

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité — Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Response versus Nonresponse
auf einen Volumenbolus
bei restriktivem Volumenmanagement
bei Leberchirurgie
im Rahmen der PHYDELIO-Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité — Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Katharina Harder

aus Eckernförde

Datum der Promotion: 04. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
Abstract (deutsch/english)	vii
1 Einleitung	1
1.1 Erweitertes anästhesiologisches Management	1
1.1.1 Zielgerichtete Infusionstherapie	2
1.1.2 Hämodynamisches Monitoring	2
1.1.3 Ösophageales Doppler Monitoring	3
1.1.4 Volumenreagibilität	4
1.1.5 Fluid Challenge / Response	8
1.2 Anästhesie bei leberchirurgischen Eingriffen	9
1.3 Fragestellung	12
2 Patientenkollektiv und Methoden	13
2.1 Studiendesign	13
2.1.1 PHYDELIO-Studie	13
2.1.2 Vorliegende Untersuchung	14
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2.1 PHYDELIO-Studie	14
2.2.2 Vorliegende Untersuchung	16
2.3 Studiendurchführung	16
2.3.1 Präoperativer Studienablauf	16
2.3.2 Intraoperativer Studienablauf	16
2.4 Datenerhebung und Parameter	22
2.4.1 Präoperative Parameter	23
2.4.2 Intraoperative Parameter	24

2.5	Gruppeneinteilung	25
2.6	Statistische Auswertung	25
2.6.1	Deskriptive Statistik	25
2.6.2	Regressionsmodelle	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Studienkollektiv	27
3.2	Demografische Daten und Basischarakteristika	29
3.2.1	Erste Optimierung	29
3.2.2	Zweite Optimierung	33
3.3	Hämodynamische Parameter	38
3.3.1	Erste Optimierung	38
3.3.2	Zweite Optimierung	42
3.4	Regressionsmodelle	45
3.4.1	Erste Optimierung	45
3.4.2	Zweite Optimierung	46
4	Diskussion	47
4.1	Präoperative Parameter	47
4.2	Intraoperative Parameter	48
4.2.1	Leberchirurgie	48
4.2.2	Anästhesiologisches Management	49
4.3	Responderrate	53
4.4	Hämodynamische Parameter	53
4.5	Prädiktion	55
4.6	Limitationen	56
4.7	Schlussfolgerung	57
	Literaturverzeichnis	59
	Lebenslauf	68
	Eidesstattliche Versicherung	69
	Danksagung	70

Abbildungsverzeichnis

1.1	Komplikationen bei Hypo- und Hypervolämie	6
1.2	Frank-Starling-Mechanismus	10
2.1	Hämodynamischer Algorithmus der PHYDELIO-Studie	21
2.2	Optimierungszeitpunkte innerhalb des PHYDELIO-Algorithmus	22
2.3	Trialzeitpunkte innerhalb des PHYDELIO-Algorithmus	23
3.1	Consort-Flussdiagramm	28
3.2	Boxplots Stroke Volume Index 1. Optimierung	40
3.3	Boxplots Stroke Volume Index 2. Optimierung	43

Tabellenverzeichnis

2.1	Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie	15
3.1	Gruppenverteilung der Studienpopulation	28
3.2	Patientencharakteristika 1. Optimierung	29
3.3	Intraoperative Parameter 1. Optimierung	31
3.4	Blutgasanalyseparameter 1. Optimierung	33
3.5	Patientencharakteristika 2. Optimierung	34
3.6	Intraoperative Parameter 2. Optimierung	35
3.7	Blutgasanalyseparameter 2. Optimierung	38
3.8	Hämodynamische Parameter 1. Optimierung	41
3.9	Hämodynamische Parameter 2. Optimierung	44
3.10	Univariate Regressionsanalyse 1. Optimierung	45
3.11	Multivariable Regressionsanalyse 1. Optimierung	46
3.12	Univariate Regressionsanalyse 2. Optimierung	46
3.13	Multivariable Regressionsanalyse 2. Optimierung	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ABE	Aktueller Base Excess
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CI	Cardiac Index / Herzindex
CKI	Charlson Komorbiditätsindex
CO	Cardiac Output / Herzzeitvolumen
CRF	Case Report Form
CVK	Campus Virchow-Klinikum
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma / Gefrorenes Frischplasma
FTc	Flow Time corrected / Korrigierte Flusszeit
GB	Gallenblase
GDT	Goal Directed Therapy / zielgerichtete Infusionstherapie
GG	Gallengang
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCG	Humanes Choriongonatropin
HF	Herzfrequenz
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
IQR	Interquartile Range/ Interquartilsabstand
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheiten
KÖF	Körperoberfläche
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MET	Metabolic Equivalent
MMSE	Mini-Mental State Examination
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
Non-GDT	Non-Goal Directed Therapy
NRS2002	Nutritional Risk Screening von 2002
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PDK	Periduralkatheter
PEEP	Positiv endexpiratooy Pressure / positiver endexpiratorischer Druck

Abkürzung	Erklärung
PHYDELIO	Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative dysfunction
PLR	Passive Leg Rising / Passiver Beinhebeversuch
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting / Postoperative Übelkeit und Erbrechen
PPV	Pulse Pressure Variation / Pulsdruckvariation
ROC	Receiver operating Characteristics
RR	Blutdruck
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Stroke Distance / Schlagdistanz
SOP	Standard Operating Process
SV	Stroke Volume / Schlagvolumen
SVI	Stroke Volume Index / Schlagvolumenindex
SVR	Systemic vascular resistance / Systemischer Gefäßwiderstand
SVV	Stroke Volume Variation / Schlagvolumenvariation
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
ZVD	Zentraler Venendruck

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Abstract (deutsch)

Einleitung Das perioperative, anästhesiologische Management hat eine große Relevanz für das Outcome und die Mortalität. Alleinig nur mittels eines hämodynamischen Standardmonitorings kardiovaskulärer Parameter können okkulte Hypovolämiezustände nicht sensitiv genug detektieren werden. Der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings wie zum Beispiel des ösophagealen Dopplermonitorings ermöglicht jedoch die Messung dynamischer Flussparameter. Hieraus resultiert die Möglichkeit einer individuell zielgerichteten Infusionstherapie, welche eine Reduktion der Mortalität und Krankenhausverweildauer zeigt. Gemäß der Volumenreagibilität auf einen Flüssigkeitsbolus anhand der Vorlastreserven der Frank-Starling-Kurve kann zwischen Respondern und Nonrespondern unterschieden werden. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Unterschied zwischen Respondern und Nonresponder sowie mögliche klinische Prädiktoren für eine Response auf einen Flüssigkeitsbolus bei restriktivem Volumenmanagement bei leberchirurgischen Patienten.

Methoden Die vorliegende Untersuchung war eine retrospektive Subanalyse von 166 Patienten der PHYDELIO-Studie (Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit). Die Gruppeneinteilung definierte sich anhand des Stroke Volume Index (SVI) Anstieges als Reaktion auf einen 200 ml Volumenbolus als Responder ($\Delta\text{SVI} \geq 10\%$) und Nonresponder ($\Delta\text{SVI} < 10\%$). Entsprechend des hämodynamischen Algorithmus der PHYDELIO-Studie wurden zwei standardisierte Analysezeitpunkte untersucht: initial nach Narkoseeinleitung (1. Optimierung) und nach Abschluss der Leberteilresektion (2. Optimierung). Die Daten wurden jeweils *vor Trial* und in Anschluss an die Volumenbolusgabe *nach Trial* erhoben. Die demografischen, hämodynamischen und laborchemischen Daten der Gruppen wurden deskriptiv im prä- und intraoperativen Verlauf verglichen. In einer Sekundäranalyse wurden Prädiktoren für eine Response mittels binär-logistischer Regression identifiziert.

Ergebnisse Zum Zeitpunkt der 1. Optimierung zeigten 72 (43 %) Patienten eine positive Response auf einen Volumenbolus und zum Zeitpunkt der 2. Optimierung 96 (58 %). Der SVI hatte zu beiden Zeitpunkten *vor Trial* ein signifikant niedrigeres Niveau in der Gruppe

der Responder als in der der Nonresponder ($p < 0,001$). Zu beiden Zeitpunkten erhielt die Gruppe der Responder weniger Flüssigkeitsvolumen ($p = 0,001/p = 0,022$). Eine höhere Gesamtinfusionsmenge stellte einen negativen Prädiktor ($p = 0,011$) für eine positive Response auf einen Flüssigkeitsbolus zum Zeitpunkt der 1. Optimierung dar. Für den Zeitpunkt der 2. Optimierung ließen sich keine signifikanten klinischen Prädiktoren identifizieren.

Zusammenfassung Die Subpopulation der Nonresponder hatte bereits einen größeren Vorlastausgleich vor der Volumenchallenge erfahren. Sie befand sich somit auf einem flacheren Punkt der Frank-Starling-Kurve. Es ließen sich jedoch keine relevanten Unterschiede in den untersuchten klinischen Parametern zwischen der Gruppe der Responder und Nonresponder identifizieren. Des Weiteren ließen sich keine klinisch relevanten prädiktiven Faktoren für eine Response bei restriktivem Volumenmanagement bei Leberchirurgie nachweisen.

Abstract (english)

Introduction Anesthesiological management is of great relevance for outcome, morbidity and mortality. However, occult hypovolemic states cannot be detected sufficiently by today's standard hemodynamic monitoring of cardiovascular parameters. The use of extended hemodynamic monitoring such as esophageal doppler monitoring systems enables dynamic flow parameters to be measured. This creates the possibility of an individualised goal directed therapy that is related to a reduction in mortality and hospital length of stay. Volume responsiveness to a fluid challenge based on the preload reserves of the Frank-Starling curve allows to distinguish between responders and nonresponders. The aim of this work was to examine the difference between responders and nonresponders and to evaluate possible predictors of fluid responsiveness in liver surgery patients.

Methods This study was a retrospective subanalysis of 166 patients within the PHYDELIO trial (perioperative administration of physostigmine for partial liver resection for the prophylaxis of delirium and postoperative cognitive deficit). Patients were classified as responders to a fluid challenge (200 ml), when increases of stroke volume index (SVI) were $\geq 10\%$, or as nonresponder when increases of SVI were $< 10\%$. According to the hemodynamic algorithm of the PHYDELIO study, two predefined time instances were analysed: initially after induction of anesthesia (Optimisation 1) and after completion of the partial liver resection (Optimisation 2). Before and after fluid administration data was recorded. Demographic, hemodynamic and laboratory chemical data of the subpopulations was descriptively compared. Furthermore, predictors for fluid responsiveness were studied using binary logistic regression.

Results Initially 72 (43 %) patients showed a positive response to a volume challenge and after resection 96 (58 %). The SVI showed a significantly lower level ($p < 0,001$) in the responders than nonresponders at the 1st optimisation. At both times instances, the group of responders received less fluid volume. As a result, a higher amount of volume was found to be a negative predictor ($p = 0,011$) for fluid responsiveness after induction of anesthesia. After liver resection no significant predictors could be determined.

Conclusion The subpopulation of nonresponders had already experienced a greater preload compensation before the volume challenge and was therefore located on a flatter point on the Frank-Starling curve. However, there was little clinical relevance. No clinically relevant differences could be determined in-between the group of responders and nonresponders. Furthermore, no clinically relevant predictors for fluid responsiveness during liver surgery could be identified.

1 Einleitung

Die Anzahl der großen operativen Eingriffe steigerte sich von 234 Millionen im Jahre 2004 auf über 312 Millionen im Jahr 2012 [1] und zeigt somit eine deutlich steigende Tendenz. Zu großen operativen Eingriffen, die in der Eröffnung von Körperhöhlen wie des Peritoneums resultieren, zählen z.B. leberchirurgische Operationen. In Deutschland wurden im Jahr 2019 laut des statistischen Bundesamtes über 10.000 Leberteilresektionen durchgeführt [2]. Große chirurgische Eingriffe verändern den Flüssigkeitshaushalt des Patienten und resultieren damit in einer Änderung der Hämodynamik. Weiterhin verursachen sie aufgrund einer systemischen inflammatorischen Antwort einen erhöhten Sauerstoffverbrauch sowie eine gesteigerte Gefäßpermeabilität [3]. Lange präoperative Fastenperioden, sowie Darmvorbereitungen, intraoperative Volumenverluste durch Flüssigkeitsverlagerungen in den interstitiellen Raum und Blutverluste können zu okkulten Hypovolämiezuständen führen. Eine fehlende iatrogene Kompensation dieses reduzierten metabolisch-hämodynamischen Zustandes kann zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen [4, 5]. So haben Walsh et al. 2013 in einer Studie mit über 33000 Patienten gezeigt, dass bereits kurze intraoperative Hypotensionsperioden zu einer erhöhten Inzidenz von akutem Nierenversagen oder Myokardverletzungen führen können [6]. Somit hat das anästhesiologische und hämodynamische Management eine große Relevanz für Outcome, Morbidität und Mortalität der Patienten [7–15].

1.1 Erweitertes anästhesiologisches Management

Im Allgemeinen erfolgt intraoperativ die Überwachung des Kreislaufs und die hämodynamische Therapie mit Infusionslösungen und Katecholaminen anhand der standardmäßig erhobenen Parameter wie der Herzfrequenz, des Blutdrucks und weiterer klinischer Parameter wie zum Beispiel der kapillären Füllungszeit. Jedoch ermöglicht das hämodynamische Standardmonitoring keine Einschätzung des Schlagvolumens des Herzens, des Herzzeitvolumens und des peripheren vaskulären Widerstands [16]. Ausschließlich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring ermöglicht die Erfassung der erweiterten Fluss-Parameter (statischer und dynamischer Vorlastparameter) und die daraus resultierende Möglichkeit einer zielgerichteten Infusionstherapie [17].

1.1.1 Zielgerichtete Infusionstherapie

Als Geburtsstunde der zielgerichteten Infusionstherapie (*engl.* Goal Directed Therapy (GDT)) kann die 1983 publizierte Studie von Shoemaker et al. [18] angesehen werden. Die Autoren zeigten erstmalig bei 223 postoperativen Patienten auf der Intensivstation den positiven Einfluss einer zielgerichteten Infusionstherapie auf die Mortalität. Eine zielgerichtete Infusionstherapie richtet sich nach dem aktuellen und individuellen Volumenbedarf des Patienten. Basierend auf erweiterten Fluss-Parametern des Patienten wird der Volumenbedarf ermittelt, die Volumenreagibilität des Herzminutenvolumens und der Vorlast eingeschätzt und die Volumentherapie individuell gemäß der Frank-Starling-Kurve optimiert gesteuert [17]. Durch Optimierung des Volumenhaushalts ergibt sich eine Verbesserung der Mikrozirkulation, der Gewebepfusion und Oxygenierung [19]. Multiple randomisiert kontrollierte Studien zeigen, dass die Anwendung einer GDT die postoperative Komplikationsrate bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen senken kann [20]. Weiterführend zeigt der Einsatz einer GDT eine Reduktion kardialer Komplikationen, sowie eine verminderte Rate an akuten Nierenversagen [21]. Des Weiteren konnten weniger gastrointestinale Komplikationen, wie postoperative Übelkeit und Erbrechen (*engl.* Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)) oder Ileus und eine schnellere Wiederkehr der Darmfunktion nachgewiesen werden [21]. Auch zeigten sich bei *moderate-risk* chirurgischen Eingriffen eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer [21]. Bei Hochrisiko-Patienten demonstrierte sich ein vorteilhafter Einfluss der GDT auf die perioperative Mortalität [11, 22, 23].

1.1.2 Hämodynamisches Monitoring

Prince et al. [24] beschreiben, dass Verluste von 20% des Blutvolumens ohne eine Änderung des Blutdruckes und der Herzfrequenz erfolgen können und deswegen mit einer anästhesiologischen Standardüberwachung nicht zu detektieren sein können. Ein hämodynamisches Standardmonitoring kardiovaskulärer Parameter ist somit nicht sensitiv genug, um okkulte Hypovolämien zu erkennen [16, 25, 26]. Okkulte Hypovolämien führen aufgrund einer verminderten Organperfusion und daraus resultierenden Hypoxie zu einer erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrate [11, 27]. Je stärker die perioperative Hypoxie ist, desto schlechter ist das Outcome des Patienten [4, 28].

Hingegen ermöglicht die Überwachung des Kreislaufs und der erweiterter Fluss-Parameter (z.B.: Schlagvolumen, Schlagvolumenindex, Herzzeitvolumen, systemischer Gefäßwiderstand) mittels erweiterten hämodynamischen Monitorings die sensitive Detektion von okkulten Hypovolämiezuständen und somit die frühzeitige Möglichkeit der Therapie [16].

Es existieren verschiedene Verfahren zur Messung der erweiterten hämodynamischen Parameter. Der in der Literatur beschriebene Goldstandard ist die Thermodilutionstechnik mit dem Pulmonalarterienkatheter [29]. Des Weiteren sind das Pulskontur- oder Puls-Power-Verfahren, Ultraschallmethoden wie die transösophageale oder transthorakale Echokardiographie, ösophageales Dopplermonitoring mittels transösophagealer Dopplersonografie und Bioimpedanzmessung beschrieben [17, 30]. Grocott et al. [31] beschrieben 2013 in einem Review aus 31 Studien mit mehr als 5.000 Patienten mit einem erweiterten hämodynamischen Monitoring eine Reduktion der Krankenhausverweildauer und der postoperativen Morbidität. Trotz einer hohen Heterogenität der verwendeten Monitoring-Systeme und der aus den Messwerten abgeleiteten Interventionen zeigen die Daten den hohen klinischen Wert der Monitoring-Systeme.

1.1.3 Ösophageales Doppler Monitoring

Das ösophageale Dopplermonitoring stellt im Gegensatz zu anderen Monitorverfahren wie der Pulmonalarterienkatheter und Puls-Kontur-Analyse ein minimalinvasives Verfahren zur erweiterten hämodynamischen Überwachung dar. Die ösophageale Dopplersonde ist mit einem Durchmesser von nur 6 mm hinsichtlich ihrer Größe vergleichbar mit einer Magensonde und somit deutlich kleiner als ein normaler transösophagealer Echokardiographie Schallkopf. Hierdurch kann die Komplikationsrate gesenkt werden [32]. Das besonders flexible Material der ösophagealen Sonde ermöglicht ebenfalls eine Anwendung bei analgosedierten, nichtintubierten und spontan atmenden Patienten. Aufgrund der einfachen Platzierung der Sonde und der schnellen Erlernbarkeit der Handhabung bietet sich ein breites Anwendungsspektrum [33].

Die kontinuierliche Messung der Schlagdistanz sowie die Berechnung weiterer wichtiger hämodynamischer Parameter gibt die Möglichkeit einer kontinuierlichen Volumenstatusüberwachung des Patienten und somit einer zielgerichteten

Infusionstherapie. Folglich kann die Gewebepерfusion konstant optimiert werden und resultierend daraus zu einer Optimierung der Gewebeoxygenierung beigetragen werden, ohne dass es invasiver Methoden bedarf [20].

Im Vergleich des ösophageale Dopplermonitorings zum Goldstandard des Pulmonalarterienkatheters zeigten Waldron et al. [21] 2014 keine Nachteile des minimalinvasiven Monitorings in Bezug auf die klinische Exaktheit der Messung. Laupland et al. [34] beschrieben nach Analyse von 25 Publikationen zur Gegenüberstellung des ösophagealen Doppler-Monitorings und des Goldstandards der Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalarterienkatheter eine hohe Validität des ösophagealen Dopplers. Auch Dark et al. [29] zeigten in ihrer Metaanalyse eine hohe Validität und ein geringes Bias des ösophagealen Dopplers im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter.

In einer großen Studie zeigten Kuper et al. [35], dass die klinische Implementierung des ösophagealen Dopplers zu einer Reduktion sowohl der Krankenhausverweildauer als auch der Verweildauer auf der Intensivstation führen konnte.

1.1.4 Volumenreagibilität

Das Einschätzen des Volumenstatus des Patienten und die anschließende Volumentherapie gehören zum intraoperativen Routinemanagement der Anästhesiologie [36]. Jedoch haben klinische Studien auf der Intensivstation gezeigt, dass nur 50 % der Patienten auf eine Flüssigkeitsgabe hämodynamisch reagieren [37, 38]. Wiederum hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass exzessive Flüssigkeitsgaben bei großen chirurgischen Eingriffen zur reduzierten Sauerstoffversorgung des Muskelgewebes und Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktionen konsekutivem postoperativen Ileus führen können [18, 39–41]. Zusätzlich beeinflusst eine exzessive Flüssigkeitsgabe die pulmonale und kardiale Funktion, sowie die Wundheilung und die Blutgerinnung negativ [42]. Des Weiteren wurden exzessive perioperative Flüssigkeitslasten, die zu einem Gewichtsgewinn führten, mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate, verlängerter Krankenhausverweildauer und einem schlechteren Überleben assoziiert [13, 42]. Holte et al. [43] haben in einem Review von 29 randomisiert kontrollierten Studien gezeigt, dass eine Flüssigkeitsüberladung vermieden werden sollte.

In einer Reihe von Arbeiten [42, 44] konnte hingegen gezeigt werden, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement die Krankenhausverweildauer verkürzen kann und Komplikationen vermieden werden können. Brandstrup et al. [13] beschrieben 2003 bei 141 Patienten signifikant weniger Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen bei einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement, welches auf ein unverändertes Körpergewicht abzielt, im Vergleich zu einem liberalen Flüssigkeitsregime. Es existiert jedoch keine einheitliche Definition einer Flüssigkeitsrestriktion. So beschreiben Bundgaard-Nielsen et al. [28] in einem Review von sieben intraoperativen, randomisiert kontrollierten Studien die Varianz eines restriktiven Volumenregimes von 998 - 2740 ml. Aktuellere Studien zeigen, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie eher den eigentlichen Flüssigkeitsbedarf deckt und daher als nullbilanziert (definiert als keine perioperative Körpergewichtszunahme) und weniger als restriktive Therapie angesehen werden sollte [45, 46].

Eine genaue Einschätzung der Volumenreagibilität ist somit notwendig, um den möglichen Vorteil einer Volumenexpansion mit der damit zusammenhängenden Steigerung der kardialen Auswurfleistung und der peripheren Sauerstoffversorgung gegen das Risiko einer Verschlechterung eines Lungen- und Gewebeödems abzuwägen [47] (Abbildung 1.1).

Unterschiedliche Methoden und Tests zur Einschätzung des Vorlaststatus und der Volumenreagibilität werden in der aktuellen Literatur beschrieben [37]. Hier kann zwischen statischen und dynamischen Indizes unterschieden werden [38]. Statische Parameter wie der zentrale Venendruck (ZVD) sind seit Jahrzehnten genutzt worden, zeigen aber keine zuverlässigen Ergebnisse, um eine Volumenreagibilität zu präzisieren [49]. Aus diesem Grund wurde in den letzten 15 Jahren eine Anzahl an dynamischen Testungen entwickelt [37]. Dynamische Indizes evaluieren den Effekt einer kurzzeitigen Vorlastveränderung auf das Herzzeitvolumen [38]. Kurzzeitige Veränderungen der Vorlast (*engl.* Preload) können durch beatmungsabhängige Herz-Lungen-Interaktion, passiven Beinhebeversuch (*engl.* Passive Leg Rising (PLR)) oder Gabe eines Flüssigkeitsbolus (*engl.* Fluid Challenge) induziert werden. Keine Methode ist jedoch ohne Limitationen einzusetzen [37].

