

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Hat ein zielgerichtetes hämodynamisches Monitoring  
Auswirkungen auf das postoperative Outcome  
und die spätere Lebensqualität?**

Simeon David Steiner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bettina E. Jungwirth

2. Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 02.11.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

**Gewidmet meiner Frau und  
meinen Kindern**

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Einleitung .....	8
1.2 Determinanten des Herz-Zeit-Volumens.....	9
1.3 Goal-directed-Therapy.....	10
1.4 Übersicht über postoperative Komplikationen nach großen chirurgischen Eingriffen 13	
1.4.1 Anastomoseninsuffizienz .....	15
1.4.2 Perioperative Myokardischämie.....	18
1.4.3 Akutes Nierenversagen .....	22
1.4.4 Postoperative cerebrovaskuläre Ereignisse .....	23
1.4.5 Postoperatives Delir .....	25
1.6 Fragestellung und Zielsetzung .....	30
2 Material und Methode .....	32
2.1 Studiendesign.....	32
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.3 Basismonitoring und PDK Anlage .....	33
2.4 Narkoseeinleitung.....	34
2.5 Anlage des arteriellen Katheters.....	34
2.6 Anlage des zentralvenösen Katheters .....	35
2.7 Studienablauf intraoperativ.....	35
2.8 Studienablauf Intensivstation .....	37
2.9 Datenerfassung .....	37
2.10 Follow-up.....	39
2.11 Vortest und statistische Auswertung.....	40
3 Ergebnisse .....	42

3.1	Eingeschlossene Patienten und Protokollverletzungen .....	42
3.2	Patientenkollektiv und Vorerkrankungen .....	43
3.3	Operationsarten und Verteilung .....	44
3.4	Hämodynamische Parameter des PiCCO2 .....	45
3.5	Primärer Endpunkt .....	46
3.6	Sekundäre Endpunkte .....	46
3.7	Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up .....	48
3.8	Erfüllungsquoten .....	49
4	Diskussion .....	52
4.1	Studiendesigns .....	52
4.2	Goal-directed therapy .....	53
4.3	Erweitertes hämodynamisches Monitoring .....	59
4.4	Akutes Nierenversagen .....	63
4.5	Cerebrovaskuläre Ereignisse .....	64
4.6	Delir .....	66
4.7	Anastomoseninsuffizienz .....	67
4.8	Postoperative Myokardischämien .....	68
4.9	SF12 Fragebogen .....	70
4.10	Effektivität des Algorithmus .....	71
4.11	Limitationen .....	72
4.12	Zusammenfassung .....	73
	Abbildungsverzeichnis .....	75
	Tabellenverzeichnis .....	76
	Formelverzeichnis .....	77
	Literaturverzeichnis .....	78
1	Literaturverzeichnis .....	79
	Anhang .....	



**Abkürzungsverzeichnis**

ANV	akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Bodymass- Index
C	Kontrollgruppe
CAM	Confusion assessment method
CFI	Cardiac Function Index
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESF	enddiastolisches Schlagvolumen
GDT	Goal-directed haemodynamic therapy
GEDI	Global end-diastolic index
GEF	globale Ejektionsfraktion
GFR	Glomerular filtration rate
Hf	Herzfrequenz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
MDRD	Modification of diet in renal disease
MINS	myocardial injury after noncardiac surgery
MRT	Magnetresonanztherapie
OP	Operation
PAK	Pulmonalarterien Katheter
POD	postoperatives Delir
RASS	Richmond-Agitation-Sedation- Score
RIFLE	Risk, injury, failure, loss of kidney function and end-stage renal disease
SD	Standardabweichung
SF-12	12-Item short-form health survey
SOFA	Sequential organ failure assessment

## Abkürzungsverzeichnis

---

TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	transitorische ischämische Attacke
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklung des erweiterten hämodynamischen Monitorings

Durch die Begründung der modernen Intensivmedizin im Jahre 1954 durch den dänischen Anästhesisten Björn Ibsen, wurde der Grundstein für die fokussierte Überwachung der Kreislauffunktionen kritisch erkrankter Patienten gelegt (Reisner-Sénélar 2011).

Die klinische Beurteilung eines Patienten und die Erfassung von Herzfrequenz, Elektrokardiogramm und Blutdruck bietet zwar ein Basismonitoring, ist aber für die Behandlung von Patienten mit extremen intravasalen Volumenverschiebungen, wie sie beispielsweise nach großen Operationen, kardiochirurgischen Eingriffen, Polytrauma, Sepsis oder Schockzuständen vorkommen, nicht mehr ausreichend, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Vor allem ein immer multimorbideres Patientenkollektiv erforderte neue innovative Überwachungsmöglichkeiten der Hämodynamik und die raschen technologischen Fortschritte machten dies möglich.

Einen Überblick über die Überwachungssituation auf Intensivstationen in Deutschland, Österreich und der Schweiz gibt eine Forschungsarbeit von Funcke et al. (2016). In dieser multizentrischen Studie wurde die thermodynamische Überwachung auf 161 Intensivstationen bei 1789 Patienten erfasst. Neben der üblichen Basisüberwachung wie EKG, Pulsoxymetrie und nicht invasiver Blutdruckmessung, erhielten 77,9% aller Patienten eine invasive Blutdruckmessung mittels einer arteriellen Kanüle und 55,2% einen zentralvenösen Katheter. Nur 12,3% der Patienten erhielten Systeme zur erweiterten Erfassung des Cardiac Output. Echokardiografie wurde nur bei 1,9% genutzt (Funcke, et al. 2016).

Die Hauptgründe für den Einsatz erweiterten hämodynamischen Monitorings waren:

- Invasive Beatmung
- Katecholamin-pflichtige Kreislaufzustände
- Protokoll gestützte Behandlungen



Die myokardiale Kontraktilität ist die Fähigkeit des Myokards, sich – unabhängig von Vor-/Nachlast – zusammenzuziehen. Allerdings ist die direkte Messung hier nicht möglich. So müssen dafür Surrogatparameter verwendet werden. Ein solcher Parameter wäre zum Beispiel die linksventrikuläre Auswurffraktion (engl: ejection fraction: EF) (s. Formel 1).

**Formel 1: Formel zur Berechnung der EF**

$$\mathbf{EF = [(EDV - ESV) / EDV] \times 100 (\%)}$$

EF = Ejektionsfraktion; EDV = enddiastolisches Volumen; ESV = enddiastolisches Schlagvolumen

Im klinischen Alltag sind weitere Surrogatparameter am PiCCO System (Pulse Contour Cardiac Output oder Pulskontur-Herzeitvolumen); beispielsweise der Cardiac Function Index (CFI), als ein Maß für die globale kardiale Kontraktilität. Zudem spielen der Index der linksventrikulären Kontraktilität dPmx oder die globale Ejektionsfraktion (GEF) eine wichtige Rolle.

Das Ableiten der Herzfrequenz (Hf) ist das einfachste Verfahren beim Erfassen der physiologischen Werte. Erfasst werden kann sie durch Palpation, EKG oder Pulsoxymetrie.

Die Formel lautet (s. Formel 2).

**Formel 2: Formel zur Ableitung des Hf**

$$\mathbf{HZV = SV \times Hf}$$

HZV = Herz-Zeit-Volumen; SV = Schlagvolumen; Hf = Herzfrequenz

Basierend auf dieser Formel wird schnell klar, dass die Herzfrequenz ein entscheidender Parameter für das HZV ist. Allerdings ist eine Steigerung in höhere Bereiche begrenzt. Bei steigender Herzfrequenz nimmt die Dauer der Diastole ab. Da die Koronarperfusion in der Diastole erfolgt, kann es dadurch zu einer verminderten Koronardurchblutung kommen und schließlich zu einer Minderperfusion, die ein vermindertes Schlagvolumen zur Folge hat.

### **1.3 Goal-directed-Therapy**

Unter Goal-directed-Therapy (GDT) wird das standardisierte Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes unter der Überwachung hämodynamischer Messwerte verstanden. Für

die perioperative GDT wird folgende Definition angegeben: „*Ein standardisiertes Behandlungsprotokoll für das Klinikpersonal, in dem das Ziel mithilfe von dynamischen und flussbasierten Parametern zur Verbesserung der Patientenergebnisse bestimmt und verfolgt wird (wie z. B. SVV, SV, ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>).*“ (Edwards 2021).

Durch die zahlreichen hämodynamischen Parameter, die durch den Pulmonalkatheter und die Thermodilutionsmessungen erhoben werden, stehen dem behandelnden Arzt Daten für eine individuell differenzierte Therapie zur Verfügung. Dies birgt jedoch die Gefahr, dass lediglich die Daten erfasst werden, ohne daraus einen signifikanten Vorteil für das Patienten-Outcome zu generieren (Takala, et al. 2011).

Das Ziel dieser standardisierten Abläufe besteht darin, die postoperativen Komplikationen für den Patienten soweit wie möglich zu reduzieren und eine hohe perioperative Sterblichkeitsrate zu verhindern. Durch die individuelle GDT können sowohl strukturelle Probleme, wie unterschiedliche Kompetenzgrade der behandelnden Ärzte, als auch individuelle Risiken auf Seite des Patienten, sowie das spezielle Risiko einer Operation kompensiert werden.

Dies zielt einerseits auf das Outcome und die damit verbundene Lebensqualität ab. Des Weiteren ergeben sich aber durch die Komplikationen immer komplexer werdender chirurgischer Eingriffe große ökonomische Probleme.

In Deutschland werden ca. 1,5 Mio. Risikoeingriffe/Jahr durchgeführt. Bei diesen 1,5 Mio. Eingriffen kommt es in ca. 10–12% der Fälle zu Komplikationen im Behandlungsverlauf, die die ungeplante postoperative Aufnahme auf einer Intensivstation erforderlich machen. Dies bedeutet, dass in Deutschland jedes Jahr ca. 180.000 Patienten nach Operationen aufgrund von Komplikationen auf einer Intensivstation aufgenommen werden. Zahlen aus den USA beziffern die Zusatzkosten der Behandlung der postoperativen Komplikationen auf ungefähr 18.000 USD/Patient (Haas, et al. 2015).

Im Jahr 2001 publizierte der amerikanische Arzt Rivers einen Behandlungsalgorithmus bei schwerer Sepsis und septischem Schock, basierend unter anderem auf dem zentralvenösen Druck und der zentralvenösen Sättigung. Anhand dieses Schemas gelang es ihm zu zeigen, dass es möglich ist, mit recht einfachem hämodynamischem Monitoring und GDT-Strategien signifikant bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen (Rivers, et al. 2001).

Insgesamt soll durch das Management der GDT die Perfusion und damit verbundene Versorgung des Gewebes unter dem Gesichtspunkt einer bestmöglichen Einstellung der kardialen Funktionen und des damit verbundenen Flüssigkeitshaushaltes, erzielt werden. Hier

ergibt sich ein geringes therapeutisches Fenster, da sich sowohl durch eine Hyper-, als auch eine Hypoperfusion weiterführende Komplikationen ergeben können (s. Abb. 2).

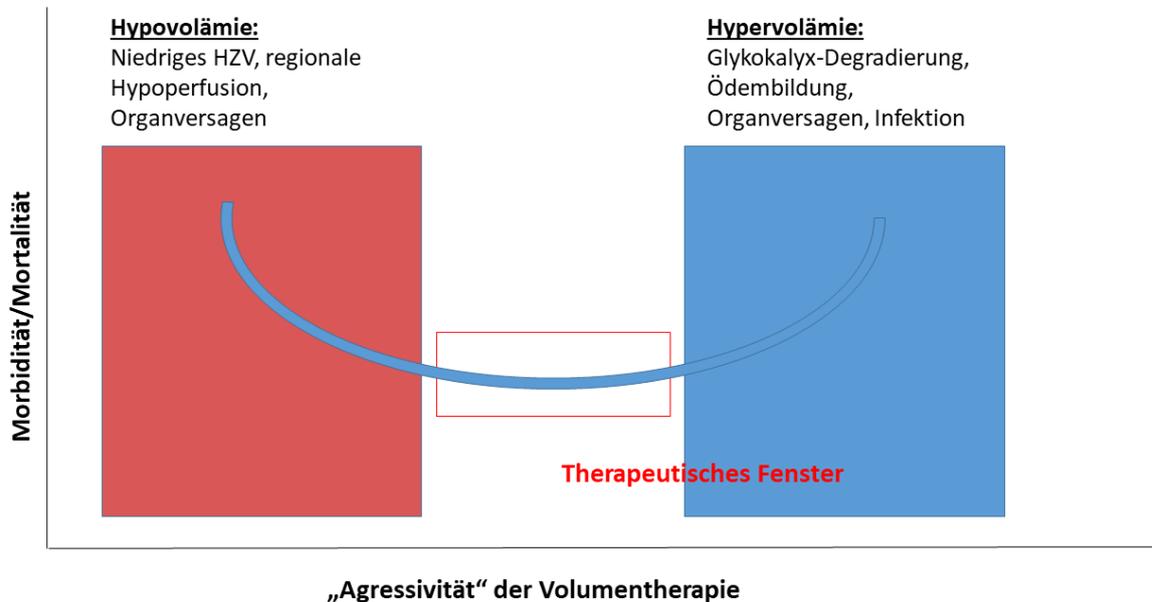


Abbildung 2: Zusammenhang von „Aggressivität“ der Volumentherapie, Morbidität und Mortalität (Haas, et al. 2015, 501)

Daher ist es bei der GDT unabdingbar, den individuellen Patienten mit seinen Vorerkrankungen zu berücksichtigen. Dies ist besonders im Hinblick auf die Volumentherapie enorm wichtig.

Bisherige Studien untersuchten überwiegend unterschiedlich vorerkrankte Patienten und differenzierten zum Teil nicht zwischen den diversen Operationen innerhalb der Studie.

Auch sollten zielgerichtete Volumen- und Kreislauftherapiestrategien niemals zum unreflektierten „Abarbeiten“ von Vorgaben führen. Vielmehr sollen sie helfen, für bestimmte Probleme und Notwendigkeiten sensibilisiert zu sein (Haas, et al. 2015).

Grundsätzlich gibt es eine Vielzahl verschiedener Methoden und Algorithmen bezüglich des perioperativen Managements und GDT.

## **1.4 Übersicht über postoperative Komplikationen nach großen chirurgischen Eingriffen**

Ein großes Risiko nach chirurgischen Eingriffen stellen, neben der Operation selbst, die postoperativen Komplikationen dar. Durch den Ausbau von Hygienestandards und der Entwicklung der Antibiotikatherapie im 19. Jahrhundert, konnten große Fortschritte in der postoperativen Phase erreicht werden. Hierdurch gelang eine deutliche Senkung der postoperativen Mortalität; insbesondere im Hinblick auf lokale Komplikationen, wie Abszesse und Wundheilungsstörungen. Auch die raschen technischen Entwicklungen und die verfeinerten Operationstechniken trugen maßgeblich dazu bei. Allerdings gibt es trotz aller rapiden Fortschritte auch heute noch zahlreiche postoperative Komplikationen.

Von den 200 Mio. Erwachsenen weltweit, die sich nicht-herzchirurgischen Operationen unterziehen, versterben innerhalb der ersten 30 Tage etwa 1 Mio. Patienten (Devereaux, et al. 2019).

Zu den Ursachen zählen die sogenannten allgemeinen Komplikationen, wie beispielsweise kardiopulmonale, renale und thromboembolische Ereignisse. Die Inzidenz von diesen Komplikationen bei großen und mittelgroßen visceralchirurgischen Eingriffen wird, je nach Operation und Studie, mit 20-60% angegeben (Adam, et al. 2004) (Bailey, et al. 2003) (Dimick, et al. 2003) (Marusch, et al. 2002) (McCulloch, Ward und Tekkis 2003).

Die wichtigsten Komplikationen nach großen bauchchirurgischen Eingriffen sind in der folgenden Tabelle 1 exemplarisch mit einigen Risikofaktoren und protektiven Maßnahmen dargestellt:

**Tabelle 1: Komplikationen nach großen bauchchirurgischen Eingriffen**

<b>Postoperative Komplikation</b>	<b>Risikofaktor</b>	<b>Protective Maßnahmen</b>
Anastomosen-Insuffizienz	Überwässerung, schlechte chirurgische Adaptation	Restriktives Volumenmanagement
Thromboembolische Komplikationen	Lange Immobilisation	Thrombose-Prophylaxe, frühe Mobilisation
Akutes Nierenversagen	Mangelnder Perfusionsdruck, Verwendung HES, Hypovolämie	Verwendung Elektrolytlösungen, ausreichend intravasales Volumen, ausreichender Perfusionsdruck
Delir	Medikamente (Sedativa, Anticholinergika), Exikose, Elektrolytverschiebungen, schwere Grunderkrankung, großer operativer Eingriff	Möglichst vertraute Umgebung, wenig Verkabelung, wenig Medikamente, Verzicht von Benzodiazepinen
Pulmonale Komplikationen	Mechanische Beatmung, Mangelnde Ventilation, Überwässerung	Frühe Extubation, Analgesie, Anlange PDK, Atemtraining
Kardiovaskuläre Komplikationen	Stress (z.B. Schmerzen)	PDA, ausreichender Perfusionsdruck, Vermeidung einer Tachykardie
Lokale Wundkomplikationen	Asepsis	
Harnwegsinfekte	Blasenkatheter, Immundefizienz (z.B. bei Diabetes mellitus)	

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ergeben sich einige Handlungspunkte, durch deren Einhaltung bzw. Optimierung in der perioperativen Phase postoperative Komplikationen maßgeblich beeinflusst werden können. Ein Aspekt davon ist zum Beispiel die adäquate Analgesie. Durch die Anlage eines Periduralkatheters kann das Auftreten von perioperativen Myokardinfarkten, pulmonalen Komplikationen und postoperativer Darmatonie signifikant gesenkt werden (Beattie, Badner und Choi 2001) (Ballantyne, et al. 1998) (Steinbrook 1998) (Rodgers, et al. 2000). Auch die zügige Extubation und Mobilisierung von Patienten im Zuge der sogenannten Fast-track Chirurgie, trägt zur Risikoreduktion bei. Unter Fast-track Chirurgie wird ein evidenzbasiertes therapeutisches Konzept, welches die Rekonvaleszenz ökonomisch beschleunigen soll, verstanden (Schwenk 2009).

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Behandlung von Patienten bei und nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen, ist das Volumenmanagement. Sowohl Hypovolämie, als auch Hypervolämie haben negative Einflüsse auf den peri- und postoperativen Verlauf. Die wohl wichtigsten Folgen einer Hypovolämie sind die Hypoperfusion und Organschäden wie beispielsweise ein akutes Nierenversagen (prärenal). Eine Hypervolämie kann zu Ödemen (sowohl zentral als auch peripher) und Organdysfunktionen wie kardiale Dekompensation führen. Den idealen Bereich zu finden, ist eine sehr schwierige, aber überaus wichtige Behandlungsgrundlage. Denn sowohl durch eine Hypo- als auch durch eine Hypervolämie steigt die Mortalität (s. Abb. 3).

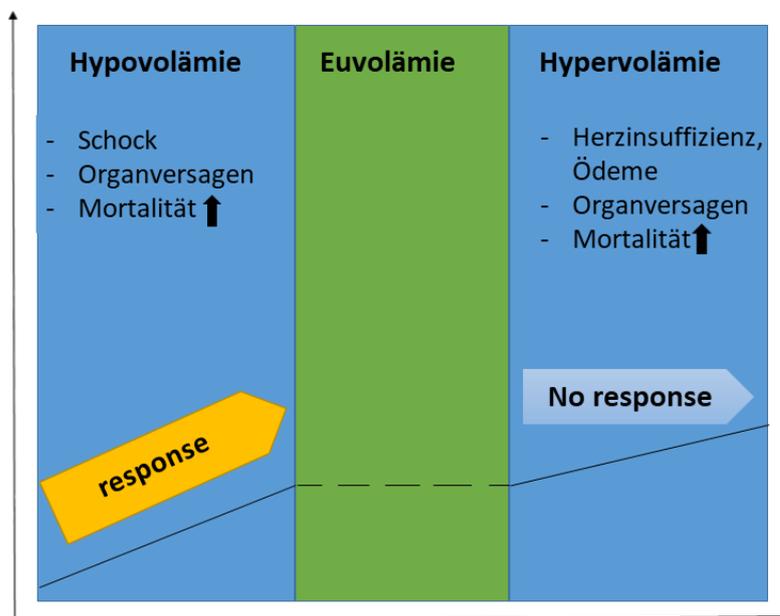


Abbildung 3: Prinzipien der Hypo- und Hypervolämie (Bickenbach und Marx 2017, 5)

#### 1.4.1 Anastomoseninsuffizienz

Unter einer Anastomoseninsuffizienz wird die mangelnde Dichtheit einer chirurgisch geschaffenen Hohlorgan- oder Gefäß-Anastomose mit Austritt intraluminaler Flüssigkeit, verstanden. Im Folgenden wird nur auf die Anastomoseninsuffizienz bei Hohlorganen eingegangen. Diese ist eine der häufigsten Ursachen für einen septischen postoperativen Verlauf bei großen visceralchirurgischen Eingriffen. Ursächlich ist die hierbei entstehende

Peritonitis oder Mediastinitis, die nach thorakalen Eingriffen auftreten kann. Es kommt häufig zur Bildung von Abszessen, Erosionsblutungen oder Ausbildung von Fisteln.

Die Häufigkeit variiert hierbei stark. Die Inzidenz wird zwischen 2-23% angegeben (Kulu, Böhler und Ulrich 2015) (Weidenhagen, et al. 2007). In einer Untersuchung von Blank et al. (2014) wird die Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen nach onkologischen Eingriffen an Magen und Ösophagus mit 12,6% angegeben. In dieser Übersicht konnte auch gut dargestellt werden, dass das Auftreten stark von dem chirurgischen Verfahren und den damit verbundenen anatomischen und operationstechnischen Schwierigkeiten abhängt (Blank, et al. 2014).

Die folgende Tabelle 2 listet die postoperativen Insuffizienzen nach Blank auf:

**Tabelle 2: Postoperative Insuffizienzen (Blank, et al. 2014)**

<b>Art der Anastomose</b>	<b>Insuffizienzrate</b>	<b>Letalitätsrate bei Anastomoseninsuffizienz</b>
subtotaler Gastrektomie	4,1%	50%
totaler Gastrektomie	8,3%	20%
transhiatal erweiterte Gastrektomie	11,7%	32,0%
Ösophagektomie mit thorakaler Anastomose	17%	30,6%
Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose	34,9%	28,6%

Wie schon in der Übersicht erwähnt, sind die Hauptgründe für eine Anastomoseninsuffizienz zum einen eine technisch mangelhafte Anlage, zum anderen Durchblutungsstörungen, Infektionen oder Entzündungsreaktionen im Gebiet der Naht. Auch ist eine vorangegangene neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer gehäuften Insuffizienz assoziiert. Durchblutungsstörungen können sich beispielsweise durch mangelnde Mobilisation im Operationsgebiet ergeben. Ebenfalls diskutiert wird eine Durchblutungsstörung bei thorakalen Anastomosen durch die Druck- und Zugverhältnisse in der oberen Thoraxapertur. Eine mögliche Einteilung der Anastomoseninsuffizienz bietet Siewert et al. (2004) (s. Tab. 3).

