

Aus der Klinik für Anästhesiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler

Volumentherapie mit Albumin oder Hydroxyethylstärke bei Patienten mit radikaler Zystektomie

Eine vergleichende Analyse der Hämodynamik mit Hilfe eines differenzierten
invasiven hämodynamischen Monitorings (Vigileo[®])

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Juliana Büßecker
Heidelberg
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

| | |
|-------------------------------------|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. M. Rehm |
| Mitberichterstatter: | Priv. Doz. Dr. M. Kleen Prof. Dr. A. Karl Priv. Doz. Dr. A. Habicht |
| Mitbetreuung durch den Mitarbeiter: | Dr. med. T. Kammerer |
| Dekan: | Prof. Dr. med. dent. R. Hickel |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 10.03.2016 |

Für Laura, Felix und meine Eltern

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Einführung in das Thema | 2 |
| 2.1 Zystektomie mit Anlage einer Neoblase oder eines Ileumconduits..... | 2 |
| 2.2 Herz-Kreislaufwirksame Infusionslösungen und Medikamente..... | 3 |
| 2.2.1 Kristalloide | 3 |
| 2.2.2 Kolloide | 4 |
| 2.2.2.1 Hydroxyethylstärke (HES) | 4 |
| 2.2.2.2 Humanalbumin | 6 |
| 2.2.3 Katecholamine..... | 8 |
| 2.2.3.1 Noradrenalin | 8 |
| 2.2.3.2 Adrenalin | 8 |
| 2.2.3.3 Dobutamin | 9 |
| 2.2.3.4 Vasopressin (ADH) | 9 |
| 2.3 Hämodynamische Monitoringverfahren | 9 |
| 2.3.1 Diskontinuierliche Methoden: Pulmonalarterienkatheter (Kältebolus)..... | 10 |
| 2.3.2 Kontinuierliche Methoden: Pulskonturanalyse | 10 |
| 3. Zielsetzung der Studie | 11 |
| 4. Material und Methoden | 11 |
| 4.1 Patientenkollektiv | 11 |
| 4.2 Studiendesign | 12 |
| 4.3 Narkosetechnik und hämodynamisches Monitoring..... | 13 |
| 4.3.1 Narkosetechnik..... | 13 |
| 4.3.2 Arterielle- und Zentralvenendruck-Messung | 13 |
| 4.3.3 Vigileo [®] -Monitor und FloTrac [®] -Sensor | 15 |
| 4.3.4 Infusions- und Transfusionsalgorithmus | 17 |
| 4.4 Statistische Analyse | 18 |
| 5. Ergebnisse | 19 |
| 5.1 Demographische Daten | 19 |
| 5.2 Messzeitpunkt bei Narkoseeinleitung vor Schnitt | 20 |
| 5.2.1 Hämodynamik | 20 |
| 5.2.2 Bilanz | 24 |
| 5.2.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf | 26 |
| 5.3 Messzeitpunkt 1h nach Schnitt..... | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3.1 Hämodynamik | 28 |
| 5.3.2 Bilanz | 32 |
| 5.3.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf | 34 |
| 5.4 Messzeitpunkt 2h nach Schnitt..... | 36 |
| 5.4.1 Hämodynamik | 36 |
| 5.4.2 Bilanz | 40 |
| 5.4.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf | 42 |
| 5.5 Messzeitpunkt bei Naht am Operationsende | 44 |
| 5.5.1 Hämodynamik | 44 |
| 5.5.2 Bilanz | 48 |
| 5.5.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf | 50 |
| 5.6 Geschätzter Blutverlust versus berechneter Blutverlust | 52 |
| 5.6.1 Albumin-Gruppe | 52 |
| 5.6.2 HES-Gruppe | 53 |
| 6. Diskussion..... | 54 |
| 6.1 Hämodynamik und Ca²⁺-Werte | 54 |
| 6.2 Bilanz | 61 |
| 6.3 Katecholaminbedarf | 65 |
| 6.4 Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor | 65 |
| 6.5 Einschränkungen der Studie und Ausblick..... | 67 |
| 7. Zusammenfassung | 69 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis | 73 |
| 9. Abbildungsverzeichnis | 75 |
| 10. Tabellenverzeichnis | 76 |
| 11. Literaturverzeichnis | 78 |
| 12. Danksagung..... | 85 |

1. Einleitung

Blutverluste können über zwei verschiedene Wege ausgeglichen werden. Zum einen kann der Volumenmangel durch intravasale Flüssigkeitszufuhr kompensiert werden, wobei sowohl die Art der Infusion als auch die Menge von entscheidender Bedeutung für eine stabile Hämodynamik sind. Des Weiteren können Katecholamine zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Blutversorgung beitragen. Die Balance zwischen beiden Alternativen optimal zu realisieren ist maßgeblich für das Outcome des Patienten.

Seit jeher ist die Behandlungsstrategie von Volumenverlusten durch ständig neue Erkenntnisse im Wandel. Da Katecholamine abhängig von der Dosis zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können [80, 81, 82] wurde ab den 70er bis in die späten 90er Jahre großzügig Volumen nach dem Slogan „in doubt give volume“ verabreicht. Erst spät ist man darauf aufmerksam geworden, dass sich eine positive Flüssigkeitsbilanz auch schlecht auf das Outcome eines Patienten auswirken kann [56]. Bisher konnte man sich darauf einigen, dass beim gesunden Patienten der Blutdruckabfall bei Einleitung einer Narkose eher durch Vasodilatation als durch echte Volumenverluste bedingt ist und daher kein Volume-Loading sondern der Applikation eines Katecholamins bedarf [57]. Sind nun aber tatsächliche Volumenverluste ursächlich für die Hypotension, so müssen diese zielführend nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten ausgeglichen werden. Für die Flüssigkeits- und Volumentherapie stehen heute Kristalloide und Kolloide zu Verfügung. In den USA werden vorwiegend Kristalloide und in Europa Kolloide als Volumenersatz eingesetzt. Die Wirksamkeit von Kristalloiden im Vergleich zu Kolloiden ist nach wie vor Bestandteil vieler Studien und Diskussionen, ebenso die Frage welches der zur Verfügung stehenden Kolloide bei Bedarf verwendet werden soll. Zu verstehen ist der geografisch unterschiedliche Einsatz dieser Infusionen auch vor dem geschichtlichen Hintergrund der Entwicklung künstlicher Kolloide.

Künstliche Kolloide wie HES wurden in Europa entwickelt und dort systematisch verbessert. In den späten 90er Jahren verdrängte HES die seit 1942 eingesetzte, aber teure Alternative: Humanalbumin. Eine wesentliche Begründung hierfür stellte neben den Kosten die 1998 veröffentlichte Metaanalyse von Cochrane dar, welche eine höhere Letalität bei kritisch Kranken nach Albumin-Infusion im Vergleich zu den Kontrollgruppen beschrieb [40]. Kleinere Untersuchungen wiesen zudem Hypotensionen durch Albumingabe auf Grund der Aktivierung des Präkallikreinsystems nach [51, 59]. Aus diesen Gründen wurde eine maximal zulässige Infusionsgeschwindigkeit für Humanalbumin festgelegt und vermehrt HES genutzt. Aber auch der Einsatz dieser Infusion wird schon über Jahre kontrovers diskutiert, vor allem aufgrund der beschriebenen Nierenfunktionsstörungen bei Sepsis-Patienten nach HES-Applikation [13, 51, 53]. Bisher existieren fast ausschließlich Studien über den Einsatz von HES in der Intensivmedizin. Studien zum Vergleich von Humanalbumin mit modernem HES unter Anwendung von erweitertem

invasivem Monitoring bei großen Operationen mit relevantem Blutverlust wie der radikalen Zystektomie gibt es jedoch wenige. Dies soll nun im Rahmen dieser Arbeit vor allem im Hinblick auf die Hämodynamik differenziert untersucht werden. Des Weiteren soll der Frage nachgegangen werden in wie weit Humanalbumin eine gleichwertige oder gar bessere Alternative zu HES darstellt.

2. Einführung in das Thema

Die radikale Zystektomie ist ein Eingriff bei dem die Mortalität in den letzten zehn Jahren von 10% auf 2-3% gesenkt werden konnte [2]. Ungeachtet dessen handelt es sich noch immer um einen langwierigen Eingriff mit möglichem hohem Blutverlust. Zusätzlich besteht ein erhöhter Flüssigkeitsbedarf durch Verluste über den mehrere Stunden freiliegenden Darm. Schwierig ist auch die intraoperative Kontrolle der Diurese, da der Urin nach Eröffnung der Blase in den Bauchraum abläuft [1]. Sowohl eine Hypo- als auch eine Hypervolämie beeinträchtigen das postoperative Outcome eines Patienten [10]. Hypovolämie kann durch Hypotonie zu einer Minderperfusion und eventueller Gewebshypoxie mit Verschlechterung der Organfunktionen führen [42]. Auch Hypervolämie kann eine Vielzahl von Nebenwirkungen mit sich bringen. Beobachtet wurden: Eingeschränkte Koronarperfusion und Abnahme der kardialen Pumpfunktion [43], Abnahme der funktionellen Residualkapazität der Lunge [44], Ausbildung eines Lungenödems [43] oder Entstehung eines Ödems der Darmwand [45], verminderte Heilung von Anastomosen bis hin zu abdominellem Kompartmentsyndrom als Komplikation [46, 47]. Daher sind die Wahl des Flüssigkeits- sowie Volumenersatzmittels und deren korrekter Einsatz zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik aus anästhesiologischer Sicht die eigentliche Herausforderung bei einer Operation wie dieser.

2.1 Zystektomie mit Anlage einer Neoblase oder eines Ileumconduits

Das Harnblasenkarzinom ist der zweithäufigste urologische Tumor und das häufigste Karzinom des Harntraktes. Große Bedeutung in der Entstehung spielen industrielle Karzinogene, vor allem aber Genussmittelkarzinogene wie Nikotin. 92-94% sind Urothelkarzinome. Blasen Tumore tragen 3,5% zu allen Krebstodesfällen bei. Männer und Frauen sind im Verhältnis 3:1 betroffen und der Inzidenz Gipfel befindet sich im 60.-70. Lebensjahr [2].

Die Indikation für eine Zystektomie besteht bei einem Harnblasenkarzinom mit muskelinfiltrativem Tumorwachstum nach Stadium T2-T3 oder bei Rezidiven oberflächlicher, niedrig differenzierter Blasen tumoren trotz intravesikaler Chemotherapie. Als zusätzliche Indikationen sind Interstitielle Zystitis, neurogene Blasenentleerungsstörung, radiogen und Tuberkulose bedingte Schrumpfbilase, große vesiko-vaginale Fisteln und therapierefraktäre Urge-Inkontinenz zu nennen [2]. Die Zystektomie ist somit ein elektiver Eingriff.

Der operative Zugang erfolgt über eine mediane Laparotomie. Zu einer radikalen Zystektomie gehört nach der pelvinen Lymphadenektomie die Entfernung der Harnblase mit distalen Ureteranteilen. Bei Männern werden zusätzlich Prostata, Samenblase und bei Tumorbefall gegebenenfalls die Urethra entnommen. Es wird versucht die Potenz zu erhalten und das neurovaskuläre Bündel zu schonen, dies kann aber nicht immer gewährleistet werden. Bei Frauen werden die Vaginalvorderwand, der Uterus, die Ovarien entfernt und falls kein Blasenersatz durchgeführt wird auch die Urethra. Die Neoblase wird vorzugsweise aus 60-80 cm des terminalen Ileums konstruiert, indem die Dünndarmschlingen antimesenterial eröffnet und in M- oder W-Form vernäht werden. Nach Implantation der Ureteren wird diese „Darmblase“ dann an die Urethra anastomosiert, wobei der Sphinkter-Mechanismus erhalten bleibt und vor allem bei Männern in hohem Prozentsatz eine Kontinenz erreicht werden kann. Das Ileum-Conduit wird aus 15-20 cm ausgeschaltetem terminalem Ileum konstruiert und nach Anbringen der Harnleiter auf der anderen Seite des Ileumsegmentes in den rechten oder linken Unterbauch als Stoma implantiert. Das Conduit ist keine Blase, sondern eher dazu gedacht die Stomasituation zu verbessern.

2.2 Herz-Kreislaufwirksame Infusionslösungen und Medikamente

Für die Interpretation der Ergebnisse ist es hilfreich zunächst die Besonderheiten der in dieser Studie verwendeten Infusionslösungen und Katecholamine zu beleuchten.

2.2.1 Kristalloide

Das Hauptmerkmal kristalloider Infusionslösungen ist das Fehlen von Makromolekülen. Sie enthalten entweder Elektrolyte oder Zucker. Aufgrund ihrer fehlenden onkotischen Komponente diffundieren kristalloide Lösungen rasch in den Extravasalraum und haben so eine sehr kurze intravasculäre Verweildauer von 15-30 min. 1/5 der Infusionsmenge verbleibt im Intravasalraum, weshalb der Volumeneffekt nach 30 Minuten bis 1 Stunde nur noch 20% ausmacht [3, 69].

Zur Verfügung stehen im klinischen Alltag in Deutschland:

- Vollelektrolytlösungen (Natriumgehalt: 120 mmol/l)
- 2/3 Elektrolytlösungen: Diese enthalten im Vergleich zu Vollelektrolytlösungen eine um 30% geringere Natriumkonzentration, aber eine höhere Kaliumkonzentration. Viele beinhalten auch einen Zusatz an 5%-iger Glukose.
- Halbelektrolytlösungen mit einer Natriumkonzentration von 60-90 mmol/l, die sich auch im Kaliumgehalt und der Beimischung von Glukose unterscheiden können.
- 1/3 Elektrolytlösungen mit einer Natriumkonzentration von unter 60 mmol/l, aber hohem Kaliumgehalt (25 mmol/l). Diese enthalten üblicherweise auch Glukose.
- Kaliumfreie Lösungen und 5%-ige Glukoselösungen

Indikationen für kristalloide Infusionslösungen sind neben perioperativen Flüssigkeitsverlusten ohne kolloidosmotisch wirksame Moleküle wie Urin und basale Perspiratio insensibilis auch Dehydratationszustände, die parenteralen Ernährung und die Anwendung als Trägerlösung. Bei Blutverlusten bis 500 ml kann das verlorene Blut initial und kurzfristig durch isotone, kristalloide Infusionslösungen im Verhältnis 4:1 ersetzt werden [4].

2.2.2 Kolloide

Kolloidale Lösungen enthalten Makromoleküle und verweilen länger im intravasalen Kompartiment, da sie die unspezifische wasserbindende Funktion des Albuminmoleküls imitieren oder Albumin beinhalten. Bei einer Infusion von isoonkotischen Kolloiden beträgt der Volumeneffekt fast 100% nach gleich hohem Blutverlust oder perioperativer normovolämer Hämodilution (ANH). Findet eine Infusion ohne Blutverlust statt, ein sogenanntes „volume loading“, so verbleiben nur rund 40% der infundierten Menge intravasal [3].

Einsatzgebiet ist der Ersatz von Volumenverlusten, also von Flüssigkeit mit onkotisch wirksamen Makromolekülen (Blut und Plasmaverluste). Hier wird der Blutverlust im Verhältnis 1:1 ersetzt [4] und dadurch eine Hypovolämie entweder vermieden oder ausgeglichen. Kolloidale Lösungen tragen somit zur Stabilisierung der Hämodynamik bei. Die in Europa heute am häufigsten verwendeten kolloidalen Lösungen sind die künstlich hergestellte Hydroxyethylstärke (HES), Gelatinepräparate sowie Dextrane (mittlerweile in Deutschland nicht mehr erhältlich) und das natürliche Kolloid Humanalbumin (HA).

2.2.2.1 Hydroxyethylstärke (HES)

Die heute gebräuchlichsten Kolloide sind die Hydroxyethylstärkelösungen. Sie werden hauptsächlich synthetisch sowohl aus Wachsmaisstärke als auch aus Kartoffelstärke hergestellt. Die Stärke besteht aus den Polysacchariden Amylose (10-30%) (vor allem Kartoffelstärke) und Amylopektin (70-90%).

Bei Amylopektin, bestehend aus 1500-1200 Glucosemolekülen, verzweigt sich die Polysaccharidkette nach 16 α -1,4-verbundenen Glucose-Bausteinen durch α -1,6-Bindungen zu einer baumähnlichen Struktur und ist somit dem Glykogen höherer Organismen sehr ähnlich. Der Unterschied besteht lediglich im Abstand zwischen zwei Seitenketten, welcher bei Amylopektin 16 und bei Glykogen 14 Glucoseringe ausmacht [3]. Durch diese Ähnlichkeit ist Amylopektin gut verträglich, kann aber durch die α -Amylase des Blutes an den C1-C4-Bindungen schnell gespalten werden. Daher wird als „Störstelle“ eine Hydroxyethylgruppe (-CH₂CH₂OH) in das Molekül eingebracht. Die molare Substitution (MS) beschreibt, wie viele Glucoseringe mit mindestens einer Hydroxyethylgruppe vorhanden sind in Bezug auf alle Glucoseringe [3].

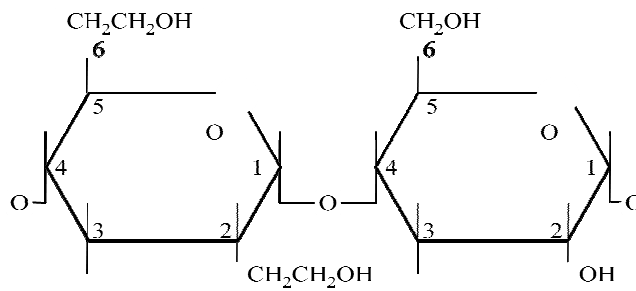


Abbildung 1: Molare Substitution und C2:C6-Verhältnis bei der Hydroxyethylierung.

Ist beispielsweise in einem HES-Molekül jedes zweite Glucosemolekül mit nur einer Hydroxyethylgruppe substituiert, so entspricht dies einer MS von 0,5 [3]. Da sowohl an der Stelle C2 (näher an der 1-4-Bindung und somit näher an der Zielstruktur der α -Amylase) als auch an Stelle C6 eine Hydroxyethylgruppe substituiert werden kann, ist auch die C2:C6-Ratio eine wichtige Kenngröße [3]. Ist sowohl die MS als die C2:C6 Ratio hoch kann von einem langsamen Metabolismus ausgegangen werden [3]. Das Molekulargewicht (MG) (60.000 Dalton) ist nur in Bezug auf die renale Elimination wichtig: Liegt das Molekulargewicht unter dieser Schwelle können Fragmente ausgeschieden werden [3]. Nach 24h verbleiben 38% des ursprünglichen Volumens im Blutgefäßsystem, 23% befinden sich extravasal und 39% wurden mit dem Urin ausgeschieden [11, 41]. Heute wird in Europa hauptsächlich HES 130(MG)/0,4(MS) (z.B. Volulyte® 6%) der 3. Generation mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden verwendet. Daneben gibt es unter anderem noch HES 200/0,5 6%, HES 200/0,5 10% der 2. Generation (Pentastarch) und HES 450/0,7 der 1. Generation (Hetastarch) mit der längsten intravasalen Verweildauer sowie niedermolekulares HES 70/0,5 um nur einige Beispiele zu nennen.

Nebenwirkungen:

Durch die bereits genannte Ähnlichkeit von Amylopektin und Glykogen ist das Auftreten von anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktionen im Verhältnis zu anderen Volumersatzmitteln wie Gelatine oder Dextrane selten (0,01-0,1%). Als wichtige Nebenwirkung muss der Einfluss von HES auf das Gerinnungssystem genannt werden, dessen Ausmaß von Dosis, MG und MS abhängt. So reduzieren vor allem hochmolekulare, langsam abbaubare HES -Lösungen (z.B. HES 450/0,7) die Aktivität des von-Willebrand-Faktors (Ristocetin-Kofaktor) sowie die des Faktor VIII und erhöhen somit die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Zu dem können die HES-Makromoleküle die äußere Membran der Thrombozyten überziehen und so zusätzlich ihre Adhäsionsfähigkeit vermindern und die Blutungszeit erhöhen [41], wobei Thrombozytenzahl und Aggregationsfähigkeit zumindest bei Präparaten der 2. und 3. Generation unbeeinflusst bleiben [41, 48]. Weiterhin wird sowohl die verminderte Stabilität des Thrombus als Folge einer beschleunigten

Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin mit Erhöhung der Thrombinzeit (TT) [41, 48] als auch die Beeinträchtigung der Polymerisation von Fibrinmonomeren in Anwesenheit von HES-Molekülen diskutiert [48]. Dies gilt nicht für HES 200/0,5 sowie HES 70/0,5 oder HES 130/0,4. Von letzterem kann daher eine Höchstmenge von 50 ml/kgKG/24h infundiert werden. Durch Gabe von Desmopressin (DDAVP) können HES-induzierte Blutungskomplikationen verhindert werden [12].

Das Überschreiten der Maximaldosis kann insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion zur Kumulation führen. In der VISEP-Studie („Volumensubstitution und Insulintherapie bei schwerer Sepsis“) von 2008 (n = 537) wird auf das Risiko eines Nierenversagens durch HES-Infusionen (200/0,5; 10%) bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock hingewiesen [13]. Auch in der aktuelleren 6S-Studie („Hydroxyethyl Starch versus Ringer’s acetate in severe sepsis“) (n = 804) wurde einer erhöhter Einsatz von Nierenersatztherapien bei Sepsis-Patienten deutlich, obwohl HES (130/0,4; 6%) der dritten Generation in niedrigeren Dosierungen im Vergleich zur VISEP-Studie infundiert wurde [52]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die CHEST-Studie 2012 („Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial“) (n = 7000), die Intensivpatienten mit und ohne Sepsis untersuchte [53].

Als häufigste Nebenwirkung (1-10%) ist ein anhaltender Juckreiz zu nennen, der meist erst Wochen nach der Infusion auftritt und für Monate bestehen bleiben kann. Pruritus wurde vor allem nach Gabe hoher Dosen im Rahmen der mittlerweile obsoleten Behandlung von Hörstürzen durch Volumenexpansion beschrieben [14]. Als Ursache wird die dosisabhängige Anreicherung in Zellen des Endo-, Perineuriums und Schwann-Zellen, wie auch in myelinisierten und nichtmyelinisierten Nervenfasern diskutiert [15]. Hieraus ergeben sich auch die Kontraindikationen: Bekannte Unverträglichkeit oder Allergie, vorbestehende intrakranielle Blutung [3] und eine Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) [6].

2.2.2.2 Humanalbumin

Humanalbumin ist ein natürliches Plasmaersatzmittel. Da es aus menschlichem Blutplasma gewonnen wird, ist es ein verhältnismäßig teures Volumenersatzmittel. Es stehen 5- und 20%-ige Lösungen mit einer effektiven Wirkdauer von 3-4 Stunden zu Verfügung. Eine 5%-ige Albuminlösung hat einen Volumeneffekt von 85% [70].

Die Leber synthetisiert täglich 9-12 g Albumin [3]. Albumine sind gut wasserlösliche, globuläre Proteine mit einem Molekulargewicht von 66.000 Dalton. Mit einer physiologischen Serumkonzentration von 40 g/dl [3] machen diese etwa 55% des Gesamteiweißes aus. Die wichtigste Aufgabe von Albumin ist die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes (KOD) im Plasma von 25 mmHg. Nach dem Starling-Modell beträgt der kolloidosmotische Druck der interstitiellen Flüssigkeit nur 8 mmHg [7]. Hiernach entstehen die transkapillären

Flüssigkeitsverschiebungen also aus der Differenz der kolloidosmotischen und hydrostatischen Drücke zwischen Intra-und Extravasalraum.

$$V = (P_c + \pi_{if} - P_{if} - \pi_c) * K$$

V : pro Minute aus dem Kapillarbett filtriertes Volumen; K : Filtrationskoeffizient; P_c : hydrostatischer Kapillardruck; P_{if} : hydrostatischer interstitieller Druck; π_c : kolloidosmotischer Kapillardruck; π_{if} : kolloidosmotischer interstitieller Druck

Nach neueren Erkenntnissen aber entsteht der kolloidosmotische Druckgradient zwischen Plasma und Interstitium durch eine Schicht aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen, der Glykokalyx, die dem Endothel auf der Lumenseite anhaftet [16, 17, 18]. Im Subglykokalyxraum liegt in geringen Mengen Albumin vor. Ohne Albumin könnte die Glykokalyx, auch als „endothelial surface layer“ (ESL) bezeichnet, nicht als Gefäßbarriere wirken [19, 20]. Der kolloidosmotische Konzentrationsgradient wird demnach durch die ESL aufgebaut und korrigiert somit das Starling-Prinzip [16, 19]. Zudem hat Albumin noch weitere Funktionen: Es dient unter anderem als Transportprotein für Hormone, Enzyme, Pharmaka und Elektrolyte wie Kalzium und Magnesium. Außerdem wirkt es bei der Regulierung des Gefäßtonus durch Bindung und Transport von NO mit [3].

Nebenwirkungen:

Albuminlösungen können wie alle anderen Kolloide sehr selten allergische oder anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (< 1/10.000). Das Verfahren zur Gewinnung von Humanalbumin aus menschlichem Blut kann eine Aktivierung von Faktoren des Komplementsystems (Hagemann-Faktor-Fragmente als Präkallikreinaktivatoren) zur Folge haben. Zu schnelle Applikation kann so zu einer Hypotension mit eventueller Bradykardie führen [51]. Daher sollte Humanalbumin nur mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min infundiert werden. Das Auslösen von Aluminium aus der Glasflasche ist vor allem für Patienten nach Lebertransplantation durch den Einfluss auf ihre Nierenfunktion gefährlich [37]. Zudem können Infusionen mit hohem Aluminiumgehalt während der Perinatalzeit bei Kindern nachhaltige Entwicklungsstörungen verursachen [38]. Außerdem steht Aluminium laut einigen ganz aktuellen Studien im Verdacht mit Alzheimer Demenz assoziiert zu sein [54].

Eine groß angelegte Studie in Australien zur Sicherheit von Albumin (SAFE-Studie: „Saline versus Albumin Fluid Evaluation“) (n = 6997) zeigte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen von Humanalbumin bei intensivpflichtigen Patienten [39], womit sie eine ältere Cochrane Metaanalyse widerlegt, welche eine höhere Letalität bei kritisch Kranken mit Albumin-Infusion beschrieb [40]. Trotzdem sollte Humanalbumin nicht bzw. nur mit großer Vorsicht in Situationen angewendet werden, in denen Hypervolämie oder Hämodilution und ihre Folgen ein Risiko für den Patienten darstellen: Bei schweren Anämien, Nierenversagen, Gerinnungsstörungen, Hypertonie,

Ösophagusvarizen, Lungenödem oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Da Albumin aus Blut hergestellt wird, müssen nach dem Transfusionsgesetz von 1998 die genaue Bezeichnung des Präparates, die Konzentration, Chargennummer, Menge und das Datum der Applikation sowie die persönlichen Daten sowohl des Patienten als auch des Arztes dokumentiert werden [3]. Die Gefahr einer Übertragung von Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis B ist extrem gering. Mit Ausnahme von Parvoviren B19 gelten Humanalbuminlösungen als virussicher [3].

2.2.3 Katecholamine

Die medikamentöse Steuerung der Hämodynamik spielt eine ebenso große Rolle wie der Einsatz von Volumenersatzmitteln bei der Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauffunktionen. Auf die in unserer Untersuchung verwendeten Katecholamine wird in diesem Kapitel näher eingegangen.

2.2.3.1 Noradrenalin

Noradrenalin gehört zur Gruppe der physiologischen, vasokativen Substanzen an sympathischen Nervenendigungen mit stärkerer α_1 -adrenerger Rezeptorwirkung als Adrenalin. Dosisabhängig führt diese Substanz an peripheren und pulmonalen Gefäßen zu einer Vasokonstriktion. Bei Anwendung von Noradrenalin kommt es daher zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes (MAD). Durch die zusätzlich positiv chronotrope β_1 -mimetische Wirkung aber bleibt das Herzzeitvolumen (HZV) fast gleich und fällt nicht ab. Dieser Effekt wird jedoch durch die reflektorische Abnahme der Herzfrequenz nach Anstieg des MAD verdeckt [5]. Die Indikation zur Gabe von Noradrenalin ist gegeben, wenn trotz Vorlastoptimierung durch Ausgleich von Volumendefiziten oder bei akutem Rechtsherzversagen kein ausreichender arterieller Perfusionsdruck gewährleistet werden kann. Noradrenalin zeigt eine Plasmahalbwertszeit von 1-3 min. Die Dosierung im Perfusor sollte 0,01-2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ und als Bolus 0,1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ betragen [5].

