
3.4	Definition der ASA-Klassifikation	16
3.5	Das Patientenkollektiv	17
3.6	Der Ablauf der Standardtherapie und die Einleitung der Narkose	18
3.7	Das Flüssigkeitsmanagement der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe	19
3.8	Zusätzliche Datendokumentation in den Case Report Forms	20
3.9	Einführung in die Funktion des FloTrac/Vigileo-Systems	21
3.9.1	Der FloTrac Sensor – das physikalische Messelement	21
3.9.2	Der Vigileo – Monitor und Einheit zur Datenauswertung	22
3.9.3	Erläuterung des physikalischen Messprinzips und des Algorithmus	23
3.9.4	Die gültige Interpretation der Schlagvolumenvariation durch das FloTrac/Vigileo-System	24
3.10	Das Ende der Studie	25
3.11	Statistische Methoden	26
4.	**Ergebnisse**	**27**
	Teil I: Die Analyse der Durchführbarkeits-Kriterien	
4.1.1	Die Ein- und Ausschlusskriterien	27
4.1.2	Das Krankheitsbild	27
4.1.3	Die Rekrutierung der Patienten	27
4.1.4	Die Compliance der behandelnden Anästhesisten	29
4.1.5	Der Einsatz des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems	29
4.1.6	Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten	29
4.1.7	Das Intervall der Bolusgabe	30
4.1.8	Die Finanzielle Umsetzung der Studie	30
	Teil II: Auswertung der primären und sekundären Endpunkte der Pilotstudie	
4.2	Darstellung der biometrischen Daten des Patientenkollektivs	31
4.3	Die Postoperative Komplikationsrate	33
4.3.1	Anteil der Patienten mit mindestens einer postoperativen Komplikation	33
4.3.2	Art und Anzahl der Komplikationen in der Gesamtpopulation	33
4.3.3	Anzahl der Komplikationen pro Patient	34

4.4	Die Hämodynamische Analyse der Pilotendaten	35
4.4.1	Die Entwicklung des Schlagvolumens im Verlauf der Operation	35
4.4.2	Die Schlagvolumenvariation im Verlauf der Operation	36
4.4.3	Das HZV im Verlauf und zu Beginn und am Ende der Operation	37
4.5	Die Dauer der Operation und der mechanischen Beatmung	38
4.6	Die TISS-28-Klassifikation (= Therapeutic Intervention Scoring System)	39
4.8	Die SOFA-Klassifikation (= Sequential Organ Failure Assesment Score)	40
4.9	Die Volumentherapie	41
4.9.1	Die präoperative Volumentherapie	41
4.9.2	Die intraoperative Volumentherapie	41
4.9.3	Die Zeitpunkte der Gabe der Kolloidboli	42
5.	**Diskussion**	**43**
	Teil I: Diskussion der Durchführbarkeitskriterien	
5.1	Die Ein- und Ausschlusskriterien der Pilotstudie und die Rekrutierung der Patienten	43
5.2	Die Compliance der behandelnden Anästhesisten	44
5.3	Methodenkritik - Vorzüge und Limitationen des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems	45
5.4	Die Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten	47
5.5	Das Intervall der Bolusgabe in der Interventionsgruppe	47
5.6	Die finanzielle Umsetzung	48
5.6.1	Die Berechnung der Einsparung von Ressourcen durch Reduktion des TISS-28-Score am Beispiel der Intensivstation des Universitätsklinikums Rostock	48
5.6.2	Die Liegedauer auf der Intensivstation	48
5.6.3	Berechnung der anfallenden Kosten für den intensivmedizinischen Pflegeaufwand	49
5.6.4	Steigerung der operativen Eingriffe durch eine verkürzte Liegedauer auf der ITS	50
	Teil II: Diskussion der Ergebnisse der Pilot Studie	
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse der Pilotstudie	51
5.8	Diskussion der Hämodynamik und der intraoperativen Flüssigkeitstherapie	51

5.9 Die postoperative Komplikationsrate 51
5.9.1 Die Bedeutung von Kolloiden und Kristalloiden in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate 52
5.9.2 Die Bedeutung der frühen bedarfsadaptierten Flüssigkeits-therapie für die postoperative Komplikationsrate 54

6. Zusammenfassung 58

7. Abkürzungsverzeichnis und Glossar 61

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 66

9. Literaturverzeichnis 68

10. Curriculum Vitae 81

11. Danksagung 84

1. Einleitung

1.1 Das postoperative Komplikationsrisiko

In Deutschland finden pro Jahr ca. 14,4 Mio. stationäre Operationen statt [15]. Im Rahmen dessen werden jährlich rund 8 Mio. Narkosen durchgeführt [32]. Trotz der Erfahrung versierter Chirurgen und Anästhesisten und trotz der medizinischen Fortschritte der letzten Jahre ist das postoperative Komplikationsrisiko mit 1,52 - 9,55 % noch immer relativ hoch [14]. Dazu zählen das Auftreten von Ödemen, die Entstehung eines Ileus, einer Sepsis, einer Pneumonie, Wundheilungsstörungen etc. [56].

Immer mehr Patienten werden inzwischen bis ins hohe Alter operiert. Das Alter und die damit einhergehende Zunahme an Begleiterkrankungen sind Hauptrisikofaktoren für die Entstehung postoperativer Komplikationen. Auch der Umfang des medizinischen Eingriffs ist entscheidend. Beispielsweise kommt es im Rahmen einer radikalen Zystektomie durchschnittlich bei 27,3 % der Patienten zu mindestens einer postoperativen Komplikation [86]. Das durchschnittliche postoperative Sterberisiko ist ebenfalls u.a. abhängig vom Alter, dem Gesundheitszustand des Patienten und dem Umfang des Eingriffs. Es beträgt im Mittel ca. 1,85 – 2 % [7, 56], im Falle einer radikalen Zystektomien beläuft es sich auf ca. 0,8 % [86].

1.2 Die Bedeutung der Flüssigkeitstherapie in Bezug auf das postoperative Komplikationsrisiko

Zur wesentlichen Reduktion der intra- und postoperativen Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall etc.) trägt eine möglichst stabile intraoperative Kreislaufsituation bei. Die ***Hypovolämie*** ist weiterhin eine der häufigsten Ursachen für eine intraoperative Kreislaufinstabilität. Sie kann bereits präoperativ vorliegen bzw. durch das zu restriktive Verabreichen von Infusionen bei intraoperativ erhöhtem Volumenbedarf verursacht werden. Insbesondere große und akute Blutverluste führen zu einem therapiebedürftigen intravasalen Volumenmangel. Die intravenös bzw. inhalativ verabreichten Allgemeinanästhetika, welche zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose dienen, beeinflussen zusätzlich die autonome intravasale Volumensteuerung des Körpers. Die daraus resultierende Vasodilatation und der kritische Blutdruckabfall rufen schwerwiegende Komplikationen hervor, v.a. bei älteren multimorbiden Patienten mit hohem kardiopulmonalen Risikoprofil.

Eine weitere schwerwiegende Folge der Hypovolämie ist die Gewebshypoxie: Die unzureichende Füllung der Gefäße führt zu einem verminderten Blutfluss zu den Organen. Die physiologische Folge dieser Minderperfusion ist die Kreislaufzentralisation. Dadurch entsteht im betroffenen Gewebe ein Missverhältnis zwischen (reduziertem) Sauerstoffangebot (DO_2) und (gleichbleibendem) Sauerstoffverbrauch (VO_2).

Die Gewebshypoxie führt zunächst zu einer reversiblen Organdysfunktion. Bei längerer Dauer entstehen jedoch irreversible Organschäden. Diese Situation wird durch die Aufrechterhaltung eines optimalen intravasalen Füllungsvolumens vermieden, da auf diesem Weg der Sauerstofftransport bis in das periphere Gewebe zu den Zellen ermöglicht wird.

Auch die ***Hypervolämie*** stellt ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen dar (37, 49, 68, 105). Hypervolämie führt u.a. zu interstitiellen Ödemen. Im Falle eines ausgeprägten Ödems wird die Diffusionsstrecke zu den Zellen vergrößert und die Sauerstoffdiffusion zu den Zellen erschwert (19, 32, 51, 107). Die Zunahme des Köpergewichtes durch die Verabreichung der intraoperativen Infusionsmengen korreliert mit dem Anstieg der postoperativen Letalität (27, 37, 111, 112, 113). Bei einer Zunahme des Körpergewichts um 5 % durch Infusionen liegt die perioperative Letalitätsrate bereits bei 10 %, bei einer Zunahme von 15 % erhöht sie sich sogar auf 20 % (107, 111).

Die perioperative Letalität der Patienten und die Inzidenz des Auftretens von postoperativen Komplikationen werden nachweislich durch die Vermeidung einer intraoperativen Hypervolämie bzw. einer Hypovolämie reduziert (87).

1.3 Die Einschätzung des Volumenstatus im klinischen Alltag

Klinische Symptome lassen wichtige Rückschlüsse auf den Volumenstatus des Patienten zu (beispielsweise trockene bzw. feuchte Schleimhäute, Beurteilung des Hautturgors und der Venenfüllung, Messung der Rekapillarisierungszeit, Laborparameter wie Hämoglobin- und Hämatokritwert etc.). Die klinischen Zeichen sind jedoch nicht nur abhängig von der Lagerung und den Vorerkrankungen des Patienten, sondern v.a. von der Erfahrung und der Einschätzung des behandelnden Anästhesisten (52). Auf größere Volumenverschiebungen (beispielsweise durch Blutverluste oder umfangreiche Infusionen o.ä.) reagieren Laborwerte wie der Hämoglobin-Wert (Hb) und der Hämatokrit-Wert (Hkt) verzögert. Somit ist deren zeitnahe Aussagekraft über den Volumenstatus eingeschränkt zu bewerten (28, 34).

Durch das in der klinischen Praxis bisher übliche hämodynamische Basis-Monitoring [EKG, intraarterielle Blutdruckmessung bzw. nicht-invasive Blutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette, Sauerstoffsättigung des Blutes, endtidale CO_2-Konzentration] ist eine genaue und quantitative Aussage über den individuellen Volumenbedarf des Patienten nicht möglich (20, 43, 55). Durch die (zeitlich) eingeschränkte Aussagekraft des Basis-Monitorings besteht das Risiko des Auftretens einer „okkulten Hypovolämie".

Dies ist die Bezeichnung für eine hypovoläme Kreislaufsituation, obwohl der Blutdruck, Herzfrequenz, Rekapillarisierungszeit etc. unauffällig sind, die Laborwerte des Patienten im Normbereich variieren und eine scheinbar bilanzierte Urinausscheidung vorliegt (32). Zusätzlich beeinflussen Medikamente (beispielsweise Opiate, Katecholamine etc.) die Herzfrequenz und

den Blutdruck des Patienten und schränken dadurch die klinische Aussagekraft dieser Variablen bzgl. des aktuellen Volumenstatus des Patienten ein.

1.4 Das erweiterte hämodynamische Monitoring

Bei der Behandlung von Hochrisikopatienten bzw. im Rahmen umfangreicher operativer Eingriffe ist das Basis-Monitoring unzureichend. Es ist in der klinischen Praxis üblich, in diesen Fällen ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durchzuführen. Das FloTrac/Vigileo-Monitoring System (Details siehe § 3.8) stellt eine Möglichkeit zur erweiterten (minimalinvasiven) hämodynamischen Überwachung dar, um eine individuelle und bedarfsadaptierte Steuerung der Volumentherapie durchzuführen. Es wurde daher im Rahmen der vorliegenden Studie zu diesem Zweck eingesetzt. Da der Volumenstatus nicht direkt oder indirekt gemessen werden kann, wird auf einen Surrogatparameter (in diesem Fall die Schlagvolumenvariation = SVV) zurückgegriffen. Eine hohe SVV (> 10 %) zeigt einen Volumenbedarf an, eine niedrige SVV (< 10 %) bedeutet, dass der Patient nicht von einem Flüssigkeitsbolus profitieren würde. Auf diese Weise lassen sich individuelle Voraussagen über die hämodynamische Reaktion des Kreislaufes des Patienten treffen, die als Antwort auf einen Flüssigkeitsbolus eintreten werden (volume responsiveness = engl. Volumenreagibilität).

1.5 Ziel und Motivation der Studie

Weder ein rein restriktives noch ein strikt liberales Flüssigkeitsmanagement (für beide Begriffe existiert bisher in der Literatur keine einheitlich gültige Definition) gewährleisten für jeden Patienten gleichermaßen eine optimale Versorgung mit Flüssigkeit. Durch eine kontinuierlich *individuelle* Steuerung der Volumenzufuhr wird die optimale Herzleistung des jeweiligen Patienten erreicht und aufrecht erhalten. Dies führt in der intraoperativen Situation zu einer möglichst optimalen Gewebeperfusion und auf diesem Wege zu einer verminderten postoperativen Komplikationsrate.

Die gewonnenen Daten sind Teil einer randomisierten prospektiven multizentrischen Doppelblind-Pilotstudie. Die einzelnen Kapitel sind jeweils zur besseren Überschaubarkeit in zwei Teile gegliedert.

In Teil I werden „Feasibility-Kriterien“ (deutsch: Durchführbarkeits-Kriterien) formuliert. Die vorliegende Pilotstudie wird, als Vorbereitung auf eine im Anschluss geplante Hauptstudie, durch die „Feasibility-Kriterien“ auf die Durchführbarkeit bzw. die Einschränkungen der Umsetzbarkeit überprüft und analysiert. Die Ergebnisse werden im Anschluss diskutiert und können als Ausblick bzgl. der Gestaltung der geplanten Hauptstudie berücksichtigt werden.

In Teil II wird jeweils auf die Zielstellung der Pilotstudie Bezug (bzw. der nachfolgend geplanten Hauptstudie) genommen. Es sollte im Rahmen dessen geprüft werden, ob durch eine

individuelle bedarfsadaptierte Steuerung der Flüssigkeitstherapie, basierend auf den Werten des Schlagvolumens und der Schlagvolumenvariation, eine Abnahme der Inzidenz der postoperativen Komplikationsrate und der Letalität erreicht werden kann. Die Daten der vorliegenden Pilotstudie werden zur Probe auf die primären und sekundären Endpunkte der geplanten Hauptstudie angewendet. Wegen des geringen Datensatzes der Pilotstudie sind jedoch keine signifikanten Ergebnisse zu erwarten. Dennoch kann im Rahmen der Diskussion ein Ausblick dargestellt werden. Durch eine anschließende Poweranalyse wird die notwendige Gruppengröße für die Hauptstudie definiert.

2. Grundlagen

Das im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie eingesetzte FloTrac/Vigileo Monitoring System (Details siehe § 3.8) misst das Herzzeitvolumen (HZV), das Schlagvolumen (SV) und die Schlagvolumenvariation (SVV) kontinuierlich und in Echtzeit. Im Folgenden sollen jeweils die Definition der o.g. Begriffe erläutert werden. Im Anschluss daran erfolgt eine kurze Darstellung des „Frank-Starling-Mechanismus“ und seiner klinischen Bedeutung.

2.1 Das Herzzeitvolumen (HZV)

Das Herzzeitvolumen (HZV, Synonym = Herzminutenvolumen (HMV) und CO = engl. Cardiac Output) ist der Blutfluss, welcher pro Minute durch die Pumpfunktion des Herzens via Aorta in den großen Kreislauf bzw. via A. pulmonalis in die Lunge ausgeworfen wird. Durch das HZV (ml/min) wird der Sauerstofftransport zu den Zellen gewährleistet. Es beträgt in Ruhe je nach Geschlecht und Konstitution ca. 4,5 – 6 l/min und kann sich unter körperlicher Betätigung über den Anstieg der Herzfrequenz maximal um etwa das Vierfache steigern [HZV = Schlagvolumen (SV) x Herzfrequenz (Hf)] [(4)]. Auch bei Fieber, Hyperthyreose, Schock oder Anämie nimmt das HZV über die Steigerung der Herzfrequenz zu, um den erhöhten Stoffwechselbedarf zu decken.

Im Falle einer Hypovolämie nimmt das HZV jedoch ab:

Zunächst sinkt das Schlagvolumen wegen der verminderten Füllung der Ventrikel. Das HZV wird physiologisch über den Anstieg der Herzfrequenz bis zu einem gewissen Grad stabilisiert und verändert sich zunächst kaum. Da jedoch der Anstieg der Herzfrequenz limitiert ist oder begrenzt wird (durch Opiate, ß-Blocker, Anästhetika etc.), sinkt das HZV bei weiterer Zunahme der Hypovolämie schließlich. Dadurch entsteht letztendlich nicht nur die Gefahr von Herz-Kreislaufkomplikationen, sondern vor Allem das Risiko der kritischen Minderperfusion von Geweben und Organen.

Eine für den Organismus ausreichende Gewebeoxygenierung (Sauerstofftransport DO_2 = HZV x arterieller Sauerstoffgehalt) wird nur durch die Aufrechterhaltung einer suffizienten Sauerstofftransportkapazität durch den intravasalen Blutfluss ermöglicht. Dies ist zur Vermeidung von Durchblutungsstörungen und bleibenden Organschäden unerlässlich, welche sonst in einer erhöhten Letalität resultieren können. Daher gilt es die hypovolämen Kreislaufsituationen in der klinischen Praxis so weit wie möglich zu vermeiden bzw. rechtzeitig zu therapieren, ohne dabei eine Überladung des Körpers mit Flüssigkeit zu provozieren. Aus diesem Grund ist die Überwachung des HZV in Echtzeit und die optimal angepasste Volumentherapie für die Patientensicherheit und die Verbesserung des postoperativen „Outcome“ von Bedeutung.

Der Herzindex (HI, im Englischen CI = Cardiac Index) ist die Bezeichnung für die Beziehung zwischen HZV und Körperoberfläche des Patienten. Der HI dient der Normierung und besseren interindividuellen Vergleichbarkeit des HZV zwischen Patienten unterschiedlicher Körpergröße und Gewicht [4].

2.2 Das Schlagvolumen (SV)

Das Schlagvolumen (ml), welches ebenfalls kontinuierlich mit dem von uns erprobten erweiterten hämodynamischen Monitoringsystem bestimmt werden kann, stellt die pro Herzschlag in den kleinen bzw. großen Kreislauf ausgeworfene Blutmenge dar. Es beträgt durchschnittlich ca. 70 ml pro Herzkammer. Durch die Herz-Lungen-Interaktion tritt während des Atemzyklus regelmäßig eine physiologische Änderung des Schlagvolumens auf: Die In- und Exspiration rufen Veränderungen im Blutfluss der großen Gefäße (V. Cava, Aorta und A. Pulmonalis) hervor, die jeweils abhängig von der Füllung der Gefäße zu einer zyklischen Variation des Schlagvolumens führen [55]. Diese „normale“ Schlagvolumenvariation (SVV) bewegt sich im Rahmen bis 10 % beim normovolämen Patienten.

2.2.1 Das Schlagvolumen beim spontanen Atemzyklus

Bei spontaner Inspiration sinkt durch die Bewegung des Zwerchfells der intrathorakale Druck bis ein Unterdruck entsteht. Somit nehmen der venöse Rückstrom zum rechten Herzen bzw. die Vorlast und auch das Schlagvolumen pro Herzschlag in dieser Phase des Atemzyklus zu [24]. Während der passiv ablaufenden Exspirationsphase des spontan atmenden Patienten steigt der intrathorakale Druck wiederum und venöser Rückstrom zum rechten Herzen, sowie das Schlagvolumen nehmen in dieser Phase des Atemzyklus wieder ab. Zusätzlich ändert sich in Abhängigkeit von den jeweiligen Phasen des Atemzyklus die arterielle Blutdruckamplitude (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck) [24].

2.2.2 Das Schlagvolumen unter mechanischer Beatmung

Beim mechanisch beatmeten Patienten verhält es sich genau umgekehrt: Während der Inspirationsphase, welche durch eine maschinell unterstütze Überdruckbeatmung ermöglicht wird, steigt der intrathorakale Druck an. Auch der Druck in den Alveolen steigt während dessen, was wiederum die Kapillardurchblutung verringert. Zunächst erfolgt eine initiale Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsvolumens und damit des Schlagvolumens durch „Ausdrücken“ der Vv. Pulmonales. Da auch der Druck, gegen den der rechte Ventrikel anpumpen muss (die Nachlast) während der Inspiration zunimmt, sinkt das linksventrikuläre Füllungsvolumen und somit das Schlagvolumen schließlich wieder. Auch der venöse Rückstrom zum Herzen (die Vorlast), das rechtsventrikuläre enddiastolische

Füllungsvolumen und letztendlich auch SV und HZV sinken durch die intrathorakale Druckerhöhung [24] während der maschinellen Inspirationsphase.

Während der maschinellen Exspirationsphase sinkt der intrathorakale Druck wiederum, wodurch der venöse Rückstrom, die enddiastolischen Füllungsvolumina und das Schlagvolumen wieder ansteigen [24]. Die Änderungen im Blutfluss durch die maschinellen Atemzyklen zeigen sich als „Swing“ in der Blutdruckkurve und sind abhängig vom Volumenstatus des zu behandelnden Patienten [55]. Bei der maschinellen Beatmung mit PEEP (Positive End-Exspiratory Pressure), welche häufig intraoperativ angewandt wird, besteht während des gesamten Atemzyklus ein positiver intrathorakaler Druck, um die Entstehung von Atelektasen zu verhindern. Der Einfluss auf das Herzkreislaufsystem und den venösen Rückstrom zum rechten Herzen, welcher sich als verminderte Vorlast und damit als ein erniedrigtes Schlagvolumen des rechten Ventrikels darstellt, ist hierbei besonders ausgeprägt, da zusätzlich bei dieser Beatmungsform der Druck der pulmonalen Ausstrombahn ansteigt, was wiederum eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast bedeutet. Die Beatmung mit PEEP resultiert letztendlich durch eine erniedrigte Vorlast und die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast in einem verminderten SV und HZV [95]. Dies kann durch eine Volumenapplikation und ggf. durch vasoaktive Substanzen kompensiert werden [24]. Auch aus diesem Grund ist die kontinuierliche Messung des SV durch das im Rahmen dieser Studie vorgestellte erweiterte hämodynamische Monitoringsystem von großem Vorteil, um zeitnah therapeutisch auf Änderungen des SV reagieren zu können und dem Patientenherzen eine optimale Vorlast zukommen zu lassen und damit ein stabiles HZV zu erreichen.

2.3 Die Schlagvolumenvariation (SVV)

Die Schlagvolumenvarianz bzw. Schlagvolumenvariation (SVV in %) ist eine physiologische dynamische Variable, die auf der Herz-Lungen-Interaktion beruht [21, 22, 33]. Aufgrund der anatomischen Lage des Herzens im Thorax ist die Beeinflussung des HZV und des SV durch die zyklischen intrathorakalen Beatmungsdrücke und die dadurch hervorgerufenen Blutdruckschwankungen, insbesondere während der maschinellen In- und Exspirationsphase, naheliegend, wie im vorherigen Abschnitt erläutert. Die SVV definiert die prozentuale Abweichung von einem für 30 Sekunden festgelegten Mittelwert des kardialen Schlagvolumens ($SV_{Durchschnitt}$), welcher sich jeweils für diesen bestimmten Zeitraum aus dem maximalen (SV_{max}) und minimalen SV-Werten (SV_{min}) des individuellen Patientenherzens berechnen lässt ($SVV = (SV_{max} - SV_{min}) / SV_{Durchschnitt}$) [23].

2.4 Der Frank-Starling-Mechanismus

Beim physiologischen Frank-Starling-Mechanismus handelt es sich um einen autonomen Regelkreis des Herzmuskels. Er ermöglicht eine angemessene Auswurfleistung des Herzens (HZV), trotz möglicher physiologischer und pathophysiologischer kardialer Volumen- und Druckschwankungen (Kraft-Spannungs-Beziehung des Myokards). Der Frank-Starling-Mechanismus wurde gegen Ende des 19. Jhd. zunächst von dem deutschen Physiologen Otto Frank am isolierten Herzen bewiesen und wenig später von dem englischen Physiologen Ernest Starling am Herz-Lungen-Präparat beschrieben. Im Folgenden soll die Wirkweise des Frank-Starling-Mechanismus am gesunden Herzen erläutert werden. Zum besseren Verständnis erfolgt zunächst die Definition der Begriffe „Vorlast“ und „Nachlast“.

2.4.1 Die Vorlast

Als kardiale Vorlast (im Englischen „Preload“) wird das enddiastolische Füllungsvolumen der rechten und linken Herzkammer bezeichnet, welches Dehnungsdruck auf die Kammermuskulatur ausübt. Es entspricht der Herzfüllung. Es ist demnach die Bezeichnung für die Blutmenge, die dem Herzen maximal zum Pumpen zur Verfügung steht. Bei zunehmender Vorlast des Herzens, d.h. bei zunehmender Füllung der Ventrikel mit Blut, beispielsweise durch Lagewechsel von stehender in die liegende Position oder bei Hypervolämie, nimmt durch den Frank-Starling-Mechanismus auch die Schlagkraft des Herzens bis zu einem gewissen Grad zu [3]. Sie fällt bei weiterer Vordehnung der Ventrikel, nach dem Erreichen eines Maximums, jedoch schließlich wieder ab und fällt unter das Plateau der Frank-Starling Kurve. Somit ist die Vorlast die bestimmende Größe für das Schlagvolumen, das während der Systole ausgeworfen wird.