**Tabelle 3: Einteilung Anastomoseninsuffizienz (Siewert, Stein und Bartels 2004)**

<b>Insuffizienz</b>	<b>Klinik/Befund</b>	<b>Therapeutische Konsequenz</b>
Grad 1	gut drainiert/keine Sepsis	konservatives Vorgehen
Grad 2	ausreichend drainiert/mit Sepsis	Ausschaltung aus der Passage
Grad 3	unzureichend drainiert/mit Sepsis	Revision zur Fokussanierung

Eine Anastomoseninsuffizienz tritt klassischerweise ab dem dritten bis zehnten postoperativen Tag auf. Zu den typischen Symptomen zählt die klinische Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, begleitet von fieberhaften Verläufen (Wolff 2019). Bei abdominalen Anastomosen zeigen sich in der klinischen Untersuchung häufig Peritonismuszeichen. Durch den Peritonismus kommt es oftmals zu einem begleitenden paralytischen Ileus. In einliegenden Drainagen zeigt sich häufig eine Veränderung der Wundflüssigkeit hin zu einem putriden Sekret. Laborchemisch kommt es zu einem Anstieg der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP, Procalcitonin).

Die Drainageflüssigkeit kann durch eine laborchemische und/oder mikrobiologische Untersuchung, ebenfalls Hinweise auf eine Insuffizienz geben. Hier wäre beispielsweise der Lipase-Nachweis bei Pankreaseingriffen zu nennen (Hartl und Kuppinger 2015).

Die einfachste Untersuchungsmethode im Rahmen der apparativen Diagnostik besteht in der Sonografie. Hier ergibt sich die Möglichkeit des Nachweises von freier Luft beziehungsweise freier Flüssigkeit im Untersuchungsgebiet. Auch im Röntgenbild lässt sich nach Gabe von wasserlöslichem Kontrastmittel (Gastrografin) eine eventuelle Leckage erkennen. Wesentlich sensitiver ist allerdings die Computertomografie. Diese ist allerdings mit mehr Strahlenbelastung verbunden. Der Vorteil besteht jedoch in einer besseren Sensitivität bezüglich des Erkennens von Abszessen und Fisteln.

Bei entsprechend zugänglichen Anastomosen kann zudem ein endoskopisches Verfahren gewählt werden. Der Vorteil hierbei ist, dass eventuell auch gleich eine Intervention wie zum Beispiel Clipping oder Stenting erfolgen kann. Als Ultima Ratio kann zum Nachweis einer Anastomoseninsuffizienz eine explorative Laparotomie beziehungsweise Thorakotomie erfolgen.

Die Therapie einer Anastomoseninsuffizienz kann sowohl chirurgisch als auch konservativ erfolgen.

Ein konservatives Vorgehen ist allerdings aufgrund potentieller schwerer Verläufe mit hoher Mortalität und Morbidität streng abzuwägen. Bei klinisch unauffälligen Patienten und kleineren Defekten mit guter Ableitung über die Drainage, kann ein konservatives Vorgehen mit Abwarten der sekundären Wundheilung unter engmaschiger Überwachung diskutiert werden. Eine kalkulierte Antibiotikatherapie gemäß Leitlinien ist hierbei unerlässlich. Bei darmchirurgischen Eingriffen sollte eine Nahrungskarenz und temporäre parenterale Ernährung erfolgen.

Eine operative Intervention ist insbesondere bei klinischer Verschlechterung bis hin zur Instabilität des Patienten, sowie einer schlechten Drainierung des Sekretes, indiziert. Es sollte einer Übernähung oder Neuanlage der Anastomose erfolgen. Bei darmchirurgischen Eingriffen wäre die Anlage eines protektiven Stomas zu erwägen. Zusätzlich müssen immer die Komplikationen mitbehandelt werden. Es muss eine kalkulierte Antibiose, sowie eine Sepsistherapie erfolgen (Kulu, Büchler und Ulrich 2015).

#### **1.4.2 Perioperative Myokardischämie**

Eine mit hoher Mortalität verbundene Komplikation ist die perioperative Myokardischämie. Diese kann sich zum einen wie ein klassischer Herzinfarkt mit deutlichen klinischen Symptomen, wie linksthorakale Schmerzen, Dyspnoe, Kaltschweißigkeit, Übelkeit und entsprechenden Erregungsrückbildungsstörungen in der Elektrokardiografie, zeigen. Zum anderen kann diese aber auch stumm ohne die beschriebenen Symptome auftreten.

*„Die perioperative Phase ist assoziiert mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Außerdem können, abhängig von Art und Größe des Eingriffes, u.a. eine systematische Inflammationsreaktion, eine Hyperkoagulopathie, eine hämodynamische Instabilität, eine Blutung oder eine Hypothermie auftreten, die kardial bedingte perioperative Komplikationen begünstigen“* (Bein, Schiewe und Renner 2019).

Aktuell erfolgt die Einteilung des Myokardinfarktes in fünf Typen (Thygesen, et al. 2018) (s. Tab. 4).

**Tabelle 4: Übersicht Klassifizierung Myokardinfarkte (Bein, Schiewe und Renner 2019) (Thygesen, et al. 2018)**

<b>Typ Myokardinfarkt</b>	<b>Klassifikation</b>
1	Atherosklerotische Plaqueruptur mit Koronarthrombus -Nicht-okklusiv (NSTEMI) -Okklusiv (STEMI)
2	Sekundärer MI als Folge einer Ischämie durch eine Imbalance von Sauerstoffangebot und Bedarf, unabhängig von einer rTyp 1 Genese (z.B. Anämie, Hypo-/Hypertension, Hypoxämie, Arrhythmien, koronar Spasmen)
3	Plötzlicher Herztod mit vorangegangenen, typischen Ischämiesymptomen, einhergehend mit neuen ST Strecken-Hebungen oder Linksschenkelblock. Tod eingetreten vor der Verfügung von kardialen Biomarkern
4a	MI in Zusammenhang mit einer Koronarintervention
4b	MI als Folge einer gesicherten Stent-Thrombose
4c	MI als Folge einer Restenose nach Koronarintervention
5	MI nach Koronararterien-Bypass Operation

Bei Typ 1 und 2 müssen zusätzlich alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium aus Tabelle 4 erfüllt sein (s. Tab. 5).

**Tabelle 5: Diagnosekriterien MI Typ 1 und 2 (Thygesen, et al. 2018)**

<b>Hauptkriterien</b>	A	Nachweis eines kardialen Biomarkers (Troponin) über der 99. Perzentile des oberen Normalwertes, bei Aufnahme oder nach 3-6h
	B	Relevanter Anstieg/Abfall einer entsprechenden kardialen Troponinkinasekinetik (Anstieg oder Abfall) innerhalb von 3-6h
<b>Nebenkriterien</b>	A	Klinische Ischämiesymptomatik
	B	Neue ST Strecken-Veränderungen oder neuer LSB
	C	Nachweis neu aufgetretener, pathologischer Q Zacken
	D	Bildgebender Nachweis des Verlustes an vitalem Myokardgewebe oder neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen
	E	Nachweis in Autopsie oder Angiographie eines intrakoronaren Thrombus

Zur Identifikation von kardiovaskulären Risikopatienten im Hinblick auf das perioperative Management werden verschiedene Scores angewendet. Ein einfacher und allgemein

anerkannter Score ist der Revised Cardiac Index nach Lee (RCRI). Für jeden zutreffenden Faktor wird jeweils ein Punkt addiert. Die Höhe der Gesamtzahl korreliert mit dem perioperativen Risiko des Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis. Die Risikofaktoren sind: Herzinsuffizienz, KHK, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Diabetes mellitus (insulinpflichtig), Niereninsuffizienz (Kreatinin >2mg/dL), Hochrisikoeingriffe (wie z.B. Aorten Chirurgie, große periphere arterielle Gefäßeingriffe, Leberteilresektionen, OP bei Magen und Darmperforation). Diesen Parametern werden Punktwerte zugeordnet (s. Tab. 6).

**Tabelle 6: Revised Cardiac Index (Lee, Marcantonio und Mangione, et al. 1999)**

Punktzahl	Risiko in Prozent
0	0,4
1	0,9
2	6,6
>3	11,0

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht, wie das Risiko für postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren nach Lee steigt (s. Abb. 4).

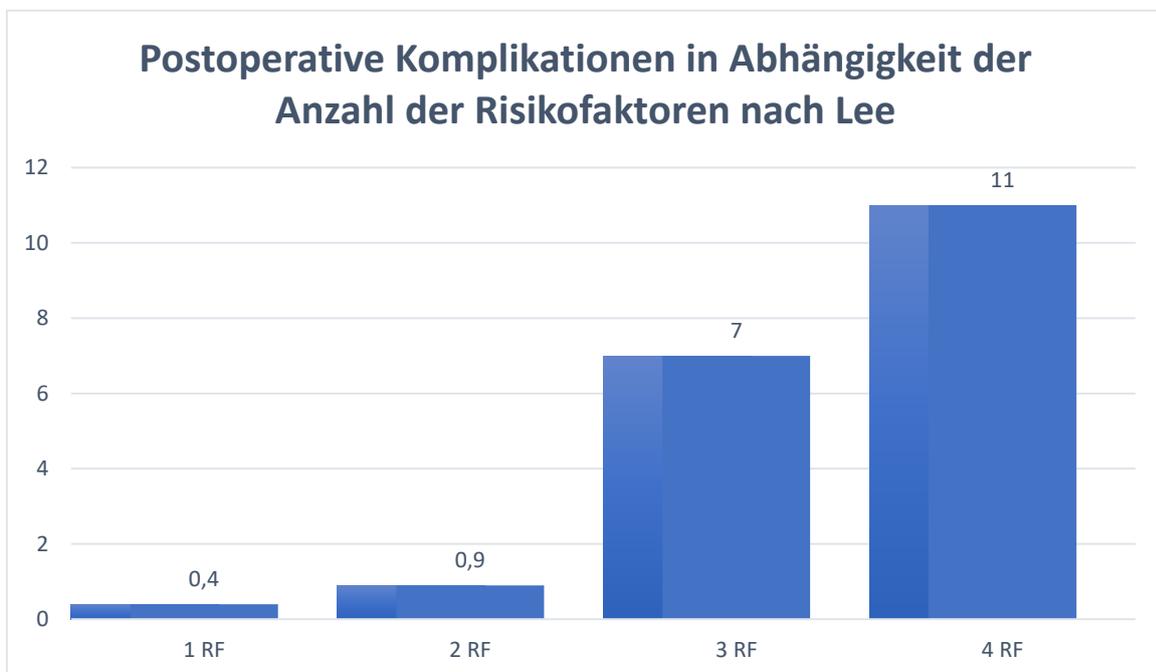


Abbildung 4: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren nach Lee (eigene Darstellung)

Ein weiteres, etwas weniger bekanntes Beispiel, wäre der MICA Score. Dieser zielt besonders auf das perioperative Risiko eines Myokardinfarktes oder Herztodes innerhalb von 30 Tagen ab. In die Berechnung fließen ebenfalls unterschiedliche Parameter wie Alter des Patienten, ASA Klassifikation, Niereninsuffizienz sowie das Risiko des Eingriffs mit ein (Gupta, et al. 2011).

Idealerweise sollten im präoperativen Management die größten Risikofelder untersucht werden:

- a) die patientenspezifischen Risikofaktoren
- b) das eingriffsspezifische Risikoprofil
- c) die unerwarteten intra- und postoperativen Risiken

Die Terminologie *Myokardschaden* sollte beim Nachweis erhöhter kardialer Tn-Werte mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzwerts verwendet werden. Als akut ist der Schaden dann anzusehen, wenn es zu einer Kinetik des Troponinwertes im Sinne eines Anstiegs oder Abfalles kommt (Bein, Schiewe und Renner 2019).

In der neueren Literatur hat sich der Begriff MINS (myocardial injury after noncardiac surgery) etabliert. Im Gegensatz zum postoperativen Myokardinfarkt, treten bei MINS häufig keine klinischen Symptome auf.

Wie prognostisch wichtig auch schon geringe Troponinerhöhungen im perioperativen Setting sind, zeigt die 2012 veröffentlichte multizentrische Observationsstudie VISION. Hier wurden Patienten über 45 Jahren perioperativ nach einem nicht herzchirurgischen Eingriff bezüglich erhöhter Herzenzyme (hochsensitiver Troponin-T Test) überwacht. Bei diesen Patienten zeigte sich eine erhöhte 30 Tage Mortalität schon ab Werten von 0,02 ng/ml. (Devereaux, et al., 2012)

Durch die hohe Inzidenz und die postoperative Letalität von MINS ergeben sich oftmals für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil schwerwiegende Komplikationen, wenn die Diagnosen zu spät gestellt oder unentdeckt bleiben. Ein Problem stellt hier sicherlich die

Differenzierung zwischen einem PMI oder MINS im Gegensatz zu beispielsweise chronischen Troponinerhöhungen und extrakardialen Ursachen dar.

In einer weiteren Sekundäranalyse erfolgte eine Analyse des relativen Einflusses von intraoperativen Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen zum Auftreten von MINS. Es konnte klar gezeigt werden, dass intraoperative Tachykardie (>100bpm) und intraoperative Hypotension mit einer erhöhten Inzidenz an MINS assoziiert ist (Abbott, et al. 2018).

### 1.4.3 Akutes Nierenversagen

Das ernstzunehmende Krankheitsbild eines akuten Nierenversagens (ANV) zeigt sich sowohl im stationären als auch ambulanten Setting aus den unterschiedlichsten Ätiologien heraus. Man unterscheidet hier zwischen prä-, intra- sowie postrenalem Nierenversagen. Die häufigste Entität ist allerdings das prärenale Nierenversagen, was ungefähr 60% der Fälle ausmacht (Herold 2020).

Hierunter lassen sich alle Ursachen zusammenfassen, welche zu einer Minderperfusion der Niere führen. Für die vorliegende Studie sind besonders die Hypovolämie und das damit verbundene verminderte Blutvolumen bei Operationen von Bedeutung.

Der Verlauf eines akuten Nierenversagens kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Sowohl asymptomatische Verläufe bis hin zur ausgeprägten Anurie sowie selten auch Polyurie sind möglich.

Generell lässt sich das akute Nierenversagen in verschiedene Stadien einteilen (s. Tab. 7).

**Tabelle 7: AKI/KDIGO-Klassifikation und Kriterien (Willam, John und Eckardt 2015)**

Stadium	Serumkreatinin-Konzentration	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 1,9-fache innerhalb von sieben Tagen oder $\geq 0,3$ mg/dL innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ mL/kg/h über mehr als sechs Stunden
2	2,0- bis 2,9-fache	$< 0,5$ mL/kg/h für $> 12$ h
3	$\geq 3$ -fache oder Serumkreatinin $\geq 4$ mg/dL mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dL	$< 0,3$ mL/kg/h für $> 24$ h oder Anurie $> 12$ h

Diagnostisch wegweisend sind zunächst Laboruntersuchungen bezüglich der Retentionsparameter wie Serumkreatinin und Harnstoff. Weiterhin können Cystatin C, LDH, Kreatinkinase, Amylase, Lipase, gegebenenfalls Antikörperdiagnostik, sowie eine BGA durchgeführt werden.

Außerdem sollte eine Messung der Vitalparameter zur eventuellen Optimierung des Wasserhaushaltes und eine sonografische Untersuchung erfolgen.

Die Therapie des ANV richtet sich nach der ursächlichen Genese, da es nicht als eigenständiges Krankheitsbild, sondern eher ein Symptom für ein anderweitiges Ereignis darstellt. Allgemein sollten nephrotoxische Substanzen vermieden und abgesetzt werden und der Elektrolyt-, Wasser und PH- Haushalt entsprechend überwacht und eingestellt werden.

#### **1.4.4 Postoperative cerebrovaskuläre Ereignisse**

Unter cerebrovaskulären Ereignissen wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, welche die Blutgefäße des Gehirns, das heißt die Hirnarterien oder Hirnvenen betreffen. Man kann diese grob in drei Gruppen unterteilen:

- Erkrankungen der Gefäße selbst (z.B. Atherosklerose, Aneurysmen).
- Die Gruppe der akuten Gefäßverschlüsse. Hier vor allem der ischämische Schlaganfall, welcher als neurologische Dysfunktion infolge einer fokalen Ischämie des ZNS definiert ist.
- Die große Gruppe der verschiedenen Arten von Hirnblutungen (Herold 2020).

Da der perioperative Schlaganfall die häufigste Komplikation darstellt, soll im Folgenden der Fokus auf dieser Entität liegen. Er ist definiert als cerebrale Ischämie, welche innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt (Ng, Chan und Gelb 2011). Die Inzidenz bei allgemein chirurgischen Eingriffen wird mit 0,08-0,7% angegeben (Kelm, et al. 2015). Schwankt aber bei Hochrisikopatienten wie beispielsweise der Aorten Chirurgie bis zu 11% (Mack, et al. 2017). Perioperative cerebrovaskuläre Ereignisse sind meistens ischämisch und kardioembolisch bedingt. Eine der wichtigen Ursachen für kardioembolische Infarkte sind Interventionen an den Herzklappen und bei koronarer Revaskularisation. Auch bei Eingriffen an den großen Gefäßen wie Aorta und A. Carotis kommen diese gehäuft vor. Ebenfalls als wichtig zu nennen ist das Vorhofflimmern. Ein spezielles Risikofeld sind Eingriffe unter Verwendung der

Herzlungenmaschine. Wesentlich seltener sind Fettembolien (beispielsweise bei unfallchirurgischen Eingriffen) oder auch Luftembolien zu nennen (Selim und Mashour 2007).

Wie schon bei den perioperativen Myokardischämien beschrieben, kommt es durch das chirurgische Trauma zu einer Hyperkoagulabilität. Begünstigt werden kann dies durch Volumenmangel, Immobilisierung und pausieren einer TAH oder Antikoagulation (Selim und Mashour 2007) (Vlisides und Mashour 2016). Daher sind Patienten mit Stenosen der cerebralen Gefäße oder arteriosklerotischen Veränderungen in der perioperativen Phase besonders gefährdet. Durch eine intra- oder postoperative Hypotonie kann es zu einer verminderten cerebralen Durchblutung kommen, wodurch sich die Gefahr eines Grenzzoneninfarktes erhöht (Selim und Mashour 2007).

Die Mortalität bei perioperativen Schlaganfällen wird im Vergleich zu nicht perioperativen Ereignissen höher angegeben. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Verzicht auf eine Thrombolyse als Therapie aufgrund des Blutungsrisikos durch die vorangegangene Operation.

Die Inzidenz hängt stark von der Art der Operation und den Vorerkrankungen des Patienten ab. Eine Empfehlung zur Risikominimierung eines perioperativen Schlaganfalles ist die Weiterführung einer antithrombozytären- beziehungsweise Statin-Therapie, sowie Weiterführung einer Antikoagulationstherapie, sofern dies möglich und vertretbar ist. Bei Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem Schlaganfall in den vorausgegangenen sechs Monaten wird präoperativ eine bildgebende Untersuchung der A. carotis und der Cerebralgefäße empfohlen (Kelm, et al. 2015).

Mittels Magnetresonanztomograph (MRT) können akute Schlaganfälle gut detektiert werden. Allerdings werden im klinischen Alltag die stummen Schlaganfälle oftmals unterschätzt; also Ereignisse, die sich in der Bildgebung gut erkennen lassen, aber ohne klinische Symptomatik einhergehen.

Die NeuroVISION Studie untersuchte 2019 wie häufig klinisch stumme Schlaganfälle nach elektiven Operationen auftreten. In die Studie wurden Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, welche sich einer elektiven Operation unterzogen haben. Zwischen dem 2.-9. postoperativen Tag wurde eine MRT Untersuchung durchgeführt. 7% der Studienteilnehmer hatten einen klinisch inapparenten perioperativen Schlaganfall. Nachgewiesen werden konnte, dass Patienten, welche einen perioperativen Schlaganfall erlitten hatten, innerhalb eines Jahres nach der Operation ein erhöhtes Risiko für ein perioperatives Delir und einen klinisch manifesten Schlaganfall oder eine TIA hatten. Auch wiesen Patienten mit einem stummen Infarkt eine

signifikant erniedrigte kognitive Leistung gegenüber den Patienten ohne stummen Schlaganfall auf (Mrkobrada, et al. 2019).

### 1.4.5 Postoperatives Delir

Der Begriff Delir stammt von dem lateinischen Wort „delirare“. Dies bedeutet wörtlich übersetzt „aus der Spur geraten“. Ein postoperatives Delir (POD) ist definiert als ein akutes, komplexes, hirnorganisches Syndrom, das durch eine Störung des Bewusstseins, der kognitiven Funktionen, der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Emotionalität gekennzeichnet ist. Besonders bei geriatrischen Patienten wird das Delir als häufige Ursache für kognitive Defizite beobachtet. Davon abzugrenzen ist das Delirium tremens, welches ein Delir infolge eines Alkoholentzugs darstellt (Zoremba und Coburn 2019).

Die Diagnosekriterien nach ICD 10 (F05.-) sind:

- Bewusstseinstörung
- Störung der Aufmerksamkeit
- Globale kognitive Dysfunktion (Störungen von Auffassung, Denkvermögen, Mimik, Orientierung etc.)
- Störungen der Psychomotorik („hyperaktives“ – „hypoaktives Delir“)
- Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Emotionale Störungen (z.B. Depression, Angst, Euphorie)
- Akuter Beginn, fluktuierender Verlauf, Dauer: < 6 Monate (ICD-10-GM 2021).

Das Delir ist ein häufiges intensivmedizinisches Krankheitsbild. Bis zu 30% aller Intensivpatienten sind davon betroffen (Berger 2014). Eine Metanalyse aus dem Jahr 2017 gibt die Inzidenz des postoperativen Delirs mit 5 - 38% an (Aitken, Blyth und Naganathan 2017). Während eines Klinikaufenthaltes ist das Delir prognostisch relevant. Im medizinischen Sprachgebrauch wurde das Delir lange Zeit als „Durchgangssyndrom“ bezeichnet. Dadurch wurde der Anschein erweckt, die cerebrale Organdysfunktion sei zeitlich begrenzt und heile folgenlos aus. Ein Delir ist jedoch mit einer Erhöhung der Letalität von 3,9 auf 22,9%, einer bis zu zehn Tage längeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und einem schlechteren Behandlungsergebnis verbunden (Zoremba und Coburn 2019). Ein besonders hohes Risiko scheinen hier kardiochirurgische Eingriffe darzustellen.

Zur Ätiologie des Delirs ist zu sagen, dass es meist eine komplexe Interaktion verschiedener Faktoren ist. Ein wichtiger prädisponierender Faktor ist das Lebensalter. Kommen nun Stressfaktoren (somatischer oder psychischer Natur) hinzu, begünstigt dies die Entstehung eines Delirs. Man kann dies als Schwellenkonzept ansehen: je ausgeprägter die prädisponierenden Faktoren sind, umso weniger zusätzliche Stressfaktoren sind zur Entstehung eines Delirs nötig.