Die Veränderungen der Pulscurven beatmungsabhängiger Variablen Schlagvolumenvariation (*engl.* Stroke Volume Variation (SVV)) und Pulsdruckvariation (*engl.* Pulse Pressure Variation (PPV)) können zur Diagnose der Volumenreagibilität herangezogen werden [49]. Der Pulsconturanalyse liegt die Veränderung der Pulscurve mit

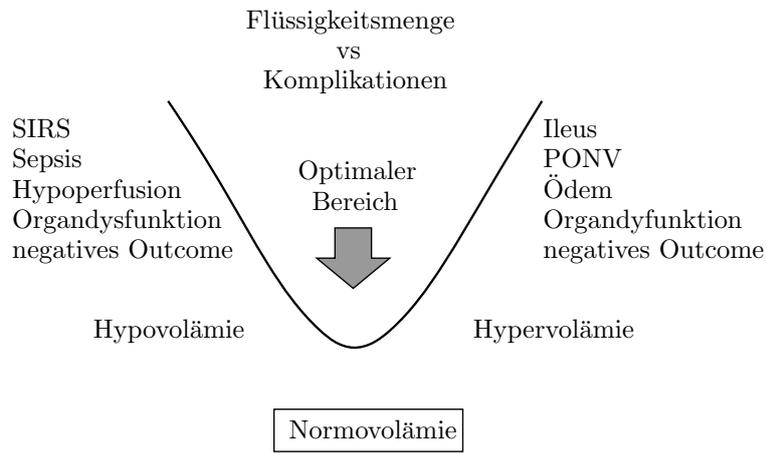


Abbildung 1.1: Ziel der intraoperativen Flüssigkeitstherapie zur Reduktion von unerwünschten Ereignissen ist die Vermeidung von Hypo- und Hypervolämie. Darstellung auf der Basis von [5, 48]

intermittierenden Schwankungen der biventrikulären Vorlast in der kontrollierten Beatmung zugrunde. In Abhängigkeit vom Volumenstatus des Patienten reagiert die Pulscurve bei In- und Expiration unterschiedlich. Daraus resultieren deutlichen Variationen des systolischen Drucks (SBD). Dies führt zu klinisch bekannten Undulationen der arteriellen Druckkurve am Monitor.

Die Schwellenwerte zur Volumenreagibilität aller Parameter liegen zwischen 11 und 13%. Zhang et al. [50] analysierten in einem systematischen Review mit 568 Patienten eine Area Under the Curve (AUC) von 0,84 für die SVV bei einer Sensitivität von 81% bzw. einer Spezifität von 80%. Der durchschnittliche Schwellenwert lag bei rund 10%. Yang et al. [51] beschrieben in einer Metaanalyse von 22 Studien und 807 Patienten für PVV einen Schwellenwert von 12% (Interquartile Range (IQR) 10-13%) mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 95% für eine Volumenreagibilität. Limitierend ist, dass bei niedrigen Tidalvolumina (<8 ml/kg) keine zuverlässige Aussage mehr zur Volumenreagibilität mittels beatmungsabhängiger Variablen getroffen werden kann [52, 53]. Auch unter Spontanatmung sind die Werte nicht validierbar [49]. Außerdem vermindern Arrhythmien, größere Klappendefekte, intrakardiale Shunts, thoraxchirurgische Eingriffe und hohe abdominale Drücke die Zuverlässigkeit der Aussagekraft der Variablen [54, 55]. Des Weiteren kann durch hohe Vasopressor-Dosierungen die arterielle Compliance verändert werden [49]. Cannesson et al. [56] beschrieben in einer Studie mit 413 Patienten für PVV in 25% der Patienten uneindeutige Werte. Marik et al. [57] empfehlen aufgrund der großen Limitationen SVV und PPV nicht als Prädiktoren für intraoperative

Volumenreagibilität zu nutzen. Auch ein großes Review aus dem Jahr 2018 von 68 Studien mit insgesamt 5.017 eingeschlossenen Patienten zeigt limitierte kumulierte Sensitivität und Spezifität für PVV (79 % und 85 %) und SVV (80 % und 77 %) [36]. Die Schwäche der Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität durch PVV und SVV zeigt sich, obwohl die Reviews in intraoperativen und damit limitationsärmeren Settings stattfanden als im Vergleich zum Setting der Intensivstation [36].

Weitere beatmungsabhängige Variablen der Vena cava superior und inferior sind in der Literatur beschrieben [49, 58]. Die respiratorische Variation des Vena cava inferior Diameters bei beatmeten Patienten zeigt eine Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität [58]. Der maximale und minimale atemabhängige Durchmesser der Vena cava inferior wurde mittels transthorakalen Ultraschalls direkt unterhalb der Einmündung der Vena hepatica vermessen. Die Dehnbarkeit der Vena cava inferior wurde als prozentualer Index bestimmt [49]. Long et al. [59] beschrieben 2017 hingegen in einer Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 533 Patienten nur eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 73 % mit einer Receiver operating Characteristics (ROC) von 0,79. Vieillard-Baron et al. [60] beschrieben für die *Collapsibility* der Vena cava superior eine limitierte Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität. Beide Variablen weisen die oben beschriebenen Limitationen auf [61]. Jedoch stellen im Gegensatz zu SVV und PPV kardiale Arrhythmien keine Limitation dar [37].

Andere Methoden zur Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität sind von der Beatmung unabhängig. Das passive Anheben der Beine des Patienten stellt eine Methode der Autotransfusion dar, welche in mehreren Studien gezeigt hat, Volumenreagibilität zu präzisieren [47, 62]. Bei dieser Methode wird der halbsitzende Patient in eine liegende Position mit 45° erhobenen Beinen gebracht [63]. Hierdurch kommt es aufgrund des venösen Rückstroms aus den unteren Extremitäten zu einer Erhöhung der Vorlast um ca. 300 – 450 ml [37, 49]. Eine direkte und kontinuierliche Messung des Schlagvolumens ist essentiell, um den kurz andauernden Effekt der Vorlasterrhöhung nach Anheben der Beine zu detektieren [63]. Die Vorlasterrhöhung wird innerhalb von Sekunden detektierbar und ist nach ca. 1 Minute versiegt [63]. Transpulmonale Thermodilutionstechniken sind aufgrund ihrer mehrsekündlichen Messlatenz nicht geeignet [64]. Auch Blutdruckmessungen sind für die Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität bei PLR nicht zuverlässig [63]. Hingegen ist die Validität des ösophagealen Doppler Monitoring zur unmittelbaren Detektierung der

Vorlasterhöhung bei PLR in mehreren Studien beschrieben worden [47, 62]. So beschrieben Monnet et al. [37] 2016 in einem Review von 21 Studien mit 991 Patienten eine kumulierte Sensitivität von 85 % bei einer Spezifität von 91 % bezüglich der Steigerung des Herzzeitvolumens nach Autotransfusion bei PLR. Bei dieser Metaanalyse lag eine Heterogenität an verwendeten Monitoring-Systemen vor. Der Schwellenwert des Anstiegs des Schlagvolumens für eine Prädiktion der Volumenreagibilität lag bei 10 % (7-15 %). Ebenfalls beschrieben Cherpanath et al. [65] in einem Review von 23 klinischen Studien zur PLR in Kombination mit einem Flüssigkeitsbolus mit insgesamt 1013 Patienten eine kumulierte Sensitivität von 86 % bei einer Spezifität von 92 % der Messtechnik zur Erhebung der Flussparameter. Die Schlagvolumenveränderung hatte mit einer AUC von 0,95 eine gute Vorhersagekraft. Auch in dieser Metaanalyse lag eine Heterogenität der Monitorsysteme (ÖGD, TTE, PKA, Bioreactance) vor. Die reversible Autotransfusion bietet den Vorteil Volumenüberschüsse durch häufige Infusionsbolusgaben zu vermeiden [49, 62, 63]. Im Vergleich zu anderen dynamischen Tests kann PLR bei fast allen Patienten durchgeführt werden: so auch bei Spontanatmung, kardialen Arrhythmien und niedrigen Tidalvolumina [25]. Einige wenige Limitationen stellen Amputationen der unteren Extremitäten, hohe intraabdominale Drücke (>16 mmHg) und das Vorhandensein eines kardialen Rückwärtsversagens dar [49, 61, 63].

1.1.5 Fluid Challenge / Response

Ein Flüssigkeitsbolus ist der direkteste Weg Volumenreagibilität zu testen [62, 66]. Die Fluid Challenge wird in der Literatur als Goldstandard für die Detektion von Volumenreagibilität beschrieben [67]. Bei dem Einsatz der Fluid Challenge kann zwischen der zielgerichteten Therapie und der nicht zielgerichteten Therapie unterschieden werden [36]. Die Stabilisierung und Korrektur hypotoner und hypovolämer Hämodynamikzustände mittels Flüssigkeitsbolus wird als nicht zielgerichtete Therapie (*engl.* Non-Goal Directed Therapy (Non-GDT)) in der Literatur beschrieben [36]. Die GDT beschreibt hingegen den Einsatz standardisierter Protokolle zur Optimierung vorgegebener Zielparameter [22, 36, 68]. Das Prinzip der Fluid Challenge besteht aus der Gabe eines definierten Flüssigkeitsbolus über einen kurzen Zeitraum unter kontinuierlichen hämodynamischen Monitorings [69]. Hierbei wird getestet, ob der Patient auf die Erhöhung der Vorlast und damit eine verstärkte enddiastolische Herzmuskelfaserdehnung mit einer

gesteigerten Auswurfleistung reagiert und somit im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus Vorlastreserven aufweist [36, 63, 69, 70]. Die Reaktion ist sowohl abhängig davon, auf welchem Abschnitt der Frank-Starling-Kurve sich der Patient befindet als auch von der Herzfunktion (Abbildung 1.2) [17, 71, 72]. Wenn beide Ventrikel sich auf dem aufsteigenden Abschnitt der Kurve befinden, kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Auswurfleistung und Patienten werden als Responder beschrieben [67]. Die Vorlastreserven können durch weitere Flüssigkeitsgaben weiter optimiert werden. Wenn hingegen einer oder beide Ventrikel auf dem flachen Teil der Kurve liegen und es damit nicht zur signifikant gesteigerten Auswurfleistung kommt, wird der Patient als Nonresponder klassifiziert [71–73]. Die Vorlastreserven können durch weitere Flüssigkeitsgaben nicht optimiert werden. Nonresponder profitieren demnach nicht von weiteren Volumengaben [36].

In der Literatur besteht bisher kein Konsens zur technischen Umsetzung der Fluid Challenge und der Definition der Response [67, 74]. Toscani et al. [67] analysierten 2017 in einem großen Review aus 85 Studien und 3.061 Patienten zur Fluid Challenge auf der Intensivstation und im Operationssaal die verwendeten hämodynamischen Parameter, Zuwachsraten, Art und Menge des Flüssigkeitsbolus, Dauer der Infusion und den Evaluationszeitpunkt. Ausschließlich die Dauer der Gabe der Flüssigkeitsinfusion zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Responserate. Hingegen zeigte sich keine Signifikanz in Bezug auf die Menge des Flüssigkeitsbolus. Hinsichtlich des verabreichten Volumens für einen Flüssigkeitsbolus variieren die Angaben in der Literatur von 100 ml – 1.000 ml [67]. Aya et al. [75] wiederum gaben 4 ml/kg Körpergewicht als Mindestmenge eines Flüssigkeitsbolus für verlässliche Vorlaststeigerung an. Auch die Art der verwendeten Infusionslösung zeigte laut Toscani et al. [67] keinen signifikanten Einfluss auf die Responserate. Diese Ergebnisse legen die Heterogenität der verwendeten Verfahren und der Therapieinterventionen und die Notwendigkeit einer Standardisierung dar.

1.2 Anästhesie bei leberchirurgischen Eingriffen

Leberteilresektionen zählen zu den großen Major-Operationen der Viszeralchirurgie [76]. Hierbei werden Segmente der Leber reseziert. Je nach Anzahl der resezierten Segmente wird zwischen Major- bzw. Minor-Resektionen unterscheiden, wobei jedoch in der Literatur

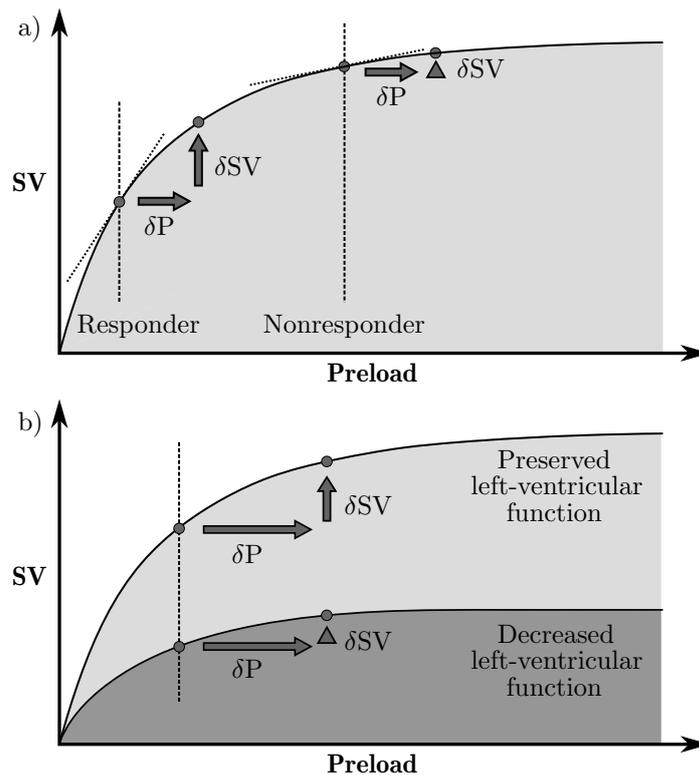


Abbildung 1.2: Am aufsteigenden Ast der Frank-Starling-Kurve führt ein Flüssigkeitsbolus bei einem Responder zu einem entsprechenden angemessenen Schlagvolumenanstieg, da dieser Vorlastreserven aufweist, siehe a). Im Gegensatz dazu erhöht ein Flüssigkeitsbolus bei einem Nonresponder das Schlagvolumen nicht, da dieser sich auf dem Plateau der Frank-Starling-Kurve befindet und keine Vorlastreserven mehr aufweist. Bei einer reduzierten Herzfunktion ist diese Kurve flacher als bei einer erhaltenen linksventrikulären Funktion, siehe b). Vorlaständerung δP ; Schlagvolumen SV; Schlagvolumenänderung δSV . Darstellung nach [53].

unterschiedliche Definitionen bezüglich des Resektionsausmaßes existieren [76, 77]. Heute können in Spezialzentren, aufgrund der guten Regenerationsfähigkeit der Leber bei physiologischer Organfunktion, bis zu 75 % der Leber reseziert werden. Die Indikationen zur Leberteileresektion lassen sich in primär und sekundär maligne sowie benigne Erkrankungen einteilen [78]. Zu den primär malignen Erkrankungen zählen das hepatozelluläre Karzinom, Gallengangskarzinom sowie Sarkom und Hepatoblastom. Metastasen extrahepatischer Karzinome v.a. des Kolonkarzinoms zählen zu den sekundär malignen Erkrankungen. Benigne Erkrankungen der Leber sind: Leberhämangiome, fokal-noduläre Hyperplasie, Leberzelladenom, zystische Leber- und Gallengangserkrankungen, Leber- und Gallengangssklerose, Leberlebenspende und rezidivierende Infektionen. Unterschieden werden Standardresektionen, deren Resektionsgrenzen sich an den anatomischen Grenzen der Lebersegmente (I-VIII) orientieren, von atypischen Resektionen [79]. Anhand der anatomischen Unterteilung hat sich folgende Einteilung etabliert [57]:

- links-laterale Resektion (Segmente II und III),
- Hemihepatektomie links (Segmente II, III, IVa, IVb sowie gegebenenfalls Segment I),
- erweiterte Hemihepatektomie links (Segmente I-V und VIII),
- Hemihepatektomie rechts (Segmente V, VI, VII und VIII),
- erweiterte Hemihepatektomie rechts (IV-VIII sowie gegebenenfalls Segment I).

Ferner können Segmente einzeln reseziert werden, wobei je nach Anzahl in Mono-, Bi- und Polysegmentresektionen unterschieden wird [80, 81].

Hemihepatektomien mit einer durchschnittlichen Operationsdauer von 4-5 Stunden und einem durchschnittlichen Blutverlust von 400 ml (IQR: 221–996 ml) führen zu einem ausgeprägten operativen Trauma [82]. Die Menge des intraoperativen Blutverlustes und damit verbundene Transfusionen während der Leberresektion bestimmen signifikant das postoperative Outcome des Patienten sowie die Mortalität [83].

Bei leberchirurgischen Eingriffen wird ein niedriger ZVD angestrebt [78, 83, 84]. Durch den medikamentösen Einsatz von Vasodilatoren, restriktiv eingesetzten Infusionsmengen und reduzierten Beatmungsdrücken wird die Aufrechterhaltung eines niedrigen ZVD während der Manipulation am Lebergewebe ermöglicht. Ein niedriger ZVD minimiert den intraoperativen Blutverlust, reduziert den Bedarf an Transfusionen von Blutprodukten und

führt zu einer verminderten postoperativen Mortalität [84–86]. Allerdings erfordert dies eine genaue Kommunikation zwischen den Anästhesisten und den Chirurgen.

Als Alternative zur niedrig-ZVD orientierten Anästhesie beschreiben Dunki et al. [83] in einer Untersuchung von 80 Patienten mit Leberteilresektionen valide Ergebnisse bei Verwendung eines SVV gesteuerten Monitorings mittels Radialskatheter in Bezug auf das Outcome und den Blutverlust. Auch Correa-Gallego et al. [87] zeigten einen sicheren Gebrauch der SVV geführten, zielgerichteten Infusionstherapie in der Postresektionsphase bei leberchirurgischen Eingriffen. Weinberg et al. [88] beschrieben 2019 bei Verwendung einer SVV orientierten GDT bei 54 Patienten mit rechtsseitiger Leberteilresektion im Vergleich zur ZVD orientierten Kontrollgruppe eine Reduktion der intraoperativ verabreichten Flüssigkeitsmengen und eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer. Auch Yassen et al. [89] verglichen bei 59 Patienten mit rechtsseitiger Leberteilresektion bei Leberzirrhose das Volumenmanagement einer ZVD orientierten Anästhesie mit einer zielgerichteten Therapie mittels ösophagealen Doppler Monitorings. Sie beschrieben eine Reduktion der Volumenmenge, sowie Morbidität und Krankenhausverweildauer in der GDT-Gruppe.

1.3 Fragestellung

Die potentielle Gefahr einer Flüssigkeitsüberladung durch Bolusgabe einerseits und die günstigen Effekte der Prävention eines Volumenmangels andererseits erfordern eine differenzierte Risiko-Nutzen-Abwägung des Flüssigkeitsboli - Verfahrens.

Im Rahmen dieser Arbeit soll deshalb die Reaktion auf die Gabe eines Flüssigkeitsbolus im Rahmen des restriktiven Volumenmanagements in der Leberchirurgie untersucht werden.

Die Zielsetzung dieser Arbeit wird in den folgenden Fragestellungen zusammengefasst werden:

Primäre Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern auf einen Flüssigkeitsbolus bei restriktivem Volumenmanagement bei leberchirurgischen Eingriffen?

Sekundäre Fragestellung: Gibt es prädiktive, klinische Faktoren für eine Response bei restriktivem Volumenmanagement bei Leberchirurgie?

2 Patientenkollektiv und Methoden

In den folgenden Abschnitten werden jeweils das Patientenkollektiv und die Methodik der PHYDELIO-Studie sowie wenn differierend dieser Studie beschrieben. Bei einer retrospektiv entwickelten Fragestellung liegt eine große Überschneidung der Methodik dieser Arbeit mit der Methodik der PHYDELIO-Studie vor und wird im Folgenden nicht separat beschrieben. Wenn differierend, wird die Methodik dieser Arbeit gesondert zur Methodik der PHYDELIO-Studie dargelegt.

2.1 Studiendesign

2.1.1 PHYDELIO-Studie

Die Analysen zu dieser Arbeit erfolgten aus dem vollständigen Datensatz des untersuchten Patientenkollektivs der PHYDELIO-Studie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. Der primäre Endpunkt der PHYDELIO-Studie (Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative dysfunction) war die Inzidenz des postoperativen Delirs und der postoperativen kognitiven Dysfunktion nach perioperativer Physostigmingabe beziehungsweise Placebogabe bei leberchirurgischen Patienten [90].

PHYDELIO wurde als prospektive, randomisierte, doppelblind-kontrollierte, zweiarmige und monozentrische Studie der Phase IV der klinischen Prüfung des Medikaments Physostigmin konzipiert und durchgeführt.

Die Durchführung der klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz Studie wurde von der Ethik-Kommission des Landes Berlin (LaGeSo) (Ethikantrags-Nr.: ZS EK 11 618/08) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Vorlagen-Nr.: 4034796) genehmigt. Außerdem wurde die Studie beim EU Clinical Trials Register (EudraCT Number: 2008-007237-47) sowie im International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN18978802) registriert. Das Patientenkollektiv wurde im Zeitraum von August 2009 bis März 2016 rekrutiert.

2.1.2 Vorliegende Untersuchung

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Analyse des Datensatzes der PHYDELIO-Studie entsprechend der oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Die vorliegende Arbeit ist somit eine sekundäre Untersuchung einer posthoc entwickelten Fragestellung, bei der die Zielgrößen, Daten und Methodik von vornherein durch die PHYDELIO-Studie festgelegt worden sind.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 PHYDELIO-Studie

In dem oben genannten Zeitraum wurden diagnoseunabhängig alle Patienten, die zu einer elektiven Leberteilresektion stationär in der Allgemeinchirurgie des Campus Virchow Klinikums der Charité aufgenommen wurden, bezüglich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie untersucht. Der Einschluss der Patienten in die Studie fand nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung statt.

Entsprechend des Prüfplans der PHYDELIO-Studie [91] ergeben sich die Einschlusskriterien wie folgt:

- Geplante elektive Leberteilresektion mit oder ohne zusätzlichen chirurgischen Eingriff in gleicher Sitzung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Durchgeführte Patientenaufklärung
- Schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)
- Negativer Schwangerschaftstest im Rahmen des Screenings (β -HCG im Urin)
- Keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) einen Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme

Die entsprechenden Ausschlusskriterien der Studie werden in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Des Weiteren galten die in der Fachinformation genannten Kontraindikationen für eine Physostigmingabe als Ausschlusskriterien.

Tabelle 2.1: Ausschlusskriterien nach Prüfplan der PHYDELIO-Studie [91].