2.4.2 Die Nachlast

Unter der Nachlast (im Englischen „Afterload“) versteht man den Gefäßwiderstand aller Arterien, insbesondere dem von Aorta und A. pulmonalis (Widerstand der Ausstrombahnen), gegen den das Herz in der Systole anpumpt. Das Herz kann über die Funktion des Frank-Starling-Mechanismus, trotz akutem Anstieg der Nachlast, bei gleichbleibender Herzfrequenz (Hf) die gleiche Blutmenge wie zuvor befördern. Auch dies soll im Folgenden näher erläutert werden.

2.4.3 Die Wirkweise des Frank-Starling-Mechanismus

Die Kraft der Herzmuskelzellen hängt von der Vorlast ab bzw. von der Vordehnung der Herzmuskelzellen und der Erhöhung der Wandspannung vor Beginn der Kontraktion.

Es kommt dabei zu einer optimalen Überlappung der Myofilamente Aktin und Myosin in den Sarkomeren der Herzmuskelfasern.

Zusätzlich erfolgt über die Vordehnung der Herzmuskelzellen die Erhöhung der Empfindlichkeit für intrazellulär freigesetztes Calcium, welches für den Ablauf der Kontraktion notwendig ist. Die Aktin-Myosin-Querbrücken bilden das krafterzeugende Element der Herzaktion, getriggert durch das intrazellulär freigesetzte Calcium [3]. Der optimale Überlappungsbereich zwischen Aktin und Myosin liegt zwischen minimal 1,65 µm und maximal 2,25 µm [3]. In diesem Bereich ist bei steigender Vorlast (Vorlast ↑) eine Steigerung der Herzkraft möglich, da viele Aktin-Myosin-Querbrücken hergestellt werden können. Dadurch kann eine Steigerung der Auswurfleistung des Patientenherzens bis zu einem individuellen Maximalwert bewirkt werden.

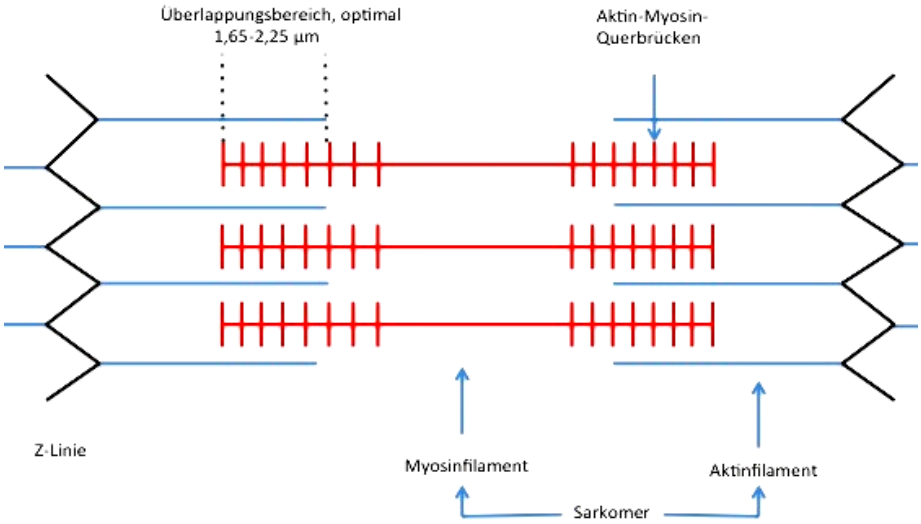

Abb. 2.1 Schemazeichnung der Aktin-Myosin-Querbrücken, dargestellt ist der optimale Überlappungsbereich

Das Schlagvolumen steigt mit zunehmender Vorlast und Füllungsdruck an und somit letztendlich auch das Herzzeitvolumen (HZV = SV x Hf). In einer Grafik würde die Kurve des Frank-Starling-Mechanismus in diesem Fall ein Plateau erreichen (optimale Herzförderleistung).

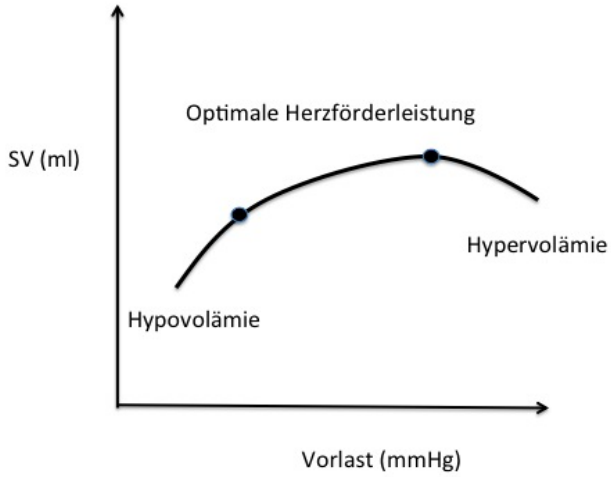

Abb. 2.2 Schema-Zeichnung der Frank-Starling-Kurve, die optimale individuelle Herzförderleistung liegt auf dem Plateau der Kurve

Sollte die Vorlast jedoch zu gering sein (Hypovolämie) oder das Optimum der Herzförderleistung an Volumen noch überstiegen werden (Hypervolämie), käme es nicht zu einem ausreichenden Überlappungsbereich zwischen Aktin und Myosin. In diesem Falle ist die Herzkraft suboptimal und die Kurve des Frank-Starling-Mechanismus fällt unter das in der Grafik dargestellte Optimum ab.

Zusammenfassend beschreibt der Frank-Starling-Mechanismus die Zusammenhänge zwischen Füllungsdruck und Auswurfleistung am Herzen. Bis zu einem gewissen Grad erfolgt die Abstimmung der Auswurfleistungen der Herzkammern bei kurzfristigen Druck- und Volumenschwankungen, sodass beide Kammern stets das gleiche Schlagvolumen auswerfen als Grundvoraussetzung eines intakten Blutkreislaufs.
Anders ist es bei kardialen Vorerkrankungen: Bei einer ausgeprägten Herzinsuffizienz würde die Frank-Starling-Kurve, wie in Abb. 2.3. dargestellt, sehr viel flacher verlaufen. Durch den Rückstau des Volumens in den kleinen bzw. großen Kreislauf bei Vorliegen einer ausgeprägten Herzinsuffizienz und die daraus resultierende dilatative Kardiomyopathie ist die Herzwandmuskulatur bereits überdehnt. Es interagieren immer weniger Myosinköpfe mit Aktin. Das HZV fällt zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe ab, da das insuffiziente Herz zu schwach ist, das SV gegen den Druck der Aorta bzw. der A. pulmonalis auszuwerfen (Nachlast ↑).

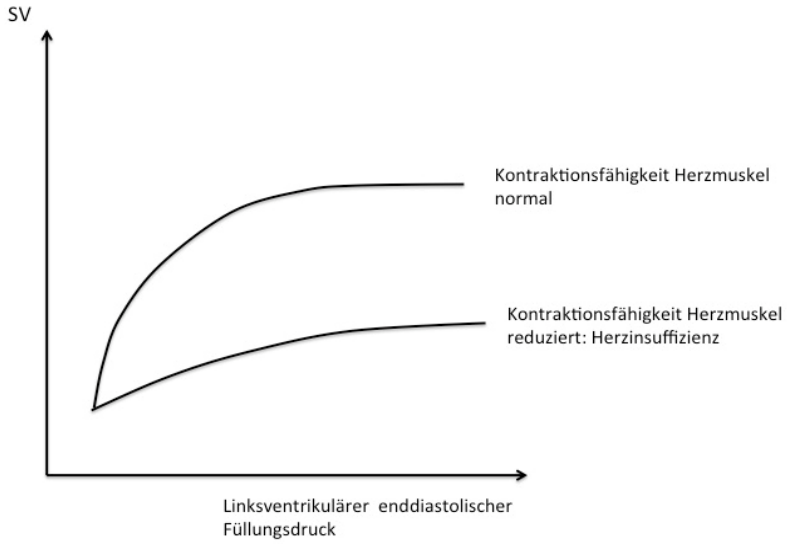

Abb. 2.3 Kurvenverlauf der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels bei optimaler Herzförderleistung eines gesunden Herzens und bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz

Es kommt schließlich zur Abnahme der Wirkung des Frank-Starling-Mechanismus und somit zu einer Abnahme der Herzleistung (3). Einerseits müsste man den Patienten mit dieser kardialen Vorbelastung mehr Volumen zukommen lassen, um die optimale Wirkung des Frank-Starling-Mechanismus zu erreichen, wie man an der Abflachung der Kurve sieht. Andererseits ist eine Volumenüberladung riskant. Gerade deswegen wäre eine optimierte und individualisierte Volumentherapie zur Steigerung der Patientensicherheit durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring nützlich und sinnvoll. Bezogen auf die vorliegende Untersuchung bedeutet dies, dass durch die Kenntnis und Ausnutzung der Wirkweise des Frank-Starling-Mechanismus unnötige und riskante Hypo- oder Hypervolämien vermieden werden können. Mit Hilfe des erweiterten hämodynamischen Monitorings, durch die kontinuierliche intraoperative Überwachung von SV, SVV und HZV mittels Vigileo/FloTrac Monitor, kann auf den individuellen Volumenbedarf des Patienten reagiert werden. Durch die Nutzung der SVV als Parameter für die linksventrikuläre Vorlast lassen sich vorausschauende Aussagen über die Reaktion des SV auf Volumengaben treffen. Durch definierte Flüssigkeitsboli in regelmäßigen vorgegebenen zeitlichen Abständen können die SVV- und SV-Werte so beeinflusst werden, dass die kardiale Vorlast patientenabhängig und individuell optimiert werden kann (SVV < 10% und SV-Werte > 10% als Reaktion auf einen vorausgegangene Flüssigkeitsbolus). Übertragen auf die Grafik bedeutet dies, dass die individuelle Leistungskurve des Herzens auf dem Plateau der optimalen Herzleistung der Frank-Starling-Kurve gehalten werden kann (optimales HZV und optimale Gewebeperfusion).

Durch die ausschließliche Gabe von Volumen (200 ml kolloidale Flüssigkeit in zeitlich definierten Abständen) bei angezeigtem Bedarf, bzw. durch das zurückhaltende Therapieren mit Infusionen bei erwiesener Normovolämie, kann bei dem jeweiligen individuellen Patientenherzen eine optimale Anpassung der Volumentherapie erreicht und intraoperativ die Förderung eines ständig optimalen individuellen HZV ermöglicht werden **(19, 23, 52, 72, 75, 93, 94, 97)**. Die Aufrechterhaltung der Herzleistung auf dem Plateau der Frank-Starling-Kurve führt zu einer Optimierung der Sauerstoffversorgung des Gewebes und somit zur Prävention einer kritischen Sauerstoffschuld in der Gewebsperipherie.

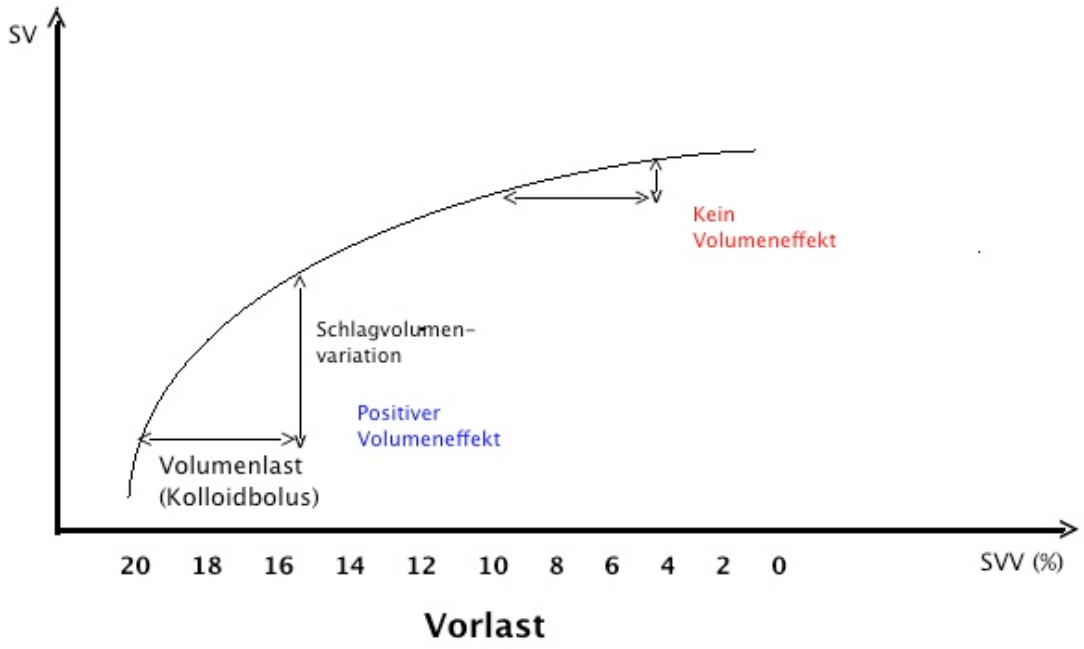

Abb. 2.4 Darstellung der „volume responsiveness" (= engl. Volumenreagibilität) anhand der SVV: ab einer SVV < 10% ist durch die Verabreichung von Flüssigkeit keine Optimierung der Herzförderleistung zu erreichen, bei einer SVV > 10% besteht beim Patienten ein Flüssigkeitsbedarf, der zeitnah ausgeglichen werden sollte.

3. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte Doppelblind-Pilotstudie, die am 25.08.2008 von der Ethikkommission der medizinischen Universität Rostock unter der Registriernummer A-51 2008 zugelassen wurde. Die Patienten erhielten keine finanzielle Entschädigung für ihre Teilnahme.

Teil I: Darstellung der Durchführbarkeits-Kriterien

3.1 Die Kriterien der Durchführbarkeit (engl. Feasibility)

Im Folgenden wird eine Auflistung von definierten Kriterien dargestellt, welche die Durchführbarkeit der Studie prüfen und mögliche Einschränkungen in der Umsetzung aufzeigen sollen.

3.1.1 Die Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der Pilotstudie wurden im Vorfeld Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die Einhaltung dieser Kriterien stellt eine obligatorische Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. Fraglich ist, ob die Ein- und Ausschlusskriterien verändert werden müssen, um mehr Patienten rekrutieren zu können oder eine bessere und homogene Vergleichbarkeit der Studiengruppen zu erreichen. Folgende Fragen sollten geklärt sein:

3.1.2 Das Krankheitsbild

Finden sich unter den Patienten der Klinik für Urologie der Universität Rostock genügend Hochrisiko Patienten (ASA 3 und 4) oder sollten auch Patienten weiterer Kliniken zur Teilnahme an der Studie gebeten werden (z.B. aus der Klinik für Abdominalchirurgie oder aus der Klinik für Orthopädie), um eine ausreichend hohe Anzahl an Probanden für die Studie zu gewinnen?

3.1.3 Rekrutierung der Patienten

Kann die Studienteilnahme von > 1 Patient/Woche realisiert werden, so dass die Studie in einem angemessenen Zeitraum bzw. bis zur ausreichenden Datensammlung abgeschlossen werden kann (beispielsweise innerhalb eines Jahres)? Zur besseren Übersicht wird ein Consort-Diagramm erstellt. Eine Hochrechnung ergibt, ob sich 80 % der benötigten Studienteilnehmer unter Einhaltung der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien in einem Jahr rekrutieren lassen

würden. Sollten weniger als 50 % der benötigten Teilnehmer in diesem Zeitraum an der Studie teilnehmen, müsste beispielsweise der Zeitraum der Datensammlung verlängert werden.

3.1.4 Die Compliance der behandelnden Anästhesisten

Bei einer Compliance (= Einhaltung der Regeln und Vorgaben des Studienprotokolls) von mindestens 80 % gilt das Studienprotokoll als erfolgreich umgesetzt. Bei einer Compliance von < 80 % sollten die Gründe dafür erörtert werden.

3.1.5 Der Einsatz des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems

Ist es mit Hilfe des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems der Firma Edwards Lifesciences möglich, eine bedarfsadaptierte und optimierte Flüssigkeitstherapie (basierend auf den Werten des SV und der SVV) so umzusetzen, wie es im Studienprotokoll vorgegeben ist? Kann durch die Daten des Systems die Flüssigkeitstherapie so gestaltet werden, dass die Herzleistung des Patienten auf dem Plateau der Frank-Starling-Kurve gehalten werden kann oder unterliegt das FloTrac/Vigileo Monitoring System zu vielen Einschränkungen?

3.1.6 Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten

Ist der Einsatz einer Study Nurse erforderlich oder ist der behandelnde Anästhesist in der Lage, die für die Studie erforderlichen Vorgänge neben seinem eigentlichen Arbeitsablauf zeitgerecht und dem Studienprotokoll korrekt folgend umzusetzen?

3.1.7 Das Intervall der Bolusgabe

Für die bedarfsadaptierte Verabreichung des Kolloid-Bolus wird ein Intervall von jeweils 10 Minuten gewählt. Ist es möglich, die notwendigen Interventionen innerhalb dieses Intervalles durchzuführen oder sollte dafür ein anderer Zeitabschnitt festgelegt werden?

3.1.8 Finanzielle Umsetzung

Welche zusätzliche finanzielle Belastung bedeutet die Umsetzung dieser Studie für die Klinik. Sind die eventuellen Mehrkosten, die möglicherweise auf die Klinik zukommen, vor dem Hintergrund der Studie gerechtfertigt? Werden die eventuellen Mehrkosten durch die zu erwartenden Einsparungen (verkürzte Liegedauer der Patienten, Senkung der postoperativen Komplikationsrate, weniger teure Komplikationen etc.) gerechtfertigt?

Teil II: Die Pilotstudie

3.2 Darstellung der primären und sekundären Endpunkte der Pilotstudie

Primäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer Komplikation
- Art und Anzahl der Komplikationen in der Gesamtpopulation
  Anzahl der Komplikationen pro Patient

Sekundäre Endpunkte:

- Hämodynamische Analyse - SV & SVV zu Beginn und am Ende der Operation
- Dauer der mechanischen Beatmung
- Verweildauer auf der Intensivstation
- "*Fit For Discharge-Score*"
- kumulativer TISS-Score
- maximaler SOFA-Score
- Flüssigkeitsbilanz im Verlauf der Operation

3.3 Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Hauptstudie

Die Einhaltung folgender Ein- und Ausschlusskriterien war eine obligatorische Voraussetzung für die Teilnahme der Patienten an der Pilotstudie. Sie waren nicht nur aus ethischen Gründen gefordert, sondern dienten auch zur besseren homogenen Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Hauptstudie

Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
ASA Status III oder IV (ASA: Erläuterung s.u.) geplante Anlage eines arteriellen Katheters zur invasiven und permanente Überwachung des arteriellen Blutdruckes Vorliegen eines Sinusrhythmus Anlage eines ZVK (= zentraler Venenkatheter zur Messung des zentralvenösen Druckes in mmHg) intraoperative mechanische Beatmung mit einem Tidalvolumen von > 7 ml/kg Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters (syn. Periduralkatheter → PDK) anschließend geplante postoperative Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (ITS)	Patienten unter 18 Jahre Patienten mit Herzrhythmusstörungen Patienten mit starkem Übergewicht (BMI > 40) Patienten, die nicht schriftlich in die Studie einwilligten

3.4 Definition der ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation (= American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification) ist eine übliche Methode der Anästhesiologie zur präoperativen Einteilung der Patienten in Risikogruppen. Der Umfang des perioperativen anästhesiologischen Therapiemanagements richtet sich u.a. nach dieser Einschätzung.

Allgemein gültige ASA-Klassifikation im klinischen Alltag [(2)]:

ASA 1: Normaler gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter Systemerkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung

ASA 4: Patient mit schwerer lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA 5: moribunder Patient, überlebt ohne Operation die nächsten 24 h nicht.

3.5 Das Patientenkollektiv

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie waren Patienten der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Rostock. Wegen des Auftretens von invasiven Blasenzellkarzinomen mussten sich die Patienten jeweils einer elektiven radikalen Zystektomie mit Harnableitung (Ileumconduit, Pouch oder Neoblase) unterziehen.

Die Patienten wurden jeweils 24 Stunden vor Beginn der Messungen von einem Anästhesisten umfangreich über die Studienbedingungen aufgeklärt. Sie gaben danach freiwillig ihre Zustimmung per Unterschrift auf einem eigens für die Studie entworfenen Aufklärungsbogen bekannt und konnten diese jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Per Zufallsprinzip wurden die Studienteilnehmer mit Hilfe von vorbereiteten Briefumschlägen, welche kurz nach Einleitung der Narkose am jeweiligen Tag der Operation geöffnet wurden, entweder der Kontrollgruppe oder der Interventionsgruppe zugeteilt. Der behandelnde Anästhesisten und die Patienten hatten im Vorfeld keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit.

Die Patienten, die der Kontrollgruppe angehörten, erhielten die klinisch übliche Standardtherapie. Der Vigileo Monitor war während der Operation in dieser Gruppe verdeckt - der behandelnde Anästhesist war gegenüber der SVV verblindet. Die hämodynamischen Werte wurden parallel zur späteren Datenauswertung auf einem Laptop gespeichert.

Die Patienten der Interventionsgruppe wurden zusätzlich zur Standardtherapie nach einem Algorithmus behandelt: Sie wurden zur Optimierung der Flüssigkeitstherapie intraoperativ bedarfsadaptiert zusätzlich mit Volumen therapiert. Im Rahmen der Studie definierten wir für die Schlagvolumenvariation ein „cut-off value“ (engl. Toleranzgrenze) von < 10 %. Niedrige SVV-Werte (< 10%) zeigten an, dass kein Flüssigkeitsbedarf vorlag. Folglich wurde in diesem Fall kein Kolloidbolus verabreicht. Hohe SVV-Werte (> 10 %) wiesen auf einen hohen Bedarf an Flüssigkeit hin, sodass dann dem jeweiligen Patienten in einem Intervall von 10 Minuten jeweils ein Kolloidbolus von 200 ml verabreicht wurde (Vgl. Abb. 2.4).

Postoperativ wurden die Patienten beider Studiengruppen planmäßig auf der Intensivstation weiter behandelt. Das Ende der Studie war durch folgende Kriterien definiert: Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus, am 28. postoperativen Tag des stationären Krankenhausaufenthaltes oder bei Versterben des Patienten. Im Rahmen dieser Studie kam es zu keinem Todesfall.

3.6 Der Ablauf der Standardtherapie und die Einleitung der Narkose

Die Einleitung der Narkose erfolgte bei den Patienten beider Gruppen auf die gleiche Weise. Um das Risiko der Aspiration von Mageninhalt während der Narkose und möglicherweise einer daraus resultierenden Aspirationspneumonie zu vermeiden, wird allgemein für feste Nahrung und Getränke eine präoperative Nüchternzeit von 6 Stunden empfohlen.

Für geringe Mengen klarer Flüssigkeit besteht aus demselben Grund eine Mindestkarenzzeit von 2 Stunden vor der Operation. In der klinischen Praxis bedeutet dies jedoch meist, dass die Patienten ab dem Vorabend der Operation nüchtern gelassen werden. Dies kann eine präoperative Nüchternzeit von ≥ 12 Stunden bedeuten und unter Umständen bereits präoperativ zu einer erheblichen Hypovolämie führen.

Nach dem Eintreffen der wachen und nüchternen Patienten im Einleitungsraum folgten die üblichen Vorbereitungen für das Standardmonitoring: Ein Pulsoxymeter zur Überwachung der Sauerstoffsättigung im Blut, die Anlage einer Blutdruckmanschette am Oberarm zur regelmäßigen Kontrolle des Blutdruckes und ein EKG-Monitoring zur kontinuierlichen Überwachung der Herzaktionen. Den Patienten wurden vom Anästhesisten oder der Anästhesieschwester präoperativ ein peripherer intravenöser Zugang zur Verabreichung von Infusionen und anderen Medikamenten angelegt. Standardmäßig verabreichte der jeweilige Anästhesist präoperativ eine kristalloide Infusion (Jonosteril, Ringer Lactat oder E 153). Es erfolgte danach die Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters (auch Periduralkatheter genannt → PDK) für die postoperative Schmerztherapie. Schließlich wurden die Patienten per Maske präoxygeniert und die Narkose in üblicher Dosierung mittels Propofol (Disoprivan® 2-2,5 mg/kg KG), Sufentanil (Sufenta® 0,3-0,6 µg/kg KG) und Rocuronium (Esmeron® 0,6-0,8 mg/kg KG) eingeleitet **(108)**. Danach erfolgte die Intubation der Trachea, um den Patienten während der gesamten Operation mit einem Tidalvolumen von > 7 ml/kg Körpergewicht volumenkontrolliert beatmen zu können.