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Prädisposition und Exposition (s. Abb. 5).

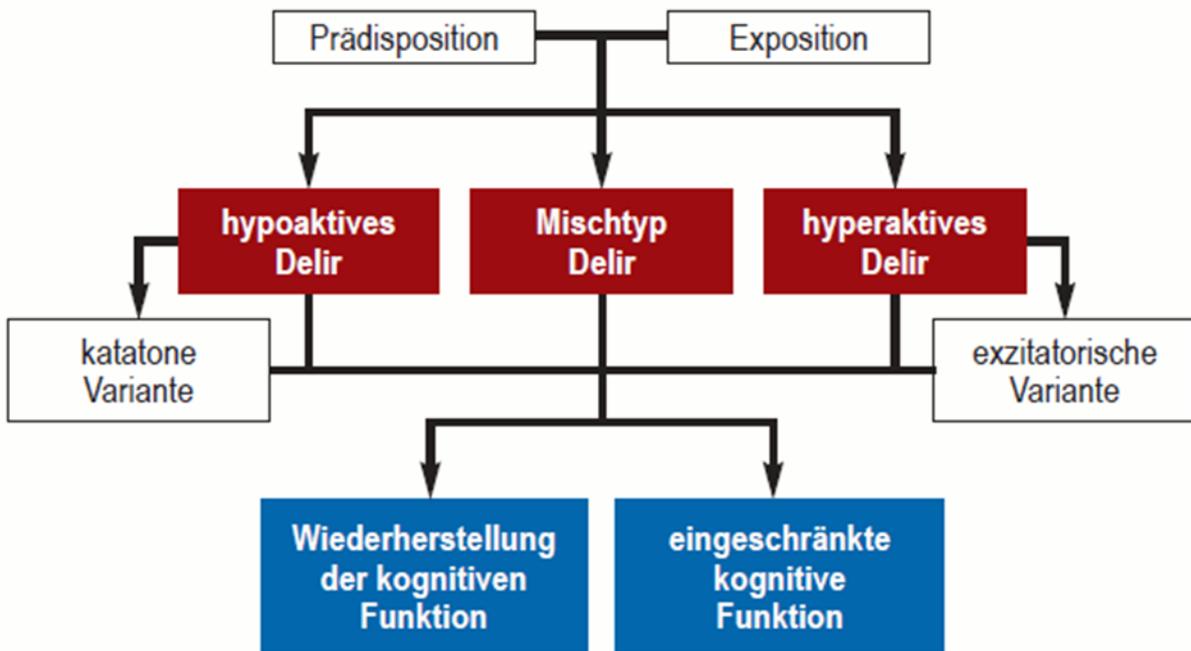


Abbildung 5: Mögliche Delirformen und klinische Behandlungsergebnisse (Zoremba und Coburn 2019, 103)

folgende Tabelle stellt die häufigsten prädisponierenden Faktoren zur Entstehung eines Delirs zusammen (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Übersicht über prädisponierende Faktoren zur Entstehung eines Delirs (eigene Darstellung)

Prädisponierende Faktoren
Lebensalter
Vorbestehende Demenz/ kognitive Störungen
Cerebrale Vorschädigungen

Vorangegangenes Delir
Polypharmazie

Zur genauen Pathophysiologie ist noch wenig bekannt. Ein wichtiger Aspekt ist die Aktivierung des Sympathikus, die über eine erhöhte Noradrenalin-Freisetzung schließlich zu erhöhten Kortikosteroiden führt.

Extrem wichtig ist das Detektieren eines POD im stationären Setting, um Komplikationen zu vermeiden. Hierfür liegen verschiedene Tests zur Ermittlung vor, welche sich in zeitlichem Umfang, Anwendbarkeit von unterschiedlichen Personalgruppen sowie der Anwendbarkeit (abhängig vom Zustand des Patienten) unterscheiden. Der Goldstandard zum Screening ist der Confusion Assessment Method (CAM) Score. Hierbei handelt es sich um einen einfachen, zeitökonomischen und auch von nichtärztlichem Personal durchführbaren Test. Es existiert sowohl eine Lang- als auch eine Kurzversion. Im klinischen Alltag hat sich vor allem die Kurzversion bewährt. Abgefragt wird hier ein akuter Beginn oder ein fluktuierender Verlauf, eine Aufmerksamkeitsstörung, eine formale Denkstörung und eine veränderte Bewusstseinslage (Wei, et al. 2008).

Eine Weiterentwicklung, speziell für Patienten auf der Intensivstation, ist der sogenannte CAM-ICU. Hierbei handelt es sich um eine Zusammenführung von Sedierungs- und Delirmonitoring. Dabei geht es um einen zweistufigen Ansatz zur Beurteilung des Bewusstseins. Als erste Stufe wird die Sedierung mittels RASS (Richmond-Agitation-Sedation- Score) beurteilt. Bei zu tiefer Sedierung erfolgen ein Abbruch und eine Wiederholung zu einem späteren Zeitpunkt. Erst bei mäßiger Sedierung (RASS größer -4) erfolgt eine mögliche Delir-Einstufung. Eine wichtige Besonderheit ist, dass er auch bei invasiv beatmeten Patienten angewendet werden kann. Ein weiteres verbreitetes Tool ist die „Nursing Delirium Screening Scale“ - ein pflegebasiertes Screening Instrument (Hargrave, et al. 2017). Diese ist ebenso wie der 3D-Cam ein Instrument für die Normalstation.

Ein wichtiger Baustein bei der Delirprophylaxe ist das Vermeiden prodelirogener Substanzen, sowie Polypharmazie insgesamt. So wurde bereits 2017 von der ESA in einer veröffentlichten Konsensus-Guideline zum postoperativen Delir der Verzicht auf Benzodiazepine bei Patienten über 65 Jahren zur Prämedikation empfohlen (Aldecoa und Bilotta 2017). Zudem sollte auf einige nicht medikamentöse Maßnahmen geachtet werden. Diese stellen bei der Delirprävention den größten Anteil dar. Insgesamt sollte auf eine schnelle Mobilisation am Tage mit guter Re-Orientierung des Patienten, sowie einen optimalen Schlafrhythmus geachtet

werden. Zur Durchführung dieser Maßnahmen ist eine ausreichende Analgesie unerlässlich. Ebenso sollten möglicherweise bestehende Infekte adäquat behandelt werden.

Manifestiert sich dennoch ein Delir sollten zur medikamentösen Therapie vor allem niedrig dosierte und hochpotente Antipsychotika eingesetzt werden. Bei ausgeprägter Symptomatik werden trotz ihrer prodelirogenen Eigenschaften oftmals Benzodiazepine verwendet. Hier sollte allerdings auf kurz wirksame Präparate zurückgegriffen werden. Bei starker vegetativer Symptomatik kann auch eine Therapie mit Betablockern oder Alpha-2-Agonisten erfolgen. Bei psychotischen Symptomen können Haloperidol oder atypische Neuroleptika zum Einsatz kommen.

### **1.5. Lebensqualität und 1-Jahres - Outcome**

Es war für uns ein zentraler Punkt nicht nur die akuten postoperativen Komplikationen zu erfassen, sondern auch ein längerfristiges Follow-up durchzuführen.

Die Idee eines langfristigen Follow up nach GDT ist nicht neu. Bereits im Jahr 1990 wurde von Rhodes eine Studie gestartet, die sich über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren erstreckte. Auch hier erfolgte eine Unterteilung in eine Kontrollgruppe und eine GDT Gruppe bei Hochrisikoeingriffen. Bei der 15 Jahre-Mortalität konnte keine Signifikanz, allerdings ein Trend hin zur GDT Gruppe, beobachtet werden. Das mediane Überleben war jedoch signifikant höher in der GDT Gruppe. (1,781 vs. 674 days,  $p = 0.005$ ) (Rhodes, et al. 2010).

Die Erfassung von Ereignissen (wie zum Beispiel Dialysepflichtigkeit, Kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod) ist durch einfaches Abfragen oder Aktenstudium möglich. Anders hingegen ist es beispielweise bei dem detaillierten Gesundheitszustand des Patienten. Immer mehr Beachtung findet die Betrachtung der Lebensqualität eines Patienten und nicht mehr nur die Erfassung der Mortalitätsraten.

Aus diesem Grund treten vor allem die Patient Reported Outcomes (PROs) in den Vordergrund, um den Gesundheitszustand und das Erleben einer Erkrankung zu dokumentieren. Hierfür werden als Erhebungstools die Patient Reported Outcome Measures (PROMs) benutzt. Ein weiterer wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist die health-related quality of life (HRQoL): im Deutschen als gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet. Hier liegt der Fokus auf der bereits genannten „multimodalen“ Erfassung von Gesundheit. Die Erfassung soll tiefgreifender sein, als die Abfrage rein nominaler Merkmale.

Bei Instrumenten zur Messung der Lebensqualität muss zwischen verschiedenen Instrumenten unterschieden werden. Zum einen existieren generische Tests, die nach klassisch psychometrischen Prinzipien aufgebaut sind. Hierzu zählen beispielsweise der SF 36 (und seine Abkömmlinge), Nottingham Health Profile, EuroQOL (EQ-5D) – European Quality of Life Questionnaire und noch viele weitere. Zum anderen existieren viele andere Instrumente zur Messung krankheitsspezifischer Parameter; beispielsweise bei Tumorpatienten der EORTC QLQ-C30 Test.

Die Befragung der Patienten in der vorliegenden Studie erfolgte per Telefoninterview. Um den Patientenkomfort möglichst hoch zu halten und damit eine gute Mitarbeitsquote zu erlangen, entschieden wir uns für einen kurzen, aber dennoch aussagekräftigen, Test.

Wir verwendeten den SF 12 Fragebogen. Das Kürzel SF steht hierbei für „short form“, die Zahl 12 gibt die Anzahl der Fragen an (Ware, Kosinski und Keller 1996).

Der Test gibt über acht Dimensionen Hinweise auf den Gesundheitszustand des Patienten (Ware, Kosinski und Keller 1996) (s. Tab. 9).

**Tabelle 9: Dimensionen des SF 12**

<b>Dimension</b>	<b>Fragen</b>
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	1 Frage
physische Gesundheit	2 Fragen
eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion	2 Fragen
körperliche Schmerzen	1 Frage
Vitalität	1 Frage
mentale Gesundheit	2 Fragen
eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion	2 Fragen
soziale Funktionsfähigkeit	1 Frage

Die Abkürzung Short Form weist darauf hin, dass es sich um eine gekürzte Fassung des 1988 eingeführten SF 36 handelt (Bullinger 1998). Der SF 36 umfasst insgesamt 36 Fragen und würde daher einen erheblichen Mehraufwand für die Befragung bedeuten. Für die Durchführung des SF 36 werden durchschnittlich zehn Minuten angegeben; beim SF 12 lediglich zwei Minuten. Diese deutlich verkürzte Zeit führt zu einer erhöhten Akzeptanz bei den Studienteilnehmern.

Hurst (1998) konnte in einer Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Vergleichbarkeit des SF 12 mit dem SF 36 als validen und zuverlässigen Test bestätigen (Hurst 1998). Dies konnte von zahlreichen anderen Autoren ebenfalls dokumentiert werden (King 2005) (Ware, Kosinski und Keller 1996) (Fong 2010) (Cella 2010).

## 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Beim Betrachten all dieser genannten Aspekte stellte sich für uns die Frage, ob es durch Anwendung einer GDT bei großen, nicht herzchirurgischen Eingriffen möglich ist, die postoperativen Komplikationen zu senken. Mit der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Anwendung einer GDT Einfluss auf die postoperativen Komplikationen nach großen, nicht herzchirurgischen Eingriffen hat. Bisher konnte durch die Behandlung mittels GDT eine Verkürzung des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation, der Beatmungszeit und der Katecholaminmenge bei herzchirurgischen Patienten nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von Hamilton et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass GDT Behandlungsalgorithmen zu einer verminderten Morbidität und Mortalität perioperativ führten (Hamilton und Rhodes 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurden nicht nur die kurzfristigen Komplikationen, wie in den meisten Studien üblich, sondern auch die späteren Komplikationen und die Lebensqualität nach einem Jahr ausgewertet.

Folgende Fragestellungen wurden im Einzelnen betrachtet:

- Kann die Inzidenz des postoperativen akuten Nierenversagens nach RIFLE- Kriterien reduziert werden?
- Sind weniger postoperative Komplikationen wie Dialysepflichtigkeit, Reoperationen, Krankenhauseinlieferungen bei den Patienten festzustellen?
- Gibt es Unterschiede in der physischen und psychischen Lebensqualität ein Jahr postoperativ?
- Wie hoch ist die Erfüllungsquote der im Algorithmus geforderten hämodynamischen Parameter in der GDT-Gruppe und in der Kontrollgruppe?

Teile dieser Fragestellung wurden im Rahmen einer weiteren Promotion von Frau Dr. Julia Anna Kuck bearbeitet und veröffentlicht. Der Titel der Dissertation lautet: „Kann ein

---

zielgerichtetes hämodynamisches Management das renale Outcome von Patienten nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen verbessern?“ Sie wurde am 30.09.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014 angenommen (Kuck 2014).

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Studiendesign**

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten unizentrischen Studie wurden zwei Hauptpatientengruppen miteinander verglichen. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten durch einen Anästhesisten in der Prämedikationsambulanz ausführlich, sowohl über die Details der Studie informiert, als auch über mögliche Risiken aufgeklärt. Zusätzlich wurde dem Patienten eine schriftliche Zusammenfassung der Informationen übergeben und ein Ansprechpartner für spätere Fragen genannt. Nach der schriftlichen Einwilligung der Patienten erfolgte die Einteilung in zwei randomisierte Gruppen.

Die Unterteilung erfolgte in die GDT-Gruppe mit zielgerichtetem hämodynamischem Management und in die Kontrollgruppe (C).

Die Ethikkommission der Technischen Universität erteilte die Erlaubnis zur Durchführung der Studie (Projektnummer 2538/09, 25.10.2009).

Die Studie wurde bei [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) registriert (NCT01035541).

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für den Einschluss in die Studien waren verschiedene Grundvoraussetzungen nötig. Zunächst war ein Mindestalter von 18 Jahren erforderlich. Auch wurden nur Patienten ausgewählt, die einer American Society of Anesthesiologists (ASA)- Klassifizierung I bis III entsprachen. Bei dem geplanten Eingriff wurde darauf geachtet, dass der voraussichtliche Intensivstationsaufenthalt 72 Stunden betragen würde. Aufgrund des operativen Spektrums des Klinikums Rechts der Isar traf dies vornehmlich auf Operationen am Ösophagus (transhiatal erweiterte Gastrektomien oder thorakoabdominelle Ösophagusresektion) und Operationen am Pankreas (OP nach Whipple oder totale Pankreatektomie) zu.

Nicht in die Studien eingeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, Dialysepflichtige, Patienten mit ASA >3, Patienten mit höhergradigen Klappenvitien, sowie Schwangere. Aufgrund der geplanten femoralen Arterienpunktion wurden ebenso Patienten, die eine

höhergradige pAVK aufwiesen oder in diesem Bereich bereits mit Stents oder Bypässen versorgt waren nicht inkludiert.

Die nachfolgenden Tabellen listet die Ein- und Ausschlusskriterien auf:

**Tabelle 10: Einschlusskriterien**

<b>Kriterium</b>	<b>Einschluss</b>
Patientenalter	≥ 18 Jahre
ASA- Klassifizierung	I – III
Operationen	transhiatal erweiterte Gastrektomien, thorakoabdominelle Ösophagusresektion, OP nach Whipple, totale Pankreatektomie
Vorerkrankungen	
Schwangerschaft	nein

**Tabelle 11: Ausschlusskriterien**

<b>Kriterium</b>	<b>Ausschluss</b>
Patientenalter	< 18 Jahre
ASA- Klassifizierung	> III
Operationen	
Vorerkrankungen	Dialysepflichtige Vorerkrankungen, hochgradige Klappenvitien, höhergradige pAVK
Schwangerschaft	ja

### 2.3 Basismonitoring und PDK Anlage

Nach Ankunft des Patienten im OP überprüften wir zunächst die Identität der Patienten. Anschließend wurde das Basismonitoring, bestehend aus nicht invasiver Blutdruckmessung, EKG und Pulsoxymetrie, angelegt. Des Weiteren erhielten die Patienten eine periphere Venenverweilkanüle (18 oder 20 Gauge). Bei vorhandenen Kathetern wurde die korrekte intravenöse Lage verifiziert. Über eine O<sub>2</sub>-Nasensonde verabreichten wir 3l/min O<sub>2</sub>.

Zur Anlage des Periduralkatheters mobilisierten wir den Patienten in eine sitzende Position. Das Punktionsgebiet wurde sorgfältig desinfiziert und die korrekte Stelle ertastet, sowie die Haut lokal mit Mecain infiltriert. Nach entsprechender Einwirkzeit punktierte der Anästhesist mittels der Loss-of-resistance Methode streng steril. Die Höhe der Punktion war abhängig von der geplanten Operation. Bei thorakoabdominalen Eingriffen erfolgte diese auf Höhe Th 7/8 oder Th 8/9, bei Eingriffen am Pankreas hingegen wurde der Katheter auf Höhe Th 8/9 oder Th 9/10 eingelegt. Nach dessen Anlage erfolgte eine Testdosis mittels 4 ml Ropivacain 2 mg/ml. Aufgrund der hämodynamischen Veränderung wurde mit dem Aufspritzen des PDK bis nach der ersten Thermodilutionsmessung gewartet. Für das Aufspritzen und für die kontinuierliche Gabe wurde ein spezieller PDK Mix verwendet. Dieser enthielt pro ml 1 µg Sufentanyl und 1,6mg Ropivacain. Zum Aufspritzen des Katheters verabreichten wir zunächst einen 10 ml Bolus. Die weitere Gabe orientierte sich hier an der Körpergröße. So erhielten Patienten < 175 cm 3 ml/h (entsprechend 3 µg Sufentanyl und 4,8 mg Ropivacain) und Patienten > 175cm 4 ml/h (entsprechend 4 µg Sufentanyl und 6,4 mg Ropivacain). Der betreuende Anästhesist konnte bei zu geringer Analgesie einen weiteren Bolus applizieren. Diesen PDK Mix erhielten die Patienten später auch auf der Intensivstation als Schmerzmedikation.

#### **2.4 Narkoseeinleitung**

Die Narkoseeinleitung wurde nach dem Standard Operating Procedure des Klinikums Rechts der Isar mit Propofol, Sufentanil und Rocuronium durchgeführt. Anschließend erfolgte die orotracheale Intubation. Bei Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde die Narkose aufgrund des erhöhten Aspirationsrisikos als sogenannte "Ileuseinleitung" vorgenommen. Wegen der bei zwei-Höhlen-Eingriffen notwendigen rechtsseitigen Thorakotomie wurden diese Patienten zudem mit einem linksläufigen Doppellumentubus intubiert, um so später eine Ein-Lungen-Ventilation zu ermöglichen.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte als balancierte Anästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran.

#### **2.5 Anlage des arteriellen Katheters**

Nach erfolgreicher Intubation punktierten wir die rechte A. femoralis streng steril. Die Wahl fiel auf diese Arterie, da sie aufgrund ihrer leicht zugänglichen Lage, für die Seit- oder

Crawfordlagerung prädestiniert ist. Die Punktion erfolgte mit dem 5 French (F) 20 cm Set (PV2015L20-A, Firma Pulsion, Hans-Riedl-Straße 21, 85622 Feldkirchen) mittels Seldinger-Technik. Nach erfolgreicher Anlage wurde dieser mit dem arteriellen Verbindungskabel an den PiCCO2® (Firma Pulsion) angeschlossen. Zudem erfolgte der Anschluss des Druckspülsystems und des zugehörigen Druckübertragungskabels. Das Druckspülssystem (PV8115, Firma Pulsion) besteht aus Infusionssystem, einem Druckaufnehmer, einer 150 cm langen Druckleitung und einer Spülvorrichtung. Vor Anschluss an den arteriellen Katheter wird das System mit 0,9% Natriumchloridlösung entlüftet. Dieses Kit ist validiert und wird von der Firma Pulsion empfohlen. Der Druckaufnehmer wird auf Höhe des rechten Vorhofes plaziert und zum atmosphärischen Druck in regelmäßigen Abständen und bei Lageänderungen genullt.

## **2.6 Anlage des zentralvenösen Katheters**

Unter streng sterilen Bedingungen punktierten wir die rechte Vena jugularis interna in Kopf-Tieflage mittels Landmarkentechnik. Als Katheter wurde hierbei ein Standard-5-Lumen ZVK verwendet. Bei erschwerten Punktionsbedingungen erfolgte diese unter Ultraschallkontrolle oder an einer anderen Vene; beispielsweise der Vena subclavia, Vena jugularis interna li. oder der Venae jugularis externa. Eine Punktion der Vena femoralis war aufgrund der fehlenden Validierung der PiCCO-Messung über die Femoralvene nicht möglich. Anschließend montieren wir an den 14 Gauge Schenkel des ZVK das Injektatsensorgehäuse und verbanden dieses mit dem Injektat-Sensorkabel. Der Anschluss an den 14 Gauge Schenkel erfolgte, um beim Injizieren der kalten Natriumchloridlösung möglichst wenig Widerstand zu haben und so optimale Messbedingungen zu ermöglichen. Durch den 5-Lumen Katheter hatte der behandelnde Anästhesist noch genügend Schenkel für die differenzierte Katecholamin-, Volumen- und Elektrolyttherapie.

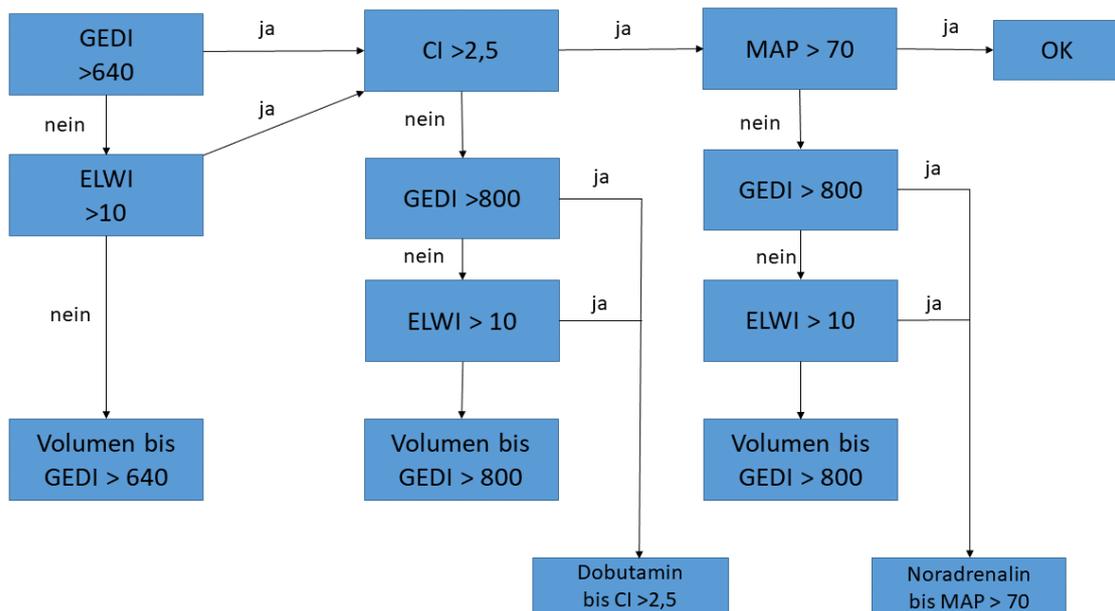
## **2.7 Studienablauf intraoperativ**

Nach Anlage des erweiterten Hämodynamischen Monitorings wurde der Patient in den OP gefahren und dort an den PiCCO2® - Monitor angeschlossen (PC8500, Firma Pulsion). Noch vor Operationsbeginn erfolgte die erste Messung und anschließend das Aufspritzen des PDK. Bei geblindeten Patienten klebten wir den Monitor mit einem Blatt Papier ab. Um auch bei abgeklebtem Monitor dem behandelnden Anästhesisten die arterielle Druckkurve zur

Verfügung zu stellen, wurde der PiCCO-Monitor zum eigentlichen Patientenmonitor zwischengeschaltet. Dies geschah mit Hilfe eines Druckausgangsadapters (PC85200\*, Firma Pulsion).