Organisatorische Gründe	Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung, Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40(1) 4), Mitarbeiter der Charité, Analphabetismus, Fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache
Anästhesiologisch-chirurgische Gründe	American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikation >IV, Wedgerektion, Therapie mit Cholinestern (Bethanechol), Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer z.B. Organophosphate, Positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans bzw. nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierenden Muskelrelaxans aufgetretener Depolarisationsblock
Neurologisch-psychiatrische Gründe	Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmittel und Benzodiazepine), Relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen, MMSE ≤ 23 , Manifeste psychiatrische Erkrankung, Vagotomie, Vagusstimulation bei Epilepsie, Dystrophia myotonica, Geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss, Morbus Parkinson
Kardio-pulmonale Gründe	Kreislaufwirksame Bradykardien, Symptomatische Herzrhythmusstörungen, Bekanntes QTc-Intervall >456 ms, Regelmäßige Einnahme von Amiodaron, Asthma bronchiale (Physostigminsalicylat enthält einen Gehalt an Natriumdisulfat), Koronare Herzerkrankung nach CSC (Canadian Society of Anesthesiologists) Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei Koronarer Herzerkrankung
Gynäkologische Gründe	Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (β -HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen des Screenings, die nicht mindestens 2 Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit
Sonstige Gründe	AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C), Rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF-alpha Therapie und/oder hochdosierte Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d $>7,5$ mg, Neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage, Colitis Ulcerosa, Bekannte Allergien/Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile bzw. auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates oder auf einen der Inhaltsstoffe der verwendeten Elektrodenfixierungsmaterialien (nur bei Schlafstadienbestimmung), Gangrän, Symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen

2.2.2 Vorliegende Untersuchung

Für die hier vorliegende sekundäre Untersuchung wurden weitere Patienten aufgrund von retrospektiv definierten Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Ausschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung waren:

- Keine erhobenen Daten des ösophagealen Dopplers,
- Keine erfolgte Gabe eines Volumenbolus (unabhängig des angeführten Grundes),
- Zeitüberschreitung zwischen den Datenerhebungen (>15 min),
- Keine durchgeführte chirurgische Resektion.

2.3 Studiendurchführung

Die PHYDELIO-Studie ist in drei verschiedene Studienablaufzeiträume untergliedert. Der für diese Arbeit relevante präoperative und intraoperative Studienablauf wird im Folgenden beschrieben. Der postoperative Studienablauf ist nicht weiter aufgeführt.

2.3.1 Präoperativer Studienablauf

Alle teilnehmenden Patienten wurden am Vortag der Operation ausführlich durch die Prüfarzte der Klinik für Anästhesie über Ziele, Ablauf und Risiken der Studie mündlich aufgeklärt. Eine Einwilligung wurde unterschrieben. Die initialen Delir-Testungen und -Protokolle wurden durch das Studienpersonal durchgeführt.

2.3.2 Intraoperativer Studienablauf

Anästhesieführung Im Rahmen der Anästhesieführung wurde eine orale Prämedikation nicht standardmäßig durchgeführt.

Die im Rahmen der Studie evaluierten hepatochirurgischen Operationen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Narkose wurde nach den Klinik-intern geltenden Standards Operating Procedures (SOP) leberchirurgischer Eingriffe durchgeführt.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Fentanyl gewichtsadaptiert ($1,5-3,0 \mu\text{g}/\text{kg}$) sowie Propofol ($2-3 \text{ mg}/\text{kg}$) oder Thiopental ($3-5 \text{ mg}/\text{kg}$). Vor der endotrachealen Intubation wurden Rocuronium ($0,6-0,9 \text{ mg}/\text{kg}$), Cisatracurium ($0,1-0,2 \text{ mg}/\text{kg}$) oder Succinylcholin ($1,0-1,5 \text{ mg}/\text{kg}$) als Muskelrelaxantien verabreicht. Die Aufrechterhaltung der Allgemeinnarkose erfolgte im größten Teil der Fälle als balancierte Anästhesie mittels inhalativen Anästhetika (Sevofluran, Desfluran) sowie kontinuierlicher Remifentanilinfusion ($0,2 \mu\text{g}/\text{kg min}^{-1}$) beziehungsweise repetitiven Fentanylboligaben ($1,0-2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$) oder seltener ($n=8$) als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit kontinuierlicher Propofol-Infusion ($6 \text{ mg}/\text{kg h}^{-1}$). Vereinzelt wurde zur intra- und postoperativen Analgesie vor Narkoseeinleitung ein Periduralkatheter (PDK) gelegt. Gemäß klinikinterner Standard Operating Procedure (SOP) wurden hierzu Ropivacain $0,2\%$ sowie Sufentanil ($1 \mu\text{g}/\text{ml}$) mit einer Rate von $6-8 \text{ ml}/\text{h}$ appliziert. Zur Narkoseausleitung wurde die postoperative Schmerztherapie mit Metamizol ($1-2 \text{ g}$) und Piritramid ($0,05-0,1 \text{ mg}/\text{kg}$) durchgeführt. Nach einem initialen gewichtsadaptierten Bolus wurde die Studienmedikation kontinuierlich intravenös appliziert.

Das Standardmonitoring zur Überwachung der Vitalfunktion des Patienten umfasste die Messung der Herzfrequenz über ein 3-Kanal Elektrokardiogramm. Des Weiteren wurde der Blutdruck über eine nicht-invasive sowie nach Einleitung eine invasive arterielle Messung erhoben. Der ZVD wurde über einen zentralen Venenkatheter gemessen. Zudem erfolgte die Messung der Sauerstoffsättigung, der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, eine Kapnometrie und Kapnographie. Auch die expiratorische Konzentration der Inhalationsanästhetika, das Atemminutenvolumen und die Beatmungsdrücke wurden notiert. Die Körpertemperatur und Diuresemenge wurden nach Anlage eines Blasendauerkatheters erfasst. Mit Hilfe des Bispektralen-Index wurde ein Narkosetiefenmonitoring durchgeführt. Die Lagerung des Patienten war auf dem Rücken. Gelegentlich wurde eine Trendelenburg Lagerung durchgeführt.

Ösophageales Doppler-Monitoring Nach anästhesiologischer Einleitung erfolgte die orale oder nasale Platzierung der ösophagealen Dopplersonde (CardioQ, Deltex) durch den Prüfarzt. Die Sondenspitze wurde, entsprechend der Körpergröße des Patienten, oral ca. $35-40 \text{ cm}$ ab der Zahnreihe, bzw. nasal $40-45 \text{ cm}$ ab der Nasenöffnung platziert. Die Sondenspitze wurde intraösophageal ungefähr auf Höhe des 5. oder 6. Brustwirbelkörpers positioniert. Hier verläuft der Ösophagus meist räumlich parallel zur Aorta descendes.

Anschließend wurde die korrekte Lage der Sondenspitze anhand der charakteristischen Wellenform des aortalen Blutflusses (Strömungsprofil der Aorta descendens) auf dem CardioQ-Monitor und des typischen akustischen Signals (Peitschenschlag) festgestellt. Eine Repositionierung zur besseren Signaldetektion im Laufe der Operation war nur in wenigen Fällen notwendig.

Die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des Blutflusses in der Aorta descendens erfolgt mittels transösophagealer Dopplersonographietechnik. Hierbei werden kontinuierlich Schallwellen über den Wandler der Sondenspitze ausgesendet und gleichzeitig die vom Blut reflektierten Ultraschallwellen aufgezeichnet. Nach dem Dopplerprinzip wird hierbei das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Flusses der Erythrozyten in der Aorta descendens ermittelt und als Echtzeit-Wellenform auf dem Monitor angezeigt.

Eine normale Wellenform hat eine dreieckige Form. Die Spitze der Kurve stellt die während der Systole erfasste Spitzengeschwindigkeit (*engl.* Peak Velocity) dar. Sie ist ein Marker für die Kontraktionsfähigkeit des linksventrikulären Myokards und ist somit ein Maß für die Inotropie des linken Ventrikels. Es kommt zur einer alterabhängigen Abnahme der Spitzengeschwindigkeit. Die Steigung des Dreiecks zeigt die durchschnittliche Beschleunigung des Blutes (*engl.* Mean Acceleration) vom Beginn der Systole bis zur festgestellten Spitzengeschwindigkeit. Sie spiegelt ebenfalls ein Marker für die Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels wider.

Das Integral der Geschwindigkeits-Zeit-Kurve entspricht hierbei der Schlagdistanz (*engl.* Stroke Distance (SD)). Die SD ist die Distanz, die eine Blutsäule bei jedem Herzschlag in der Aorta descendens zurücklegt. Gemessen wurde diese in der Einheit [cm/sec]. Aus der SD lässt sich mit Hilfe einer Umrechnungskonstante (C) das gesamte linksventrikuläre Schlagvolumen (SV) des jeweiligen Patienten als $SV = SD * C$ in der Einheit Milliliter pro Herzschlag berechnen. Das Schlagvolumen steht hierbei synonym für die Ejektionsfraktion. Die Umrechnungskonstante C wurde empirisch aus einem Nomogramm basierend auf Alter, Körpergröße, Gewicht und Geschlecht des Patienten ermittelt [33].

Bezogen auf die Körperoberfläche (KÖF) des Patienten in Quadratmetern berechnet sich aus dem Schlagvolumen der Schlagvolumenindex (*engl.* Stroke Volume Index (SVI)) als

$$SVI = SV/KÖF \text{ in } [ml/m^2]. \quad (2.1)$$

Das Herzzeitvolumen (*engl.* Cardiac Output (CO)) berechnet sich durch das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz (HF) als

$$CO = SV \cdot HF \text{ in [l/min]}. \quad (2.2)$$

Bezogen auf die Körperoberfläche resultiert der Herzindex (*engl.* Cardiac Index (CI)) als

$$CI = CO/KÖF \text{ in [l/min m}^{-2}\text{]}. \quad (2.3)$$

Die Breite der Kurvenbasis stellt die Flusszeit (*engl.* Flow Time) dar. Unter Verwendung einer Ableitung der Bazett-Gleichung, die das elektrokardiographische QT-Intervall auf eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute korrigiert, kann die Flusszeit in ähnlicher Weise korrigiert werden. Die korrigierte Flusszeit (*engl.* Flow Time corrected (FTc)) stellt somit die systolische Flusszeit normiert auf eine Herzfrequenz von 60 min^{-1} in der Aorta dar. Die FTc wird in Millisekunden angegeben. Bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute beträgt die Zykluszeit also 1 s und die systolische Flusszeit etwa ein Drittel davon. Die FTc hat beim normalen Individuum einen Bereich von 330 – 360 ms [33].

Weitere, mittels des ösophagealen Dopplers errechnete hämodynamische Parameter sind der periphere Gefäßwiderstand (*engl.* Systemic Vascular Resistance (SVR)) [33, 92, 93]. Der systemische Gefäßwiderstand ist der Widerstand gegen den Blutfluss aufgrund des peripheren Gefäßsystems. Die FTc ist invers zusammenhängend mit dem systemischen vaskulären Widerstand, d.h. je kürzer die FTc desto höher der SVR. Sie stellt somit einen Marker für die linksventrikuläre Nachlast (*engl.* Afterload) dar.

Hämodynamikalgorithmus PHYDELIO-Studie Im Rahmen der Studie wurde der im Prüfplan [91] festgelegte Algorithmus in Anlehnung an den 2012 durch Feldheiser et. al publizierte Algorithmus [94] mit dem Ziel der Optimierung des SVI durch gezielte Gabe von Infusionslösungen angewendet [94]. Der Algorithmus ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

Intraoperativ erfolgte ein restriktives Volumenmanagement zur Vorlastsenkung während der chirurgischen Manipulation am Lebergewebe. Hierdurch sollte ein konsekutiver Blutrückstau in das Resektionsgebiet und der damit verbundene erhöhte Blutverlust vermieden werden. Unterstützend wurde in diesem Zusammenhang der positive endexpiratorische Druck (*engl.*

Positive Endexpiratory Pressure (PEEP)) zum Zeitpunkt der Leberteileresektion reduziert, um eine Senkung des ZVDs zu erreichen.

Entsprechend des Algorithmus (Abbildung 2.1) erfolgte sowohl nach Narkoseinduktion als auch nach Abschluss der Leberresektionsphase die Erhebung der Ausgangsparameter. Anschließend wurde ein Volumenbolus über einen Zeitraum von 5 Minuten appliziert und erneut eine Parametererhebung durchgeführt. Ein Anstieg des SVI um mehr als 10 % wurde als Response gewertet. Bei Response wurde ein weiterer Zyklus der Volumenoptimierung durchgeführt. Die Bolusgabe wurde solange wiederholt, bis keine weitere Optimierung mehr erzielt werden konnte. Der höchste erreichte SVI wurde als Baseline definiert. Bei einem Anstieg unter 10 % des Ausgangswertes galt der Volumenstatus des Patienten als optimiert und der Algorithmus wurde beendet. Anschließend erfolgte im fünfzehnminütigen Abstand eine Reevaluation des mittels Dopplersignal erhobenen SVI. Bei einem Abfall des SVI um mehr als 25 % des Ausgangs-SVI stellte sich die Indikation zur erneuten Bolusgabe. Fiel der SVI unter 40 ml/m^2 Körperoberfläche wurde ebenfalls erneut ein Bolus infundiert. Das Volumenmanagement wurde entsprechend des oben beschriebenen Algorithmus bis zum Operationsende fortgeführt, jedoch konnte der jeweils zuständige Anästhesist jederzeit eine Bolusintervention unterbinden.

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) wurde durch den zuständigen Anästhesisten entsprechend der klinischen und laborchemischen Daten gestellt. Des Weiteren erfolgte die Indikationsstellung einer Transfusion von gefrorenem Frischplasma (*engl.* Fresh Frozen Plasma (FFP)) unter dem Aspekt der potentiell eingeschränkten postoperativen Gerinnung durch den betreuenden Anästhesisten. Die Transfusion von FFPs konnte auch als Bolusgabe im Sinne des Algorithmus gewertet werden. Im Falle einer Hypotonie (mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) $<65 \text{ mmHg}$ oder SBD $<100 \text{ mmHg}$) wurde der Blutdruck mit Hilfe der Titration von Noradrenalin eingestellt. Der ZVD wurde bei Bedarf mit Nitroprussid oder Enoximon titriert mit dem Ziel der Senkung des ZVD $<5 \text{ mmHg}$. Für die Herzfrequenz galt das Ziel einer maximalen Abweichung von den Ausgangswerten bis 20 %, jedoch mindestens 50 und maximal 110 Schlägen pro Minute. Nach Abschluss der Operation wurden die Patienten in der Regel extubiert auf die Intensivstation verlegt. Die Dopplersonde wurde vor der Narkoseausleitung entfernt. Aufgrund individueller Unterschiede in der Operationsdauer ist der Umfang des beim einzelnen Patienten erhobenen Datenvolumens unterschiedlich.

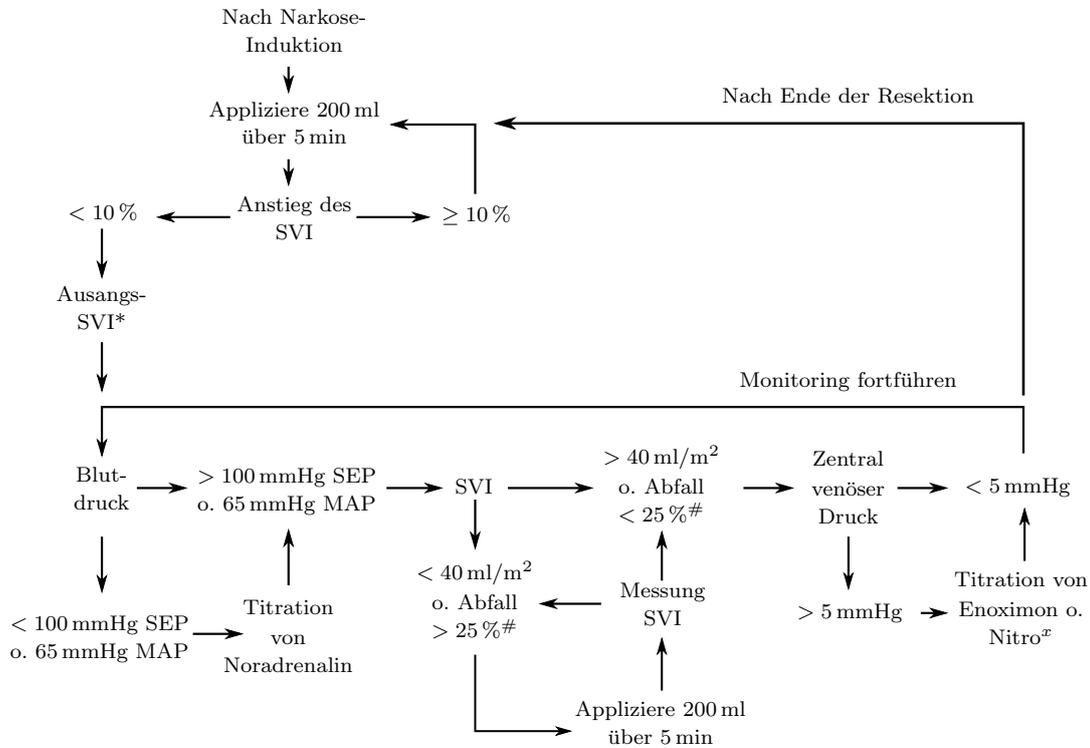


Abbildung 2.1: Algorithmus im Rahmen der PHYDELIO-Studie zum hämodynamischen Management:

*: Der Schlagvolumenindex nach der initialen Vorlast-Optimierung ist der Ausgangs-Schlagvolumenindex.

#: Der Abfall des Schlagvolumenindex ist in Bezug zum Ausgangs-Schlagvolumenindex zu sehen.

x: Findet sich klinisch (durch die Aussage des Chirurgen in Abstimmung mit dem Anästhesisten) oder hämodynamisch messbar (in der Form eines erhöhten zentral-venösen Druckes in Verbindung mit dem klinischen Eindruck) ein Rückstau in die Leber, soll die Gabe von Enoximon (Initial-Dosis: $2,5\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, steigerbar bis $10\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ bzw. eine Bolusapplikation von $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$) bzw. die Gabe von Nitro-Präparaten entsprechend der klinischen Abwägung des behandelnden Anästhesisten erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von beiden Präparaten darf am selben Patienten wegen der Gefahr einer Hypotonie nicht erfolgen [91].

Hämodynamikalgorithmus vorliegende Untersuchung Mit dem Ziel eine Vergleichbarkeit unter den einzelnen Patienten zu gewährleisten wurden für die Auswertung dieser Arbeit zwei im Algorithmus standardisierte Zeitpunkte definiert, die bei jedem Patienten vorhanden sind, siehe Abbildung 2.2.

Die für diese Arbeit relevanten Analysezeitpunkte der Messwerte sind

1. die initiale Optimierung nach Narkoseeinleitung (1. Optimierung)
2. die Optimierung nach Abschluss der Leberresektion (2. Optimierung).

Die beiden untersuchten Zeitpunkten beinhalten Daten vor Bolusgabe (*vor Trial*) sowie gefolgt auf die Bolusgabe (*nach Trial*) entsprechend des Algorithmus der PHYDELIO-Studie und im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv definierten Trialzeitpunkten, welcher in Abbildung 2.3 gezeigt ist.

2.4 Datenerhebung und Parameter

Die Datenerhebung erfolgte entsprechend der drei Phasen der vorherig beschriebenen Studiendurchführung: der prä-, intra- sowie der postoperativen Phase. Die für diese Arbeit relevante prä- und intraoperative Datenerhebung wird in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben. Die im Folgenden beschriebene Methodik der PHYDELIO-Studie entspricht der Methodik der Untersuchung dieser Arbeit.

Die Datenerhebung wurde von geschultem, studentischem Personal und Studienärzten handschriftlich in vorgefertigten Dokumentationsbögen (*engl.* Case Report Form (CRF)) pseudonymisiert erfasst und abschließend in einer Datenbank digitalisiert.

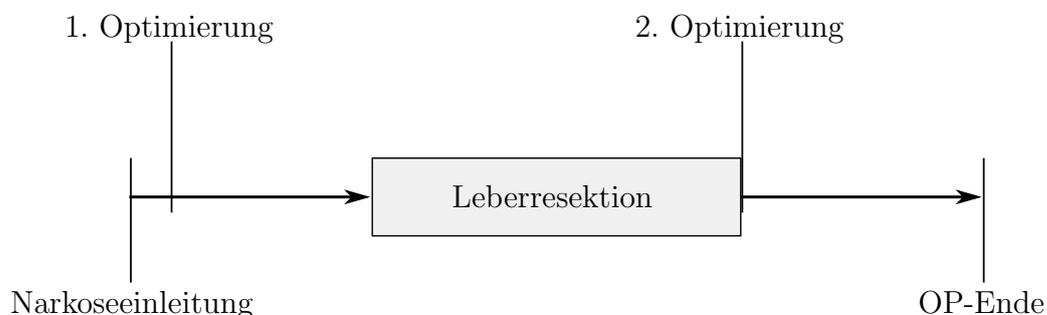


Abbildung 2.2: Standardisierte Erhebungszeitpunkte des Algorithmus der PHYDELIO innerhalb jeden Operationszykluses nach Narkoseeinleitung und nach Ende der Leberresektion jeweils retrospektiv definiert für diese Untersuchung als 1. Optimierung und 2. Optimierung.

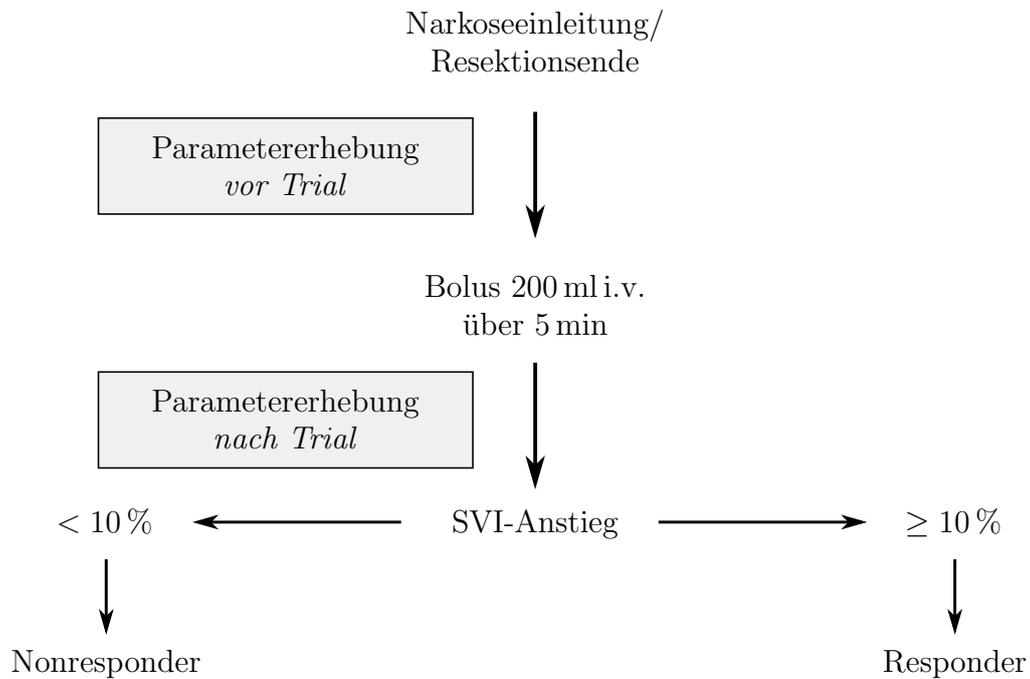


Abbildung 2.3: Auszug des Algorithmus der PHYDELIO-Studie mit für diese Untersuchung retrospektiv definierten Trialzeitpunkten der Parametererhebung als *vor Trial* und *nach Trial* in Bezug auf die Flüssigkeitsbolusgabe.