Die Narkose wurde durch das Inhalationsanästhetikum Sevofluran und intermittierender Sufentanilgabe aufrechterhalten. In Narkose wurden schließlich ein Blasenkatheter, eine Ösophagussonde zur kontinuierlichen Überwachung der Körpertemperatur und ein zentralvenöser Katheter (meist V. jugularis interna bzw. V. subclavia) zur Überwachung des ZVD (Zentraler Venendruck) eingebracht. Die Patienten erhielten am Tag der Operation schließlich wie vorgesehen eine arterielle Kanüle zur kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung und für Blutgasanalysen. Für die Anlage der Kanüle wurde die A. radialis in Narkose steril punktiert. An diese Kanüle wurde bei den Patienten beider Studiengruppen schließlich auch der FloTrac-Sensor (Firma Edwards Lifesciences, Irvine, Ca, USA) angeschlossen und mit dem Vigileo Monitor (Software-Generation 1.14) verbunden. Die Erläuterung zur Funktion des Monitoring Systems folgt in Kapitel 3.6. Die Wärmezufuhr zur

Vermeidung einer Auskühlung der Patienten während der Operation erfolgte mittels elektrischer Luftwärmedecke (*Bair Hugger*®).

3.7 Das Flüssigkeitsmanagement der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten intraoperativ die übliche Volumentherapie nach klinischem Ermessen des jeweiligen Anästhesisten (kristalloide Infusionslösungen wie Jonosteril, Ringer Lactat oder E 153).

Bei den Patienten der Interventionsgruppe erfolgte ab dem Zeitpunkt des Hautschnittes (definiert als *Baseline*) zusätzlich zur Standardtherapie die zielgerichtete intraoperative individualisierte Flüssigkeitstherapie nach Werten des SV und der SVV. Laut Studienprotokoll war folgendes vorgesehen:

Ein Bolus wurde verabreicht, wenn die Werte der SVV > 10 % betrugen und/oder das SV um mehr als 10 % im Vergleich zum jeweiligen Vorwert der letzten SV-Messung (10 min Intervalle) zugenommen hatte. Unter diesen Voraussetzungen erhielten die Patienten der Interventionsgruppe in einem festgelegten Intervall von jeweils 10 Minuten einen kolloidalen Flüssigkeitsbolus von 200 ml (Voluven® = 6 % HAES 130/0,4).

Der Bolus wurde **nicht** verabreicht, wenn die Werte der SVV im jeweiligen Intervall < 10 % betrugen und/oder die Werte des SV weniger als 10 % im Vergleich zum gemessenen Vorwert zugenommen hatten.

Es war dann anzunehmen, dass das Plateau auf der Frank-Starling- Kurve erreicht und der Flüssigkeitsbedarf des Patienten gedeckt war (Vgl. S. 12, Abbildung 2.4). Damit waren die Voraussetzungen einer vermutlich adäquaten Vorlast für eine optimale individuelle Förderleistung des Herzens jeweils geschaffen.

Dieser Vorgang wurde alle 10 Minuten nach Prüfung der o.g. Werte durchgeführt bzw. auf diese Weise wiederholt, bis das Ende der Operation (Hautnaht) erreicht war.

Nach dem Erreichen der zugelassenen Höchstdosis von HAES (2-3 g/kg KG/Tag [9]) wurde, um dem Studienprotokoll Folge zu leisten, an Stelle dessen Gelatine (Gelafundin®) in gleicher Menge appliziert (ebenfalls jeweils 200 ml). Die Daten über den Zeitpunkt und die Menge der verabreichten kolloidalen Lösungen wurden handschriftlich in den angefertigte standardisierte Protokollbögen (CRF → Case Report Forms = von der Fa. Edwards vorgefertigte Formulare zur Datenprotokollierung für den Zeitraum während der OP und den nachfolgenden Aufenthalt

auf der Intensivstation) notiert. Auch das Auslassen der vorgesehenen Bolusgaben trotz Vorliegen der oben angegebenen Voraussetzungen wurde protokolliert.

3.8 Zusätzliche Datendokumentation in den Case Report Forms

- die Überwachung der elektrischen Herzaktivität durch Anlage eines EKG, über welches auch Herzfrequenz und Rhythmus, zur Dokumentation von Rhythmusstörungen oder ST-Streckenveränderungen etc. bestimmt werden
- die invasive Messungen des arteriellen Blutdrucks via peripherem arteriellen Zugang und die Berechnung des MAD (mittlerer arterieller Druck)
- die Registrierung der peripheren Sauerstoffsättigung S_pO_2 per Pulsoxymeter intermittierende arterielle BGA (Blutgasanalysen), um die arterielle
- Sauerstoffsättigung (S_aO_2) und Sauerstoffspannung (P_aO_2) den pH Wert, PCO_2, BE (Base Excess bzw. Basenüberschuss), $cHCO_3$-, sowie die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Lactat und die Blutglucose zu bestimmen
- Überwachung des ex- und inspiratorischen Atemvolumens, der darin enthaltenen Narkosegaskonzentrationen und des Atemminutenvolumens
- Einstellung des PEEP (Positiver endexspiratorischer Atemwegsdruck), der Beatmungsdrücke und des Atemzugvolumens (Tidalvolumen)
- Quantifizierung der Gesamtmenge der infundierten Flüssigkeit (Dokumentation der Ein- und Ausfuhr durch Protokollierung der Urinproduktion im Rahmen dieses operativen Eingriffes nicht möglich)
- Bestimmung des Zentrale Venendruck (ZVD) mit Hilfe eines Zentralvenenkatheters (ZVK)
- Kontinuierliche Messung der Körpertemperatur per Ösophagussonde
- Relaxometrie zur Abschätzung der Wirkung und Steuerung der Dosis der Muskelrelaxanzien mittels TOF-Guard (*Train of Four*), durch Stimulation der Nerven durch elektrische Impulse wird bei nachlassender Wirkung eine Muskelantwort hervorgerufen. Der TOF-Guard wird mittels zwei Elektroden häufig am Handgelenk (die Muskelantwort wird in den Fingern sichtbar) oder an der Stirn (die Muskelantwort wird am M. orbicularis oculi sichtbar) befestigt
- Einhaltung aller Ein- und Ausschlusskriterien
- Zeitpunkt der Unterschrift des Patienten auf dem Aufklärungsbogens (Datum und Uhrzeit der Unterschrift)
- physiologische Daten zu Beginn und am Ende der OP (Hf, MAD, SpO_2, ZVD, Hb)
- zusätzliche Angaben zu SV und SVV nur bei der Interventionsgruppe
- präoperative laborchemische Werte (Kreatinin, Hb, Quick Wert, Thrombozyten)

- Datum und Uhrzeit des OP-Beginns (Hautschnitt) und Dauer der Operation in Minuten bis zum Vernähen der Wunde
- Beatmungssituation des Patienten zu Beginn und am Ende der OP (volumenkontrollierte Beatmung, Tidalvolumen, PEEP, Atemfrequenz)
- Evtl. Zufuhr von Katecholaminen (Medikament und Dosis) zu Beginn und am Ende der OP
- Flüssigkeitsbilanz
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Minuten
- Dauer der maschinellen Beatmung in Minuten
- SOFA-Klassifikation (Vgl. Kapitel 4.7)
- TISS-28-Klassifikation (Vgl. Kapitel 4.6)
- Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus in Tagen
- Zeitpunkt "*Fit For Discharge*" (Zeitpunkt der Verlegungsfähigkeit, richtet sich nach Spontanatmung, O_2-Bedarf, venöse Sauerstoffsättigung, RR und Temperatur, Vgl. Kapitel 4.5)
- Art und Anzahl der Komplikationen und Grund der Entlassung aus der Studie (z.B. Tod des Patienten, Tag 28 überschritten, Entlassung aus dem Krankenhaus usw.)

3.9 Einführung in die Funktion des FloTrac/Vigileo-Systems

Das FloTrac/Vigileo-System dient dem kontinuierlichen minimalinvasiven erweiterten hämodynamischen Monitoring von HZV, SV und SVV. Die Werte werden über eine kontinuierliche Pulskonturanalyse der arteriellen Druckkurve bestimmt. Die Firma Edwards Lifesciences, Irvine, USA hat freundlicherweise diese Studie unterstützt und drei FloTrac/Vigileo-Systeme, einen Laptop zur Sicherung der gemessenen Daten und eigens für die Studie angefertigte standardisierte Protokollbögen (CRF) für die schriftlichen Erfassung der intraoperativ und postoperativ gesammelten Patientendaten zur Verfügung gestellt.

3.9.1 Der FloTrac Sensor – das physikalische Messelement

Der FloTrac Sensor wurde in Narkose jeweils auf Herzhöhe des Patienten angebracht und an den bereits vorhandenen peripheren intraarteriellen Katheter, welcher der kontinuierlichen Blutdruckmessung dient, angeschlossen.

Abb. 3.1 FloTrac Sensor (31) *ist ein modifizierter Druckwandler. Er misst zusammen mit dem Vigileo Monitor das HZV in Echtzeit. Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA*

3.9.2 Der Vigileo – Monitor und Einheit zur Datenauswertung

Nach Eingabe der biometrischen Patientendaten in den Vigileo Monitor (Fa. Edwards) wurde dieser mit dem FloTrac-Sensor durch ein spezifisches Kabel verbunden.

Abb. 3.2 Vigileo Monitor (31) *zur Überwachung der hämodynamischen Variablen. Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA*

Die HZV-, SV- und SVV-Werte waren anschließend auf dem Vigileo Monitor wahlweise als fortlaufende Kurven oder als Tabellen dargestellt und gespeichert. So konnten bei den Patienten der Interventionsgruppe zurückliegende Daten im weiteren Verlauf der Operation noch einmal aufgerufen werden.

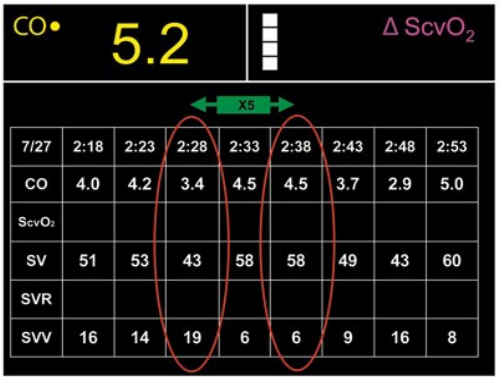

Abb. 3.3 Beispieldaten auf dem Bildschirm des Vigileo Monitor der Firma Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA **(29)**

Zu Studienzwecken wurden die Messergebnisse zusätzlich auf einem mit dem Vigileo Monitor verbundenen Laptop gespeichert. Die Daten erschienen dort im Data Logger als Excel Tabellen.

3.9.3 Erläuterung des physikalischen Messprinzips und des Algorithmus

Der FloTrac Sensor hat die Funktion eines modifizierten Druckwandlers. Er dient zur Bestimmung des Blutflusses aus der arteriellen Druckkurve durch einen Algorithmus und unter Einbeziehung der individuellen biometrischen Patientendaten (Alter, Gewicht, Geschlecht und Körpergröße). Dieser dem zu Grunde liegende Algorithmus bezieht sich darauf, dass die Blutdruckamplitude, also die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, proportional zum Schlagvolumen und umgekehrt proportional zur Gefäßcompliance ist. Unter der Bedingung, dass kein Pulsdefizit besteht, misst der Sensor intraarteriell in der A. radialis die Pulsfrequenz (PF), welche in diesem Falle der Herzfrequenz entspricht, und multipliziert sie mit dem gemessenen SV, um das HZV zu erhalten (HZV = PF x SV). Ein Nullabgleich (Kalibration gegen Atmosphärendruck) ist laut Angaben des Herstellers nur einmal zu Beginn der Messungen notwendig. Im weiteren Verlauf analysiert der FloTrac Sensor 100 mal pro Sekunde über einen Zeitraum von 20 Sekunden die Wellenform des arteriellen Blutdrucks und berechnet aus diesen 2000 Messdaten die Standardabweichung des Blutdrucks (σAP in mmHg). Eine Autokalibration erfolgt alle 20 Sekunden von selbst und ermöglicht korrekte und genaue Messergebnisse (Autokalibrierung auf der Form der Druckkurve basierend). Zur ständigen Neubewertung der Daten wird die Standardabweichung mit dem Umrechnungsfaktor Khi (χ) multipliziert.

Khi steht für die Auswirkung des Gefäßtonus auf die Blutdruckamplitude und wird aus Widerstand und Compliance berechnet. Khi wird alle 60 Sekunden automatisch aktualisiert.

Die individuellen biometrischen Daten des jeweiligen Patienten sind in Khi einbezogen. Alter, Körpergröße und Geschlecht korrelieren mit dem Aortendurchmesser und dieser wiederum mit der Gefäßcompliance [10, 11]. Multipliziert man Khi mit der Standardabweichung σAP (in mmHg) ergibt sich das HZV in ml (HZV = PF x (χ x σAP)). Durch Schiefe und Wölbung der arteriellen Druckkurve (Symmetrie und Kurtosis) kann man auf die Gefäßcompliance zurück schließen. Eine hohe Wölbung bedeutet einen schnellen Anstieg des Pulsdruckes und korreliert mit der Compliance der großen Gefäße (hoher Kurtosiswert = niedrige Compliance). Eine geringe Wölbung (niedriger Kurtosiswert) weist auf eine hohe Compliance durch verringerten Gefäßtonus hin. Eine erhöhte Schiefe kann durch Darstellung des systolischen Gefäßwiderstands auf eine Vasokonstriktion hinweisen. Auch Schiefe und Wölbung gehen in den Faktor Khi ein.

3.9.4 Die gültige Interpretation der Schlagvolumenvariation durch das FloTrac/Vigileo-System

Niedrige Schlagvolumenvariationen spiegeln gleichbleibend hohe Schlagvolumina wieder und bedeuten, dass kein therapiebedürftiger Volumenmangel vorliegt. In unserer Studie definierten wir im Einklang mit der Literatur einen SVV-Wert < 10% und Schlagvolumina, welche sich um nicht mehr als 10 % zum Vorwert steigerten, als physiologisch bzw. nicht therapiebedürftig [72, 75, 62, 81, 93]. Wenn man die SVV-Werte mit der Frank-Starling-Kurve (Erläuterung des Frank-Starling-Mechanismus s.u.) korreliert, welche anschaulich den Zusammenhang zwischen Vorlast/Myokardvordehnung und Inotropie (Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels) beschreibt, bedeuten niedrige SVV-Werte, dass der flache Abschnitt der Kurve erreicht ist (Vgl. Abb. 2.4).

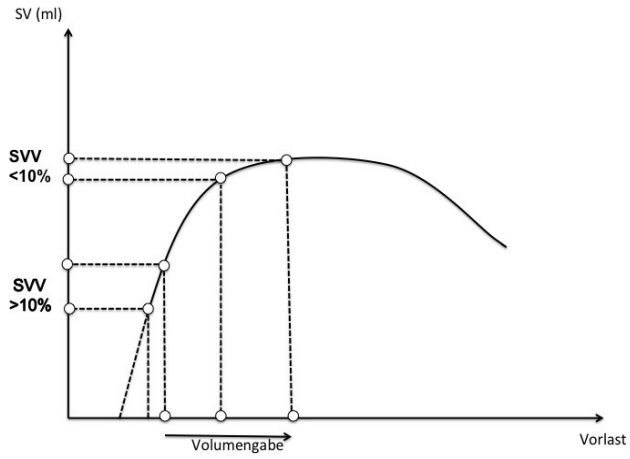

Abb. 3.4 Die Bedeutung der Schlagvolumenvariation bezogen auf die Frank-Starling-Kurve

Die Verabreichung zusätzlicher Infusionen würde bei einem Patienten mit diesen Werten voraussichtlich keinen wesentlichen Anstieg des HZV bzw. keine signifikante Volumenantwort hervorrufen, da eine optimale Vorlast erreicht ist. Eine hohe Schlagvolumenvariation (> 10 %), bzw. ein niedriges Schlagvolumen, welches sich um mehr als 10% zum Vorwert steigern lässt, weisen auf einen therapiebedürftigen Volumenmangel hin. Hohe SVV-Werte befinden sich auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve und bedeuten, dass bei Verabreichung von Infusionen eine signifikante Steigerung der Auswurfleistung des Herzens zu erwarten ist, bis der flache Abschnitt der Frank-Starling-Kurve wieder erreicht ist und die Verabreichung von weiterem Volumen zu keinem signifikanten Anstieg des HZV mehr führen wird (Herstellung eines optimalen Volumenstatus) [19, 72]. SVV-Werte > 10 % definierten wir daher als volumenbedürftigen Kreislaufzustand. Ein darauf folgender Abfall der SVV auf < 10 % wurde als positive Volumenantwort gewertet. Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass hohe SVV-Werte unter den oben genannten Voraussetzungen und Einschränkungen auf einen hohen Bedarf an Flüssigkeit, kleine SVV-Werte hingegen auf einen niedrigen Bedarf an Flüssigkeit bzw. keinen Bedarf hinweisen. Die Schlagvolumenvarianz dient bei maschinell beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus bzw. Herzschrittmacher als aktueller und auch vorausschauender linksventrikulärer Vorlastparameter und Indikator für eine voraussichtliche Volumenantwort des Patienten auf die Flüssigkeitstherapie [42]. Wie bereits in diversen Studien nachgewiesen kann mit Hilfe der Interpretation der SVV bei maschinell beatmeten Patienten nicht nur eine Volumenantwort auf einen Flüssigkeitsbolus vorausgesagt sondern auch Vorlaständerungen schnell erkannt werden [20, 21, 22, 23, 42].

3.10 Das Ende der Studie

Es gab laut Studienprotokoll keine definierten Abbruchkriterien der Messung bezogen auf eine bestimmte applizierte Flüssigkeitsmenge. Zusätzlich zu den kolloidalen Lösungen erhielten alle Patienten beider Gruppen durch den Anästhesisten die üblichen Erhaltungsinfusion mit kristalloiden Lösungen und, falls dies aus klinischen Gesichtspunkten erforderlich war, Erythrozytenkonzentrate, FFP (Fresh Frozen Plasma) und eine Therapie mit Katecholaminen. Betrug der mittlere arterielle Druck (MAD → berechnet aus diastolischem und systolischem Blutdruck) weniger als 65 mmHg, wurde Noradrenalin nach Bedarf infundiert. Intermittierend wurde der Hb-Wert der Patienten überwacht (BGA) und bei einem Hb-Wert von < 5,0 mmol/l eine entsprechende Bluttransfusion eingeleitet (Erythrozytenkonzentrate).

Der Flüssigkeitsverlust durch Blutung und Diurese wurde soweit möglich anhand des Absaugvolumens und der Füllung des Blasenkatheters gemessen und in den Akten ebenfalls dokumentiert.

Die Extubation nach der Operation erfolgte in fast allen Fällen auf der Intensivstation bei stabilen normotonen Kreislaufverhältnissen am wachen, spontan atmenden und normothermen Patienten. Eine postoperative Analgesie bzw. längere Nachbeatmung wurde bei Bedarf gewährleistet. Bei beiden Gruppen wurden postoperativ während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. bis einschließlich zum Tag 28 des stationären Aufenthaltes oder Exitus des Patienten weiterhin die o.g. Daten in den CRF dokumentiert.

3.11 Statistische Methoden

Die Analyse der statistischen Daten erfolgte mit Hilfe der Software R, Version 2.8.1. Es handelt sich dabei um eine Open Source Software zur statistischen Datenanalyse. Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse wurden mit Hilfe von Excel erstellt (Version Microsoft Excel für Mac 2011). Die Vergleiche der Mittelwerte zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgte für normalverteilte Stichproben mittels *T-Tests*. Bei Nicht-Normalverteilungen der Messwerte wurden neben dem Median auch die Minimal- und Maximalwerte bestimmt. Der *Mann-Whitney-U-Test*, ein parameterfreier Test, der bei Nicht-Normalverteilungen angewandt wird, diente zur Prüfung des Signifikanzniveaus. Der *Exakte Test nach Fisher* wurde bei kleinen Stichproben qualitativer Merkmale (Häufigkeiten) eingesetzt. Ein Wert $p \leq 0{,}05$ galt als signifikant.

4. Ergebnisse

Teil I: Die Analyse der Durchführbarkeits-Kriterien

4.1.1 Die Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Hauptstudie wurden gewählt, um in ethisch vertretbarer Weise eine möglichst große Anzahl an Teilnehmern für die Studie zu gewinnen. Durch die randomisierte Zuteilung in beide Studiengruppen sollte ein homogenes Verteilungsmuster und somit eine gute Vergleichbarkeit der gewonnen Daten entstehen. Es gab zwei Kriterien zu den biometrischen Patientendaten. Ein Ausschlusskriterium war die Teilnahme an der Studie vor dem 18. Lebensjahr. Der jüngste Teilnehmer war 48 Jahre alt, der älteste Teilnehmer hingegen 87 Jahre. Das ergibt einen Altersunterschied von ca. 40 Jahren. Auch bezüglich des Körpergewichtes wurde ein Ausschlusskriterium gewählt (ausgeschlossen waren Patienten mit einem BMI > 40). Das maximale Gewicht der Studienteilnehmer betrug 118 kg, das minimale Gewicht betrug 50 kg – ein Unterschied von ca. 70 kg.

4.1.2 Das Krankheitsbild

Das Harnblasenkarzinom zählt zu den häufigen Krebserkrankungen in Deutschland. Jedes Jahr erkranken ca. 25.000 Menschen daran. In ca. 30 % der Fälle (v.a. bei therapierefraktärem invasivem Blasenzellkarzinom) wird eine radikale Zystektomie durchgeführt. In der Klinik für Urologie der Universität Rostock kommt es zu ca. 70 radikalen Zystektomien pro Jahr [117].

4.1.3 Die Rekrutierung der Patienten

51 Patienten wurden im Zeitraum von Oktober 2008 bis November 2009 rekrutiert. Diese Patienten schienen zunächst alle Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen. Sie zeigten sich nach einer umfangreichen Aufklärung über die Studie mit ihrer Teilnahme einverstanden und dokumentierten dies auf den dafür vorgesehenen Bögen mit ihrer Unterschrift.

16 Patienten wurden randomisiert der Kontrollgruppe zugeteilt. 17 Patienten waren auf diesem Weg der Interventionsgruppe zugeordnet. 18 Patienten schieden aus unterschiedlichen Gründen wieder aus – die meisten bereits präoperativ. D.h. dass in diesem Zeitraum die Studienteilnahme von 1 Patient/Woche realisiert wurde. Letztlich konnten innerhalb eines Jahres ca. 65 % der Daten für die Studienanalyse verwertet werden (Vgl. Abb. 4.9).

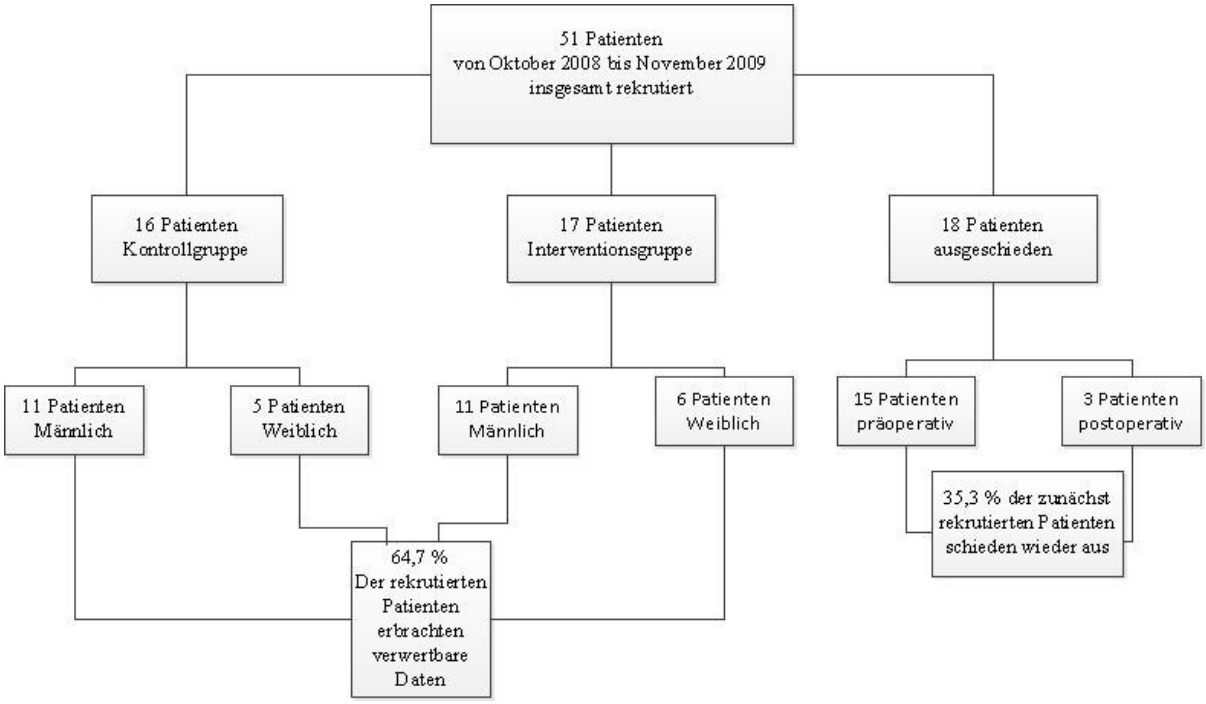

Abb. 4.1 Consort Diagramm zur Darstellung der Rekrutierung der Patienten

Die Gründe für das Ausscheiden der zunächst rekrutierten Patienten waren vielfältig: vier der Patienten zogen ihr Einverständnis jeweils ohne Angaben von Gründen vor der Operation zurück, ein Patient/in lehnte die Operation gänzlich ab und acht Patienten wurden letztlich nicht in die Risikogruppen ASA 3 und ASA 4 eingestuft. Bei zwei Patienten führte ein inkorrektes Ausfüllen der CRF durch das Studienpersonal zu einem Ausschluss von der Studie. Eine genaue Übersicht dazu bietet die Abbildung 4.2.