2.2.3.2 Adrenalin

Adrenalin, auch Epinephrin genannt, ist ein physiologisches Katecholamin, welches im Nebennierenmark produziert wird. In einer niedrigen Dosierung von 0,02-0,05 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ wirkt es vorwiegend an den β_1 - und β_2 -Rezeptoren und somit positiv inotrop und chronotrop, sowie broncho- und vasodilatierend. In höheren Dosierungen ab 0,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ sind jedoch die vasokonstriktorisches Effekte an den α -Rezeptoren ausschlaggebend, die mit Erhöhung des renalen und mesenterialen Gefäßwiderstandes, aber auch dem Anstieg von Perfusionsdruck und HZV einhergehen. Aus Dosierungen in Bereichen zwischen diesen Werten resultiert eine gemischte Stimulierung von α - und β -Rezeptoren. Durch seine hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen kann Adrenalin auch bei Anaphylaxie eingesetzt werden [5]. Die Plasmahalbwertszeit und Dosierung für den Perfusor unterscheiden sich nicht von Noradrenalin. Im

Bolus können 0,1-15 µg/kgKG gegeben werden [5]. Als Indikationen für eine Adrenalingabe sind also anaphylaktischer Schock, hypotoner kardiogener Schock und Reanimation zu nennen [5].

2.2.3.3 Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, mit Wirkung auf die α_1 - und β_2 -Rezeptoren, vor allem aber auf die kardialen β_1 -Rezeptoren. Dieser positiv inotrope und chronotrope Effekt führt zu einem Anstieg des HZV und der Herzfrequenz. Durch das gesteigerte HZV wird des Öfteren eine gesteigerte Diurese beobachtet [36]. Dobutamin zeigt zumeist kaum Wirkung auf periphere Gefäße, da sich die Effekte von β_2 - und α_1 -Rezeptoren nahezu aufheben. Trotzdem sollte bei Hypotonie auf Dobutamin verzichtet werden, da die Abnahme des Gefäßwiderstandes mit Blutdruckabfall generell vorkommen kann [8]. Dafür zeigt dieser Wirkstoff wie alle β -Agonisten als positiven Nebeneffekt eine verbesserte Relaxationsfähigkeit des Herzmuskels (positiv lusitrop) [5]. Die kontinuierliche Gabe von β -Agonisten unterliegt jedoch einer Toleranzentwicklung [9]. Dobutamin ist das Medikament der Wahl zur Steigerung des HZV, wenn Hypovolämie als Grund für die hämodynamische Instabilität ausgeschlossen ist. Dosisabhängige Nebenwirkungen können Tachykardie, Arrhythmie oder ein Anstieg des myokardialen O_2 -Verbrauches sein [8]. Dosierung: 2-20 µg/kgKG per Infusionspumpe, eine Bolusgabe ist nicht sinnvoll.

2.2.3.4 Vasopressin (ADH)

Vasopressin oder Arginin-Vasopressin ist ein antidiuretisches Hormon (ADH), das aus dem Hypothalamus stammt und aus 9 Aminosäuren besteht. In der Regulation des Wasserhaushaltes spielt ADH eine zentrale Rolle, für die Kreislaufregulation ist es jedoch von geringer Bedeutung.

Vasopressin bewirkt über die V_2 -Rezeptoren der distalen Tubuli und Sammelrohe der Niere eine Steigerung der Rückresorption von Wasser. In höheren Dosierungen bewirkt ADH über V_1 -Rezeptoren auch eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur [7]. Zudem hemmt Vasopressin die NO-Produktion, die Down-Regulierung adrenerger Rezeptoren und ATP-abhängiger Kaliumkanäle und damit deren vasodilatierende Wirkung [8]. Das Medikament kann bei katecholaminrefraktärem, vasodilatatorischem Schock, bei Reanimation oder septischem Schock eingesetzt werden [9]. Zur Verfügung stehen: Desmopressin, Argipressin und Terlipressin.

2.3 Hämodynamische Monitoringverfahren

Im Folgenden werden die am häufigsten verwendeten hämodynamischen Monitoringverfahren näher beschrieben.

2.3.1 Diskontinuierliche Methoden: Pulmonalarterienkatheter (Kältebolus)

Die Indikator-Dilutions-Verfahren über den Pulmonalarterienkatheter (PAK) funktionieren über die Injektion einer bestimmten Menge eines Indikators und der Messung seiner Konzentrationsveränderung im Blut über die Zeit. Als Indikatoren können Kälte oder Wärme (Thermodilution), Farbstoffe, Sauerstoff oder Lithium (LiDCO[®]) eingesetzt werden.

Das klassische diskontinuierliche Verfahren in der Klinik ist die Thermodilutionsmethode („Intermittent Cardiac Output“, ICO). Über einen zentralvenösen Zugang werden 10 ml kalte 0,9% NaCl-Lösung in das proximale Lumen des PAK verabreicht und die Ausgangstemperatur an einem dort aufgesetzten Thermistor bestimmt. Die Temperaturabnahme durch die Injektion wird an einem Thermosensor am pulmonalarteriellen Ende des PAK gemessen. Die Veränderung der Temperatur über die Zeit wird in einer Kurve dargestellt. Anhand der Analyse dieser Kurve wird das Herzzeitvolumen (HZV) durch die Stewart-Hamilton-Gleichung errechnet. Je höher das HZV und umso geringer der Temperaturabfall nach Gabe des Kältebolus, desto kleiner wird die Fläche unter der Kurve ausfallen [10, 22].

$$HZV = \frac{V_I * (T_B - T_I) + K}{\int \Delta T_B (t)}$$

V_I : Injektionsvolumen; T_B : Bluttemperatur; T_I : Injektionstemperatur; K : Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat; $\int \Delta T_B (t)$: Fläche unter der Thermodilutionskurve

Technische Neuerungen ermöglichen eine annähernd kontinuierliche Messung des HZV durch die herzfrequenzgetriggerte Abgabe von Wärmeboli aus Heizfilamenten im rechtsatrialen Abschnitt des PAKs. An der Spitze des PAKs wird nach wie vor der Temperaturunterschied gemessen und über einen Algorithmus der „Continuous Cardiac Output“ (CCO) errechnet. Dieses Verfahren stellt jedoch nicht wirklich ein kontinuierliches Monitoring dar. Änderungen des HZV können erst mit einer Zeitverzögerung von bis zu 6 Minuten registriert werden [22].

2.3.2 Kontinuierliche Methoden: Pulskonturanalyse

Als Alternative steht eine weitere Messmethode zur Bestimmung des HZV zu Verfügung: Die Pulskonturanalyse durch das PiCCO[®]-System („Puls Contour Continuous Cardiac Output“). Hier wird das Schlagvolumen (SV) über einen Algorithmus errechnet, in welchen neben der Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve auch die Compliance der Aorta mit einfließt. Diese wird durch die individuelle Form der Druckkurve bestimmt. Durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz (HF) kann so eine kontinuierliche Messung des HZV stattfinden. Dieses System benötigt jedoch eine initiale Kalibrierung in Form einer transpulmonalen Thermodilution [10, 22].

$$HZV = Cal * HF * \int_{Systole} \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) * \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Cal: Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (ermittelt durch Thermodilution); *HF*: Herzfrequenz; $\frac{P(t)}{SVR}$: Fläche unter der Druckkurve; *C(p)*: Aortale Compliance; $\frac{dP}{dt}$: Form der Druckkurve [10]

Ein weiteres Verfahren, welches sich die Pulskonturanalyse zur Messung des HZV zu eigen macht ist das Vigileo[®]-System. Die in der vorliegenden Studie verwendete Technik kommt ohne initiale, externe Kalibrierung aus und wird im Methodenteil weiter erläutert.

3. Zielsetzung der Studie

Die hier verwendeten Daten wurden im Rahmen einer großen, über mehrere Jahre laufenden Untersuchung erfasst. Die CHART-Studie (Comparison of 6% Hydroxyethyl Starch and 5% Albumin for Volume Replacement Therapy in patients undergoing cystectomy) vergleicht HES und Albumin unter anderem hinsichtlich ihres Einflusses auf die Nierenfunktion, die Gerinnung, den Säure-Basen-Haushalt und die Glykokalyx.

In dieser Arbeit sollen nun mögliche unterschiedliche Einflüsse auf die Hämodynamik hervorgehoben werden und somit die Wahl zwischen HES und Albumin intraoperativ durch die Beantwortung folgender Fragen erleichtert werden:

Kann in der HES- oder AlbuminGruppe ein erhöhter Blutverlust festgestellt werden? Und besteht daher in einer der beiden Gruppen ein erhöhter Bedarf an Kristalloiden, Kolloiden, Katecholaminen oder Transfusionen?

Wie entwickelt sich die Hämodynamik innerhalb eines Kollektivs über die Dauer der Operation? Gibt es Unterschiede zwischen beiden Kollektiven und wenn ja ab welchem Zeitpunkt?

Bestätigt diese Studie die schon beobachtete mögliche hypotensive Wirkung von Albumin?

Kann durch Infusionen von 5%-igem Albumin eine Veränderung der Ca²⁺-Konzentration sowie eine dadurch vermittelte negativ inotrope Wirkung festgestellt werden?

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission und das Paul-Ehrlich-Institut wurden 45 urologische PatientInnen zwischen Mai 2012 und Mai 2013 in die Untersuchung aufgenommen. Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 85 Jahren, die sich einer Zystektomie mit anschließender Neoblase oder Ileum-Conduit unterzogen.

Zusätzliche Voraussetzungen waren das Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung und die Fähigkeit der Patienten den Studienanweisungen zu folgen. Ausschlusskriterien waren eine ungünstige Prognose wie das Vorliegen von Metastasen, unbehandelte oder therapieresistente Schilddrüsenerkrankungen, Gerinnungsstörungen, eine präoperative Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min und bekannter Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabusus. Desweiteren wurden Patienten, die vor der Operation eine nephrotoxische Chemotherapie oder unmittelbar 24 Stunden vor dem Eingriff mehr als 1000 ml einer kolloidalen Infusion erhielten nicht eingeschlossen. Fortgeschrittene chronische oder gleichzeitig ablaufende klinisch signifikante Erkrankungen, akute psychiatrische Zustände oder laborchemische Auffälligkeiten, welche das Studienergebnis beeinflusst hätten oder durch die der Patient einem erhöhten Risiko ausgesetzt gewesen wäre, führten ebenfalls zum Ausschluss. Genauso wie eine vorbekannte Überempfindlichkeit gegen HES oder Albumin. Für Frauen ergaben sich noch weitere Ausschlusskriterien wie bestehende oder geplante Schwangerschaft. Stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren für die Dauer der Studie zu verhüten wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

4.2 Studiendesign

Die Studie untersucht die Testsubstanz: Humanalbumin[®] (Humanalbumin 5%; 250-1000 ml pro Infusion) der Firma CSL Behring im Vergleich zu Volulyte[®] 6% (aus Wachsmaisstärke) der Firma Fresenius (Hydroxyethylstärke 130/0,4; 500 ml pro Infusion) in einer monozentrischen, kontrolliert randomisierten, unverblindeten Studie. Die Randomisierung wurde vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität München über die Randomisierungssoftware „Randoulette“ durchgeführt.

Nach einer präoperativen Visite am Tag der stationären Aufnahme wurden bei den Patienten am Tag der Operation:

- bei Einleitung vor Schnitt
- 1h nach Schnitt
- 2h nach Schnitt
- und am OP-Ende vor Hautnaht

folgende Parameter gemessen: HF, RR systolisch, RR diastolisch, MAD über einen arteriellen Zugang, ZVD über einen ZVK, sowie CO, CI, SV, SVV, SVR und SVRI über den Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor. Außerdem wurde die Einfuhr (Kristalloide, Kolloide, EK und FFP) und die Ausfuhr wie Blut im Sauger (abzüglich der Spülflüssigkeit) notiert.

Zusätzlich wurde der Blutverlust berechnet:

$$\text{Hämoglobin}_1 (\text{Hb}_1) \text{ in g/dl} * 3,2 = \text{Hämatokrit}_1 (\text{Hk}_1) \text{ in \%}$$

$$\text{Blutvolumen (BV)} = \text{Body Surface Area (BSA) in m}^2 \text{ (n. Gehan – Geroge [55])} * 2,217 \text{ (n. Pearson)}$$

$$\text{ErythrozytENVolumen}_1 (\text{EV}_1) \text{ in ml} = \text{Hk}_1 * \text{BV}$$

$$\text{ErythrozytENVolumen}_4 (\text{EV}_4) \text{ in ml} = \text{Hk}_4 * \text{BV}$$

$$\Delta \text{EV} = \text{EV}_4 - \text{EV}_1$$

$$\text{Mittlerer Hämatokrit} = \frac{\text{Hk}_1 + \text{Hk}_2 + \text{Hk}_3 + \text{Hk}_4}{4}$$

$$\text{Erythrozytenverlust} = \Delta \text{EV} + (180 \text{ ml Erythrozytenkonzentrat (EK)} * \text{Anzahl der EK})$$

$$\text{Blutverlust} = \text{Erythrozytenverlust} / \text{mittlerer Hämatokrit}$$

Die Urinbilanz wurde von einem erfahrenen Anästhesisten geschätzt und die Katecholamingabe (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin und Vasopressin) dokumentiert. Zudem wurde die Kalziumkonzentration (freies, ionisiertes Ca^{2+}) bestimmt und der Hämoglobin-Wert (Hb) über eine Blutgasanalyse (BGA) (Rapid Systems[®]) ausgewertet.

4.3 Narkosetechnik und hämodynamisches Monitoring

4.3.1 Narkosetechnik

Zur Prämedikation wurde jedem Patienten auf Station abhängig von Alter und Gewicht 3,5-7 mg Midazolam (0,05-0,1 mg/kgKG) oral verabreicht. Nach Ankunft im Einleitungsraum wurde ein 3-Kanal-EKG abgeleitet, die periphere Pulsoxymetrie angebracht und ein peripher venöser Zugang etabliert. Zur postoperativen Schmerztherapie ist ein Periduralkatheter (PDA ProSet Perifix Braun[®]) etwa auf Höhe Th 8- Th10 mit der „loss-of –Resistance“ Technik gelegt und mit primär 1,5-2,0 ml Ropivacain pro zu anästhesierendem Segment (bei älteren Patienten bis -50% der Menge) aufgespritzt worden (mit der Möglichkeit zur Nachinjektion) [24]. Für die Narkoseeinleitung wurden die Medikamente Sufentanyl in einer Dosierung von 0,25 bis 0,6 $\mu\text{g/kgKG}$ und Propofol von 1,5-2,5 mg/kgKG appliziert. Cisatracurium diente nach Erreichen der Hypnose in einer Dosis von 0,1 mg/kgKG als Muskelrelaxanz zur Intubation. Bei volumenkontrollierter Beatmung sollte der CO_2 -Partialdruck in der BGA immer zwischen 39-42 mmHg gehalten werden. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde über die total intravenöse Anästhesie (TIVA) kontinuierlich Propofol mit Infusionsraten von 4-15 mg/kgKG/h verabreicht. Die Reduktion der Infusionsrate erfolgt alle 10-30 Minuten um 2-4 mg /kgKG/h [21]. Sufentanyl und Cisatracurium ist bei Bedarf nachdosiert worden. Einige Patienten erhielten nach Abwägung eine balancierte Anästhesie mit dem Inhalationsanästhetika Sevofluran.

4.3.2 Arterielle- und Zentralvenendruck-Messung

Nach Narkoseeinleitung wurde die invasive arterielle Druckmessung über eine Kanülierung (Argon Medical Devices[®]) der Arteria radialis erreicht. Zudem ist ein 3-lumiger zentral venöser Katheter

(Arrow®) in die Vena jugularis interna eingeführt worden, der bei korrekter Anlage in der Vena cava superior vor Eintritt in den rechten Vorhof zu liegen kommen sollte [23]. Der Druckabnehmer für die arterielle Blutdruckmessung sowie für die Messung des zentralvenösen Venendruckes (ZVD) wurden auf Höhe des Herzens angebracht, zum Atmosphärendruck als Null-Referenz geeicht und mit einem (Dräger® Delta 700) Patientenmonitor verbunden.

Der mittlere arterielle Druck (MAD) wird über die Formel $MAD = [P_{diast} + (P_{syst} - P_{diast})] / 3$ berechnet. Neuere Systeme bestimmen den Mitteldruck anhand einer Integration des Drucksignals über die Zeit [22]. Zu Beginn der Inspiration kommt es beim beatmeten Patienten, bedingt durch den erhöhten Atemdruck, zu einem verstärkten pulmonalvenösen Rückstrom zum linken Herzen. Was folgt ist ein im Vergleich zur Ausatmung erhöhter systolischer Druck, der aber im Verlauf durch den erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand und die damit verbundene kleiner werdende Vorlast wieder sinkt. Diese systolische Druckvariation ist physiologisch [22]. Ein Abfall $> 10\%$ des systolischen Druckes [25] und eine kleine „area under the curve“ sind als Hinweis auf eine Hypovolämie zu werten.

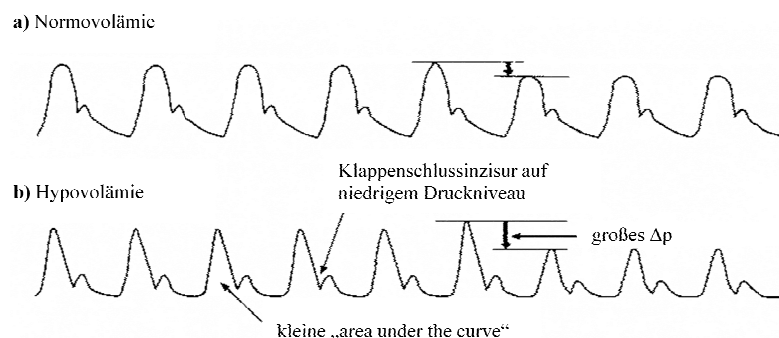


Abbildung 2: Vergleich typischer arterieller Druckkurven bei a) Normovolämie und b) Hypovolämie

Die arterielle Druckkurve kann so also auch zur Abschätzung der kardialen Vorlast beitragen und wird daher mit 84% zur Steuerung der Volumentherapie eingesetzt [26]. Zu beachten ist jedoch, dass diese Messmethode nur eine mäßige Sensivität für Hypovolämie und niedrige Spezifität zur Überwachung der kardialen Vorlast aufweist [22].

Der ZVD wird mit 87% am häufigsten zur Abschätzung der Volumensituation genutzt [26]. Die Messmethode entspricht der des MAD, wobei auch hier eine Druckkurve abgeleitet werden kann. Die ZVD-Kurve weist zwei Gipfel auf und sollte daher zusammen mit dem EKG interpretiert werden.

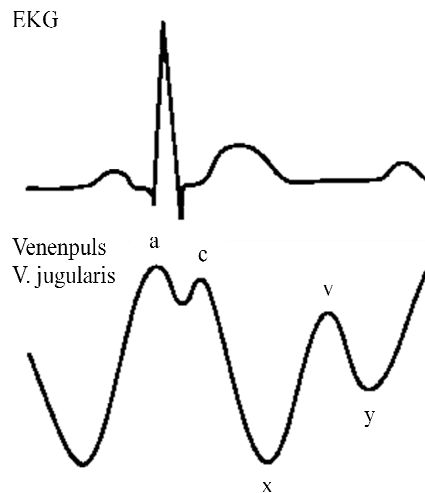


Abbildung 3: Venendruckkurve und ihre Beziehung zur Herzaktion.
a: Vorhofkontraktion; c: Vorwölbung der Trikuspidalklappe während der Anspannungsphase des Ventrikels; x: Austreibungszeit; v: Beginn der Entspannungsphase (AV-Klappen zunächst geschlossen); y: Bluteinstrom in den rechten Ventrikel nach Öffnung der Trikuspidalklappe

Die Normwerte befinden sich in einem Bereich von 3-10 mmHg. Sie schwanken aber zwischen spontanatmenden und beatmeten Patienten. Bei Spontanatmung wird der inspiratorische ZVD kleiner gemessen als bei der Ausatmung, wohingegen bei künstlicher Beatmung der ZVD durch den entstehenden Überdruck bei der Einatmung größere und während der Expiration kleinere Werte annimmt. Zudem können die Werte abhängig von der Lagerung des Patienten, der Compliance der Vena cava und der rechtsventrikulären Pumpleistung variieren [22]. Ein aus Absolutwerten direkt abgeleiteter Rückschluss auf den Volumenstatus eines Patienten und die Abschätzung der Vorlast des rechten Ventrikels ist also kritisch zu betrachten [27].

4.3.3 Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor

Mittels Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor (Version 4.0) der Firma Edward Lifesciences, Irvine, United States wurden bei den Patienten der Studie: Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen (HZV= „Cardiac Output“, CO), Herzindex („Cardiac Index“, CI), Schlagvolumenvariation (SVV), Systemischer Gefäßwiderstand („Systemic Vascular Resistance“, SVR) und Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI) gemessen bzw. errechnet.

Im Wesentlichen bedient sich dieses System der Pulskontur-HZV-Messung ähnlich der PiCCO[®]-Methode. Mit dem Unterschied, dass der FloTrac[®]-Sensor an jeden beliebigen arteriellen Zugang angeschlossen werden kann und die Anlage eines ZVKs nicht mehr vonnöten ist. Die kontinuierliche HZV-Messung durch Pulskonturanalyse kommt ohne initiale, externe Kalibrierung

aus, sondern bedient sich vielmehr eines mathematischen Algorithmus, in den unter anderem Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter des Patienten einbezogen werden [10].

Bekannterweise wird das Herzzeitvolumen (HZV) bzw. Cardiac Output (CO) durch diese Formel errechnet:

$$HZV \text{ bzw. } CO = SV * \text{ Herzfrequenz } [4-8 l/min]$$

Der Algorithmus des Vigileo[®]-System wurde folgendermaßen modifiziert:

$$CO = PR * [sd(MAD) * \chi]$$

(Quelle: Edwards; Quick Guide to Cardiopulmonary Care)

PR (puls rate) steht für die gemessene Herzfrequenz, welche durch den Anstieg der Kurvenform ausgemacht werden kann. Der Pulsdruck ist physiologischerweise proportional zum Schlagvolumen (Norm: 60-100 ml). In diesem Fall wird der Pulsdruck durch die Standardabweichung des MAD $Sd(MAD)$ berücksichtigt. In Anlehnung an die Methode von Wessling und Langenwouters gehen in die Berechnung des CO die Gefäßcompliance und der periphere Gefäßwiderstand ein, abgeleitet von den oben genannten persönlichen Angaben des Patienten. Wessling und Langenwouters führten Studien an Leichen durch und zeigten auf, dass Menschen mit kleiner Körperoberfläche eine niedrigere Aortencompliance haben als Menschen mit höherer BSA, Frauen eine niedrigere als Männer, sowie ältere Menschen eine niedrigere Aortencompliance als jüngere Menschen aufweisen [28]. In die Konstante χ gehen daher auch alle weiteren die Compliance und den Gefäßwiderstand beeinflussenden Parameter, wie die Herzfrequenz des Patienten, dessen MAD sowie die Standardabweichung des MAD ein. Letztere wird über die Auswertung der individuellen arteriellen Kurvenform im 20-Sekunden-Intervall 100 mal pro Sekunde errechnet [49]. So deutet eine Kurve mit steilem Anstieg oder geringer Wölbung auf eine verminderte Gefäßcompliance hin. Eine abgerundete Pulswelle hingegen spricht eher für eine hohe Gefäßcompliance [29].

Mit FloTrac[®]-Sensor und Vigileo[®]-Monitor lassen sich zusätzlich folgende Parameter ableiten. Diese sind nachfolgend mit ihren Normwerten dargestellt:

$$CI = \frac{CO}{\text{Body Surface Area (BSA)}} [2,5-4 \text{ l/min/m}^2]$$

$$SVR = \frac{MAD - ZVD}{CO} [800-1200 \text{ dyn*sec*cm}^{-5}]$$

(multipliziert mit dem Proportionalitätsfaktor 80 lässt sich der Wert in die Wood-Einheit [mmHg * min/l] umrechnen)

$$SVRI: [1970-2390 \text{ dyn*sec}^{-5}/\text{m}^2]$$

Sowohl SVR und SVRI sind Parameter für das Nachlast-Verhalten.

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mittel}} [< 10-15 \%]$$

Die SVV ist ein Hinweis auf das relative linksventrikuläre Vorlast-Antwort-Verhalten. Das bedeutet, dass sie die Volumenreagibilität darstellt und somit „Responder“ der Volumentherapie von „Nichtrespondern“, welche eventuell Inotropika oder Vasopressoren benötigen, unterschieden werden können [30].

4.3.4 Infusions- und Transfusionsalgorithmus

Bei Patienten mit einem ASA-Score von 2 (Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des perioperativen Risikos) ohne kardiale oder cerebrale Erkrankung waren die Zielbereiche die Hämodynamik betreffend folgende: SVV < 12%, CI > 2,5 l/min/m², MAD > 60 mmHg.

Die Zielbereiche für ASA 3-, und ASA 4 Patienten mit kardialen oder cerebralen Risikofaktoren entsprechend: SVV < 12%, CI > 2,5 l/min/m², MAD > 70 mmHg.

ASA-Klassifikation: ASA 1: Gesunder Patient; ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung; ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung; ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (asahq.org).

Um die gewünschten Zielbereiche zu erreichen wurde die Urinausscheidung 1:1 durch Jonosteril ersetzt. Zusätzlich konnten 500 ml Jonosteril verabreicht werden auf Grund der Perspiratio insensibilis. Blut- und Eiweißverluste wurden je nach Studienpatient entweder durch Humanalbumin 5% beziehungsweise Volulyte® im Verhältnis 1:1 bis zu einem Transfusionstrigger (siehe Tabelle 1) oder einer maximalen Dosis von 50 ml/kg/24h ersetzt. Zusätzlich zu den gemessenen Verlusten durften bis zu 1500 ml Kolloid für Eiweißverluste in den dritten Raum verabreicht werden. Falls dies nicht innerhalb von 15 Minuten erfolgreich war, sollte mit der Gabe von Norepinephrin als Vasopressor der ersten Wahl begonnen werden.

Über die Transfusion von Erythrozyten (1 Erythrozytenkonzentrat = 180 ml) ist bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der physiologischen Fähigkeit den verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes zu kompensieren (Kompensationsfähigkeit) sowie des Vorhandenseins kardiovaskulärer Risikofaktoren (Risikofaktoren) und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (Physiologische Transfusionstrigger) entschieden worden.

| Hb (g/dl) | Risikofaktoren | Transfusion | Evidenzgrad |
|-----------|--|-------------|-------------|
| < 6 | - | JA | 1 C+ |
| > 6-8 | Adäquate Kompensation, Keine Risikofaktoren | NEIN | 1 C+ |
| > 6-8 | Kompensation eingeschränkt, Risikofaktoren vorhanden (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Insuffizienz) | JA | 1 C+ |
| > 6-8 | Hinweise auf anämische Hypoxie: <i>Physiologische Transfusionstrigger</i> (z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose) | JA | 1 C+ |
| 8-10 | Hinweise auf anämische Hypoxie: <i>Physiologische Transfusionstrigger</i> (z.B. Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie, Laktatazidose) | JA | 2 C |
| > 10 | - | NEIN | 1 A |

Tabelle 1: Transfusionsalgorithmus

(Quelle: Hoppe et al. (2008) Querschnitts-Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage)

4.4 Statistische Analyse

Alle Parameter wurden durch die Berechnung von Median, Mittelwert und Standardabweichung statistisch ausgewertet. Der Test auf Normalverteilung wurde nach *Kolmogorov-Smirnov* durchgeführt. Die Überprüfung der Gleichheit der Fehlervarianzen erfolgte mit dem *Levene-Test*. Zum Vergleich von HES- und Albumingruppe wurde aufgrund kleiner Fallzahlen in den einzelnen Gruppen ($n < 30$) und der dadurch häufig fehlenden Normalverteilung der *Mann-Whitney-U-Test* angewendet. Die intraoperativen Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen wurden mit der oben genannten Begründung nach *Wilcoxon* bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde mit der Bonferroni-Korrektur auf $p = 0,0125$ angepasst, um den Fehler 1. Art bei multiplem Testen zu vermeiden. Als Analyse-Software wurde SPSS Statistics 21 verwendet.

5. Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Die Messungen fanden im Zeitraum Mai 2012 bis Mai 2013 statt. Es wurden 38 männliche Patienten und 7 weibliche Patientinnen eingeschlossen.