Die Validierung und eine Plausibilitätskontrolle der Daten erfolgte kontinuierlich während der Studienphase, sowie nach Ende des Patienteneinschlusses durch Prüffärzte und das klinische Monitoring der PHYDELIO-Studie.

Die Erhebung der Daten erfolgte nach den Normen der *Good Clinical Practice* der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

2.4.1 Präoperative Parameter

Präoperativ wurden von allen Studienpatienten demographische Daten erhoben.

Hierzu wurden auf Basis der Patientenanamnese und der zugehörigen Patientenakte die Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Lebererkrankung, Grunderkrankungen, Dauermedikation und geplantes Operationsausmaß) erhoben. Der Body Mass Index (BMI) wurde aus den Werten des angegebenen Körpergewichts in Kilogramm und der quadratischen Körpergröße in Metern errechnet:

$$BMI = \text{Gewicht}/(\text{Grösse})^2. \quad (2.4)$$

Weiterhin wurde im Rahmen des präoperativen anästhesiologischen Aufklärungsgespräches der ASA-Wert und der Charlson Komorbiditätsindex (CKI) durch die Prüfarzte erfasst. Die Lebererkrankungen wurden anhand ihrer Dignität unterteilt. Zu den benignen Erkrankungen der Leber wurden in der Studie Caroli-Syndrom, Angiomyolipom der Leber, fokale noduläre Hyperplasie, Leberhämangiom, -adenom, -zyste, -zystadenom und -abzess, Lebersklerose, Choledochuszyste, sklerosierende Cholangitis, Gallengangsstenose und Leberlebenspende gezählt. Zu den primär malignen Erkrankungen der Leber wurden Gallengangstumore mit cholangiozellulärem Karzinom (CCC), Klatskin-Tumore, Gallenblasenkarzinome, extrahepatische Gallengangstumore und hepatozelluläre Karzinome (HCC) gezählt. Zu den sekundär malignen Tumoren zählten Lebermetastasen ungeachtet ihrer Primärlokalisation. Die beschriebene Einteilung berief sich auf die histologisch gesicherte postoperative Diagnose, da die präoperativ gestellte Aufnahmediagnose von der histologisch gesicherten, postoperativen Diagnose abweichen konnte.

2.4.2 Intraoperative Parameter

Die Parametererhebung fand intraoperativ in fünfzehnminütigen Zeitintervallen statt. Es wurden die Vitalparameter (HF, MAD, SpO₂, ZVD) und die durch das Doppler-Monitoring erhobenen Daten (SV, SVI, CO, CI, FTc, SVR) sowie der BIS-Wert dokumentiert. Außerdem wurden innerhalb dieser Zeitintervalle verabreichten parenteralen Medikamente, aktuelle Medikamentenlaufraten, Transfusionen- und Volumenapplikationen notiert. Des Weiteren wurden kumulative Diuresemengen sowie die mittels Blasenkatheter gemessene Körpertemperatur und der geschätzte Blutverlust (Differenz von Absaugmenge und Spülflüssigkeitsmenge) notiert. Die Basalinfusionsmengen sowohl kristalliner als auch kolloidaler Infusionslösungen, Mengen an Transfusionslösungen (FFP, EK) sowie verabreichte Bolusmengen ergaben addiert die kumulative Infusionsmenge. Zusätzlich wurden die zum Erhebungszeitpunkt volatilen Anästhetika und anästhesiologische Beatmungsparameter erfasst.

Am Ende der Resektion sowie am Ende der Operation wurden jeweils alle kumulativen Werte dokumentiert. Des Weiteren wurde die Gesamtoperationsdauer von Hautschnitt bis Hautnaht, die Operationsdauer bis zum Resektionsende sowie die Dauer der Anästhesiezeit, die Dauer des Pringlemanövers und die Dauer der Leberresektion festgehalten.

Die Einteilung nach Größe der Operation wurde anhand des chirurgischen Operationen- und Prozedurenschlüssels codiert und in drei Gruppen nach Resektionsausmaß eingeteilt: erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie versus Hemihepatektomie rechts oder links versus Resektion von zwei oder weniger Segmenten.

Arterielle Blutgasanalysen wurden nach Anästhesieeinleitung und stündlich durchgeführt.

2.5 Gruppeneinteilung

In dieser vorliegenden retrospektiven Analyse wurde die Gesamtpopulation zu jedem der beiden definierten Optimierungszeitpunkte in zwei Gruppen unterteilt.

Es sollten Patienten mit einem SVI-Anstieg $<10\%$ und $\geq 10\%$ als Reaktion auf einen Volumenbolus miteinander verglichen werden. Patienten mit einem SVI Anstieg $<10\%$ wurden als Nonresponder definiert. Patienten mit einem SVI Anstieg $\geq 10\%$ wurden als Responder definiert. Der Gruppenvergleich fand sowohl zum Zeitpunkt der 1. als auch der 2. Optimierung statt. Beide Zeitpunkte wurden getrennt analysiert.

2.6 Statistische Auswertung

2.6.1 Deskriptive Statistik

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen statistischen Vorgehensweisen sind Teil sekundärer Analysen, da die Datensatzauswertung der PHYDELIO-Studie als primäre Analyse angesehen wird. Alle hier vorliegenden p-Werte sind somit lediglich im Rahmen der sekundären Untersuchung zu interpretieren. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistik-Programms IBM SPSS Statistics, Version 24 durchgeführt. Die Parameter wurden im Gruppenvergleich (Responder versus Nonresponder) und der Gesamtkohorte jeweils für beide Zeitpunkte (1. Optimierung und 2. Optimierung) festgehalten.

Die untersuchten prä- und perioperativen Parameter wurden zunächst deskriptiv analysiert. Für die Verteilung der metrischen Variablen wurde der Median sowie die 25. und 75. Perzentile [Median (IQR)] angegeben. Die Verteilung nominaler und ordinaler Parameter wurde als absolute und relative Häufigkeit [n (%)] notiert.

Der Gruppenvergleich wurde im Fall der metrischen Variablen der unverbundenen Stichprobe mittels eines nicht-parametrischen Testverfahrens (exakter Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Gruppenunterschiede der metrischen Variablen der verbundenen Stichprobe wurden mit dem exakten Wilcoxon-Test analysiert. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verglichen. Ordinale Variablen wurden mithilfe des Tests auf lineare Trends untersucht. Alle statistischen Tests wurden stets 2-seitig getestet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0,05 definiert. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Alle p-Werte sind rein explorativ zu interpretieren.

In beratender Funktion unterstützte Frau Dr. Sophie Piper, Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie - Charité (Institutsleitung: Prof. Dr. Geraldine Rauch) die statistische Auswertung.

2.6.2 Regressionsmodelle

Im Rahmen dieser Arbeit wurden binär-logistische Regressionen durchgeführt, um mögliche Einflussgrößen auf die Endpunkte zu identifizieren. Hierbei wurden alle als klinisch relevant befundenen Größen zunächst univariat untersucht. Die Einflussgrößen, die sich in der univariat Analyse mit $p < 0,1$ darstellten, wurden in das multivariable Modell für die binär-logistische Regression aufgenommen.

Weiterhin wurden als klinisch relevant erachtete Größen einbezogen. Für die Ergebnisse der Regressionsanalyse wurde jeweils das errechnete Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall sowie der dazugehörige p-Wert angegeben. Zusätzlich wurde ein Bootstrapping mit Stichprobengröße von 1000 durchgeführt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Alle p-Werte sollten als explorativ interpretiert werden.

3 Ergebnisse

In Abschnitt 3.1 wird das Studienkollektiv der PHYDELIO-Studie erweitert um die Gruppeneinteilung dieser Untersuchung dargestellt. In den Abschnitten 3.2 und 3.3 werden die Ergebnisse der demografischen Daten und Patientencharakteristika, der Blutgasanalyseparameter sowie der hämodynamischen Ergebnisse zu den Zeitpunkten der 1. und 2. Optimierung getrennt beschrieben. Die Daten werden jeweils im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit angegeben.

3.1 Studienkollektiv

Ausgehend von einem Screening von 1255 Patienten wurden im Zeitraum von August 2009 bis März 2016 281 Patienten in die PHYDELIO-Studie eingeschlossen. 20 Fälle wurden aufgrund von Absetzen der geplanten Operation, Widerruf der Patienteneinwilligung und nachträglichen Auftretens von Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme als Dropouts von der Primärstudie ausgeschlossen. Das Consort-Flussdiagramm (Abbildung 3.1) stellt die Selektion der Studienpatienten der Hauptstudie sowie die Gruppenverteilung nach Entblindung in Verum und Placebo dar.

Für die hier vorliegende Untersuchung wurden weitere Patienten aufgrund retrospektiv, sekundär definierter Kriterien entsprechend der Auflistung in Abschnitt 2.2.2 ausgeschlossen. Die folgenden Analysen beziehen sich deshalb auf ein Patientenkollektiv von 166 Patienten, wie in Abbildung 3.1 dargestellt. Entsprechend der beschriebenen Gruppeneinteilung dieser Untersuchung zählen zum Zeitpunkt der 1. Optimierung 72 Patienten zur Gruppe der Responder und 94 Patienten zur Gruppe der Nonresponder. Zum Zeitpunkt der 2. Optimierung umfasst die Gruppe der Responder 96 Patienten und die Gruppe der Nonresponder 70 Patienten.

Die Zusammensetzung und die Dynamik der Gruppenzugehörigkeit der Zeitpunkte der 1. und 2. Optimierung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Population ist in der Tabelle 3.1 dargestellt.

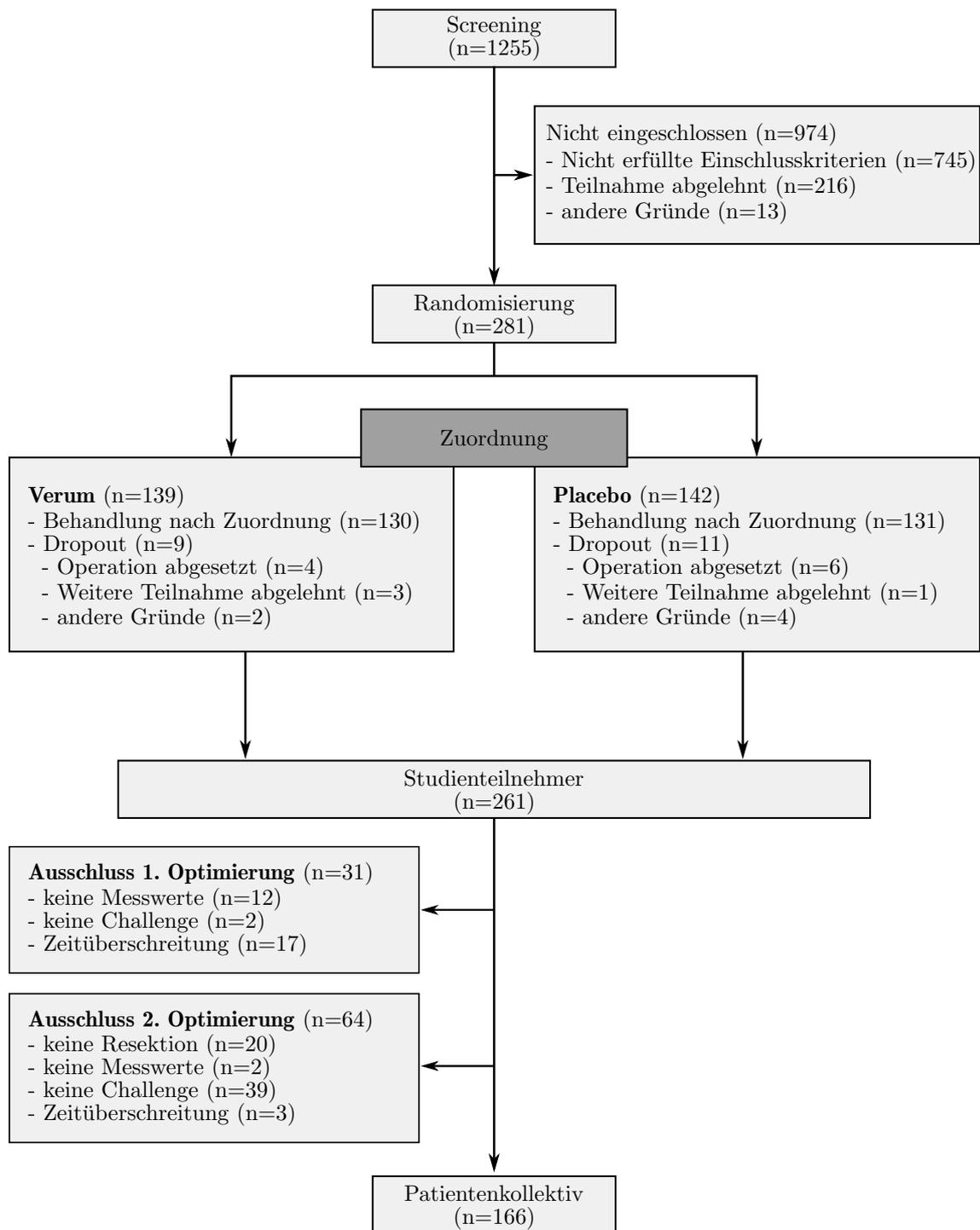


Abbildung 3.1: Selektion der Studienpatienten nach dem Consort-Flussdiagramm der PHYDELIO-Studie [91] sowie der hier vorliegenden Untersuchung.

Tabelle 3.1: Verteilung der Responder und Nonresponder des Patientenkollektives zu den Zeitpunkten der 1. und 2. Optimierung.

		1. Optimierung		Summe Σ
		Responder	Nonresponder	
2. Opt.	Responder	45	51	96
	Nonresponder	27	43	70
Summe Σ		72	94	166

3.2 Demografische Daten und Basischarakteristika

Die Gesamtpopulation war zu 57 % männlich mit einem Altersmedian von 60 (52/69) Jahren. Die Lebererkrankungen waren zu 86 % maligne, wobei die häufigsten Aufnahme Diagnosen Metastasen, CCC sowie HCC waren. Die Patientencharakteristika werden für die 1. und 2. Optimierung im Folgenden getrennt beschrieben.

3.2.1 Erste Optimierung

Die präoperativen Basischarakteristika zum Zeitpunkt der 1. Optimierung sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Der Altersmedian der Responder lag bei 63 (53/69) Jahren, der entsprechende Median der Nonresponder bei 60 (51/70) Jahren. Der Unterschied bezüglich der Altersverteilung beider Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,540$). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der Patienten männlich ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Der Gruppenvergleich bezüglich des ASA-Status zeigte keine relevante Divergenz. Das Vorkommen von kardiovaskulären Grunderkrankungen erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich verteilt. Bei den präoperativen Risikoscores CKI und (Nutritional Risk Screening von 2002 (NRS2002) ergab die Testung keinen signifikanten Unterschied. Der Gruppenvergleich bezüglich der Dignität der Lebererkrankungen zeigte keine relevante Divergenz. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Flüssigkeits- und Nahrungskarenzzeit festgestellt werden. In Bezug auf die präoperative Darmvorbereitung konnte ebenfalls kein relevanter Unterschied im Gruppenvergleich gefunden werden.

Tabelle 3.2: Präoperative Patientencharakteristika im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt 1. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, Häufigkeiten als $n(\%)$, ^a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson 2-seitig, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig, ^c: Test auf linearen Trend.

Parameter		Responder $n=72$ (43 %)	Nonresponder $n=94$ (57 %)	p-Wert	Gesamt $n=166$ (100 %)
Geschlecht	$n(\%)$				
weiblich		32 (44)	40(43)	0,807 ^a	72(43)
männlich		40 (56)	54(57)		94(57)
Alter [Jahre]	Median (IQR)	63 (53/69)	60 (51/70)	0,540 ^b	60 (52/69)

Fortsetzung auf folgender Seite

Tabelle 3.2 – Fortsetzung von voriger Seite

Parameter		Responder	Nonresponder	p-Wert	Gesamt
BMI	Median (IQR)	25,8 (23,6/29,0)	24,6 (22,5/28,4)	0,146 ^b	25,0 (22,8/28,6)
ASA	<i>n</i> (%)				
ASA I		5 (7)	6 (6)		11 (7)
ASA II		51 (71)	70 (75)	0,750 ^c	121 (73)
ASA III		16 (22)	18 (19)		34 (20)
NYHA-Klassifikation	<i>n</i> (%)				
keine Vorerkrankung		51 (71)	65 (69)		116 (70)
NYHA I		19(26)	27 (29)	0,899 ^c	46 (28)
NYHA II		2 (3)	2 (2)		4 (2)
Arterieller Hypertonus	<i>n</i> (%)				
nein		40 (56)	58 (62)	0,425 ^a	98 (59)
ja		32 (44)	36 (38)		68 (41)
KHK	<i>n</i> (%)				
nein		68 (94)	86 (91)	0,466 ^a	154 (93)
ja		4 (6)	8 (9)		12 (7)
Charlson Comorbidity Index	Median (IQR)	6 (2/6)	6 (2/6)	0,748 ^b	6 (2/6)
MET-Score	Median (IQR)	7 (6/8)	7 (6/8)	0,969 ^b	7 (6/8)
NRS2002	<i>n</i> (%)				
kein Risiko		30 (42)	43 (46)		73 (44)
erhöhte Mangelernährungs- hohes Mangelernährungs-		19 (14)	9 (10)	0,795 ^c	19 (11)
hohes Mangelernährungs-		31 (44)	42 (44)		74 (45)
Aufnahmediagnose	<i>n</i> (%)				
HCC		13 (18)	16 (17)		29 (18)
CCC/Klatskin		21 (29)	31 (33)		52 (31)
GB/extrahep, GG-Tumor		1 (1)	2 (2)		3 (2)
Metastasen		27 (38)	30 (32)		57 (34)
benigne Tumore		1 (1)	10 (11)	0,076 ^a	11 (7)
Infektion		3 (4)	0 (0)		3 (2)
Lebertumor, unklar		0 (0)	2 (2)		2 (1)
Leberlebendspende		2 (3)	2 (2)		4 (2)
sonstiges		4 (6)	1 (1)		5 (3)
Lebererkrankung	<i>n</i> (%)				
benigne		10 (14)	13 (14)	0,991 ^a	23 (14)
maligne		62 (86)	81 (86)		143 (86)
Flüssigkeitskarenz [hh:mm]	Median (IQR)	11:00 (7:30/13:05)	10:00 (6:20/12:50)	0,213 ^b	10:30 (07:20/13:00)
Nahrungskarenz [hh:mm]	Median (IQR)	16:00 (12:45/19:40)	17:00 (13:00/19:44)	0,528 ^b	16:37 (13:00/19:39)
Darmpvorbereitung	<i>n</i> (%)				
nein		30 (42)	33 (35)		63 (38)
ja		39 (55)	58 (62)	0,355 ^a	9 (58)
fehlende Werte		3 (3)	3 (3)		6 (4)

Die intraoperativen Charakteristika der beiden Gruppen zur 1. Optimierung sind in Tabelle 3.3 abgebildet. Es zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Anästhesieverfahren. Gleiches galt für den Einsatz eines PDK. Hinsichtlich der medikamentösen Kreislaufunterstützung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Intraoperativ erhielt die Gruppe der Responder bis zum Zeitpunkt der Parametererhebung mit im Median 0,4001(0,20/0,55) signifikant ($p = 0,004$) weniger Infusionen absolut als die Gruppe der Nonresponder mit im Median 0,5001(0,30/0,70). Hinsichtlich der Art der Infusionslösung bei der Bolusgabe ergab sich kein signifikanter Unterschied, jedoch erhielten die Responder einen höheren Anteil an kolloidaler Lösung (14 %) im Vergleich zur Gruppe der Nonresponder (5 %) jedoch ohne ein signifikantes Niveau ($p = 0,115$) zu erreichen. Im Gruppenvergleich zeigte sich eine signifikant geringere Diuresemenge der Gruppe der Responder gegenüber den Nonrespondern ($p = 0,013$).

Tabelle 3.3: Intraoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 1. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, Häufigkeiten als $n(\%)$, ^a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson 2-seitig, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig, ^c: Test auf linearen Trend. Erläuterung: * max. gemessene NA-Lauftrate bis zum Messzeitpunkt, ** kumulativer Wert bis zum Messzeitpunkt.

Parameter		Responder $n=72$ (43 %)	Nonresponder $n=94$ (57 %)	p-Wert	Gesamt $n=166$ (100 %)
Anästhesieverfahren	$n(\%)$				
TIVA		3 (4)	5 (5)	0,731 ^a	8 (5)
balanciert		69 (96)	89 (95)		158 (95)
PDK	$n(\%)$				
nein		59 (82)	80 (85)	0,584 ^a	139 (84)
ja		13 (18)	14 (15)		27 (16)
Nitroprussid	$n(\%)$				
nein		70 (97)	93 (99)	0,411 ^a	163 (98)
ja		2 (3)	1 (1)		3 (2)
Enoximon	$n(\%)$				
nein		71 (99)	92 (98)	0,723 ^a	163 (98)
ja		1 (1)	2 (2)		3 (2)
Noradrenalin	$n(\%)$				
nein		16 (22)	18 (19)	0,627 ^a	34 (21)
ja		56 (78)	76 (81)		132 (79)
NA-Lauftrate	Median	0,03	0,04	0,459 ^b	0,04
$[\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}]$	(IQR)	(0,00/0,06)	(0,01/0,07)		(0,01/0,06)
max. NA-Lauftrate*	Median	0,05	0,05	0,973 ^b	0,05
$[\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}]$	(IQR)	(0,02/0,08)	(0,02/0,07)		(0,02/0,07)

Fortsetzung auf folgender Seite

Tabelle 3.3 – Fortsetzung von voriger Seite

Parameter		Responder	Nonresponder	p-Wert	Gesamt
Dobutamin	<i>n</i> (%)				
nein		71 (99)	93 (99)	0,849 ^a	164 (99)
ja		1 (1)	1 (1)		2 (1)
Akrinor	<i>n</i> (%)				
nein		27 (38)	35 (37)	0,675 ^a	62 (37)
ja		45 (62)	59 (63)		104 (63)
Akrinor-Menge**	Median	3,0	2,0	0,978 ^b	2,0
[ml]	(IQR)	(0,0/6,0)	(0,0/6,0)		(0,0/6,0)
Effortil	<i>n</i> (%)				
nein		69 (96)	86 (91)	0,358 ^a	155 (94)
ja		3 (4)	8 (9)		11 (6)
Alupent	<i>n</i> (%)				
nein		66 (92)	85 (90)	0,782 ^a	151 (91)
ja		6 (8)	9 (10)		15 (9)
Infusionsmenge**	Median	0,400	0,500	0,004^b	0,500
[ℓ]	(IQR)	(0,20/0,55)	(0,30/0,70)		(0,28/0,70)
Gesamtinfusionsmenge	Median	4,65	6,71	0,001^b	5,71
[ml/kg KG]	(IQR)	(2,95/6,92)	(4,34/10,0)		(3,38/9,28)
Bolusart	<i>n</i> (%)				
kristallin		62 (86)	88 (94)	0,115 ^a	150 (90)
kolloidal		10 (14)	5 (5)		15 (9)
FFP		0 (0)	1 (1)		1 (6)
Transfusionen	<i>n</i> (%)				
nein		72 (100)	93 (99)	0,380 ^a	165 (99)
ja		0 (0)	1 (1)		1 (1)
Diurese**	Median	0,06	0,10	0,013^b	0,09
[ℓ]	(IQR)	(0,01/0,15)	(0,05/0,21)		(0,02/0,20)

Die Parameter der intraoperativen arteriellen Blutgasanalyse nach Anästhesieeinleitung sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Der Gruppenvergleich bezüglich des pH-Wertes und des aktuellen Base Excess (ABE) zeigte keine relevante Divergenz. Gleiches galt für die Laktatkonzentration. Die Gruppenuntersuchung hinsichtlich der Anionenlücke zeigte zwar unterschiedliche Verteilungen, ein signifikantes Niveau wurde dennoch nicht erreicht. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Natriumkonzentration zwischen den beiden Gruppen (139 versus 138 mmol/l, $p = 0,021$). Die Kalium- und Chloridkonzentrationen erwiesen sich in beiden Gruppen als annähernd gleich verteilt. Weitere laborchemische Parameter blieben ohne signifikante Unterschiede.