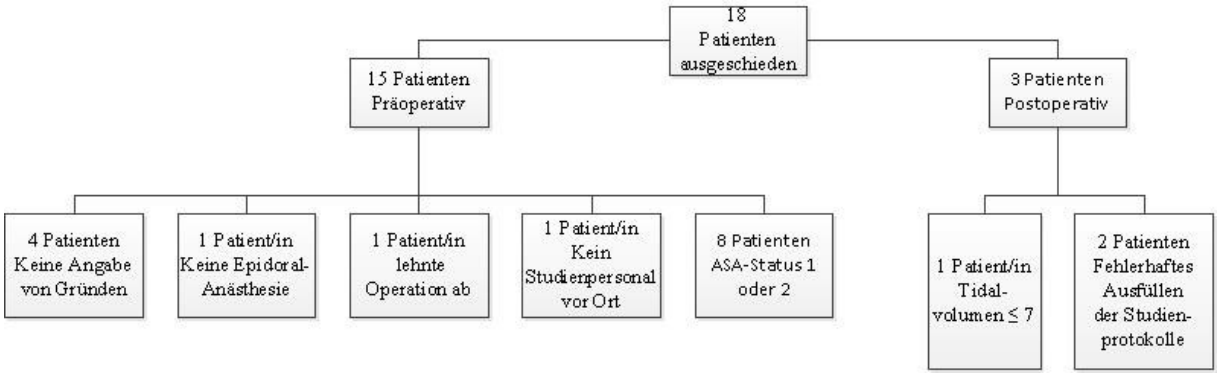

Abb. 4.2 Consort Diagramm zur Darstellung der Gründe für das Ausscheiden einiger der zunächst rekrutierten Patienten

4.1.4 Die Compliance der behandelnden Anästhesisten

In 87 % der Fälle wurde der vorgeschriebene Therapiealgorithmus eingehalten und der geforderte Bolus jeweils verabreicht. In 13 % der Fälle wurde kein Bolus verabreicht, obwohl dieser laut Algorithmus zu diesem Zeitpunkt erforderlich gewesen wäre. Das Auslassen des geforderten Bolus im jeweiligen Intervall geschah ausschließlich auf Anordnung des behandelnden Anästhesisten. Die Begründungen des jeweiligen Anästhesisten dafür waren die Gefahr einer Ausbildung eines Ödems durch Flüssigkeitsüberladung des Patienten oder wenn andere Maßnahmen zu diesem Zeitpunkt Vorrang hatten.

4.1.5 Der Einsatz des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems

Für die Umsetzung der bedarfsadaptierten intensivierten Flüssigkeitstherapie wurde das FloTrac/Vigileo Monitoring Systems der Fa. Edwards Lifesciences gewählt. In allen Fällen der Datensammlung gelang die korrekte Anlage des Systems am Patienten, sowie die Nutzung nach Bedienungsanleitung. Es fielen bei dem System während der Datenerhebung keine technischen Mängel auf.

Das intraoperative Flüssigkeitsmanagement der Interventionsgruppe basierte auf den Daten (SV, SVV und HZV), die das System kontinuierlich auf dem Monitor angezeigte. Während der Operation eines Patienten der Kontrollgruppe war der Vigileo Monitor jeweils abgedeckt. Der behandelnde Anästhesist konnte die SV, SVV und HZV Daten nicht einsehen.

4.1.6 Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten

Bei Bedarf wurden die Kolloidboli durch die Doktorandin in einem Intervall von jeweils 10 Minuten verabreicht. Die Infusion des Bolus erfolgte mit Hilfe einer 50 ml Perfusorspritze, welche jeweils vier mal nachgefüllt wurde, sodass der Patient einen Bolus von insgesamt 200 ml erhielt. Die Spritze war über einen Dreiwegehahn mit dem Infusionssystem verbunden, mit welchem die Standardtherapie (Ringer Lactat) durchgeführt wurde. Die beiden Infusionslösungen wurden somit stets parallel verabreicht. Die handschriftliche Protokollierung der Daten erfolgte ebenfalls durch die Doktorandin während der Operation. Der diensthabende Anästhesist war während der ganzen Zeit mit den üblichen Aufgaben seines Arbeitsablaufes beschäftigt (Stabilisierung der Vitalparameter des Patienten, therapeutische Interventionen je nach Bedarf, Verabreichung von Medikamenten wie beispielsweise Katecholaminen, Anfertigung des Anästhesieprotokolls etc.).

4.1.7 Das Intervall der Bolusgabe

Für die bedarfsadaptierte Bolusgabe wurde vor Beginn der Studie ein Intervall von jeweils 10 Minuten gewählt. Die Verabreichung des Bolus dauerte ca. 5 Minuten. Für die Dokumentation der Daten wurden ebenfalls ca. 5 Minuten benötigt. Das Intervall von 10 Minuten war demnach komplett mit Interventionen ausgefüllt und erforderte eine eigene Person.

4.1.8 Die finanzielle Umsetzung der Studie

Die zur Durchführung der Studie benötigten Mittel wurden von der Fa. Edwards zur Verfügung gestellt (2 FloTrac/Vigileo Monitoring Systeme, d.h. 2 Vigileo Monitore und letztlich 33 Flo Trac-Sensoren, ein Laptop, vorbereitete Protokollbögen). Die Klinik für Urologie trug freundlicherweise die Kosten für die zusätzliche Flüssigkeitstherapie in der Interventionsgruppe.

Im Rahmen einer kurzen Kosten-/Nutzen-Analyse sollen der finanzielle Aufwand bzw. die möglichen Einsparungen dargestellt werden, die bei einer grundsätzliche Anschaffung und Nutzung im Klinikalltag anfallen würden:

Laut Information des Herstellers kostet ein Vigileo Monitor 8.250 € (Listenpreis). Während der Monitor wiederverwendbar ist, eignet sich der FloTrac Sensor nur für den Einmalgebrauch. Laut Firmenangaben betragen die kosten 165 € pro Stück. Für die operative Versorgung von 70 Patienten im Jahr müssten 2 Vigileo Monitore und 70 Flo Trac Seonsoren von der Klinik zur Verfügung gestellt werden. Dies würde zu einer zusätzlichen finanziellen Belastung von insgesamt 28.050 € führen. Im Folgejahr müsste man nur die Flo Trac-Sensoren, nicht aber die Vigileo Monitore nachkaufen. Währen die Patienten der Kontrollgruppe nach durchschnittlich 2 Tagen die Intensivstation verlassen konnten, wurden die Patienten der Interventionsgruppe nach durchschnittlich nur einem Tag verlegt. Durchschnittlich 252.000 € könnten durch Einsparungen von Ressourcen (reduzierte Liegedauer auf der ITS und reduzierter Pflegeaufwand) jährlich durch das Krankenhaus eingespart werden. Trotz Ausgaben für die Anschaffung der Flo Trac-Sensoren und der Vigileo Monitore würde sich dies für das Krankenhaus bereits im ersten Jahr der Anschaffung finanziell lohnen (252.000 € - 28.050 € = + 223.950 €). Hinzu kämen die Kosten für die jeweilige Infusionslösung, die zur intensivierten Flüssigkeitstherapie ausgewählt wird.

Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurden 2 Vigileo Monitore und 33 Flo Trac-Sensoren benötigt (16.500 € + 5445 € = 21.945). Die intensivierte Flüssigkeitstherapie führte in der Interventionsgruppe zu einer verkürzten Liegedauer auf der Intensivstation (Interventionsgruppe 1 Tag vs. Kontrollgruppe 2 Tage). Durch die verkürzte Liegedauer und den reduzierten Pflegeaufwand ließ sich bei den insgesamt 17 Patienten der

Interventionsgruppe eine Summe von rund 59.500 € einsparen. Verrechnet man den Werte des Flo Trac/Vigileo Monitoring Systems (das in diesem Falle freundlicherweise von der Fa. Edwards zur Verfügung gestellt wurde), bliebe dem Krankenhaus noch immer eine Ersparnis von 37.555 € für diese Pilotstudie. Eine detaillierte Kosten-/Nutzen-Analyse wird im Kapitel 5.6 („Die finanzielle Umsetzung“) diskutiert.

Teil II: Auswertung der primären und sekundären Endpunkte der Pilotstudie

4.2 Darstellung der biometrischen Daten des Patientenkollektivs

An der Pilotstudie nahmen insgesamt 33 Patienten teil. In der Kontrollgruppe befanden sich insgesamt 16 Patienten/-innen (m = 11, w = 5). Zur Interventionsgruppe zählten insgesamt 17 Patienten/-innen (m = 11, w = 6). Dies ergab bzgl. beider Geschlechter eine homogene Gruppenzusammensetzung (p = 1).

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe wurden allesamt mit dem Status ASA 3 klassifiziert. In der Interventionsgruppe erhielten 15 Patienten den Status ASA 3 und zwei der Patienten den Status ASA 4 (p = 0,49).

Die Patienten litten an verschiedenen chronischen Grunderkrankungen (arterieller Hypertonus, rheumatischen Erkrankungen, Krebserkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Asthma bronchiale etc., Vgl. Abb. 4.3). In der Kontrollgruppe traten unter den 16 Patienten insgesamt 69 verschiedene chronische Krankheiten auf. In der Interventionsgruppe waren es bei 17 Patienten insgesamt 66 verschiedene chronische Begleiterkrankungen (p = 0,071 – 1,0).

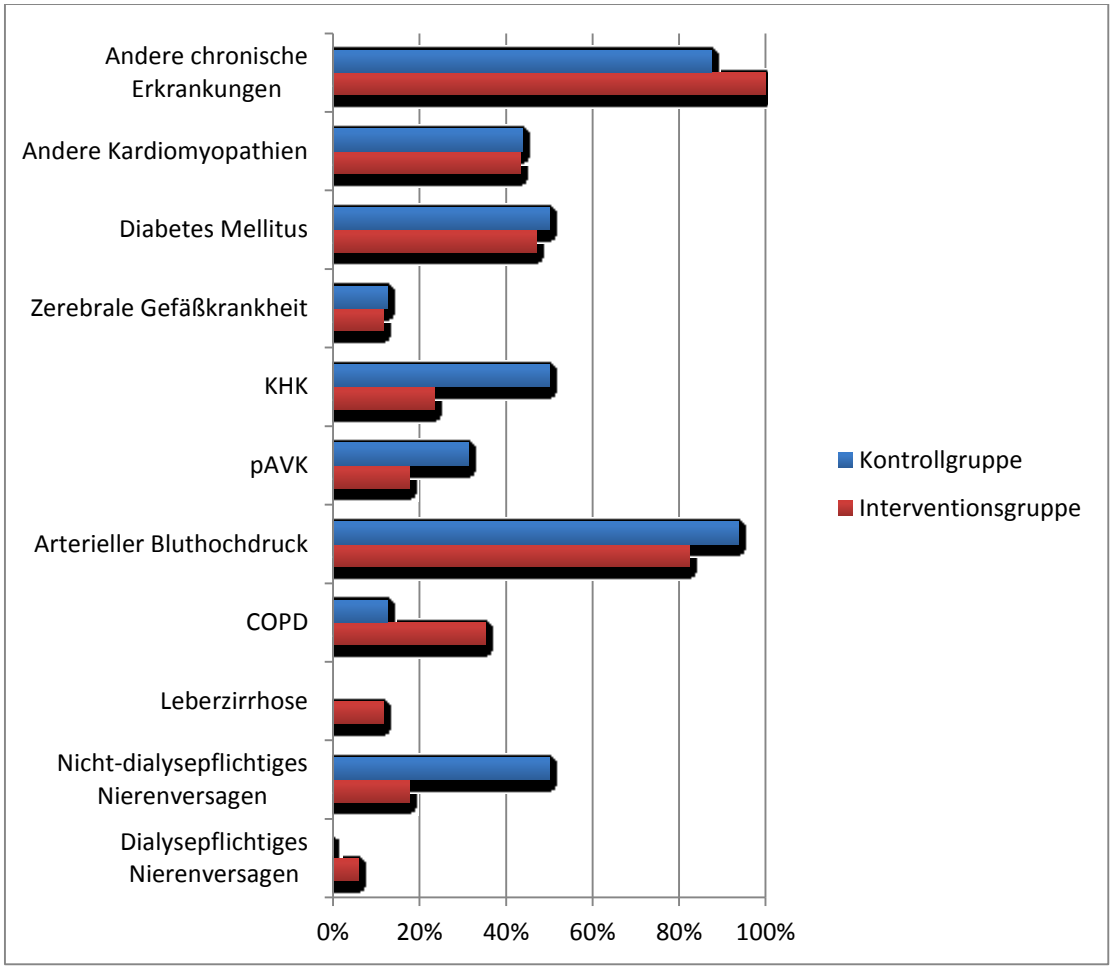

Abb. 4.3 Die Verteilung chronischer Erkrankungen im Patientenkollektiv

** andere chronische Erkrankungen (z.B.: Rheumatische Erkrankungen, Krebserkrankungen, chronische entzündliche Darmerkrankungen, Asthma bronchiale, HIV und weitere Infektionen, Alkoholismus etc.)*

Die behandelten Patienten waren 48 bis 87 Jahre alt. Trotz randomisierter Zuteilung der Patienten zu den beiden Studiengruppen waren die Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt ca. 10 Jahre älter als die Patienten der Interventionsgruppe (77 Jahre vs. 68 Jahre → p = **0,0026** **). Somit waren die Patienten der Kontrollgruppe zwar insgesamt älter, die Teilnehmer der Interventionsgruppe jedoch durchschnittlich mit mehr Risiken durch Begleiterkrankungen behaftet.

Bei der Auswertung der präoperativen laborklinischen Daten zeigte sich bzgl. des präoperativen Hämoglobinwertes ein signifikanter Unterschied (Vgl. Tabelle 2 → **p = 0,02** *). Die Hämoglobinwerte beider Gruppen lagen im unteren Normbereich bzw. außerhalb der Normwerte für Männer und Frauen und somit im anämischen Bereich (Normwerte m: 14–18 g/dl bzw. w: 12–16 g/dl).

Tabelle 2: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der präoperativen physiologischen und laborklinischen Werte der Probanden

	Kontrollgruppe (n = 16) M ± SD	Interventionsgruppe (n = 17) M ± SD	p-Wert
IBP sys (mmHg)	139 ± 21	138 ± 23	p = 0,86
IBP dia (mmHg)	72 ±13	77 ± 16	p = 0,32
Hf (1/min)	74 ± 13	70 ±11	p = 0,40
Serumkreatinin (µmol/l)	132 ± 47	113 ± 37	p = 0,21
Hb (g/dl)	**11 ± 2**	**12,5 ± 2**	**p = 0,02 ***
Thromboplastinzeit (TPZ %)	100 ± 9	94 ± 30	p = 0,43
Thrombozyten (10^3/ml)	326 ± 318	263 ± 80	p = 0,16
Größe (cm)	170 ± 8,5	168 ± 9,5	p = 0,73
Gewicht (kg)	82 ± 13	85 ± 18	p = 0,55

Abkürzungen: IBP (invasive blood pressure), sys = systolischer Blutdruck, IBP (invasive blood pressure) dia = diastolischer Blutdruck, Hf = Herzfrequenz, Hb = Hämoglobin – alle Werte dieser Tabelle gerundet.

Postoperativ wurden die o.g. Werte erneut miteinander verglichen. Es stellte sich nirgendwo ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Kontroll- und der Interventionsgruppe dar. Auch die Messung der durchschnittlichen Hämoglobinwerte ergab beim Vergleich beider Studiengruppen postoperativ keine signifikant unterschiedlichen Werte mehr (Kontrollgruppe: 9,8 g/dl vs. Interventionsgruppe: 9,3 g/dl, p = 0,237).

4.3 Die postoperative Komplikationsrate

4.3.1 Anteil der Patienten mit mindestens einer postoperativen Komplikation

In der Interventionsgruppe traten tendenziell deutlich weniger Komplikationen auf, als bei den Patienten der Kontrollgruppe (12 % vs. 44 %, p = 0,057). Bei 88 % der Patienten der Interventionsgruppe trat nicht eine einzige Komplikation auf.

4.3.2 Art und Anzahl der Komplikationen in der Gesamtpopulation

Das Auftreten von Pneumonien, Infektionen des Urogenitaltraktes, abdominellen Infektionen, Infektionen des ZVK, Wundinfektionen und Koagulopathien etc. wurden als postoperative Komplikationen definiert. Die Summe der Infektionen war in der Kontrollgruppe signifikant höher, als in der Interventionsgruppe (31 % vs. 0 %, **p = 0,018 ***).

In der Kontrollgruppe kam es v.a. zum Auftreten von Wundinfektionen (19 %). Unter den Patienten der Interventionsgruppe litt hingegen niemand postoperativ an einer Infektion (Vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Art und Anteil der Komplikationen unter den Studienteilnehmern

Art der Komplikation	*Kontrollgruppe (n = 16)*	*Interventionsgruppe (n = 17)*	*p-Wert*
Pneumonie	6 %	0 %	0,49
Infektion Urogenitaltrakt	13 %	0 %	0,23
Wundinfektion	19 %	0 %	0,10
Summe aller Infektionen	31 %	0 %	**0,018 ***
Koagulopathie	0 %	5,9 %	1,0
Andere Komplikationen	19 %	11,8 %	0,66

4.3.3 Anzahl der Komplikationen pro Patient

Ein weiterer primärer Endpunkt der Pilotstudie war die Untersuchung der Anzahl der postoperativen Komplikationen pro Patient und der diesbezügliche Vergleich beider Studiengruppen. Unter den Patienten der Kontrollgruppe traten pro Patient tendenziell mehr Komplikationen auf, als es bei den Patienten der Interventionsgruppe der Fall war (Mittelwert der Kontrollgruppe 0,56 ± SD 0,73 vs. Mittelwert der Interventionsgruppe 0,18 ± SD 0,53, p = 0,094, Vgl. Abb. 4.2).

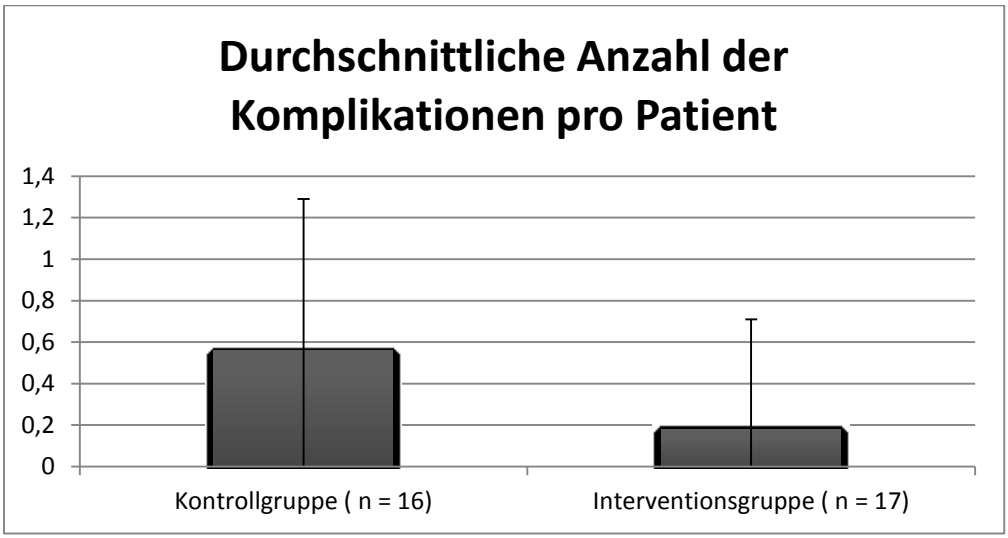

Abb. 4.4 Anzahl der Komplikationen pro Patient bei Kontrollgruppe und Interventionsgruppe

4.4 Die Hämodynamische Analyse der Pilotendaten

Die hämodynamischen Messergebnisse wurden als elektronische Dateien aufgezeichnet. Bei deren Auswertung fiel auf, dass zwei der 33 Patientendatensätze nicht verwertbar waren: Einer der elektronischen Patientendatensätze war beschädigt und konnte nicht auf dem PC geöffnet werden. Eine weitere Datei wurde auf dem Laptop unvollständig gespeichert. Der Datensatz konnte somit nicht in die Auswertung eingehen. Es blieben daher für die Analyse der hämodynamischen Messergebnisse lediglich 31 Patientendatensätze übrig (Kontrollgruppe = 15 Patientendatensätze, Interventionsgruppe = 16 Patientendatensätze).

Die Werte des Schlagvolumens und der Schlagvolumenvariation wurden mit Hilfe des Flo/Trac-Vigileo Monitoring Systems intraoperativ kontinuierlich gemessen und auf dem Laptop gleichzeitig gespeichert. Nach der Auswertung der Daten beider Studiengruppen wurden die Medianwerte zu sechs verschiedenen Zeitpunkten einander vergleichend gegenübergestellt. Der erste Zeitpunkt der Datenauswertung waren die Messwerte beim Hautschnitt (*Baseline* = Messzeitpunkt 1). Jeweils 10 Minuten und 30 Minuten nach Beginn der Operation wurden Messwerte des Schlagvolumens und der Schlagvolumenvariation der beiden Studiengruppen erneut miteinander verglichen (Messzeitpunkte 2 und 3). 30 Minuten vor dem Ende der Operation, 10 Minuten vor dem Ende der Operation und in den letzten 3 Minuten der OP wurden die Messwerte der beiden Studiengruppen erneut einander vergleichend gegenüber gestellt (Messzeitpunkte 4, 5 und 6; Vgl. Abb. 4.5 und 4.6).

4.4.1 Die Entwicklung des Schlagvolumens im Verlauf der Operation

Bei der Kontrollgruppe nahm das durchschnittliche Schlagvolumen im Verlauf der Operation in der Tendenz ab. Bei der Interventionsgruppe nahm das Schlagvolumen während der Operation durch die intensivierte Flüssigkeitstherapie tendenziell leicht zu. Es kam beim Vergleich der Werte der beiden Studiengruppen jedoch **nicht** zu **signifikanten** Unterschieden. Die p-Werte variierten jeweils von 0,79 bis 0,15.

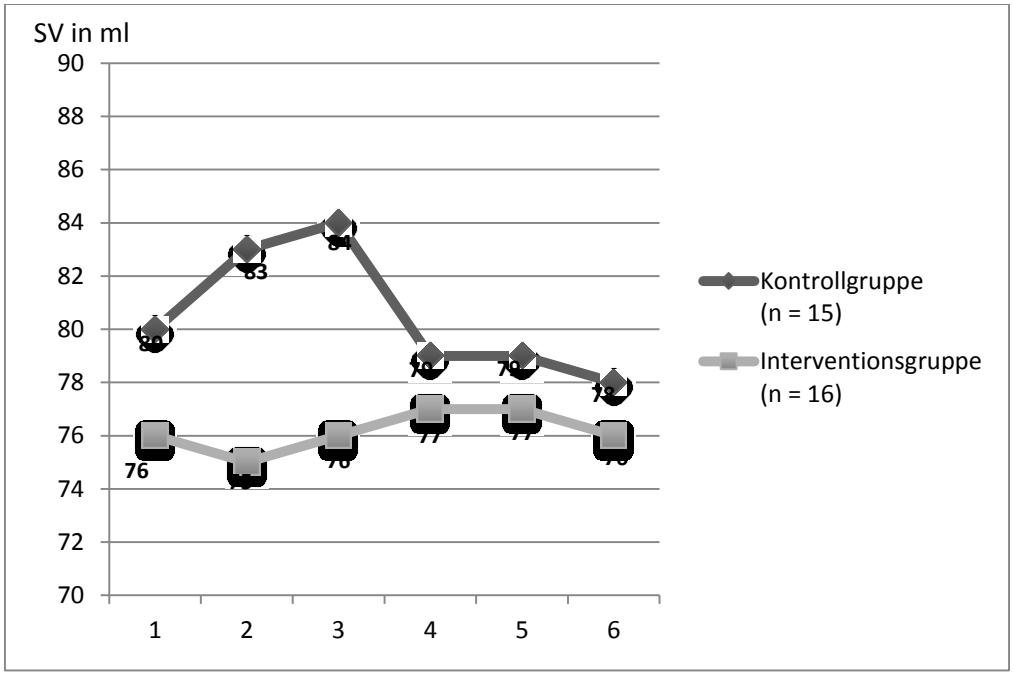

Abb. 4.5 Zeitliche Darstellung der Durchschnittswerte des intraoperativen Schlagvolumens (in ml/Herzschlag) der Kontroll- und Interventionsgruppe

Die Zahlen 1 – 6 stellen die Messzeitpunkte dar, zu denen die Daten beider Studiengruppen jeweils miteinander verglichen wurden: 1 = Baseline, Zeitpunkt des Hautschnittes und Beginn der intraoperativen Datenerhebung, 2 = 10 Minuten nach Beginn der Operation, 3 =30 Minuten nach Beginn der Operation, 4 = 30 Minuten vor OP-Ende, 5 =10 Minuten vor OP-Ende, 6 = 3 Minuten vor OP-Ende.