Das Kalibrieren des PiCCO2® - Systems erfolgte mit 20 ml 6-8°C kaltem NaCl. Die Messungen wurden von einem zweiten Anästhesisten oder Doktoranden durchgeführt. Um einen validen Durchschnittswert zu erhalten, erfolgten stets drei Messungen zügig nacheinander. Falls eine dieser drei Messungen eine starke Abweichung zu den beiden anderen hatte, wurde diese Messung gelöscht. Messungen erfolgten alle 30 min, sowie nach Veränderungen wie z.B. großen Blutverlusten oder Lageveränderungen.

Der Volumenersatz und die Katecholamintherapie erfolgten nach dem in Abbildung 9 dargestellten Algorithmus. Hierfür verwendeten wir als Katecholamin Dobutamin. Als Vasopressor stand Noradrenalin zur Verfügung. Als Parameter für die Vorlast wurde GEDVI genommen. Waren die Vorlastparameter zu niedrig, erfolgte bei  $ELVWI < 10$  – ein Volumenersatz mit Ringer oder Hydroxyethylstärke (s. Abb. 6).



**Abbildung 6: Algorithmus für den Volumenersatz und die Katecholamintherapie**

Nach den aktuellen Richtlinien der Flüssigkeitstherapie erhielten beide Gruppen eine Basalinfusionsrate von 100 ml/h zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis.

Auch die Transfusion von Blutprodukten erfolgte anhand von Studienprotokollen. Unter einem Hb von 8 mg/dl verabreichten wir generell Erythrozytenkonzentrate. Bei einem Hb < 10 mg/dl erfolgte eine Gabe nur bei kardialer Vorerkrankung des Patienten oder bei sonstigen Transfusionskriterien wie Laktatanstieg, Tachykardie, neu aufgetretener ST-Strecken Senkung und Abfall der zentralvenösen Sättigung unter 70%. Albuminpräparate wurden nur bei einer Hypalbuminämie verabreicht.

Die Indikation für das Schleifendiuretikum Furosemid bestand bei der klinischen Diagnose eines Lungenödems.

## **2.8 Studienablauf Intensivstation**

Nach der Operation verlegten wir den im Regelfall extubierten Patienten auf die Intensivstation. Bei der dortigen Aufnahme erfolgte die erste Thermodilutionsmessung. Danach wurde diese im Abstand von 8 Stunden oder bei Veränderungen, die Einfluss auf die Hämodynamik nehmen konnten, durchgeführt. Die Messungen fanden bei geblindeten Patienten durch einen nicht behandelnden diensthabenden Kollegen statt. Die Behandlung lief im gleichen Algorithmus, wie intraoperativ in Abbildung 9 dargestellt, weiter. Zusätzlich wurde täglich bei den Patienten der APACHE II sowie der SOFA- Score erhoben. Eine Delirbestimmung erfolgte mittels CAM-Score. Meist erfolgte eine 72- stündige Überwachung auf der Intensivstation. Vor Verlegung auf Normalstation entfernte man den PiCCO2® - Katheter. Damit endete die hämodynamische Überwachung des Patienten.

## **2.9 Datenerfassung**

Um eine umfassende Datenauswertung zu ermöglichen, erfolgte eine genaue Dokumentation der relevanten Daten der in Tabelle 10 dargestellten Punkte. Dazu zählten neben dem Alter, den Vorerkrankungen der Patienten und potentiell nephrotoxischen Substanzen (Kontrastmittel, Aminoglycoside, Diuretika) auch wichtige Parameter, wie das tägliche Serumkreatinin und die Urinausscheidung. Die Menge der verabreichten Katecholamine wurde anhand der Angaben der Perfusoren bestimmt (s. Tab. 12).

**Tabelle 12: Relevante Punkte der Anamnese**

Aktuelle Diagnose Diabetes mellitus	Medikamentenanamnese chronische Niereninsuffizienz
arterieller Hypertonus Arrhythmien	Nierenerkrankungen Potentiell Nephrotoxische Substanzen (Kontrastmittel, Aminoglycoside, Diuretika)

Die primären Endpunkte stellten das Serumkreatinin sowie die Kreatininclearance in den ersten drei Tagen postoperativ dar.

Die Nierenfunktion wurde durch die tägliche Bestimmung des Kreatininwertes und stündliche Dokumentation der Urinmenge (via Blasenkatheter) beurteilt. Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens wurde mittels der Konsensus-Definition RIFLE ermittelt. Die Einteilung zu den jeweiligen RIFLE- Stadien ist in folgender Tabelle dargestellt (s. Tab. 13).

**Tabelle 13: RIFLE-Stadium**

RIFLE- Stadium	Kreatininanstieg	Urinausscheidung
Risk	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5 ml/kg/h für 6 h
Injury	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	<0,5 ml/kg/h für 12 h
Failure	> 3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	<0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie 12 h
Loss	Dauerhaftes Nierenversagen > 4 Wochen	
End stage renal disease	Dauerhaftes Nierenversagen > 3 Monate	

Als sekundäre Endpunkte wurde zwischen denen, die während dem Krankenhausaufenthalt auftraten und denen im 1-Jahres Follow-Up unterschieden. Zu Ersteren zählten das akute Nierenversagen, eine Re-Operation während der Hospitalisation, kardiovaskuläre Ereignisse,

Sepsis, Delir und Tod. In den 12 Monaten nach OP bezogen wir die Inzidenz für eine Re-Hospitalisierung oder Vorstellung in der Notaufnahme, eine Re-Operation nach Entlassung, Dialysepflichtigkeit, einen Myokardinfarkt oder einen Apoplex im Verlauf und das 1-Jahres Überleben in unsere Datenanalyse mit ein.

Die primären und sekundären Endpunkte wurden durch die zuständigen Doktoranden mittels Aktenstudium und Anamnese der Patienten erfasst. Die postoperative Lebensqualität nach einem Jahr wurde mit dem SF12 Fragebogen per standardisiertem Telefoninterview durchgeführt.

## **2.10 Follow-up**

Nach Entlassung aus dem Klinikum Rechts der Isar wurde noch einmal die Krankenakte des Patienten auf eventuelle Komplikationen wie Re-Operation bei Anastomoseninsuffizienz oder sonstige Zwischenfälle überprüft. Etwa ein Jahr nach der Operation wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Im Todesfall wurden die Angehörigen zu Todesdatum und Todesursache befragt. Waren der Patient und die Angehörigen über die im Klinikum hinterlegten Nummern nicht erreichbar, wurde der angegebene Hausarzt kontaktiert.

Die Befragung der Patienten in der vorliegenden Studie erfolgte per Telefoninterview. Um den Patientenkomfort möglichst hoch zu halten und damit eine gute Mitarbeitsquote zu erlangen, entschieden wir uns für einen kurzen, aber dennoch aussagekräftigen, Test.

Wir verwendeten den SF 12 Fragebogen. Das Kürzel SF steht hierbei für „short form“, die Zahl 12 gibt die Anzahl der Fragen an (Ware, Kosinski und Keller 1996).

Der Test gibt über acht Dimensionen Hinweise auf den Gesundheitszustand des Patienten (Ware, Kosinski und Keller 1996) (s. Tab. 14).

**Tabelle 14: Dimensionen des SF 12**

<b>Dimension</b>	<b>Fragen</b>
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	1 Frage
physische Gesundheit	2 Fragen
eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion	2 Fragen
körperliche Schmerzen	1 Frage
Vitalität	1 Frage
mentale Gesundheit	2 Fragen
eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion	2 Fragen
soziale Funktionsfähigkeit	1 Frage

Die Abkürzung Short Form weist darauf hin, dass es sich um eine gekürzte Fassung des 1988 eingeführten SF 36 handelt (Bullinger 1998). Der SF 36 umfasst insgesamt 36 Fragen und würde daher einen erheblichen Mehraufwand für die Befragung bedeuten. Für die Durchführung des SF 36 werden durchschnittlich zehn Minuten angegeben; beim SF 12 lediglich zwei Minuten. Diese deutlich verkürzte Zeit führt zu einer erhöhten Akzeptanz bei den Studienteilnehmern.

Hurst (1998) konnte in einer Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Vergleichbarkeit des SF 12 mit dem SF 36 als validen und zuverlässigen Test bestätigen (Hurst 1998). Dies konnte von zahlreichen anderen Autoren ebenfalls dokumentiert werden (King 2005) (Ware, Kosinski und Keller 1996) (Fong 2010) (Cella 2010).

### **2.11 Vortest und statistische Auswertung**

Um eine Fallzahlab schätzung machen zu können, wurden im Jahr 2009 insgesamt 44 Patienten aus der chirurgischen Klinik Rechts der Isar, die die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllten, gescreent. Der durchschnittliche Wert des Kreatininanstiegs nach einem großen bauchchirurgischen Eingriff (nicht herzchirurgisch) lag bei  $0,24 \pm 0,32$  mg/dl). Es konnte eine Inzidenz von 25% in dieser Gruppe ermittelt werden. Wir gingen von einer maximal 40%igen Reduktion des Serumkreatinins aus. Diese 40% entsprechen einer Verminderung von  $0,096$  mg/dl. Um bei einer unter den 44 Patienten beobachteten Standardabweichung von  $0,32$  mg/dl ein hinreichend zuverlässiges Ergebnis eines beidseitigen T-Tests zu erhalten, dem eine

maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugrunde gelegt wird und von dem eine Teststärke von 80% erwartet wird, ist eine Fallzahl von 90 Personen pro Gruppe notwendig.

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mithilfe des Statistik-Programmes SPSS (Version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Metrische Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Median und Bereich (Minimum bis Maximum) angegeben; kategorische Daten als Anzahl und Prozentsatz.

Es wurden sowohl primäre als auch sekundäre Endpunkte zwischen der GDT und der Standardbehandlung verglichen. Mittelwert oder Median der Differenz und ihr 95%-Konfidenzintervall (KI) wurden mit dem unabhängigen t-Test oder Mann-Whitney-U-Test, je nach Verteilung, ausgewertet. Dichotomische Parameter wurden mit Odds Ratio und 95% KI durch generalisierte lineare Modellierung eines binären logistischen Regressionsmodells verglichen. Das Signifikanzniveau war  $p < 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Eingeschlossene Patienten und Protokollverletzungen

Zwischen März 2010 und Dezember 2012 wurden 212 Patienten auf eine potentielle Studienteilnahme hin überprüft. Zwei Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Zwölf verweigerten die Teilnahme an der Studie und fünf weitere schieden aus anderen Gründen aus. Insgesamt wurde bei 193 Patienten mit den Studienprotokollen begonnen. In der Interventionsgruppe (Gruppe GDT) wurden 95 Patienten eingeschlossen, wobei es bei drei zu Änderungen in der operativen Behandlung kam (beispielsweise aufgrund einer Peritonealkarzinose). Die Kontrollgruppe (Gruppe C) umfasste 98 Probanden, bei denen es bei zehn Patienten zu Änderungen der operativen Strategie kam. Im Follow-up kam es nicht zu einem Drop-out von Patienten; jedoch kam es in Gruppe GDT zu fünf und in Gruppe C zu vier Protokollverletzungen.

Insgesamt lagen in der Interventionsgruppe GDT für 92 Patienten Ergebnisse vor und in der Kontrollgruppe für 88 Patienten.

Das nachfolgende Flow-chart veranschaulicht den Vorgang der Rekrutierung der Studienteilnehmer (s. Abb. 7).

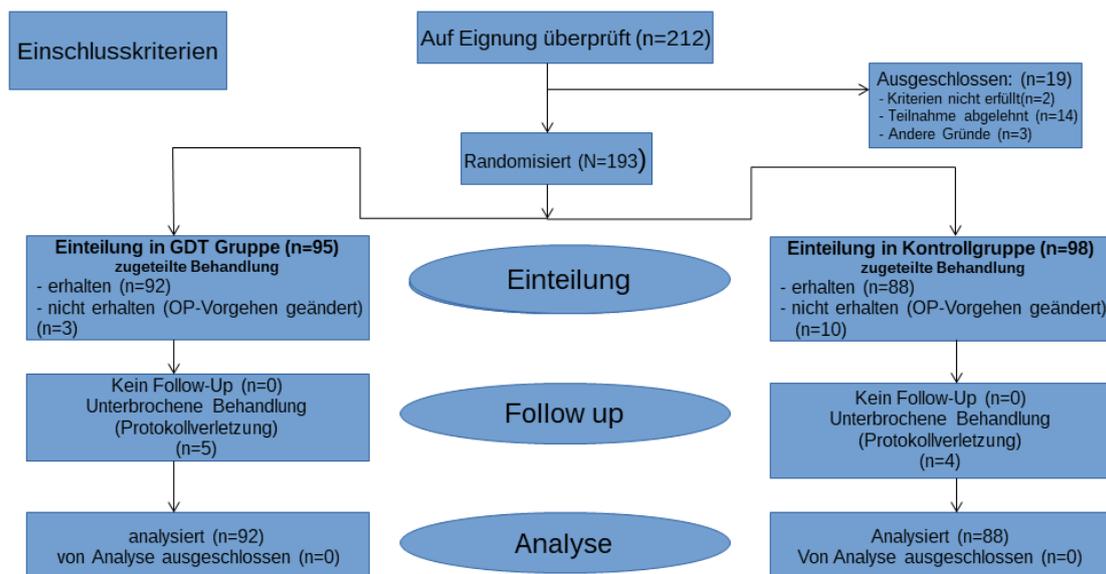


Abbildung 7: Flow-chart der Rekrutierung von Studienteilnehmern

### 3.2 Patientenkollektiv und Vorerkrankungen

In der folgenden Tabelle sind die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer wiedergegeben. Betrachtet wurden dabei die Parameter: Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), präoperative Nierenfunktion, Vorerkrankungen und Operationsarten.

Die in der Studie untersuchten Patienten waren im Schnitt 65 Jahre in der Kontrollgruppe ( $\pm 11$  Jahre) und 67 Jahre in der GDT-Gruppe ( $\pm 12$  Jahre) alt. Die präoperative Nierenfunktion war in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die Belastung durch Vorerkrankungen war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (s. Tab. 15).

**Tabelle 15: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer**

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>GDT-Gruppe</b>
Alter (Jahren)	65 $\pm$ 11	67 $\pm$ 12
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21 $\pm$ 4	22 $\pm$ 5
Geschlecht		
männlich	70 (80%)	68 (74%)
weiblich	18 (20%)	24 (26%)
<b>Präoperative Nierenfunktion</b>		
	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>GDT-Gruppe</b>
Kreatinin Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	87 $\pm$ 26	83 $\pm$ 25
<b>Vorerkrankungen</b>		
Diabetes	15 (17%)	21 (23%)
arterieller Hypertonus	43 (48%)	58 (63%)
Chronische Niereninsuffizienz	3 (3%)	6 (7%)
Koronare Herzerkrankung	12 (13%)	19 (21%)
Herzinsuffizienz	4 (4%)	7 (8%)
Arrhythmien	6 (7%)	12 (13%)
Klappenerkrankungen	3 (3%)	3 (3%)

Kategorische Daten sind in Anzahl und Prozent angeben. Variable Daten als Mittelwert und Standardabweichung.

### 3.3 Operationsarten und Verteilung

Aufgrund des besonderen Operationsschwerpunktes des Klinikums Rechts der Isar wurden hauptsächlich Ösophagusoperationen eingeschlossen. Hierbei handelte es sich meist um Zwei-Höhlen-, aber auch um transhiatal erweiterte Eingriffe. Die zweitgrößte Gruppe an Operationen machten die Pankreas-Operationen nach Whipple aus. Die folgenden Grafiken 8 und 9 verdeutlichen die Verteilung der verschiedenen Operationsarten.

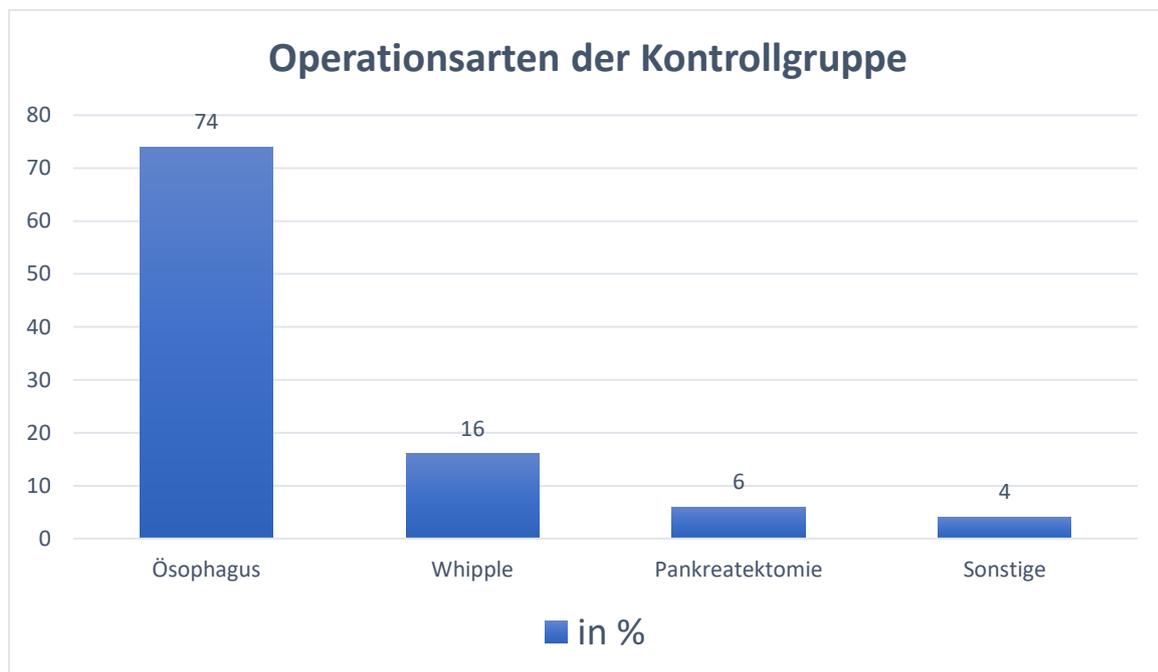


Abbildung 8: Operationsarten der Kontrollgruppe

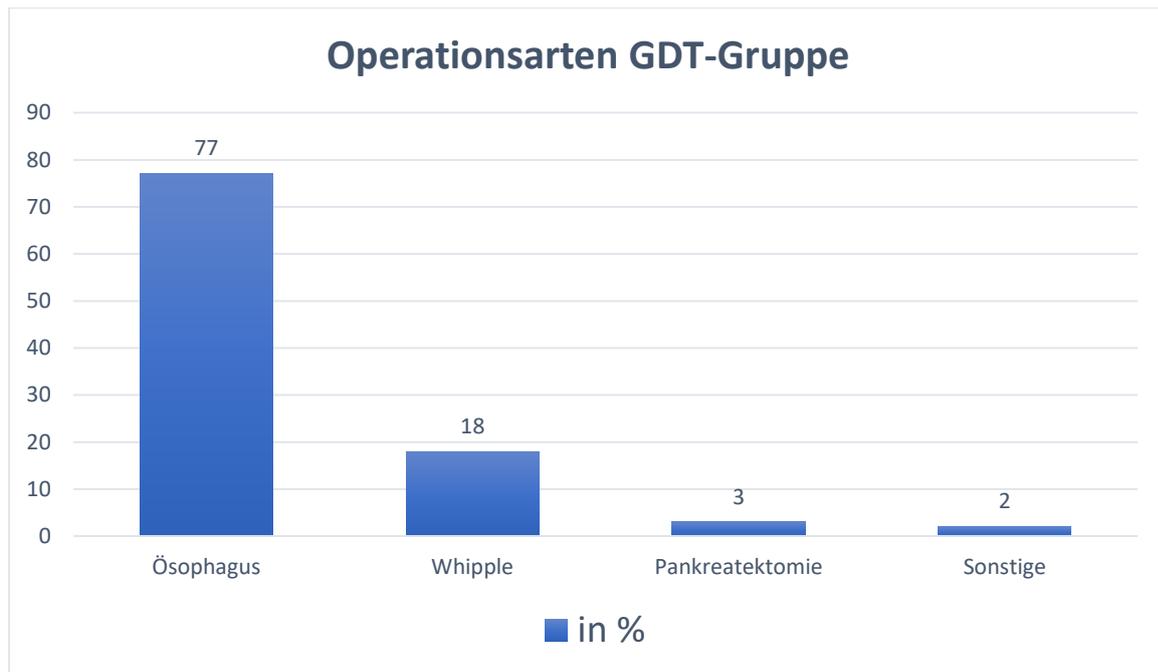


Abbildung 9: Operationsarten der GDT-Gruppe

### 3.4 Häodynamische Parameter des PiCCO2

Auch die häodynamischen Parameter des PiCCO2, gemessen nach der Narkoseeinleitung, erwiesen sich in beiden Gruppen als vergleichbar. Die folgende Tabelle stellt die häodynamischen Parameter Globales enddiastolisches Volumen Index (GEDI), Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzindex (HI) und Extravasales Lungenwasser Index (ELWI) nach Einleitung jeweils für die Kontrollgruppe und GDT- Gruppe dar. (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Häodynamische Parameter des PiCCO2

Häodynamik nach Einleitung	Kontrollgruppe	GDT-Gruppe
GEDI (ml/m <sup>2</sup> )	742 ± 164	715 ± 141
MAP (mmHg)	79 ± 17	78 ± 16
HI (ml/min/m <sup>2</sup> )	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6
ELWI (ml/kg)	8 ± 2	8 ± 2

Mittelwert und Standardabweichung

### 3.5 Primärer Endpunkt

Nachfolgende Tabelle beschreibt sowohl die Veränderungen im Serumkreatinin als auch die Veränderung der Kreatinin-Clearance (s. Tab. 17).