Tabelle 3.4: Blutgasanalyseparameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 1. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig, fehlende Werte abweichend zur Gesamtpopulation.

Parameter	Responder <i>n</i> =72 (43 %)	Nonresponder <i>n</i> =94 (57 %)	p-Wert ^b	Gesamt <i>n</i> =166
Laktat [mg/dl] (fehlende Werte:10/8)	7 (6/8)	7 (6/9)	0,755	7 (6/9)
pH-Wert (fehlende Werte:10/6)	7,41 (7,37/7,44)	7,40 (7,37/7,44)	0,805	7,40 (7,37/7,44)
ABE [mmol/l] (fehlende Werte:11/7)	0,0 (-1,3/1,4)	0,3 (-0,8/1,4)	0,369	0,2 (-0,9/1,4)
Anionenlücke [mmol/l] (fehlende Werte:12/6)	7,1 (5,3/9,1)	6,5 (4,2/8,4)	0,098	6,7 (4,7/8,8)
Hämoglobin [mg/dl] (fehlende Werte:8/6)	12,2 (11,2/13,0)	12,1 (11,2/13,2)	0,709	12,1 (11,2/13,1)
Hämatokrit [%] (fehlende Werte:9/7)	37 (35/40)	37 (34/40)	0,822	37 (35/40)
Natrium [mmol/l] (fehlende Werte:8/6)	139 (137/141)	138 (137/139)	0,021	138 (137/140)
Kalium [mmol/l] (fehlende Werte:8/6)	3,7 (3,4/3,9)	3,6 (3,4/3,8)	0,170	3,7 (3,4/3,9)
Chlorid [mmol/l] (fehlende Werte:9/7)	108 (106/109)	107 (105/109)	0,120	107 (105/109)
Glukose [mg/dl] (fehlende Werte:8/6)	109 (98/126)	108 (99/121)	0,490	109 (99/123)

3.2.2 Zweite Optimierung

Die Basischarakteristika zum Zeitpunkt der 2. Optimierung sind in Tabelle 3.5 dargestellt. Der Altersmedian der Responder lag bei 61 Jahren, der der Nonresponder bei 60 Jahren. Der Unterschied bezüglich der Altersverteilung beider Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,499$). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der Patienten männlich ohne jedoch einen signifikanten Gruppenunterschied zu zeigen. Die Gruppe der Responder hatte einen signifikant höheren BMI ($p = 0,023$) als die Gruppe der Nonresponder. Das Vorkommen von kardiovaskulären Grunderkrankungen erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich verteilt. Der Gruppenvergleich bezüglich der Dignität der Lebererkrankungen zeigte keine relevante Divergenz.

Tabelle 3.5: Präoperative Patientencharakteristika im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 2. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, Häufigkeiten als n (%), ^a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson 2-seitig, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig, ^c: Test auf linearen Trend.

Parameter		Responder n=96 (58 %)	Nonresponder n=70 (42 %)	p-Wert	Gesamt n=166 (100 %)
Geschlecht	n(%)				
weiblich		46 (48)	26 (37)	0,167 ^a	72 (43)
männlich		50 (52)	44 (63)		94 (57)
Alter [Jahre]	Median (IQR)	61 (52/70)	60 (51/69)	0,499 ^b	60 (52/69)
BMI	Median (IQR)	26,0 (23,1/29,6)	24,6 (22,3/26,6)	0,023^b	25,0 (22,8/28,6)
ASA	n(%)				
ASA I		6 (6)	5 (7)		11 (7)
ASA II		68 (71)	53 (76)	0,399 ^c	121 (73)
ASA III		22 (23)	12 (17)		34 (20)
NYHA-Klassifikation	n(%)				
keine Vorerkrankung		70 (73)	46 (66)		116 (70)
NYHA I		23 (24)	23 (33)	0,500 ^c	46 (28)
NYHA II		3 (3)	1 (1)		4 (2)
Arterieller Hypertonus	n(%)				
nein		57 (59)	41 (59)	0,917 ^a	98 (59)
ja		39 (41)	29 (41)		68 (41)
KHK	n(%)				
nein		90 (94)	64 (91)	0,568 ^a	154 (93)
ja		6 (6)	6 (9)		12 (7)
Charlson Comorbidity Index	Median (IQR)	6 (2/6)	6 (2/6)	0,997 ^b	6 (2/6)
MET-Score	Median (IQR)	7 (6/8)	7 (6/8)	0,988 ^b	7 (6/8)
Aufnahmediagnose	n(%)				
HCC		16 (17)	13 (19)		29 (18)
CCC/Klatskin		27 (28)	25 (36)		52 (31)
GB/extrahep, GG-Tumor		3 (3)	0 (0)		3 (2)
Metastasen		33 (35)	24 (34)		57 (34)
benigne Tumore		6 (6)	5 (7)	0,635 ^a	11 (7)
Infektion		2 (2)	1 (1)		3 (2)
Lebertumor, unklar		2 (2)	0 (0)		2 (1)
Leberlebendspende		3 (3)	1 (1)		4 (2)
sonstiges		4 (4)	1 (0)		5 (3)
Lebererkrankung	n(%)				
benigne		15 (16)	8 (11)	0,440 ^a	23 (14)
maligne		81 (84)	62 (89)		143 (86)

Die intraoperativen Charakteristika der beiden Gruppen zur 2. Optimierung sind in Tabelle 3.6 abgebildet. Hinsichtlich des Ausmaßes der Leberoperation und der operativen Zugangsmethode konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen gezeigt werden. Sowohl die prozentuale Verteilung der Anästhesieform sowie des Periduralkathetereinsatzes zeigten eine vergleichbare Verteilung. Ebenfalls lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Operations-, Leberresektions- und Pringlemanöverdauer vor. Dennoch zeigte sich eine höhere Rate an Pringlemanöver bei den Respondern ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Bezüglich der medikamentösen Kreislaufunterstützung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Infusionsmenge (kumulative Basalinfusionsmenge aller Flüssigkeiten zuzüglich der infundierten Bolusmengen bis zum Zeitpunkt der Erfassung), wobei die Responder mit 2,6l(1,91/3,52) weniger Flüssigkeit erhielten als die Nonresponder mit 3,04l(1,99/3,94), ohne dass sich jedoch eine Signifikanz ergab ($p = 0,059$). Signifikante Unterschiede zeigten die Infusionsmengen pro Kilogramm Körpergewicht mit einer niedrigeren Infusionsmenge bei der Gruppe der Responder versus der Gruppe der Nonresponder (34,97 ml/kgKG versus 39,13 ml/kgKG, $p = 0,022$). Ebenfalls erhielten die Responder signifikant seltener Transfusionen als die Nonresponder ($p = 0,044$), wobei im Median weniger FFP infundiert wurde ohne jedoch einen signifikanten Volumenunterschied auszumachen ($p = 0,066$).

Tabelle 3.6: Intraoperative Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 2. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, Häufigkeiten als n (%), ^a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson 2-seitig, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig.

Erläuterung: ** Operationsdauer bis zum Zeitpunkt der Parametererhebung, * max. gemessene NA-Lauftrate bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung, *** kumulativer Wert bis zum Zeitpunkt der Messung.

Parameter	Responder n=96 (58 %)	Nonresponder n=70 (42 %)	p-Wert	Gesamt n=166 (100 %)
Operationskodierung n(%)				
rechts/links Hepatektomie	39 (41)	31 (44)	0,256 ^a	70 (42)
erweiterte Hepatektomie	35 (36)	25 (36)		60 (36)
Segmentresektion	6 (6)	5 (7)		11 (7)
sonstige	16 (17)	9 (13)		26 (15)

Fortsetzung auf folgender Seite

Tabelle 3.6 – Fortsetzung von voriger Seite

Parameter		Responder	Nonresponder	p-Wert	Gesamt
Operationsverfahren	<i>n</i> (%)				
offen		92 (96)	64 (91)	0,325 ^a	156 (94)
laproskopisch		4 (4)	6 (9)		10 (6)
Anästhesieverfahren	<i>n</i> (%)				
TIVA		3 (3)	5 (7)	0,233 ^a	8 (5)
balanciert		93 (97)	65 (93)		158 (95)
PDK	<i>n</i> (%)				
nein		81 (84)	58 (83)	0,794 ^a	139 (84)
ja		15 (16)	12 (17)		27 (16)
Operationsdauer**	Median	02:49	02:47	0,640 ^b	02:49
[hh:mm]	(IQR)	(2:17/3:27)	(2:23/3:53)		(2:19/ 3:37)
Resektionsdauer	Median	00:40	00:37	0,495 ^b	00:39
[hh:mm]	(IQR)	(0:30/0:52)	(0:25/0:58)		(0:28/0:54)
Pringlemanöver	<i>n</i> (%)				
nein		43 (45)	40 (57)	0,131 ^a	83 (50)
ja		52 (54)	30 (43)		82 (49)
fehlende Werte		1 (1)	0 (0)		1 (1)
Pringle-Dauer	Median	00:21	00:20	0,708 ^b	00:20
[hh:mm]	(IQR)	(0:15/0:28)	(0:15/0:30)		(0:15/0:29)
Nitroprussid	<i>n</i> (%)				
nein		81 (84)	63 (90)	0,291 ^a	144 (87)
ja		15 (16)	7 (10)		22 (13)
Enoximon	<i>n</i> (%)				
nein		94 (98)	66 (94)	0,216 ^a	160 (96)
ja		2 (2)	4 (6)		6 (4)
Noradrenalin	<i>n</i> (%)				
nein		1 (1)	4 (6)	0,082 ^a	5 (3)
ja		95 (99)	66 (94)		161 (97)
NA-Laufrate	Median	0,08	0,07	0,339 ^b	0,08
[$\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$]	(IQR)	(0,05/0,14)	(0,04/0,13)		(0,04/0,14)
max. NA-Laufrate*	Median	0,11	0,10	0,050 ^b	0,10
[$\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$]	(IQR)	(0,08/0,20)	(0,06/0,15)		(0,07/0,18)
Dobutamin	<i>n</i> (%)				
nein		92 (96)	70 (100)	0,084 ^a	162 (98)
ja		4 (4)	0 (0)		4 (2)
Akrinor	<i>n</i> (%)				
nein		33 (34)	26 (37)	0,623 ^a	59 (36)
ja		63 (66)	44 (63)		107 (64)
Akrinor-Menge	Median	4	2	0,236 ^b	3
[m]	(IQR)	(0/6)	(0/5)		(0/6)
Effortil	<i>n</i> (%)				
nein		91 (95)	63 (90)	0,354 ^a	154 (93)
ja		5 (5)	7 (10)		12 (7)
Alupent	<i>n</i> (%)				
nein		80 (83)	64 (91)	0,129 ^a	144 (87)
ja		16 (17)	6 (9)		22 (13)

Fortsetzung auf folgender Seite

Tabelle 3.6 – Fortsetzung von voriger Seite

Parameter		Responder	Nonresponder	p-Wert	Gesamt
Infusionsmenge [ℓ]***	Median (IQR)	2,60 (1,91/3,52)	3,04 (1,99/3,94)	0,059 ^b	2,80 (1,95/3,60)
Gesamtinfusionsmenge [ml/kgKG]***	Median (IQR)	34,97 (24,79/43,94)	39,13 (28,98/56,45)	0,022^b	37,07 (26,87/47,81)
Gesamtinfusionen [ml/kg·h ⁻¹]***	Median (IQR)	11,96 (8,93/15,04)	13,43 (10,70/18,37)	0,030^b	12,38 (9,65/15,83)
Basalinfusionsmenge [ℓ]***	Median (IQR)	1,76 (1,21/2,20)	1,91 (1,35/2,83)	0,100 ^b	1,86 (1,30/2,40)
Bolusgesamtmenge [ℓ]***	Median (IQR)	0,80 (0,40/1,38)	0,80 (0,40/1,40)	0,852 ^b	0,80 (0,40/1,40)
Bolusart	<i>n</i> (%)				
kristallin		55 (57)	41 (59)		96 (58)
kolloidal		7 (7)	4 (6)	0,975 ^a	11 (7)
FFP		33 (35)	24 (34)		57 (34)
EK		1 (1)	1 (1)		2 (1)
Transfusionen***	<i>n</i> (%)				
nein		59 (62)	32 (46)	0,044^a	91 (55)
ja		37 (38)	38 (54)		75 (45)
Transfusionseinheiten	Median (IQR)	0 (0/2)	1,5 (0/3)	0,062 ^b	0 (0/3)
EK***	<i>n</i> (%)				
nein		90 (94)	63 (90)	0,374 ^a	153 (92)
ja		6 (6)	7 (10)		13 (8)
FFP***	<i>n</i> (%)				
nein		59 (62)	33 (47)	0,067 ^a	92 (55)
ja		37 (38)	37 (53)		74 (45)
FFP [ℓ]***	Median (IQR)	0,00 (0,00/0,50)	0,22 (0,00/0,64)	0,066 ^b	0,00 (0,00/0,60)
Diurese [ℓ]***	Median (IQR)	0,40 (0,26/0,72)	0,39 (0,22/0,66)	0,842 ^b	0,40 (0,23/0,69)
Saugerverluste [ℓ]***	Median (IQR)	0,61 (0,30/0,96)	0,73 (0,40/1,18)	0,294 ^b	0,65 (0,35/1,00)
Blutverlust [ℓ]***	Median (IQR)	0,30 (0,10/0,85)	0,38 (0,06/1,39)	0,735 ^b	0,30 (0,10/0,95)
Response 1. Optimierung	<i>n</i> (%)				
Responder		45 (47)	27 (39)	0,286 ^a	72 (43)
Nonresponder		51 (53)	43 (61)		94 (57)

Die Parameter der intraoperativen arteriellen Blutgasanalyse innerhalb einer Stunde vor Resektionsende sind in Tabelle 3.7 dargestellt. Laborchemisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3.7: Blutgasanalyseparameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 2. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig, fehlende Werte abweichend zur Gesamtpopulation.

Parameter	Responder n=96 (58%)	Nonresponder n=70 (42%)	p-Wert ^b	Gesamt n=166(100 %)
Laktat [mg/dl] (fehlende Werte =5/5)	15 (10/24)	15 (9/23)	0,517	15 (10/23)
pH-Wert (fehlende Werte=3/3)	7,38 (7,34/7,39)	7,37 (7,34/7,39)	0,346	7,37 (7,34/7,39)
ABE [mmol/l] (fehlende Werte=4/4)	-2,1 (-3,8/-0,8)	-2,2 (-3,7/-0,5)	0,990	-2,1 (-3,6/-0,7)
Anionenlücke [mmol/l] (fehlende Werte=5/4)	8,3 (5,5/10,4)	7,3 (5,0/10,1)	0,286	7,8 (5,4/10,3)
Hämoglobin [mg/dl] (fehlende Werte=3/3)	11,8 (10,6/13,3)	11,8 (10,3/12,9)	0,621	11,8 (10,4/13,0)
Hämatokrit [%] (fehlende Werte=3/4)	36 (33/41)	36 (32/39)	0,547	36 (32/40)
Natrium [mmol/l] (fehlende Werte=3/4)	138 (137/140)	139 (138/141)	0,217	139 (13/141)
Kalium [mmol/l] (fehlende Werte=3/3)	4,1 (3,8/4,3)	4,0 (3,8/4,4)	0,769	4,1 (3,8/4,3)
Chlorid [mmol/l] (fehlende Werte=3/4)	108 (106/110)	109 (107/111)	0,262	109 (107/111)
Glukose [mg/dl] (fehlende Werte=3/4)	153 (130/173)	149 (125/170)	0,543	151 (130/173)

3.3 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter werden für die 1. und 2. Optimierung im Folgenden getrennt beschrieben. Die Daten werden jeweils im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit angegeben.

3.3.1 Erste Optimierung

Der SVI zeigte in der vergleichenden Analyse der Gruppen (Responder versus Nonresponder) zum Zeitpunkt *vor Trial* einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (Abbildung 3.2). Zum Zeitpunkt *nach Trial* bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Populationen. Das Niveau der Schlagvolumenindizes der Responder glich sich

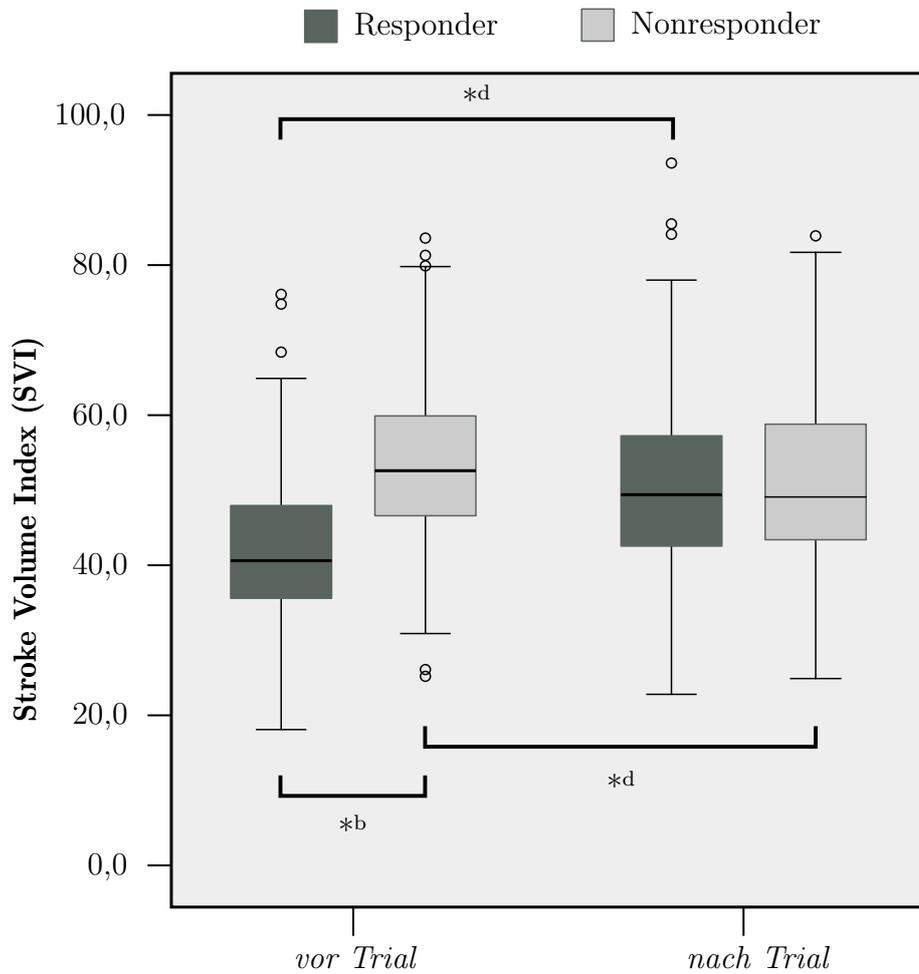
nach *Trial* an das Niveau der Nonresponder nach *Trial* an. In separater Betrachtung der Gruppen zeigte sich über die Zeit (*vor Trial* zu *nach Trial*) eine jeweils signifikante Veränderung des SVI ($p < 0,001$ und $p = 0,001$), wobei es in der Gruppe der Responder zum Anstieg des SVI und in der Gruppe der Nonresponder zum Abfall des SVI kam.

Die FTc zeigte in vergleichender Analyse der Subgruppen zum Zeitpunkt *vor Trial* einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$) mit einer niedrigeren FTc der Responder (Tabelle 3.8). Zum Zeitpunkt *nach Trial* ergab sich hier kein signifikanter Unterschied. Die Analyse der Gruppe der Responder zeigte einen signifikanten Anstieg der FTc über die Zeit vom Zeitpunkt *vor Trial* zu *nach Trial* ($p < 0,001$).

Ebenfalls zeigte der CI im Vergleich der beiden Gruppen *vor Trial* einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Weiterhin ergab die Analyse der jeweiligen Population der Responder und Nonresponder eine signifikante Änderung des CI über die Zeit ($p < 0,001$ und $p = 0,045$). Der CI der Gruppe der Responder zeigte einen signifikanten Anstieg, der CI der Nonresponder einen signifikanten Abfall.

Auch die Analyse des Schlagvolumens im Median im Vergleich der beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied *vor Trial* mit 79 ml versus 97 ml (Responder versus Nonresponder) und $p < 0,001$. Jedoch ergab das Schlagvolumen der beiden Gruppen *nach Trial* ein identisches Niveau ohne signifikanten Unterschied. Auch hier zeigte die Analyse der einzelnen Gruppen für sich eine signifikante Änderung der Schlagvolumina über die beiden Zeitpunkte ($p < 0,001$ und $p = 0,001$): Das Schlagvolumen der Gruppe der Responder nahm zu, das Schlagvolumen der Nonresponder fiel ab. Die Betrachtung des systemischen Gefäßwiderstandes ergab keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die Responder unter sich zeigten einen signifikanten Abfall über die Zeit ($p = 0,001$).

Die Analyse der Herzfrequenz zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch zeigte die Gruppe der Responder einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz zwischen den beiden Zeitpunkten (*vor Trial* zu *nach Trial*) im Median von 62 auf 59 Schläge pro Minute ($p = 0,034$). Zwischen den Gruppen gab es über die Zeit keine signifikanten Unterschiede im MAD. Bei Betrachtung der Veränderung über die Zeit der Gruppe der Nonresponder zeigte sich ein signifikanter Abfall des MAD ($p < 0,001$). In beiden Subpopulationen für sich durchläuft der ZVD einen signifikanten Anstieg über die Zeit ($p < 0,001$ und $p = 0,008$). Die verabreichten Raten an Noradrenalin waren im Vergleich zwischen und in den jeweiligen Gruppen über die Zeit nicht unterschiedlich.



1. Optimierung

Abbildung 3.2: Stroke Volume Index im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt der 1. Optimierung *vor Trial* und *nach Trial*, *: $p < 0,05$, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig (Responder versus Nonresponder), ^d: exakter Wilcoxon-Test (*vor Trial* versus *nach Trial* innerhalb der Gruppe).

Tabelle 3.8: Hämodynamische Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 1. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig (Responder versus Nonresponder), ^d: exakter Wilcoxon-Test (*vor Trial* versus *nach Trial* innerhalb der Gruppe).