4.4.2 Die Schlagvolumenvariation im Verlauf der Operation

Die durchschnittlichen Werte der Schlagvolumenvariation lagen in der Kontrollgruppe bereits zu Beginn der Studie unterhalb der Interventionsschwelle von ≤ 10 %. Im Verlauf der Operation nahmen die Werte der Schlagvolumenvariation in dieser Gruppe tendenziell weiter ab und stiegen gegen Ende der Operation wieder leicht an. Dies bedeutet, dass es in der Kontrollgruppe zu einem Wechsel zwischen optimaler und nicht-optimaler Auswurfleistung des jeweiligen Patientenherzens kam. Der Volumenbedarf war in dieser Studiengruppe vermutlich nicht permanent gedeckt.

Bei der Interventionsgruppe lagen die Werte der Schlagvolumenvariation zu Beginn der Operation geringfügig über der Interventionsschwelle von 10 %. Die Interventionen waren also ab Beginn der Operation notwendig (Vgl. Abb. 4.6). Die Werte nahmen im Verlauf der OP jedoch tendenziell ab und blieben auf einem Niveau unterhalb der Interventionsschwelle von ≤ 10 %.

Hier gilt die Annahme, dass es gelang, die Auswurfleistung der jeweiligen Patientenherzen in der Interventionsgruppe durch die intensivierte Flüssigkeitstherapie zu optimieren und konstant auf dem Plateau der Frank-Starling-Kurve zu halten. Die Werte der Schlagvolumenvariation unterschieden sich jedoch beim Vergleich beider Studiengruppen (trotz der intensivierten Flüssigkeitstherapie in der Interventionsgruppe) zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die p-Werte variierten jeweils von 0,13 bis 0,98.

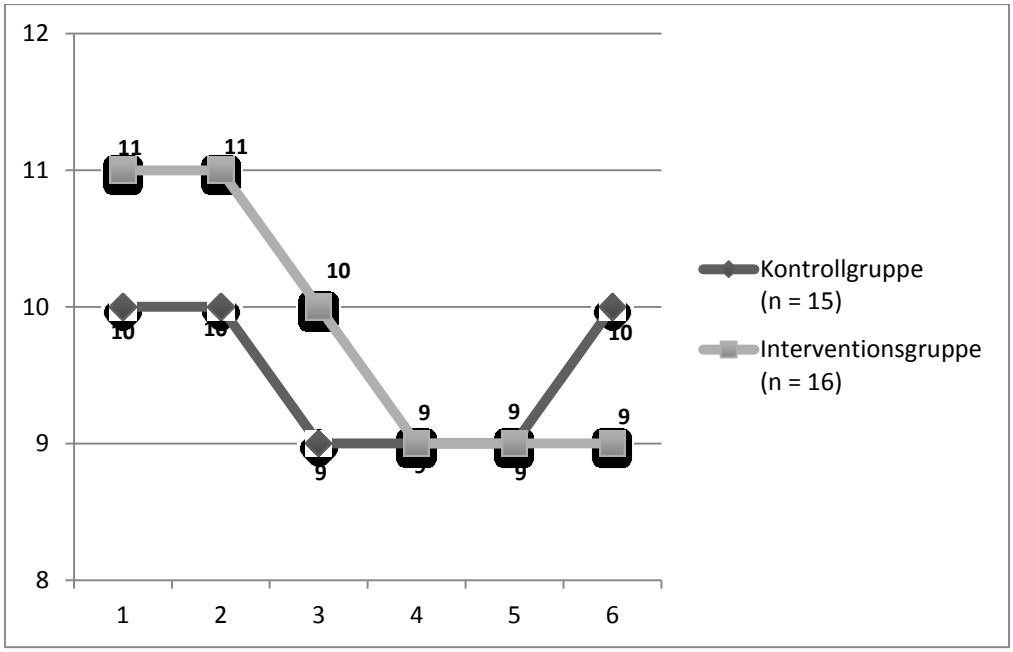

Abb. 4.6 Zeitliche Darstellung der Durchschnittswerte der intraoperativen Schlagvolumenvariation (in %) der Kontroll- und Interventionsgruppe

Die Zahlen 1 – 6 stellen ebenfalls die Messzeitpunkte dar, zu denen die Daten beider Studiengruppen jeweils miteinander verglichen wurden (Vgl. Abb. 4.6): 1 = Baseline, Zeitpunkt des Hautschnittes und Beginn der intraoperativen Datenerhebung, 2 = 10 Minuten nach Beginn der Operation, 3 =30 Minuten nach Beginn der Operation, 4 = 30 Minuten vor OP-Ende, 5 =10 Minuten vor OP-Ende, 6 = 3 Minuten vor OP-Ende.

4.4.3 Das HZV im Verlauf und zu Beginn und am Ende der Operation

Die Werte des HZV (in L/min) wurden zwischen beiden Studiengruppen zu Beginn (Kontrollgruppe: MW 4,7 L/min ± SD 0,7 L/min, Interventionsgruppe: MW 4,6 L/min ± SD 1 L/min, p = 0,66) und am Ende der Operation (Kontrollgruppe: MW 4,9 0,7 L/min ± SD 0,7 L/min, Interventionsgruppe: MW 4,8 0,7 L/min ± SD 0,7 L/min, p = 0,81) miteinander verglichen. Es kam zu keinem signifikanten Unterschied.

Weiterhin wurde auch der Verlauf der intraoperativen Werte des HZV innerhalb der jeweiligen Studiengruppe analysiert. Das Herzzeitvolumen nahm intraoperativ innerhalb der Kontroll-, sowie innerhalb der Interventionsgruppe tendenziell leicht zu (Kontrollgruppe: präoperativ MW 4,7 L/min ± SD 0,7 L/min und postoperativ MW 4,9 L/min ± SD 0,7 L/min → p = 0,051 vs. Interventionsgruppe: präoperativ MW 4,6 L/min ± SD 1 L/min und postoperativ 4,8 L/min ± SD 0,7 L/min → p = 0,32). In beiden Studiengruppen stieg das HZV im Verlauf insgesamt um durchschnittlich 0,2 L/min. In einer größeren Patientenpopulation würden die Unterschiede sicher hier deutlicher ausfallen.

4.5 Die Dauer der Operation und der mechanischen Beatmung

Die durchschnittliche OP-Dauer unterschied sich nicht signifikant: Während die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich 321 (± 58) Minuten lang operiert wurden, dauerte die operative Versorgung der Patienten der Interventionsgruppe im Durchschnitt 301 (± 94) Minuten (p = 0,47). Die Patienten wurden während der Operation und auch teilweise noch nach der Verlegung auf die Intensivstation mechanisch beatmet. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden postoperativ tendenziell länger maschinell beatmet als die Patienten der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: MW 2,8 Std. ± SD 2,6 Std. vs. Interventionsgruppe: MW 4,5 Std. ± SD 4,06 Std. → p = 0,17).

4.6 Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach den Kriterien des "Fit For Discharge-Score"

Die postoperative Verlegung des Patienten von der Intensivstation auf eine periphere Pflegestation wird idealerweise vorgenommen, sobald der Patient spontan atmet, weniger als 3 l O_2/min benötigt, die Sauerstoffsättigung des Blutes mehr als 92 % beträgt, der systolische Blutdruck (ohne Unterstützung durch vasoaktive Substanzen) im Mittel über 100 mmHg liegt und der Patient eine Körpertemperatur zwischen 36 und 38,5°C hält. Diese Kriterien werden durch den sogenannten „Fit For Discharge" ermittelt.

Nach der postoperativen Aufnahme auf der Patienten auf der Intensivstation wurde zu diesem Zweck in Intervallen von jeweils 6 Stunden die Kriterien des „Fit For Discharge" geprüft und die Daten in den CRF-Bögen protokolliert.
Die Patienten der Interventionsgruppe erreichten einen verlegungsfähigen Zustand (alle o.g. Kriterien des „Fit For Discharge" erfüllt) bereits nach durchschnittlich 19 Std. ± SD 10,6 Std. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten erst nach durchschnittlich 31,5 Std. ± SD 15,8 Std. auf eine periphere Pflegestation verlegt werden (p = 0,22).

Da die Verlegungsfähigkeit des Patienten (nach den Kriterien des „*Fit For Discharge-Scores“)* teilweise auch abends bzw. nachts erreicht wird und zu diesem Zeitpunkt in der Regel aus logistischen und organisatorischen Gründen *keine* Verlegung möglich ist, findet die tatsächliche Verlegung der Patienten meist erst im Laufe des darauffolgenden Vormittages statt.

Die Patienten der Interventionsgruppe verblieben daher bis zur ihrer Verlegung durchschnittlich 28 Std. ± SD 17,5 Std. auf der Intensivstation. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten die ITS im Durchschnitt erst nach 44 Std. ± SD 61 Std. verlassen und wurden dann auf eine periphere Station verlegt (p = 0,33). Es ist anzunehmen, dass die Patienten der Kontrollgruppe aufgrund der o.g. Umstände letztendlich einen Liegetag mehr als die Patienten der Interventionsgruppe auf der Intensivstation verbrachten.

4.7 Die TISS-28-Klassifikation

(= Therapeutic Intervention Scoring System)

Die TISS-28-Klassifikation ist ein Bewertungsschema für Intensivpatienten. Einmal am Tag werden die ärztlichen Maßnahmen und der pflegerischen Aufwand pro Patient auf der Intensivstation individuell eingeschätzt. Jede pflegerische/diagnostische/therapeutische Maßnahme ist mit einem Punktwert zwischen 1 bis 8 Punkten hinterlegt.

Jeder Punktwert ist wiederum mit einem definierten Geldwert hinterlegt. Je höher der Punktwert, desto höher ist demnach der personelle Aufwand am Patienten und der Ressourcenverbrauch der Klinik.

Zu den Maßnahmen zählen die Basispflege (Überwachung der Vitalzeichen, Verbandswechsel etc.), die kardiovaskuläre (Verabreichung von Katecholaminen oder Volumen etc.) und ventilatorische Unterstützung des Patienten (mechanische Beatmung, Pflege der künstlichen Atemwege etc.), die Unterstützung der Nierenfunktion (beispielsweise durch Maßnahmen wie Hämofiltration oder Dialyse etc.), neurologische Maßnahmen, die Beurteilung des Metabolismus (Therapie von Azidose bzw. Alkalose, enterale Ernährung über die Magensonde) und die Anwendung spezifischer therapeutischer Maßnahmen (beispielsweise die Begleitung zu MRT- oder CT-Untersuchungen außerhalb der Intensivstation)

Die Punktwerte der TISS-28-Klassifikation waren in der Kontrollgruppe **tendenziell** höher. Das bedeutet, dass für die Patienten der Kontrollgruppe eine etwas höherer pflegerischer und diagnostischer Aufwand während des Aufenthaltes auf der Intensivstation nötig war, als für die Patienten der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe: MW 84 ± SD 69 Punkte, Interventionsgruppe: MW 68 ± SD 22 Punkte, p = 0,38. Vgl. Abb. 4.7).

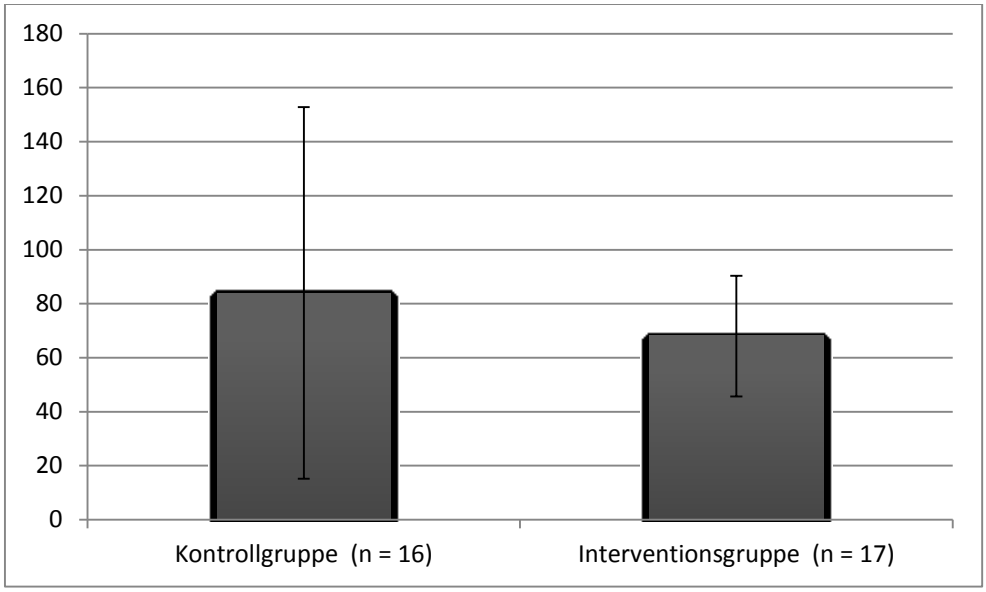

Abb. 4.7 Die TISS-28-Klassifikation

4.8 Die SOFA-Klassifikation

(= Sequential Organ Failure Assesment Score)

Die SOFA-Klassifikation ist ein von der *European Society for Intensive Care Medicine* (ESICM) erdachtes objektives Beurteilungssystem für die Organfunktionen des Patienten. Sie beinhaltet u.a. die Werte der Glasgow Coma Scale (GCS = Skala mit Punktwerten). Die GCS bewertet die motorischen und verbalen Reaktionen des Patienten (mit maximal 15 Punkten bei wachem und klarem Bewusstsein) zur Abschätzung des Bewusstseinszustandes.
Weiterhin werden in der SOFA-Klassifikation Angaben über die Oxygenierung (PaO_2/FiO_2) und die Nierenfunktion (Kreatininwert in mg/dl) berücksichtigt. Die Leberfunktion wird mittels Bilirubinwert (mg/dl) beurteilt. Der kardiovaskuläre Zustand des Patienten wird über den Bedarf an Katecholaminen (Dosis in µg/kg/min) bewertet und die Koagulopathie anhand der Anzahl der Thrombozyten bestimmt (in Thrombozyten$\times 10^3/mm^3$). Jeder gemessene Wert wird in einen Punktwert zwischen 0-4 Punkten umgerechnet und anschließend addiert (min. 0 Punkte, max. 24 Punkte). Je höher der Punktwert, desto wahrscheinlicher droht ein Multiorganversagen und desto höher ist der therapeutische Bedarf des Patienten.

Beim Vergleich der Punktwerte der SOFA-Klassifikation beider Studiengruppen ergaben sich zwar keine deutlich erkennbaren Tendenzen (Kontrollgruppe: MW 8,8 ± SD 3,1 Punkte vs. Interventionsgruppe : MW 7,8 ± SD 3,5 → p = 0,40). Dennoch kann dies langfristig eine deutliche Einsparung der Ressourcen bedeuten.

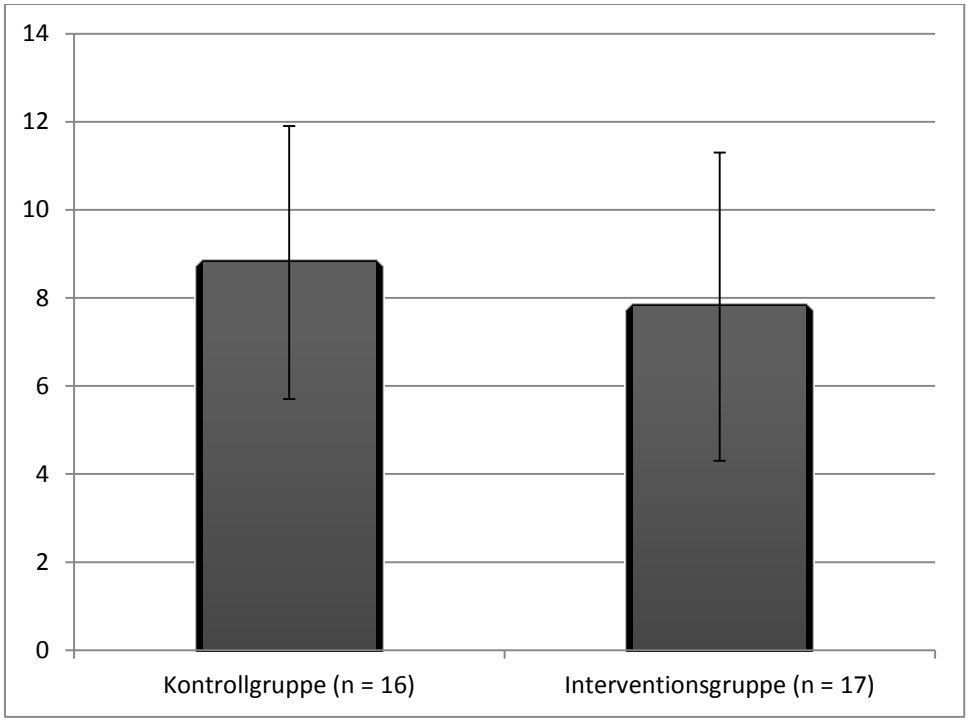

Abb. 4.8 Die SOFA-Klassifikation

4.9 Die Volumentherapie

4.9.1 Die präoperative Volumentherapie

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten schon vor dem Hautschnitt und dem Beginn der OP tendenziell mehr kristalloide Flüssigkeit als die Patienten der Interventionsgruppe (Kontrollgruppe: 906 ml ± SD 313 ml vs. Interventionsgruppe: 774 ml ± SD 301 ml, p = 0,22). Im Gegensatz zu den Patienten der Interventionsgruppe erhielten die Patienten der Kontrollgruppe schon vor Beginn der Operation zusätzlich kolloidale Flüssigkeit (106 ml ± SD 200 ml), sowie Erythrozytenkonzentrate (31 ml ± SD 125 ml). Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten präoperativ weder Kolloide noch Erythrozytenkonzentrate.

4.9.2 Die intraoperative Volumentherapie

Im Verlauf der Operation erhielten beide Patientengruppen in der Summe nahezu die gleiche Menge an kristalloider Flüssigkeit (Vgl. Abb. 4.7).

Bei der Verabreichung von kolloidaler Flüssigkeit kam es beim Vergleich beider Gruppen hingegen zu signifikanten Unterschieden: Während den Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich 856 ml ± SD 666 ml Kolloide appliziert wurden, erhielten die Patienten der Interventionsgruppe im Durchschnitt 1629 ml ± SD 1599 ml **(p = 0,046 *)**, da dieser Studiengruppe die Kolloidboli als Intervention verabreicht wurden.

Insgesamt erhielten die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich 4697 ml ± SD 2215 ml Flüssigkeit. Den Patienten der Interventionsgruppe wurden insgesamt rund 5127 ml ± SD 2535 verabreicht (p = 0,61). Somit erhielten die Patienten der Kontrollgruppe 11 ml/kg/Stunde ± SD 7 ml/kg/Stunde, den Patienten der Interventionsgruppe wurden durchschnittlich 12 ml/kg/Stunde ± SD 4 ml/kg/Stunde an Flüssigkeit infundiert (p = 0,54). Blutverlust und Diurese waren in den beiden Gruppen nahezu identisch.

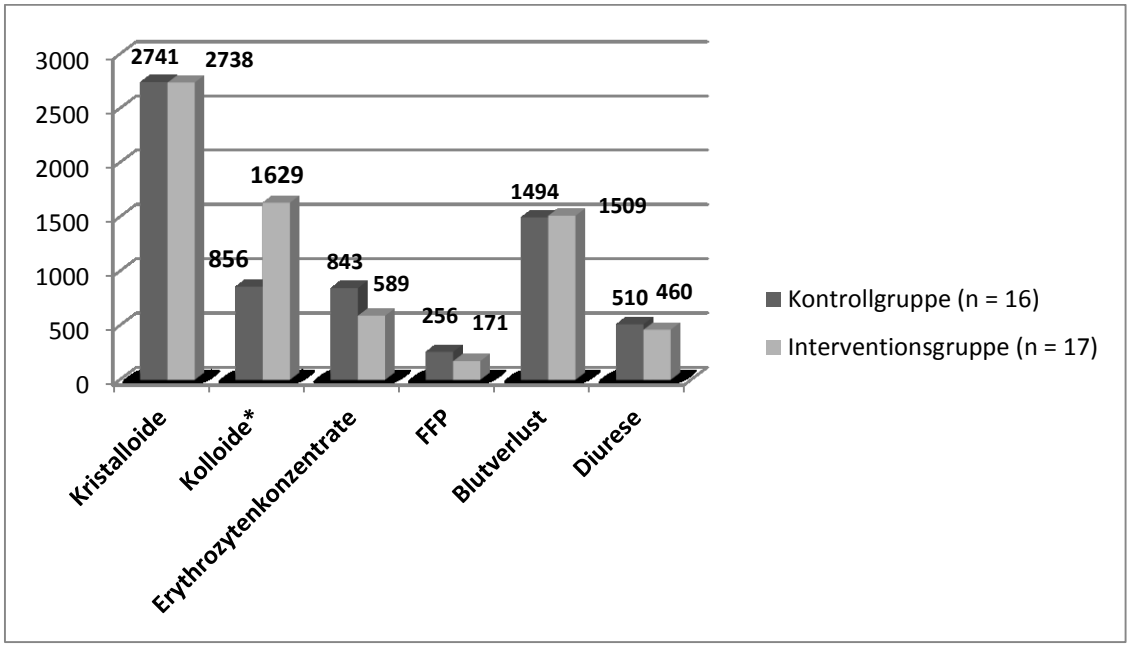

Abb. 4.9 Die Flüssigkeitstherapie im Verlauf der Operation (alle Werte dieser Grafik in ml)

4.9.3 Die Zeitpunkte der Gabe der Kolloidboli

Die 17 Patienten der Interventionsgruppe erhielten daher über die gesamte Dauer der Operation dem Studienprotokoll folgend insgesamt 128 Kolloidboli. Die meisten Boli wurden im ersten Dezil der Operation gegeben (15 %). Eine Erklärung dafür ist, dass die Patienten zu Beginn des Eingriffs durch die operationsvorbereitenden Maßnahmen noch einen erhöhten Volumenbedarf aufwiesen. Auch im mittleren Zeitraum der Operation erfolgten häufige Bolusgaben (4. bis 6. Dezil = 36 %), da es während dieser Phase operationsbedingt zu Blutverlusten kam. Alle weiteren Bolusgaben waren gleichmäßig auf den restlichen Zeitraum der Operation verteilt (Vgl. 4.10).

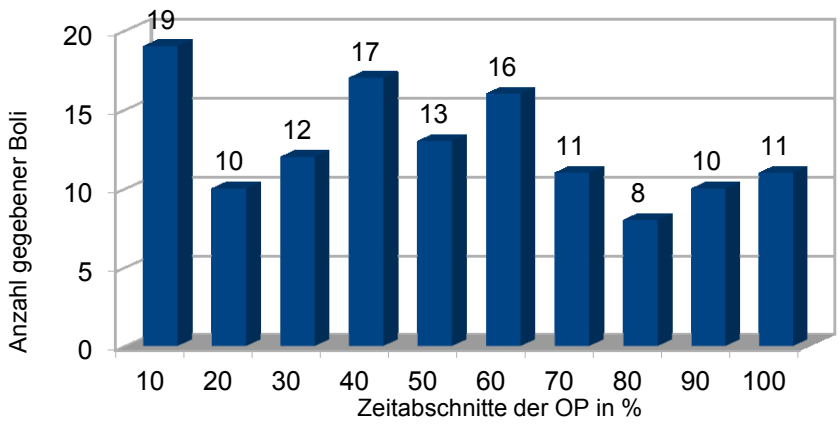

Abb. 4.10 Die Zeitpunkte der Verabreichung der Boli bezogen auf die Dauer der OP

5. Diskussion

TEIL I: Diskussion der Durchführbarkeitskriterien

5.1 Die Ein- und Ausschlusskriterien der Pilotstudie und die Rekrutierung der Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen einer multizentrischen Pilotstudie durchgeführt. Sie ist als Pilotstudie einer nachfolgenden Hauptstudie zu betrachten. Es wurden als Probanden für die Studie Hochrisikopatienten aus der Klinik für Urologie der Universität Rostock rekrutiert.

Hochrisikopatienten sind per definitionem Patienten, bei denen das Sterberisiko durch eine Operation mehr als > 5 % beträgt. Etwa 12 % aller Patienten sind laut dieser Definition als Hochrisikopatienten zu bezeichnen **(118)**.