**Tabelle 17: Veränderungen im Serumkreatinin und in der Kreatinin-Clearance**

Primäres Nierenoutcome	Kontrollgruppe	GDT-Gruppe	Mittelwertdifferenz (95% CI)	p-Wert
Veränderungen im Kreatinine (mg/dl)	0,205 ±0,443	0,182 ±0,477	0,018 (-0,114- 0,148)	0,788
Veränderung der Kreatinin-Clearance (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-12 ± 24	-10 ± 24	-2 (-9 - 5)	0,566

Bei Betrachten der primären Studienendpunkte, also der Veränderung der Serumkreatininwerte und der Kreatinin-Clearance, wurde bei beiden Parametern keine signifikante Änderung festgestellt.

### 3.6 Sekundäre Endpunkte

In der nächsten Tabelle werden die Inzidenzen des akuten Nierenversagens (nach RIFLE Kriterien), die Dialysepflichtigkeit, die Inzidenzen für Re-Operationen, respiratorische Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse, Sepsis, postoperatives Delir sowie die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes in beiden Gruppen verglichen (s. Tab. 18).

**Tabelle 18: Inzidenz des akuten Nierenversagens (nach RIFLE Kriterien) und Dialysepflichtigkeit**

sekundäres Outcome (Krankenhausaufenthalt)	Kontrollgruppe	GDT-Gruppe	Odds-Ratio (95% CI)	p-Wert
Inzidenz von Akuten Nierenversagen (first line: Alle Patienten RIFLE $\geq$ 1)	45 / 88 (51%)	54 / 92 (59%)	0,73 (0,41 - 1,33)	0,31
	R: 29 / 88	R: 30 / 92		
	I: 14 / 88	I: 22 / 92		
	F: 2 / 88	F: 2 / 92		
Dialysepflichtigkeit nach RIFLE Beobachtungszeitraum	4 / 88 (5%)	5 / 92 (5%)	0,83 (0,21- 3,23)	0,78
Inzidenz Re-Operation	19/88 (22%)	24/92 (26%)	0,78 (0,39-1,56)	0,48
Inzidenz Respiratorischer Komplikationen	28/88 (32%)	28/92 (30%)	1,07 (0,57-2,01)	0,84
Inzidenz Kardiovaskulärer Ereignisse	2/88 (2%)	6/92 (7%)	0,33 (0,08-1,70)	0,19
Inzidenz Sepsis	7/88 (8%)	7/92 (8%)	1,05 (0,35-3,19)	0,93
Inzidenz postoperatives Delir	12/70 (17%)	18/75 (24%)	0,65 (0,29-1,48)	0,31
Mortalität während Krankenhausaufenthalt	4/88 (5%)	4/92 (4%)	0,79 (0,28-2,21)	0,65

Insgesamt gibt es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenzen der sekundären Endpunkte. Die Häufigkeiten der jeweiligen Ereignisse unterschieden sich in ihrer Anzahl nur marginal. Lediglich bei den kardiovaskulären Ereignissen, und dem postoperativen Delir gab es größere Differenzen. Allerdings reichten auch diese nicht um einen Trend aufzuzeigen.

### 3.7 Ergebnisse des 1-Jahres-Follow-up

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse des 1-Jahres Follow-up, um die Frage zu klären, ob sich die beiden Gruppen im Hinblick auf postoperative Komplikationen unterscheiden (s. Tab. 19).

**Tabelle 19: Ergebnisse des 1-Jahres Follow-up**

1-Jahres Follow-up	Kontrollgruppe	GDT-Gruppe	Odds ratio (95% CI)	p- Wert
Inzidenz von Wiedereinlieferung ins Krankenhaus	36 / 65 (55%)	28 / 65 (43%)	1,64 (0,82- 3,28)	0,16
Inzidenz von Wiederaufnahme Intensivstation	11 / 64 (17%)	11 / 65 (17%)	1,02 (0,41 - 2,55)	0,97
Inzidenz Re-Operation	28 / 67 (42%)	20 / 66 (30%)	1,65 (0,08 - 3,38)	0,17
Neuaufgetretene Dialysepflichtigkeit nach Verlegung	1 / 64 (2%)	2 / 63 (3%)	0,48 (0,04 -5,48)	0,56
Inzidenz von Myokardinfarkten	0 / 64 (0%)	3 / 65 (5%)	n.a.	0,24 <sup>a</sup>
Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen	1 / 64 (2%)	0 / 63 (0%)	n.a.	1,00 <sup>a</sup>
1 Jahres Mortalität	16 / 77 (21%)	22 / 77 (29%)	0,66 (0,31-1,37)	0,26

Die Ergebnisse des 1a Follow ups als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, die Variablen des sekundären Ergebnisses als Anzahl der Patienten, bei denen die Komplikation auftrat (n), im Verhältnis zur Anzahl der behandelten Patienten in der jeweiligen Gruppe (N) und Inzidenz (%); GDT zielgerichtete hämodynamische Therapie, diff. Differenz, CI Konfidenzintervall, n.a. nicht anwendbar.

<sup>a</sup> Fisher's exact-Test

Bei Auswertung der telefonisch erhobenen Daten konnten keine Unterschiede in den medizinischen Folgeereignissen (Wiedereinlieferung Krankenhaus, Wiederaufnahme Intensivstation, Re-Operationen, Dialyse, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse) festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle beschäftigt sich mit der Evaluation bezüglich der Lebensqualität (psychisch und physisch), sowie der 1 Jahres Sterblichkeit (s. Tab. 20).

**Tabelle 20: Lebensqualität (psychisch und physisch) und 1 Jahres Sterblichkeit**

1-Jahres Follow-up	Kontrollgruppe	GDT-Gruppe	Mittelwertdifferenz (95% CI)	p- Wert
SF-12 Lebensqualität physisch Summenscore	45,3 ± 9,1	45,0 ± 11,1	0,25 (-4,9-5,4)	0,92
SF-12 Lebensqualität psychisch Summenscore	50,6 ± 10,4	50,9 ± 10,3	-0,27 (-5,5- 5,0)	0,92

Das 1-Jahres Follow-up der physischen und psychischen Lebensqualität als Summenscore im Mittelwert und mit p-Wert

### 3.8 Erfüllungsquoten

Es wurden die Erfüllungsquoten der geforderten hämodynamischen Zielparameter zwischen Kontrollgruppe und GDT-Gruppe im OP und auf der Intensivstation verglichen (s. Tab. 21).

**Tabelle 21: Erfüllungsquoten der geforderten hämodynamischen Zielparameter zwischen Kontrollgruppe und GDT-Gruppe**

		Kontrolle	GDT	Kontrolle vs. GDT		OP vs. ICU	
				Mittelwertdifferenz (95% CI)	p-Wert	Mittelwertdifferenz (95% CI)	p-Wert
<b>Pulskonturanalysedaten</b>							
MAP > 70 mmHg	OP	0,85	0,77	-0,06	0,010	0,08 (0,05- 0,12)	<0,001
		(0,33– 1,0)	(0,33 – 0,99)	(-0,01–(-0,02))			
	ICU	0,91	0,90	0,00	0,74		
		(0,10– 1,0)	0,29 – 1,0)	(-0,03- 0,02)			
CI > 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	OP	0,82	0,75	-0,04	0,20	0,23 (0,18- 0,27)	<0,001
		(0,01– 1,0)	(0,06 – 1,0)	(-0,10- 0,02)			
	ICU	0,99	0,97	0,00	0,12		
		(0,72- 1,0)	(0,59 – 1,0)	(-0,02- 0,00)			
<b>Thermodilutionsdaten</b>							
CI > 2.5 l/min/m <sup>2</sup>	OP	0,79	0,71	-0,04	0,22	0,27 (0,23-0,31)	<0,001
		(0,0– 1,0)	(0,0 – 1,0)	(-0,13- 0,00)			
	ICU	1,0	1,0	0,00	0,18		
		(0,56– 1,0)	(0,50 – 1,0)	(0,00- 0,00)			
GEDI > 640 ml/m <sup>2</sup>	OP	0,90	1,0	0,00	0,70	0,22 (0,00-0,71)	0,001
		(0,0– 1,0)	(0,0– 1,0)	(0,00- 0,00)			
	ICU	1,0	1,0	0,00	0,18		
		(0,0– 1,0)	(0,0– 1,0)	(0,00-0,00)			
ELWI ≤ 10 ml/kg	OP	1,00	1,00	0,00	0,06	0,00 (0,00- 0,00)	0,012
		(0,0– 1,0)	(0,0– 1,0)	(0,00- 0,00)			
	ICU	1,00	1,00	0,00	0,10		
		(0,13– 1,0)	(0,0– 1,0)	(0,00- 0,00)			

Die Variablen werden als Median des Verhältnisses angegeben, in dem der jeweilige Parameter innerhalb des Zielbereichs lag.

Intraoperativ zeigte sich eine erhöhte Erfüllungsquote des geforderten MAP >70 in der Kontrollgruppe gegenüber der GDT-Gruppe (p=0,010). In der Kontrollgruppe lag der Median dieser Quote bei 85%, das heißt der MAP-Wert wurde bei 85% der Beobachtungszeitpunkte oder häufiger eingehalten. In der GDT-Gruppe lag der Median dagegen nur bei 77%. Im

Vergleich zwischen dem Intensivaufenthalt und der Operationszeit zeigte sich, dass alle geforderten hämodynamischen Parameter auf der Intensivstation signifikant häufiger erfüllt waren.

## 4 Diskussion

### 4.1 Studiendesigns

Um eine große Aussagekraft zu erhalten, wählten wir als Studientyp eine kontrolliert randomisierte prospektive unizentrische Studie. Da uns wichtig war die hämodynamischen Parameter auch in der Kontrollgruppe zu erfassen und so die Erfüllungsquoten der beiden Gruppen vergleichen zu können, statteten wir trotz erheblichen Mehraufwandes auch die Kontrollgruppe mit einem PiCCO2-Monitor aus. Andere Publikationen dokumentierten hingegen nur die Parameter in der GDT-Gruppe oder gar nicht (s. Tab. 22).

Die folgende Zusammenstellung zeigt den Vergleich mit ähnlichen Studien.

**Tabelle 22: Vergleichsstudien**

Studie	OP-Verfahren	Fallzahl	Überwachungsmethode	Erfassung der Erfüllungsquoten
vorliegende Studie	Ösophagus- und Pankreasoperationen	180	PiCCO-Monitor	ja
Benes et al., 2010	offene große abdominale Chirurgie	120	PiCCO-Monitor	keine Erfassung
Brandstrup et al., 2012	offene und laparoskopische kolorektale Chirurgie	150	Ösophagus-Doppler	ja
Correa-Gallego et al., 2015	Leberresektionen	135	PiCCO-Monitor	keine Erfassung
Jones et al., 2013	Leberresektionen	91	PiCCO-Monitor	nur in der GDT Gruppe
Phan et al., 2014	Kolorektale Chirurgie	100	Ösophagus-Doppler	ja
Zeng et al., 2014	Abdominale Tumorchirurgie	60	PiCCO-Monitor	keine Erfassung

## 4.2 Goal-directed therapy

Die Ansprüche an ein neues Therapieregime sind hoch. Es muss einheitlich, reproduzierbar, leicht zu erlernen, prognostisch wegweisend und natürlich signifikant besser als die bisherigen Behandlungsstrategien sein.

Eine der ersten Studien zum GDT wurde bereits 1985 veröffentlicht. In die Studie wurden 70 Patienten mit Frakturen der Hüfte eingeschlossen (35 in der Kontrollgruppe und 35 in der GDT Gruppe). Anhand der auf dem Pulmonalkatheter basierenden Messwerte (CI und VO<sub>2</sub>), erfolgte die Therapie prä- und postoperativ. Die Mortalität in der GDT Gruppe war deutlich geringer als in der Kontrollgruppe (1 von 35 (2.9%) gegenüber 10 von 35 (29%) (R J Schultz 1985).

Eine der bekanntesten Studien zum Thema GDT ist die Studie von Rivers et al (2001). Hier konnte bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eine signifikant erniedrigte Krankenhausmortalität mittels GDT gezeigt werden (P=0,009); ebenso wie ein signifikant erniedrigter APACHE II Score (Rivers, et al. 2001).

Dass diese Therapiestrategie nicht nur in Vollnarkosen, sondern auch bei Regionalanästhesien seine Berechtigung hat, zeigt eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 2011. Hier konnte dokumentiert werden, dass GDT-Patienten signifikant mehr Volumen erhielten und eine geringere Komplikationsrate hatten (Cecconi, et al. 2011).

Wie wichtig die Behandlung anhand eines vorgegebenen Schemas ist, zeigt eine Studie von Takala et al. (2011). Hier konnte dargelegt werden, dass das alleinige Erfassen von hämodynamischen Parametern bei instabilen Patienten nicht zu einer Prognoseverbesserung führte. Eine Messung des cardiac output mittels FloTrac ohne definierten Behandlungsplan, zeigte weder eine verkürzte Behandlungsdauer bis zur hämodynamischen Stabilisierung noch eine Prognoseverbesserung (Takala, et al. 2011).

Ein großes Problem bei der Interpretation der Daten und Studien ist ihre Heterogenität. Zum einen hat sich die Medizin in den vergangenen 35 Jahren seitdem es GDT Studien gibt, stark verändert und hat erheblichen Fortschritt gemacht. Zum anderen änderten sich die verwendeten hämodynamischen Monitoring-Systeme. Wurden in den ersten Jahren primär Pulmonalkatheter verwendet, kam später der Ösophagusdoppler hinzu. Ein weiterer Entwicklungsschritt waren Systeme zur Thermodilutionsmessung. Schließlich folgten weitere Systeme der transpulmonalen Thermodilution und Systeme der Pulskonturanalyse. Zunehmend gibt es auch nichtinvasive Methoden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Heterogenität der Gruppen ist die untersuchte Studiengruppe. So wurden GDT-Gruppen in allen großen chirurgischen Bereichen geführt (vornehmlich Adominalchirurgie, Gefäßchirurgie, Herzthoraxchirurgie und Unfallchirurgie/Orthopädie). Ein weiterer Punkt ist der Beginn der Studie. Einige Studien begannen präoperativ, andere dagegen erst postoperativ.

Die wichtigsten Unterschiede ergeben sich jedoch aus dem verwendeten Algorithmus. Die erfassten Parameter der verschiedenen erweiterten hämodynamischen Monitoring-Systeme unterscheiden sich erheblich. Auch sind die Therapieoptionen sehr unterschiedlich. Manche Studien fokussieren sich nur auf die Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes, andere Studien hingegen verwenden zusätzlich Katecholamine; sowohl Vasopressoren als auch primär inotropische Substanzen. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass die zahlreich durchgeführten Studien inkonstante Ergebnisse aufweisen.

Dass GDT auch bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen von Vorteil ist, veranschaulichte eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2010, die eine größere hämodynamische Stabilität, ein verringertes Serumlaktat und weniger postoperative Organkomplikationen nachweisen konnte (Benes, et al. 2010).

Doch nicht alle Studien konnten einen klaren Vorteil der GDT belegen. So wurde bei einer Publikation aus dem Jahr 2014, die 734 Hochrisiko-Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen untersuchte, keine Reduktion beim sekundären Outcome und bei der 30-Tage Mortalität festgestellt (Pearse, et al. 2014). Eine weitere Arbeit konnte signifikant weniger Komplikationen aufzeigen, insbesondere bei Komplikationen im Bereich der Infektionen. Die Studiengruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich aber nicht hinsichtlich des Wiedereinsetzens der postoperativen Darmtätigkeit, Überwachungsdauer im Aufwachraum oder Krankenhausaufenthalt (Salzwedel, et al. 2013).

Erwähnenswert ist noch die Metaanalyse von Hamilton et al. (2011). Es wurde der Effekt von präventiven Strategien von hämodynamischen Maßnahmen und Behandlungen auf das postoperative Outcome bei mittleren- und hochrisikochirurgischen Patienten untersucht. Dafür wurden in den inkludierten Studien Daten zu 29 hämodynamischen Parametern bei 4805 Patienten erhoben. Die durchschnittliche Mortalität lag bei 7,6%. Durch die Anwendung von präventiven hämodynamischen Interventionen konnte eine Reduktion der Mortalität (Odds ratio 0.48, 95% CI 0.33 to 0.78 P=0.0002) und der postoperativen Komplikationen erreicht werden (odds ratio 0.43 [0.34-0.53]; P < 0.0001). Eine durchgeführte Subgruppenanalyse

belegte eine signifikante Verringerung der Mortalität in Studien, welche eine Kombination von Flüssigkeitstherapie mit inotropen Medikamenten im Vergleich zu reiner Flüssigkeitstherapie durchführten (Hamilton und Rhodes 2011).

Für die vorliegende Studie diente unter anderem der von Goepfer et al. (2007) publizierte Algorithmus als Vorlage. Dieser verwendet die von PiCCO erfassten Werte GEDI, MAP und CI als Hauptorientierungswerte. Aufgrund unserer abdominalchirurgischen Patienten wurde der Algorithmus hier geringfügig modifiziert. So war die Einstellung der Herzfrequenz durch den, bei kardiochirurgischen Patienten üblichen Pacer, bei uns nicht möglich. Ein weiterer Punkt, den wir im Gegensatz zu dieser Studie verbessern wollten, ist die Auswertung der Erfüllungsquoten in der Intervention und in der Kontrollgruppe (Goepfert, et al. 2007).

GDT-basierte Behandlungsmethoden konnten nicht nur in der operativen Phase Behandlungsvorteile bieten. Pearse (2005) konnte zeigen, dass auch postoperative GDT für allgemeinchirurgische Hochrisikopatienten einen signifikanten Behandlungsvorteil brachte. So erhielten Patienten aus der Gruppe GDT signifikant mehr Katecholamine und Volumen als Patienten der Vergleichsgruppe. Ebenso konnte die Verweildauer der Patienten signifikant verkürzt werden. Auch die Komplikationsrate wurde signifikant gesenkt. Nur hinsichtlich der Mortalität konnten keine Unterschiede ermittelt werden (Pearse, et al. 2005).

Eine von Li (2017) durchgeführte Metaanalyse umfasste insgesamt neun Studien mit 1148 Patienten aus dem kardiochirurgischen Behandlungsumfeld. In den Studien konnten keine Behandlungsunterschiede bezüglich Mortalität, mechanischen Interventionen oder Intensivdauer zwischen der GDT Gruppe oder der konventionellen Flüssigkeitssubstitutionsgruppe erfasst werden. Allerdings wies die GDT Gruppe, wie auch bereits bei Pearse (2005) beschrieben, eine signifikant kürze Krankenhausverweildauer auf ( $p < 0.001$ ). Der Autor postuliert, dass eine durch GDT-Behandlung verkürzte Verweildauer mit einer erhöhten postoperativen hämodynamischen Stabilität einhergeht (Li, et al. 2017).

Die oben präsentierten Studien und Metaanalysen zeigen einen überwiegenden Behandlungsvorteil durch GDT. Auch haben sich die Zielparameter und Strategien über die Jahre deutlich verändert. Eine weitere Metaanalyse zu diesem Thema wurde von Crohnjort et al. (2017) durchgeführt. Die Autorengruppe beschäftigte sich mit der Fragestellung des Einflusses von GDT auf die Mortalität bei kritisch kranken Patienten. Von 998 untersuchten Studien konnten nur 13 die Einschlusskriterien erfüllen. Einschlusskriterien waren unter anderem randomisierte kontrollierte Studien (in Englisch publiziert) bei Erwachsenen, welche

auf einer Intensivstation, Notaufnahme oder “equivalent level of care“ durchgeführt wurden. Interventionen mussten basierend auf hämodynamischen Messungen (definiert als: CO, Schlagvolumen, Schlagvolumenvarianz, zentralvenöse oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung) protokolliert werden. Von den 13 inkludierten Publikationen konnten nur sechs Studien mit geringem Biasrisiko bewertet werden. Insgesamt wurden 3323 Patienten eingeschlossen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Anwendung der GDT keine Reduktion der Mortalität erfolgen konnte. Sie schlussfolgerten, dass es zu wenig hochqualitative Studien im Bereich des protokollierten hämodynamischen Managements bei kritischen Kranken im Vergleich zu standardisiert behandelten Patienten gab. Als Limitation dieser Studie wurden außerdem das unterschiedliche Patientenkontext und unterschiedliche Protokolle und Messverfahren genannt (Cronhjort, et al. 2017).

Saugel (2018) greift die Ergebnisse zahlreicher Studien und Metaanalysen auf, um Regeln für den sinnvollen Gebrauch von GDT im klinischen Alltag zu postulieren:

- Hit early
- Personalize
- Use the right tool
- Choose the right endpoint

In seinem Artikel betont er einerseits, wie unterschiedlich die Patientenspektren (Trauma, Sepsis, große Operationen) sind. Andererseits wird darauf hingewiesen, wie wichtig ein frühzeitiger Einsatz der Therapie ist (Saugel, 2018) (s. Abb. 10).

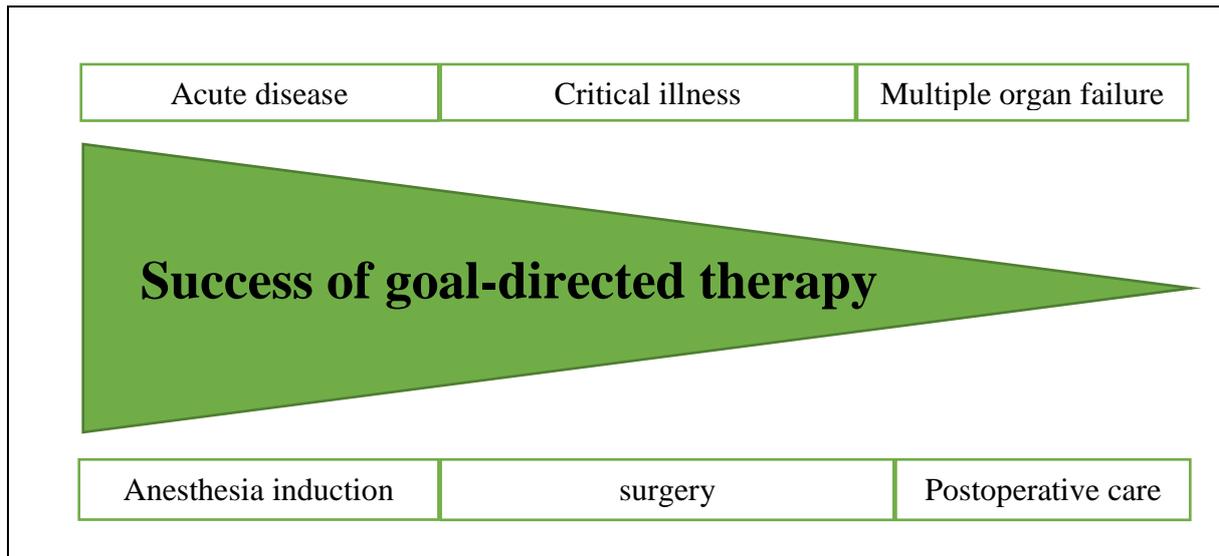


Abbildung 10: Erfolge der GDT nach Saugel (2018)

Saugel et al. (2018) kritisiert an der Metaanalyse von Cronhjort et al. (2017), dass Studien ausgeschlossen wurden, wo bei Patienten auf der Intensivstation die GDT bereits vor- oder im Operationssaal angewendet wurde. Also der Zeitpunkt der größten Chance auf eine mögliche Verbesserung bereits vorüber war.