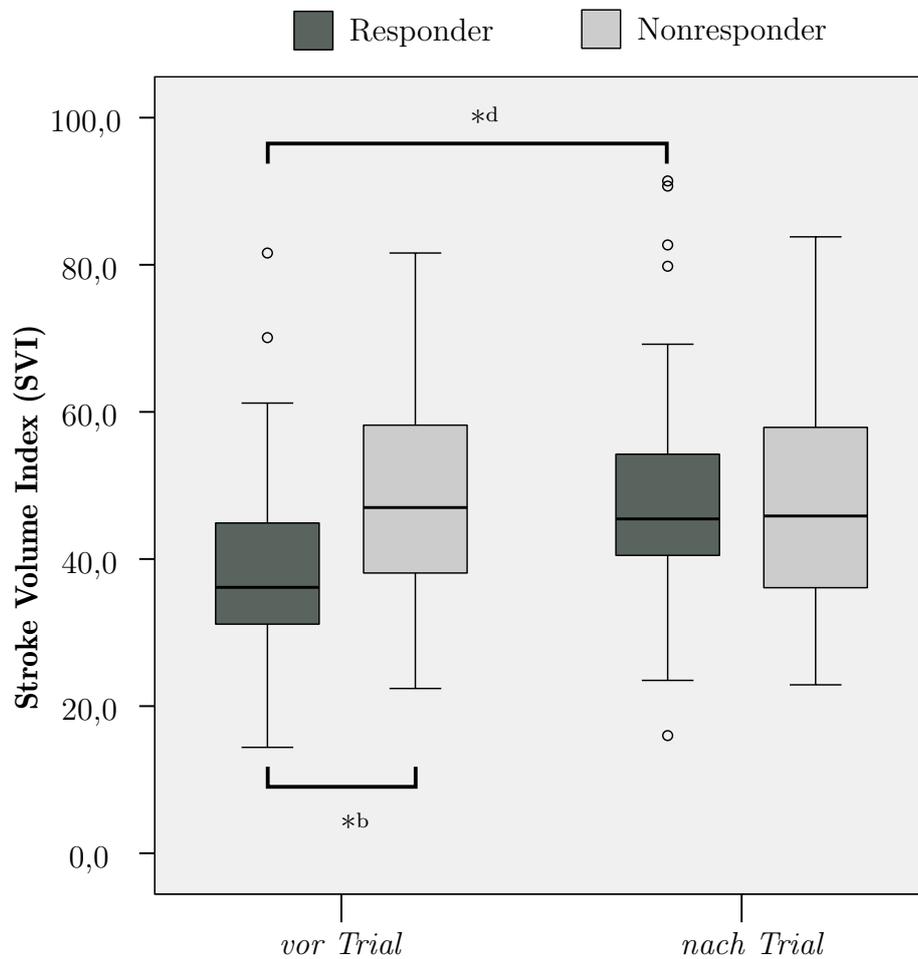
Parameter		Responder <i>n</i> =72	Nonresponder <i>n</i> =94	p-Wert ^b	Gesamt <i>n</i> =166
SVI [ml/m ²]	<i>vor Trial</i>	40,6 (35,4/48,0)	52,6 (46,5/60,1)	< 0,001	48,0 (39,9/58,1)
	<i>nach Trial</i>	49,4 (42,3/57,3)	49,1 (43,3/59,2)	0,674	49,2 (43,0/58,3)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,001		
FTc [ms]	<i>vor Trial</i>	337 (300/376)	359 (331/384)	0,004	351 (314/382)
	<i>nach Trial</i>	354 (328/391)	356 (326/392)	0,865	354 (328/391)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,258		
CI [l/min * m ⁻²]	<i>vor Trial</i>	2,5 (2,1/2,9)	3,2 (2,6/3,8)	< 0,001	2,8 (2,3/3,5)
	<i>nach Trial</i>	2,9 (2,2/3,5)	3,1 (2,5/3,6)	0,221	3,1 (2,3/3,5)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,045		
SV [ml]	<i>vor Trial</i>	79 (66/91)	97 (82/117)	< 0,001	89 (73/107)
	<i>nach Trial</i>	94 (78/109)	94 (76/113)	0,826	94 (77/111)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,001		
SVR [Pa * s/m ³]	<i>vor Trial</i>	1199 (975/1422)	1044 (759/1304)	0,102	1079 (834/1212)
	<i>nach Trial</i>	932 (756/1304)	1086 (769/1512)	0,314	1019 (769/1420)
	p-Wert ^d	0,001	0,100		
HF [min ⁻¹]	<i>vor Trial</i>	62 (54/70)	60 (53/69)	0,675	61 (53/69)
	<i>nach Trial</i>	59 (51/66)	59 (51/70)	0,518	59 (51/68)
	p-Wert ^d	0,034	0,486		
MAD [mmHg]	<i>vor Trial</i>	78 (71/85)	77 (68/84)	0,315	78 (69/84)
	<i>nach Trial</i>	78 (68/88)	80 (74/91)	0,090	79 (72/90)
	p-Wert ^d	0,987	< 0,001		
ZVD [mmHg]	<i>vor Trial</i>	7 (4/9)	6 (4/8)	0,448	6 (4/8)
	<i>nach Trial</i>	8 (5/10)	7 (4/10)	0,166	7 (4/10)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,008		
NA-Rate [μg/kg * min ⁻¹]	<i>vor Trial</i>	0,03 (0,01/0,06)	0,04 (0,01/0,07)	0,495	0,04 (0,01/0,06)
	<i>nach Trial</i>	0,02 (0,01/0,06)	0,03 (0,01/0,06)	0,887	0,03 (0,01/0,06)
	p-Wert ^d	0,231	0,052		

3.3.2 Zweite Optimierung

In der 2. Optimierung nach Ende der Leberteilresektion wies der SVI der Responder in vergleichender Analyse der Gruppen *vor Trial* einen signifikant niedrigeren Wert als der der Nonresponder auf ($p < 0,001$) (Abbildung 3.3). *Nach Trial* zeigte sich kein signifikanter Unterschied der SVI-Werte. In separater Betrachtung der Gruppen zeigte sich über die Zeit (*vor Trial* zu *nach Trial*) ein signifikanter Anstieg des SVI in der Gruppe der Responder ($p < 0,001$).

Die FTc zeigte in vergleichender Analyse der Subgruppen zum Zeitpunkt *vor Trial* einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) mit einem niedrigeren Wert der Responder, wie in Tabelle 3.9 dargestellt. Zum Zeitpunkt *nach Trial* ergab sich kein signifikanter Unterschied der FTc. Die Analyse innerhalb der Gruppe der Responder zeigte einen signifikanten Anstieg der FTc über die Zeit *vor Trial* zu *nach Trial* ($p < 0,001$). Ebenfalls zeigte der CI im Vergleich der beiden Gruppen *vor Trial* einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) mit einem niedrigeren CI der Gruppe der Responder. Weiterhin ergab die Analyse innerhalb der Gruppe der Responder einen signifikanten Anstieg des CI nach Flüssigkeitsbolusgabe ($p < 0,001$), während die Gruppe der Nonresponder einen nicht signifikanten Abfall zeigte.

Auch die Analyse des Schlagvolumens im Median im Vergleich der beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied *vor Trial* mit 70 ml versus 87 ml und $p < 0,001$. Jedoch ergab das Schlagvolumen der beiden Populationen *nach Trial* ein ähnliches Niveau ohne signifikanten Unterschied mit 86 ml versus 87 ml. Auch hier zeigte lediglich die Analyse der Gruppe Responder eine signifikante Zunahme des Schlagvolumen über die beiden Zeitpunkte (*vor Trial* zu *nach Trial*) ($p < 0,001$). Die Betrachtung des systemischen Gefäßwiderstandes ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen *vor Trial*. Lediglich innerhalb der Gruppe der Responder zeigte sich ein signifikanter Abfall über die Zeit ($p < 0,001$). Die Analyse der Herzfrequenz zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Jedoch zeigte die Gruppe der Responder einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ($p = 0,001$). Zwischen den Gruppen gab es über die Zeit keine signifikanten Unterschiede im MAD. In beiden Subpopulationen für sich durchläuft der ZVD signifikante Veränderungen über die Zeit ($p < 0,001$ und $p = 0,002$). Die verabreichten Dosen Noradrenalin waren zwischen den Gruppen nicht signifikant. Nur die Gruppe der Nonresponder zeigte eine signifikant verringerte Laufrate über die Zeit ($p = 0,028$).



2. Optimierung

Abbildung 3.3: Stroke Volume Index im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt der 2. Optimierung *vor Trial* und *nach Trial*,*: $p < 0,05$, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig (Responder versus Nonresponder), ^d: exakter Wilcoxon-Test (*vor Trial* versus *nach Trial* innerhalb der Gruppe).

Tabelle 3.9: Hämodynamische Parameter im Gruppenvergleich und in der Gesamtheit zum Zeitpunkt der 2. Optimierung. Statistische Testverfahren: metrische Größen werden als Median (IQR) angegeben, ^b: exakter Mann-Whitney-U-Test 2-seitig (Responder versus Nonresponder), ^d: exakter Wilcoxon-Test (*vor Trial* versus *nach Trial* innerhalb der Gruppe).

Parameter		Responder <i>n</i> =96	Nonresponder <i>n</i> =70	p-Wert ^b	Gesamt <i>n</i> =166
SVI [ml/m ²]	<i>vor Trial</i>	36,2 (31,1/44,9)	47,0 (38,0/58,3)	< 0,001	41,2 (32,3/49,6)
	<i>nach Trial</i>	45,5 (40,4/54,5)	45,9 (36,0/58,0)	0,795	45,5 (38,7/55,0)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,448		
FTc [ms]	<i>vor Trial</i>	304 (270/339)	342 (308/372)	< 0,001	316 (278/354)
	<i>nach Trial</i>	336 (309/364)	348 (304/382)	0,376	339 (305/370)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,612		
CI [l/min * m ⁻²]	<i>vor Trial</i>	2,7 (2,3/3,3)	3,4 (2,7/4,1)	< 0,001	3,0 (2,4/3,7)
	<i>nach Trial</i>	3,3 (2,8/4,1)	3,2 (2,7/4,1)	0,795	3,3 (2,7/4,1)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,939		
SV [ml]	<i>vor Trial</i>	70 (58/86)	87 (68/109)	< 0,001	75 (60/94)
	<i>nach Trial</i>	86 (75/104)	87 (69/108)	0,772	86 (72/105)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,252		
SVR [Pa * s/m ³]	<i>vor Trial</i>	1106 (874/1468)	920 (645/1219)	0,009	1056 (790/1361)
	<i>nach Trial</i>	974 (664/1191)	906 (712/1261)	0,976	940 (698/1229)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,611		
HF [min ⁻¹]	<i>vor Trial</i>	75 (63/89)	75 (61/86)	0,534	75 (62/88)
	<i>nach Trial</i>	71 (61/86)	76 (63/86)	0,296	73 (62/88)
	p-Wert ^d	0,001	0,146		
MAD [mmHg]	<i>vor Trial</i>	75 (67/83)	72 (68/79)	0,316	74 (68/81)
	<i>nach Trial</i>	76 (68/84)	74 (68/80)	0,354	75 (68/83)
	p-Wert ^d	0,559	0,493		
ZVD [mmHg]	<i>vor Trial</i>	2 (1/4)	3 (1/5)	0,056	2 (1/4)
	<i>nach Trial</i>	4 (2/6)	3 (2/5)	0,666	4 (2/6)
	p-Wert ^d	< 0,001	0,002		
NA-Rate [μg/kg * min ⁻¹]	<i>vor Trial</i>	0,08 (0,05/0,14)	0,07 (0,04/0,13)	0,339	0,08 (0,04/0,14)
	<i>nach Trial</i>	0,08 (0,04/0,13)	0,06 (0,04/0,13)	0,243	0,07 (0,04/0,13)
	p-Wert ^d	0,077	0,028		

3.4 Regressionsmodelle

Zur Identifikation von Prädiktoren für eine Response auf einen Volumenbolus wurde eine binär-logistische Regression durchgeführt mit der abhängigen Variablen SVI-Anstieg $\geq 10\%$. Neben Faktoren wie Alter und Geschlecht wurden alle als klinisch relevant betrachteten Größen zunächst in einer univariaten Regression untersucht. Primär vom Schlagvolumen abhängige bzw. flussabhängige Parameter des Ösophagusdopplers (FTc, CI, CO, SV, SVR) wurden als direkt abhängig gewertet und deswegen nicht in die Regressionsanalyse mit einbezogen. Als Parameter für die Flüssigkeitsmenge wurde die Gesamtinfusionsmenge (ml/kg Körpergewicht) verwendet. Einflussgrößen mit $p < 0,1$ wurden in das multivariable Modell einbezogen. Die Regressionsanalysen werden für die 1. und 2. Optimierung im Folgenden getrennt beschrieben.

3.4.1 Erste Optimierung

In die univariate Analyse einbezogen, aber nicht signifikant, waren folgende Parameter: Geschlecht, Alter, ASA, HF, ZVD, MAD, Enoximon, Nitroprussid, Noradrenalin, Dobutamin, Alupent, Akrinor, Effortil, Laktat, ABE, Flüssigkeitskarenz, Nahrungskarenz und Darmvorbereitung, PDK, Hypnotika. Parameter mit einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ sind in Tabelle 3.10 dargestellt. Eine höhere Gesamtinfusionsmenge stellte einen negativen Prädiktor (OR 0,885 [KI: 0,764-0,771] $p = 0,011$) für eine positive Response auf einen Flüssigkeitsbolus (Tabelle 3.11) zum Zeitpunkt der 1. Optimierung dar. Die Modellgüte (R^2 nach Nagelkerkes) ist mit 16,8% nur als gering zu interpretieren. Die Prädiktionsgenauigkeit beträgt 65,3%.

Tabelle 3.10: Univariante Regressionsanalyse per Einschluss zur Untersuchung der Response zum Zeitpunkt der 1. Optimierung mit der abhängigen Variabel SVI-Anstieg $\geq 10\%$.

Variabel	Odds-Ratio (95%-KI) Bootstrapping	p-Wert
Diuresemenge	0,050 (0,003/0,353)	0,019
Gesamtinfusionsmenge	0,889 (0,795/0,962)	0,007
Natrium	1,219 (1,038/1,474)	0,017
Chlorid	1,111 (0,980/1,244)	0,086

Tabelle 3.11: Multivariable Regressionsanalyse per Einschluss zur Untersuchung der Response zum Zeitpunkt der 1. Optimierung.

Variabel	Odds-Ratio (95 %-KI) Bootstrapping	p-Wert
Diuresemenge	0,089 (0,002/0,989)	0,074
Gesamtinfusionsmenge	0,885 (0,764/0,771)	0,011
Natrium	1,189 (0,827/1,504)	0,069
Chlorid	1,080 (0,931/1,250)	0,279

3.4.2 Zweite Optimierung

In die univariate Analyse zum Zeitpunkt der 2. Optimierung einbezogen, aber nicht signifikant, waren folgende Parameter: Geschlecht, Alter, ASA, Diuresemenge, Blutverlust, Enoximon, Nitroprussid, Noradrenalin, Dobutamin, Alupent, Akrinor, Effortil, Laktat, Base Excess, Natrium, Kalium, Chlorid, OP-Verfahren, Resektionsausmaß, HF, MAD, Operationsdauer, Resektionsdauer, Pringlemanöver, Pringledauer, PDK und Anästhesieform. Parameter mit einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ sind in Tabelle 3.12 dargestellt. In der multivariablen Regression ergaben sich keine Prädiktoren für eine Response zum Zeitpunkt der 2. Optimierung (Tabelle 3.13). Die Prädiktionsgenauigkeit beträgt 65,9%.

Tabelle 3.12: Univariate Regressionsanalyse per Einschluss zur Untersuchung der Response zum Zeitpunkt der 2. Optimierung mit der abhängigen Variabel SVI-Anstieg $\geq 10\%$.

Variabel	Odds-Ratio (95 %-KI) Bootstrapping	p-Wert
Transfusionen	0,528 (0,272/1,006)	0,045
BMI	1,100 (1,025/1,197)	0,013
Gesamtinfusionsmenge	0,983 (0,958/1,001)	0,058
ZVD	0,902 (0,807/1,002)	0,050

Tabelle 3.13: Multivariable Regressionsanalyse per Einschluss zur Untersuchung der Response zum Zeitpunkt der 2. Optimierung.

Variabel	Odds-Ratio (95 %-KI) Bootstrapping	p-Wert
Transfusionen	0,610 (0,284/1,278)	0,175
BMI	1,076 (0,988/1,181)	0,090
Gesamtinfusionsmenge	0,997 (0,969/1,016)	0,752
ZVD	0,924 (0,824/1,035)	0,139

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern auf einen Flüssigkeitsbolus bei restriktivem Volumenmanagement im Rahmen leberchirurgischer Eingriffe zum Zeitpunkt nach anästhesiologischer Einleitung und nach Abschluss der Leberresektion. Des Weiteren sollten mögliche klinische Prädiktoren für eine positive Response ermittelt werden.

4.1 Präoperative Parameter

In der untersuchten Population bestand keine Assoziation eines erhöhten Lebensalters mit einer Response auf einen Flüssigkeitsbolus. Das Gesamtkollektiv dieser Studie zeigte einen größeren Anteil an männlichen Patienten und entsprach in der Geschlechterverteilung der Studienpopulation der Untersuchung von Wu et al. [95], die bei 31 Leberspendeempfängern aufgrund einer Leberzirrhose das Ansprechen auf eine Flüssigkeitschallenge untersucht haben. Jedoch konnte keine Assoziation des Geschlechts mit einer Response auf einen Flüssigkeitsbolus nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit der Untersuchung von Audimoolam et al., welche an 35 Patienten mit akuten Leberversagen bezüglich des Alters und des Geschlechtes als prädisponierende Faktoren keinen Nachweis einer positiven Response ($\Delta CI > 15\%$) auf einen Flüssigkeitsbolus (5 ml/kg Körpergewicht kolloidale Infusionslösung) erbringen konnten [96].

Im Vergleich der Subpopulationen wies die Gruppe der Responder sowohl zum Zeitpunkt der 1. als auch 2. Optimierung einen höheren BMI auf. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied des BMI der Patientenpopulationen zum Zeitpunkt der 2. Optimierung, ohne dass jedoch ein Vergleich zur aktuellen Literatur gezogen werden konnte [96]. Differierend dazu beschrieben Aya et al. [97] in einer Untersuchung zur Response ($\Delta CO > 10\%$) auf einen Volumenbolus (250 ml kristalloide Infusionslösung) bei 26 postoperativen Patienten auf der Intensivstation einen höheren BMI der Gruppe der Nonresponder.

Die Betrachtung der Komorbiditäten zeigte keinen signifikant höheren Anteil an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Hinsichtlich der Grunderkrankung, die zur stationären Aufnahme führte, gab es keine signifikanten Unterschiede der beiden Patientenpopulationen.

In dieser Arbeit zeigten die präoperativen Flüssigkeits- und Nahrungskarenzdauern keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienpopulationen, auch wenn präoperative Fastenperioden von ca. 12 Stunden zu Flüssigkeitsdefiziten von bis zu 1000 ml führen können [3]. Dieses Resultat ist vergleichbar mit Ergebnissen von Alves et al. [98], welche bei 31 gesunden Probanden keine Veränderung der Vorlast nach langen Fastenperioden (>6 h) zeigten. Jacob et al. [99] beschrieben bei 53 kardiopulmonal gesunden Patienten nach längerem präoperativem Fasten (>10 h) intravaskuläre Normovolämien. In der Literatur sind jedoch keine Daten zu Patienten mit kardiopulmonalen Komorbiditäten beschrieben.

Die Durchführung einer präoperativen Darmvorbereitung in dieser Untersuchung und damit ebenfalls einer präoperativ den Flüssigkeitshaushalt des Patienten beeinflussenden Maßnahme, ergab kein vermehrtes Ansprechen auf einen Flüssigkeitsbolus. Abweichend zu diesen Ergebnissen ist in der Literatur beschrieben, dass eine Darmvorbereitung eine funktionelle Hypovolämie induzieren kann, welche die kardiovaskuläre Kapazität zu reduzieren vermag [46].

4.2 Intraoperative Parameter

4.2.1 Leberchirurgie

Yoshino et al. [100] beschrieben in einem integrativen Review 2017, dass es kein einheitliches zielgerichtetes Therapieprotokoll bzw. keinen standardisierten Algorithmus bezüglich des Volumenmanagements bei Leberresektionen gibt. Es existiert somit keine definierte optimale Menge oder Art an erforderlichen Flüssigkeitsinterventionen im Rahmen leberchirurgischer Eingriffe.

Leberchirurgische Eingriffe können in drei chirurgische Phasen unterteilt werden [6]. Zunächst erfolgt die Mobilisation der Leber sowie die Gefäßdarstellung, wobei es hier es zu reversiblen Hypotoniephasen bei mechanischer Kompression der Vena cava inferior kommen kann. Während der parenchymatösen Resektionsphase wird durch medikamentöse Therapie und restriktive Volumengabe ein niedriger ZVD angestrebt. Des Weiteren wird gelegentlich zur vaskulären Zuflusskontrolle das Ligamentum hepatoduodenale (Pringle-Manöver) oder sogar intermittierend die Vena cava inferior abgeklemmt [6]. Diese Prozedur kann eine deutliche Auswirkung auf die Hämodynamik des Patienten zeigen. In dieser Untersuchung

lag eine vermehrte Durchführung des Pringle-Manövers in der Gruppe der Responder vor, jedoch ohne einen signifikanten Einfluss auf ein positives Ansprechen auf einen Flüssigkeitsbolus zu ergeben. Die Dauer der durchgeführten Pringle-Manöver in dieser Arbeit entspricht der in der Literatur beschriebenen [100]. Die Untersuchung der Operationsdauer bis zum Zeitpunkt des Resektionsendes, sowie die Dauer der Resektion und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Vorlast lässt in der vorliegenden Untersuchung den Schluss zu, dass kein signifikanter Unterschied besteht. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Blutverlust zwischen den beiden Studienpopulationen zum Zeitpunkt nach Resektionsende. Das Volumen des Blutverlustes entsprach dem von Mauer et al. in einer Studie mit 175 Leberresektionsoperationen ohne Pringle-Manöver mit einem medianen Blutverlust von 400 ml (50–5000 ml) beschriebenen Volumen [101]. Jedoch bezogen sich diese Angaben anders als die dieser Untersuchung auf die gesamte Operationsdauer.

4.2.2 Anästhesiologisches Management

Die Anästhesieführung als entweder eine balancierte Anästhesie oder TIVA hat keine signifikanten Unterschiede in den Subpopulationen gezeigt.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass bei Patienten mit einem PDK bei Resektion kolorektaler Lebermetastasen ein gesteigerter intraoperativer Flüssigkeitsbedarf bestand, wobei jedoch der Volumenersatz durch Plasmaprodukte reduziert war [102]. Ursächlich kann man hier die durch die Lokalanästhetika vermittelte Sympathikolyse diskutieren, woraus ein relatives Überwiegen des Parasympathikus mit einer Vasodilatation auf der Höhe der blockierten Segmente resultieren kann. Konsekutiv können Hypotonien entstehen. Bei thorakalen PDKs können diese von Bradykardien aufgrund einer Blockade der kardialen Nervi accelerantes begleitet sein [103]. Des Weiteren kann die Kombination von Peridural- und Allgemeinanästhesie den Effekt der Hypotonie verstärken und somit zu einem erhöhten intraoperativen Volumenbedarf führen [104]. Trotz dieser gegebenen Möglichkeit temporärer hämodynamischen Instabilitäten zeigte sich kein Einfluss eines intraoperativen PDKs auf das Ansprechen auf einen Volumenbolus in dieser Arbeit.