Das Harnblasenkarzinom gilt als eine der häufigen malignen Tumorerkrankungen. Demnach sollte es möglich sein, ausreichend viele Hochrisikopatienten mit diesem Krankheitsbild für eine umfangreiche Folgestudie zu gewinnen, um diese in einem adäquaten Zeitraum durchführen zu können.

Einige Ergebnisse waren in der vorliegenden Studie (trotz der kleinen Gruppengröße) als deutliche Tendenzen zu erkennen (beispielsweise die Unterschiede bzgl. des TISS-28-Score bzw. des SOFA-Score).

In einem größeren Rahmen würden sich diese Ergebnisse vermutlich als signifikant herausstellen. Daher sollten bereits diese Tendenzen im Hinblick auf die Bedingungen der Pilotstudie stärker gewichtet werden.

Trotz der randomisierten Zusammensetzung der beiden Studiengruppen kam es in einigen Punkten zu einem ungleichmäßigen Verteilungsmuster. Denn trotz randomisierter Gruppenzuordnung fielen signifikante Unterschiede bzgl. des Hämoglobinwertes und des Alters auf. Innerhalb einer größeren Studiengruppe sollte die Gruppenzusammensetzungen noch homogener gestalten werden (beispielsweise durch eine Quotenstichprobe mit Alter und Risikoklassifikation im Vorfeld bzw. durch eine Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien).
Eine Möglichkeit wäre die Modifizierung des Einschlusskriteriums, welches das Alter der Teilnahme definiert. Eine Teilnahme an der Studie könnte beispielsweise für Patienten zwischen 50 bis 75 Jahre sinnvoll sein. So gäbe es statistisch keine größeren Ausreißer.
Auch das Ausschlusskriterium, welches sich auf das Gewicht der Studienteilnehmer bezieht (Teilnahme nicht ab einem BMI > 40), sollte überarbeitet werden. Es kam zwar bzgl. des durchschnittlichen Gewichtes nicht zu signifikanten Unterschieden beim Vergleich beider Studiengruppen. Dennoch wog der leichteste Patient beinah 70 kg weniger als der schwerste Patient. Es ist naheliegend, dass es durch die unterschiedliche Körperfülle eines Patienten und durch die unterschiedliche Verteilung seines Fettgewebes auch zu unterschiedlichen Bedingungen bei der Wundheilung kommen kann. Durch das vermehrte Vorliegen von Fettgewebe im Wundgebiet stellt sich vermutlich eher eine schlechtere Wundheilung ein und die Rate an postoperativen Wundinfektionen ist womöglich unabhängig von der Flüssigkeitstherapie höher. Daher sollten beispielsweise Patienten mit einem BMI von 20 bis 35 an der Studie teilnehmen dürfen (anstatt Ausschluss von der Teilnahme erst ab einem BMI > 40).

5.2 Die Compliance der behandelnden Anästhesisten

Nach genau definierten Kriterien sollte das Verabreichen oder das Auslassen der Flüssigkeitsboli in 10-minütigen Abständen überprüft werden und ggf. erfolgen. Die Compliance bzgl. der Einhaltung des Algorithmus betrug 87 %. In 13 % der Fälle wurden die geforderten Boli nicht gegeben, obwohl sie laut Protokoll indiziert gewesen wären. Die Empfehlungen des Algorithmus wurden in diesen Fällen übergangen. Da es zeitweise in mehreren aufeinanderfolgenden Intervallen notwendig war, Interventionen durchzuführen (Verabreichung des Flüssigkeitsbolus und Protokollierung dessen in den Akten), reichten die vorgegebenen 10 Minuten teilweise nicht für die Umsetzung dessen aus. In anderen Fällen basierte die Entscheidung das Studienprotokoll nicht zu befolgen, auf der fachlichen Einschätzung des behandelnden Anästhesisten (um beispielsweise der Entstehung einer Hypervolämie vorzubeugen bzw. wenn andere Interventionen Vorrang hatten, beispielsweise die Katecholamintherapie bei Kreislaufinstabilität des Patienten etc.).

In einem der Fälle wurde ein zusätzlicher Kolloidbolus verabreicht, obwohl dieser laut Studienprotokoll nicht gefordert gewesen wäre (wegen des großen Blutverlustes).
Im Rahmen der Pilotstudie hätte ein besseres Einhalten des Studienprotokolls die Unterschiede in der Flüssigkeitsbilanz evtl. hervorgehoben. Bei einer nachfolgenden umfangreichen Studie wäre ein strenges Einhalten des Studienprotokolls zur Validierung der Ergebnisse wünschenswert. Beispielsweise könnte hierfür das Intervall der Bolusgabe vergrößert werden (beispielsweise 15 Minuten Intervalle). So entstünde mehr Zeit für die Umsetzung der geforderten Intervention.

5.3 Methodenkritik - Vorzüge und Limitationen des FloTrac/Vigileo Monitoring Systems

Das erweiterte hämodynamische Monitoring erfolgte in dieser Studie durch den Einsatz des FloTrac/Vigileo System der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, USA mit der Software-Version 1.14. Die Anwendung des Systems und die Auswertung der gewonnenen Daten unterliegen gewissen Limitationen (97):
Bei dem jeweiligen Patienten muss während der Messung ein regelmäßiger Herzrhythmus (idealerweise Sinusrhythmus) vorliegen. Herzrhythmusstörungen gelten als eine der Ausschlusskriterien, da hierdurch naturgemäß aufeinanderfolgende Schlagvolumina stark variieren. Ergeben sich bei dem Patienten während der Messung mittels FloTrac Sensor Extrasystolen, alamiert der Vigileo Monitor und zeigt dies als gelbes Herzsymbol an. Das FloTrac/Vigileo System der Generation 1.14, welches im Rahmen dieser Studie genutzt wurde, kann laut Herstellerinformation eine Extrasystole/20 sec. herausfiltern, d.h. bis zu 3 Extrasystolen/min. Bei häufiger auftretenden Extrasystolen, Rhythmusstörungen oder einem Pulsdefizit (die Messung des Sensors erfolgt in der A. radialis), können die gemessenen Werte nicht korrekt interpretieren werden.
Die SVV-Werte lassen sich außerdem nur bei einer volumenkontrollierten Beatmung auswerten (33). Das Tidalvolumen muss Studienergebnissen zu Folge ≥ 7 ml/kg betragen, damit sich Änderungen der SVV sicher detektieren lassen. Einige Autoren fordern sogar ein Tidalvolumen von ≥ 8 ml/kg, legen ihren Fokus jedoch auf die Betrachtung von **Δ** PP (Pulsdruckvariation), als linksventrikulären Vorlastparameter (101). Bei einem niedrigeren Tidalvolumen wären die zyklischen Einflüsse der maschinellen Beatmung auf das Schlagvolumen zu gering, um genaue Aussagen zur Volumenantwort treffen zu können (93, 96).
Bei der druckkontrollierten Beatmung sind keine genauen Aussagen über den Volumenbedarf des Patienten und die Füllung seiner Gefäße möglich. Bei Patienten mit Spontanatmung kann die SVV **nicht** als dynamische Variable genutzt werden (97).
Durch eine veränderte Compliance (Dehnbarkeit der Lunge) oder eine beispielsweise durch

Medikamente bzw. durch die nachlassende oder zunehmende medikamentöse Muskelrelaxation ausgelöste Thoraxrigidität (Steifigkeit des Brustkorbs) würden die Tidalvolumina bei der druckkontrollierten Beatmung intraoperativ schwanken. Dies würde durch die Herz-Lungen-Interaktion zu unterschiedlichen Schlagvolumina und damit zu verfälschten SVV Werten führen. Der FloTrac Sensor muss für die Interpretation und Berechnung der SVV Werte außerdem genau zwischen In- und Exspirationsphase unterscheiden können. Daher sind regelmäßige Atemzyklen notwendig und die hämodynamsiche Überwachung am spontan atmenden Patienten durch die unterschiedlich langen Atemphasen und die externen Störfaktoren zur Auswertung der Studiendaten nicht möglich. Eine weitere Limitation des Verfahrens ist die Operation am offenen Thorax. Die Bewertungen der SVV würde in diesem Falle zu Fehleinschätzungen führen **(94)**. Allerdings scheint es eine Frage der Zeit zu sein, bis sich auch hier durch die SVV als linksventrikulärer Vorlastparameter Aussagen über die Volumenreagibilität treffen lassen **(102)**. Bei der Diagnose Rechtsherzversagen, welche auch zu den Ausschlusskriterien unserer Studie gehört, ist der Weitertransport des Blutes gestört und die Interpretation des linksventrikulären SV durch die verminderte Rechtsherzfunktion nur eingeschränkt aussagekräftig. Außerdem waren Patienten mit einem BMI > 40 von der Studie ausgeschlossen, da auch bei diesen Patienten wegen des zu hohen Körpergewichtes keine validen Aussagen über die Herz-Lungen-Interaktion und die SVV getroffen werden können.

Die Vorteile des Systems: Die Installation des FloTrac Sensors erfolgt einfach und minimalinvasiv. Er wird auf der Herzhöhe des Patienten mit dem Katheter in der geplant punktierten A. radialis (zur invasiven Blutdruckmessung und für das Erstellen von arteriellen Blutgasanalysen) verbunden. Es ist nicht notwendig ein zusätzliches Gefäß zu punktieren. Während des Studienverlaufes kam es durch den FloTrac weder zu einem erhöhten Risiko für den Patienten noch zu Blutungen, Infektionen oder anderen (durch den FloTrac Sensor ausgelösten) Komplikationen.

Im Falle des FloTrac/Vigileo Systems ist keine Kalibration durch den behandelnden Arzt nötig. Die Messdaten werden für einen gewissen Zeitraum im Vigileo Monitor gespeichert. Sie können jedoch nicht vom Monitor auf einen Zentralcomputer übertragen werden.

Das System liefert mittels Auswertung der SVV valide Aussagen über die Volumenreagibilität und somit Einschätzungen bzgl. der Herzauswurfleistung des Patienten **(67, 74, 73, 77, 79, 98)**.

Einige Autoren stehen dem Einsatz des FloTrac/Vigileo Systems und der modernen zielorientierten/optimierten Flüssigkeitstherapie jedoch kritisch gegenüber **(46, 80, 81, 82, 106)**. Die Kritik an der Software des FloTrac/Vigileo Systems mag darin begründet sein, dass mit ersten Software Versionen einige Messungenauigkeiten auftraten.

Die Überarbeitung der Software führte zu valideren Messergebnissen **(76, 78, 80)**. Die Speicherung der Daten erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie auf einem Laptop. Durch technische

Komplikationen (wie in der vorliegenden Studie) ist es möglich, dass Daten nicht korrekt gespeichert oder beim Datentransfer beschädigt werden. In einer Folgestudie sollte evtl. durch zusätzliche Maßnahmen (beispielsweise eine doppelte Datenspeicherung etc.) die Sicherung der Daten gewährleistet werden. Weder durch das Monitoring-Verfahren noch durch den Therapiealgorithmus wurden im Rahmen der Studie Komplikationen hervorgerufen.

5.4 Die Umsetzung der Flüssigkeitstherapie und Dokumentation der Daten

Für die Durchführung der Studie ist die Unterstützung durch eine zweite Person (z.B. eine *study nurse)* sinnvoll. Der behandelnde Anästhesist war im Rahmen der Operation mit wichtigen Aufgaben beschäftigt und seine Aufmerksamkeit galt intraoperativ voll und ganz der Herstellung und der Aufrechterhaltung der Sicherheit des jeweiligen Patienten. Die Unterstützung durch eine zweite Person ist sinnvoll, um intraoperativ die Interventionen und die Dokumentation der Daten in der vorgegebenen Zeit umzusetzen. Der Anästhesist kann währenddessen ungestört seine Arbeit verrichten. Hierdurch wird zusätzlich eine Steigerung der Compliance bei der Umsetzung des Therapiealgorithmus in der Interventionsgruppe erreicht. Bei Patienten, die zur Kontrollgruppe gehören wird der Vigileo Monitor abgedeckt. Der behandelnde Anästhesist hat hier keine zusätzlichen Aufgaben, welche die Studie betreffen und kann ungestört die Standardtherapie durchführen. Auch bei der postoperativen Datendokumentation auf der Intensivstation ist die Unterstützung durch eine *Zweitperson* sinnvoll. Der Patient wird während seines Krankenhausaufenthaltes von drei Teams betreut (das Personal im OP-Saal, das Personal auf der Intensivstation und das Personal der peripheren Pflegestation). Eine *study nurse* sollte den Patienten während dessen kontinuierlich begleiten, um den Mitarbeitern der verschiedenen Stationen Fragen über die Studie beantworten zu können und um eine möglichst vollständige Datensammlung durchzuführen, ohne Verluste von wichtigen Informationen, die für die Studie von Interesse sind.

5.5 Das Intervall der Bolusgabe in der Interventionsgruppe

Als Intervall für die Bolusgaben wurde im Vorfeld ein Zeitraum von jeweils 10 Minuten festgelegt. In diesem Zeitraum war es möglich den geforderten Bolus bei Bedarf zu verabreichen und dies, sowie die jeweils aktuellen hämodynamischen Werte auf dem Vigileo Monitor, handschriftlich in den CRF zu dokumentieren. Der Vorteil dieses kurz gewählten Intervalls zeigte sich darin, dass dich die gewünschten Volumeneffekte schnell abzeichneten bzw. einstellten.

Für die Verabreichung der Flüssigkeitsboli und der Datendokumentation blieb jeweils wenig Zeit. Da keine Perfusorspritzen mit einem Füllungsvolumen von 200 ml existieren, ist es auch

in einer Folgestudie bisher nicht möglich, die Spritzen so zu installieren, dass automatisch bei Bedarf einen Bolus von exakt 200 ml Flüssigkeit abgegeben wird. Damit bliebe zwar genug Zeit für die handschriftliche und sorgfältige Dokumentation der Daten, dennoch scheint es unausweichlich eine Zweitperson (z.B. eine *study nurse)* dafür einzustellen.

5.6 Die finanzielle Umsetzung

5.6.1 Die Berechnung der Einsparung von Ressourcen durch Reduktion des TISS-28-Score am Beispiel der Intensivstation des Universitätsklinikums Rostock

Die Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation und die notwendige Pflegeintensität während des Aufenthaltes sind für die anfallenden Kosten des Universitätsklinikums maßgeblich von Bedeutung. Eine verminderte Liegedauer führt zu einer Einsparung wertvoller Ressourcen. In einer kanadischen Studie wurde die postoperative Komplikationsrate von 7.457 Patienten untersucht. Patienten der Kardiochirurgie waren von der Studie ausgeschlossen. 6,7 % der teilnehmenden Personen litten an mindestens einer postoperativen Komplikation **(57)**. Diese verursachten laut Studienergebnissen eine Steigerung der Klinikkosten von bis zu 78 % und (je nach Komplikation) eine Zunahme der Krankenhausverweildauer auf 114 % **(57)**. In einer Studie aus der Schweiz wurden die Gesamtkosten für einen Klinikaufenthalt berechnet, während dem es bei den Patienten zu umfangreichen allgemeinchirurgischen Operationen kam (Eingriffe an Leber, Galle, Pankreas etc.). Einige Patienten überstanden die Eingriffe ohne postoperative Komplikationen. Die Klinikkosten beliefen sich für diese Patienten durchschnittlich auf 27.956 US $ (ca. 22.800 €). Bei Patienten mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen stiegen die Klinikkosten jedoch bis um das Fünffache (auf ca. 159,345 US $ = ca. 130.000 €) **(50)**.

Diese Studien unterstreichen die finanzielle Belastung für die Kliniken durch die Entstehung von postoperativen Komplikationen und den daraus resultierenden Konsequenzen. Im Folgenden soll durch eine Berechnung am Beispiel der Intensivstation des Universitätsklinikums Rostock die möglichen Einsparungen von Ressourcen geprüft werden.

5.6.2 Die Liegedauer auf der Intensivstation

An der vorliegenden Studie nahmen Patienten teil, welche an Tumorerkrankungen litten und sich daher radikalen Zystektomien unterziehen mussten. Jeder Studienteilnehmer wurde postoperativ geplant auf die Intensivstation verlegt.

Während die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich nach 44 Stunden (ca. 2 Tage) verlegungsfähig waren, hätten die Patienten der Interventionsgruppe bereits nach durchschnittlich 28 Stunden (ca. 1 Tag) auf eine periphere Pflegestation verlegt werden

können. Um den Ablauf auf den Stationen nicht zu stören, wird die geplante Verlegung der Patienten jedoch häufig erst durchgeführt, wenn es der Tagesablauf zulässt (beispielsweise nicht nachts). In der Beispielrechnung werden dennoch die berechneten Studienergebnisse berücksichtigt (Kontrollgruppe ca. 2 Tage vs. Interventionsgruppe ca. 1 Tag bis zur Verlegungsfähigkeit).

5.6.3 Berechnung der anfallenden Kosten für den intensivmedizinischen Pflegeaufwand

Laut Auskunft des Universitätsklinikums Rostock werden derzeit ca. 70 radikale Zystektomien pro Jahr durchgeführt. Die anfallenden Kosten für den Klinikaufenthalt werden im Universitätsklinikum als Fallpauschalen via DRG (Diagnosebezogene Fallgruppen) abgerechnet. Der Pflegeaufwand auf der Intensivstation wird täglich mit Hilfe des TISS-28-Score-Systems ermittelt. Der TISS-28-Score spiegelt den Arbeitszeitaufwand der Pflegekräfte auf der ITS pro Schichteinheit wieder. Je umfangreicher sich der Pflegeaufwand für den einzelnen Patienten gestaltet, desto mehr TISS-Punkte werden (pro Tag) angerechnet. Der TISS-28-Score steigt insbesondere durch postoperative Komplikationen, wodurch eine Intensivierung der Pflege, sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen notwendig werden. Für jeden TISS-Punkt ist ein genauer Geldwert hinterlegt. Dieser liegt derzeit bei rund 36 Euro pro TISS-Punkt [114]. Somit lässt sich der tatsächlich geleistete individuelle Pflegeaufwand beziffern. Auch Personaleinsatzplanungen können auf diese Weise effektiver gestaltet werden.

In der vorliegenden Studie erreichten die Patienten der Kontrollgruppe während der intensivmedizinischen Betreuung durchschnittlich 84 TISS-28-Punkte am Tag (= 3024 €/Tag pro Patient). Patienten der Interventionsgruppe kamen auf durchschnittlich 68 TISS-28-Punkte (= 2448 €/Tag pro Patient). Das bedeutet beim Vergleich beider Studiengruppen eine tägliche Differenz von 16 Punkten pro Patient und pro Tag (d.h. eine Differenz von 576 €/Tag pro Patient) und eine Einsparung der Kosten zu Gunsten der Interventionsgruppe.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden postoperativ durchschnittlich 2 Tage (44 Stunden) auf der Intensivstation betreut. Dieses entspricht einem finanziellen Aufwand von 6.048 € (nach TISS-28-Score) auf der Intensivstation pro Patient der Kontrollgruppe bis zur Verlegung auf eine periphere Pflegestation. Bei 70 operativen Eingriffen dieser Art mit anschließender intensivmedizinischer Betreuung würde dies einen finanziellen Gesamtaufwand von 423.360 € jährlich für die Patienten der Kontrollgruppe bedeuten.

Die Patienten der Interventionsgruppe konnten nach durchschnittlich 1 Tag (28 Stunden) die Intensivstation verlassen. Durch die reduzierte Liegedauer auf der Intensivstation würde dies einen durchschnittlichen finanziellen Aufwand von 2.448 € (nach TISS-28-Score) pro Patient

am Tag bedeuten, bzw. einen jährlichen Gesamtaufwand von 171.360 €. Die daraus resultierende Differenz von insgesamt 252.000 € zu Gunsten der Interventionsgruppe könnte demnach jährlich für den Pflegeaufwand auf der Intensivstation eingespart werden.

5.6.4 Steigerung der operativen Eingriffe durch eine verkürzte Liegedauer auf der ITS

Durch eine verminderte postoperative Komplikationsrate ist die Liegedauer auf der Intensivstation verkürzt. Nicht nur die Patientensicherheit wird somit erhöht. Wertvolle Ressourcen können auf diese Weise eingespart bzw. zur erneuten Wertschöpfung eingesetzt werden. Dadurch gelingt eine Steigerung der Anzahl der operativen Eingriffe. Auch dies ermöglicht eine Umsatzsteigerung durch den Erlös der Abrechnung via DRG (Diagnosebezogene Fallgruppen) für das Universitätsklinikum Rostock. Abhängig von der Art der Durchführung der radikalen Zystektomie (mit Ileumconduit, Pouch oder Neoblase) fallen als Gesamtkosten für die Operation ca. 10.000 bis 15.000 € an (berechnet nach DRG). Bei jährlich 70 radikalen Zystektomien wird im Universitätsklinikum Rostock somit ein Umsatz von 700.000 bis 1,05 Mio. Euro erzielt. Die Verkürzung der Liegedauer auf der ITS (Kontrollgruppe = 2 Tage vs. Interventionsgruppe = 1 Tag) könnte zu einer Steigerung der operativen Eingriffe auf beispielsweise 140 radikale Zystektomien pro Jahr führen (unter der Voraussetzung eines entsprechenden Patientenangebots). Somit würde das Universitätsklinikum Rostock 1,4 Mio. bis 2,1 Mio. Euro zusätzlich umsetzen können (bezogen auf die Durchführung von radikalen Zystektomien).

Im Rahmen dieser Studie wurde das FloTrac/Vigileo Monitoring System der Firma Edwards Lifesciences eingesetzt. Der Vigileo Monitor kostet einmalig (laut Information des Herstellers) 8.250 € (Listenpreis) und ist wiederverwendbar. Der FloTrac Sensor ist nur für den Einmalgebrauch geeignet und kostet laut Firmenangaben 165 € pro Stück. Für 70 Patienten, die sich pro Jahr dieser elektiven Operation unterziehen würden (52 Kalenderwochen à 5 Arbeitstage = 1-2 Patienten pro Woche) müssten zwei Vigileo Monitore (2 x 8.250 € = 16.500€) und 70 FloTrac-Sensoren (70 x 165 € = 11.550 €) von der Klinik zur Verfügung gestellt werden. Dies ergibt eine zusätzliche Ausgabe von insgesamt 28.050 €. Bei einer Verdoppelung der Fallzahlen auf 140 Patienten (= 2-4 radikale Zystektomien pro Woche) würden sich die zusätzlichen Ausgaben für das FloTrac/Vigileo Monitoring System auf insgesamt 39.600 € belaufen. Bei Betrachtung des Gesamtumsatzes scheint diese Investition jedoch wirtschaftlich. Trotz der erhöhten Ausgaben für das erweiterte hämodynamische Monitoring System und einer eventuellen Zunahme an Personalkosten wäre seine Anschaffung finanziell lohnenswert. Obwohl die Kosten für den stationären Aufenthalt nach Fallpauschalen abgerechnet werden ist diese fiktive Rechnung interessant. In einer nachgelagerten Studie

sollten Vergleichsberechnungen zu Kosteneinsparungen anhand größerer Fallzahlen erneut durchgeführt werden.

Teil II: Diskussion der Ergebnisse der Pilotstudie

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Pilotstudie

Die Patienten der Kontrollgruppe waren signifikant älter und wiesen trotz randomisierter Gruppenzuteilung präoperativ einen niedrigeren Hb-Wert auf. Den Patienten der Interventionsgruppe wurde dennoch tendenziell das höhere perioperative Risiko zugeschrieben (ASA Risikoklassifikation). Obwohl die Patienten der Interventionsgruppe intraoperativ zusätzlich eine signifikant höhere Menge an kolloidaler Flüssigkeit erhielten, unterschieden sich die hämodynamischen Werte (HZV, SV, SVV) zwischen beiden Studiengruppen nicht maßgeblich voneinander. Postoperativ traten bei den Patienten der Interventionsgruppe signifikant weniger Komplikationen (insbesondere Wundinfektionen) auf.

5.8 Diskussion der Hämodynamik und der intraoperativen Flüssigkeitstherapie

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine intraoperative Volumentherapie mit Kolloiden zur Optimierung ihres Volumenstatus. Im Vorfeld ließ sich daher vermuten, dass diese Patienten durch die intensivierte Flüssigkeitstherapie insgesamt mehr Volumen erhalten und höhere intraoperative hämodynamische Werten aufweisen würden. Die hämodynamischen Werte unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Auf den ersten Blick scheint es, als sei die Optimierung der Flüssigkeitstherapie durch den Algorithmus in Bezug auf die Verbesserung der hämodynamischen Kreislaufsituation gescheitert. Vielmehr ist jedoch davon auszugehen, dass die intraoperative Standardtherapie (Kontrollgruppe) derart ebenfalls **optimal** durchgeführt wurde, dass ein positiver Effekt im Rahmen dieser Pilotstudie bzw. in der kleinen Patientenpopulation schwer nachzuweisen ist. Bei den Patienten der Kontrollgruppe bestand somit kein erhöhter Flüssigkeitsbedarf und es konnte daher zu keiner weiteren nachweisbaren hämodynamischen Optimierung kommen. Fazit: die Patienten der Kontrollgruppe waren vermutlich ebenso **optimal** mit Volumen versorgt wie die Patienten der Interventionsgruppe.