Die PatientInnen der Albumin-Gruppe waren zwischen 49 und 85 Jahre alt, wobei das Alter im Median bei 72 Jahren lag. Die mittlere Körpergröße lag bei 176 cm. Ihr Körpergewicht betrug zwischen 51 und 130 kg, im Median 85 kg. Die hieraus errechnete Körperoberfläche (Body Surface Area - BSA) lag im Mittel bei 2,0 m², der BMI (Body Mass Index) bei 26,7 kg/m². Der ASA-Score betrug bei allen PatientenInnen 3.

| PatientIn Albumin | Alter [Jahren] | Größe [cm] | Gewicht [kg] | BMI [kg/m ²] | BSA [m ²] | ASA |
|----------------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|----------|
| 1 | 80 | 170 | 70 | 24,2 | 1,8 | 3 |
| 2 | 76 | 184 | 90 | 26,6 | 2,2 | 3 |
| 3 | 68 | 173 | 76 | 25,4 | 1,9 | 3 |
| 4 | 49 | 166 | 69 | 25,0 | 1,8 | 3 |
| 5 | 74 | 185 | 72 | 21,0 | 1,9 | 3 |
| 6 | 76 | 176 | 118 | 38,1 | 2,4 | 3 |
| 7 | 56 | 175 | 130 | 42,4 | 2,5 | 3 |
| 8 | 78 | 150 | 60 | 26,7 | 1,6 | 3 |
| 9 | 73 | 180 | 91 | 28,1 | 2,1 | 3 |
| 10 | 69 | 170 | 85 | 29,4 | 2,0 | 3 |
| 11 | 63 | 172 | 51 | 17,2 | 1,6 | 3 |
| 12 | 72 | 183 | 97 | 29,0 | 2,2 | 3 |
| 13 | 83 | 182 | 59 | 17,8 | 1,7 | 3 |
| 14 | 64 | 178 | 85 | 26,8 | 2,1 | 3 |
| 15 | 69 | 178 | 82 | 25,9 | 2,0 | 3 |
| 16 | 75 | 181 | 92 | 28,1 | 2,2 | 3 |
| 17 | 72 | 160 | 90 | 35,2 | 2,0 | 3 |
| 18 | 62 | 186 | 105 | 30,4 | 2,3 | 3 |
| 19 | 71 | 179 | 88 | 27,5 | 2,1 | 3 |
| 20 | 85 | 172 | 64 | 21,6 | 1,8 | 3 |
| 21 | 73 | 182 | 89 | 26,9 | 2,1 | 3 |
| 22 | 60 | 166 | 72 | 26,1 | 1,8 | 3 |
| 23 | 75 | 164 | 68 | 25,3 | 1,8 | 3 |
| 24 | 72 | 184 | 79 | 23,3 | 2,0 | 3 |
| 25 | 61 | 170 | 100 | 34,6 | 2,2 | 3 |
| Median | 72 | 176 | 85 | 26,7 | 2,0 | - |
| Min. | 49 | 150 | 51 | 17,2 | 1,6 | 3 |
| Max. | 85 | 186 | 130 | 42,4 | 2,5 | 3 |

Tabelle 2: Demographische Daten der Albumin-Gruppe, Patientenkollektiv (n = 25). Die Werte sind als Median, sowie Minimum (Min.) und Maximum (Max.) dargestellt. Alter [Jahren], Größe [cm], Gewicht [kg], BSA = Körperoberfläche [m²], BMI = Body Mass Index [kg/m²], Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des perioperativen Risikos (ASA).

Die PatientInnen der HES-Gruppe waren zwischen 48 und 76 Jahre alt, wobei das mittlere Alter im Median bei 66 Jahren lag. Die mittlere Körpergröße lag ebenfalls bei 176 cm. Ihr Körpergewicht betrug zwischen 58 und 151 kg, im Median 81 kg. Die hieraus errechnete Körperoberfläche (Body

Surface Area - BSA) lag im Median ebenso bei 2,0 m², der BMI (Body Mass Index) bei vergleichbaren 26,7 kg/m². Der ASA-Wert betrug bei allen PatientInnen 3. Bis auf eine Diskrepanz bezüglich des Alters sind beider Gruppen hinsichtlich Größe, Gewicht, BMI und ASA-Klassifikation vergleichbar.

| PatientIn HES | Alter [Jahren] | Größe [cm] | Gewicht [kg] | BMI [kg/m ²] | BSA [m ²] | ASA |
|------------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|----------|
| 1 | 69 | 180 | 95 | 29,3 | 2,2 | 3 |
| 2 | 59 | 180 | 73 | 22,5 | 1,9 | 3 |
| 3 | 68 | 160 | 72 | 28,1 | 1,8 | 3 |
| 4 | 48 | 188 | 67 | 19,0 | 1,9 | 3 |
| 5 | 54 | 175 | 58 | 18,9 | 1,7 | 3 |
| 6 | 72 | 180 | 80 | 24,7 | 2,0 | 3 |
| 7 | 72 | 172 | 75 | 25,4 | 1,9 | 3 |
| 8 | 69 | 177 | 75 | 23,9 | 1,9 | 3 |
| 9 | 66 | 175 | 82 | 26,8 | 2,0 | 3 |
| 10 | 65 | 170 | 84 | 29,1 | 2,0 | 3 |
| 11 | 56 | 179 | 94 | 29,3 | 2,2 | 3 |
| 12 | 74 | 164 | 75 | 27,9 | 1,9 | 3 |
| 13 | 57 | 189 | 92 | 25,8 | 2,2 | 3 |
| 14 | 76 | 180 | 86 | 26,5 | 2,1 | 3 |
| 15 | 68 | 173 | 151 | 50,5 | 2,7 | 3 |
| 16 | 65 | 185 | 115 | 33,6 | 2,5 | 3 |
| 17 | 60 | 168 | 81 | 28,7 | 2,0 | 3 |
| 18 | 64 | 168 | 60 | 21,3 | 1,7 | 3 |
| 19 | 63 | 180 | 90 | 27,8 | 2,1 | 3 |
| 20 | 72 | 172 | 73 | 24,7 | 1,9 | 3 |
| Median | 66 | 176 | 81 | 26,7 | 2,0 | - |
| Min. | 48 | 160 | 58 | 18,9 | 1,7 | 3 |
| Max. | 76 | 189 | 151 | 50,5 | 2,7 | 3 |

Tabelle 3: Demographische Daten der HES-Gruppe. Patientenkollektiv (n = 20). Die Werte sind als Median, sowie Minimum (Min.) und Maximum (Max.) dargestellt. Alter [Jahren], Größe [cm], Gewicht [kg], BSA = Körperoberfläche [m²], BMI = Body Mass Index [kg/m²], Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des perioperativen Risikos (ASA).

5.2 Messzeitpunkt bei Narkoseeinleitung vor Schnitt

5.2.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenz der Albumin-Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung (t = 1) im Median 53/min. Die HES-Gruppe wies zum selben Zeitpunkt ebenfalls eine Herzfrequenz im Median von 53/min auf. Der mittlere arterielle Druck der Albumin-Gruppe maß im Median 84 mmHg. Der MAD der HES-Gruppe im Median 86 mmHg. Der Zentralvenendruck der Albumin-Gruppe belief sich im Median auf 12 mmHg. Der ZVD der HES-Gruppe lag mit 10 mmHg im Median nur knapp darunter.

Somit zeigte sich zu Beginn der Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Herzfrequenz (p = 0,298), des mittleren arteriellen Druckes (p = 0,689) und des Zentralvenendruckes (p = 0,660).

| PatientIn Albumin | HF-1 [/min] | MAD-1 [mmHg] | ZVD-1 [mmHg] |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 58 | 73 | 18 |
| 2 | 52 | 75 | 11 |
| 3 | 59 | 84 | 11 |
| 4 | 48 | 90 | 13 |
| 5 | 62 | 84 | 13 |
| 6 | 44 | 92 | 12 |
| 7 | 53 | 79 | 20 |
| 8 | 66 | 88 | 6 |
| 9 | 45 | 102 | 15 |
| 10 | 61 | 87 | 1 |
| 11 | 53 | 79 | 6 |
| 12 | 47 | 96 | 7 |
| 13 | 60 | 76 | 11 |
| 14 | 57 | 103 | 13 |
| 15 | 59 | 87 | 13 |
| 16 | 53 | 94 | 10 |
| 17 | 53 | 87 | 11 |
| 18 | 61 | 92 | 13 |
| 19 | 51 | 70 | 2 |
| 20 | 62 | 71 | 12 |
| 21 | 37 | 84 | 17 |
| 22 | 64 | 81 | 12 |
| 23 | 44 | 73 | 8 |
| 24 | 64 | 104 | 12 |
| 25 | 51 | 82 | 12 |
| Median | 53 | 84 | 12 |
| Min. | 37 | 70 | 1 |
| Max. | 66 | 104 | 20 |

Tabelle 4: Hämodynamik der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. HF-1= Herzfrequenz [/min]; MAD-1 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-1 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | HF-1 [1/min] | MAD-1 [mmHg] | ZVD-1 [mmHg] |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 60 | 76 | 14 |
| 2 | 43 | 91 | 15 |
| 3 | 44 | 64 | 6 |
| 4 | 54 | 90 | 8 |
| 5 | 56 | 104 | 4 |
| 6 | 57 | 88 | 8 |
| 7 | 42 | 97 | 8 |
| 8 | 48 | 83 | 5 |
| 9 | 53 | 100 | 15 |
| 10 | 42 | 69 | 9 |
| 11 | 50 | 55 | 4 |
| 12 | 69 | 84 | 12 |
| 13 | 52 | 96 | 15 |
| 14 | 44 | 80 | 10 |
| 15 | 81 | 101 | 24 |
| 16 | 51 | 74 | 11 |
| 17 | 57 | 82 | 0 |
| 18 | 70 | 104 | 18 |
| 19 | 54 | 100 | 13 |
| 20 | 42 | 81 | 9 |
| Median | 53 | 86 | 10 |
| Min. | 42 | 55 | 0 |
| Max. | 81 | 104 | 24 |

Tabelle 5: Hämodynamik der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. HF-1 = Herzfrequenz [1/min]; MAD-1 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-1 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Der Cardiac Index der Albumin-Gruppe betrug zum ersten Messzeitpunkt im Median 2,4 l/min/m². Die HES-Gruppe wies zum selben Zeitpunkt einen identischen CI auf. Der Cardiac Output der Albumin-Gruppe maß im Median 4,7 l/min. Der CO der HES-Gruppe 4,6 l/min im Median. Das Schlagvolumen der Albumin-Gruppe belief sich im Median auf 82 ml. Das SV der HES-Gruppe lag im Median mit 92 ml darüber. Die Schlagvolumenvariation der Albumin-Gruppe hatte den Ausgangswert von 9% im Median, die der HES-Patienten 8%. Weiterhin war die Systemic Vascular Resistance (im Median 1230 dyn*sec*cm⁻⁵) und der systemische Gefäßwiderstandsindex (im Median 2407 dyn*sec⁻⁵/m²) der Albumin-Gruppe niedriger im Vergleich zum SVR (im Median 1324 dyn*sec*cm⁻⁵) und SVRI (im Median 2503 dyn*sec⁻⁵/m²) der HES-Gruppe.

Zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Cardiac Index (p = 0,714), des Cardiac Output (p = 0,973), des Schlagvolumen (p = 0,253) und der Schlagvolumenvariation (p = 0,296). Auch die Systemic Vascular Resistance (p = 0,486) und der systemische Gefäßwiderstandsindex (p = 0,648) wiesen eine vergleichbare Ausgangssituation auf.

| PatientIn Albumin | CI-1 [l/min/m²] | CO-1 [l/min] | SV-1 [ml] | SVV-1 [%] | SVR-1 [dyn*sec*cm⁻⁵] | SVRI-1 [dyn*sec⁻⁵/m²] |
|------------------------------------|---|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|--|
| 1 | 1,7 | 3,0 | 50 | 12 | 1522 | 2754 |
| 2 | 2,2 | 4,8 | 88 | 5 | 1117 | 2381 |
| 3 | 2,9 | 6,0 | 100 | 6 | 1265 | 2400 |
| 4 | 2,4 | 4,2 | 90 | 9 | 1333 | 2357 |
| 5 | 2,5 | 4,9 | 82 | 7 | 1189 | 2319 |
| 6 | 2,0 | 4,7 | 102 | 10 | 1096 | 2534 |
| 7 | 1,6 | 3,9 | 64 | 10 | 1074 | 2582 |
| 8 | 2,5 | 3,7 | 54 | 11 | 1773 | 2744 |
| 9 | 1,7 | 3,5 | 78 | 14 | 1040 | 2193 |
| 10 | 3,5 | 6,7 | 151 | 30 | 1194 | 2347 |
| 11 | 2,6 | 4,2 | 82 | 9 | 1309 | 2088 |
| 12 | 2,3 | 4,4 | 96 | 7 | 1527 | 3349 |
| 13 | 2,2 | 3,8 | 65 | 10 | 1412 | 2413 |
| 14 | 3,4 | 6,9 | 118 | 5 | 1003 | 2038 |
| 15 | 2,1 | 4,3 | 72 | 5 | 1395 | 2792 |
| 16 | 2,2 | 4,7 | 88 | 10 | 1276 | 2744 |
| 17 | 2,6 | 4,8 | 90 | 9 | 1230 | 2377 |
| 18 | 2,6 | 5,9 | 94 | 4 | 1145 | 2627 |
| 19 | 2,5 | 5,2 | 114 | 8 | 1495 | 3095 |
| 20 | 2,9 | 5,3 | 82 | 13 | 966 | 1697 |
| 21 | 2,3 | 4,9 | 116 | 8 | 1050 | 2200 |
| 22 | 2,6 | 4,7 | 75 | 11 | 766 | 1379 |
| 23 | 2,0 | 3,4 | 63 | 16 | 1657 | 2877 |
| 24 | 2,4 | 4,9 | 75 | 10 | 1306 | 2635 |
| 25 | 2,3 | 4,9 | 80 | 4 | 1143 | 2407 |
| Median | 2,4 | 4,7 | 82 | 9 | 1230 | 2407 |
| Min. | 1,6 | 3,0 | 50 | 4 | 766 | 1379 |
| Max. | 3,5 | 6,9 | 151 | 30 | 1773 | 3349 |

Tabelle 6: Hämodynamik der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-1 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-1 [l/min] = Cardiac Output; SV-1 [ml] = Schlagvolumen; SVV-1 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-1 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-1 [dyn*sec⁻⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | CI-1 [l/min/m²] | CO-1 [l/min] | SV-1 [ml] | SVV-1 [%] | SVR-1 [dyn*sec*cm⁻⁵] | SVRI-1 [dyn*sec⁻⁵/m²] |
|--------------------------------|---|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|--|
| 1 | 2,7 | 6,2 | 93 | 11 | 800 | 1718 |
| 2 | 2,4 | 4,5 | 104 | 4 | 1304 | 2505 |
| 3 | 1,9 | 3,4 | 75 | 5 | 1371 | 2404 |
| 4 | 2,4 | 4,4 | 85 | 8 | 1470 | 2808 |
| 5 | 2,8 | 4,7 | 83 | 12 | 1472 | 2501 |
| 6 | 2,8 | 5,5 | 94 | 9 | 1105 | 2207 |
| 7 | 2,4 | 4,4 | 101 | 7 | 1600 | 2955 |
| 8 | 2,3 | 4,4 | 90 | 8 | 1414 | 2773 |
| 9 | 2,5 | 4,9 | 92 | 6 | 1280 | 2530 |
| 10 | 1,9 | 3,9 | 94 | 24 | 1579 | 3088 |
| 11 | 1,6 | 3,3 | 58 | 6 | 1576 | 3355 |
| 12 | 2,6 | 4,4 | 66 | 13 | 1345 | 2443 |
| 13 | 3,2 | 7,0 | 135 | 10 | 890 | 1954 |
| 14 | 2,2 | 4,6 | 103 | 13 | 1165 | 2422 |
| 15 | 3,1 | 7,7 | 102 | 8 | 748 | 1890 |
| 16 | 2,0 | 4,8 | 92 | 8 | 1055 | 2508 |
| 17 | 2,4 | 4,6 | 81 | 8 | 1426 | 2733 |
| 18 | 2,7 | 4,9 | 65 | 5 | 1265 | 2089 |
| 19 | 2,3 | 4,8 | 90 | 3 | 1417 | 2973 |
| 20 | 2,3 | 4,3 | 113 | 3 | 1140 | 2045 |
| Median | 2,4 | 4,6 | 92 | 8 | 1325 | 2503 |
| Min. | 1,6 | 3,3 | 58 | 3 | 748 | 1718 |
| Max. | 3,2 | 7,7 | 135 | 24 | 1600 | 3355 |

Tabelle 7: Hämodynamik der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-1 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-1 [l/min] = Cardiac Output; SV-1 [ml] = Schlagvolumen; SVV-1 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-1 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-1 [dyn*sec⁻⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.2.2 Bilanz

Bei Narkoseeinleitung wurde in der Albumin-Gruppe nur einem Patienten 200 ml Humanalbumin verabreicht, allen Patienten wurden im Median 400 ml Kristalloide gegeben. In der HES-Gruppe bekamen drei Patienten Hydroxyethylstärke zu je zweimal 500 ml und einmal 50 ml, Kristalloide wurden hier ebenfalls im Median 400 ml verabreicht.

Zum Zeitpunkt t = 1 wurde aber zunächst in keiner der beiden Gruppen signifikant mehr Kolloid (p = 0,195) oder Kristalloid (p = 0,879) verabreicht. Auch die Urinausscheidung war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,738).

| PatientIn | Albumin-1 | Kristalloid-1 | EK-1 | FFP-1 | Blutverlust-1 | Urin-1 |
|------------------|------------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| Albumin | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 0 | 250 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| 2 | 200 | 750 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 200 |
| 7 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 600 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 0 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 300 |
| 14 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 0 | 350 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 21 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 22 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Min. | 0 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Max. | 200 | 750 | 0 | 0 | 0 | 300 |

Tabelle 8: Bilanz der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. Einfuhr: Albumin-1 [ml] = Albumin (5%); Kristalloid-1 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-1 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-1 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-1 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-1 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn | HES-1 | Kristalloid-1 | EK-1 | FFP-1 | Blutverlust-1 | Urin-1 |
|------------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| HES | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 500 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| 3 | 500 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 50 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 80 |
| 9 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 800 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 0 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 0 | 250 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Median | 0 | 400 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Min. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Max. | 500 | 800 | 0 | 0 | 0 | 80 |

Tabelle 9: Bilanz der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. Einfuhr: HES-1 [ml] = Hydroxyethylstärke (130/0,4); Kristalloid-1 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-1 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-1 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-1 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-1 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.2.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf

Der Hämoglobin-Wert belief sich in der Albumin-Gruppe anfangs im Median auf 12,8 g/dl. In der HES-Gruppe betrug der Hb-Wert im Median ebenfalls 12,8 g/dl. Somit unterschieden sich Hämoglobin-Ausgangswerte nicht signifikant ($p = 0,749$).

Der Unterschied des Noradrenalinbedarfes der Albumin-Gruppe (im Median 0,35 mg/h) im Vergleich zu HES-Gruppe (im Median 0,30 mg/h) war ebenfalls zum ersten Messzeitpunkt nicht signifikant ($p = 0,889$). In der Albumin-Gruppe benötigte ein Patient bereits bei Narkoseeinleitung zusätzlich zum Noradrenalin-Perfusor 15 mg/h Dobutamin.

| PatientIn Albumin | Hb-1 [g/dl] | Katecholamine-1 [mg/h] |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 8,9 | 0,40 |
| 2 | 9,9 | 0,40 |
| 3 | 9,6 | 0,20 |
| 4 | 12,5 | 0,30 |
| 5 | 14,6 | 0,20 |
| 6 | 12,8 | 0,20 |
| 7 | 16,2 | 0,50 |
| 8 | 10,8 | 0,20 |
| 9 | 14,3 | 0,60 |
| 10 | 9,3 | 0,40 |
| 11 | 13,0 | 0,20 |
| 12 | 14,0 | 0,20 |
| 13 | 13,2 | 0,30 |
| 14 | 14,0 | 0,30 |
| 15 | 14,2 | 0,50 |
| 16 | 12,4 | 0,30 |
| 17 | 12,6 | 0,40 |
| 18 | 12,7 | 0,60 |
| 19 | 11,9 | 0,2** |
| 20 | 12,9 | 0,40 |
| 21 | 12,8 | 0,50 |
| 22 | 14,5 | 0,30 |
| 23 | 13,8 | 0,40 |
| 24 | 11,6 | 0,20 |
| 25 | 13,0 | 0,40 |
| Median | 12,8 | 0,35 |
| Min. | 8,9 | 0,20 |
| Max. | 16,2 | 0,60 |

Tabelle 10: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. Hb-1 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-1 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum. Zusätzliche Gaben: **15 Dobutamin [mg/h].

| PatientIn HES | Hb-1 [g/dl] | Katecholamine-1 [mg/h] |
|--------------------------------|------------------------------|---|
| 1 | 14,6 | 0,60 |
| 2 | 13,2 | 0,00 |
| 3 | 14,7 | 0,20 |
| 4 | 12,4 | 0,20 |
| 5 | 13,2 | 0,20 |
| 6 | 13,9 | 0,60 |
| 7 | 11,1 | 0,30 |
| 8 | 12,2 | 0,23 |
| 9 | 12,4 | 0,30 |
| 10 | 14,6 | 0,40 |
| 11 | 13,2 | 0,14 |
| 12 | 10,9 | 0,40 |
| 13 | 11,7 | 0,40 |
| 14 | 12,3 | 0,60 |
| 15 | 13,9 | 0,80 |
| 16 | 16,1 | 1,10 |
| 17 | 11,4 | 0,10 |
| 18 | 10,9 | 0,30 |
| 19 | 14,6 | 0,30 |
| 20 | 11,3 | 0,30 |
| Median | 12,8 | 0,30 |
| Min. | 10,9 | 0,00 |
| Max. | 16,1 | 1,10 |

Tabelle 11: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. Hb-1 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-1 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.3 Messzeitpunkt 1h nach Schnitt

5.3.1 Hämodynamik

Die Herzfrequenz zum zweiten Messzeitpunkt (t = 2) stieg in der Albumin-Gruppe signifikant (p = 0,000) im Median um 10/min an. In der Gruppe der HES-Patienten war ebenfalls ein signifikanter Anstieg (p = 0,003) um 3/min im Median zu verzeichnen. Der mittlere arterielle Druck hielt sich bei den Patienten, welche Albumin erhielten im Median auf 84 mmHg. Der MAD der HES-Gruppe sank ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zum Zeitpunkt 1 (p = 0,286) um 5 mmHg ab. Die Zentralvenendrucke der Albumin- sowie HES-Patienten blieben im Median konstant auf 12 bzw. 10 mmHg im Median.

Eine Stunde nach Schnitt gab es zwischen den Patientenkollektiven sowohl die Herzfrequenz (p = 0,217), den MAD (p = 0,430) und den ZVD (p = 0,050) betreffend keine signifikanten Unterschiede.

| PatientIn Albumin | HF-2 [/min] | MAD-2 [mmHg] | ZVD-2 [mmHg] |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 66 | 78 | 15 |
| 2 | 52 | 78 | 9 |
| 3 | 68 | 84 | 10 |
| 4 | 52 | 76 | 10 |
| 5 | 62 | 89 | 15 |
| 6 | 43 | 85 | 12 |
| 7 | 57 | 77 | 19 |
| 8 | 63 | 85 | 12 |
| 9 | 66 | 103 | 21 |
| 10 | 63 | 60 | 10 |
| 11 | 69 | 85 | 6 |
| 12 | 54 | 99 | 8 |
| 13 | 65 | 76 | 13 |
| 14 | 72 | 84 | 16 |
| 15 | 58 | 101 | 9 |
| 16 | 55 | 85 | 10 |
| 17 | 65 | 97 | 16 |
| 18 | 80 | 81 | 12 |
| 19 | 64 | 96 | 7 |
| 20 | 64 | 62 | 13 |
| 21 | 41 | 82 | 21 |
| 22 | 95 | 84 | 14 |
| 23 | 49 | 89 | 13 |
| 24 | 85 | 89 | 17 |
| 25 | 58 | 66 | 9 |
| Median | 63 | 84 | 12 |
| Min. | 41 | 60 | 6 |
| Max. | 95 | 103 | 21 |

Tabelle 12: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt. HF-2 = Herzfrequenz [/min]; MAD-2 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-2 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | HF-2 [/min] | MAD-2 [mmHg] | ZVD-2 [mmHg] |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 69 | 77 | 11 |
| 2 | 58 | 79 | 8 |
| 3 | 49 | 88 | 6 |
| 4 | 50 | 84 | 9 |
| 5 | 71 | 75 | 4 |
| 6 | 60 | 81 | 8 |
| 7 | 55 | 92 | 9 |
| 8 | 55 | 77 | 4 |
| 9 | 60 | 102 | 14 |
| 10 | 54 | 76 | 11 |
| 11 | 47 | 75 | 3 |
| 12 | 81 | 67 | 11 |
| 13 | 55 | 99 | 17 |
| 14 | 46 | 87 | 11 |
| 15 | 78 | 80 | 16 |
| 16 | 49 | 74 | 10 |
| 17 | 57 | 92 | 0 |
| 18 | 70 | 82 | 10 |
| 19 | 63 | 98 | 9 |
| 20 | 51 | 60 | 18 |
| Median | 56 | 81 | 10 |
| Min. | 46 | 60 | 0 |
| Max. | 81 | 102 | 18 |

Tabelle 13: Hämodynamik der HES-Gruppe 1h nach Schnitt. HF-2 = Herzfrequenz [/min]; MAD-2 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-2 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Der Cardiac Index der Albumin-Gruppe stieg im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt signifikant ($p = 0,001$) um $0,1 \text{ l/min/m}^2$ im Median. Die HES-Gruppe wies zum selben Zeitpunkt ebenfalls eine Steigerung des Cardiac Index von $0,1 \text{ l/min/m}^2$ im Median auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,045$). Der Cardiac Output der Albumin-Gruppe erhöhte sich um $0,2 \text{ l/min}$ im Median, jedoch nicht signifikant ($p = 0,048$). Der CO der HES-Gruppe stieg nicht signifikant ($p = 0,029$) um ebenso $0,2 \text{ l/min}$ im Median. Das Schlagvolumen der Albumin-Gruppe sank leicht um 2 ml im Median ohne signifikanten Unterschied zum Ausgangswert ($p = 0,294$). Das SV der HES-Gruppe lag trotz eines Verlustes von 6 ml im Median weiterhin etwas darüber und hat sich somit ebenfalls nicht signifikant verändert ($p = 0,525$). Die Schlagvolumenvariation der Patienten, welche Albumin erhielten maß bei $t = 2$ im Median 1% über dem Ausgangswert und hatte sich somit nicht signifikant verändert ($p = 0,114$). Die SVV der HES-Gruppe stieg nicht signifikant ($p = 0,206$) um 2% . Die Systemic Vascular Resistance der Albumin-Gruppe fiel signifikant ($p = 0,014$) um $91 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ im Median, ebenso der SVR der HES-Gruppe ($\Delta 177 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$), jedoch nicht signifikant ($p = 0,093$). Der systemische Gefäßwiderstandsindex der Albumin-Patienten sank signifikant ($p = 0,011$) im Vergleich zur ersten Messung um $161 \text{ dyn}\cdot\text{sec}^5/\text{m}^2$. Die HES-Gruppe zeigt auch einen fallenden SVRI ($\Delta 73 \text{ dyn}\cdot\text{sec}^5/\text{m}^2$), jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,079$) zum anfänglichen Wert.