Auch gilt es, die richtigen Endpunkte zu erfassen. In Zeiten von immer komplexer werdenden intensivmedizinischen Behandlungen und immer größeren Behandlungserfolgen ist die Mortalität nicht länger der einzige sinnvolle Endpunkt. Als Beispiele werden bei einer niedrigen Mortalitätsrate (beispielsweise bei elektiven Operationen) die Auswertung der postoperativen Komplikationen, die Krankenhausverweildauer und die physische Regeneration als alternative und angemessene Endpunkte erwähnt (Saugel, Michard und Scheeren 2018).

Der Trend bei GDT geht hin zu einer zunehmend individuellen Therapie des Patienten. Neue Studien und Metaanalysen fokussieren sich mehr auf die Verwendung dynamischer Parameter. Für eine leichtere Implementierung der GDT in die klinische Praxis empfiehlt Saugel (2018) die sogenannte 5 T-Strategie:

- **Traget Population**  
Empfohlen bei Hochrisikoeingriffen und Hochrisikopatienten
- **Timing of intervention**  
Früher Beginn in der intraoperativen Phase

- **Type of intervention**  
Verschiedene Therapieoptionen einschließen: Volumengabe, Vassopressoren und Inotropika
- **Target variable**  
Es sollten Parameter genutzt werden, die den Blutfluss abbilden. Nicht nur dynamische Vorlastparameter
- **Target value**  
Individualisieren

Dass allerdings nicht nur in Hochrisikogruppen eine Anwendung sinnvoll sein kann, wurde in der FEDORA Studie dokumentiert. Hier wurde eine Flüssigkeits-, Vasopressor- und Inotropikatherapie auf einem Ösophagusdoppler basierendem Protokoll durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der postoperativen Komplikationen und Verkürzung der Krankenhausverweildauer bei niedrig bis moderaten Risikopatienten möglich ist. Insgesamt wurden hier 450 Patienten eingeschlossen (GDT 224 Patienten und Kontrollgruppe 226 Patienten). Es zeigten sich signifikant weniger Komplikationen in der GDT Gruppe (8.6% vs 16.6%,  $P=0.018$ ). Allerdings ergab sich kein Unterschied in der 180 Tage-Mortalität (Calvo-Vecino, et al. 2018).

Die Metaanalyse von Michard et al. (2017) befasst sich mit der Frage, ob die GDT-Ergebnisse, die mittels transpulmonaler PAK- oder Ösophagusdoppler-Messung erfasst wurden, auch auf Uncalibrated pulse contour (uPC) übertragen werden können. Die Untersuchung zeigte, dass die postoperative Morbidität hochsignifikant verringert werden kann (OR 0.46, 95% CI 0.30–0.70,  $P<0.001$ ) (Michard, Giglio und Brienza 2017).

Eine ähnliche Metanalyse wurde ein Jahr später von Qi-Wen Deng (2018) veröffentlicht. Diese Arbeit verglich Studien, die nur GDT dynamisch allein verwendeten und Studien, die GDT mit dynamischen Parametern und anderen optimierten Zielen (wie z.B. CO/CI) verwendeten. Hier zeigte sich eine signifikant erniedrigte Kurzzeit-Mortalität (OR 0.45, 95% CI (0.24, 0.85),  $P = 0.01$ ) und Morbidität (OR 0.41, 95% CI (0.28, 0.58),  $P < 0.00001$ ) bei der Anwendung von dynamischer GDT und anderen optimierten Ziele (Qi-Wen Deng, et al. 2018).

Abzuwarten bleiben die Ergebnisse zukünftiger Studien. Hierbei ist die Fluid Optimisation in Emergency Laparotomy (FLO-ELA) Studie zu erwähnen, die testet, welchen Einfluss PGDT-Protokolle bei notfallmäßigen Darmoperationen haben. Zudem ist die OPTIMISE II Studie

abzuwarten. Hier werden 2500 Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen eingeschlossen (Edwards, et al. 2019).

Unser Studienalgorithmus erfüllt die (wesentlich später) postulierten Empfehlungen von Saugel et al. (2019). So wurden für die vorliegende Arbeit große abdominalchirurgische Eingriffe ausgewählt und die Behandlung setzte früh, also bereits intraoperativ, ein. Unser Protokoll schloss nicht nur Vorlastparameter, sondern auch CI ein. Ebenso wurde nicht nur eine Volumentherapie gesteuert, sondern auch eine differenzierte Katecholamintherapie.

### 4.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Das ideale Monitoringsystem wäre ein nichtinvasives, kontinuierliches, genaues, schnell einsetzbares und möglichst störungsfreies Gerät ohne Kontraindikationen. Die folgende Kreuztabelle gibt einen Überblick über derzeit verfügbare Verfahren und ihre Eigenschaften zur Bestimmung des Herzminutenvolumens (s. Tab. 23).

**Tabelle 23: Eigenschaften von derzeit verfügbaren Monitoringsystemen**

	kontinuierlich	nicht kontinuierlich
invasiv	Pulskonturanalyse (invasiv)	Thermodilution
	Kühlung	Verdünnungsmessungen
nicht-invasiv	Impedanz	Transthorakale
	Ballisokardiographie	Echokardiografie
	Pulskonturanalyse (nicht invasiv)	

Eine andere Einteilung des erweiterten hämodynamischen Monitorings wäre eine Unterteilung in invasive, weniger invasive und nichtinvasive Methoden. Hyguy et al. (2016) geben in einer Übersichtsarbeit einen guten Überblick über die aktuell gebräuchlichen Systeme, sowie deren Vor- und Nachteile (Huygh, et al. 2016) (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Hämodynamische Messmethoden in Anlehnung an Huygh et al. (2016)

Methoden	Beispiele kommerzieller Systeme	Kalibrierung erforderlich?	Vorteile	Nachteile
<b>invasiv</b>				
Pulmonalis katheter		ja	direkte Druckmessung rechtsventrikulär möglich	maximalinvasiv und risikobehaftetes Verfahren
<b>wenig invasiv</b>				
Transpulmonale Thermodilution	PiCCO® VolumeView®/EV1000 LiDCO®	ja	Intermittierend und kontinuierliche CO Messung; Erfassung zusätzlicher Parameter	arterieller Zugang und ZVK nötig
Ultraschall-Fluss-Dilution	Costatus®	ja	kontinuierliche CO. Berechnung weiterer Variablen Erfassung intrakardialer Shunts	benötigt einen extrakorporalen AV Loop
Pulskontur und Pulsdruckvariation	FloTrac®/Vigileo® ProAQT®/Pulsioflex® LiDCOrapid®/pulseCO® Most Care®/PRAM	nein	kontinuierliche CO	nicht genau bei instabilen Patienten oder Verwendung vasoaktiver Substanzen
partielle Co2 Rückatmung	NiCO®	nein	keine intravaskulären Zugänge	nur bei sedierten Patienten unter volumen kontrollierter Beatmung. Eingeschränkt bei pulmonalen Erkrankungen
Transösophageale		Untersucherabhängig	Echtzeitmessung von	Untersucherabhängig

Echokardiografie			kardialen Strukturen und Blutflüssen	Lernkurve, Verletzungsrisiko
Ösophagusdoppler		Untersucherabhängig	Echtzeitmessung CO und Erfassung Afterload	Risiko Dislokation
<b>nicht invasiv</b>				
transthorakale Echokardiografie		Untersucherabhängig	Echtzeitmessung von kardialen Strukturen und Blutflüssen	oftmals suboptimal bei Intensivpatienten
nicht invasive Pulskonturanalyse	T-line ® ClearSight ®/Nexfin ®/ Physiocal ® CNAP ®/VERIFY ®	nein	einfache, nichtinvasive Methode	ungenau
Bioimpedanz			einfaches Mittel erfasst Daten über CO und Flüssigkeits overload	
Estimated continuous cardiac output ®	esCCO ®	nein	einfach verfügbares System	nur abgeschätzt; unzureichende Genauigkeit
Ultrasonic cardiac output monitoring ®	USCOM ®		kurze Lernkurve und wenig Risiken	nur abgeschätzt; nutzt Standardwerte, die bei Patienten differieren können

Im klinischen Alltag, bei Hochrisiko-Eingriffen und auf der Intensivstation haben sich die invasiven Verfahren durchgesetzt. Zahlreiche Studien erkannten früh den positiven Behandlungseffekt einer GDT (Sinclair und Singer 1997), sowie die Bedeutung der Behandlung okkulter Hypovolämien (Wakeling, et al. 2005). Die Ermittlung der Vorlastparameter mittels Echokardiographie und Ösophagus-Doppler erwies sich zwar als

effektiv; allerdings auch als sehr abhängig von der Erfahrung des Untersuchers (Lefrant, et al. 1998). Ein weiteres etabliertes Verfahren stellt die Verwendung eines Pulmonalkatheters (PAK) dar. Dies ermöglicht sowohl die Thermodilutionsmessung, als auch die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks. Allerdings ist die Anwendung eines PAK durchaus kritisch zu prüfen. So belegten frühere Untersuchungen eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mittels eines PAK überwacht wurden (Gore, et al. 1987). Andere Publikationen konnten keine signifikanten Nachteile für den Patienten aufzeigen (Yu, et al. 2003). In einer weiteren großen Studie wurde kein Unterschied die Mortalität betreffend festgestellt. Allerdings kam es zu einer höheren Rate an Lungenembolien (Sandham, et al. 2003). Auch ist zu beachten, dass es bei der Verwendung von PAK zu gefährlichen Komplikationen, wie der schon beschriebenen Lungenembolie, Rhythmusstörungen, Klappenschädigungen, einer Ruptur der A. pulmonalis oder bei zu langem Blocken im Kapillarnetz zu einem Lungeninfarkt, kommen kann (Wüst 2011).

Monitoring Systeme, die einen hohen zeitlichen oder personalintensiven Bedarf haben, schießen ebenfalls für die vorliegende Arbeit aus. Auch Systeme, die nur diskontinuierliche Messungen des HZV ermöglichen oder Systeme, die keine Aussagen über den Volumenstatus ermöglichen, wurden nicht in Erwägung gezogen. Zudem erstreckte sich unser Observationszeitraum auch in die Phase der Intensivstation. Daher gab es Phasen von maschineller Beatmung während der OP, Nachbeatmung auf der Intensivstation und Spontanatmung.

Das PiCCO-System der Firma Pulsion bietet zahlreiche Vorteile gegenüber dem PAK. Die Idee hinter der Pulskonturanalyse ist schon seit den frühen 80er Jahren bekannt (Wesseling, et al. 1993). Der Aufbau des PiCCO2-Monitors ist einfach und es bedarf nur einer kurzen Einweisung, da es sich technisch gesehen nur um eine ZVK- und Arterienanlage in Seldingertechnik handelt. Der beim PAK potentiell gefährliche und Erfahrung voraussetzende Verfahrensschritt des Einschwemmens des Katheters in die Lungenstrombahn, entfällt hier. Der PiCCO-Katheter weist die gleichen geringen Risiken, wie ein normaler arterieller Katheter auf (Brzezinski und Luisetti 2009). So konnte eine Publikation bestätigen, dass der PiCCO und der PAK bei Ermittlung des CO hinsichtlich der klinisch akzeptablen Genauigkeit vergleichbar sind (Felbinger, et al. 2005). Auch andere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (Della Rocca, et al. 2002) (Mielck, et al. 2003). Ein weiterer großer Vorteil des PiCCO gegenüber dem PAK ist, dass beim PiCCO mit dem GEDI ein direkter Vorlastparameter bestimmt werden kann.

Durch die, für die Thermodilution nötige Verdünnung des zentralvenös injizierten kalten NaCl, welches schließlich durch das rechte Herz, die Pulmonalstrombahn und das linke Herz in die Aorta gepumpt und dort als Temperaturänderung erfasst wird, ergeben sich allerdings auch mögliche Fehlerquellen. Dies sind unter anderem intrathorakale Shunts, Arrhythmien, die Verwendung einer IABP, Blutungen (intrathorakal), Klappeninsuffizienzen, Makroembolien und große Aortenaneurysmen. Bei Klappenschädigungen, wie zum Beispiel Mitralklappeninsuffizienz, kann es zu einer veränderten Dilutionskurve kommen (Buhre, et al. 1997). In unserer Studie wurden keine Patienten mit Klappenerkrankungen, intrathorakalen Shunts oder Aortenaneurysmen eingeschlossen.

Neuere Verfahren, welche sich nur auf die Pulskontur und Pulsdruckvariation stützen, sind zunehmend etablierter. Ein solches System zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens stellt das Flotrac von Edwards Lifesciences dar. Zu beachten ist allerdings, dass die Form der Pulscurve durch verschiedene Erkrankungen beeinflusst werden kann (beispielsweise Erkrankungen mit vermindertem vaskulärem Widerstand wie Lebererkrankungen oder septischem Schock) (Saugel, Kouz und Scheeren 2019). Da bei den Operationen der inkludierten Patienten in unserer Studie ZVKs gemäß Klinikstandard erforderlich waren und damit auch die Möglichkeit der Thermodilutionsmessung gegeben war, verwendeten wir den PiCCO Monitor.

#### **4.4 Akutes Nierenversagen**

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren die RIFLE- Kriterien die gängige Variante der Klassifizierung eines akuten Nierenversagens. Heute ist die 2012 eingeführte KDIGO-Klassifikation die Haupteinteilungsart. Hierbei handelt es sich um eine dreistufige Schweregradeinteilung. Sie vereint Teile der RIFLE und der AKIN Klassifikation. In ihr werden sowohl die Kreatininausscheidung als auch die Urinausscheidung berücksichtigt (Kellum 2012).

Korrespondieren Serumkreatinin und Urinausscheidung nicht, so zählt die höhere Klassifikation.

Um eine möglichst genaue Dokumentation des Nierenversagens zu erhalten, erfassten wir nicht nur die täglich gemessenen Kreatininwerte sondern auch Stundenurinausscheidungen. Dies führt meist zu höheren Einstufungen in der RIFLE Klassifikation (Wlodzimirow, et al. 2012). Zu ähnlichen Ansichten kommt auch eine weitere Studie. Es konnte gezeigt werden, dass durch

die Bestimmung der Stundenurinmenge schneller ein Nierenversagen erkannt werden konnte (Koeze, et al. 2017). Dies könnte auch die höhere Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Studien erklären.

Insgesamt kam es bei 99 von 180 Patienten postoperativ zu einem akuten Nierenversagen nach RIFLE-Kriterien. Um genauere Risikofaktoren zu eruieren, die hierfür in Frage kommen, führten wir eine multiple Regressionsanalyse durch. Insgesamt gesehen war ein hoher BMI ein signifikanter Risikofaktor, was auch durch andere Studien untermauert wurde. Des Weiteren beeinflussten die präoperative Kreatinin-Clearance, intraoperative Hypotonie, postoperative Hypovolämie und die Verwendung von HES das renale Outcome. Während der Durchführung unserer Studie war es noch klinischer Standard Volumentherapie mit HES durchzuführen. Kurz danach wurde dies allerdings, aufgrund der damit verbundenen Nierenschädigungen, die durch mehrere Studien belegt wurden, kritisch gesehen. Die genaue Analyse zum Nierenoutcome ist in der Disseration von Julia Kuck dargestellt. (Kuck 2014)

#### **4.5 Cerebrovaskuläre Ereignisse**

Ein perioperativer Schlaganfall ist ein cerebrovaskuläres Ereignis, welches in der intraoperativen Phase bis 30 Tage nach der Operation auftritt. Es umfasst den offenen Schlaganfall, die transitorische ischämische Attacke und den verdeckten Schlaganfall (Macellari, Paciaroni und Agnelli 2012).

Die Inzidenz für cerebrovaskuläre Komplikationen bei allgemein-chirurgischen Eingriffen wird mit 0,08-0,7% angegeben (Kelm, et al. 2015). Allerdings gibt es bei Hochrisikopatienten, wie beispielsweise der Aorten Chirurgie, große Schwankungen, so dass Komplikationsraten von bis zu 11% berichtet werden (Mack, et al. 2017).

In einer systematischen Übersichtsarbeit, in die 16 Kohortenstudien zu nicht-kardiovaskulären und nicht-cerebrovaskulären Operationen einbezogen wurden, wurde die Inzidenz des perioperativen Schlaganfalls mit 0,05 % bis 4,4 % angegeben. Allerdings wurde der stumme Schlaganfall nicht in die Untersuchung einbezogen. Die Inzidenz des klinisch manifesten Schlaganfalls lag bei 0,4%, während die des stummen Apoplexes nach nicht-kardiovaskulären Operationen bis zu 7% betrug (Investigators 2019).

Die Framingham-Studie zeigte, dass cerebrovaskuläre Erkrankungen, neuroinflammatorische und endotheliale Dysfunktionen, abnormaler systolischer Blutdruck, erhöhter Body-Mass-

Index, Typ-II-Diabetes, Schlaganfall in der Vorgeschichte, kardiovaskuläre Erkrankungen und Vorhofflimmern Risikofaktoren sind, die mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen (Satizabal, Beiser und Chouraki 2016).

Eine Kohortenstudie von Vermeer et al. (2003) untersuchte den Zusammenhang zwischen einem stummen Schlaganfall und kognitiver Beeinträchtigung in der Bevölkerung und zeigte, dass das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten mit stummen Schlaganfall doppelt so hoch war wie bei Patienten ohne diesen. Die hochdichte Schädigung der periventrikulären weißen Substanz und die subkortikale Atrophie waren unabhängig voneinander mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen verbunden (Vermeer, Prins und den Heijer 2003).

In der vorliegenden Studie wurde im 1-Jahres Follow-up lediglich ein Fall in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 1%.

Die Mortalität bei perioperativen Schlaganfällen wird im Vergleich zu nicht perioperativen Ereignissen höher angegeben. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Verzicht auf eine Thrombolyse als Therapie aufgrund des Blutungsrisikos durch die vorangegangene Operation.

Die Inzidenz hängt stark von der Art der Operation und den Vorerkrankungen des Patienten ab. Empfehlungen zur Risikominimierung eines perioperativen Schlaganfalles sind die Weiterführung einer antithrombozytären bzw. Statin-Therapie und die Weiterführung einer Antikoagulationstherapie, sofern dies möglich und vertretbar ist. Bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall in den vorangegangenen sechs Monaten wird präoperativ eine bildgebende Untersuchung der A. carotis und der Cerebralgefäße empfohlen (Kelm, et al. 2015).

Die NeuroVISION Studie von 2019 ermittelte, wie häufig klinisch stumme Schlaganfälle nach elektiven Operationen auftreten. Bei dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter untersucht, die sich einer stationären, elektiven, nicht-kardialen Operation unterzogen hatten und bei denen nach der Operation eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt wurde. Jedes MRT wurde auf einen akuten Apoplex untersucht. Mithilfe einer multivariablen Regression wurde der Zusammenhang zwischen dem stummen Schlaganfall und dem primären Ergebnis der kognitiven Verschlechterung, definiert als eine Abnahme von zwei Punkten oder mehr auf dem Montreal Cognitive Assessment vom präoperativen Ausgangswert bis zum 1-Jahres-Follow-up. Innerhalb von 3 Jahren erlitten 78 (7 %; 95 % CI 6-9) der 1114 für die Studie rekrutierten Teilnehmer einen perioperativen stummen Schlaganfall. Unter den Patienten, die das 1-Jahres-Follow-up abschlossen, kam es ein Jahr

postoperativ bei 42% zu einem perioperativen stummen Schlaganfall und bei 29% ohne cerebrales Ereignis, zu einem kognitiven Rückgang. Ein klinisch nicht manifester Schlaganfall war auch mit einem erhöhten Risiko für ein perioperatives und einem klinisch manifesten Schlaganfall oder einer TIA im 1-Jahres Follow-up verbunden. (Mrkobrada, et al. 2019).

#### 4.6 Delir

Ein Delir stellt gerade bei den älteren Patienten ein großes postoperatives Problem dar. Oftmals wird es mit Desorientiertheit gleichgesetzt, ohne dass jedoch ein einheitliches Krankheitsbild beschrieben wird. Die zentrale Hypothese ist jedoch, dass eine cerebrale Hypoxie mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Delir verbunden ist. Diese kann durch eine intra- oder postoperative Hypotonie ausgelöst werden.

Mehrere Studien zeigten, dass Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), und C-reaktives Protein (CRP) eine entscheidende Rolle bei der Inzidenz des postoperativen Delirs spielen (Vasunilashorn SM 2020)

Operationen können zu Veränderungen der normalen physiologischen Funktion führen und den Sauerstoffbedarf des Patienten erhöhen. Hypoxie-induzierte Veränderungen verursachen dadurch die Freisetzung von Entzündungsfaktoren die ein postoperatives Delir bei den Patienten beschleunigen können. (Kawano T 2018)

In einer von Wang et al. durchgeführten prospektiv randomisierten Studie wurden insgesamt 159 Patienten bei elektiven thoraskopischen Lobektomien untersucht. 78 Patienten wurden der GDT-Gruppe und 81 einer Kontrollgruppe zugeordnet. In der GDT Gruppe wurde mittels entsprechende Überwachung darauf geachtet, dass die rScO<sub>2</sub> (regional saturation of cerebral oxygenation) während der Einlungenbeatmung auf einem Ausgangswert von +/- 20% zu halten. Die Spiegel von Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Laktat und die Intensität der Post-Operationsschmerzen sowie das Auftreten von postoperativen Delir vor der Anästhesie (T1), am Ende der Operation (T2), am Tag 1 nach der Operation (T3), am 3. Tag nach der Operation (T4) und am 7. Tag nach der Operation oder vor der Entlassung (T5) wurden schließlich zwischen den Gruppen verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von postoperative Deliren am 1. Postoperativen Tag und die Aufwachzeit in der GDT-Gruppe niedriger waren als in der Kontrollgruppe (P < 0,05). (Wang JY 2022)

Eine weitere Studie, die Patienten über 70 Jahren in nicht herzchirurgischen Operationen einschloss, wurde ein perioperatives hämodynamisches Optimierungsprotokoll basierend auf unkalibrierten Pulskonturanalysen durchgeführt. Auch hier fand die Beurteilung mittels Camscore statt. Die cerebrale Oxygenierung wurde mittels near-infrared spectroscopy (NIRS) erfasst. Es konnte keine Signifikanz für das Auftreten eines Delirs, eine verlängerte Hospitalisierungszeit oder erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. (Fuest KE 2022)

Auch in unserer Studie konnte kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich ein Trend zu einer höheren Inzidenz für das Auftreten eines Delirs wurde in der GDT Gruppe aufgezeigt.