In einer aktuellen Studie wurden andere Ergebnisse erzielt. Die Untersuchung bezog sich auf ebenfalls auf den Einfluss der intraoperativen Flüssigkeitstherapie auf das postoperative „Outcome“ [(70)]. In dieser Studie zeigte die bedarfsadaptierte Flüssigkeitstherapie gegenüber der Standardtherapie (Kontrollgruppe) deutliche Vorteile [(70)]. Bei genauerer Betrachtung lässt sich

dieses Ergebnis dadurch erklären, dass die Patienten der Kontrollgruppe der besagten Studie insgesamt sehr viel weniger Volumen erhielten, als die Patienten der Interventionsgruppe. Der Flüssigkeitsbedarf der Patienten der Kontrollgruppe war möglicherweise nicht gedeckt. So erhielten sie keine optimale Standardtherapie. Dadurch traten die Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe der o.g. Studie deutlicher zu Tage [70].

5.9 Die postoperative Komplikationsrate

In der Interventionsgruppe ergab sich eine signifikant niedrigere Rate an postoperativen Komplikationen (insbesondere Wundinfektionen). Bei der Analyse der hämodynamischen Werte kam es im Rahmen der vorliegenden Studie zu keinem messbaren Unterschied der **Makrozirkulation**. Spekulativ muss jedoch von einer Verbesserung der **Mikrozirkulation** ausgegangen werden [8]. Zwei Erklärungsansätze scheinen für dieses positive Ergebnis naheliegend:

- die signifikant höhere Verabreichung der kolloidalen Flüssigkeit in der Interventionsgruppe
- die schnellere Verabreichung von Volumen in der Interventionsgruppe bei Bedarf und dadurch die Prävention eines Volumenmangels

5.9.1 Die Bedeutung von Kolloiden und Kristalloiden in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate

Durch die deutlich vermehrte Gabe von Kolloiden könnte die Gewebeperfusion insbesondere im Wund- bzw. Operationsgebiet verbessert worden sein. Ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot (Gewebehypoxie) wurde so vermieden. Es kam daher vermutlich nicht zum Zelluntergang („letzte Wiese“) durch eine inflammatorische Stressreaktion im Gewebe. Dazu kommt es im Rahmen einer Operation (abhängig vom Umfang des Eingriffes und Größe der Wundfläche) üblicherweise [51]. Entzündungsparameter, beispielsweise TNF-α, werden ausgeschüttet und greifen die Glycocalix des Endothels durch Proteasen oder freie Radikale an [32]. In diesem Falle nimmt die Kapillarpermeabilität zu. Osmotisch wirksame Teilchen, etwa Proteine, verlassen den Intravasalraum. Der kolloidosmotische Druck (KOD, Normalwert ≈ 25 mmHg) sinkt daraufhin (u.a. durch die Verdünnung von Plasmaproteinen) [35]. Es kommt zur *capillary leakage* (dt. Gefäßleckage), Flüssigkeit tritt ins Gewebe aus. Bei der Verabreichung großer Mengen kristalloider Infusionslösungen zieht dies die Gefahr der Entstehung von Ödemen nach sich [12, 100]. Dadurch wird die Gewebeperfusion und die Mikrozirkulation beeinträchtigt [52]. Kristalloide stehen im Verdacht an der Gefäßleckage durch Leukozytenaktivierung beteiligt zu sein [51].

Kolloide hingegen (beispielsweise Hydroxyethylstärke = HAES) weisen anti-inflammatorische Effekte auf die Gefäßwand auf [16, 38]. Sie beeinflussen außerdem die Rheologie des Blutes positiv. Dies erklärt sich einerseits durch einen Verdünnungseffekt auf das Plasma bei Steigerung des Intravasalvolumens. Zusätzlich wird die Viskosität des Blutes durch die Wirkung der Kolloide auf den Faktor VIII-Komplex (= Faktor VIII + Von-Willebrand-Faktor + Ristocetin-Cofaktor) herabgesetzt [9, 38, 89]. Die Applikation von Kolloiden ist jedoch nicht unumstritten. Einigen Studien zufolge besteht kein erhöhtes Risiko einer Nierenersatztherapie oder renalen Folgeschäden durch HAES [90, 91]. HAES und andere synthetisch hergestellte Kolloide weisen jedoch dosisabhängige Nebenwirkungen auf und führen bei Überdosierung, insbesondere bei Patienten mit angeborener Hämophilie, zu Gerinnungshemmung und Einschränkung der Nierenfunktion [100, 115, 116]. Nach neuesten Studienergebnissen steht die Verabreichung von HAES mit einer steigenden Inzidenz von Nierenersatztherapien bei intensivmedizinisch betreuten Patienten im Zusammenhang [115, 116]. HAES 6% (130/0,4) kann jedoch Patienten mit renalen Einschränkungen verabreicht werden, solange kein absolutes Nierenversagen vorliegt [26]. Die Wirkung von HAES 6% (130/0,4) auf das Gerinnungssystem ist laut Untersuchungen nur marginal und klinisch irrelevant [26, 88, 92, 100]. Durch den onkotischen Druck des Kolloids, der den des Plasmas übersteigt, wird Flüssigkeit aus dem Gewebe von extra- nach intravasal gezogen. Kolloide haben somit einen initialen Volumeneffekt von > 100 % [25]. Manche Autoren stehen jedoch auch den modernen HAES-Lösungen kritisch gegenüber und empfehlen teilweise ausschließlich kristalloide Infusionslösungen für die Volumentherapie [108, 109, 110]. Es müsste in diesem Falle jedoch die vierfache Menge an Kristalloiden infundiert werden, um den gleichen Volumeneffekt der Kolloide zu erreichen [35], denn kristalloide Lösungen weisen keinen onkotischen Druck (wohl aber einen starken osmotischen Druck) auf. Sie überwinden mühelos die Gefäßmembran. Es kommt dadurch schließlich zu einer Flüssigkeitsverschiebung in Richtung Interstitium [40, 100]. Eine europäische Studie aus dem Jahr 2008 verglich bei Schweinen die Wirksamkeit einer zielorientierten Flüssigkeitstherapie mit Kolloiden bzw. Kristalloiden. Dafür wurden drei Studiengruppen gebildet. Die Tiere erhielten zu Studienzwecken große abdominale Eingriffe. Gruppe 1 erhielt die Standardtherapie (3 ml/kg/Stunde Ringerlaktatlösung und zusätzlich intermittierende Boli bestehend aus 250 ml HAES 6% (130/0,4). Die Gruppe 2 wurde mit der Standardtherapie und Boli bestehend aus 250 ml Ringerlaktat therapiert. Tiere der Gruppe 3 erhielten ausschließlich die Standardtherapie (3 ml/kg/Stunde Ringerlaktatlösung). Anschließend wurden die Ergebnisse der Studiengruppen vergleichend gegenüber gestellt [65]. Die zusätzlichen Boli in Gruppe 1 und 2 wurden verabreicht, sobald die venöse Sauerstoffsättigung unter 60% fiel. Die Mikrozirkulation der Darmmukosa des Jejunums verbesserte sich in der Gruppe 1 im Verlauf der Operation um 50 % im Vergleich zum Beginn der OP. In den beiden anderen Gruppen ergab sich im Verlauf der Operation sogar eine

Verschlechterung der Mikrozirkulation. Auch die Laktatmessung des Gewebes war in der Gruppe 1 im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen niedriger, die SvO_2 (= gemischt venöse Sauerstoffsättigung) war hingegen stets höher [(65)].

Das HZV und der MAD steigerten sich im Gegensatz zu den Ringer-Laktat-Gruppen bei der Gruppe 1 schon zu Beginn der Operation um ca. 30 % und blieben im Verlauf in diesem optimierten Bereich. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass HAES die Mikrozirkulation und den Sauerstoffpartialdruck des Gewebes nachweislich verbessert [(65)].

In der vorliegenden Studie wurden jedoch weder die Mikrozirkulation noch die Gewebeoxygenierung gemessen, da dies nicht zu den klinisch gebräuchlichen Messverfahren am Patienten zählt. Dennoch könnten die in der oben zitierten tierexperimentellen Studie gefundenen Verbesserungen dieser Variablen die verminderte Infektionsrate in der Interventionsgruppe erklären.

Ferner ergab die Analyse der gewonnen Daten, dass es beim Vergleich beider Gruppen zu signifikanten Unterschieden des Hb-Wertes kam. Die durchschnittlichen Werte befanden sich jedoch in beiden Gruppen unterhalb des Normalwertes im anämischen Bereich. Da die an der Studie teilnehmenden Patienten allesamt an einem Nierenzellkarzinom litten, ist die Anämie als häufig auftretendes Symptom der Grundkrankheit zu betrachten [(1)]. Die Hb-Werte der Kontrollgruppe waren tendenziell noch niedriger, als die der Interventionsgruppe. Hämoglobin hat als Sauerstoffträger eine wichtige Funktion für die Gewebeoxygenierung. Jedoch erklärt allein die Tatsache, dass beide Patientengruppen mit Hämoglobin ähnlich unterversorgt waren nicht die verminderte postoperative Wundinfektionsrate in der Interventionsgruppe, da derartige leichte Anämien regelmäßig mit Tumorerkrankungen assoziiert sind [(1)].

Letztendlich gilt für unsere Studie die Annahme, dass die Gabe von kolloidaler Flüssigkeit, in unserem Falle HAES 130/0,4, durch ihre physikochemischen bzw. pharmakologischen Eigenschaften in der intraoperativen Situation die Gewebeperfusion verbessert. Dadurch kam es vermutlich zu weniger Wundinfektionen in der Interventionsgruppe.

5.9.2 Die Bedeutung der frühen bedarfsadaptierten Flüssigkeitstherapie für die postoperative Komplikationsrate

Bei der perioperativen Flüssigkeitstherapie wird in der Fachliteratur häufig von einer **liberalen oder restriktiven Strategie** gesprochen. Dabei handelt es sich um die traditionellen Methoden der perioperativen Flüssigkeitstherapie. Bisher wurde bei Patienten ein generelles Flüssigkeitsdefizit durch die präoperative Nüchternheit und die operationsvorbereitenden Maßnahmen vermutet. Daher wurde ihnen präventiv großzügig Volumen verabreicht. Einige Autoren und Befürworter dieser **liberalen** Flüssigkeitstherapie empfahlen sogar eine intravenöse Substitution von 2-3 Litern kristalloider Flüssigkeit, um einer Dehydratation

vorzubeugen [54]. Andere Autoren befürworten jedoch das therapeutische Vorgehen nach einem eher restriktiven Therapieregime [18, 53, 59, 83, 84, 99]. Denn internistisch gesunde Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen weisen bei Beginn der Narkoseeinleitung einen normovolämen Kreislaufzustand und ein unverändertes Blutvolumen auf [6, 37]. Auch durch die immer häufiger eingesetzte *Fast Track Surgery*, sowie durch laparoskopische Eingriffe sind intraoperative Volumenverluste sehr viel geringer ausgeprägt als bei konventionellen offenen Operationen [60].

Das aktuelle präoperative Nüchternheitsgebot sieht vor, dass Patienten bis zu zwei Stunden vor dem Eingriff noch klare Flüssigkeit zu sich nehmen dürfen [45, 60]. Nach der Operation werden die Patienten schnell mobilisiert und erhalten eher einen Kostaufbau als nach einer konventionellen Operation. Spätestens dann werden geringe Volumenverluste oral wieder ausgeglichen [60]. Die Diskussion über die „richtige" Vorgehensweise wird anhalten. Denn weder eine strikt restriktive noch eine grundsätzlich liberale Flüssigkeitstherapie bedeutet für alle Patienten in der intraoperativen Situation gleichermaßen eine optimale Versorgung mit Volumen [36, 72]. Abhängig vom Alter des Patienten oder dessen Vorerkrankungen kann es zu einer übermäßigen oder einer unzureichenden Flüssigkeitszufuhr kommen. In beiden Fällen zieht dies vermeidbare Komplikationen nach sich. Zudem existiert bei genauerer Betrachtung der Fachliteratur bisher keine allgemeingültige Definition: bei welcher Menge an verabreichter Flüssigkeit spricht man von einer „restriktiven" bzw. einer „liberalen" Flüssigkeitstherapie? Die Ansicht darüber variiert auch zwischen den verschiedenen Kliniken und Krankenhäusern erheblich [36, 72]. Eine aktuelle Metaanalyse ergab, dass die Infusionsmengen, welche eine liberale bzw. eine restriktive Flüssigkeitstherapie definieren sollen, sich teilweise sogar überlappen [36].

Daher hält die kontroverse Diskussion über das optimale Therapieregime an. Klare Empfehlungen werden gefordert [58, 61, 66]. In aktuellen Studien wird eine individualisierte und bedarfsadaptierte Vorgehensweise befürwortet, wie sie auch in der vorliegenden Studie zur Anwendung kam. Die Flüssigkeitstherapie soll an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst und auf die Begleiterkrankungen, das Alter, die Konstitution und die Wahl des Narkose- und Operationsverfahrens abgestimmt werden [5, 13, 38, 41, 45, 48, 66, 68, 69, 85, 104].

Die Umsetzung des geforderten Therapieregimes wird beispielsweise durch die *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) ermöglicht. Ziel dessen ist die Herstellung eines kontinuierlich optimalen perioperativen Blutflusses zu den Organen und im Gewebe. Eine der Maßnahmen der EGDT ist die zeitnahe und bedarfsadaptierte Steuerung der Volumentherapie. Der Volumenbedarf wird dabei durch hämodynamische Surrogatparameter angezeigt (in diesem Falle durch die SSV).

Durch diese Form der Volumensteuerung wird das Schlagvolumen des Patientenherzens intraoperativ konstant auf individuell maximalem Niveau (Plateau der Frank-Starling-Kurve)

gehalten. Dadurch soll ein möglichst stabiler Kreislauf und eine kontinuierlich optimale Gewebeperfusion erreicht werden [36, 62].

Studien zufolge bedeutet somit die bedarfsadaptierte Volumentherapie und die Herstellung und Aufrechterhaltung des individuell optimalen Schlagvolumens für die Patienten [5, 16, 17, 48, 52, 63, 64, 65, 104]:

- eine erniedrigte postoperative Komplikationsrate
- einen kürzeren Krankenhausaufenthalt
- und somit eine Kostenersparnis für die Klinik
- das seltenere Auftreten von PONV (Engl.: *postoperative nausea and vomiting* = postoperatives Auftreten von Übelkeit und Erbrechen)
- eine verbesserte postoperative Wundheilung
- das seltenere Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen
- die schnellere postoperative Regeneration des Gastrointestinaltraktes (u.a. wegen des erwiesenen positiven Effektes von kolloidaler Flüssigkeit auf die Mikrozirkulation des Dünndarms und somit auch auf die Gewebeoxygenierung).

Die bedarfsadaptierte Volumentherapie ist der Standardtherapie (bezogen auf den Therapieerfolg) nicht immer überlegen [46]. Da es jedoch keine einheitliche Standardtherapie gibt, die jeweils zum Vergleich herangezogen werden kann, müssen die Studienergebnisse jeweils individuell in ihrem Kontext bewertet werden. Insbesondere Patienten mit vielen Komorbiditäten profitieren in der intraoperativen Situation von einer individuellen, intensivierten und zielgerichteten Flüssigkeitstherapie durch Aussagen über die individuelle Volumenreagibilität [41, 42, 44, 47, 49, 53, 69]. Auf diese Weise können nicht nur die perioperativen Risiken reduziert, sondern auch die Patientensicherheit und das „Outcome" verbessern werden [37, 41, 63, 104]. Auch bei der Intensivtherapie von Patienten mit Sepsis, ARDS (engl. acute respiratory distress syndrome) oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen ist die bedarfsadaptierte Volumentherapie zu empfehlen [42, 44, 49, 85].

In welcher Form die perioperative Flüssigkeitstherapie auch gestaltet wird: Sie hat einen direkten Einfluss auf das Ergebnis der Operation und die Sicherheit des Patienten [41, 49, 84]. Ein Beispiel für die kurzfristigen Effekte der EGDT zeigte eine Studie aus dem Jahr 2001 [85]. Obwohl diese Studie auf eine eingeschränkte Situation (schwere Sepsis) fokussiert ist (abweichend von dem Zustand der an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten), lassen sich Tendenzen bzgl. der EGDT erkennen. 263 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock erhielten nach Erreichen des Krankenhauses entweder in den ersten 6 Stunden eine EGDT oder die Standardtherapie. Der primäre Endpunkt der erwähnten Studie war die Letalitätsrate im Krankenhaus. 30,5 % der Patienten der Interventionsgruppe (EGDT)

verstarben, während dies in der Kontrollgruppe 46,5 % der Patienten betraf. In den ersten 7-72 Stunden hatten die Patienten der Interventionsgruppe außerdem eine niedrigere Rate an Organdysfunktionen (verifiziert durch APACHE II) [85].

Höchste Priorität hat anscheinend der frühe Beginn der EGDT, um noch vor einem drohenden Organversagen eine möglichst großzügige Gewebeoxygenierung herzustellen [52]. Die Langzeiteffekte der EGDT werden in einer englischen Studie aus dem Jahr 2010 [30] ersichtlich. Die an der Untersuchung teilnehmenden Patienten wurden 15 Jahre lang beobachtet. Nach 15 Jahren lebten noch 21 % der Patienten der Interventionsgruppe (EGDT) und rund 8 % der Patienten der Kontrollgruppe (Standardtherapie).

Auch in der vorliegenden Studie wurde die Volumengabe der Interventionsgruppe in vergleichbarer Weise wie bei der EGDT umgesetzt. Sobald der kontinuierliche hämodynamische Surrogatparameter (SVV) einen Volumenbedarf anzeigte, wurde den Patienten der Interventionsgruppe kolloidale Flüssigkeit verabreicht.

Nicht nur die Menge der verabreichten Infusionen ist demnach für das postoperative *Outcome* entscheidend. Auch der frühe Zeitpunkt der Flüssigkeitsgabe bei angezeigtem Bedarf hat sicher dazu beigetragen eine klinisch relevante Gewebehypoxie zu vermeiden. Somit kam es in der Interventionsgruppe der vorliegenden Untersuchung zu signifikant weniger postoperativen Komplikationen (in diesem Falle v.a. Wundinfektionen). Wie auch immer man die perioperative Flüssigkeitstherapie gestaltet, ist es hilfreich vorhersagen zu können, wie eine Flüssigkeitsgabe auf die Hämodynamik des individuellen Organismus wirkt, wann der richtige Zeitpunkt zur Flüssigkeitsverabreichung ist und ob überhaupt ein Volumenbedarf besteht [103].

6. Zusammenfassung

Größere operative Eingriffe können zu Hypovolämien führen, wodurch die Gewebeperfusion beeinträchtigt wird. Dies bleibt oftmals unentdeckt und führt zu Organdysfunktion bzw. –versagen, erhöhter Sterblichkeit und verlängertem Krankenhausaufenthalt. Studien belegen, dass durch eine optimierte Flüssigkeitszufuhr, gesteuert durch Maximierung des kardialen Schlagvolumens, das „Outcome" von Hochrisikopatienten verbessert wird.

Die vorliegende Doppelblind-Pilotstudie wurde an der Klinik für Urologie der Universität Rostock durchgeführt. Die einzelnen Kapitel sind jeweils in zwei Teile gegliedert.

In Teil I wurden Kriterien formuliert, um die vorliegende Pilotstudie auf ihre „Feasibility" (engl. Machbarkeit/Durchführbarkeit) zu prüfen. Dies geschah, um Fehlerquellen in einer größer angelegten Folgestudie zu vermeiden bzw. die Kriterien bei der Durchführung einer Folgestudie zu verbessern.

In Teil II wurden jeweils die Fragestellung und Zielsetzung der Pilotstudie behandelt. Es galt heraus zu finden, ob eine **individualisierte intraoperative Flüssigkeitstherapie, gesteuert anhand des Schlagvolumens des Herzens und seiner Variation,** die **postoperative Komplikationsrate** bei Risikopatienten (ASA III-IV) reduziert. Anhand der geringen Menge an Primärdaten waren zwar keine signifikanten Ergebnisse, jedoch deutliche Trends zu erwarten.

Die Patienten wurden randomisiert entweder der Kontrollgruppe (n = 16) oder der Interventionsgruppe (n = 17) zugeteilt. Beide Gruppen waren bzgl. des Gesamtrisikos (trotz signifikanter Unterschiede bzgl. Alter und Hb-Wert) vergleichbar.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten die in der klinischen Praxis übliche Volumentherapie nach dem Standard der Universitätsklinik Rostock. Die Verabreichung der Flüssigkeit erfolgte in dieser Gruppe empirisch bzw. nach offensichtlichem Bedarf. Die behandelnden Ärzte waren bzgl. der hämodynamischen Messwerte der Kontrollgruppe verblindet. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich zur gleichen Standardtherapie eine **individualisierte und an den Bedarf angepasste** Volumentherapie.

Die Optimierung der Flüssigkeitstherapie basierte auf dem Prinzip des Frank-Starling-Mechanismus: Durch die kontinuierliche Aufrechterhaltung eines individuell optimalen kardialen Füllungsvolumen (durch die bedarfsadaptierte Volumentherapie), sollte die maximale Auswurfleistung des jeweiligen Patientenherzens erreicht und beibehalten werden (Plateau der Frank-Starling-Kurve). Nach einem festgelegten Algorithmus wurde der Interventionsgruppe in Zeitintervallen von jeweils 10 Minuten bei Bedarf (Schlagvolumenvariation (SVV) > 10% und/oder Steigerung des Schlagvolumens (SV) um

mehr als 10 % im Vergleich zum jeweiligen Vorwert der letzten SV-Messung) ein kolloidaler Flüssigkeitsbolus von 200 ml Volumen (6 % HAES 130/0,4) verabreicht.

Die SVV gilt als hämodynamischer Surrogatparameter, der sich in zahlreichen bisherigen Studien bzgl. der Beurteilung des Volumenbedarfes als valide erwies [39, 43, 71].

Die Werte wurden durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoringsystems (FloTrac/Vigileo Monitoring System, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) angezeigt.

Primärer Endpunkt der Hauptstudie war der Vergleich der postoperativen Komplikationsraten beider Studiengruppen (Standardtherapie der Kontrollgruppe vs. optimierter Therapie nach Algorithmus in der Interventionsgruppe). Die sekundären Endpunkte der Hauptstudie stellten u.a. die Länge der intensivmedizinischen Betreuung und die Unterschiede im Therapie- und Pflegeaufwand des einzelnen Patienten dar.

Die Analyse der „Feasibility-Kriterien" ergab, dass die Einschlusskriterien variiert werden sollten: Das Altersspanne der Teilnehmer und deren Körpergewicht sollten im Vorfeld weniger breit gefasst werden, sodass weniger (signifikante) Unterschiede auftreten, die auf das Ergebnis Einfluss nehmen.

Für die Umsetzung des Studienprotokolls und die Durchführung der intensivierten Flüssigkeitstherapie ist im Rahmen dieser Studie eine eigens dafür angestellte Person notwendig. Das Intervall sollte für die Durchführung der Interventionen größer gefasst werden (beispielsweise 15 Minuten statt 10 Minuten), sodass die notwendigen Maßnahmen durchgeführt werden können (Verabreichung des Bolus und Protokollierung dessen). Durch die eigens dafür angestellte Person (study nurse) und das längere Intervall ließe sich eine höhere Compliance erreichen. Die Art der Datensammlung/-dokumentation und das FloTrac/Vigileo Monitoring System eignen sich jeweils für die Umsetzung der geforderten Zielstellung. Die Finanzierung ist der Studie ist durch das Klinikum und die Firma Edwards gewährleistet. Die Umsetzung stellt sich sogar finanziell lohnenswert für das Klinikum heraus.

Die statistische Auswertung der vorliegenden Pilotdaten ergab, dass sich die **hämodynamischen Parameter** zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (trotz intensivierter Therapie) wider Erwarten **nicht** signifikant voneinander unterschieden. Auch die **prä- und intraoperative Flüssigkeitsbilanz** war in beiden Gruppen etwa gleich. Dennoch kam es zu **signifikanten Unterschieden bzgl. der postoperativen Komplikationsrate**: Während in der Kontrollgruppe bei insgesamt 31 % der Patienten postoperative Infektionen (v.a. Wundinfektionen) auftraten, litt kein Patient der Interventionsgruppe postoperativ daran. Den Patienten der Interventionsgruppe wurde durch die intensivierte Volumentherapie intraoperativ eine signifikant höhere Menge an **Kolloiden** verabreicht, vornehmlich in einer frühen Phase der Operation. Die Auswertung der sekundären Endpunkte ergab bei der Interventionsgruppe eine tendenziell kürzere Verweildauer auf der Intensivstation, sowie einen

geringeren Aufwand an pflegerischen und diagnostischen Maßnahmen in dieser Studiengruppe.

Die Betrachtung dieser Studienergebnisse führt zu der Annahme, dass nicht nur die zeitnahe Verabreichung von Volumen bei individuellem Bedarf zur Prävention eines Volumenmangels geführt hat. Auch die physikochemischen Eigenschaften des Kolloids (6 % HAES 130/0,4) haben wahrscheinlich zu einer optimalen Gewebeperfusion beigetragen. Dadurch wurden womöglich Wundinfektionen in der Interventionsgruppe verhindert und die Rate an postoperativen Komplikationen reduziert. Durch eine individualisierte und bedarfsadaptierte Flüssigkeitstherapie besteht offensichtlich nicht nur die Möglichkeit dem Patienten mehr medizinische Sicherheit zu ermöglichen. Durch die verminderte Rate an postoperativen Komplikationen werden für das Krankenhaus Kosteneinsparungen erreicht. Eine Reproduktion dieser Ergebnisse muss jedoch in größeren Patientenpopulationen validiert werden.

7. Abkürzungsverzeichnis und Glossar

A.	Arteria
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPTT	activated partial thromboplastin time
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification,
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
Baseline	Ausgangswert zu Beginn der Messung
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index in [kg/m^2]
Bzgl.	bezüglich
Bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
chron.	Chronisch
$CHCO_3^-$	Bicarbonat (Wasserstoffkarbonat-Konzentration im Plasma)
CI	Cardiac Index (deutsch: Herzindex → HI)
CO	Cardiac Output (deutsch: Herzminutenvolumen → HMV)
CO_2	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (deutsch: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRF	Case Report Forms (Dokumentationsbögen dieser Studie)
d.h.	das heißt
dia	diastolisch
dl	Deziliter
D.m.	Diabetes mellitus
DO_2	Sauerstofftransport im Blut

EF	Ejektionsfraktion Auswurfleistung des Herzens
EGDT	Early Goal Directed Therapy (engl. frühe zielorientierte Therapie)
EKG	Elektrokardiogramm
EK	Erythrozytenkonzentrat zur Bluttransfusion
ESICM	European Society for Intensive Care Medicine
Etc.	et cetera (lat. „Und im Übrigen“)
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
Fa.	Firma
FFP	Fresh Frozen Plasma (deutsch: gefrorenes Frischplasma → GFP)
FiO_2	Sauerstoffanteil in % in der Atemluft
g	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale – Maß zur Abschätzung der Bewusstseinslage des Patienten
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
h	Stunde
ggf.	gegebenenfalls
HAES	Hydroxyaethylstärke
Hb	Hämoglobin
Hf	Herzfrequenz
Hiv	Humanes Immundefizienz Virus
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
I	Interventionsgruppe
IBP	invasive blood pressure (deutsch: invasiv gemessener Blutdruck)
INR	International Normalized Ratio
insg.	insgesamt
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITS	Intensivstation

Jhd.	Jahrhundert
K	Kontrollgruppe
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
Khi (χ)	Auswirkung des Gefäßtonus auf die Blutdruckamplitude
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
µm	Mikrometer
µg	Mikrogramm
M.	musculus
M	Median
Min.	Minute(n)
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
O_2	Sauerstoff
Outcome	Therapieergebnis durch medizinische Qualität der Behandlung bzw. Präventionsmaßnahmen
OP	Operation
PaO_2	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck im Blut
PDA	Periduralanästhesie, Synonym zu Epiduralanästhesie

PEEP	Positive End-Exspiratory Pressure (deutsch: positiver endexspiratorischer Druck zur Vermeidung der Entstehung von Atelektasen bei der maschinellen Beatmung
PF	Pulsfrequenz
PONV	postoperative nausea and vomiting (deutsch: postoperatives Auftreten von Übelkeit und Erbrechen
Δ PP	Pulse Pressure Variation (deutsch: Blutdruckamplitude)
Preload	deutsch: Vorlast → enddiastolischer Füllungsdruck
RR	Riva Rocci (nicht-invasive Blutdruckmessung per Manschette am Oberarm)
σAP	Bezeichnung für die Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes in mmHg im Algorithmus, welcher im Rahmen dieser Studie Anwendung fand
S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sec.	second(s) (deutsch: Sekunde[n])
Sek.	Sekunde(n)
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (deutsch: Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrome → definiert durch Hypo- oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe oder Hyperventilation, Leukozytose/-penie)
SOAP-Studie	Studie zum Thema: „Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients“
SOFA-Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (Punktesystem zur täglichen Evaluation der/des Organdysfunktion/-versagens)
S_pO_2	periphere Sauerstoffsättigung
steady state	(deutsch: Fließgleichgewicht)
Std	Stunde(n)
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation (Synonym Schlagvolumenvarianz)

Sys.	systolisch
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System (Punktesystem zur täglichen Evaluation des pflegerischen/diagnostischen/medizinischen Aufwandes pro Patient auf der ITS)
TNF-α	Tumornekrosefaktor
TPZ	Thromboplastinzeit
U.A.	Unter Anderem
V.	Vena
V.A.	Vor Allem
Vgl.	Vergleich
Vv.	Venae
Vs.	Versus
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 2.1	Schemazeichnung der Aktin-Myosin-Querbrücken	Seite 9
Abb. 2.2	Schemazeichnung der Frank-Starling-Kurve	Seite 10
Abb. 2.3	Kurvenverlauf der Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels bei optimaler Herzförderleistung und bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz	Seite 11
Abb. 2.4	Darstellung der „volume responsiveness“ (= engl. Volumenreagibilität) anhand der SVV	Seite 12
Abb. 3.1	FloTrac Sensor, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA	Seite 22
Abb. 3.2	Vigileo Monitor, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA	Seite 22
Abb. 3.3	Beispieldaten auf dem Bildschirm des Vigileo Monitor der Firma Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA	Seite 23
Abb. 3.4	Die Bedeutung der Schlagvolumenvariation Bezogen auf die Frank-Starling-Kurve	Seite 24
Abb. 4.1	Consort Diagramm - die Rekrutierung der Patienten	Seite 28
Abb. 4.2	Consort Diagramm - Darstellung der Gründe für das Ausscheiden einiger der zunächst rekrutierten Patienten	Seite 28
Abb. 4.3	Die chronischen Erkrankungen des Patientenkollektivs	Seite 32
Abb. 4.4	Anteil der Komplikationen pro Patient – Kontrollgruppe vs. Interventionsgruppe	Seite 34
Abb. 4.5	Zeitliche Darstellung der Durchschnittswerte des intraoperativen Schlagvolumens (in ml/Herzschlag) der Kontroll- und Interventionsgruppe	Seite 36
Abb. 4.6	Zeitliche Darstellung der Durchschnittswerte der intraoperativen Schlagvolumenvariation (in %) der Kontroll- und Interventionsgruppe	Seite 37
Abb. 4.7	Die TISS-28-Klassifikation	Seite 40
Abb. 4.8	Die SOFA-Klassifikation	Seite 41
Abb. 4.9	Die Flüssigkeitstherapie im Verlauf der Operation	Seite 42
Abb. 4.10	Die Zeitpunkte der Verabreichung der Boli bezogen auf die Dauer der OP	Seite 43

Tabellen

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien der Hauptstudie	Seite 16
Tabelle 2:	Präoperative physiologische und laborklinische Werte der Probanden	Seite 33
Tabelle 3:	Art und Anzahl von Komplikationen unter den Studienteilnehmern	Seite 34

9. Literaturverzeichnis

(1) Innere Medizin, Herold und Mitarbeiter, Ausgabe 2007, S. 26, S. 99 (Kapitel 1 Hämatologie - Internistische Tumortherapie)

(2) Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin, Hans Walter Striebel, Schattauer Verlag, Auflage 7, 2009, S. 5 (Kapitel 1.5 Prämedikation), S. 43 – 55 (Kapitel 1.8 Inhalationsanästhetika & Kapitel 1.9 Intravenöse Anästhetika), S. 147-148 (Kapitel 1.21 Perioperative Infusions- und Transfusionstherapie), S. 380 (Kapitel 7.3 Künstliche Ernährung)

(3) **Physiologie**, Deetjen, Speckmann, Hescheler, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 4 (2005) S. 202-204 (Kapitel 4, Motorisches System), S. 422-24 (Kapitel 8, Herz-Kreislauf-Funktion)

(4) **Physiologie**, Klinke, Pape, Silbernagl, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, S. 155 (Kapitel 7.8 Regulation der Pumpleistung des Herzens)

(5) **Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z,** Perioperative haemodynamic therapy**,** Curr Opin Crit Care. 2010 Aug;16(4):384-92.

(6) **Jacob M, Peter K, Rehm M.**, Perioperative fluid management: A relay race of knowledge. Anaesthesist. 2006 Apr;55(4):369-70.

(7) **Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Schreiner FA, Boersma E.,** Postoperative mortality in The Netherlands: a population-based analysis of surgery-specific risk in adults, Anesthesiology. 2010 May;112(5):1105-15.

(8) **Ragaller MJ, Theilen H, Koch T.**, Volume replacement in ill patients with acute renal failure, 1. J Am Soc Nephrol. 2001 Feb; 12 Suppl 17:S33-9.

(9) **Die Anästhesiologie**, Rossaint, Werner, Zwißler (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2004, S. 401-405 (Kapitel 24, Volumenersatzlösungen), S. 386-399 (Kapitel 24, Volumenersatzlösungen), S. 1530-31, (Kapitel 79, Kreislaufunterstützende Therapie)

(10) **Lang RM, Cholley BP, Korcarz C, Marcus RH, Shroff SG**., Measurement of regional elastic properties of the human aorta. A new application of transesophageal echocardiography with automated border detection and calibrated subclavian pulse tracings. Circulation. 1994 Oct; 90(4):1875-82.

(11) **Pearson AC, Guo R, Orsinelli DA, Binkley PF, Pasierski TJ.,** Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. Am Heart J. 1994 Aug;128(2):344-51.

(12) **Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M**, Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine, Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009 Jun;23(2):193-212

(13) **W.H. Hartl, P. Rittler, Redaktion: Bauch J, Betzler M, Lobenhoffer P,** Perioperative Infusionstherapie – Prinzipien, Der Chirurg 10-2002, 73. S. 1067

(14)http://www.bqs-outcome.de/2006/ergebnisse/leistungsbereiche/cholezystektomie/buaw/index_html/0012_QI_Allgemeine_postoperative_Komplikation.html

(15)http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/10/PD10__386__231,templateId=renderPrint.psml

(16) **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 Sep;93(9):1069-76.

(17) **Sinclair S, James S, Singer M**, Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. BMJ. 1997 Oct 11;315(7113):909-12

(18) **Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H**, Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study, Ann Surg. 2004 Nov;240(5):892-9

(19) **Grebe D, Sander M, von Heymann C, Carl M, Spies CD,** Fluid therapy--pathophysiological principles as well as intra- and perioperative monitoring, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2006 Jun;41(6):392-8; quiz 399

[20] **Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A,** Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature, Crit Care Med. 2009 Sep;37(9):2642-7

[21] **Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MRL**, Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure**,** Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jul;162(1):134-8

[22] **Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE,** Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function, Crit Care Med. 2003 May;31(5):1399-404

[23] **Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z,** Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery, Anesth Analg. 2001 Apr;92(4):984-9

[24] **Anästhesie,** Reinhard Larsen**,** 9. Auflage (2010), Urban & Fischer Verlag**,** München, S.475-477 (Kapitel 19: Narkosesysteme und Narkosebeatmung), S. 755 - 760 (Kapitel 27, Perioperative Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie)

[25] **Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie**, Thomas Karow, Ruth Lang-Roth, 12. Auflage, 2004, Köln, S. 261 (Kapitel 2: Herz-Kreislauf)

[26] **Jungheinrich C, Neff TA**, Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch, Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):681-99

[27] **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D**; Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53

[28] **Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U.**, The measurement of blood volume-

state-of-the-art, Anaesthesist. 2001 Aug;50(8):562-8.

(29) http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/strokevolumevariationwp.htm

(30) **Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM.** Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. Intensive Care Med. 2010 Aug;36(8):1327-32. Department of Intensive Care Medicine, St George's Healthcare NHS Trust, London, SW17 0QT, UK.

(31) http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/pages/vigileo.aspx

(32) **Pestel G., Fukui K**., Arterielle Pulskurve und Volumenstatus, Anaesthesist 2009 Apr;58(4):415-20, S. 415, Springer Medizin Verlag

(33)http://www.edwards.com/products/mininvasive/Pages/strokevolumevariation.aspx?pptURL=/presentationvideos/powerpointslides/strokevolume/&pptSlide=1

(34) **Orth VH, Rehm M, Thiel M, Kreimeier U, Haller M, Brechtelsbauer H, Finsterer U**, First clinical implications of perioperative red cell volume measurement with a nonradioactive marker (sodium fluorescein). Anesth Analg. 1998 Dec;87(6):1234-8.

(35) **Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G**, Volume replacement solutions-pharmacology and clinical use, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1998 Jan;33(1):2-17.

(36) **Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H,** 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy- a critical assessment of the evidence. Acta Anaesthesiol Scand. 2009 Aug;53(7):843-51.

(37) **Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M**., A rational approach to perioperative fluid management, Anesthesiology. 2008 Oct;109(4):723-40.

(38) **Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ.**, Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults., Anesth Analg. 2005 Apr;100(4):1093-106

(39) **Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, Leuwer M.**, Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. Eur J Anaesthesiol. 2004 Feb;21(2):132-8.,

(40) **Jacob M, Chappell D, Hollmann MW,** Current aspects of perioperative fluid handling in vascular surgery., Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Feb;22(1):100-8.

(41) **Lobo DN, Macafee DA, Allison SP,** How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes., Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006 Sep;20(3):439-55.

(42) **McGee WT.** A simple physiologic algorithm for managing hemodynamics using stroke volume and stroke volume variation: physiologic optimization program. J Intensive Care Med. 2009 Nov-Dec;24(6):352-60.

(43) **Pinsky MR, Brophy P, Padilla J, Paganini E, Pannu N,** Fluid and volume monitoring. Int J Artif Organs. 2008 Feb;31(2):111-26.

(44) **Pinsky MR, Teboul JL,** Assessment of indices of preload and volume responsiveness. Curr Opin Crit Care. 2005 Jun;11(3):235-9.

(45) **Spies CD.** Flüssigkeitsmanagement. Einführung und Überblick, Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2006 Jun;41(6): 390–391

(46) **Van der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, Bellens B, De Hert SG.** A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. Eur J Anaesthesiol. 2010 Sep;27(9):788-93.

(47) **Voga G.** Preload assessment and optimization in critically ill patients. Lijec Vjesn. 2010;132 Suppl 1:28-30.

(48) **Yeager MP, Spence BC.,** Perioperative fluid management: current consensus and controversies. Semin Dial. 2006 Nov-Dec;19(6):472-9.

(49) **Zausig YA, Weigand MA, Graf BM.** Perioperative fluid management: an analysis of the present situation. Anaesthesist. 2006 Apr;55(4):371-90.

(50) **Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, Hauri D, Graf R, Clavien PA,** The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. Ann Surg. 2011 Dec;254(6):907-13. Department of Surgery, University Hospital, Zurich, Switzerland.

(51) **Jacob M, Chappell D**, Mythen und Fakten der perioperativen Infusionstherapie
Klinik für Anaesthesiologie der Universität München, Anästh Intensivmed 2009;50:358-376 Aktiv Druck & Verlag GmbH

(52) **Luecke T**, Perioperative Flüssigkeitstherapie: Grundlagen – Kontroversen – Konzepte (CME 7/8/05), Anästh Intensivmed 2005;46: S. 298-309

(53) **Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H**., Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study.1. Br J Anaesth. 2007 Oct;99(4):500-8.

(54) **Holte K**, Pathophysiology and clinical implications of peroperative fluid management in elective surgery, 1. Dan Med Bull. 2010 Jul;57(7):B4156.

(55) **Michard F**, Changes in arterial pressure during mechanical ventilation, 1. Anesthesiology. 2005 Aug;103(2):419-28;

(56) **Warrillow SJ, Weinberg L, Parker F, Calzavacca P, et al.**, Perioperative fluid prescription, complications and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery, 1. Anaesth Intensive Care. 2010 Mar;38(2):259-65.

(57) **Khan NA, Quan H, Bugar JM, Lemaire JB, Brant R, Ghali WA,** Association of postoperative complications with hospital costs and lenght of stay in a tertiary care center. J Gen Intern Med. 2006 Feb;21(2):177-80. Department of Medicine, University of British Columbia, BC, Canada.

(58) **Holst M, Lindholm M, Willenheimer R et al**., Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. Scand Cardiovasc J. 2008 Oct;42(5):316-22.

(59) **Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D et al**. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006 Jun 15;354(24):2564-75.

(60) **Grigoras I**, Fast-Track Surgery – A new Concept – The Perioperative Anesthetic Management, Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, Vol. 3, Nr. 2 [ISSN 1584 – 9341] S. 89-91

(61) **Bellamy MC,** Wet, dry or something else? Br J Anaesth. 2006 Dec;97(6):755-7.

(62) **Bundgaard-Nielsen M, Ruhnau B, Secher NH, Kehlet H**, Flow-related techniques for preoperative goal-directed fluid optimization, Br J Anaesth. 2007 Jan;98(1):38-44.

(63) **Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H.,** Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Mar;51(3):331-40.

(64) **Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM et al.,** Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology. 2002 Oct;97(4):820-6.

(65) **Hiltebrand L, Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Kurz A and Sigurdsson G**, Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery, Critical Care 2009, 13(2):R40

(66) **Rasmussen LA, Rosenberg J, Crawford ME, Kehlet H,** Perioperative fluid therapy. A quality control study. Ugeskr Laeger. 1996 Sep 16;158(38):5286-90.

(67) **Kungys G, Rose DD, Fleming NW,** Stroke volume variation during acute normovolemic hemodilution. Anesth Analg. 2009 Dec;109(6):1823-30.

(68) **Nohé B, Ploppa A, Schmidt V, Unertl K**, Volume replacement in intensive care medicine. Anaesthesist. 2011 71 (5) pp. 362-369

(69) **Bjerre CC, Holte K,** Perioperative fluid therapy in perforated ulcers. Ugeskr Laeger. 2009 Apr 27;171(18):1488-91.

[70] **Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F,** Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Crit Care. 2007;11(5):R100.

[71] **Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, Tsai YH.** Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. Crit Care Med. 2008 Oct;36(10):2810-6.

[72] **Habicher M, MD, Perrino A, MD, Spies C, MD, et al.**, Contemporary Fluid Management in Cardiac Anesthesia. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2011 Dec;25(6):1141-53.

[73] **Manecke GR.** Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. 1. Expert Rev Med Devices. 2005 Sep;2(5):523-7.

[74] **Suehiro K, Okutani R,** Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing one-lung ventilation. Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Oct;24(5):772-5.

[75] **Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E. et al.** Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. Crit Care. 2010;14(3):R118.

[76] **Mayer J, Suttner S.** Cardiac output derived from arterial pressure waveform. Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Dec;22(6):804-8.

[77] **Biais M, Nouette-Gaulain K, Roullet S, Quinart A, Revel P, Sztark F.** A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography. Anesth Analg. 2009 Aug;109(2):466-9.

[78] **Senn A, Button D, Zollinger A, Hofer CK.** Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients. Crit Care. 2009;13(2):R32.2009 Mar 4.

(79) **Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A.** Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. Ann Surg Oncol. 2009 May;16(5):1371-7.

(80) **Chatti R, de Rudniki S, Dumenil AS et al.** Comparison of two versions of the Vigileo-FloTrac system (1.03 and 1.07) for stroke volume estimation: a multicentre, blinded comparison with oesophageal Doppler measurements. Br J Anaesth. 2009 Apr;102(4):463-9.

(81) **Lahner D, Kabon B, Marschalek C, Chiari A, Pestel G, Kaider A, Fleischmann E, Hetz H,** Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively. Br J Anaesth. 2009 Sep;103(3):346-51.

(82) **Østergaard M, Nielsen J, Nygaard E,** Pulse contour cardiac output: an evaluation of the FloTrac method. Eur J Anaesthesiol. 2009 Jun;26(6):484-9.

(83) **Holte K, Jensen P, Kehlet H,** Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. Anesth Analg. 2003 May;96(5):1504-9

(84) **Jiang GQ, Peng MH, Yang DH.** Effect of perioperative fluid therapy on early phase prognosis after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2008 Aug;7(4):367-72.

(85) **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M;** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.

(86) **Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, Heberling U**, Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. Eur Urol. 2007 Feb;51(2):397-401;

(87) **Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A**. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. Anesth Analg. 2011 Jun;112(6):1392-402.

(88) **Dieterich HJ**. Recent developments in European colloid solutions. J Trauma. 2003 May;54(5 Suppl):S26-30.

(89) **Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A et al**. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. Anesth Analg. 2003 May;96(5):1453-9.

(90) **Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E et al.** Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. Br J Anaesth. 2007 Feb;98(2):216-24.

(91) **Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A et al**. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. Br J Anaesth. 2008 Apr;100(4):504-8.

(92) **Mueller T, Schimetta W, Dieplinger B, Loeffler P, Rehm M, Kreimeier U, Poelz W, Haltmayer M,** Influence of hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4) administration on hematology and clinical chemistry parameters. Clin Chem Lab Med. 2008;46(4):558-62.

(93) **Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE**. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2003 Mar;29(3):476-80.

(94) **Rex S, Schroth S, de Waal EE, Metzelder S, Overbeck Y**, et al. Limitations of arterial pulse pressure variation and left ventricular stroke volume variation in estimating cardiac pre-load during open heart surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Oct;51(9):1258-67.

(95) **Kubitz JC, Kemming GI, Schultheiss G, Starke J, Podtschaske A, Goetz AE, Reuter DA,** The influence of PEEP and tidal volume on central blood volume. Eur J Anaesthesiol. 2006 Nov;23(11):954-61.

(96) **De Backer D.** Stroke volume variations. Minerva Anestesiol. 2003 Apr; 69(4):285-8.

(97) **Hofer CK, Cannesson M,** Monitoring fluid responsiveness. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2011 Jun;49(2):59-65.

(98) **Breukers RM, Sepehrkhouy S, Spiegelenberg SR, Groeneveld AB**, Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery.1. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Oct;21(5):632-5.

(99) **Nisanevich V, M.D., Felsenstein I, M.D., Almogy G, M.D., Weissman C, M.D., Einav S, M.D., Matot I, M.D.**, Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery
Anesthesiology 2005; 103:25–32

(100) **Pargger H, Studer W, Rüttimann U**, Volumentherapie bei hypotensiven Traumapatienten, Schweiz Med Wochenschr. 2000;130:1509–15

(101) **De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL**, Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume
Intensive Care Med (2005) 31:517–523

(102) **Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE,** Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. Br J Anaesth. 2005 Mar;94(3):318-23..

(103) **Reuter DA, Goetz AE, Peter K,** Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients, Anaesthesist. 2003 Nov;52(11):1005-7, 1010-3.

(104) **Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A et al.** Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445] Critical Care 2005, 9:R687-R693

(105) **Stocker R**, Hypovolämie und Volumenersatztherapie
Moderne HES-Präparate dürfen nicht mit alten HES-Präparationen gleichgesetzt werden, S.23-24, 6 • 2008, Intensivmedizin – The Medical Journal

(106) **Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH,** Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (Flotrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. Br J Anaesth. 2008 Apr;100(4):451-6..

(107) **Zander R.** Flüssigkeitstherapie. 2. Erweiterte Auflage. Bibliomed - Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen, 2009, S. 39-57

(108) **Hartog CS, Bauer M, Reinhart K.** The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Friedrich-Schiller-University, Jena, Germany. Anesth Analg. 2011 Jan;112(1):156-64.

(109) **Hartog CS, Kohl M, Reinhart K,** A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. Anesth Analg. 2011 Mar;112(3):635-45.

(110) **Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K,** Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. Intensive Care Med. 2011 Nov;37(11):1725-37.

(111) **Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR**, Postoperative fluid overload: not a benign problem. Crit Care Med. 1990 Jul;18(7):728-33.

(112) **Boyd J, MD, Forbes J, MD; Nakada T, MD, et al.,** Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 2

(113) **Lienhart A, Auroy Y, Benhamou D, et al.** Survey of anesthesia-related mortality in France. Anesthesiology. 2006 Dec;105(6):1087-97.

(114) **Graf J, Graf C, Koch K, Hanrath P, Janssens U**, Kostenanalyse und Prognoseabschätzung internistischer Intensivpatienten mittels des „Therapeutic Intervention Scoring System" (TISS und TISS-28), Medizinische Klinik, S. 123, 2003,98:123-32(Nr.3), Urban&Vogel, München

(115) **Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A**, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. N Engl J Med. 2012;367(2):124-34.

(116) **Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D**, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. N Engl J Med. 2012;367(20):1901-11.

(117) Schriftliche Auskunft (Email) vom 19.06.2012 aus der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock, i.A. des Direktors Prof. Dr. med. O. Hakenberg

(118) **Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED**. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. Crit Care. 2006;10(3):R81.

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen und Beteiligten bedanken, die mich beim Gelingen dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. O. Hakenberg und der Klinik für Urologie der Universität Rostock für die Ermöglichung der Sammlung der notwendigen Daten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. Scheeren, welcher die Betreuung meiner Dissertation übernahm und mich bei der Bearbeitung der Thematik engagiert inhaltlich und fachlich beraten und unterstützt hat.

Vielen Dank auch meinen Eltern und meinem Ehemann Paul Bruhn für die Motivation und den persönlichen Zuspruch.