Eine Stunde nach Schnitt zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Cardiac Index ($p = 0,757$), des Cardiac Output ($p = 0,954$), des Schlagvolumen ($p = 0,137$) und der Schlagvolumenvariation ($p = 0,590$). Auch die Systemic Vascular Resistance ($p = 0,664$) und der systemische Gefäßwiderstandsindex ($p = 0,715$) wiesen eine vergleichbare Situation zwischen beiden Patientenkollektiven bei $t = 2$ auf.

| PatientIn Albumin | CI-2 [l/min/m ²] | CO-2 [l/min] | SV-2 [ml] | SVV-2 [%] | SVR-2 [dyn*sec*cm ⁻⁵] | SVRI-2 [dyn*sec ⁵ /m ²] |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------------|---|
| 1 | 2,1 | 3,9 | 59 | 9 | 1221 | 2210 |
| 2 | 2,3 | 4,8 | 84 | 10 | 1150 | 2453 |
| 3 | 3,1 | 6,0 | 89 | 6 | 1135 | 2155 |
| 4 | 2,2 | 3,9 | 75 | 12 | 1288 | 2277 |
| 5 | 2,6 | 5,1 | 83 | 6 | 1108 | 2157 |
| 6 | 2,0 | 4,7 | 104 | 8 | 1209 | 2800 |
| 7 | 2,0 | 4,9 | 84 | 10 | 898 | 2159 |
| 8 | 3,2 | 4,7 | 75 | 11 | 1975 | 3057 |
| 9 | 3,0 | 3,4 | 37 | 13 | 2286 | 4820 |
| 10 | 2,3 | 4,6 | 66 | 19 | 971 | 1909 |
| 11 | 3,0 | 5,1 | 73 | 11 | 1248 | 1991 |
| 12 | 2,5 | 5,2 | 95 | 9 | 1298 | 2847 |
| 13 | 2,5 | 4,3 | 65 | 12 | 1171 | 2001 |
| 14 | 4,2 | 8,5 | 118 | 7 | 577 | 1172 |
| 15 | 2,9 | 5,7 | 93 | 5 | 1289 | 2579 |
| 16 | 2,6 | 5,5 | 99 | 12 | 1088 | 2340 |
| 17 | 2,8 | 5,2 | 85 | 12 | 1273 | 2454 |
| 18 | 2,7 | 5,9 | 73 | 4 | 952 | 2184 |
| 19 | 2,5 | 5,1 | 98 | 12 | 911 | 1886 |
| 20 | 3,1 | 5,4 | 80 | 17 | 908 | 1595 |
| 21 | 2,3 | 3,8 | 104 | 4 | 1078 | 2258 |
| 22 | 3,1 | 7,2 | 78 | 17 | 867 | 1560 |
| 23 | 2,4 | 4,3 | 68 | 21 | 1575 | 2737 |
| 24 | 2,5 | 4,9 | 73 | 8 | 1139 | 2287 |
| 25 | 2,5 | 4,3 | 75 | 6 | 1067 | 2246 |
| Median | 2,5 | 4,9 | 80 | 10 | 1139 | 2246 |
| Min. | 2,0 | 3,4 | 37 | 4 | 577 | 1172 |
| Max. | 4,2 | 8,5 | 118 | 21 | 2286 | 4820 |

Tabelle 14: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-2 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-2 [l/min] = Cardiac Output; SV-2 [ml] = Schlagvolumen; SVV-2 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-2 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-2 [dyn*sec⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | CI-2 [l/min/m ²] | CO-2 [l/min] | SV-2 [ml] | SVV-2 [%] | SVR-2 [dyn*sec*cm ⁻⁵] | SVRI-2 [dyn*sec ⁻⁵ /m ²] |
|------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------------|--|
| 1 | 3,1 | 7,8 | 84 | 10 | 788 | 1691 |
| 2 | 2,1 | 4,1 | 69 | 11 | 1415 | 2716 |
| 3 | 2,2 | 3,9 | 84 | 10 | 1659 | 2907 |
| 4 | 2,3 | 4,4 | 75 | 8 | 1420 | 2713 |
| 5 | 4,5 | 7,7 | 109 | 9 | 759 | 1290 |
| 6 | 2,5 | 5,2 | 90 | 6 | 1127 | 2249 |
| 7 | 2,4 | 4,5 | 84 | 6 | 1440 | 2660 |
| 8 | 2,3 | 4,4 | 80 | 16 | 1322 | 2537 |
| 9 | 3,6 | 6,9 | 113 | 11 | 1087 | 2148 |
| 10 | 2,6 | 4,7 | 86 | 11 | 1055 | 2064 |
| 11 | 2,2 | 4,7 | 99 | 7 | 1477 | 3145 |
| 12 | 2,5 | 4,9 | 58 | 17 | 1012 | 1838 |
| 13 | 3,6 | 7,8 | 141 | 8 | 810 | 1778 |
| 14 | 2,4 | 4,9 | 107 | 4 | 1168 | 2428 |
| 15 | 2,5 | 4,6 | 82 | 10 | 775 | 1958 |
| 16 | 1,9 | 4,6 | 94 | 14 | 1113 | 2645 |
| 17 | 2,8 | 5,3 | 93 | 8 | 1388 | 2629 |
| 18 | 2,6 | 4,4 | 61 | 9 | 1473 | 2432 |
| 19 | 2,6 | 5,5 | 86 | 11 | 1309 | 2748 |
| 20 | 2,6 | 4,9 | 94 | 9 | 1000 | 1853 |
| Median | 2,5 | 4,8 | 86 | 10 | 1148 | 2430 |
| Min. | 1,9 | 3,9 | 58 | 4 | 759 | 1290 |
| Max. | 4,5 | 7,8 | 141 | 17 | 1659 | 3145 |

Tabelle 15: Hämodynamik der HES-Gruppe 1h nach Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-2 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-2 [l/min] = Cardiac Output; SV-2 [ml] = Schlagvolumen; SVV-2 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-2 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-2 [dyn*sec⁻⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.3.2 Bilanz

Eine Stunde nach Schnitt wurde in der Albumin-Gruppe im Median 500 ml Humanalbumin verabreicht, sowie im Median 1000 ml Kristalloide. In der HES-Gruppe bekamen die Patienten im Median 500 ml Hydroxyethylstärke und 725 ml Kristalloide im Median. Der Blutverlust (geschätzt abzüglich der Spülflüssigkeit) betrug bei den Albumin-Patienten zu diesem Zeitpunkt 400 ml im Median. In der HES-Gruppe war der Blutverlust mit 300 ml im Median etwas niedriger.

Zum Zeitpunkt t = 2 wurden weiterhin in keiner der beiden Gruppen signifikant mehr Kolloide (p = 0,709) oder Kristalloide (p = 0,040) verabreicht. Auch der Blutverlust (p = 0,258) und die Urinausscheidung (p = 0,771) war nicht signifikant unterschiedlich.

| PatientIn | Albumin-2 | Kristalloid-2 | EK-2 | FFP-2 | Blutverlust-2 | Urin-2 |
|------------------|------------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| Albumin | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 200 | 200 |
| 2 | 800 | 1000 | 0 | 0 | 1000 | 400 |
| 3 | 400 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 200 |
| 4 | 500 | 600 | 0 | 0 | 500 | 200 |
| 5 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 250 | 200 |
| 6 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 100 | 400 |
| 7 | 1000 | 800 | 0 | 0 | 200 | 100 |
| 8 | 600 | 600 | 0 | 0 | 250 | 150 |
| 9 | 1000 | 1700 | 0 | 0 | 500 | 300 |
| 10 | 1000 | 1000 | 0 | 0 | 500 | 300 |
| 11 | 0 | 1200 | 0 | 0 | 100 | 0 |
| 12 | 500 | 800 | 0 | 0 | 600 | 150 |
| 13 | 750 | 1000 | 0 | 0 | 1000 | 500 |
| 14 | 750 | 750 | 0 | 0 | 500 | 250 |
| 15 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 200 | 100 |
| 16 | 400 | 350 | 0 | 0 | 400 | 300 |
| 17 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 800 | 200 |
| 18 | 500 | 900 | 0 | 0 | 300 | 150 |
| 19 | 0 | 600 | 0 | 0 | 100 | 150 |
| 20 | 500 | 700 | 0 | 0 | 250 | 150 |
| 21 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 500 | 250 |
| 22 | 1250 | 750 | 0 | 0 | 1200 | 200 |
| 23 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 100 |
| 24 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 200 |
| 25 | 500 | 600 | 0 | 0 | 200 | 500 |
| Median | 500 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 200 |
| Min. | 0 | 350 | 0 | 0 | 100 | 0 |
| Max. | 1250 | 1700 | 0 | 0 | 1200 | 500 |

Tabelle 16: Bilanz der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt. Einfuhr: Albumin-2 [ml] = Albumin (5%); Kristalloid-2 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-2 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-2 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-2 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-2 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn | HES-2 | Kristalloid-2 | EK-2 | FFP-2 | Blutverlust-2 | Urin-2 |
|------------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| HES | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 1000 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 250 |
| 2 | 500 | 800 | 0 | 0 | 600 | 70 |
| 3 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 300 | 200 |
| 4 | 500 | 700 | 0 | 0 | 300 | 150 |
| 5 | 500 | 300 | 0 | 0 | 500 | 300 |
| 6 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 150 |
| 7 | 500 | 500 | 0 | 0 | 100 | 400 |
| 8 | 500 | 500 | 0 | 0 | 0 | 200 |
| 9 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 200 |
| 10 | 1000 | 600 | 0 | 0 | 300 | 200 |
| 11 | 750 | 600 | 0 | 0 | 100 | 300 |
| 12 | 800 | 500 | 0 | 0 | 500 | 300 |
| 13 | 500 | 600 | 0 | 0 | 0 | 200 |
| 14 | 800 | 700 | 0 | 0 | 200 | 400 |
| 15 | 400 | 1000 | 0 | 0 | 200 | 800 |
| 16 | 700 | 400 | 0 | 0 | 400 | 300 |
| 17 | 0 | 750 | 0 | 0 | 200 | 150 |
| 18 | 500 | 750 | 0 | 0 | 200 | 150 |
| 19 | 500 | 750 | 0 | 0 | 500 | 100 |
| 20 | 1000 | 1500 | 0 | 0 | 800 | 150 |
| Median | 500 | 725 | 0 | 0 | 300 | 200 |
| Min. | 0 | 300 | 0 | 0 | 0 | 70 |
| Max. | 1000 | 1500 | 0 | 0 | 800 | 800 |

Tabelle 17: Bilanz der HES-Gruppe 1h nach Schnitt. Einfuhr: HES-2 [ml] = Hydroxyethylstärke (130/0,4); Kristalloid-2 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-2 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-2 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-2 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-2 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.3.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf

Der Hämoglobin-Wert fiel in der Albumin-Gruppe eine Stunde nach Schnitt um 0,6 g/dl im Median. In der HES-Gruppe sank der Hb-Wert zu diesem Zeitpunkt noch deutlicher um 1,2 g/dl im Median. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,664$).

Der Noradrenalinbedarf der Albumin-Gruppe stieg somit nicht signifikant ($p = 0,027$) um 0,05 mg/h an. Die Gabe von Noradrenalin in der HES-Gruppe war mit 0,30 mg/h im Median konstant geblieben.

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Katecholaminbedarfes ($p = 0,198$). In der Albumin-Gruppe benötigte ein Patient zusätzlich zum Noradrenalin-Perfusor noch 0,1 mg/h Epinephrin.

| PatientIn Albumin | Hb-2 [g/dl] | Katecholamine-2 [mg/h] |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 9,0 | 0,40 |
| 2 | 9,7 | 0,70 |
| 3 | 9,4 | 0,20 |
| 4 | 11,5 | 0,40 |
| 5 | 14,0 | 0,70 |
| 6 | 12,9 | 0,40 |
| 7 | 15,6 | 1,00 |
| 8 | 9,4 | 0,15 |
| 9 | 12,9 | 0,90 |
| 10 | 6,7 | 0,30 |
| 11 | 13,1 | 0,20 |
| 12 | 12,9 | 0,20 |
| 13 | 12,3 | 0,90 |
| 14 | 12,2 | 0,10 |
| 15 | 13,3 | 0,50 |
| 16 | 12,1 | 0,27 |
| 17 | 10,9 | 0,40 |
| 18 | 12,4 | 0,40 |
| 19 | 11,7 | 0,1*** |
| 20 | 13,1 | 0,50 |
| 21 | 12,7 | 0,60 |
| 22 | 11,1 | 0,40 |
| 23 | 11,7 | 0,70 |
| 24 | 10,7 | 0,20 |
| 25 | 13,3 | 0,60 |
| Median | 12,2 | 0,40 |
| Min. | 6,7 | 0,10 |
| Max. | 15,6 | 1,00 |

Tabelle 18: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt. Hb-2 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-2 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum. Zusätzliche Gaben: ***0,1 Epinephrin [mg/h].

| PatientIn HES | Hb-2 [g/dl] | Katecholamine-2 [mg/h] |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 13,3 | 1,20 |
| 2 | 12,0 | 0,15 |
| 3 | 13,2 | 0,30 |
| 4 | 11,0 | 0,30 |
| 5 | 11,3 | 0,30 |
| 6 | 13,6 | 0,60 |
| 7 | 9,9 | 0,00 |
| 8 | 10,6 | 0,20 |
| 9 | 11,9 | 0,50 |
| 10 | 10,8 | 0,10 |
| 11 | 12,0 | 0,30 |
| 12 | 8,5 | 0,20 |
| 13 | 12,0 | 0,50 |
| 14 | 11,3 | 0,60 |
| 15 | 13,0 | 0,60 |
| 16 | 14,8 | 1,40 |
| 17 | 11,3 | 0,15 |
| 18 | 10,0 | 0,40 |
| 19 | 13,2 | 0,50 |
| 20 | 9,6 | 0,20 |
| Median | 11,6 | 0,30 |
| Min. | 8,5 | 0,00 |
| Max. | 14,8 | 1,40 |

Tabelle 19: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe 1h nach Schnitt. Hb-2 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-2 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.4 Messzeitpunkt 2h nach Schnitt

5.4.1 Hämodynamik

Zwei Stunden nach Schnitt (t = 3) stieg die Herzfrequenz in der Albumin-Gruppe weiter signifikant (p = 0,018) im Vergleich zu t = 3 um 3/min im Median an. In der Gruppe der HES-Patienten war ein noch deutlicherer Anstieg um 7/min im Median zu verzeichnen, der jedoch nicht signifikant war (p = 0,038). Der mittlere arterielle Druck fiel bei den Patienten, welche Albumin erhielten weiter um 3 mmHg im Median, was jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur Messung eine Stunde zuvor war (p = 0,353). Der MAD der HES-Gruppe verhielt sich identisch und sank ebenfalls ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zum Zeitpunkt 2 (p = 0,681) um 3 mmHg im Median ab. Der Zentralvenendruck der Albumin-Patienten fiel nicht signifikant (p = 0,026) um 1 mmHg im Median ab. In der HES-Gruppe sank der ZVD ebenfalls nicht signifikant (p = 0,328) um 1 mmHg im Median.

Zwei Stunden nach Schnitt gab es zwischen den Patientenkollektiven sowohl die Herzfrequenz ($p = 0,174$), den MAD ($p = 0,567$) und den ZVD ($p = 0,323$) betreffend keine signifikanten Unterschiede.

| PatientIn Albumin | HF-3 [/min] | MAD-3 [mmHg] | ZVD-3 [mmHg] |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 95 | 74 | 12 |
| 2 | 56 | 81 | 11 |
| 3 | 70 | 91 | 11 |
| 4 | 62 | 67 | 9 |
| 5 | 63 | 75 | 14 |
| 6 | 49 | 82 | 11 |
| 7 | 59 | 78 | 18 |
| 8 | 78 | 83 | 9 |
| 9 | 65 | 78 | 17 |
| 10 | 72 | 78 | 10 |
| 11 | 77 | 87 | 8 |
| 12 | 50 | 91 | 5 |
| 13 | 70 | 70 | 13 |
| 14 | 85 | 80 | 15 |
| 15 | 40 | 96 | 8 |
| 16 | 66 | 83 | 9 |
| 17 | 64 | 93 | 18 |
| 18 | 82 | 84 | 12 |
| 19 | 50 | 81 | 6 |
| 20 | 77 | 64 | 11 |
| 21 | 80 | 73 | 12 |
| 22 | 92 | 82 | 14 |
| 23 | 64 | 104 | 14 |
| 24 | 81 | 107 | 16 |
| 25 | 61 | 80 | 4 |
| Median | 66 | 81 | 11 |
| Min. | 40 | 64 | 4 |
| Max. | 95 | 107 | 18 |

Tabelle 20: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt. HF-3 = Herzfrequenz [/min]; MAD-3 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-3 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | HF-3 [/min] | MAD-3 [mmHg] | ZVD-3 [mmHg] |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 72 | 74 | 11 |
| 2 | 73 | 93 | 9 |
| 3 | 53 | 76 | 7 |
| 4 | 64 | 92 | 8 |
| 5 | 81 | 74 | 4 |
| 6 | 58 | 78 | 8 |
| 7 | 58 | 85 | 8 |
| 8 | 51 | 85 | 7 |
| 9 | 64 | 85 | 9 |
| 10 | 49 | 78 | 13 |
| 11 | 53 | 100 | 7 |
| 12 | 70 | 77 | 15 |
| 13 | 71 | 77 | 15 |
| 14 | 53 | 73 | 10 |
| 15 | 81 | 71 | 15 |
| 16 | 64 | 70 | 9 |
| 17 | 61 | 75 | 0 |
| 18 | 72 | 91 | 17 |
| 19 | 59 | 97 | 11 |
| 20 | 51 | 77 | 18 |
| Median | 63 | 78 | 9 |
| Min. | 49 | 70 | 0 |
| Max. | 81 | 100 | 18 |

Tabelle 21: Hämodynamik der HES-Gruppe 2h nach Schnitt. HF-3 = Herzfrequenz [/min]; MAD-3 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-3 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Der Cardiac Index der Albumin-Gruppe hielt sich nahezu konstant im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt mit einem Anstieg von $0,1 \text{ l/min/m}^2$ im Median. Die HES-Gruppe wies zu diesem Zeitpunkt die gleiche geringe Steigerung auf. Der Cardiac Output der Albumin-Gruppe erhöhte sich weiter um $0,3 \text{ l/min}$ im Median, jedoch nicht signifikant ($p = 0,169$). Der CO der HES-Gruppe stieg ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,481$) weiter um $0,3 \text{ l/min}$ im Median. Das Schlagvolumen der Albumin-Gruppe sank weiter um 7 ml im Median ohne signifikanten Unterschied zu $t = 2$ ($p = 0,170$). Das SV der HES-Gruppe lag mit einer Abnahme von 2 ml im Median weiterhin darüber, hat sich aber ebenfalls nicht signifikant verändert zu $t = 2$ ($p = 0,542$). Die Schlagvolumenvariation bei den Patienten, welche Albumin erhielten blieb weiterhin konstant bei 10% im Median. Die SVV der HES-Gruppe fiel minimal und somit nicht signifikant ($p = 0,418$) um 1% im Median. Die Systemic Vascular Resistance der Albumin-Gruppe sank weiter, jedoch nicht signifikant ($p = 0,042$) um $105 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ im Median. Der SVR der HES-Gruppe ($\Delta 66 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) fiel ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,023$). Der systemische Gefäßwiderstandsindex der Albumin-Patienten reduzierte sich weiterhin, jedoch nicht signifikant ($p = 0,042$) im Vergleich zur zweiten Messung um $145 \text{ dyn}\cdot\text{sec}^5/\text{m}^2$ im Median. In der HES-Gruppe wurde auch kein signifikant ($p = 0,021$) fallender SVRI ($\Delta 247 \text{ dyn}\cdot\text{sec}^5/\text{m}^2$ im Median zu $t = 2$) gemessen.

Eine Stunde nach Schnitt zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Cardiac Index ($p = 0,890$), des Cardiac Output ($p = 0,991$), des Schlagvolumen ($p = 0,163$) und der Schlagvolumenvariation ($p = 0,286$). Auch die Systemic Vascular Resistance ($p = 0,698$) und der systemische Gefäßwiderstandsindex ($p = 0,584$) wiesen eine vergleichbare Situation zwischen beiden Kollektiven bei $t = 3$ auf.

| PatientIn Albumin | CI-3 [l/min/m ²] | CO-3 [l/min] | SV-3 [ml] | SVV-3 [%] | SVR-3 [dyn*sec*cm ⁻⁵] | SVRI-3 [dyn*sec ⁵ /m ²] |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------------|---|
| 1 | 3,0 | 5,4 | 55 | 10 | 871 | 1577 |
| 2 | 2,5 | 5,0 | 91 | 4 | 1020 | 2174 |
| 3 | 3,0 | 5,8 | 77 | 5 | 1193 | 2265 |
| 4 | 2,4 | 4,1 | 66 | 12 | 1010 | 1785 |
| 5 | 2,2 | 4,3 | 68 | 9 | 1079 | 2101 |
| 6 | 2,2 | 5,1 | 102 | 12 | 1035 | 2399 |
| 7 | 2,2 | 5,2 | 87 | 9 | 877 | 2108 |
| 8 | 2,4 | 3,7 | 45 | 13 | 1829 | 2830 |
| 9 | 2,2 | 6,0 | 73 | 11 | 863 | 1819 |
| 10 | 2,4 | 4,8 | 67 | 14 | 1100 | 2162 |
| 11 | 2,7 | 4,3 | 56 | 12 | 1395 | 2226 |
| 12 | 2,5 | 5,5 | 109 | 7 | 1222 | 2679 |
| 13 | 2,6 | 4,4 | 63 | 4 | 1036 | 1772 |
| 14 | 4,3 | 8,7 | 103 | 10 | 561 | 1140 |
| 15 | 2,1 | 4,4 | 98 | 9 | 1562 | 3126 |
| 16 | 2,9 | 6,2 | 92 | 16 | 940 | 2021 |
| 17 | 3,0 | 5,6 | 87 | 9 | 1034 | 1994 |
| 18 | 2,7 | 6,2 | 79 | 5 | 864 | 1982 |
| 19 | 3,5 | 5,1 | 98 | 13 | 1095 | 2267 |
| 20 | 3,0 | 5,2 | 68 | 2 | 938 | 1649 |
| 21 | 2,5 | 5,0 | 58 | 20 | 863 | 1808 |
| 22 | 3,4 | 6,2 | 68 | 17 | 927 | 169 |
| 23 | 3,0 | 4,5 | 69 | 16 | 1232 | 2139 |
| 24 | 2,1 | 5,5 | 72 | 7 | 1214 | 2450 |
| 25 | 2,6 | 5,5 | 85 | 10 | 972 | 2048 |
| Median | 2,6 | 5,2 | 73 | 10 | 1034 | 2101 |
| Min. | 2,1 | 3,7 | 45 | 2 | 561 | 169 |
| Max. | 4,3 | 8,7 | 109 | 20 | 1829 | 3126 |

Tabelle 22: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-3 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-3 [l/min] = Cardiac Output; SV-3 [ml] = Schlagvolumen; SVV-3 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-3 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-3 [dyn*sec⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn | CI-3 | CO-3 | SV-3 | SVV-3 | SVR-3 | SVRI-3 |
|------------------|------------------------------|----------------|-------------|--------------|----------------------------------|---|
| HES | [l/min/m²] | [l/min] | [ml] | [%] | [dyn*sec*cm⁻⁵] | [dyn*sec⁻⁵/m²] |
| 1 | 2,5 | 5,2 | 73 | 10 | 1000 | 2148 |
| 2 | 2,6 | 5,0 | 68 | 12 | 1333 | 2560 |
| 3 | 2,2 | 3,9 | 71 | 9 | 1537 | 2694 |
| 4 | 2,9 | 5,6 | 90 | 7 | 1172 | 2240 |
| 5 | 4,7 | 8,0 | 99 | 16 | 739 | 1256 |
| 6 | 2,5 | 5,0 | 86 | 5 | 1148 | 2292 |
| 7 | 2,1 | 3,9 | 70 | 12 | 1497 | 2666 |
| 8 | 2,5 | 4,9 | 95 | 9 | 1192 | 2287 |
| 9 | 2,7 | 5,3 | 81 | 8 | 1123 | 2220 |
| 10 | 2,5 | 5,2 | 105 | 10 | 928 | 1815 |
| 11 | 3,2 | 7,3 | 135 | 7 | 916 | 1950 |
| 12 | 2,6 | 5,0 | 69 | 7 | 1072 | 1946 |
| 13 | 2,2 | 4,8 | 68 | 13 | 970 | 2130 |
| 14 | 2,2 | 4,6 | 84 | 6 | 1067 | 2218 |
| 15 | 2,6 | 6,6 | 81 | 15 | 665 | 1679 |
| 16 | 2,4 | 5,9 | 95 | 8 | 841 | 1998 |
| 17 | 2,7 | 5,0 | 83 | 6 | 1200 | 2222 |
| 18 | 3,1 | 5,2 | 61 | 6 | 1092 | 1804 |
| 19 | 2,6 | 5,6 | 94 | 4 | 1229 | 2579 |
| 20 | 2,6 | 4,9 | 94 | 10 | 910 | 1692 |
| Median | 2,6 | 5,1 | 84 | 9 | 1082 | 2183 |
| Min. | 2,1 | 3,9 | 61 | 4 | 665 | 1256 |
| Max. | 4,7 | 8,0 | 135 | 16 | 1537 | 2694 |

Tabelle 23: Hämodynamik der HES-Gruppe 2h nach Schnitt durch Vigileo-Monitoring. CI-3 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-3 [l/min] = Cardiac Output; SV-3 [ml] = Schlagvolumen; SVV-3 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-3 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-3 [dyn*sec⁻⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.4.2 Bilanz

Zwei Stunden nach Schnitt sind in der Albumin-Gruppe im Median 1000 ml Humanalbumin verabreicht worden sowie 1200 ml Kristalloide im Median. In der HES-Gruppe bekamen die Patienten im Median 1300 ml Hydroxyethylstärke und 1000 ml Kristalloide. Der Blutverlust (geschätzt abzüglich der Spülflüssigkeit) betrug bei den Albumin-Patienten zu diesem Zeitpunkt im Median 800 ml. In der HES-Gruppe war der Blutverlust mit 850 ml im Median jetzt etwas höher. In der Albumin-Gruppe wurde zudem einem Patienten 270 ml Erythrozytenkonzentrat verabreicht. In der HES-Gruppe benötigten zwei Patienten jeweils 270 ml EK. Der Unterschied an infundiertem EK jedoch war nicht signifikant zwischen beiden Kollektiven (p = 0,428).