Auch die Laufrate an Katecholaminen zeigte im Vergleich der Studienpopulationen keinen signifikanten Unterschied mit jedoch einer initial niedrigeren Noradrenalinlaufrate der

Responder und nach Resektion höheren Noradrenalinlaufrate der Responder. Vergleichbar beschrieben Aya et al. [97] postoperativ nicht signifikant höhere Noradrenalinlaufraten der Responder. Außerdem beschreiben die Autoren keinen signifikanten Effekt von Vasokonstringenzen auf ein Ansprechen auf einen Flüssigkeitsbolus. Auch Audimoolam et al. [96] beschrieben keine signifikanten Unterschiede in den Katecholaminlaufraten zwischen Respondern und Nonrespondern. In dieser Untersuchung sank die Noradrenalinlaufrate in der Gruppe der Nonresponder nach Bolusgabe zur 1. Optimierung knapp signifikant ($p = 0,052$) bzw. zur 2. Optimierung signifikant ab ($p = 0,028$). Auch Vos et al. [105] beschrieben intraoperativ nach Abschluss der Leberresektion eine Reduktion der Noradrenalinlaufrate nach Volumenbolusgabe (15 ml/kg Körpergewicht kristalline oder kolloidale Infusionsflüssigkeit über 30 min) in der Gruppe der Nonresponder ($\Delta CI < 10\%$).

Der Vergleich von Blutprodukten zum Zeitpunkt der zweiten Optimierung zeigte einen signifikanten Unterschied mit erhöhten Transfusionsereignissen in der Gruppe der Nonresponder. Es zeigt sich eine Tendenz eines erhöhten Volumens an FFP in der Gruppe der Nonresponder, ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Feldheiser et al. [106], welche einen geringeren Flüssigkeitsbedarf nach Administration von Plasma bei Patientinnen mit cytoreduktiver Chirurgie beschrieben. Somit lässt sich vermuten, dass FFP die hämodynamische Stabilität positiv beeinflussen kann.

Flüssigkeitsbolus Die Analyse der Art des verabreichten Bolus brachte keine signifikanten Ergebnisse. Jedoch war die Anzahl kolloidaler Boli in der Gruppe der Responder zum Zeitpunkt der ersten Optimierung größer, ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Dies entspricht den Ergebnissen der Metaanalyse von Toscani et al. [67] mit insgesamt 85 Studien und kumulativ 3601 Patienten. Die verabreichte Flüssigkeitsart (kristallin versus kolloidal) beeinflusste hier nicht das positive Ansprechen auf einen Flüssigkeitsbolus ($p = 0,14$) [67]. Des Weiteren wurden ähnliche Niveaus der Responderrate bei unterschiedlichen Flüssigkeitsboli mit im Median (95 % KI) 53,5 % (45,4 – 58,5) nach kristalliner Bolusgabe und 59,0 % (55,5 – 62,9) nach kolloidaler Bolusgabe mit ebenfalls einer höheren Tendenz der Response nach kolloidalen Boli beschrieben [67]. Vergleichbar beschrieben auch Vincent et al. [66] keine Abhängigkeit einer Response von der Art der Infusionslösung. Auch L’Hermite et al. [107] verglichen bei 56 Patienten das Ansprechen auf einen Volumenbolus (ösophagusdopplersonografisch kontrollierter Schlagvolumenanstieg nach Gabe von 250 ml

kristalliner oder kolloidaler Lösung) nach anästhesiologischer Einleitung. Es zeigten sich Responderraten von 61 % nach kristalliner und 63 % nach kolloidaler Bolusgabe und somit eine äquivalente Effizienz beider Lösungen zur Vorlastoptimierung.

Die in der aktuellen Literatur beschriebenen Volumina von Flüssigkeitsboli variieren stark. Es sind Mengen von 100 - 3000 ml beschrieben [69]. Toscani et al. [67] beschreiben in ihrem Review eine steigende Responserate bei zunehmendem Flüssigkeitsvolumen (54,5 % bei < 500 ml, 57,2 % bei 500 ml und 60,5 % bei >500 ml, $p = 0,71$) ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen. Aya et al. [75] ermittelten in einer Untersuchung mit 80 Patienten das minimale Volumen für einen Flüssigkeitsbolus, um einen signifikanten hämodynamischen Effekt zu erzielen, auf 4 ml/kg Körpergewicht. Die in dieser Arbeit verwendete Bolusmenge ist mit nur 200 ml Volumen niedriger, als in der Literatur beschrieben.

Volumenstatus Bei leberchirurgischen Eingriffen wird bis zum Abschluss der Manipulation am Leberparenchym ein niedriger ZVD durch ein restriktives Volumenmanagement zur Reduktion des Blutverlustes angestrebt. Eine einheitliche Definition eines restriktiven Volumenregimes liegt in der Literatur nicht vor. So beschrieben Su et al. [108] eine Flüssigkeitsrestriktion bis zum Abschluss der Leberresektion mit einer Gesamtmenge von nur 300 ml intraoperativen Volumens.

Zalto et al. [64] verglichen bei 34 Patienten mit Hemihepatektomien eine Flüssigkeitsrestriktion versus Flüssigkeitsredistribution in Bezug auf das Outcome und die Krankenhausverweildauer. Die Autoren definierten eine Volumenrestriktion bis zum Abschluss der Leberresektion als 1 ml/kg h^{-1} mit einem medianen kumulativen Volumen von 120 ml post resectionem und einem Gesamtvolumen am Operationsende von 3000 ml. Auch Correa-Gallego et al. [87] beschreiben bei 125 Patienten bis zum Abschluss der Leberresektion eine restriktive Volumengabe als 1 ml/kg h^{-1} . Im Anschluss an das Resektionsende erfolgte ein das Flüssigkeitsdefizit ausgleichender Volumenersatz mit erhöhten Infusionsmengen.

Choi et al. [109] wiederum definierten eine Volumenrestriktion bis zum Resektionsende als $3\text{-}4 \text{ ml/kg h}^{-1}$ mit einem ebenfalls gesteigerten Volumenersatz post resectionem. Abweichend verglichen Weinberg et al. [110] 2019 ein restriktiv zielgerichtetes Therapieprotokoll (SVV orientiert) mit einem ERAS-Programm (Enhanced Recovery After Surgery) bei 48 Patienten mit Leberresektion. Die Autoren beschrieben ein signifikant ($p =$

0,03) geringeres Flüssigkeitsvolumen von $4,3 \text{ ml/kg h}^{-1}$ im Vergleich zu ERAS-Gruppe mit $6,0 \text{ ml/kg h}^{-1}$. Kumulativ beschrieben sie eine signifikant ($p = 0,04$) geringere Flüssigkeitsbilanz von im Median 808 ml der restriktiven Protokollgruppe im Vergleich zu ERAS-Gruppe mit insgesamt 1345 ml. Lekerika et al. [111] wiederum definierten eine Flüssigkeitsrestriktion bei 45 Leberspendeempfängern als $7\text{-}10 \text{ ml/kg h}^{-1}$.

Im Gegensatz zu den vorherig zitierten Ergebnissen unterscheidet sich die in dieser Arbeit als restriktiv definierte Volumenmenge des Gesamtkollektivs ($12,38 \text{ ml/kg h}^{-1}$) nach Resektionsende. Es liegt eine deutlich höhere als in der Literatur beschriebene Flüssigkeitsmenge vor. Ursächlich kann hierfür eine im Prüfplan nicht definierte Basisinfusionsrate diskutiert werden. Somit wird jede Basisinfusionsrate behandlerabhängig definiert. Im Vergleich der über den gesamten Zeitraum verabreichten Gesamtinfusionsmenge pro kg Körpergewicht zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienpopulationen mit einer verminderten kumulativen Infusionsmenge der Responder zu beiden Optimierungszeitpunkten. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Guinot et al. [112] überein. Die Autoren beschreiben, dass Nonresponder bereits einen größeren Vorlastausgleich erfahren haben und somit auf einem anderen Punkt der Steigung der Frank-Starling-Kurve liegen. Somit ist die Vorlastkapazität bereits ausgeschöpft. Umgekehrt ist laut des Frank-Starling-Mechanismus ein geringerer Vorlaststatus mit einem deutlichen Anstieg des Schlagvolumens verbunden [113].

Zum Zeitpunkt der 1. Optimierung liegt eine signifikante Differenz der Diuresemengen vor, ohne jedoch ein klinisch signifikantes Niveau zu erreichen. Die Diurese wird multimodal beeinflusst. Somit ist die Diuresemenge daher als Prädiktor für den intravaskulären Flüssigkeitsstatus und der Flüssigkeitstherapie im perioperativen Umfeld unzuverlässig [46]. Des Weiteren muss bei einer Differenz von ca. 40 ml die klinische Relevanz und der Grad der Messungenauigkeit diskutiert werden.

Blutgasparameter In der Literatur sind keine Untersuchungen laborchemischer Parameter im Vergleich zwischen Responder zur Nonrespondern beschrieben. In dieser Untersuchung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen nach Resektionsende. Zur 1. Optimierung lag ein signifikant höherer Natriumwert der Responder vor, ohne dass hier jedoch eine klinische Signifikanz resultierte. Audimoolam et. al [96] wiederum beschreiben lediglich einen nicht signifikant höheren

Laktatwert der Nonresponder bei Patienten mit akutem Leberversagen. Entgegengesetzt beschreiben Oliveira-Costa et al. [52] einen höheren Laktatwert der Gruppe der Responder auf einen Volumenbolus (1000 ml Kristalloid) bei akutem Kreislaufversagen auf der Intensivstation.

4.3 Responderrate

In der Literatur sind unterschiedliche Responderraten nach Gabe eines Flüssigkeitsbolus beschrieben. Für leberchirurgische Eingriffe sind in der Literatur keine Angaben zu Responderaten zum Zeitpunkt nach Abschluss der Resektion beschrieben. Toscani et al. [67] beschrieben in einer Metaanalyse eine Responderate von 54,4% (95% KI 46,9 – 62,7) auf einen Volumenbolus (< 500 ml) und 57,2% (95% KI 52,9 - 61,0) auf einen Volumenbolus (500 ml). Im Rahmen eines Reviews lagen hier keine einheitlichen Definitionen einer Response vor. Die Ergebnisse sind jedoch vergleichbar mit der Responderrate der hier vorliegenden Untersuchung mit 43% Response zum Zeitpunkt der 1. Optimierung und 58% Response zum Zeitpunkt der 2. Optimierung. Ähnlich beschrieben Lee et al. [114] eine Responderrate ($\Delta\text{SVI} > 10\%$) von 55% auf einen Volumenbolus (7 ml/kg kolloidale Infusionslösung) bei neurochirurgischen Eingriffen. 2018 beschrieben Messina et al. [36] in einer Metaanalyse mit insgesamt 1436 Patienten aus 35 Studien eine Responderrate auf eine Flüssigkeitsbolus von 57,7%. Deutlich geringer im Vergleich zu den hier vorliegenden Ergebnissen wiederum beschrieben Solus-Biguenet et al. [115] ein Responderrate von 24% auf einen Volumenbolus mit 250 ml kolloidaler Infusionslösung ($\Delta\text{SVI} > 10\%$).

4.4 Hämodynamische Parameter

Die Werte *vor Trial* des SVI zeigten in dieser Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Nonrespondern zu beiden Optimierungszeitpunkten, jedoch keine signifikanten Differenzen nach Volumenintervention (*nach Trial*). Der SVI stieg bei beiden Optimierungszeitpunkten signifikant in der Gruppe der Responder an. Ähnliches beschrieben Solus-Biguenet et al. [115] 2006 in einer Studie mit 8 Patienten mit rechtsseitiger Hemihepatektomie, welche intraoperativ bei Absinken des systolischen Blutdruckes oder der Herzfrequenz (> 20% des Ausgangswertes) einen kolloidalen

Volumenbolus (250 ml) über 10-15 Minuten infundiert erhielten. Die Autoren definierten eine Response als einen SVI-Anstieg $> 10\%$ und beschrieben eine signifikante Differenz der Baseline SVI-Werte zwischen Respondern und Nonrespondern [34 (7) versus 43 (6), $p < 0,05$] [Mittelwert (Standardabweichung)]. Außerdem beschrieben die Autoren ebenfalls innerhalb der Gruppe der Responder einen signifikanten Anstieg des SVI nach Bolusgabe. Komparativ zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich in der zitierten Studie [115] ein Angleichen des SVI-Niveaus nach Trial der Responder [43 (6)] an den Baselinewert der Gruppe der Nonresponder [44 (8)].

Vergleichend beschrieben auch Wu et al. [95] einen signifikant niedrigeren Baseline SVI der Responder ($\Delta\text{SVI} > 15\%$) als der Nonresponder [36 (33 - 45) versus 45 (40 - 51), $p < 0,01$], [Median (IQR)] bei Leberlebendspendeempfängern aufgrund von Leberzirrhose. Die Autoren zeigten einen signifikanten Anstieg des SVI der Responder nach Gabe eines kristallinen Flüssigkeitsbolus (10 ml/kg Körpergewicht) nach Narkoseinduktion vor Beginn der operativen Maßnahmen. Des Weiteren zeigten sie einen Anstieg der SVI-Werte der Gruppe der Responder post interventionem auf das Niveau des Baselinewertes der Nonresponder.

Des Weiteren stieg in dieser Untersuchung der CI zu beiden Optimierungszeitpunkten signifikant zum Wert *vor Trial* in der Population der Responder an. Vergleichend induzierte Wu et al. [95] in der Gruppe der Responder einen signifikanten Anstieg des CI [3,12 (+/- 0.71) auf 3.76 (+/- 0.91), $p < 0,05$] nach Gabe eines Flüssigkeitsbolus. Des Weiteren beschrieben die Autoren einen signifikanten Anstieg des MAD [75 (62 - 81) auf 77 (69- 89), $p < 0,05$] und des ZVDs [3 (1 - 5) auf 5 (3 - 7), $p < 0,05$] sowie einen signifikanten Abfall des SVRI. Ergänzend führte in der Gruppe der Nonresponder der Bolus zu keiner signifikanten Änderung des MAD, CI oder SVRI. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, mit einem signifikanten Abfall des SVR in der Studienpopulation der Responder zu beiden Zeitpunkten.

In einer Untersuchung mit 38 Patienten beschrieben Monnet et al. [116] einen Anstieg der FTc sowohl der Responder als auch Nonresponder als Reaktion auf einen Flüssigkeitsbolus (500 ml NaCl über 10 min). Die FTc vor der Volumenexpansion war bei Respondern signifikant niedriger als bei Nicht-Respondern [116]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie, bei der ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Werte *vor Trial* der FTc zu beiden Optimierungszeitpunkten mit einer signifikant höheren FTc jeweils der

Nonresponder vorlag. Im Gegensatz hierzu beschrieben Guinot et al. [112] in einer Untersuchung mit 90 Patienten und einer Responderrate von 59% ($\Delta SV > 15\%$ nach 500 ml kristallinem Bolus) keine signifikanten Unterschiede sowie Entwicklungen der FTc-Werte zwischen den Studienpopulationen. Diese Befunde stehen im Einklang mit zahlreichen klinischen Studien, die zeigen, dass statische Marker der Vorlast (Fülldruck, enddiastolische linksventrikuläre Druck) die hämodynamische Reaktion auf Flüssigkeitsinfusionen nicht vorhersagen können [72, 116].

4.5 Prädiktion

In der Literatur sind verschiedene sich auf den Frank-Starling-Mechanismus und dessen Interpretation der Kurvensteigung beziehende dynamischen Indizes zur Prädiktion von Volumenreagibilität beschrieben. So wird die Wechselwirkung des Schlagvolumens des Herzens und des Puls-Drucks zur Respiration klinisch objektivierbar durch die dynamischen Vorlastparameter (SVV und PPV) abgebildet. Es wurde gezeigt, dass eine höhere Variabilität der dynamischen Vorlastparameter mit einem Anstieg des kardialen Schlagvolumens nach Vorlasterhöhung durch einen Volumenbolus assoziiert ist. Somit stellt eine hohe Variabilität einen Prädiktor für eine Response dar [117].

So beschrieben Ferrario et al. [118] bei leberchirurgischen Patienten einen Cut-off der PPV von 14% zur Prädiktion einer Response ($\Delta CO > 10\%$ mittels PiCCO-Monitor erhoben) nach Volumenbolusgabe (100 ml). Auch Vos et al. [105] untersuchten bei Patienten mit Hemihepatektomien eine Response ($\Delta CI > 20\%$ mittels FloTrac-Vigileo-Monitor erhoben) auf einen Volumenbolus (15 ml/kg über 30 min). Die Autoren beschrieben einen vergleichbaren Schwellenwert der PVV von 14% und SVV von 16% mit einer Sensitivität von 83/58% und Spezifität von 56/91%. Die AUC der PPV war 0,73 (95% Konfidenzintervall (KI): 0,54–0,92, $p < 0,05$) und der SVV 0,72 (95%: 0,53–0,91, $p < 0,05$).

Als beatmungsunabhängigen Parameter beschrieben Su et al. [108] in einer Untersuchung bei Leberlebenspendenoperationen die FTc als Prädiktor für den Vorlaststatus. Die Autoren definierten einen Cut-off der FTc von 340 ms als einen optimalen Prädiktor für eine positive Response (ROC 0,9), welche die Autoren als $\Delta SV > 15\%$ nach Gabe von 500 ml kolloidaler Lösung definierten. In dieser Untersuchung waren die medianen FTc-Werte der Responder sowohl zur 1. als auch 2. Optimierung kleiner (337 und 304 ms) und die FTc-Werte der

Nonresponder mit 359 und 342 ms größer als die durch Su definierten 340 ms. Jedoch wurden in dieser Arbeit die dynamischen Parameter des Ösophagusdopplers, wie z.B. die FTc, als direkt flussabhängig gewertet und deswegen nicht in die Regressionsanalyse mit einbezogen.

In der Literatur sind wiederum keine klinischen Prädiktoren für eine Response auf einen Flüssigkeitsbolus beschrieben. Mithilfe der binär-logistischen Regression wurden in dieser Untersuchung klinische Prädiktoren für eine positive Response auf einen Flüssigkeitsbolus gesucht.

Hier zeigt sich in der multivariablen Regression eine erhöhte Gesamtinfusionsmenge als negativen Prädiktor zum Zeitpunkt der 1. Optimierung ($p = 0,011$). In der Literatur vermuten Guinot et al. [112], dass die Gruppe der Nonresponder bereits einen größeren Vorlastausgleich vor der Volumenchallenge erfahren hat und sich somit auf einem flacheren Punkt der Frank-Starling-Kurve befindet. Jedoch ist hier die klinische Relevanz bei einer Differenz der kumulativen Infusionsmenge von ca. von 150 ml Volumen als kritisch zu betrachten.

Zum Zeitpunkt der 2. Optimierung zeigt sich in der univariaten Regression die Gabe von Transfusionsprodukten als negativer Prädiktor ($p = 0,045$) für eine Response, ohne jedoch in der multiplen Regression noch ein signifikantes Niveau zu erreichen ($p = 0,175$).

4.6 Limitationen

Zur vorliegenden Arbeit sind relevante Limitationen anzuführen. Zunächst ist die Fragestellung zu dieser Arbeit erst nach Studienkonzeption und -durchführung der Primärstudie entstanden. Die hier vorliegenden Ergebnisse wurden somit ausschließlich retrospektiv erhoben. Die Untersuchung des Kollektivs dieser Arbeit ist deshalb rein explorativer Natur. Ein Einfluss der kurzzeitigen Physostigmin-Applikation auf die Ergebnisse dieser Arbeit konnte statistisch jedoch ausgeschlossen werden. Die Verwendung eines Algorithmus zur intraoperativen Volumentherapie erlaubt eine größtmögliche Vergleichbarkeit innerhalb der Studienpopulation. Das Studienpersonal, welches die intraoperative Datenerhebung durchführte, wurde entsprechend vor ihrem Einsatz geschult. Aufgrund der langen Studienlaufzeit war ein wechselndes Studienpersonal involviert, weswegen eine gewisse Anzahl Verfahrensfehler existieren. Somit wurden für diese

Untersuchung Patienten infolge von Ausschlusskriterien (in Abschnitt 2.2.2) ausgeschlossen, sodass nur eine Subgruppe mit reduzierter Fallzahl der PHYDELIO-Studie betrachtet wurde. Diese Einschränkung kann die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse limitieren. Gruppenunterschiede könnten bei größeren Populationen ausgeprägter sein als bei kleineren Populationen. Des Weiteren war im Prüfplan der PHYDELIO-Studie keine definierte Basisinfusionsrate vorgesehen, sodass diese durch den jeweiligen betreuenden Anästhesisten festgelegt wurde und somit differieren konnte. Wiederum erfolgte während der Leberresektion ausschließlich ein restriktives Volumenmanagement. Eine einheitliche Definition eines restriktiven Volumenmanagements lag aber nicht vor. Zusätzlich als limitierend anzusehen wurden in der PHYDELIO-Studie keine beatmungsabhängigen Parameter erhoben, sodass keine Veränderungen der Pulskonturanalysen oder Änderungen der arteriellen Kurvenform zur Prädiktion der Volumenreagibilität analysiert werden konnten. Insgesamt hatte diese Untersuchung im Vergleich zu anderen Studien bei Leberteilektomie eine großes Patientenkollektiv. Des Weiteren wurden im Vergleich zu anderen leberchirurgischen Studien viele Parameter erhoben, die alle in die Regression einbezogen werden konnten und eine breit gefächerte Analyse ermöglichten.

4.7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich beim Vergleich von Respondern und Nonresponder auf eine Volumenbolus bei restriktivem Volumenmanagement eine geringere kumulative Volumenmenge der Responder identifizieren. Die Subpopulation der Nonresponder hatte bereits einen größeren Vorlastausgleich vor der Volumenchallenge erfahren, sodass sie sich auf einem anderen Punkt der Frank-Starling-Kurve befand. Weitere klinisch relevante Unterschiede in den untersuchten prä- und intraoperativen Parametern ließen sich nicht identifizieren. Während nach Narkoseinduktion die kumulative Volumenmenge einen positiven Prädiktor für eine Response auf einen Volumenbolus darstellte, war kein klinisch relevanter Prädiktor nach Resektionsende nachweisbar. Dies motiviert die Fragestellung nach der klinisch relevanten Volumenmenge für zukünftige Arbeiten.