#### **4.7 Anastomoseninsuffizienz**

Insgesamt war die Inzidenz für Re-Operationen im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie sehr hoch. Sie lag in der Kontrollgruppe bei 42% und in der GDT-Interventionsgruppe bei 30% innerhalb eines Jahres. Während des stationären Aufenthaltes selber kam es bei 22% in der Kontroll- und bei 26% in der GDT-Gruppe zu einem erneuten Eingriff. Allerdings war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar, so dass die erkennbare bessere Quote in der GDT-Gruppe lediglich als möglicher Hinweis auf einen Vorteil interpretiert werden kann.

In der vorliegenden Studie waren die Gründe für eine Re-Operation nicht ausschließlich Anastomoseninsuffizienzen. Daher erklärt sich die insgesamt höhere Quote für Re-Operationen im Vergleich zu anderen Publikationen, wo die Quote deutlich niedriger angegeben wird. Grundsätzlich sind Anastomoseninsuffizienzen, stark abhängig vom chirurgischen Verfahren und dem damit verbundenen Schwierigkeitsgrad.

Von einer GDT wird bei chirurgischen Eingriffen mit hohem Risiko der größte Nutzen erwartet. Bahlmann et al. (2019) führten hierzu eine multizentrische RCT mit 64 randomisierten Patienten durch. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von Komplikationen pro Patient fünf und 30 Tage postoperativ. Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten mehr kolloidale Flüssigkeit und häufiger Dobutamin. GDT führte hier während der Ösophagusresektion nicht zu einer Verringerung der Inzidenz postoperativer Komplikationen. Allenfalls war ein leichter Trend zu höheren Re-Hospitalisierungsraten und höheren Re-Operationsraten in der Kontrollgruppe feststellbar. Bei Wiederaufnahme auf die Intensivstation war jedoch keine höhere Inzidenz erkennbar (Bahlmann, Halldestam, & Nilsson, 2019)

Eine Autorengruppe um Mukai et al. (2020) kam in einer ähnlichen Studie jedoch zu einem anderen Resultat. Die Studienteilnehmer erhielten entweder eine minimalinvasive intraoperative GDT oder ein hämodynamisches Management, das dem Ermessen der behandelnden leitenden Anästhesisten überlassen wurde. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Todesfällen oder schwerwiegenden Komplikationen. Anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells wurde untersucht, ob die Auswirkungen der GDT auf Morbidität und Mortalität unabhängig von anderen potenziellen Störfaktoren waren. Nach der Operation traten bei 22/115 (19,1 %) Patienten, die der GDT zugeteilt wurden, seltener schwere Morbidität und Mortalität auf als bei 41/117 (35,0 %) Patienten der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die intraoperative GDT nach einer transthorakalen Ösophagektomie die Morbidität und Mortalität verringern und den Krankenhausaufenthalt verkürzen kann (Mukai, et al. 2020). Die Ergebnisse dieser Publikation erregten großes Aufsehen und wurden bereits mehrmals im Britischen Journal für Anästhesie kommentiert (Joosten, et al. 2021) (Turi, Marmiere und Beretta 2021).

#### **4.8 Postoperative Myokardischämien**

Ein operativer Eingriff bedingt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Bein, Schiewe und Renner 2019). Zudem kommt es zu einer systematischen Inflammations-Reaktion, welche eine peri- oder postoperative Myokardischämie bedingen kann. Weitere Faktoren, die perioperative kardiale Komplikationen auslösen können, sind eine Hyperkoagulopathie und/oder eine hämodynamische Instabilität. Auch Blutungen oder Hypothermien erhöhen das Risiko (Bein, Schiewe und Renner 2019).

Die Abkürzung MINS steht für „myocardial injury after non cardiac surgery“. Bei vier von fünf Patienten werden diese Myokardläsionen nur durch diagnostische Laborparameter erkannt, da sie aufgrund einer fehlenden klinischen Symptomatik nicht auffällig werden. Die Patienten klagen weder über Angina pectoris noch berichten sie über eine Kurzatmigkeit. Eine ST-Strecken-Hebung tritt oftmals erst in einem progredienten Stadium auf.

Das Risiko einer MINS ist sowohl von patientenimmanenten Faktoren als auch von der Schwere des operativen Eingriffs abhängig. Der Revised Cardiac Risk Index nach LEE (RCI) kann klinisch verwendet werden, um die Gefahr von perioperativen kardialen Komplikationen für den jeweiligen Patienten, einzuschätzen. Das Risiko steigt dabei mit steigender Punktezahl. Wenn ein Patient mehr als drei Punkte erreicht, wird das Risiko für das Auftreten von

schwerwiegenden kardialen Komplikationen wie beispielsweise einem Myokardinfarkt mit 11% angegeben (Lee, Marcantonio und Carol, et al. 1999).

Eine Studie von Salmasi (2017) konnte nachweisen, dass schon kurzzeitige Hypotonien das Risiko für MINS erhöhen (Salmasi, et al. 2017). Dafür wurde der Zusammenhang zwischen Myokard- und Nierenschäden und intraoperativen absoluten (mittlerer arterieller Druck (MAP)) und relativen (Senkung gegenüber dem präoperativen Druck) MAP-Schwellenwerten untersucht. Wenn der mittlere arterielle Druck unterhalb eines absoluten Schwellenwerts von 65 mmHg oder eines relativen Schwellenwerts von 20% waren, so war diese Hypotonie progressiv mit Myokard- und Nierenschäden verbunden. Es gab jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen den präoperativen Blutdrücken und dem Zusammenhang zwischen Hypotonie und Myokard- oder Nierenschäden bei intraoperativen mittleren arteriellen Blutdrücken unter 65 mmHg. Absolute und relative Schwellenwerte hatten eine vergleichbare Fähigkeit, Patienten mit Myokard- oder Nierenschäden von denen ohne diese Läsionen zu unterscheiden (Salmasi, et al. 2017). Vor diesem Hintergrund muss der intraoperativen Optimierung des Herzzeitvolumens und der Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz hohe Priorität eingeräumt werden (Bein, Schiewe und Renner 2019) (Damm 2011). Durch eine Gabe von Betablockern während des chirurgischen Eingriffs kann die myokardiale Sauerstoffbilanz verbessert werden (Tonner 2011).

Eine multizentrische, retrospektive Kohortenstudie von Gregory et al. (2021) beschäftigte sich ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen der intraoperativen Hypotonie und negativen postoperativen Ergebnissen. Die intraoperative Hypotonie wurde bei 368.222 nicht-kardialen Eingriffen anhand von fünf Methoden bewertet: (a) absoluter maximaler Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP) während der Operation, (b) Zeit unter jedem absoluten Schwellenwert, (c) Gesamtfläche unter jedem Schwellenwert, (d) zeitgewichteter durchschnittlicher MAP unter jedem Schwellenwert und (e) kumulative Zeit unter den vorgegebenen relativen MAP-Schwellenwerten. Primäre Endpunkte waren schwerwiegende unerwünschte kardiale oder cerebrovaskuläre Ereignisse. Sekundäre Endpunkte waren die 30- und 90-Tage-Gesamtmortalität, akute Myokardverletzungen nach 30 Tagen und akute ischämische Schlaganfälle nach 30 Tagen. Die intraoperative Hypotonie war in allen Altersgruppen signifikant mit dem primären Ergebnis assoziiert.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass eine intraoperative Hypotonie während eines nicht herzchirurgischen Eingriffs weit verbreitet ist und mit einer erhöhten Anzahl schwerer kardialer oder cerebrovaskulärer Ereignisse nach 30 Tagen verbunden ist.

Dieser Zusammenhang verstärkte sich mit zunehmendem Schweregrad der Hypotonie. Der potenziell vermeidbare Charakter der Gefahr und das Ausmaß der exponierten Bevölkerung machen Hypotonie im Operationsaal zu einem ernstem Problem der öffentlichen Gesundheit, das in keiner Altersgruppe ignoriert werden sollte (Gregory, et al. 2021).

In unserer Studie konnte hingegen sowohl während des Krankenhausaufenthaltes, als auch im 1-Jahres Follow-up keine Signifikanz beim Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses aufgezeigt werden.

#### **4.9 SF12 Fragebogen**

In der Datenerhebung wurde die 1 Jahres-Mortalität erfasst und die Lebensqualität in einen physischen und einen psychischen Summenscore aufgeschlüsselt. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erfasst werden.

Bezüglich der Fragestellung, ob sich die Lebensqualität innerhalb der verschiedenen Operationsarten unterscheidet, findet man bei einer Studie aus Schweden von Joonas et al. (2018) einen Hinweis. Diese Studie untersuchte Patienten mit einem Adenocarcinoma (Siewert Typ 2 oder 3), welche eine Gastrektomie, eine Ösophagektomie oder eine Ösophagogastrektomie erhielten. Dieses Operationsspektrum ist relativ ähnlich mit dem in unserer Studie (74% Ösophagoektomien Kontrollgruppe und 76% in der GDT Gruppe). Insgesamt wurden in die schwedische Studie 176 Patienten eingeschlossen. Als Fragebogen wurde hier jedoch der EORTC QLQ-C30 (und EORTC QLQ-OES18 speziell für Speiseröhrenkrebs), ein speziell für Krebspatienten abgestimmter Test, verwendet. Dieser beinhaltet 30 Fragen und unterteilt sich multimodal in zehn Subskalen. Als Ergebnis konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität sechs Monate später zwischen den Gruppen ermittelt werden (Kauppila, et al. 2018).

In einem Review untersuchten Grocott et al. (2012) unter anderem die Fragestellung, ob ein erhöhter globaler Blutfluss die Lebensqualität nach einer Operation verbessern kann. Allerdings konnten nicht genug Daten gewonnen werden, um diese Frage abschließend zu beurteilen (Grocott, et al. 2012).

Eine recht ausführliche Betrachtung der Fragestellung ob GDT die Lebensqualität von Sepsis-Patienten beeinflussen kann, wurde 2018 von Higgins et al. in einer multizentrischen Studie publiziert. Es wurden 1591 Patienten mit frühem septischem Schock eingeschlossen. Zur

Beurteilung der Lebensqualität wurden die Instrumente EuroQoL-5D-3L, Short Form 36 und Assessment of Quality of Life 4D erhoben. Diese wurden zu Beginn (als Baseline durch Befragung der Angehörigen) sowie nach sechs und zwölf Monaten erhoben. Es konnte allerdings keine signifikante Reduktion der Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch Anwendung der GDT festgestellt werden (Higgins, et al. 2019).

#### **4.10 Effektivität des Algorithmus**

Insgesamt gesehen hatte der Algorithmus keinen Effekt auf die primären und sekundären Endpunkte. Im Folgenden werden die möglichen Erklärungen hierfür diskutiert. Eine große Aussagekraft erreichen wir in unsere Studie durch unsere umfassende Dokumentation der erhobenen hämodynamischen Parameter, sowohl in der GDT als auch in der Kontrollgruppe. Beim Betrachten der Erfüllungsquoten (s. Tabelle 19) unserer geforderten Parameter fällt auf, dass wir durchweg sehr hohe Quoten aufweisen können. Wie schon im Ergebnisteil erwähnt, sind die Werte signifikant häufiger auf der Intensivstation erfüllt, verglichen mit den Messungen im Operationssaal. Diese hohe Erfüllungsquote in beiden Gruppen erklärt, warum keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen bei den primären Endpunkten feststellbar waren. Ein Erklärungsansatz, weshalb die Erfüllungsquoten in der Kontrollgruppe höher sind, könnte beispielsweise die verzögerte Reaktion des PiCCO auf Volumenveränderung und Kompensationsmechanismen des Körpers sein. So kann der erfahrene Anästhesist schon die Veränderungen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, vorher adäquat therapieren (Gutierrez, Reines und Wulf-Gutierrez 2004). In der GDT Gruppe musste der behandelnde Anästhesist allerdings solange warten, bis die gemessenen Werte unter dem Grenzwert lagen und konnte nicht schon beispielsweise den langsamen abfallenden Blutdruck, der Zeichen einer Hypovolämie sein kann, behandeln.

Ein Erklärungsansatz, warum die Erfüllungsquoten signifikant häufiger auf der Intensivstation gegenüber der Zeit im Operationssaal erfüllt wurden, könnte folgende Überlegung sein: Im Zuge der fast-track Chirurgie wird angestrebt, den Patienten möglichst früh- also idealerweise direkt nach Ende der Hautnaht- zu extubieren. Dies bedeutet, dass die meisten Patienten auf der Intensivstation spontanatmend waren und meist auch keine Hypnotika oder Sedativa, die negativ inotrope Eigenschaften aufweisen, benötigten. Durch den Verzicht der Weiterführung der Narkose, ergibt sich eine wesentlich stabilere Hämodynamik des Patienten. Zum anderen sind rapide Volumenverschiebungen wie beispielsweise akute Blutungen in der operativen

Phase deutlich häufiger und gravierender als in der postoperativen Phase, wo es vergleichsweise deutlich seltener zu interventionsbedürftigen Nachblutungen kommt.

Eine der wenigen Publikationen, die detailliert die Erfüllungsvorgaben der im Algorithmus festgehaltenen Parameter analysiert, ist die Studie von Bartha et al. (2013). In dieser Veröffentlichung wurde der Einfluss von hämodynamischem Monitoring auf ältere Patienten (>70 Jahre) untersucht. Die Untersuchung wurde vorzeitig nach schon eingeschlossenen Patienten aufgrund mangelnder Rekrutierung beendet. Es konnte zwar eine Verringerung der postoperativen Komplikationen gezeigt werden, allerdings ist die Studie aufgrund der geringen Fallzahl unterpowered. Bei der Auswertung zeigte sich aber eine Erfüllungsquote von gerade einmal 27% (Bartha, et al. 2013).

Auch in neueren Studien wie beispielsweise der FEDORA Studie von Calvo-Vecino werden die Messwerte Herzfrequenz und MAP in der Kontrollgruppe erfasst. Interessant wäre hier zu wissen wie das SV und der CI in der Kontrollgruppe gewesen ist. In einem Kommentar von Bloomstone wird zurecht angemerkt, dass zur genaueren Analyse die Daten von SV und CI bei der Kontrollgruppe im Hinblick auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen interessant wären, da sich die beiden Gruppen in Herzfrequenz und MAP nicht signifikant unterschieden und dies zur Interpretation der beschriebenen Unterschiede (signifikant weniger postoperative Komplikationen) zwischen der GDT und Kontrollgruppe hilfreich wäre (Bloomstone und Dull 2018).

#### **4.11 Limitationen**

Trotz des randomisierten Designs enthält die Studie einige Limitationen. Zunächst muss konstatiert werden, dass wir lediglich eine Single Center Studie durchgeführt haben. Um eine höhere Evidenz zu erzielen, wäre eine Multi Center Studie geeigneter gewesen.

Ergebnisse von klinischen Studien lassen sich zudem nur schwer auf den klinischen Alltag erfahrener Ärzte übertragen. Schon das Vorhandensein des abgedeckten PiCCO2® -Monitors und den dadurch gelegten Fokus auf das Volumenmanagement, könnte das Verhalten des behandelten Anästhesisten während der Operation verändert haben.

Eine weitere Limitation besteht sicherlich hinsichtlich unserer Studienpopulation. Dadurch, dass nur Patienten mit ASA I bis III teilnehmen durften, können keine Aussagen über multimorbide Patienten getroffen werden.

Um die kardiovaskulären Risikofaktoren besser kategorisieren zu können, wäre es notwendig gewesen auch die Troponin T- Werte zu bestimmen.

Durch unseren Standort bedingt waren die Mehrzahl der Studienteilnehmer weiße Nordeuropäer. Eine angemessene Repräsentation aller Ethnien ist damit nicht gewährleistet.

#### 4.12 Zusammenfassung

**Intention:** Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob durch die Verwendung eines zielgerichteten Volumen- und Katecholaminbehandlungsalgorithmus (Goal-directed Therapy; GDT) die Inzidenz postoperativer Komplikationen gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden kann.

**Material und Methoden:** Im Zeitraum von 03/2010 bis 12/2012 wurden insgesamt 180 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden in zwei Gruppen randomisiert; GDT-Gruppe (n=92) und Kontrollgruppe (n= 88). Die Erfassung der hämodynamischen Parameter erfolgte mittels eines PiCCO2-Monitors. Mit Hilfe dieses Gerätes erfolgten die Volumensubstitution, sowie die Applikation von Noradrenalin oder Dobutamin in der GDT-Gruppe anhand eines publizierten Algorithmus Goepfert et al. (2007). Dabei baut er auf den vom PiCCO2-Monitor gemessenen Werten Herzindex (HI), Mitteldruck (MAP) und globaler end-diastolischer Volumenindex (GEDVI) auf. In der Kontrollgruppe erfolgte eine Dokumentation der Werte, die für den behandelnden Anästhesisten zur Verfügung standen und auch von den PiCCO Messwerten, die für den Anästhesisten nicht zur Verfügung standen. Es erfolgte eine Datenerhebung der medizinischen Folgeereignisse, sowie eine Telefonbefragung der Patienten 1 Jahr postoperativ.

**Ergebnisse:** Durch den Behandlungsalgorithmus konnte keine signifikante ( $p=0,31$ ) Reduktion des postoperativen Nierenversagens nach RIFLE-Kriterien (Patienten  $RIFLE \geq 1$ ) erreicht werden. Es konnte keine Reduktion der postoperativen Komplikationen, wie Delir, postoperative Myokardischämie, cerebrovaskuläre Ereignisse, Anastomoseninsuffizienz oder akutes Nierenversagen festgestellt werden. Auch die Auswertung der Telefonfragebögen zeigte, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Komplikationen und der Mortalität nach einem Jahr ( $p=0,26$ ) und der physischen und psychischen Lebensqualität gab.

**Zusammenfassung:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein zielgerichtetes Volumen- und Katecholaminmanagement mit PiCCO2® bei großen bauchchirurgischen Eingriffen keinen signifikanten Benefit aufweist. Dies ist sicherlich auch teilweise darauf zurückzuführen, dass die Kontrollgruppe bereits hohe Erfüllungsquoten hat. Die statistische Auswertung ergab eine intraoperative Hypotonie (MAP<70 mmHg), postoperative Hypovolämie (GEDI<640ml/m<sup>2</sup>) und die Verwendung von HES als Risikofaktor für postoperatives Nierenversagen.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Determinanten des HZV (Calzia, 2005, S. 24) .....	9
Abbildung 2: Zusammenhang von „Aggressivität“ der Volumentherapie, Morbidität und Mortalität (Haas, Saugel, Trepte, & Reuter, 2015, S. 501) .....	12
Abbildung 3: Prinzipien der Hypo- und Hypervolämie (Bickenbach & Marx, 2017, S. 5) ....	15
Abbildung 4: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren nach Lee (eigene Darstellung).....	21
Abbildung 5: Mögliche Delirformen und klinische Behandlungsergebnisse (Zoremba & Coburn, 2019, S. 103) .....	26
Abbildung 6: Algorithmus für den Volumenersatz und die Katecholamintherapie.....	36
Abbildung 7: Flow-chart der Rekrutierung von Studienteilnehmern.....	42
Abbildung 8: Operationsarten der Kontrollgruppe .....	44
Abbildung 9: Operationsarten der GDT-Gruppe .....	45
Abbildung 10: Erfolge der GDT nach Saugel (2018) .....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplikationen nach großen bauchchirurgischen Eingriffen .....	13
Tabelle 2: Postoperative Insuffizienzen .....	16
Tabelle 3: Einteilung Anastomoseninsuffizienz .....	16
Tabelle 4: Übersicht Klassifizierung Myokardinfarkte.....	18
Tabelle 5: Diagnosekriterien MI Typ 1 und 2.....	19
Tabelle 6: Revised Cardiac Index .....	20
Tabelle 7: AKI/KDIGO-Klassifikation und Kriterien .....	22
Tabelle 8: Übersicht über prädisponierende Faktoren zur Entstehung eines Delirs .....	26
Tabelle 9: Dimensionen des SF 12.....	29
Tabelle 10: Einschlusskriterien .....	33
Tabelle 11: Ausschlusskriterien .....	33
Tabelle 12: Relevante Punkte der Anamnese.....	38
Tabelle 13: RIFLE-Stadium .....	38
Tabelle 14: Dimensionen des SF 12.....	40
Tabelle 15: Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer.....	43
Tabelle 16: Hämodynamische Parameter des PiCCO2.....	45
Tabelle 17: Veränderungen im Serumkreatinin und in der Kreatinin-Clearance.....	46
Tabelle 18: Inzidenz des akuten Nierenversagens (nach RIFLE Kriterien) und Dialysepflichtigkeit .....	47
Tabelle 19: Ergebnisse des 1-Jahres Follow-up.....	48
Tabelle 20: Lebensqualität (psychisch und physisch) und 1 Jahres Sterblichkeit .....	49
Tabelle 21: Erfüllungsquoten der geforderten hämodynamischen Zielparameter zwischen Kontrollgruppe und GDT-Gruppe.....	50
Tabelle 22: Vergleichsstudien.....	52
Tabelle 23: Eigenschaften von derzeit verfügbaren Monitoringsystemen.....	59
Tabelle 24: Hämodynamische Messmethoden in Anlehnung an Huygh et al. (2016).....	60

**Formelverzeichnis**

Formel 1: Formel zur Berechnung der EF .....	10
Formel 2: Formel zur Ableitung des Hf .....	10

## Literaturverzeichnis

## 1 Literaturverzeichnis

- Abbott, TEF, RM Pearse, RA Archbold, T Ahmad, E Niebrzegowska, A Wragg, und RN Rodseth . „A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study.“ *Anesth Analg*, 126(6):1936-1945, 2018.
- Abelha, F, M Botelho, V Fernandes, und H Barros. „Determinants of postoperative acute kidney injury.“ *Crit Care*, 13-79, 2009.
- Adam, U, F Makowiec, H Riediger, WD Schareck, S Benz, und UT Hopt. „Risk factors for complications after pancreatic head resection.“ *Am J Surg*, 187(2):201-8, 2004.
- Aitken, S., F Blyth, und V Naganathan. „Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. .“ *Vasc Med*, 387-397, 2017.
- Aldecoa, C., Bettelli, G, und F Bilotta. „European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium.“ *Eur J Anaesthesiol*, 34(4):192-214, 2017.
- Aschke, A. *Indikatorverdünnungsmethode*. Zugriff am 2021. Oktober 2021, 2020.
- Ashbaugh, D, D Bigelow, T Petty, und B Levine. „Acute respiratory distress in adults.“ *Lancet*, 2(7511):319-23, 1967.
- Aubaniac, R. „A new route for venous injection or puncture: the subclavicular route, subclavian vein, brachiocephalic trunk.“ *Sem Hop*, 28(85):3445-7, 1952.
- Bahlmann, H, I Haldestam, und L Nilsson. „Goal-directed therapy during transthoracic oesophageal resection does not improve outcome: Randomised controlled trial.“ *Eur J Anaesthesiol*, 36(2):153-161, 2019.
- Bailey, S, DA Bull, DH Harpole, JJ Rentz, und LA Neumayer. „Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort.“ *Ann Thorac Surg*, 75(1):217-22, 2003.
- Ballantyne, J, D. Carr, S deFerranti, T. Suarez, J. Lau, T. Chalmers, F. Angelillo, und F. Mosteller . „The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials.“ *Anesth Analg*, 86(3):598-612, 1998.