Zum Zeitpunkt t = 3 wurden weiterhin in keiner der beiden Gruppen signifikant mehr Kristalloide (p = 0,036) verabreicht, jedoch wurden in der HES-Gruppe im Vergleich signifikant mehr Kolloide infundiert (p = 0,018). Der Blutverlust (p = 0,416) und die Urinausscheidung (p = 0,710) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

| PatientIn | Albumin-3 | Kristalloid-3 | EK-3 | FFP-3 | Blutverlust-3 | Urin-3 |
|------------------|------------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| Albumin | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 750 | 1500 | 0 | 0 | 800 | 400 |
| 2 | 1300 | 1400 | 0 | 0 | 1400 | 550 |
| 3 | 1000 | 1100 | 0 | 0 | 600 | 200 |
| 4 | 750 | 1200 | 0 | 0 | 700 | 300 |
| 5 | 750 | 1600 | 0 | 0 | 300 | 300 |
| 6 | 1200 | 1700 | 0 | 0 | 400 | 500 |
| 7 | 1000 | 1050 | 0 | 0 | 300 | 200 |
| 8 | 1000 | 1000 | 0 | 0 | 1000 | 300 |
| 9 | 1500 | 2000 | 0 | 0 | 1400 | 500 |
| 10 | 1350 | 1200 | 270 | 0 | 1300 | 400 |
| 11 | 0 | 1800 | 0 | 0 | 150 | 250 |
| 12 | 750 | 1000 | 0 | 0 | 300 | 800 |
| 13 | 1500 | 1400 | 0 | 0 | 1500 | 600 |
| 14 | 1200 | 1000 | 0 | 0 | 1100 | 500 |
| 15 | 1000 | 1500 | 0 | 0 | 800 | 600 |
| 16 | 1600 | 1100 | 0 | 0 | 1000 | 300 |
| 17 | 1250 | 2000 | 0 | 0 | 1200 | 500 |
| 18 | 750 | 1500 | 0 | 0 | 600 | 300 |
| 19 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 300 | 300 |
| 20 | 750 | 1200 | 0 | 0 | 750 | 300 |
| 21 | 1500 | 2000 | 0 | 0 | 1500 | 500 |
| 22 | 1500 | 1000 | 0 | 0 | 1500 | 400 |
| 23 | 750 | 1200 | 0 | 0 | 500 | 200 |
| 24 | 750 | 1250 | 0 | 0 | 800 | 400 |
| 25 | 750 | 850 | 0 | 0 | 300 | 650 |
| Median | 1000 | 1200 | 0 | 0 | 800 | 400 |
| Min. | 0 | 850 | 0 | 0 | 150 | 200 |
| Max. | 1600 | 2000 | 270 | 0 | 1500 | 800 |

Tabelle 24: Bilanz der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt. Einfuhr: Albumin-3 [ml] = Albumin (5%); Kristalloid-3 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-3 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-3 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-3 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-3 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | HES-3 [ml] | Kristalloid-3 [ml] | EK-3 [ml] | FFP-3 [ml] | Blutverlust-3 [ml] | Urin-3 [ml] |
|------------------|---------------|-----------------------|--------------|---------------|-----------------------|----------------|
| 1 | 2000 | 1500 | 0 | 0 | 1400 | 500 |
| 2 | 1500 | 1500 | 0 | 0 | 1000 | 470 |
| 3 | 1500 | 1000 | 0 | 0 | 900 | 400 |
| 4 | 1250 | 1100 | 0 | 0 | 1100 | 300 |
| 5 | 1000 | 600 | 0 | 0 | 700 | 400 |
| 6 | 1300 | 1300 | 0 | 0 | 1200 | 300 |
| 7 | 600 | 700 | 0 | 0 | 400 | 600 |
| 8 | 1000 | 1000 | 0 | 0 | 500 | 500 |
| 9 | 1500 | 1200 | 0 | 0 | 1500 | 400 |
| 10 | 1300 | 1500 | 0 | 0 | 700 | 400 |
| 11 | 1500 | 1000 | 0 | 0 | 700 | 800 |
| 12 | 1500 | 800 | 270 | 0 | 900 | 400 |
| 13 | 1000 | 1000 | 0 | 0 | 400 | 300 |
| 14 | 1500 | 1000 | 0 | 0 | 700 | 500 |
| 15 | 2000 | 1300 | 0 | 0 | 1800 | 1000 |
| 16 | 1300 | 900 | 0 | 0 | 500 | 500 |
| 17 | 500 | 1000 | 0 | 0 | 800 | 300 |
| 18 | 1250 | 1250 | 0 | 0 | 700 | 250 |
| 19 | 1100 | 1000 | 0 | 0 | 900 | 150 |
| 20 | 1500 | 1750 | 270 | 0 | 1600 | 350 |
| Median | 1300 | 1000 | 0 | 0 | 850 | 400 |
| Min. | 500 | 600 | 0 | 0 | 400 | 150 |
| Max. | 2000 | 1750 | 270 | 0 | 1800 | 1000 |

Tabelle 25: Bilanz der HES-Gruppe 2h nach Schnitt. Einfuhr: HES-3 [ml] = Hydroxyethylstärke (130/0,4); Kristalloid-3 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-3 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-3 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-3 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-3 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.4.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf

Der Hämoglobin-Wert sank in der Albumin-Gruppe im Vergleich zu Zeitpunkt t = 2 im Median um 0,8 g/dl. In der HES-Gruppe fiel der Hb-Wert um 1,7 g/dl im Median. Somit unterschieden sich die Hämoglobin-Werte weiterhin nicht signifikant ($p = 0,144$). Der Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe (im Median $\Delta 0,10$ mg/h zu t = 2) war signifikant gestiegen ($p = 0,010$). Ebenso war in der HES-Gruppe (im Median $\Delta 0,15$ mg/h zu t = 2) ein signifikanter Anstieg ($p = 0,016$) zu verzeichnen.

Zum dritten Messzeitpunkt war der Unterschied den Noradrenalinbedarf betreffend zwischen den Kollektiven weiterhin nicht signifikant ($p = 0,197$). In der Albumin-Gruppe benötigte ein Patient zusätzlich zum Noradrenalin-Perfusor noch 0,1 mg/h Epinephrin und ein zweiter 15 mg/h Dobutamin.

| PatientIn Albumin | Hb-3 [g/dl] | Katecholamine-3 [mg/h] |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 8,4 | 0,80 |
| 2 | 8,4 | 0,70 |
| 3 | 8,2 | 0,20 |
| 4 | 10,6 | 0,40 |
| 5 | 12,6 | 0,60 |
| 6 | 13,6 | 0,40 |
| 7 | 15,4 | 1,00 |
| 8 | 8,2 | 0,50 |
| 9 | 11,1 | 0,90 |
| 10 | 7,9 | 0,50 |
| 11 | 13,0 | 0,20 |
| 12 | 12,2 | 0,15 |
| 13 | 8,9 | 1,00 |
| 14 | 11,4 | 0,20 |
| 15 | 11,5 | 0,70 |
| 16 | 9,6 | 0,50 |
| 17 | 8,5 | 0,50 |
| 18 | 12,0 | 0,60 |
| 19 | 11,0 | 0,1*** |
| 20 | 11,8 | 0,50 |
| 21 | 9,7 | 1,5** |
| 22 | 10,2 | 0,50 |
| 23 | 11,1 | 0,50 |
| 24 | 10,7 | 0,20 |
| 25 | 12,9 | 0,70 |
| Median | 11,0 | 0,50 |
| Min. | 7,9 | 0,15 |
| Max. | 15,4 | 1,00 |

Tabelle 26: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt. Hb-3 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-3 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum. Zusätzliche Gaben: **15 Dobutamin [mg/h]; ***0,1 Epinephrin [mg/h].

| PatientIn HES | Hb-3 [g/dl] | Katecholamine-3 [mg/h] |
|--------------------------------|------------------------------|---|
| 1 | 10,0 | 1,40 |
| 2 | 10,0 | 0,10 |
| 3 | 9,9 | 0,30 |
| 4 | 8,5 | 0,40 |
| 5 | 10,1 | 0,10 |
| 6 | 10,7 | 1,00 |
| 7 | 9,3 | 0,10 |
| 8 | 9,7 | 0,20 |
| 9 | 8,8 | 0,65 |
| 10 | 9,7 | 0,10 |
| 11 | 11,4 | 0,30 |
| 12 | 7,1 | 0,30 |
| 13 | 11,5 | 0,50 |
| 14 | 9,8 | 0,60 |
| 15 | 11,0 | 1,30 |
| 16 | 13,0 | 1,00 |
| 17 | 9,5 | 0,25 |
| 18 | 7,8 | 0,70 |
| 19 | 12,1 | 0,50 |
| 20 | 8,1 | 0,50 |
| Median | 9,9 | 0,45 |
| Min. | 7,1 | 0,10 |
| Max. | 13,0 | 1,40 |

Tabelle 27: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe 2h nach Schnitt. Hb-3 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-3 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.5 Messzeitpunkt bei Naht am Operationsende

5.5.1 Hämodynamik

Am Operationsende (t = 4) zeigte sich die Herzfrequenz in der Albumin-Gruppe zum Ausgangswert t = 1 signifikant um 17/min im Median erhöht (p = 0,000), ist jedoch nicht mehr signifikant (p = 0,259) im Vergleich zum Vorwert von t = 3 gestiegen. Die Gruppe der HES-Patienten zeigte bezüglich der Herzfrequenz von Anfang- und Endpunkt der Messungen die gleichen Werte wie die Patienten der Albumin-Gruppe. Zwischen t = 3 und t = 4 ist die Herzfrequenz hier jedoch nochmals signifikant gestiegen (p = 0,007). Der mittlere arterielle Druck fiel bei den Patienten, welche Albumin erhielten im Vergleich zur Erstmessung nicht signifikant um 6 mmHg im Median (p = 0,027). Zur Messung eine Stunde zuvor gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied (p = 0,270). Der MAD der HES-Gruppe sank nicht signifikant um 5 mmHg im Vergleich zu t = 1 (p = 0,159). Zwischen t = 3 und t = 4 hingegen stieg der MAD dieser Gruppe wieder leicht jedoch nicht signifikant (p = 0,250). Der Zentralvenendruck der Albumin-Patienten ist um 1 mmHg zum Ausgangswert nicht signifikant gefallen (p = 0,505). In der HES-Gruppe hat sich der ZVD im Vergleich zu t = 1 nicht verändert.

Bei Naht am Operationsende gab es zwischen den Patientenkollektiven sowohl die Herzfrequenz ($p = 0,991$), den MAD ($p = 0,732$) und den ZVD ($p = 0,849$) betreffend keine signifikanten Unterschiede.

| PatientIn Albumin | HF-4 [/min] | MAD-4 [mmHg] | ZVD-4 [mmHg] |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 95 | 84 | 15 |
| 2 | 58 | 87 | 12 |
| 3 | 78 | 79 | 12 |
| 4 | 51 | 67 | 5 |
| 5 | 89 | 85 | 9 |
| 6 | 54 | 83 | 10 |
| 7 | 71 | 81 | 17 |
| 8 | 70 | 92 | 13 |
| 9 | 61 | 75 | 21 |
| 10 | 64 | 82 | 16 |
| 11 | 69 | 61 | 8 |
| 12 | 52 | 76 | 2 |
| 13 | 75 | 74 | 10 |
| 14 | 87 | 79 | 13 |
| 15 | 52 | 74 | 6 |
| 16 | 74 | 71 | 10 |
| 17 | 63 | 69 | 4 |
| 18 | 84 | 78 | 11 |
| 19 | 72 | 103 | 9 |
| 20 | 77 | 75 | 12 |
| 21 | 64 | 72 | 14 |
| 22 | 97 | 88 | 14 |
| 23 | 52 | 77 | 7 |
| 24 | 94 | 100 | 16 |
| 25 | 66 | 66 | 8 |
| Median | 70 | 78 | 11 |
| Min. | 51 | 61 | 2 |
| Max. | 97 | 103 | 21 |

Tabelle 28: Hämodynamik der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende. HF-4 = Herzfrequenz [/min]; MAD-4 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-4 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | HF-4 [/min] | MAD-4 [mmHg] | ZVD-4 [mmHg] |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 94 | 73 | 9 |
| 2 | 57 | 83 | 12 |
| 3 | 59 | 70 | 6 |
| 4 | 65 | 83 | 8 |
| 5 | 71 | 71 | 6 |
| 6 | 78 | 74 | 8 |
| 7 | 56 | 84 | 10 |
| 8 | 56 | 81 | 7 |
| 9 | 68 | 84 | 10 |
| 10 | 46 | 70 | 12 |
| 11 | 58 | 76 | 4 |
| 12 | 80 | 80 | 15 |
| 13 | 91 | 112 | 15 |
| 14 | 57 | 75 | 10 |
| 15 | 91 | 67 | 18 |
| 16 | 79 | 88 | 10 |
| 17 | 64 | 82 | 0 |
| 18 | 87 | 84 | 18 |
| 19 | 74 | 76 | 11 |
| 20 | 74 | 98 | 19 |
| Median | 70 | 81 | 10 |
| Min. | 46 | 67 | 0 |
| Max. | 94 | 112 | 19 |

Tabelle 29: Hämodynamik der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende. HF-4 = Herzfrequenz [/min]; MAD-4 = Mittlerer arterieller Druck [mmHg]; ZVD-4 = Zentralvenendruck [mmHg]; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

Der Cardiac Index der Albumin-Gruppe stieg am Operationsende im Vergleich zum Ausgangswert bei Beginn signifikant um $0,4 \text{ l/min/m}^2$ im Median ($p = 0,001$), jedoch nicht signifikant zum Wert bei $t = 3$ ($p = 0,045$). Die HES-Gruppe wies zwischen $t = 1$ und $t = 4$ ebenfalls einen signifikanten Anstieg um $0,4 \text{ l/min/m}^2$ auf ($p = 0,001$), aber nicht signifikant zwischen $t = 3$ und $t = 4$ ($p = 0,024$). Der Cardiac Output der Albumin-Gruppe erhöhte sich signifikant um $1,1 \text{ l/min}$ im Median zu $t = 1$ ($p = 0,000$) und nicht signifikant zum Vorwert $t = 3$ ($p = 0,025$). Der CO der HES-Gruppe stieg signifikant um $0,9 \text{ l/min}$ im Median von Anfang bis Ende der Messung ($p = 0,002$), jedoch nicht signifikant zum Vorwert $t = 3$ ($p = 0,210$). Das Schlagvolumen der Albumin-Gruppe fiel zwischen $t = 1$ und $t = 4$ insgesamt nicht signifikant um 3 ml ($p = 0,092$). Zwischen $t = 3$ und $t = 4$ stieg es noch einmal, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,338$). Das SV der HES-Gruppe sank im Vergleich zum Ausgangswert nicht signifikant um 9 ml ($p = 0,211$). Zwischen $t = 3$ und $t = 4$ hat es sich ebenfalls nicht signifikant verändert ($p = 0,852$). Die Schlagvolumenvariation bei den Patienten, welche Albumin erhielten sank nicht signifikant um 1% im Median zum Ausgangswert bei Beginn der Operation ($p = 0,553$) und nicht signifikant zwischen $t = 3$ und $t = 4$ ($p = 0,024$). Die SVV der HES-Gruppe stieg im Vergleich zu $t = 1$ um 1% nicht signifikant an ($p = 0,465$). Zwischen $t = 3$ und $t = 4$ hielt sie sich konstant auf 9% im Median. Die Systemic Vascular Resistance der Albumin-Gruppe fiel signifikant im Vergleich zur Erstmessung um 270

dyn*sec*cm⁻⁵ im Median (p = 0,000) und ebenso signifikant im Vergleich zum Vorwert von t = 3 (p = 0,006). Der SVR der HES-Gruppe fiel signifikant um 306 dyn*sec*cm⁻⁵ zu t = 1 (p = 0,000) und auch signifikant (p = 0,014) zwischen t=3 und t = 4. Der systemische Gefäßwiderstandsindex der Albumin-Patienten reduzierte sich signifikant im Vergleich zu t = 1 um 543 dyn*sec⁻⁵/m² im Median (p = 0,000), sowie auch signifikant zu t = 3 (p = 0,005). In der HES-Gruppe wurde auch ein signifikant fallender SVRI um 495 dyn*sec⁻⁵/m² in Bezug auf den Ausgangswert gemessen (p = 0,000), zudem auch zwischen t = 3 und t = 4 (p = 0,010).

Bei Naht am Operationsende zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Cardiac Index (p = 0,757), des Cardiac Output (p = 0,810), des Schlagvolumen (p = 0,258) und der Schlagvolumenvariation (p = 0,704). Auch die Systemic Vascular Resistance (p = 0,673) und der systemische Gefäßwiderstandsindex (p = 0,732) wiesen eine vergleichbare Endsituation bei t = 4 auf.

| PatientIn | CI-4 | CO-4 | SV-4 | SVV-4 | SVR-4 | SVRI-4 |
|---------------|-------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------------|--|
| Albumin | [l/min/m ²] | [l/min] | [ml] | [%] | [dyn*sec*cm ⁻⁵] | [dyn*sec ⁻⁵ /m ²] |
| 1 | 3,3 | 5,9 | 60 | 3 | 960 | 1737 |
| 2 | 3,0 | 5,8 | 90 | 3 | 1098 | 2342 |
| 3 | 2,3 | 4,4 | 63 | 6 | 864 | 1640 |
| 4 | 2,3 | 4,8 | 78 | 6 | 1143 | 2020 |
| 5 | 3,5 | 6,6 | 76 | 11 | 930 | 1811 |
| 6 | 2,6 | 5,9 | 104 | 10 | 987 | 2276 |
| 7 | 2,7 | 6,1 | 88 | 6 | 763 | 1833 |
| 8 | 2,6 | 3,8 | 55 | 11 | 1621 | 2508 |
| 9 | 2,9 | 6,2 | 100 | 9 | 700 | 1476 |
| 10 | 3,3 | 6,5 | 102 | 3 | 800 | 1572 |
| 11 | 2,8 | 4,5 | 67 | 12 | 1262 | 2014 |
| 12 | 2,3 | 5,1 | 98 | 7 | 1072 | 2350 |
| 13 | 2,9 | 5,0 | 66 | 3 | 1045 | 1786 |
| 14 | 4,9 | 9,9 | 113 | 8 | 512 | 1040 |
| 15 | 1,9 | 4,0 | 78 | 7 | 1260 | 2522 |
| 16 | 4,0 | 8,6 | 116 | 13 | 554 | 1191 |
| 17 | 2,6 | 5,0 | 79 | 13 | 1031 | 1987 |
| 18 | 2,8 | 6,5 | 79 | 6 | 812 | 1864 |
| 19 | 3,2 | 7,1 | 92 | 13 | 976 | 2022 |
| 20 | 3,6 | 5,9 | 79 | 8 | 910 | 1599 |
| 21 | 2,6 | 5,1 | 81 | 6 | 751 | 1574 |
| 22 | 3,7 | 6,3 | 69 | 15 | 884 | 1591 |
| 23 | 2,1 | 3,6 | 55 | 13 | 1326 | 2303 |
| 24 | 2,9 | 5,8 | 61 | 9 | 1283 | 2567 |
| 25 | 2,4 | 5,0 | 74 | 7 | 928 | 1954 |
| Median | 2,8 | 5,8 | 79 | 8 | 960 | 1864 |
| Min. | 1,9 | 3,6 | 55 | 3 | 512 | 1040 |
| Max. | 4,9 | 9,9 | 116 | 15 | 1621 | 2567 |

Tabelle 30: Hämodynamik der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende durch Vigileo-Monitoring. CI-4 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-4 [l/min] = Cardiac Output; SV-4 [ml] = Schlagvolumen; SVV-4 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-4 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-4 [dyn*sec⁻⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn HES | CI-4 [l/min/m ²] | CO-4 [l/min] | SV-4 [ml] | SVV-4 [%] | SVR-4 [dyn*sec*cm ⁻⁵] | SVRI-4 [dyn*sec ⁵ /m ²] |
|------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------------|---|
| 1 | 3,7 | 7,9 | 80 | 10 | 608 | 1305 |
| 2 | 2,8 | 5,4 | 91 | 5 | 1052 | 2020 |
| 3 | 2,6 | 4,5 | 76 | 7 | 1156 | 2025 |
| 4 | 2,7 | 5,0 | 75 | 10 | 1192 | 2278 |
| 5 | 4,8 | 7,6 | 112 | 10 | 726 | 1234 |
| 6 | 2,5 | 5,3 | 67 | 8 | 1024 | 2044 |
| 7 | 2,4 | 4,5 | 79 | 6 | 1209 | 2233 |
| 8 | 2,6 | 5,0 | 91 | 8 | 1200 | 2303 |
| 9 | 3,0 | 5,7 | 82 | 10 | 1007 | 1991 |
| 10 | 2,3 | 4,4 | 100 | 10 | 983 | 1923 |
| 11 | 3,1 | 6,4 | 108 | 8 | 888 | 1890 |
| 12 | 3,0 | 5,6 | 63 | 9 | 1014 | 1842 |
| 13 | 5,5 | 12,0 | 123 | 11 | 661 | 1450 |
| 14 | 2,1 | 4,3 | 83 | 3 | 1072 | 2228 |
| 15 | 2,8 | 6,8 | 72 | 9 | 628 | 1586 |
| 16 | 3,8 | 10,1 | 122 | 11 | 726 | 1725 |
| 17 | 3,1 | 5,8 | 91 | 7 | 1131 | 2116 |
| 18 | 2,5 | 4,1 | 47 | 7 | 1127 | 1862 |
| 19 | 2,5 | 5,2 | 70 | 13 | 981 | 2059 |
| 20 | 3,9 | 7,4 | 112 | 8 | 1282 | 2058 |
| Median | 2,8 | 5,5 | 83 | 9 | 1019 | 2006 |
| Min. | 2,1 | 4,1 | 47 | 3 | 608 | 1234 |
| Max. | 5,5 | 12,0 | 123 | 13 | 1282 | 2303 |

Tabelle 31: Hämodynamik der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende durch Vigileo-Monitoring. CI-4 [l/min/m²] = Cardiac Index; CO-4 [l/min] = Cardiac Output; SV-4 [ml] = Schlagvolumen; SVV-4 [%] = Schlagvolumenvariation; SVR-4 [dyn*sec*cm⁻⁵] = Systemic Vascular Resistance; SVRI-4 [dyn*sec⁵/m²] = Systemischer Gefäßwiderstandsindex; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.5.2 Bilanz

Bei Beendigung der Operation sind im Median in der Albumin-Gruppe 1750 ml Humanalbumin verabreicht worden sowie 1800 ml Kristalloide. In der HES-Gruppe bekamen die Patienten im Median 1990 ml Hydroxyethylstärke und 1500 ml Kristalloide. Zum Zeitpunkt t = 4 wurden in keiner der beiden Gruppen (im Gegensatz zu t = 3) signifikant mehr Kolloide (p = 0,088) verabreicht, jedoch wurden in der Albumin-Gruppe signifikant mehr Kristalloide infundiert (p = 0,015).

Der Blutverlust (geschätzt abzüglich der Spülflüssigkeit) betrug bei den Albumin-Patienten schlussendlich im Median 1100 ml. In der HES-Gruppe war der Blutverlust mit 1250 ml im Median auch am Ende etwas höher. Jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,492).

In der Albumin-Gruppe wurden 8 Patienten insgesamt 4850 ml Erythrozytenkonzentrat und 5 Patienten insgesamt 4750 ml Fresh Frozen Plasma verabreicht. In der HES-Gruppe waren es insgesamt 3330 ml EK an 5 Patienten und insgesamt 2250 ml FFP an 2 Patienten. Der Unterschied

an benötigten EK ($p = 0,668$) und FFP ($p = 0,384$) war nicht signifikant zwischen beiden Kollektiven.

Die Urinausscheidung ($p = 0,215$) war am Operationsende nicht signifikant unterschiedlich im Gruppenvergleich.

| PatientIn | Albumin-4 | Kristalloid-4 | EK-4 | FFP-4 | Blutverlust-4 | Urin-4 |
|------------------|------------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| Albumin | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 1750 | 2500 | 1170 | 750 | 900 | 1200 |
| 2 | 1600 | 1550 | 540 | 0 | 1800 | 700 |
| 3 | 1000 | 1800 | 270 | 0 | 750 | 400 |
| 4 | 1250 | 1200 | 0 | 0 | 800 | 600 |
| 5 | 1750 | 2000 | 0 | 0 | 800 | 500 |
| 6 | 1500 | 2800 | 0 | 0 | 900 | 1100 |
| 7 | 3000 | 2500 | 0 | 0 | 1800 | 1000 |
| 8 | 1750 | 2500 | 540 | 750 | 500 | 700 |
| 9 | 2250 | 2900 | 540 | 1000 | 1800 | 800 |
| 10 | 2000 | 1500 | 1170 | 1500 | 2000 | 600 |
| 11 | 250 | 1800 | 0 | 0 | 200 | 700 |
| 12 | 1000 | 1200 | 0 | 0 | 1000 | 450 |
| 13 | 2000 | 1500 | 0 | 0 | 1500 | 700 |
| 14 | 1750 | 1500 | 0 | 0 | 1500 | 900 |
| 15 | 1500 | 3000 | 0 | 0 | 1200 | 700 |
| 16 | 2500 | 1500 | 360 | 0 | 1800 | 800 |
| 17 | 1750 | 2200 | 0 | 0 | 1100 | 750 |
| 18 | 2250 | 2500 | 0 | 0 | 1600 | 300 |
| 19 | 1000 | 1300 | 0 | 0 | 600 | 500 |
| 20 | 1000 | 1600 | 0 | 0 | 1000 | 600 |
| 21 | 1750 | 2500 | 270 | 750 | 2000 | 1000 |
| 22 | 1500 | 1250 | 0 | 0 | 1500 | 550 |
| 23 | 750 | 1300 | 0 | 0 | 500 | 300 |
| 24 | 1500 | 3000 | 0 | 0 | 1200 | 1000 |
| 25 | 1750 | 1800 | 0 | 0 | 1100 | 1000 |
| Median | 1750 | 1800 | 0 | 0 | 1100 | 700 |
| Min. | 250 | 1200 | 0 | 0 | 200 | 300 |
| Max. | 3000 | 3000 | 1170 | 1500 | 2000 | 1200 |

Tabelle 32: Bilanz der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende. Einfuhr: Albumin-4 [ml] = Albumin (5%); Kristalloid-4 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-4 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-4 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-4 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-4 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

| PatientIn | HES-4 | Kristalloid-4 | EK-4 | FFP-4 | Blutverlust-4 | Urin-4 |
|------------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| HES | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] | [ml] |
| 1 | 3000 | 2500 | 540 | 750 | 3000 | 1200 |
| 2 | 2500 | 2500 | 0 | 0 | 2200 | 1470 |
| 3 | 2500 | 1500 | 0 | 0 | 2000 | 1000 |
| 4 | 1500 | 1550 | 0 | 0 | 1300 | 600 |
| 5 | 1500 | 800 | 0 | 0 | 800 | 400 |
| 6 | 2000 | 2000 | 0 | 0 | 1500 | 800 |
| 7 | 1500 | 1300 | 0 | 0 | 800 | 800 |
| 8 | 1500 | 1200 | 0 | 0 | 800 | 800 |
| 9 | 2500 | 1600 | 0 | 0 | 1900 | 1000 |
| 10 | 2000 | 1500 | 0 | 0 | 700 | 1000 |
| 11 | 1600 | 1200 | 0 | 0 | 800 | 1300 |
| 12 | 2000 | 1200 | 540 | 0 | 1400 | 600 |
| 13 | 1800 | 1200 | 0 | 0 | 900 | 350 |
| 14 | 1700 | 1200 | 0 | 0 | 1000 | 700 |
| 15 | 3700 | 2300 | 540 | 0 | 2300 | 1300 |
| 16 | 1500 | 1000 | 0 | 0 | 600 | 700 |
| 17 | 1000 | 1200 | 0 | 0 | 900 | 400 |
| 18 | 2000 | 1500 | 270 | 0 | 1300 | 500 |
| 19 | 1500 | 1500 | 0 | 0 | 1200 | 700 |
| 20 | 2500 | 2500 | 1440 | 1500 | 2500 | 1150 |
| Median | 1900 | 1500 | 0 | 0 | 1250 | 800 |
| Min. | 1000 | 800 | 0 | 0 | 600 | 350 |
| Max. | 3700 | 2500 | 1440 | 1500 | 3000 | 1470 |

Tabelle 33: Bilanz der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende. Einfuhr: HES-4 [ml] = Hydroxyethylstärke; Kristalloid-4 [ml] = Infusion mit Jonosteril; EK-4 [ml] = Erythrozytenkonzentrat; FFP-4 [ml] = Fresh Frozen Plasma. Ausfuhr: Blutverlust-4 [ml] = Geschätzter Blutverlust im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit; Urin-4 [ml] = Geschätzte Urinausscheidung; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.5.3 Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf

Der Hämoglobin-Wert belief sich in der Albumin-Gruppe zum Operationsende (t = 4) im Median auf 3 g/dl weniger als zu Beginn der Operation und ist somit signifikant gefallen (p = 0,000). In der HES-Gruppe fiel der Hb-Wert ebenfalls signifikant um 3,9 g/dl im Vergleich zum Ausgangswert (p = 0,000). Die Hämoglobin-Werte unterscheiden sich bei t = 4 weiterhin nicht signifikant (p = 0,150) zwischen den Gruppen.