Literaturverzeichnis

- [1] TG Weiser, AB Haynes, G Molina, SR Lipsitz, MM Esquivel, T Uribe-Leitz, R Fu, T Azad, TE Chao, WR Berry, and AA Gawande. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(3):201–209, 2016.
- [2] Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2018. Technical Report 0, Statistisches Bundesamt, 2019.
- [3] MPW Grocott, MG Mythen, and TJ Gan. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. *Anesthesia & Analgesia*, 100(4):1093–1106, 2005.
- [4] WC Shoemaker. Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High- Risk Surgical Patients. *Chest*, 102:208–15, 1992.
- [5] M Doherty and DJ Buggy. Intraoperative fluids: how much is too much? *British Journal of Anaesthesia*, 109(1):69–79, 2012.
- [6] M Walsh, PJ Devereaux, AX Garg, A Kurz, A Turan, RN Rodseth, J Cywinski, L Thabane, and DI Sessler. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 119(3):507–515, 2013.
- [7] SR Walsh, T Tang, S Bass, and ME Gaunt. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 62(3):466–470, 2007.
- [8] SE Noblett, CP Snowden, BK Shenton, and AF Horgan. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *British Journal of Surgery*, 93(9):1069–1076, 2006.
- [9] TJ Gan, A Soppitt, M Maroof, H El-Moalem, KM Robertson, E Moretti, P Dwane, and PSA Glass. Goal-directed Intraoperative Fluid Administration Reduces Length of Hospital Stay after Major Surgery. *Anesthesiology*, 97(4):820–826, 2002.
- [10] S Sinclair, S James, and M Singer. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ*, 315(7113):909–912, 1997.
- [11] MG Mythen. Perioperative Plasma Volume Expansion Reduces the Incidence of Gut Mucosal Hypoperfusion During Cardiac Surgery. *Archives of Surgery*, 130(4):423, 1995.
- [12] DL Reich, E Bennett-Guerrero, CA Bodian, S Hossain, W Winfree, and M Krol. Intraoperative Tachycardia and Hypertension Are Independently Associated with Adverse Outcome in Noncardiac Surgery of Long Duration. *Anesthesia & Analgesia*, 95(2):273–277, 2002.

- [13] B Brandstrup, H Tønnesen, Beier-Holgersen, E Hjortsø, H Ørding, K Lindorff-Larsen, MS Rasmussen, C Lanng, L Wallin, LH Iversen, CS Gramkow, M Okholm, T Blemmer, PE Svendsen, HH Rottensten, B Thage, J Riis, IS Jeppesen, D Teilum, AM Christensen, B Graungaard, and F Pott. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. *Annals of Surgery*, 238(5):641–648, 2003.
- [14] HG Wakeling, MR McFall, CS Jenkins, WGA Woods, WFA Miles, GR Barclay, and SC Fleming. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 95(5):634–642, 2005.
- [15] DH Conway, R Mayall, MS Abdul-Latif, S Gilligan, and C Tackaberry. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery*. *Anaesthesia*, 57(9):845–849, 2002.
- [16] C Hamilton-Davies, MG Mythen, JB Salmon, D Jacobson, A Shukla, and AR Webb. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Medicine*, 23(3):276–281, 1997.
- [17] U Wittkowski, C Spies, M Sander, J Erb, A Feldheiser, and C von Heymann. Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Der Anaesthetist*, 58(8):764–786, 2009.
- [18] WC Shoemaker, PL Appel, and R Bland. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *The American Journal of Surgery*, 146(1):43–50, 1983.
- [19] H Kehlet and M Bundgaard-Nielsen. Goal-directed perioperative fluid management: why, when, and how? *Anesthesiology*, 110(3):453–455, 2009.
- [20] SM Abbas and AG Hill. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 63(1):44–51, 2007.
- [21] NH Waldron, TE Miller, and TJ Gan. Perioperative Goal-Directed Therapy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(6):1635–1641, 2014.
- [22] M Cecconi, C Corredor, N Arulkumaran, G Abuella, J Ball, RM Grounds, MA Hamilton, and A Rhodes. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care*, 17(2):209, 2012.
- [23] MR Lopes, MA Oliveira, V Pereira, J Lemson, JOC Auler, and F Michard. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical Care*, 11(5):R100, 2007.
- [24] H Price, S Deutsch, ED Marshall, GW Stephen, MG Behar, and GR Neufeld. Hemodynamic and Metabolic Effects of Hemorrhage in Man, with Particular Reference to the Splanchnic Circulation. *Circulation Research*, XVIII(5):469–474, 1966.

- [25] MG Mythen and AR Webb. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Medicine*, 20(2): 99–104, 1994.
- [26] MG Iregui, D Prentice, G Sherman, L Schallom, C Sona, and MH Kollef. Physicians' estimates of cardiac index and intravascular volume based on clinical assessment versus transesophageal Doppler measurements obtained by critical care nurses. *American Journal of Critical Care*, 12(4):336–342, 2003.
- [27] A Meregalli, RP Oliveira, and G Friedman. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical care (London, England)*, 8(2):R60–R65, 2004.
- [28] M Bundgaard-Nielsen, N. H. Secher, and H Kehlet. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy - a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(7):843–851, 2009.
- [29] PM Dark and M Singer. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Medicine*, 30(11): 2060–2066, 2004.
- [30] JA Alhashemi, M Cecconi, G della Rocca, M Cannesson, and CK Hofer. Minimally Invasive Monitoring of Cardiac Output in the Cardiac Surgery Intensive Care Unit. *Current Heart Failure Reports*, 7(3):116–124, 2010.
- [31] MPW Grocott, A Dushianthan, MA Hamilton, MG Mythen, DA Harrison, and K Rowan. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review † †This review is an abridged version of a Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews 2. *British Journal of Anaesthesia*, 111(4):535–548, 2013.
- [32] TD Phan, H Ismail, AG Heriot, and KM Ho. Improving Perioperative Outcomes: Fluid Optimization with the Esophageal Doppler Monitor, a Metaanalysis and Review. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(6):935–941, 2008.
- [33] M Singer. Oesophageal Doppler. *Current Opinion in Critical Care*, 15(3):244–248, 2009.
- [34] KB Laupland and CJ Bands. Utility of Esophageal Doppler as a Minimally Invasive Hemodynamic Monitor: A Review. *Survey of Anesthesiology*, 47(1):55–56, 2003.
- [35] M Kuper, SJ Gold, C Callow, T Quraishi, S King, A Mulreany, M Bianchi, and DH Conway. Intraoperative fluid management guided by oesophageal Doppler monitoring. *BMJ*, 342(may24 3):d3016–d3016, 2011.
- [36] A Messina, C Pelaia, A Bruni, E Garofalo, E Bonicolini, F Longhini, E Dellara, L Saderi, S Romagnoli, G Sotgiu, M Cecconi, and P Navalesi. Fluid Challenge During Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 127(6):1353–1364, 2018.
- [37] X Monnet, PE Marik, and JL Teboul. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 42 (12):1935–1947, 2016.

- [38] JI Alvarado Sánchez, WF Amaya Zúñiga, and MI Monge García. Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness. *Journal of Intensive Care Medicine*, 33(4):227–240, 2018.
- [39] DN Lobo, KA Bostock, KR Neal, AC Perkins, BJ Rowlands, and SP Allison. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 360 North(9346):1699–1700 2p, 2002.
- [40] KK Varadhan and DN Lobo. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(04):488–498, 2010.
- [41] DN Lobo, DAL Macafee, and SP Allison. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(3): 439–455, 2006.
- [42] K Holte, NE Sharrock, and H Kehlet. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British Journal of Anaesthesia*, 89(4):622–632, 2002.
- [43] K Holte and H Kehlet. Fluid Therapy and Surgical Outcomes in Elective Surgery: A Need for Reassessment in Fast-Track Surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 202(6):971–989, 2006.
- [44] K Holte, B Klarskov, DS Christensen, C Lund, KG Nielsen, P Bie, and H Kehlet. Liberal Versus Restrictive Fluid Administration to Improve Recovery After Laparoscopic Cholecystectomy. *Annals of Surgery*, 240(5):892–899, 2004.
- [45] D Chappell, M Jacob, K Hofmann-Kiefer, Conzen, and M Rehm. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*, 109(4):723–740, 2008.
- [46] AW Voldby and B Brandstrup. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *Journal of Intensive Care*, 4(1):27, 2016.
- [47] J Benes, M Kirov, V Kuzkov, M Lainscak, Z Molnar, G Voga, and X Monnet. Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *BioMed Research International*, 2015:1–14, 2015.
- [48] M Sander, E Schneck, and M Habicher. Management of perioperative volume therapy - Monitoring and pitfalls. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2020.
- [49] G Marx. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Technical report, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin, 2014.
- [50] Z Zhang, B Lu, X Sheng, and N Jin. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Anesthesia*, 25 (6):904–916, 2011.
- [51] X Yang and B Du. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 18(6): 650, 2014.
- [52] CD Oliveira-Costa, G Friedman, SRR Vieira, and L Fialkow. Pulse pressure variation and prediction of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. *Clinics*, 67(7):773–778, 2012.

- [53] CK Hofer and M Cannesson. Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 49(2):59–65, 2011.
- [54] B Lansdorp, J Lemson, MJAM van Putten, A de Keijzer, JG van der Hoeven, and P Pickkers. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*, 108(3):395–401, 2012.
- [55] DP De Backer, S Heenen, M Piagnerelli, M Koch, and JL Vincent. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31(4):517–523, 2005.
- [56] M Cannesson, Y Le Manach, CK Hofer, JP Goarin, JJ Lehot, B Vallet, and B Tavernier. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness. *Anesthesiology*, 115(2):231–241, 2011.
- [57] PE Marik and J Lemson. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *British Journal of Anaesthesia*, 112(4):617–620, 2014.
- [58] PE Marik, X Monnet, and JL Teboul. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care*, 1(1):1–9, 2011.
- [59] E Long, E Oakley, T Duke, and FE Babl. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness. *SHOCK*, 47(5):550–559, 2017.
- [60] A Vieillard-Baron, B Evrard, X Repessé, J Maizel, C Jacob, M Goudelin, C Charron, G Prat, M Slama, G Geri, and P Vignon. Limited value of end-expiratory inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness impact of intra-abdominal pressure. *Intensive Care Medicine*, 44(2):197–203, 2018.
- [61] M Jozwiak, X Monnet, and JL Teboul. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Annals of Translational Medicine*, 6(18):352–352, 2018.
- [62] X Monnet, PE Marik, and JL Teboul. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of Intensive Care*, 6(1):111, 2016.
- [63] X Monnet and JL Teboul. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Annals of Intensive Care*, 8(1), 2018.
- [64] J Zatlo Ukal, R Pradl, J Kletecka, T Skalicky, V Lis Ka, and J Benes. Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: A randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiologica*, 83(10):1051–1060, 2017.
- [65] TGV Cherpanath, A Hirsch, BF Geerts, WK Lagrand, MM Leeflang, MJ Schultz, and ABJ Groeneveld. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising. *Critical Care Medicine*, 44(5):981–991, 2016.
- [66] JL Vincent and MH Weil. Fluid challenge revisited. *Critical Care Medicine*, 34(5):1333–1337, 2006.
- [67] L Toscani, HD Aya, D Antonakaki, D Bastoni, X Watson, N Arulkumaran, A Rhodes, and M Cecconi. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 21(1):1–12, 2017.

- [68] VA Bennett and M Cecconi. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. *Indian Journal of Anaesthesia*, 61(8):614, 2017.
- [69] M Cecconi, AK Parsons, and A Rhodes. What is a fluid challenge? *Current Opinion in Critical Care*, 17(3):290–295, 2011.
- [70] SW Patterson and EH Starling. On the Mechanical Factors Which Determine the Output of the Ventricles. *The Journal of Physiology*, 48(5)(5):357–379, 1914.
- [71] L Eyre and A Breen. Optimal volaemic status and predicting fluid responsiveness. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 10(2):59–62, 2010.
- [72] F Michard and JL Teboul. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. *Chest*, 121(6):2000–2008, 2002.
- [73] L Guerin, X Monnet, and JL Teboul. Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 27(2):177–185, 2013.
- [74] M Cecconi, CK Hofer, JL Teboul, V Pettila, E Wilkman, Z Molnar, G Della Rocca, C Aldecoa, A Artigas, S Jog, M Sander, C Spies, JY Lefrant, and DP De Backer. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intensive Care Medicine*, 41(9):1529–1537, 2015.
- [75] HD Aya, A Rhodes, I Chis Ster, N Fletcher, RM Grounds, and M Cecconi. Hemodynamic Effect of Different Doses of Fluids for a Fluid Challenge. *Critical Care Medicine*, 45(2):e161–e168, 2017.
- [76] RG Small and RE Witt. Major and Minor Surgery. *JAMA*, 191(3):180–182, 1965.
- [77] I Ubink, JMJ Jongen, MW Nijkamp, EFJ Meijer, TT Vellinga, R van Hillegersberg, IQ Molenaar, IHM Borel Rinkes, and J Hagendoorn. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clinical Colorectal Cancer*, 15(4):e193–e198, 2016.
- [78] S Herz, G Puhl, C Spies, D Jörres, P Neuhaus, and C von Heymann. Perioperatives anästhesiologisches Management bei ausgedehnten Leberteileresektionen. *Der Anaesthesist*, 60(2):103–117, 2011.
- [79] RJ Aragon and NL Solomon. Techniques of hepatic resection. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(1):28–40, 2012.
- [80] SM Strasberg. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: A review of the Brisbane 2000 system. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 12(5):351–355, 2005.
- [81] M Birth, T.H Ittel, P.L Pereira, and P Hildebrand. Klassifikation und Technik der Leberresektion. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*, pages 156–165, 2011.
- [82] X Ye, K Ni, X Zhou, K Xie, and X Hong. Laparoscopic versus open left hemihepatectomy for hepatolithiasis. *Journal of Surgical Research*, 199(2):402–406, 2015.

- [83] EM Dunki-Jacobs, P Philips, CR Scoggins, KM McMasters, and RCG Martin. Stroke Volume Variation in Hepatic Resection: A Replacement for Standard Central Venous Pressure Monitoring. *Annals of Surgical Oncology*, 21(2):473–478, 2014.
- [84] J Melendez, V Arslan, M Fischer, D Wuest, WR Jarnagin, Y Fong, and LH Blumgart. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: Blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *Journal of the American College of Surgeons*, 187(6):620–625, 1998.
- [85] RM Jones, CE Moulton, and KJ Hardy. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *British Journal of Surgery*, 85(8):1058–1060, 1998.
- [86] V Smyrniotis, G Kostopanagiotou, K Theodoraki, D Tsantoulas, and JC Contis. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *The American Journal of Surgery*, 187(3):398–402, 2004.
- [87] C Correa-Gallego, KS Tan, V Arslan-Carlon, M Gonen, SC Denis, L Langdon-Embry, F Grant, TP Kingham, RP DeMatteo, MJ Allen, MI D’Angelica, WR Jarnagin, and M Fischer. Goal-Directed Fluid Therapy Using Stroke Volume Variation for Resuscitation after Low Central Venous Pressure-Assisted Liver Resection: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(2):591–601, 2015.
- [88] L Weinberg, L MacKley, A Ho, S McGuigan, D Ianno, M Yui, J Banting, V Muralidharan, CO Tan, M Nikfarjam, and C Christophi. Impact of a goal directed fluid therapy algorithm on postoperative morbidity in patients undergoing open right hepatectomy: A single centre retrospective observational study. *BMC Anesthesiology*, 19(1):1–13, 2019.
- [89] KA Yassen, OA El Sharkawy, NiA Fayed, HS Abd Elhafez, EK Refaat, AEM Ibraheem, WR Mahdy, and WS Mourad. Transoesophageal Doppler compared to central venous pressure for perioperative hemodynamic monitoring and fluid guidance in liver resection. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 7(4):378, 2013.
- [90] A Shadenok, C Spies, C Knaak, M Mertens, J Wiebach, K Kunzmann, A Feldheiser, J Pratschke, O Mu, EW Ely, V Kipping, M Fabian, W Abels, F Borchers, Levent Akyu, KD Wernecke, DK Menon, and SK Piper. Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery A double-blinded randomised controlled trial “. *Eur J Anaesthesiol*, 38:1–14, 2021.
- [91] C Spies. Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit Kurzbezeichnung : PHYDELIO Protokoll. Technical report, Charité Virchow Klinikum, 2011.
- [92] MA Turner. Doppler-based Hemodynamic Monitoring. *AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care*, 14(2):220–231, 2003.
- [93] GD Lowe, BM Chamberlain, EJP Rgn, and RJ Willshire. Oesophageal Doppler Monitor (ODM) guided individualised goal directed fluid management (iGDFM) in surgery - a technical review. *Deltex Medical*, 9051-3014(4):1–12, 2010.
- [94] A Feldheiser, P Conroy, T Bonomo, B Cox, TR Garces, and C Spies. Development and Feasibility Study of an Algorithm for Intraoperative Goal-Directed Haemodynamic

- Management in Noncardiac Surgery. *Journal of International Medical Research*, 40(4): 1227–1241, 2012.
- [95] CY Wu, YJ Cheng, YJ Liu, TT Wu, CT Chien, and KC Chan. Predicting stroke volume and arterial pressure fluid responsiveness in liver cirrhosis patients using dynamic preload variables. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(9):645–652, 2016.
- [96] VK Audimoolam, MJW McPhail, C Willars, W Bernal, JA Wendon, M Cecconi, and G Auzinger. Predicting Fluid Responsiveness in Acute Liver Failure. *Anesthesia & Analgesia*, 124(2):480–486, 2017.
- [97] HD Aya, IC Ster, N Fletcher, RM Grounds, A Rhodes, and M Cecconi. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge. *Critical Care Medicine*, 44(5):880–891, 2016.
- [98] DR Alves and R Ribeiros. Does fasting influence preload responsiveness in ASA 1 and 2 volunteers? *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 67(2):172–179, 2017.
- [99] M Jacob, D Chappell, P Conzen, U Finsterer, and M Rehm. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(4):522–529, 2008.
- [100] O Yoshino, MV Perini, C Christophi, and L Weinberg. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 16(5):458–469, oct 2017.
- [101] CA Maurer, M Walensi, SA Käser, BM Künzli, R Lötscher, and A Zuse. Liver resections can be performed safely without Pringle maneuver: A prospective study. *World Journal of Hepatology*, 8(24):1038–1046, 2016.
- [102] G Zimmitti, J Soliz, TA Aloia, V Gottumukkala, JP Cata, CWD Tzeng, and JN Vauthey. Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 23(3):1003–1011, 2016.
- [103] A Goldmann, C Höehne, GA Fritz, J Unger, O Ahlers, I Nachtigall, and W Boemke. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Medical Science Monitor*, 14(9):445–452, 2008.
- [104] M von der Forst, S Weiterer, M Dietrich, M Loos, C Lichtenstern, MA Weigand, and BH Siegler. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement bei großen viszeralchirurgischen Eingriffen. *Der Anaesthetist*, 70(2):127–143, feb 2021.
- [105] JJ Vos, AF Kalmar, HGD Hendriks, J Bakker, and TWL Scheeren. The effect of fluid resuscitation on the effective circulating volume in patients undergoing liver surgery: a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(1):73–80, 2018.
- [106] A Feldheiser, V Pavlova, T Bonomo, A Jones, C Fotopoulou, J Sehouli, KD Wernecke, and C Spies. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British Journal of Anaesthesia*, 110(2):231–240, 2013.

- [107] J L’Hermite, L Muller, P Cuviron, PJ Bousquet, JY Lefrant, JE de La Coussaye, and J Ripart. Stroke volume optimization after anaesthetic induction: An open randomized controlled trial comparing 0.9% NaCl versus 6% hydroxyethyl starch 130/0.4. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, 32(10):e121–e127, 2013.
- [108] BC Su, CF Luo, WY Chang, WC Lee, and CC Lin. Corrected flow time is a good indicator for preload responsiveness during living donor liver donation. *Transplantation Proceedings*, 46(3):672–674, 2014.
- [109] S Choi. Fluid management in living donor hepatectomy: Recent issues and perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 21(45):12757, 2015.
- [110] L Weinberg, D Ianno, L Churilov, Mcguigan, L Mackley, J Banting, SH Shen, B Riedel, M Nikfarjam, and C Christophi. Goal directed fluid therapy for major liver resection: A multicentre randomized controlled trial. *Annals of Medicine and Surgery*, 45(July): 45–53, 2019.
- [111] N Lekerika, RM Gutiérrez Rico, J Arco Vázquez, L Prieto Molano, E Arana-Arri, L Martínez Indart, A Martínez Ruiz, and J Ortiz de Urbina López. Predicting Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation: Effects on Intraoperative Blood Transfusion and Postoperative Complications. *Transplantation Proceedings*, 46(9):3087–3091, 2014.
- [112] PG Guinot, B de Broca, O Abou-Arab, M Diouf, L Badoux, E Bernard, E Lorne, and H Dupont. Ability of stroke volume variation measured by oesophageal Doppler monitoring to predict fluid responsiveness during surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 110(1):28–33, 2013.
- [113] PG Guinot, J Marc, B de Broca, T Archange, S Bar, O Abou-Arab, H Dupont, MO Fischer, and E Lorne. The predictability of dynamic preload indices depends on the volume of fluid challenge. *Medicine*, 97(42):e12848, 2018.
- [114] JH Lee, JT Kim, SZ Yoon, YJ Lim, Y Jeon, JH Bahk, and CS Kim. Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3):343–348, 2007.
- [115] H Solus-Biguenet, M Fleyfel, B Tavernier, E Kipnis, J Onimus, E Robin, G Lebuffe, C Decoene, FR Pruvot, and B Vallet. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery † ‡. *British Journal of Anaesthesia*, 97(6):808–816, 2006.
- [116] X Monnet, M Rienzo, D Osman, N Anguel, C Richard, MR Pinsky, and JL Teboul. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 31(9):1195–1201, 2005.
- [117] A Feldheiser. Habilitationsschrift: Intraoperative hämodynamische Optimierung innerhalb eines Ziel-gerichteten Algorithmus. *Charité - Universitätsmedizin Berlin*, 2015.
- [118] M Ferrario, S Pala, F Aletti, N Toschi, A Canichella, M Guerrisi, F Coniglione, G Baselli, and M Dauri. Fluid responsiveness in liver surgery: comparisons of different indices and approaches. *Journal of Computational Surgery*, 1(1):6, 2014.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Katharina Harder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Response versus Nonresponse auf einen Volumenbolus bei restriktivem Volumenmanagement bei Leberchirurgie im Rahmen der PHYDELIO-Studie“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich herzlichst Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des Themas, die langjährige Unterstützung im Arbeitsprozess sowie für die stetige Hilfsbereitschaft und die Möglichkeit der Diskussion verschiedener Fragen in zahlreichen Doktorandentreffen danken. Außerdem gebührt Frau Prof. Dr. med. Spies mein Dank für die Möglichkeit des Mitwirkens als Doktorandin im Rahmen der PHYDELIO-Studie in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. med. Valesca Kipping für die langjährige, intensive Betreuung der Arbeit, das stetige kritische Auseinandersetzen mit Problemen, die vielen positiven und konstruktiven Ratschläge und die Hilfestellung seit Beginn der Datenerhebung.

Des Weiteren danke ich zudem Frau Dr. medic. Kathrin Scholtz für die ausführliche organisatorische Studienbetreuung und die stetige Ansprechbarkeit bei Fragen zur klinischen Prüfung.

Dankbar bin ich außerdem Frau Dr. rer. nat. Sophie Piper vom Biometrischen Institut der Charité, die mich in komplexen statistischen Fragestellungen ausführlich und stets freundlich beraten hat.

Zudem danke ich den anderen an der PHYDELIO-Studie beteiligten Doktoranden für die jahrelange Zusammenarbeit, das gemeinsame Durchhaltevermögen und die gegenseitige Motivation sowie gute Teamfähigkeit. Außerdem möchte ich dem ärztlichen und pflegerischen Personal der chirurgischen und anästhesiologischen Universitätskliniken der Charité Campus Virchow-Klinikum danken.

Besonders gilt meine Dankbarkeit meinen Eltern und meiner Schwester, die mich stets bei meinen Vorhaben unterstützt und mich während der gesamten Durchführung der Arbeit inspiriert, begleitet und motiviert haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund für die ausdauernde Unterstützung und das Überwinden der vielen großen und kleinen technischen Hürden bedanken.