- Bartha, E, C. Arfwedson, A. Innell, M. Fernlund, L. Andersson, und S. Kalman. „Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture.“ *Br J Anaesth.*, 110(4):545-53, 2013.
- Beattie, W, N Badner, und P Choi. „Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis.“ *Anesth Analg* , 93(4):853-8, 2001.
- Bein, B., R Schiewe, und J Renner. „Perioperative Myokardischämie.“ *Der Anaesthesist*, 497–508, 2019.
- Benes, J, I. Chytra, P. Altmann, M. Hluchy, E. Kasal, R. Svitak, R. Pradel, und M. Stphan. „Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study.“ *Crit Care*, 14(3):R118, 2010.
- Berger, B. *Psychische Erkrankungen*. Urban& Fischer, 2014.
- Bickenbach, J, und G Marx. „Some light in the grey zone?“ *BJA*, 119(1):5-6, 2017.
- Blank, S, L Sisc, T Schmidt, M Büchler, und K Ott. „Anastomoseninsuffizienz nach onkologischer Resektion des Ösophagus und des Magens: Inzidenz, Therapie und Outcome.“ *Z Gastroenterol*, (52):KC051, 2014.
- Bloomstone, J, und R Dull. „Goal-directed fluid therapy in the era of enhanced recovery after surgery: the jury is still out. Comment on Br J Anaesth 2018; 120: 734–44.“ *British Journal of Anaesthesia*, 673-674, 2018.
- Brzezinski, M, und T Luisetti. „Radial artery cannulation: a comprehensive review of recent anatomic and physiologic investigations.“ *Anesth Analg*, 109(6):1763-81, 2009.
- Buhre, W, A. Hoefl, B. Schorn, A. Weyland, M. Scholz, und H. Sonntag. „Acute affect of mitral calve replacement on extravascular lung water in patients receiving colloid or crystalloid priming of cardiopulmonary bypass.“ *Br J Anaesth*, 79(3):311-6, 1997.
- Bullinger, MK. *ST 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe-Verlag, 1998.
- Calvo-Vecino, M, J. Ripollés-Melchor, J. Mythen, R. Casans-Francés, A. Balik, JP Artacho, E. Martínez-Hurtado, A. Serrano Romero, C. Fernández Pérez, und S. Asuero de Lis. „Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low–moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial).“ *Br J Anaesth*, (120):734-744, 2018.

- Calzia, E. „Determinants of Blood Flow and Organ Perfusion .“ *Functional Hemodynamic Monitoring*, 19-32, 2005.
- Cecconi, M, N. Fasano, N. Langiano, M. Divella, M. Costa, A. Rhodes, und G. Della Roca. „Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia.“ *Crit Care*, 15(3):R132, 2011.
- Cella, DR. „The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks.“ *J Clin Epidemiol*, 63(11):1179-94, 2010.
- Chang, AR. „Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium.“ *The British Medical Journal*, 10;364:k5301, 2019.
- Childs, B, N. Nahm, A Dolenc, und H Vallier. „Obesity is associated with more complications and longer hospital stays after orthopaedic trauma.“ *J Orthop Trauma*, 2015.
- Cournand, A. „Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man.“ *Acta Med Scand Suppl*, (579):3-32, 1975.
- Cronhjort, M, O. Wall, E. Nyberg, R. Zeng, C. Svensen, J. Martensson, und E. Joellsom-Alm. „Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis.“ *J Clin Monit Comput.*, 32(3):403-414, 2017.
- Damm, M. „Kardioprotektion.“ *Der Anaesthetist*, 1065-1087, 2011.
- Danziger, J, KP Chen, J Lee, M Feng, RG Mark, LA Celi, und KJ Mukamal. „Obesity, Acute Kidney Injury, and Mortality in Critical Illness.“ *Crit Care Med*, 44(2):328-34, 2016.
- Della Rocca, G., M. Costa, L. Pompei, C. Coccia, und P. Pietropaloni. „Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique.“ *Br J Anaesth*, 88(3):350-6, 2002.
- Devereaux, P, MT Chan, P Alonso-Coello, und M Walsh. „Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery.“ *JAMA*, 307(21):2295-304, 2019.

- Dimick, J, P Pronovost, J Cowan, und P Lipsett. „Surgical volume and quality of care for esophageal resection: do high-volume hospitals have fewer complications?“ *Ann Thorac Surg*, 75(2):337-41, 2003.
- Edwards. *What the heart does*. Zugriff am 12. Oktober 2021, 2021.
- Edwards, MR, G Forbes, N MacDonald, V Berdunov, B Mihaylova, P Dias, A Thomson, und MP Grocott. „Optimisation of Perioperative Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome II (OPTIMISE II) trial: study protocol for a multicentre international trial of cardiac output-guided fluid therapy with low-dose inotrope infusion compared with usual care.“ *BMJ Open*, 9(1):e023455, 2019.
- EMA. „Hydroxyethyl-starch solutions (HES) no longer to be used in patients with.“ *EMA*, 809470/2013, 2013.
- FDA. „Hydroxyethyl Starch Solutions:.“ *FDA Safety Communication - Boxed Warning*, 2013.
- Felbinger, G, D. Reuter, H. Eltzschig, J. Bayerlein, und A. Goetz. „Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis.“ *J Clin Anesth*, 17(4):241-8, 2005.
- Fong, DY. „The Short Form-12 Health Survey was a valid instrument in Chinese adolescents.“ *J Clin Epidemiol*, (63):1020-9, 2010.
- Fuest KE, Servatius A, Ulm B, Schaller SJ, Jungwirth B, Blobner M, Schmid S. „Perioperative Hemodynamic Optimization in Patients at Risk for Delirium - A Randomized-Controlled Trial.“ *Front Med (Lausanne)*, 2022.
- Funcke, S, M. Sander, M. Goepfert, H. Groesdonk, M. Heringlanke, J. Hirsch, S. Kluge. „Practice of hemodynamic monitoring and management in German, Austrian, and Swiss intensive care units: the multicenter cross-sectional ICU-CardioMan Study.“ *Ann Intensive Care*. doi:10.1186/s13613-016-0148-2, 2016.
- Futier, E, M Garot, T Godet, M Biais, D Verzilli, A Quattara, O Huet, und T Lescot. „Effect of Hydroxyethyl Starch vs Saline for Volume Replacement Therapy on Death or Postoperative Complications Among High-Risk Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: The FLASH Randomized Clinical Trial.“ *JAMA*, 323(3):225-236, 2020.
- Goepfert, M, Daniel Reuter, D. Akyol, Peter Lamm, E. Kilger, und A. Goetz. „Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients.“ *Intensive Care Med*, 33(1):96-103, 2007.

- Gore, J, R. Goldberg, D. Spodick, J. Alpert, and J. Dalen. „A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction.“ *Chest*, 92(4):721-7, 1987.
- Gregory, A, WH Stapelfeldt, AK Khanna, NJ Smischney, IJ Boero, Q Chen, M Stevens, and AD Shaw. „Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery.“ *Anesth Analg*, 132(6):1654-1665, 2021.
- Grocott, MP, A Dushianthan, MA Hamilton, MG Mythen, D Harrison, and K Rowan. „Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery.“ *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11):CD004082, 2012.
- Grollman, A. „*The cardiac output of man in health and disease*“. Baltimore: Williams and Wilkins, 1932.
- Gupta, PK, H Gupta, A Sundaram, M Kaushik, X Fang, WJ Miller, and DJ Esterbrooks. „Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery.“ *Circulation*, (124):381-387, 2011.
- Gutierrez, G, H Reines, and M. Wulf-Gutierrez. „Clinical review: hemorrhagic shock.“ *Crit Care*. , 8(5):373-81, 2004.
- Haas, SA, B Saugel, CJ Trepte, und DA Reuter. „Goal-directed hemodynamic therapy: Concepts, indications and risks.“ *Anaesthesist*, (64):494-505, 2015.
- Hamilton, HM, und CA Rhodes. „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*, 112(6):1392-402, 2011.
- Hargrave, A, J Bastiaens, JA Bourgeois, J Neuhaus, SA Josephson, J Chinn, M Lee, J Leung, und V Douglas. „Validation of a Nurse-Based Delirium-Screening Tool for Hospitalized Patients.“ *Psychosomatics*, 58(6): 594–603, 2017.
- Hartl, WH, und D Kuppinger. „Postoperative Anastomoseninsuffizienz – Ursachen, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie.“ In *Komplikationsmanagement in der Chirurgie*, von WH Hartl und D Kuppinger, 329-338. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- Herold, G. *Innere Medizin 2021*. Gerd Herold Verlag, 2020.
- Higgins, AM, SL Peake, R Bellomo, DJ Cooper, A Delaney, AH Harris, BD Howe, AD Nichol, SA Webb, und PJ Williams. „Quality of Life and 1-Year Survival in Patients With Early

- Septic Shock: Long-Term Follow-Up of the Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation Trial.“ *Crit Care Med*, 47(6):765-773, 2019.
- Hoff, H, L Geddes, und J McCrady. „The contributions of the horse to knowledge of the heart and circulation. Stephen Hales and the measurement of blood pressure.“ *Conn Med*, 795-800, 1965.
- Hurst, NP. „Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis.“ *Br J Rheumatol*, 37(8):862-9, 1998.
- Huygh, J, YJB Peeters, J. Bernards, und M. Malbrain. „Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods.“ *F1000 Faculty Rev*, 2855, 2016.
- ICD-10-GM. *F00-F09 Organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen*. Zugriff am 13. Oktober 2021, 2021.
- Investigators, NeuroVISION. „Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study.“ *Lancet*, (394):1022-1029, 2019.
- Joosten, A, P Van der Linden, JL Vincent, und J Duranteau. „Goal-directed fluid therapy for oesophagectomy surgery.“ *BJA*, 126(2):54-55, 2021.
- Jozwiak, M. „Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome.“ *Crit Care Med*, 41(2):472-80, 2013.
- Kaufmann, I, und A Voit. „Akutes Nierenversagen und Nierenersatzverfahren.“ In *Die Anästhesiologie*. , von R Rossaint, C Werner und B Zwißler, 2073-2097. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019.
- Kaupila, JH, C Ringborg, A Johar, J Lagergren, und P Legergren. „Health-related quality of life after gastrectomy, esophagectomy, and combined esophagogastrectomy for gastroesophageal junction adenocarcinoma.“ *Gastric Cancer*, 21(3):533-541, 2018.
- Kawano T, Yamanaka D, Aoyama B, Tateiwa H, Shigematsu-Locatelli M, Nishigaki A. „Involvement of acute neuroinflammation in postoperative delirium-like cognitive deficits in rats.“ *J Anesth*, 2018.
- Kellum. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Zugriff am 06. Februar 2020, 2012.

- Kelm, M, M. Böhm, H Hoffmeister, und V Schächinger. *ECS Pocket Guidelines- Nichtkardiale chirurgische Eingriffe*. Börm Bruckmeier Verlag, 2015.
- King, JT Jr. „The short form-12 and the measurement of health status in patients with cerebral aneurysms: performance, validity, and reliability.“ *J Neurosurg*, 102(3):489-94, 2005.
- Koeze, J, F Keus, W Dieperink, IC van der Horst, JG Zijlstra, und M van Meurs. „Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria.“ *BMC Nephrol*, 20;18(1):70, 2017.
- Kuck, J. „Kann ein zielgerichtetes hämodynamisches Management das renale Outcome von Patienten nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen verbessern?“ TU München, 2014.
- Kulu, J, MW Büchler, und A Ulrich. „Perioperative Komplikationen des unteren Gastrointestinaltraktes; Prävention, Erkennung, Therapie.“ *Der Chirurg*, 86(4):311-318, 2015.
- Lee, TH, ER Marcantonio, CM Mangione, und EJ Thomas. „Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery.“ *Circulation*, 100(10):1043-9, 1999.
- Lee, TH, ER Marcantonio, M Carol, ET Mangione, und A Carisi. „Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery.“ *Circulation.*, (100):1043-1049, 1999.
- Lefrant, J, P. Bruelle, A. Saissi, M Dautzat, J E de La Coussaye, und J Eledjam. „Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients.“ *Intensive Care Med.*, 24(4):347-52, 1998.
- Lehman, L, M Saeed, G Moody, und R Mark. „Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients.“ *Comput Cardiol*, (37):1095-1098, 2010.
- Lemson, J, A Nusmeier, und J van der Hoeven. „Advanced Hemodynamic Monitoring in Critically Ill Children.“ *Pediatrics*, 128(3): 560-71, 2011.
- Lenkin, A, MY Kirov, V Kuzkov, KV Paromov, A Smetkin, M Lie und LJ Bjertnæs. „Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial.“ *Critical care research and practice*, Volume 2012 | Article ID 821218, 2012.

- Li, P, L P Qu, D Qi, B Shen, Y M Wang, J R Xu, W H Jiang, H Zhang, X Q Ding, und J Teng. „Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review.“ *Ann Med*, 49(4):343-351, 2017.
- Macellari, F, M Paciaroni, und G Agnelli. „Perioperative stroke risk in nonvascular surgery.“ *Cerebrovasc Dis*, (34):175-181, 2012.
- Mack, MJ, M Acker, A Gelijns, J Overbey, M Parides, J Browndyke, M Groh. „Effect of cerebral embolic protection devices on CNS infarction in surgical aortic valve replacement: a randomized clinical trial.“ *JAMA*, 318(6):536–547, 2017.
- Marusch, F, A Koch, U Schmidt, R Zippel, S Kühn, E Simonis, H Zühlke, H Pross, I Gastinger, und H Lippert. „Welche Faktoren beeinflussen die postoperative Letalität beim kolorektalen Karzinom?“ *Zentralbl Chir*, 127(7):614-21, 2002.
- McCulloch, P, J Ward, und P Tekkis. „Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study.“ *BMJ*, 327(7425):1192-7, 2003.
- Michard, F, M Giglio, und N Brienza. „Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome.“ *British journal anaesthesia*, 22-3, 2017.
- Mielck, M, M Tirilomis, R Hilgers, und S Hans. „Comparison of Continuous Cardiac Output Measurements in Patients After Cardiac Surgery.“ *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17(2): 211-6, 2003.
- Mrkobrada, M, MTV Chan, D Cowan, und CY Douglas Campbell. „The NeuroVISION Investigators: Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study.“ *Lancet*, 1022-1029, 2019.
- Mueller, R, und T Sanborn. „The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions.“ *Am Heart J*, 129(1):146-72, 1995.
- Mukai, A, K Suehiro, R Watanabe, T Juri, Y Hayashi, K Tanaka, T Fujii, N Ohira, und Y Oda. „Impact of intraoperative goal-directed fluid therapy on major morbidity and mortality after transthoracic oesophagectomy: a multicentre, randomised controlled trial.“ *Br J Anaesth*, 125(6):953-961, 2020.

- Myburgh, J. „Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.“ *N Engl J Med*, 367(20):1901-11, 2012.
- Ng, JLW, M Chan, und A Gelb. „Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery.“ *Anesthesiology*, 115(4):879–890, 2011.
- O'Connor, RW, CJ Hewson, GL Kirwan, RM Ackland, JR Pearse, und ME Prowle. „Acute kidney injury and mortality 1 year after major non-cardiac surgery.“ *BJS*, 868-876, 2017.
- Pearse, D Dawson, J Fawcett, A Rhodes , M Grounds, und E Bennett. „Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial.“ *Crit Care*, 9(6):R687-93, 2005.
- Pearse, R, D Harrison, D MacDonald, A Gillies, M Blunt, G Ackland, M Grocott. „Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review.“ *JAMA*, 311(21):2181-90, 2014.
- Perner, A. „Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer’s acetate in severe sepsis.“ *N Engl J Med*, 367(2):124-134, 2012.
- Qi-Wen Deng, W, W C Tan, B C Zhao, S H Wen, J C Shen, und M Xu. „Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis.“ *Crit Care*, 298-307, 2018.
- R J Schultz, G F Whitfield, J J LaMura, A Raciti, S Krishnamurthy. „The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip.“ *J Trauma*, 1985.
- Ranieri, V. „Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.“ *JAMA*, 307(23):2526-33, 2012.
- Reisner-Sénélar, L. „The birth of intensive care medicine:Björn Ibsen's records.“ *Intensive Care Med* , 37(7):1084-6, 2011.
- Rhodes, A, M Cecconi, M Hamilton, J Poloniecki, J Woods, O Boyd, D Bennett, und RM Grounds. „Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study.“ *36(8):1327-32*, 2010.

- Rivers, E, B Nguyen, S Havstad, J Ressler, A Muzzin, B Knoblich, und E Peterson. „Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.“ *N Engl J Med*, 345(19):1368-77, 2001.
- Rodgers, A, N Walker, S Schug, A McKee, H Kehlet, A van Zundert, D Sage, M Futter, und G Saville. „Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials.“ *BMJ*, 321(7275):1493, 2000.
- Salmasi, VMK, K Maheshwari, D Yang, D Mascha, A Singh, D Sessler, und A Kurz. „Relationship between Intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis.“ *Anesthesiology*, (3):47-65, 2017.
- Salzwedel, C, J Puig, A Carstens, B Bein, Z Molnar, K Kiss, A Hussain. „Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study.“ *Crit Care*, 17(5):R191, 2013.
- Sandham, J, R Hull, R Brant, L Knox, G Pineo, C Doig, D Laporta. „A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients.“ *N Engl J Med*, 348(1):5-14, 2003.
- Satizabal, CL, AS Beiser, und V Chouraki. „Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study.“ *N Engl J Med*, (374):523-532, 2016.
- Saugel, B, F Michard , und T Scheeren. „Goal-directed therapy: hit early and personalize!.“ *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(3):375-377, 2018.
- Saugel, K Kouz, und T Scheeren. „The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy.“ *Br J Anaesth*, 123(2):103-107, 2019.
- Schwenk, W. *Fast track in der operativen Medizin*. Berlin: Springer-Verlag, 2009.
- Selim, M, und G Mashour . „Perioperative stroke.“ *N Engl J Med*, 356(7):706–713, 2007.
- Siewert, JR, HJ Stein, und H Bartels. „Insuffizienzen nach Anastomosen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.“ *Der Chirurg*, (11):38-43, 2004.

- Sinclair, S, und S J Singer. „Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.“ *BMJ*, 315(7113):909-12, 1997.
- Steinbrook, R. „Epidural anesthesia and gastrointestinal motility.“ *Anesth Analg*, 86(4):837-44, 1998.
- Striebel, HW. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 6 Auflage.* :Schattauer-Verlag, 2005.
- Szeifert, K-H. *Vor 90 Jahren - Der erste Herzkatheter. Ein großes medizinisches Wagnis!* Zugriff am 12. Oktober 2021, 2019.
- Takala, J, E Ruokonen, JJ Tenhunen, I Parviainen, und SM Jakob. „Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: a multi-center randomized controlled trial.“ *Crit Care*, 642-4, 2011.
- Tang, I, und P Murray. „Prevention of perioperative acute renal failure: what works?“ *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18(1):91-111, 2004.
- Thygesen, K, JS Alpert, AS Jaffe, BR Chaitman, JJ Bax, DA Morrow, und HD White. „Fourth universal definition of myocardial infarction.“ *European Heart Journal*, 40(3):237-269, 2018.
- Tonner, P., „Perioperative Kardioprotektion.“ *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*, 363-370, 2011.
- Turi, S, M Marmiere, und L Beretta. „Impact of intraoperative goal-directed fluid therapy in patients undergoing transthoracic oesophagectomy. Comment on Br J Anaesth 2020; 125: 953-61.“ *Br J Anaesth*, 126(3):e94-e95, 2021.
- Vasunilashorn SM, Ngo LH, Inouye SK, Fong TG, Jones RN, Dillon ST. „Apolipoprotein E genotype and the association between C-reactive protein and postoperative delirium: importance of gene-protein interactions.“ *Alzheimers Dement*, 2020.
- Vermeer, SE, ND Prins, und T den Heijer. „Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.“ *N Engl J Med*, (348):1215-1222, 2003.
- Vlisides, P, und G Mashour. „Perioperative stroke.“ *Can J Anaesth*, 63(2):193–204, 2016.
- Wakeling, H, M McFall, C S Jenkins, W Woods, W F Miles, G R Barclay, und S C Fleming. „Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery.“ *Br J Anaesth*, 95(5):634-42, 2005.

- Ware, JE, M Kosinski, und S Keller. „A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity.“ *Medical care*, 1996.
- Wei, LA, MA Fearing, EJ Sternberg, und SK Inouye. „The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage.“ *J Am Geriatr Soc.*, 56(5): 823–830, 2008.
- Weidenhagen, R, F Spelsberg, T Strauss, KW Jauch, und ME Kreis. „Anastomoseninsuffizienz in der kolorektalen Chirurgie.“ *Viszeralchirurgie*, 42(3):165-172, 2007.
- Wesseling, K, J Jansen, J Settels, und J Schreuder. „Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model.“ *Journal of Applied Physiology*, (74); 2566-2573, 1993.
- Willam, C, S John, und KU Eckardt. „KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen.“ *Bayerisches Ärzteblatt* , (7):344-348, 2015.
- Wlodzimirow, K, S Eslami, A Abu-Hanna, M Nieuwoudt, und RA Chamuleau. „Systematic review: acute liver failure - one disease, more than 40 definitions.“ *Aliment Pharmacol Ther.*, 35(11):1245-56, 2012.
- Wolff, M. „Anastomoseninsuffizienz am unteren Gastrointestinaltrakt.“ *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 13(04):295-313, 2019.
- Wüst, AG. „Häufigkeiten von Komplikationen bei der Anlage des Pulmonalkatheters. Dissertationsschrift.“ Bochum, 2011.
- Yu, D, R Platt , P Lanken, E Black, K Sands, S Schwartz, P Hibberd. „Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis.“ *Crit Care Med*, 31(12):2734-41, 2003.
- Zink, W, und B. Graf. „Der Pulmonalarterienkatheter.“ *Der Anaesthetist*, 623–645, 2001.
- Zoremba, N, und M Coburn. „Delir im Krankenhaus.“ *Dtsch Arztebl Int*, (116):102-6, 2019.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich vor allem Frau Prof. Dr. med. Bettina Jungwirth für die Überlassung des Dissertationsthemas herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Sebastian Schmid, ohne den diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Ich bedanke mich für die jahrelange volle Unterstützung und die nicht selbstverständliche Korrektur nach dem Wechsel der Fakultät.

Auch möchte ich mich bei allen ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar für die Unterstützung bei der Erfassung der Daten im OP bedanken. Dies war für mich eine sehr lehrreiche Zeit, die mein weiteres Berufsleben geprägt hat.

Darüber hinaus möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und besonders meinen Schwiegereltern für die unermüdliche Unterstützung und Motivation bei der Erstellung dieser Dissertation danken. Mein besonderer Dank an dieser Stelle gilt meiner Ehefrau für die volle Unterstützung in allen Lebenslagen. Hazel und Moritz danke ich für die wertvolle Ablenkung in den Pausen während der Erstellung dieser Arbeit.