Der Bedarf an Noradrenalin der Albumin-Gruppe war am Ende der Operation mit einer Differenz von 0,05 mg/h signifikant höher als zu Beginn (p = 0,015), wobei er zwischen t = 3 und t = 4 kurzzeitig gefallen war, wenn auch nicht signifikant (p = 0,396). Die HES-Patienten benötigten im Vergleich zum Ausgangswert ebenfalls 0,05 mg/h mehr an Katecholaminen, dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant (p = 0,631). Zwischen t = 3 und t = 4 in der HES-Gruppe war eine nicht signifikante Reduktion der Katecholamine (p = 0,452) zu verzeichnen. Bei der letzten Messung am Operationsende war der Unterschied den Katecholaminbedarf betreffend zwischen den Kollektiven weiterhin nicht signifikant (p = 0,158). In der Albumin-Gruppe benötigte ein Patient nach wie vor zusätzlich zum Noradrenalin-Perfusor noch 0,1 mg/h Epinephrin und ein zweiter 15 mg/h Dobutamin.

| PatientIn Albumin | Hb-4 [g/dl] | Katecholamine-4 [mg/h] |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 9,3 | 0,10 |
| 2 | 9,5 | 0,40 |
| 3 | 9,1 | 0,15 |
| 4 | 9,8 | 0,40 |
| 5 | 11,3 | 0,40 |
| 6 | 11,0 | 0,65 |
| 7 | 12,5 | 1,20 |
| 8 | 8,1 | 0,20 |
| 9 | 8,1 | 0,20 |
| 10 | 8,2 | 0,35 |
| 11 | 12,6 | 0,30 |
| 12 | 12,3 | 0,10 |
| 13 | 8,1 | 1,00 |
| 14 | 10,7 | 0,30 |
| 15 | 10,7 | 0,70 |
| 16 | 9,3 | 0,70 |
| 17 | 7,8 | 0,50 |
| 18 | 9,9 | 0,90 |
| 19 | 10,3 | 0,2*** |
| 20 | 12,0 | 0,50 |
| 21 | 8,6 | 0,8* |
| 22 | 9,8 | 0,30 |
| 23 | 9,8 | 0,60 |
| 24 | 9,8 | 0,20 |
| 25 | 10,8 | 0,80 |
| Median | 9,8 | 0,40 |
| Min. | 7,8 | 0,10 |
| Max. | 12,6 | 1,20 |

Tabelle 34: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende. Hb-4 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-4 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum. Zusätzliche Gaben: *10 Dobutamin [mg/h]; **0,1 Epinephrin [mg/h].

| PatientIn HES | Hb-4 [g/dl] | Katecholamine-4 [mg/h] |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 8,9 | 1,80 |
| 2 | 8,3 | 0,10 |
| 3 | 8,7 | 0,40 |
| 4 | 8,9 | 0,40 |
| 5 | 8,8 | 0,20 |
| 6 | 10,1 | 1,10 |
| 7 | 8,5 | 0,10 |
| 8 | 9,8 | 0,10 |
| 9 | 7,3 | 0,80 |
| 10 | 9,7 | 0,10 |
| 11 | 11,7 | 0,30 |
| 12 | 8,3 | 0,10 |
| 13 | 10,8 | 0,10 |
| 14 | 9,2 | 0,60 |
| 15 | 9,9 | 1,30 |
| 16 | 12,1 | 1,00 |
| 17 | 8,9 | 0,20 |
| 18 | 7,7 | 0,50 |
| 19 | 10,6 | 0,40 |
| 20 | 8,9 | 0,00 |
| Median | 8,9 | 0,35 |
| Min. | 7,3 | 0,00 |
| Max. | 12,1 | 1,80 |

Tabelle 35: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende. Hb-4 [g/dl] = Hämoglobin; Katecholamine-4 [mg/h] = Noradrenalinbedarf über Perfusor; Min. = Minimum; Max. = Maximum.

5.6 Geschätzter Blutverlust versus berechneter Blutverlust

5.6.1 Albumin-Gruppe

Im Albumin-Kollektiv betrug der geschätzte Blutverlust im Median: 1100 ml (Minimum: 200 ml, Maximum: 2000 ml), Mittelwert: 1194 ml. Der errechnete Blutverlust belief sich auf 1265 ml im Median (Minimum: 107 ml, Maximum: 5171 ml), Mittelwert: 1700. Die mittlere Differenz zwischen beiden Methoden machte 181 ml im Median und im Mittel 506 ml aus.

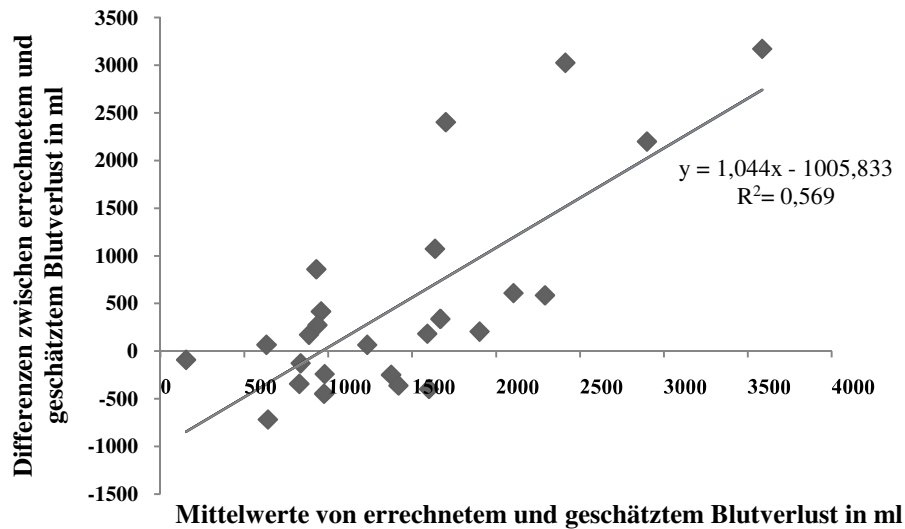


Abbildung 4: Bland Altman Plot. Vergleich von geschätztem und errechnetem Blutverlust der Albumin-Gruppe. Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,569$; Korrelationskoeffizient $R = 0,754$ ($p < 0,01$); Steigung = 1,044 ($p < 0,01$); Schnittpunkt mit der y-Achse = -1005,833 ($p < 0,01$).

5.6.2 HES-Gruppe

Im HES-Kollektiv betrug der geschätzte Blutverlust im Median: 1250 ml (Minimum: 600 ml, Maximum: 3000 ml), Mittelwert: 1415 ml. Der errechnete Blutverlust belief sich auf 1533 ml im Median (Minimum: 382 ml, Maximum: 5805 ml), Mittelwert: 1978 ml. Die mittlere Differenz zwischen beiden Methoden machte 340 ml im Median und im Mittel 563 ml aus.

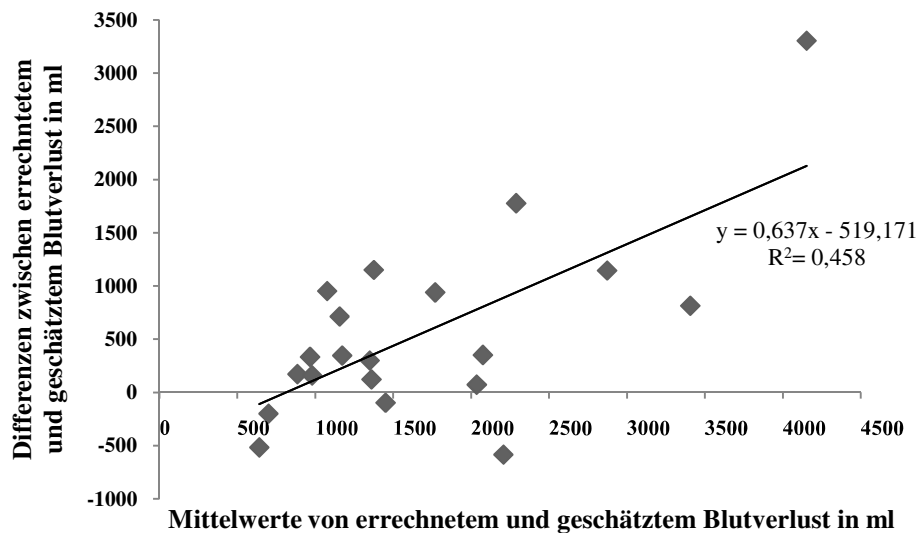


Abbildung 5: Bland Altman Plot. Vergleich von geschätztem und errechnetem Blutverlust der HES-Gruppe. Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,458$; Korrelationskoeffizient $R = 0,676$ ($p < 0,01$); Steigung = 0,637 ($p < 0,01$); Schnittpunkt mit der y-Achse = -519,171 ($p = 0,115$).

6. Diskussion

Ein großer Einsatzbereich der natürlichen und künstlichen Kolloide ist neben der Notfall- und Intensivmedizin das intraoperative Setting. Viele Studien beschäftigten sich bisher mit den Wirkmechanismen und den Nebenwirkungen von HES und auch Albumin. Jedoch gibt es wenige kontrollierte Studien über den Gebrauch von Kolloiden bei kardiopulmonal stabilen Patienten mit relevantem Blutverlust durch eine große Operation. Ebenso selten wurde bisher für die Studien ein erweitertes invasives Monitoring eingesetzt.

In unserer kontrolliert randomisierten Untersuchung wurden nur Patienten mit einem maximalen ASA-Wert von 3 eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt der Zystektomie noch keine Metastasierung ihres Harnblasenkarzinoms aufwiesen sowie im bisherigen Verlauf ihrer Tumorerkrankung noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Zudem litten diese Patienten zusätzlich weder an einer akuten noch fortgeschritten chronischen Erkrankung. Es handelte sich im Gegensatz zu früheren Studien um ein hämodynamisch weitgehend stabiles Patientenkollektiv. Ausschlusskriterium war außerdem die Verabreichung von kolloidalen Infusionen 24 Stunden vor dem Eingriff. Verwendet wurden im Beobachtungszeitraum der Operation Albumin 5% und Hydroxyethylstärke der 3. Generation (130/0,4; 6%) mit der Maximaldosis von 50 ml/kgKG/24h nach dem oben aufgeführten Infusions- und Transfusionsalgorithmus.

Hiermit wurden viele Kriterien erfüllt, die in frühere Studien keinen Eingang fanden. Somit kann diese Untersuchung mit den dargestellten Ergebnissen einen bisher fehlenden Einblick in die hämodynamischen Wirkweisen von HES und Albumin bei nicht akut kritisch kranken Patienten im intraoperativen Bereich geben.

6.1 Hämodynamik und Ca^{2+} -Werte

Die von uns durchgeführte Studie belegt, dass sich die Hämodynamik in beiden Patientengruppen in vergleichbarer Weise über die Dauer der Operation entwickelte.

Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich zu keiner Zeit ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des MADs. Die vorbeschriebene hypotensive Wirkung von Humanalbumin konnte in dieser Studie also nicht bestätigt werden. Sowohl in der Albumin- als auch in der HES-Gruppe sank der MAD zwar leicht, jedoch nicht signifikant im Beobachtungszeitraum. Im Albumin-Kollektiv war dies mit $p = 0,027$ ausgeprägter als es bei den HES-Patienten der Fall war ($p = 0,159$). Der Blutdruckabfall bei Einleitung ist wohl auch auf die Periduralanästhesie zurückzuführen, welche im Bereich der blockierten Segmente durch Sympathikolyse zu einer Vasodilatation führt. Ob sich diese zu einer klinisch relevanten Hypotension entwickelt liegt am Vorhandensein von Risikofaktoren wie: höheres Alter des Patienten, bereits bestehende Kreislaufinstabilität und Hypovolämie [57]. Holte et al. zeigten 2004 in einer Studie an 12 Freiwilligen, dass sich das Plasmavolumen nach thorakaler

Periduralanästhesie trotz eines Blutdruckabfalles nicht veränderte. Das zur Therapie der entstandenen Hypotension eingesetzte HES zeigte im Vergleich zu Ephedrin die gleiche hämodynamische Wirksamkeit, daher raten die Autoren zum Einsatz von Katecholaminen vor allem bei kardial vorerkrankten Patienten für die eine erhöhte Volumenbelastung ein hohes Risiko darstellen würde [58].

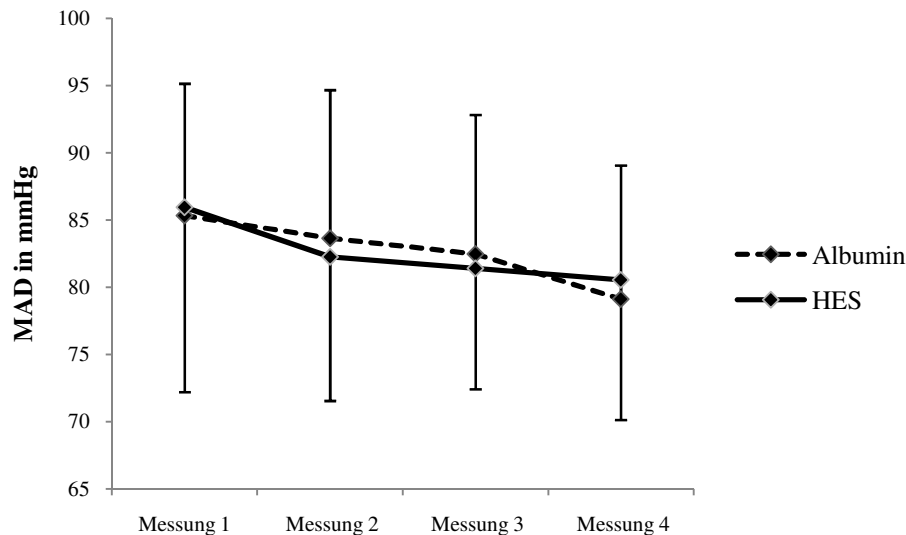


Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren arteriellen Druckes in der Albumin- und HES-Gruppe.

Die Ergebnisse der SAFE-Studie 2006 unterstützen dieses Ergebnis [39]. Hier änderte sich der MAD der Albumin-Patienten über einen Zeitraum von vier Tagen nicht signifikant anders als in der Vergleichsgruppe, welche nur Kristalloide als Volumenausgleich erhielt. Howard et al. hingegen konnten 2001 in ihrer Studie an Patienten der Herzchirurgie, welche postoperativ 4%-iges Albumin erhielten eine hypotensive Wirkung bei vier dieser Patienten aufzeigen [59]. Drei dieser Patienten mit hypotensiver Reaktion nahmen jedoch zeitgleich einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-I-Hemmer) ein.

Um diesen Zusammenhang zu verstehen, muss man sich die entsprechende Pathophysiologie näher vor Augen führen. Kininogene, die Vorläufermoleküle der Kinine werden in der Leber gebildet. Man unterscheidet hochmolekulares und niedermolekulares Kininogen. Im Komplex mit der inaktiven Proteasenvorstufe Präkallikrein werden sie ins Blut abgegeben. Diese Komplexe binden an Endothelzellen und Präkallikrein kann nun in dieser zellgebundenen Form durch an der Endothelzelloberfläche exprimierte Proteasen, sowie durch den Faktor XIIa (aus Faktor XII [Hagemann-Faktor]) aktiviert werden. So entstehen die spezifischen Proteasen Gewebeskallikrein und Plasmakallikrein, welche Kinine freisetzen. Plasmakallikreine spalten aus hochmolekularem

Kininogen Bradykinin, Gewebskallikreine aus hoch- und niedermolekularen Kininogenen das Peptid Kallidin ab. Eine unterschiedliche Wirkung dieser beiden Kinine ist nicht bekannt. Die Kinin-induzierte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂) bedingt eine Vasodilatation sowie die Hemmung der Bildung von Thrombosen durch Hemmung der Thrombin-induzierten Thrombozytenaktivierung und Aktivierung des Plasminogenaktivators.

Bei der Inaktivierung der Kinine spielt vor allem die Kininase II eine Rolle, welche identisch ist mit dem Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE). Der blutdrucksenkende Effekt der ACE-Hemmer ist also zum Teil durch die Hemmung der Inaktivierung von Kininen bedingt [60].

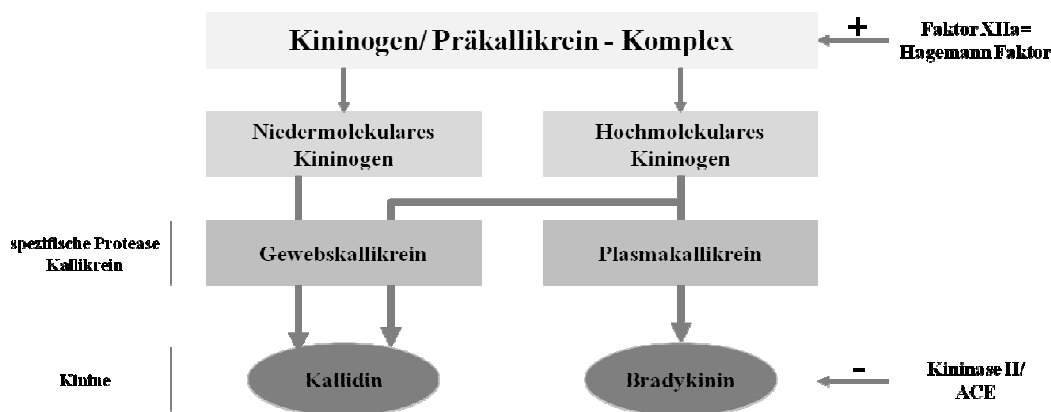


Abbildung 7: Kallikrein-Kinin- System. (+): Aktivierung, (-): Inaktivierung

Somit bleibt eine Differenzierung schwierig, inwiefern Hypotension allein durch die Wirkung des ACE-Hemmers hervorgerufen wurde oder ob die Albumin-Infusion womöglich mit einer Infusionsrate von über 5 l/min infundiert wurde und dadurch über den von Alving et al. [51] schon 1978 beschriebenen Präkallikreinaktivator-Mechanismus zur Hypotension beitrug. Diese Studie wies geringe Mengen der Hagemann-Fragmente in Humanalbumin nach. Festzuhalten bleibt, dass es wichtig ist diesen Zusammenhang zu bedenken, sollte ein Patient, der ACE-Hemmer einnimmt als Volumenersatz eine Albumin-Infusion erhalten.

Mimouni et al. untersuchten 1991 in vitro die Wirkung von 25%-igem Albumin auf Serum aus Nabelschnur- und Plazentablut. Hierbei beschrieben sie eine deutliche Verminderung der Ca²⁺-Konzentration im Serum durch rasche Verabreichung der Albumin-Infusion, um eine Albumin-Konzentration von bis zu 2 g/dl zu erreichen [61]. Dieser Effekt könnte theoretisch durch die plötzlich erhöhte Anzahl an Bindungsstellen für das freie, ionisierte Calcium entstanden sein. Die Autoren dieser Studie wiesen jedoch im selben Zuge darauf hin, dass in vivo die verminderte Ca²⁺-Konzentration durch Regulationsmechanismen wie Parathormon, Calcitriol und Calcitonin ausgeglichen werden könnte. Wie schnell und bis zu welchem Grad dieser Ausgleich stattfindet wurde nicht näher erläutert. In unserer Untersuchung verhielt sich der Ca²⁺-Spiegel der HES-

Gruppe ähnlich denen der Albumin-Patienten und blieb nahezu konstant, stieg sogar minimal über die Dauer der Operation an.

Dies ließ sich auch bei Patient Nr. 4 der Albumin-Gruppe beobachten, welcher mit einer Hypokalziämie von 0,72 mmol/l in die Operation startete (Normwert: 1,15 – 1,32 mmol/l). Dieser Patient erhielt über die Dauer des Eingriffes 1250 ml Humanalbumin (Median: 1750 ml), die Ca^{2+} -Konzentration stieg jedoch bis $t = 4$ auf 0,82 mmol/l an. In Zusammenschau mit der Entwicklung der Ca^{2+} -Werte anderer Albumin-Patienten spricht dies gegen Humanalbumin als Verursacher einer Hypokalziämie. Deutlich wurde jedoch bei diesem beispielhaft gewählten Patienten, dass sich ein erniedrigter Ca^{2+} -Spiegel negativ auf die Pumpfunktion des Herzens auswirkt. Der CO-Wert dieses Patienten befand sich zwar nie unterhalb des Normwertes (CO = 4-8 ml/min), jedoch über die gesamte Dauer der Untersuchung weit unterhalb des gemessenen Medians. So wurde zu Beginn ein CO von 4,2 ml/min (Median: 4,7 l/min) und bei Naht am Operationsende ein CO von 4,8 ml/min (Median: 5,8 l/min) gemessen.

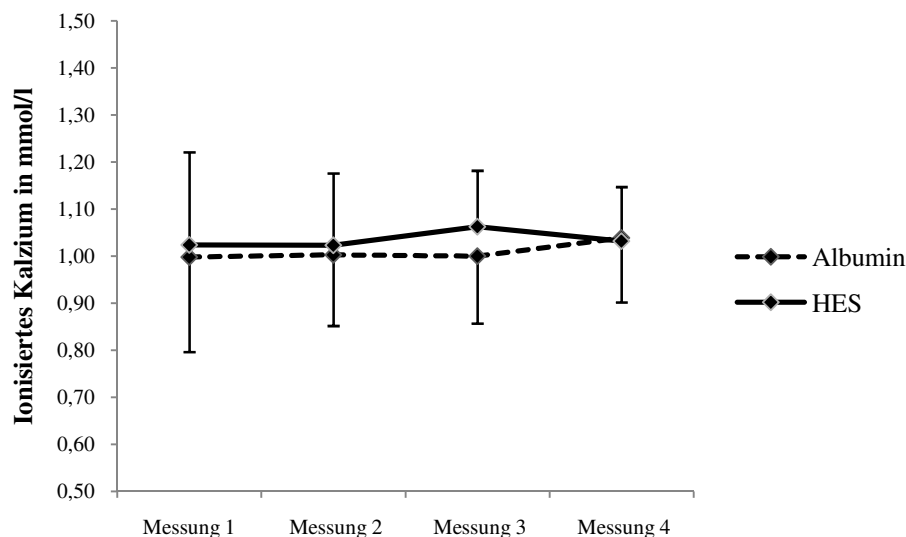


Abbildung 8: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Ca^{2+} -Konzentration in der Albumin- und HES-Gruppe.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Erstad et al. 1999 in ihrer Untersuchung von Patienten vor oder nach Lebertransplantation, welche 25%-iges Humanalbumin während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation erhielten [62]. Obwohl in dieser Studie die 2,5 g/dl des 25%-igen Humanalbumins in weniger als 30 Minuten infundiert wurden, veränderte sich die Ca^{2+} -Konzentration der Patienten nicht signifikant nach Beendigung der Infusion und auch nicht sechs Stunden danach.

Um mögliche negative kardiovaskuläre Auswirkungen von Humanalbumin aufzuzeigen liefen Ende der 1970er und Anfang der 1980er Jahre zwei Studien von Kovalik et al. [63] und Dahn et al.

[64]. Beide wiesen an schwerverletzten Patienten, welche Albumin als perioperativen Volumenersatz erhielten, eine Verminderung des Ca^{2+} -Spiegels und einen damit einhergehenden negativen inotropischen Effekt nach. Ein verminderter Ca^{2+} -Einstrom in die Herzmuskelzellmembranen führt zu einer Verschlechterung der elektromechanischen Kopplung und dadurch zu einer geringeren systolischen Kraftentwicklung. Als direkte Folge kann der linke Ventrikel keinen höheren Druck mehr aufbauen oder gar ein größeres Schlagvolumen auswerfen [7]. Dieser negative inotropische Effekt schlug sich in dieser Studie vor allem in einem verminderten LVSWI (Left Ventricular Stroke Work Index) als Nachweis für verminderte Kontraktilität des Ventrikels nieder. Der LVSWI berechnet sich aus Schlagvolumenindex (Cardiac Index/ Herzfrequenz) und der Differenz aus mittlerem arteriellen Druck und PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure; linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck). Dem entgegengesetzt zeigte eine große Meta-Analyse (n = 970) von Navickis et al. [65] 2012 über 18 kontrolliert randomisierte Studien bei Patienten mit Bypass-Eingriffen eine verbesserte Hämodynamik der Patienten im Humanalbumin-Kollektiv (maximal 5%-iges Albumin) im Vergleich zu den Patienten, welche HES 200/0,5 24 Stunden postoperativ erhielten. In der HES-Gruppe stellten sich die Herzfrequenz, der CI und der ZVD signifikant niedriger dar. Humanalbumin war in dieser Meta-Analyse auch HES 130/0,4 hinsichtlich der Hämodynamik überlegen.

Weder im HES-, noch im Albumin-Kollektiv war in unseren Untersuchungen eine negative inotropische Wirkung zu verzeichnen. Bekannterweise lässt sich die Kontraktionskraft des Herzens durch mehrere Mechanismen steigern. Allen voran ist hier der Frank-Starling-Mechanismus (Kraft-Spannungs-Beziehung) zu nennen, welcher durch höhere Vorlast im Sinne von akuter Volumenbelastung und durch gesteigerte Nachlast bei akuter Druckbelastung eine bessere Kontraktilität des Herzens beschreibt [7]. In unserem Fall ist die Vorlast gemessen am ZVD über die Dauer der Operation in der HES- sowie in der Albumin-Gruppe konstant geblieben. Vergleicht man den ZVD beider Gruppen, so wies dieser zu keiner Zeit signifikante Unterschiede auf. Der MAD ist sogar gefallen, wenn auch nicht signifikant. Zwischen Beginn des Eingriffes und Ende der Operation fiel die Nachlast in Form von SVR und SVRI in beiden Kollektiven signifikant ($p = 0,000$). Im Vergleich beider Kollektive fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich SVR und SVRI.

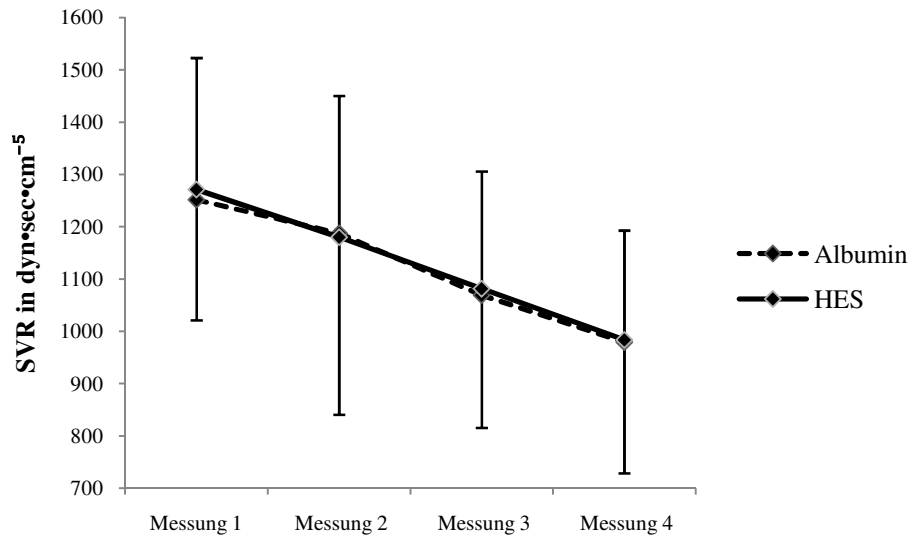


Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Systemic Vascular Resistance in der Albumin- und HES-Gruppe.

Trotzdem konnte eine signifikante Erhöhung des Herzzeitvolumens in Form einer Steigerung von CO und CI ($p = 0,001$) über die Dauer der Operation in beiden Gruppen gemessen werden. Zu keiner Zeit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich CO und CI.

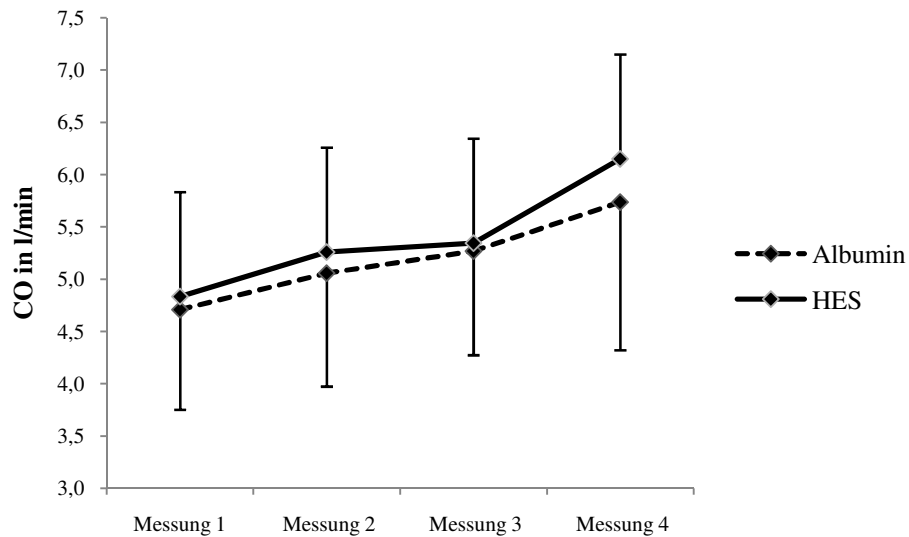


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Cardiac Output in der Albumin- und HES-Gruppe.

Obwohl das Schlagvolumen sich in beiden Gruppen eher konstant bis leicht abfallend über die Dauer der Beobachtungszeit entwickelte, ist die Steigerung des Herzzeitvolumens wohl der signifikanten Zunahme ($p = 0,000$) der Herzfrequenz (Chronotropie) in beiden Gruppen zuzuschreiben (Kraft-Frequenz-Beziehung auch Bowditch-Effekt). Zusätzlich trägt das aus der direkten sympathischen Innervation freigesetzte Noradrenalin, die im Blut zirkulierenden Katecholamine des Nebennierenmarks, sowie die vom Anästhesisten während der Operation verabreichten Medikamente wie Noradrenalin an den β_1 -Rezeptoren des Herzens über die Adenylatcyclase zu einem vermehrten Ca^{2+} -Einstrom in die Herzmuskelzelle und zur Steigerung der Aktivität der Ca^{2+} -ATPase im sarkoplasmatischen Retikulum bei [7].

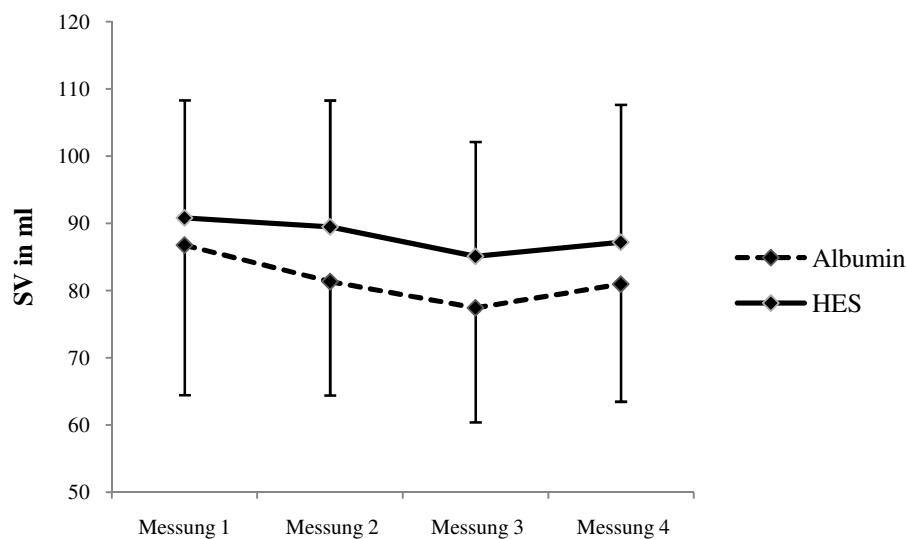


Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Schlagvolumens in der Albumin- und HES-Gruppe.

Besonders deutlich wurde dieser Mechanismus des signifikant steigenden CO (Normwert: 4-8 l/min) bei signifikant fallendem SVRI (Normwert: 1970-2390 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$) über die Dauer der Operation bei zwei Patienten in sowohl der HES- als auch der Albumin-Gruppe. Patient Nr. 14 des Albumin-Kollektives startete mit einem CO von 6,9 l/min und einem SVRI von 2038 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$ in die Operation. Bei Naht nach Operationsende war der CO auf 9,9 l/min gestiegen und der SVRI auf 1040 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$ gesunken. Ähnliches gilt für Patient Nr. 16 aus dieser Gruppe, dessen CO im Verlauf von 4,7 l/min auf 8,6 l/min stieg und dessen SVRI von 2744 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$ auf 1191 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$ sank. Dass dies kein gruppenspezifisches Phänomen ist, zeigen die Werte von Patient Nr. 13, welchem HES infundiert wurde. Hier stieg der CO von 7,0 l/min sogar auf 12,0 l/min an, der SVRI fiel von 1954 auf 1450 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$ im Laufe der Operation. Auch bei Patient Nr. 16 der HES-Gruppe änderte sich der CO von 4,8 l/min auf 10,1 l/min und der SVRI von 2508 auf 1728 $\text{dyn}\cdot\text{sec}^{-5}/\text{m}^2$.

Die Schlagvolumenvariation (SVV) als Stellgröße für den Volumenbedarf hat sich am Ende der Operation in beiden Gruppen nicht signifikant von den Ausgangswerten zu Beginn unterschieden, was dafür spricht, dass Blutverluste adäquat ausgeglichen wurden und die SVV als Indikator zur Volumensubstitution hilfreich sein kann.

Einen weiteren Punkt, der Einfluss auf die Hämodynamik nimmt, stellt die normovoläme Hämodilution dar. Das Ersetzen der intraoperativen Blutverluste durch Kolloide auch ohne präoperative Eigenblutspende bringt die Abnahme des Hämatokrits, die Senkung der Plasmaviskosität und die damit verbundene bessere Fließeigenschaft des Blutes mit sich. Zwar kann durch starke Verminderung der Erythrozytenzahl eine Gewebshypoxie ausgelöst werden, sollte aber bei Einhalten des oben aufgeführten Transfusionsalgorithmus und Monitoring der Transfusionstrigger wie Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie und Laktatazidose vermieden werden können, zumal die Narkose an sich einen verminderten Sauerstoffverbrauch des Patienten mit sich bringt [66]. Die Gefahr einer erhöhten Blutungsneigung, welche durch die Verringerung der Gerinnungsfaktoren-Konzentration bei Verdünnung des Blutes durch HES oder Abumin-Infusionen hervorgerufen werden kann, sollte immer bedacht werden [67].

6.2 Bilanz

Da während einer Operation der Blutverlust möglichst gering gehalten werden sollte, gibt es einige Studien, welche Albumin und HES hinsichtlich ihres Einflusses auf die Blutungsneigung überprüfen. Die zuvor bereits erwähnte Meta-Analyse von Navickis et al. [65] zeigte 24 Stunden postoperativ einen hochsignifikant geringeren Blutverlust in den Gruppen, welche maximal 5%-iges Humanalbumin erhielten im Vergleich zu den Kollektiven, welche HES 200/0,5 oder 450/0,7 infundiert bekamen. Zwischen den HES-Gruppen 200/0,5 und 130/0,4 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Menge des postoperativen Blutverlustes. Die Patienten, welche HES 200/0,5 und HES 450/0,7 verabreicht bekamen, benötigten zudem hochsignifikant mehr Erythrozytenkonzentrate. Auch hier war HES 130/0,4 nicht signifikant besser als HES 200/0,5 zu bewerten. Dies lässt die Vermutung zu, dass ein niedrigeres Molekulargewicht und geringerer molarer Substitutionsgrad den Blutverlust und den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nicht verringert und Humanalbumin in diesen Punkten daher auch HES 130/0,4 vorzuziehen ist. Standl et al.[68] verglichen 2008 ebenfalls HES 130/0,4; 6 % und Humanalbumin 5 % hinsichtlich des Blutverlustes und des Bedarfes an Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma bei 81 Kindern, welche eine elektive, nicht herzchirurgische Operation durchliefen. In dieser Studie hingegen konnte diesbezüglich kein Unterschied zwischen den Kollektiven nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit unseren Untersuchungsergebnissen, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Blutverlustes sowie des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma aufzeigten.

Den Blutverlust betreffend fiel in unserer Untersuchung desweiteren auf, dass dieser vom Anästhesisten im Mittel um bis zu 500 ml unterschätzt wurde. Vor allem bei Patienten mit höherem Blutverlust war die Diskrepanz zwischen errechnetem und geschätztem Wert am größten. Zum selben Ergebnis kommt 1998 eine Studie von Orth und Rehm et al. [71]. Die Menge des intraoperativen Blutverlustes an gesammeltem Blut im Sauger, verwendeten Kompressen und Bauchtüchern sowie an indirekten Anzeichen wie Herzfrequenz, Blutdruck und Hämoglobin-Wert festzumachen hilft ohne Zweifel zur Orientierung, dies kann jedoch trotzdem ungenau sein [72].

Es stellt sich zudem die Frage, ob bei Blutverlusten von geschätzt 1110 ml im Median in der Albumin-Gruppe (errechnet: 1265 ml) und geschätzt 1250 ml im Median im HES-Kollektiv (errechnet: 1533 ml) Volumenersatz durch Kolloide überhaupt bei allen Patienten notwendig gewesen wäre. Einige der Studienpatienten verloren weniger als 1,5 l Blut, was nach neusten Erkenntnissen als Schwelle für den Einsatz von Kolloiden angegeben wird [70]. Dazu ist anzumerken, dass unser Studienprotokoll zu einem Zeitpunkt entworfen wurde, als man noch davon ausging Blutverluste 1:1 mit isoonkotischen Kolloiden ersetzen zu müssen [56]. Da sich in unserer Untersuchung die Hämodynamik trotz der Blutverluste mit Hilfe von HES bzw. Albumin durchgehend stabil aufrechterhalten ließ, kann die Verabreichung dieser Kolloide durchaus als gerechtfertigt angesehen werden und ist daher zum Erhalt einer Normovolämie sicherlich die effektivste Vorgehensweise.

Die nun aufgeführten Untersuchungen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung der Hämodynamik, ganz gleich ob Kristalloide oder Kolloide verabreicht wurden: Alle vier Studien liefen im intensivmedizinischen Setting an kritisch Kranken wohingegen in unserem Kollektiv kardiopulmonal stabile Patienten während einer elektiven Operation mit tatsächlichem Blutverlust beobachtet wurden. Die FIRST-Studie (2011) in die 109 Patienten mit schwerem Trauma eingeschlossen wurden, wies beispielsweise ähnliche Werte für Herzfrequenz, MAD und ZVD auf, unabhängig davon, ob HES 130/0,4 oder nur Kochsalzlösung infundiert wurde [73]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die umfangreiche CHEST-Untersuchung, sowie die CRYSTMAS-Studie 2012 bei Intensivpatienten mit und ohne Sepsis [53, 74]. In der ebenfalls großen SAFE-Studie an Sepsis-Patienten, die entweder Humanalbumin oder Kochsalzlösung als Volumenersatz erhielten konnte ebenfalls kein Unterschied im MAD über die vier Beobachtungstage nachgewiesen werden. Der ZVD war schon nach dem ersten Tag in der Albumin-Gruppe erniedrigt und blieb es bis zur letzten Messung. Die Herzfrequenz stellte sich nur nach dem ersten Tag im Albumin-Kollektiv niedriger dar, die folgenden Tage war diese wieder vergleichbar [39].

Es gilt jedoch zwischen der Volumengabe mit tatsächlichem Blutverlust durch beispielsweise eine Operation wie der Zystektomie und der Volumengabe ohne Blutverlust zu unterscheiden. Liegt kein Blutverlust vor, ist der Volumeneffekt isoonkotischer Kolloide sehr gering. So konnten Rehm

et al. 2012 zeigen, dass beim sogenannten „volume loading“ ohne Blutverlust lediglich 40% der infundierten Menge intravasal verblieb. Im Falle unserer Studie bei tatsächlichem Blutverlust kann laut dem Autor jedoch von einem Volumeneffekt der Kolloide von 100% ausgegangen werden, wohingegen bei den Intensivpatienten der CHEST-, CRYSTMAS- und SAFE-Studie wahrscheinlich bis zu 60% initial aus dem Gefäßbett verloren gegangen sind [3]. So ist fraglich, ob auch in unserer Untersuchung die gleiche hämodynamische Stabilität allein mit Kristalloiden hätte erreicht werden können. Der Volumeneffekt von Kristalloiden beträgt lediglich 20%, wenn diese als Volumenersatzmittel eingesetzt werden. 80% der infundierten Menge geht ins Interstitium verloren [69]. Aufgrund dieser sehr kurzen intravasalen Verweildauer muss natürlich signifikant mehr Kristalloid als Kolloid über mehrere großlumige Zugänge infundiert werden, um eine ähnliche Hämodynamik in vergleichbarer Zeit zu erreichen. Dies kann eine große Belastung für den Körper darstellen. Als weitere Möglichkeit wird mittlerweile in Betracht gezogen leichte Hypovolämien zu akzeptieren oder mit geringen Mengen Katecholaminen auszugleichen [70].

In unserer Untersuchung wurde in der HES-Gruppe bei Zeitpunkt $t = 3$ (2h nach Schnitt) signifikant ($p = 0,018$) mehr Kolloid verabreicht. Dies könnte zum einen daran liegen, dass unsere Studie unverblindet durchgeführt wurde, was bedeutet, dass die Anästhesisten wussten, welches Kolloid ihnen während der Operation zu Verfügung stand. In unserer Klinik war Hydroxyethylstärke lange Zeit als Volumenersatzmittel etabliert, daher kann die Hemmschwelle eben jenes zu verwenden geringer gewesen sein. Humanalbumin hingegen verwendeten einige der Anästhesisten zum ersten Mal, die Kosten dieser Infusion und das Wissen ein Blutprodukt zu verabreichen möglicherweise immer im Hinterkopf. Zum anderen muss natürlich auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass geringere Mengen Humanalbumin nötig sind, um dieselbe hämodynamische Stabilität zu erreichen.

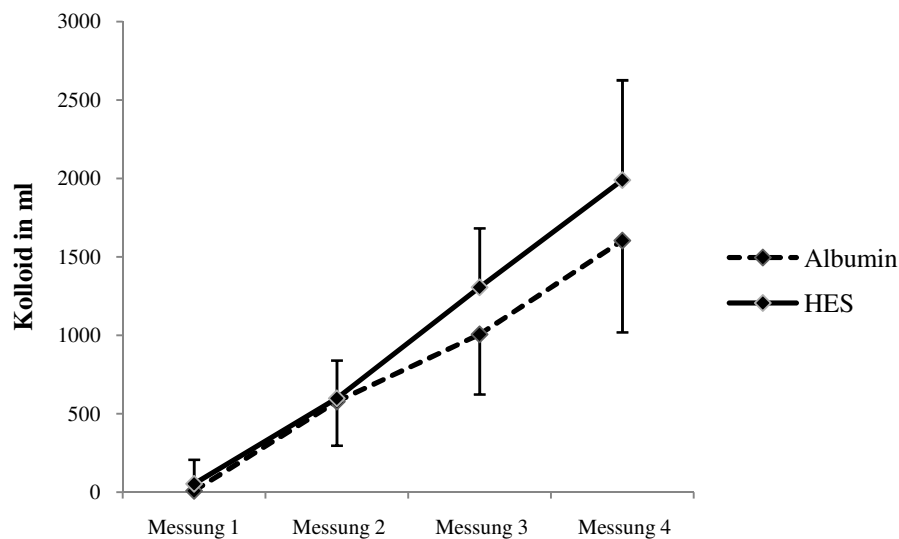


Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Kolloidverbrauches in der Albumin- und HES-Gruppe.

Dagegen brauchten die Patienten des Albumin-Kollektivs vor allem gegen Ende der Operation bei $t = 4$ eine signifikant ($p = 0,015$) größere Menge an Kristalloid um die Hämodynamik aufrecht zu erhalten.

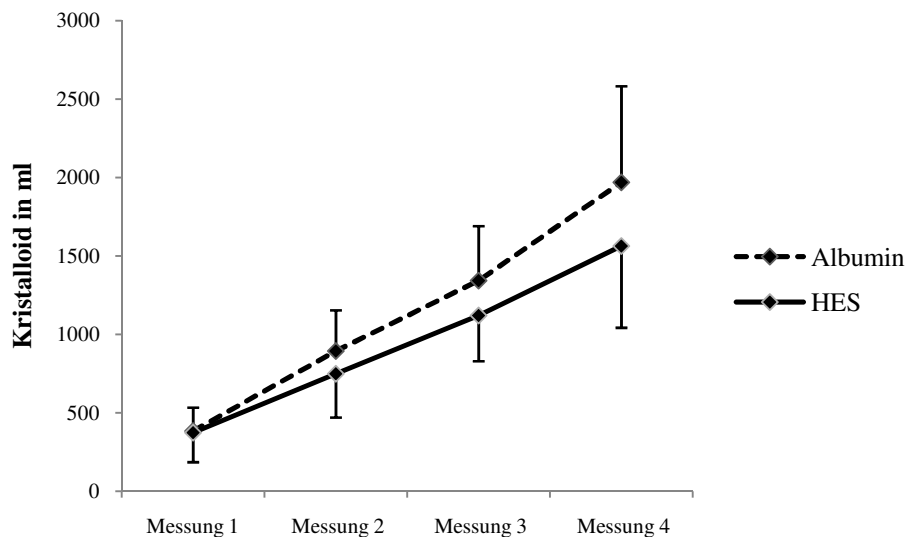


Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Kristalloidverbrauches in der Albumin- und HES-Gruppe.

In anderen Studien, wie der von Navickis et al. (2012) [65] und Standl et al. (2008) [68] war die Flüssigkeitsbilanz während der Operation und bis 24 Stunden postoperativ in beiden Gruppen

vergleichbar. Die Arbeit von Hanart et al. floss auch in die große Meta-Analyse von Navickis et al. ein. Diese Untersuchung, welche Humanalbumin 4% und HES 130/0,4; 6% als Volumenersatzmittel bei 119 Kindern während herzchirurgischer Eingriffe verglich, wies jedoch eine niedrigere intraoperative Flüssigkeitsbilanz für HES auf [75].

6.3 Katecholaminbedarf

Der Noradrenalinbedarf stieg in beiden Gruppen im Laufe der Operation an und sank gegen Ende wieder ab. Trotzdem war der Bedarf an Katecholaminen in der HES- und Albumin-Gruppe am Operationsende im Vergleich zum Ausgangswert weiterhin erhöht. Bei den Albumin-Patienten war dieser Unterschied sogar signifikant ($p = 0,015$). Es zeigten sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede hinsichtlich des Katecholaminverbrauches zwischen den Gruppen. Jedoch war der Bedarf an zusätzlichen Katecholaminen wie Dobutamin und Epinephrin bei zwei Patienten der Albumin-Gruppe gegeben. Patienten, welche HES erhielten benötigten außer Noradrenalin keine weiteren Katecholamine trotz vergleichbarer ASA-Ausgangssituation beider Kollektive. Patient Nr. 21 des Albumin-Kollektives verlor über die Dauer der Operation 2000 ml Blut (geschätzter Wert), dies lag über dem Blutverlust der Albumin-Gruppe, welcher im Median 1100 ml betrug. Somit ließe sich der zusätzliche Katecholaminbedarf ab Zeitpunkt $t = 3$ mit 1,5 mg/h Noradrenalin + 15 mg/h Dobutamin, sowie 0,8 mg/h Noradrenalin und 10 mg/h Dobutamin am Operationsende ($t = 4$) erklären. Zusätzlich benötigte der Patient 300 ml EK und 750 ml FFP, 1750 ml Humanalbumin und eine überdurchschnittliche Menge Kristalloide (2500 ml), um die Hämodynamik aufrecht zu erhalten. Patient Nr. 19 der Albumin-Gruppe jedoch benötigte bei 600 ml Blutverlust (geschätzter Wert) kein EK, Humanalbumin (1000 ml) und Kristalloide (1300 ml) weit unter dem Durchschnitt. Durch Gabe von 15 mg/h Dobutamin und 0,2 mg/h Noradrenalin bei Operationsbeginn sowie 0,1-0,2 mg/h Noradrenalin und 0,1 mg/h Epinephrin bis zum Operationsende konnte die Hämodynamik auch ohne größere Infusionsmengen aufrecht erhalten werden. Hier könnte dem Anästhesisten der richtige Mittelweg zwischen Volumen- und Katecholamingabe besonders gut gelungen sein.

6.4 Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor

In wie weit der Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor als differenziertes invasives hämodynamisches Monitoring eine wirkliche Alternative zu den herkömmlichen Verfahren wie der diskontinuierlichen und kontinuierlichen Thermodilutionsmethode oder der Pulskonturanalyse PiCCO[®] darstellt, ist Inhalt einiger Studien.

Eine Untersuchung an 40 beatmeten Patienten mit Lebertransplantation wies nach, dass die Veränderung des Herzzeitvolumens nach Volumengabe durch das Vigileo[®]-System ebenso verlässlich wie über den Pulmonalkatheter oder gar die transthorakale Echokardiographie

angezeigt wird. Eine Veränderung der Schlagvolumenvariation korrelierte in dieser Studie zufriedenstellend mit der Volumenreagibilität der Patienten [31]. Button et al. und Manecke et al. zeigten 2007 unabhängig voneinander an kardiochirurgischen bzw. postkardiochirurgischen aber hämodynamisch stabilen Patienten, dass der Vigileo[®]-Monitor als adäquate Alternative im klinischen Setting zum PiCCO[®]-System und zur diskontinuierlichen sowie kontinuierlichen Thermodilution eingesetzt werden kann [29, 33].

Allerdings gibt es auch eine kleinere Studie aus der Kardiochirurgie, in welcher die Werte des Herzzeitvolumens gemessen über das Vigileo-System[®] mit den Werten der Thermodilutionsmethode nur eingeschränkt korrelierten [34]. Für nichtkardiochirurgische Patienten liegt eine weitere Untersuchung aus dem Bereich der Leberchirurgie vor, welche dem Vigileo[®] eine Abweichung des Cardiac Index (CI) und Unzuverlässigkeit bei der Durchführung der Messungen im Vergleich zur Gewinnung der Daten über den Pulmonalkatheter zuschreibt [32]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sakka et al. (2007) und Compton et al. (2008) in ihren Studien zur klinischen Verlässlichkeit der Vigileo[®]-Methode bei Intensivpatienten mit septischem Schock bzw. hämodynamisch instabilen Patienten im Allgemeinen. In beiden Fällen war die Genauigkeit und Validität bei kalibrierten Messungen (PiCCO[®]) höher [35, 76]. 2012 stellten Monnet et al. fest, dass Veränderungen des CI nach Noradrenalin-Gabe bei kritisch kranken Patienten nur unzureichend schnell durch die unkalibrierte Methode im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution angezeigt werden [77].

Als Reaktion auf diese Studien entwickelte die Firma Edwards Lifescience 2008 den Algorithmus weiter und berücksichtigte dabei Patienten mit Sepsis und Leberresektion (3. Generation). Die Datenbank wurde 2011 erneut um verschiedene Arrhythmie-Typen erweitert. 2013 wurden auch die raschen Änderungen des Blutdruckes durch die Gabe von Vasopressoren miteinbezogen (4. Generation). Vor allem an Patienten mit geringem Gefäßwiderstand (Sepsis und Leberzirrhose) ließ die Nutzung der Software der 3. Generation die Methode präziser wirken [78, 79]. Laut Biancofiore et al. (2011) müsste für solch komplexe klinische Settings der Algorithmus jedoch weiter verfeinert werden [78].

Inwieweit das Vigileo[®]-System die richtige Wahl für die Zwecke unserer Untersuchung war, lässt sich anhand der aktuellen Studienlage nicht abschließend klären. Über die Dauer unserer Studie konnte diese Methode jedoch verlässlich zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik beitragen. Vor allem vor dem Hintergrund, dass sie bei kardiopulmonal gesunden Patienten eingesetzt wurde, in deren Fall auf die Invasivität der anderen zur Verfügung stehenden Verfahren gerne verzichtet wurde.

6.5 Einschränkungen der Studie und Ausblick

Trotz kontrolliert randomisiertem Studiendesign bedürfen einige Punkte bei der Bewertung der Ergebnisse besonderer Aufmerksamkeit. Da diese Arbeit nur ein Ausschnitt aus einer größeren Studie darstellt, fielen durch die relativ kleinen Gruppen mit HES $n = 20$ und Humanalbumin $n = 25$ Ausreißer der Messwerte stärker ins Gewicht als es bei einem deutlich größeren Patientenkollektiv der Fall gewesen wäre. Ausreißer herauszunehmen hätte die Anzahl der Patienten, welche in die Studie einbezogen wurden noch weiter verringert. Aufgrund dieser Problematik zeigte sich statistisch auch selten eine Normalverteilung der Werte.

Da diese Untersuchung monozentrisch und unverblindet durchgeführt wurde kann ein klinikspezifischer Effekt in der Anwendung des Behandlungsalgorithmus nicht vollständig ausgeschlossen werden. Um die hier vorgestellten Ergebnisse in ihrer Evidenz zu festigen, wäre eine multizentrische Studie mit größerem Patientenkollektiv vonnöten.

Das Studiendesign lässt eine endgültige Aussage, ob HES und Humanalbumin als intraoperatives Volumenersatzmittel bei nicht kritisch kranken Patienten hinsichtlich ihres Einflusses auf Hämodynamik als definitiv gleichwertig anzusehen sind, nicht zu. Unsere Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass mit einem standardisierten Infusions- und Transfusionsalgorithmus, welcher den Hämoglobin-Wert, Parameter der Hämodynamik und individuelle Risikofaktoren der Patienten miteinbezieht, sowohl mit HES als auch mit Humanalbumin eine stabile Hämodynamik über die Dauer der Operation aufrecht erhalten werden kann.

Wären Unterschiede hinsichtlich Blutdruckes, vor allem in Form von hypotensiven Werten in der Albumin-Gruppe aufgefallen, wäre eine Untersuchung der Präkallikrein-Konzentration hinsichtlich der Wirkung des Hagemann- Faktors auf das Kallikrein-Kinin-System aufschlussreich gewesen.

Inwieweit 20%-iges Humanalbumin generell eine Alternative darstellen kann, zeigten Jacob M et al. [69]. Hiernach ist der Volumeneffekt von 20%-igem Albumin im Vergleich zur 5%-igen Lösung um den Faktor 2,2 höher. Jedoch ziehen stark hyperonkotische Infusionen wie Humanalbumin 20% ungefähr die Hälfte ihres Volumeneffektes aus dem Interstitium, werden zeitgleich keine Kristalloide verabreicht. Hier bietet 5%-iges Albumin den Vorteil, dass in der Infusionsflasche schon ausreichend Flüssigkeit vorhanden ist und somit keine Flüssigkeit aus dem Interstitium mobilisiert werden muss. Nach ausreichender Kristalloidgabe hat 20%-iges Humanalbumin jedoch einen Volumeneffekt von 200%. Durch seine Verabreichungsform in kleinen Flaschen à 100 ml wird es vom Anästhesisten eher als Medikament gesehen und verhindert so den 1:1 Austausch von HES gegen Albumin, wodurch Kosten gespart werden können [70]. Fallen nämlich große Blutverluste an, welche die Gabe eines Volumenersatzmittels unumgänglich machen, spielen die damit einhergehenden Kosten im Klinikalltag eine große Rolle. 500 ml einer

6%-igen HES-Infusion (130/0,4) kosten ungefähr 5 Euro. 500 ml der 5%-igen Humanalbumin-Infusion dagegen etwa 57 Euro.

Andere vor allem langfristige Nebenwirkungen, welche über die Hämodynamik und die Dauer der Operation hinausgehen, sollten bei Wahl des Volumenersatzmittels nicht außer Acht gelassen werden. Hier wären vor allem bei Überschreiten der Maximaldosis von HES die mögliche negative Auswirkung auf die Nierenfunktion sowie der Einfluss von HES auf das Gerinnungssystem zu nennen.

Abschließend muss jedoch festgehalten werden, dass die Volumentherapie essentiell für das Überleben von Patienten ist. Dies wurde bereits 1942 nach dem Angriff auf Pearl Harbour deutlich. Hier wurde das natürliche Kolloid Humanalbumin erstmals erfolgreich durch die Amerikaner zur Stabilisierung von Brand- und anderen Schwerverletzten eingesetzt. Es folgten künstliche Kolloide wie Dextrane, Gelatine und die modernen HES-Lösungen, welche das teure Albumin aus der perioperativen Volumentherapie verdrängten. Aktuell geht die Tendenz von HES hin zur Gabe von Kristalloiden bzw. erhalten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wieder vermehrt Humanalbumin. Eine ähnliche Entwicklung haben die Katecholamine hinter sich. Nach der ersten Anwendung weckten diese große Hoffnungen Menschenleben retten zu können. Bald zeigten sich jedoch insbesondere bei hohen Dosierungen Nebenwirkungen, was zu einem Umdenken hin zur Volumentherapie führte. Die ärztliche Kunst ist es nun, beide zur Verfügung stehenden Mittel so einzusetzen, dass diese sich auf das Outcome des Patienten optimal auswirken. Unsere Studie, insbesondere wenn sie hinsichtlich der Fallzahlen komplettiert ist, liefert einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung der Frage, welche Kolloide sicher eingesetzt werden können. Die CHART-Studie vergleicht nicht nur den Einfluss von HES und Albumin auf die perioperative Hämodynamik sondern auch beide Kolloide hinsichtlich ihres Einflusses auf die Nierenfunktion, die Gerinnung, den Säure-Basen-Haushalt und die Glykokalyx. Nach den vorliegenden Ergebnissen fanden wir keinen Hinweis darauf, dass Albumin zu Hypotensionen, z.B. über die Aktivierung des Präkallikrein-Systems sowie zu einer Veränderung der Ca^{2+} -Konzentration führt. Die Auswirkung von HES und Albumin auf die Hämodynamik war in unserer Untersuchung nahezu identisch.

7. Zusammenfassung

Intraoperative Blutverluste können durch intravasale Flüssigkeitszufuhr kompensiert werden, wobei sowohl die Art der Infusion als auch die Menge von entscheidender Bedeutung für eine stabile Hämodynamik sind und somit das Outcome großer abdomineller Eingriffe maßgeblich beeinflussen. Des Weiteren können Katecholamine zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Blutversorgung beitragen. Nach der ersten Anwendung weckten Katecholamine große Hoffnungen das Outcome nach Operationen deutlich zu verbessern. Bald zeigten sich jedoch insbesondere bei hohen Dosierungen Nebenwirkungen (z.B. Reduktion der Organperfusion), was zu einem Umdenken führte. „In doubt give volume“ war ein weit verbreitetes Motto, das diesem Umdenken Ausdruck verlieh. Allerdings zeigte sich in Studien der letzten Dekade, dass eine ausgeprägt positive perioperative Flüssigkeitsbilanz zu einer erhöhten Komplikationsrate (z.B. Anastomoseninsuffizienz) und Letalität führen kann. Die Balance zwischen beiden Alternativen – Volumen und/oder Katecholamine - optimal zu gestalten, ist daher maßgeblich für das Outcome des Patienten.

Schon 1942 wurde Humanalbumin erfolgreich als Volumenersatzmittel zur Versorgung von Brand- und Schwerverletzten eingesetzt. Es folgten künstliche Kolloide wie Dextrane, Gelatine und die modernen HES-Lösungen, welche das teure Albumin aus der perioperativen Volumentherapie verdrängten. Aktuell geht die Tendenz der kolloidbasierten intraoperativen Volumentherapie mit HES - vor allem auf Grund der oben beschriebenen negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion bei Sepsis-Patienten [13, 52, 53] - wieder hin zur Gabe von Kristalloiden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhalten nun perioperativ wieder vermehrt Humanalbumin.

Kolloidale Lösungen besitzen den Vorteil, dass sie Makromoleküle enthalten, welche die Verweildauer im intravasalen Kompartiment verlängern, da sie die unspezifische wasserbindende Funktion des Albuminmoleküls imitieren oder Albumin beinhalten. Bei einer Infusion von isoonkotischen Kolloiden beträgt der Volumeneffekt fast 100% nach gleich hohem Blutverlust oder perioperativer normovolämer Hämodilution (ANH). Im Vergleich dazu ist das Hauptmerkmal kristalloider Infusionslösungen das Fehlen von Makromolekülen. Sie enthalten entweder Elektrolyte oder Glucose. Aufgrund ihrer fehlenden onkotischen Komponente diffundieren kristalloide Lösungen rasch in den Extravasalraum und haben so eine sehr kurze intravaskuläre Verweildauer, weshalb der Volumeneffekt nach 30 Minuten bis 1 Stunde nur noch 20% beträgt [3, 69]. Aufgrund dieser sehr eingeschränkten intravasalen Verweildauer muss bei Blutverlusten fünfmal mehr Kristalloid als Kolloid über mehrere großlumige Zugänge infundiert werden, um eine ähnliche Hämodynamik in vergleichbarer Zeit zu erreichen. Dies kann eine große Belastung für den Körper darstellen.

Bisher liegen überwiegend Studien über die Sicherheit der Volumentherapie mit HES oder Albumin aus der Intensivmedizin vor. Kontrollierte Studien zum Vergleich Humanalbumin mit modernem HES unter Anwendung von erweitertem invasivem Monitoring bei großen Operationen wie der radikalen Zystektomie mit relevantem Blutverlust gibt es jedoch wenige. Dies wurde nun im Rahmen dieser Arbeit vor allem unter Betrachtung der Hämodynamik differenziert untersucht. Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob eine mögliche hypotensive Wirkung von Albumin z.B. durch die Aktivierung von Faktoren des Komplementsystems (Hagemann-Faktor-Fragmente als Präkallikreinaktivator) [51] dargestellt werden kann. Ferner, ob durch Infusion von 5%-igem Albumin eine Veränderung der Ca^{2+} -Konzentration sowie eine dadurch vermittelte negativ inotrope Wirkung festzustellen ist [61, 62, 63, 64].

Im vorliegenden Teil der Studie wurde somit nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission und das Paul-Ehrlich-Institut an 45 urologischen PatientInnen, welche sich einer Zystektomie mit anschließender Neoblase oder Ileum-Conduit unterzogen, die Wirkung der zwei Testsubstanzen: Humanalbumin[®] (Humanalbumin 5%) der Firma CSL Behring im Vergleich zu Volulyte[®] 6% (aus Wachsmaisstärke) der Firma Fresenius (Hydroxyethylstärke 130/0,4) in einer monozentrischen, kontrolliert randomisierten, unverblindeten Studie untersucht. Folgende hämodynamisch relevanten Parameter wurden zu vier festgelegten Zeitpunkten gemessen (bei Narkoseeinleitung, 1h nach Schnitt, 2h nach Schnitt sowie am Operationsende vor Hautnaht): HF, RR systolisch, RR diastolisch, MAD über einen arteriellen Zugang, ZVD über einen ZVK, sowie CO, CI, SV, SVV, SVR und SVRI über den Vigileo[®]-Monitor und FloTrac[®]-Sensor. Außerdem wurde die Einfuhr (Kristalloide, Kolloide, EK und FFP) und die Ausfuhr wie Blut im Sauger (abzüglich der Spülflüssigkeit) notiert. Zusätzlich wurde der Blutverlust mit einer Hämoglobin-Dilutionsmethode berechnet. Die Urinbilanz wurde von einem erfahrenen Anästhesisten geschätzt und die Katecholamingabe (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin und Vasopressin) dokumentiert. Zudem wurde die Kalziumkonzentration (freies, ionisiertes Ca^{2+}) bestimmt und der Hämoglobin-Wert über eine Blutgasanalyse ausgewertet. Über einen festgelegten Transfusionsalgorithmus und Monitoring der Transfusionstrigger wie Tachykardie, Hypotension, EKG-Ischämie und Laktatazidose wurde die Menge der zu verabreichenden Kolloide, Kristalloide, Katecholamine, EK und FFP für beide Gruppen einheitlich gesteuert.

Die von uns durchgeführte Untersuchung zeigt, dass sich die Hämodynamik in beiden Patientengruppen über die Dauer der Operation in vergleichbarer Weise entwickelte. Der MAD sank in beiden Kollektiven leicht, jedoch nicht signifikant über den Beobachtungszeitraum. Die vorbeschriebene hypotensive Wirkung von Humanalbumin konnte in dieser Studie daher nicht bestätigt werden. Auch der Ca^{2+} -Spiegel verhielt sich in der HES-Gruppe ähnlich dem der Albumin-Patienten und blieb nahezu konstant, stieg sogar minimal über die Dauer der Operation an. Dies ließ sich beispielhaft bei Patient Nr. 4 der Albumin-Gruppe beobachten, welcher mit einer

Hypokalziämie von 0,72 mmol/l in die Operation startete (Normwert: 1,15 – 1,32 mmol/l). Dieser Patient erhielt über die Dauer des Eingriffes 1250 ml Humanalbumin (Median: 1750 ml), die Ca^{2+} -Konzentration stieg jedoch bis $t = 4$ auf 0,82 mmol/l an. Die in der Literatur schon vorbeschriebenen Fälle von Hypokalziämie nach Infusion von Humanalbumin konnten somit in unserer Untersuchung nicht reproduziert werden. Daher war auch die mit einer Hypokalziämie einhergehende negative inotropische Wirkung in unserer Studie weder im HES- noch im Albumin-Kollektiv zu beobachten. Im Gegenteil konnte in beiden Gruppen sogar eine Steigerung des Herzzeitvolumens in Form einer signifikanten Erhöhung von CO (HES-Gruppe: $\Delta 0,9$ l/min; Albumin-Gruppe: $\Delta 1,1$ l/min) und CI (beide Gruppen: $\Delta 0,4$ l/min/m²) über die Dauer des Eingriffes gemessen werden. Da sich die Vorlast in Form des ZVD in beiden Gruppen über die Zeit der Operation konstant hielt, die Nachlast in Form von SVR (HES-Gruppe: $\Delta 306$ dyn*sec*cm⁻⁵, Albumin-Gruppe: $\Delta 270$ dyn*sec*cm⁻⁵) und SVRI (HES-Gruppe: $\Delta 495$ dyn*sec⁻⁵/m²; Albumin-Gruppe: $\Delta 543$ dyn*sec⁻⁵/m²) in beiden Kollektiven sogar signifikant gefallen war und sich das Schlagvolumen nahezu konstant hielt, bleibt als Ursache für das trotz allem steigende Herzzeitvolumen die signifikante Zunahme der Herzfrequenz in beiden Gruppen zu nennen ($\Delta 17$ /min). Die Schlagvolumenvariation (SVV) als Stellgröße für den Volumenbedarf hat sich am Ende der Operation in beiden Gruppen nicht signifikant von den Ausgangswerten zu Beginn unterschieden. Dies spricht dafür, dass Blutverluste über den zu Grunde liegenden Transfusionsalgorithmus adäquat ausgeglichen wurden und die SVV als Indikator zur Volumensubstitution hilfreich sein kann. Die vorbeschriebene erhöhte Blutungsneigung nach HES-Infusion konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des geschätzten Blutverlustes (Albumin: im Median 1100 ml; HES: 1250 ml) sowie des Bedarfs an EK und FFP zwischen den Gruppen. Auffällig war jedoch, dass der nach der Hämoglobin-Dilutionsmethode berechnete Blutverlust höher lag als der geschätzte (mittlere Differenz zwischen errechnetem und geschätztem Blutverlust im Median in der Albumin-Gruppe: 181 ml; HES-Gruppe: 340 ml). Die Menge der infundierten Kolloide und Kristalloide unterschied sich zwischen den Gruppen an zwei Zeitpunkten signifikant: Zwei Stunden nach Schnitt ist im HES-Kollektiv signifikant mehr Kolloid verabreicht worden. Zum Operationsende hin benötigte die Albumin-Gruppe eine signifikant größere Menge an Kristalloiden um die Hämodynamik aufrecht zu erhalten. Insgesamt sind bei Beendigung der Operation in der Albumin-Gruppe im Median 1750 ml Humanalbumin und 1800 ml Kristalloide verabreicht worden. Die Patienten der HES-Gruppe benötigten im selben Zeitraum 1990 ml HES und 1500 ml Kristalloide. Dies könnte zum einen daran liegen, dass unsere Studie unverblindet durchgeführt wurde und HES in unserer Klinik lange als Standard-Volumenersatzmittel etabliert war und von den Anästhesisten das teurere Albumin grundsätzlich etwas zurückhaltender eingesetzt wurde. Zum anderen muss aber auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass geringere Mengen Humanalbumin nötig sind, um dieselbe hämodynamische Stabilität zu erreichen. Hinsichtlich des Katecholaminverbrauches

zeigten sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Bedarf an Noradrenalin war in beiden Kollektiven über die Dauer der Operation gestiegen. In der Albumin-Gruppe signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Zudem benötigten zwei Patienten aus dieser Gruppe zusätzliche Katecholamine wie Dobutamin und Epinephrin trotz vergleichbarer ASA-Ausgangssituation aller Patienten.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Auswirkungen von HES und Albumin auf die Hämodynamik in unserer Untersuchung nahezu identisch waren. Durch das monozentrische Studiendesign mit relativ kleiner Fallzahl kann eine endgültige Aussage, ob HES und Albumin als intraoperative Volumenersatzmittel bei kardiopulmonal stabilen Patienten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Hämodynamik als definitiv gleichwertig anzusehen sind, noch nicht getroffen werden. Inwieweit das Vigileo[®]-System die beste Wahl für die Zwecke unserer Untersuchung war, konnte anhand der aktuellen Studienlage noch nicht abschließend geklärt werden. Über die Dauer unserer Studie konnte diese Methode jedoch zuverlässig zur Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik beitragen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sie bei kardiopulmonal gesunden Patienten eingesetzt wurde, in deren Fall auf die Invasivität der anderen zur Verfügung stehenden Verfahren, wie z.B. der eines Pulmonalkatheters, gerne verzichtet wurde.

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| ADH | Anitdiuretisches Hormon |
| ANH | Akute normovoläme Hämodilution |
| ASA | American Society of Anaesthesiologists |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AV | Atrioventrikulär |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BSA | Body-Surface-Area |
| BV | Blutvolumen |
| Ca ²⁺ | freies, ionisiertes Kalzium |
| CI | Cardiac Index |
| CCO | Continous Cardiac Output |
| CO | Cardiac Output |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESL | Endothelial Surface Layer |
| EV | Erythrozytenvolumen |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| Hb | Hämoglobin |
| HES | Hydroxyethylstärke |
| HF | Herzfrequenz |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| Hk | Hämatokrit |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ICO | Intermittent Cardiac Output |

| | |
|--------------------|--|
| KOD | Kolloidosmotischer Druck |
| LVSWI | Left Ventricular Stroke Work Index |
| MAD | Mittlerer arterieller Druck |
| MG | Molekulargewicht |
| MS | Molare Substitution |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| O ₂ | Sauerstoff |
| PAK | Pulmonalarterienkatheter |
| PCWP | Pulmonary Capillary Wedge Pressure |
| PGI | Prostazyklin |
| PiCCO [®] | Puls Contour Continuous Cardiac Output |
| PR | Puls Rate |
| PTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| RR | Blutdruck |
| SV | Schlagvolumen |
| SVR | Systemic Vascular Resistance |
| SVRI | Systemic Vascular Resistance Index |
| SVV | Schlagvolumenvariation |
| TIVA | Totale Intravenöse Anästhesie |
| TT | Thrombinzeit |
| ZVD | Zentraler Venendruck |

9. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Molare Substitution und C2:C6-Verhältnis | 5 |
| Abbildung 2: Vergleich typischer arterieller Druckkurven..... | 14 |
| Abbildung 3: Venendruckkurve und ihre Beziehung zur Herzaktion..... | 15 |
| Abbildung 4: Bland Altman Plot. Vergleich von geschätztem und errechnetem Blutverlust der Albumin-Gruppe..... | 53 |
| Abbildung 5: Bland Altman Plot. Vergleich von geschätztem und errechnetem Blutverlust der HES-Gruppe..... | 53 |
| Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren arteriellen Druckes | 55 |
| Abbildung 7: Kallikrein-Kinin- System. (+): Aktivierung, (-): Inaktivierung | 56 |
| Abbildung 8: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Ca^{2+} -Konzentration..... | 57 |
| Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Systemic Vascular Resistance..... | 59 |
| Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Cardiac Output | 59 |
| Abbildung 11: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Schlagvolumens | 60 |
| Abbildung 12: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Kolloidverbrauches | 64 |
| Abbildung 13: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des Kristalloidverbrauches | 64 |

10. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Transfusionsalgorithmus | 18 |
| Tabelle 2: Demographische Daten der Albumin-Gruppe..... | 19 |
| Tabelle 3: Demographische Daten der HES-Gruppe | 20 |
| Tabelle 4: Hämodynamik der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt..... | 21 |
| Tabelle 5: Hämodynamik der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. | 22 |
| Tabelle 6: Hämodynamik der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt..... | 23 |
| Tabelle 7: Hämodynamik der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt | 24 |
| Tabelle 8: Bilanz der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt | 25 |
| Tabelle 9: Bilanz der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt..... | 26 |
| Tabelle 10: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt. | 27 |
| Tabelle 11: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe zum Zeitpunkt der Einleitung vor Schnitt..... | 28 |
| Tabelle 12: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt..... | 29 |
| Tabelle 13: Hämodynamik der HES-Gruppe 1h nach Schnitt. | 30 |
| Tabelle 14: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt..... | 31 |
| Tabelle 15: Hämodynamik der HES-Gruppe 1h nach Schnitt | 32 |
| Tabelle 16: Bilanz der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt..... | 33 |
| Tabelle 17: Bilanz der HES-Gruppe 1h nach Schnitt..... | 34 |
| Tabelle 18: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe 1h nach Schnitt..... | 35 |
| Tabelle 19: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe 1h nach Schnitt. | 36 |
| Tabelle 20: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt..... | 37 |
| Tabelle 21: Hämodynamik der HES-Gruppe 2h nach Schnitt. | 38 |
| Tabelle 22: Hämodynamik der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt..... | 39 |
| Tabelle 23: Hämodynamik der HES-Gruppe 2h nach Schnitt | 40 |
| Tabelle 24: Bilanz der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt..... | 41 |
| Tabelle 25: Bilanz der HES-Gruppe 2h nach Schnitt..... | 42 |
| Tabelle 26: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe 2h nach Schnitt..... | 43 |
| Tabelle 27: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe 2h nach Schnitt. | 44 |
| Tabelle 28: Hämodynamik der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende | 45 |
| Tabelle 29: Hämodynamik der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende | 46 |
| Tabelle 30: Hämodynamik der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende | 47 |
| Tabelle 31: Hämodynamik der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende | 48 |
| Tabelle 32: Bilanz der Albumin-Gruppe bei Naht am OP-Ende..... | 49 |
| Tabelle 33: Bilanz der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende | 50 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 34: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der Albumin-Gruppe bei Naht am OP- Ende | 51 |
| Tabelle 35: Hämoglobin-Wert und Katecholaminbedarf der HES-Gruppe bei Naht am OP-Ende . | 52 |

11. Literaturverzeichnis

- ¹ Wagner R (2012) Anästhesie bei urologischen Eingriffen, Die Anästhesiologie 3.Auflage, Springer, S.1041-1042
- ² Eichenauer R, Sandmann J, Vanherpe H (2003) Klinikleitfaden Urologie 3.Auflage, Urban und Fischer, S.345-353 und S.749-756
- ³ Rehm M, Paptistella M, Dieterich HJ (2012) Volumenersatzlösungen, Die Anästhesiologie 3.Auflage, Springer, S.353-376
- ⁴ Habler O (2012) Intraoperativer Volumenersatz, Die Anästhesiologie 3.Auflage, Springer, S.766 und S.781
- ⁵ Irlbeck M, Fechner M, Zwißler B (2012) Herz-Kreislauf-wirksame Medikamente, Die Anästhesiologie 3.Auflage, Springer, S.336-339
- ⁶ Herold et al. (2011) Innere Medizin, S.315-316
- ⁷ Hick C, Hick A (2009) Intensivkurs Physiologie 6.Auflage, Elsevier, S.71-73, S.100, S.222
- ⁸ Larsen R (2012) Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-,Thorax-, und Gefäßchirurgie, 8.Auflage, Springer, S.28 und S.34
- ⁹ Erdmann E (2011) Klinische Kardiologie , 8. Auflage, Springer, S.176-177
- ¹⁰ Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, Von Heymann C (2009) Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase, Anästhesist, Springer, 58:764-786
- ¹¹ Mishler JM (1984) Synthetic Plasma volumeexpanders - their pharmacology, safty and clinical effiacy. Clinics Heamat 13:75-92
- ¹² Treib J, Haass A, Pindur G, Wenzel E (1998) Blutungskomplikationen durch Hydroxyethylstärke sind vermeidbar - Komplikationen auch therapierbar. Dtsch Ärztebl 95:B624-B625
- ¹³ Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al., German Competence Network Sepsis (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in serve sepsis. N Engl J Med 358:125-139
- ¹⁴ Weidhase R, Faude K (1998) Hydroxyethylstärke - ein Zwischenbericht. Anaesthesiol. Reanim 23:4-14
- ¹⁵ Metze D, Reinmann S, Szepfalusi Z et al. (1997) Persistant pruritus after hydroxyethylstarch infusion therapy: a result of a long-term storage in cutaneous nerves. Br J Dermatol 136:553-559

- ¹⁶ Jacob M, Bruegger D, Rehm M et al. (2007) The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 73:575-586
- ¹⁷ Jacob M, Rehm M, Orth V et al. (2003) Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethylstarch 130/0,4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 52:896-904
- ¹⁸ Rehm M, Zahler S, Lotsch M et al. (2004) Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 100:1211-1223
- ¹⁹ Chappell D, Jacob M, Becker BF et al. (2008) Expedition Glykokalix. A newly discovered „Great Barrier Reef“. *Anaesthesist* 57:959-969
- ²⁰ Jacob M, Bruegger D, Rehm M et al. (2006) Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 104:1223-1231
- ²¹ Laux G, Rex S (2012) *Allgemeinanästhesie, Die Anästhesiologie 3.Auflage*, Springer, S.602
- ²² Ney L, Reuter DA, Dinkel M, Beese U, Messner M, Schulz-Stübner S, Jambor C, Weber CF (2012) *Kardiozirkulatorisches und respiratorisches Monitoring, Die Anästhesiologie 3.Auflage*, Springer, S. 393-403
- ²³ Wilhelm W, Kleinschmidt S (2012) *Vorbereitung des Patienten, Die Anästhesiologie 3.Auflage*, Springer, S.531
- ²⁴ Craß D, Gerheuser F, Schwemmer U (2012) *Regionalanästhesie, Die Anästhesiologie 3.Auflage*, Springer, S.650
- ²⁵ Pacua AL, Hudspeth AS, Wallenhaupt SL et al. (1989) Radial artery-to-aorta pressure difference after discontinuation of cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 70:935-941
- ²⁶ Kastrup M, Markewitz A, Speis C et al. (2007) Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:347-35
- ²⁷ Marik PE, Baram M, Vahid B (2008) Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? A systemic review of the literature and the tale of the seven mares. *Chest* p. 172-178

- ²⁸ Langenwouters GJ, Wessling KH, Goedhard WJ (1985) The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro describes by a five component model. *J Biomech* 18:613-620
- ²⁹ Manecke GR Jr, Auger WR (2007) Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:3-7
- ³⁰ Michard F, Tebfoul JL (2000) Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 4:282-289
- ³¹ Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V et al. (2008) Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br Anaesth* 101:761-768
- ³² Biancofiore G, Critchley LA, Lee A et al. (2009) Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br Anaesth* 102:47-54
- ³³ Button D, Weibel L, Reuthebach O et al. (2007) Clinical evaluation of FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br Anaesth* 99:329-336
- ³⁴ Opdam HI, Wan L, Bellomo R (2007) A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med* 33:344-349
- ³⁵ Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N (2007) Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 99:337-342
- ³⁶ Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA (1994) Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 22:1919-1925
- ³⁷ Erasmus RT, Kusnir J, Stevenson WC et al. (1995) Hyperalbuminemia associated with liver transplantation and acute renal failure. *Clin Transplant* 9:307-311
- ³⁸ Greenough A, Cheeseman P, Kavvadia V, Dimitriou G, Morton M (2002) Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 161:319-323

- ³⁹ Finfer S, Bellomo R, McEvoy S et al. (2006) Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *Br Med J* 333:1044
- ⁴⁰ Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998) Human albumin administration in critically ill patients: Systemic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 317:235-240
- ⁴¹ Mark S, Russo J et al. (1990) Comparison of Hetastarch to Albumin for perioperative bleeding in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 211:482-485
- ⁴² Mythen MG, Webb AR (1994) Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 20: 99-104
- ⁴³ Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002) Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89:622-632
- ⁴⁴ Collins JV et al. (1973) Some aspects of pulmonary function after rapid saline infusion in healthy subjects. *Clin Sci Mol Med* 45(3): 407-410
- ⁴⁵ Prien T et al. (1990) Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 2(5): 317-323
- ⁴⁶ Maerz L, Kaplan LJ (2008) Abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 36:212-215
- ⁴⁷ Puneet et al. (2007) Abdominal compartment syndrome - an old syndrome, a new perspective. *Trop Gastroenterol* 28: 156-158
- ⁴⁸ Kozek-Langenecker S (2005) Effects of Hydroxyethyl Starch Solutions on Hemostasis. *Anesth* 103:654-660
- ⁴⁹ Zukunft B (2008) Evaluierung des minimalinvasiven FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems an kritisch kranken Patienten, S.34-35
- ⁵⁰ Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C (2011) Allgemeine Substitutionsbehandlung, *Anästhesie* 4.Auflage, Thieme, S.67 und S.73
- ⁵¹ Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ et al. (1978) Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med* 299:66-70
- ⁵² Perner A, Haase N et al. (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367(2):124-134

- ⁵³ Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901-1911
- ⁵⁴ De Sole P et al. (2013) Possible relationship between Al/ferritin complex and Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry* 46:89–93
- ⁵⁵ Gehan EA, George SL (1970) Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 54:225-235
- ⁵⁶ Chapell D, Jacob M et al. (2008) A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109:723-740
- ⁵⁷ Schramm C, Böttiger BW (2009) Thorakale Periduralanästhesie, *Anästhesiologie*, Ecomed Medizin Verlag, Kapitel 6.3.1
- ⁵⁸ Holte K, Foss NB et al. (2004) Epidural anesthesia, hypotension and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 100:281-286
- ⁵⁹ Howard G et al. (2001) Human albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 29: 591-594
- ⁶⁰ Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2008) *Duale Reihe Biochemie 2.Auflage*, Thieme, S.635-637
- ⁶¹ Mimouni et al. (1991) Effects of albumin on ionized calcium in vitro. *Pediatr Emerg Care* 7: 149-151
- ⁶² Erstad BL, Richards H, Rose S, Nakazato P, Fortune J (1999) Influence of twenty-five percent human serum albumin on total and ionized calcium concentrations in vivo. *Crit Care* 3:117-121
- ⁶³ Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE, Higgins RF (1981) The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. *J Trauma* 21:275-279
- ⁶⁴ Dahn MS, Lucas CE, Ledgerwood AM, Higgins RF (1979) Negative inotropic effect of albumin resuscitation for shock. *Surgery* 86: 235-241
- ⁶⁵ Navickis et al. (2012) Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 144: 223–230
- ⁶⁶ Treschan TA, Taguchi A, Ali SZ, Sharma N, Kabon B, Sessler DI, Kurz A (2003) The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. *Anesth Analg* 96: 1553-1557)
- ⁶⁷ Weiskopf RB (2002) Hemodilution and candles. *Anesthesiology* 97: 773-775

- ⁶⁸ Standl T, Lochbuehler H, Galli C et al. (2008) HES 130/0.4 or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 25: 437-445
- ⁶⁹ Jacob M, Chapell D, Hofmann-Kiefer K et al. (2012) The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care* 16:FR86
- ⁷⁰ Rehm M (2013) Anwendungsbeschränkung für Hydroxyethylstärke. *Anaesthesist* 62:644-655
- ⁷¹ Orth VH, Rehm M et al. (1998) First clinical implications of perioperative red cell volume measurement with nonradioactive marker (Sodium Fluorescein). *Anesth Analg* 87:1234-1238
- ⁷² Duthie S, Ven D, Yung G et al. (1991) Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 38:119-124
- ⁷³ James MFM, Michell WL et al. (2011) Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial. *BJ of Anaesthesia* 107:693-702
- ⁷⁴ Guidet B, Martinet O et al. (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0,4 vs. 0,9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis. *Crit Care* 16:R94
- ⁷⁵ Hanart C, Khalife M, De Villé A, Otte F et al. (2009) Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0,4. *Crit Care* 37:696-701
- ⁷⁶ Compton FD, Zukunft B et al. (2008) Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 100:451-456
- ⁷⁷ Monnet X, Anguel N (2012) Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 108:615-622
- ⁷⁸ Biancofiore G, Critchley LA, Yang XX et al. (2011) Evaluation of an new software version of the FloTrac/Vigileo (version 3.02) and a comparison with previous data in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery. *Anesth Analg* 113:515-522
- ⁷⁹ De Backer D, Marx G, Tan A (2011) Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med* 37:233-240

⁸⁰ Riessen R, Tschritter O, Jassens U, Haap M (2015) Catecholamines: pro and contra. Med Klin Intensivmed Notfmed

⁸¹ Papadopoulos N, Marinos S, El-Sayed A, Keller H et al. (2015) Risk factors associated with adverse outcome following extracorporeal life support. Perfusion 30:284-290

⁸² Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ et al. (2014) Vasopressor use during emergency trauma surgery. Am Surg 80:472-478.

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rehm für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende wissenschaftliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich dem ganzen Team der CHART-Studie: Dr.med. Hilferink, Dr.med, Kammerer, Dr.med. Klug, Anne Soisson, Johanna Coßmann, Juliane Wessa und Max Enzinger für die gute Zusammenarbeit.

Ein großer Dank geht an das Team der Urologie und der Anästhesiepflege, die sowohl während der Operationen als auch hinterher in der stationären Versorgung der Patienten die Studie immer unterstützten.

Bei Felix Schock und Felix Vogt, die auf Fragen die Statistik und das Layout betreffend stets eine Antwort wussten, möchte ich mich außerordentlich für die Hilfe bedanken.

Nur durch die Unterstützung und den Rückhalt meiner Familie war es überhaupt möglich diese Arbeit zu verfassen. Dafür möchte ich mich ganz besonders bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Büßecker, Juliana

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eidesstatt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Volumentherapie mit Albumin oder Hydroxyethylstärke bei Patienten mit radikaler Zystektomie

Eine vergleichende Analyse der Hämodynamik mit Hilfe eines differenzierten invasiven
hämodynamischen Monitorings (Vigileo®)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift