

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Hugo Van Aken -

Der Einfluss der präoperativen Volumenbelastung auf  
die zentralvenöse Sauerstoffsättigung  
während kontinuierlicher thorakaler Epiduralanästhesie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

Der Medizinischen Fakultät  
Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von  
**Jaiani, Sulchani**  
geboren in Kutaisi, Georgien  
2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ch. F. Krieglstein

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 08. 2005.

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken -

Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Ch. F. Krieglstein

### **ZUSAMMENFASSUNG**

#### **Der Einfluß der präoperativen Volumenbelastung auf die zentralvenöse Sauerstoffsättigung während kontinuierlicher thorakaler Epiduralanästhesie vorgelegt von Sulchani Jaiani**

Diese Studie untersuchte an 45 Patienten, die sich geplanten abdominalen und thorako-abdominalen Eingriffen unterzogen, ob eine präoperative Volumenbelastung mit kristalloiden Lösungen einerseits (15 ml/kg/Körpergewicht/Stunde) oder kristalloiden und kolloidalen Lösungen andererseits (kristalloid 15 ml/kg/Körpergewicht/Stunde + HES 6% 130/0,4 10 ml/kg/Körpergewicht/Stunde) eine Restriktion des Gesamtvolumens, eine Einsparung an Katecholaminen unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung während der kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie (Th 6-10) ermöglichten.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung war intraoperativ in den Gruppen nicht unterschiedlich. Die präoperative Volumenbelastung mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen reduzierte den Gesamtverbrauch an kolloidalen Lösungen nicht. Die präoperative Volumenbelastung mit kristalloiden Flüssigkeiten reduzierte ebenfalls den Gesamtvolumenverbrauch an kristalloiden Lösungen nicht.

Unsere Studie zeigte, dass zur Prävention der arteriellen Hypotension und Aufrechterhaltung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung während kontinuierlicher thorakaler Epiduralanästhesie (Th 6-10) entweder keine präoperative Volumenbelastung oder nur die Gabe kristalloider Lösungen, die zum Ausgleich des präoperativen Flüssigkeitsdefizits nötig sind, erfolgen sollte, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 08. 2005.

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	
1.1. Sympathikolyse und hämodynamische Veränderungen nach der Ausbreitung der Epiduralanästhesie	1
1.2. Gewebepfusion bei Ausbreitung der Epiduralanästhesie innerhalb des Splanchnikusgebietes	3
1.3. Einflußgröße der Gewebepfusion	4
1.4. Katecholamine und deren Bedeutung für die Vorlast, das Herzzeitvolumen, das Plasmavolumen und den arteriellen Blutdruck unter Epiduralanästhesie	6
1.5. Volumengabe und deren Bedeutung für das Herzzeitvolumen, das Blutvolumen und den arteriellen Blutdruck unter Epiduralanästhesie	7
1.6. Substitutionseffekt kristalloider und kolloidaler (HES) Lösungen und deren Einfluss auf verschiedene Organsysteme	9
1.7. Das Ziel und die Fragestellungen der Studie	13
2. MATERIAL UND METHODEN	
2.1. Auswahl der Patienten und allgemeine Kriterien	15
2.2. Anästhesieeinleitung	17
2.3. Beschreibung der infundierten Volumina	21
2.4. Intraoperative Anästhesie	21
2.5. Gemessene Werte	23
2.6. Das Therapieziel und Therapieschema	24
2.7. Statistik	29
3. ERGEBNISSE DER STUDIE	30
4. DISKUSSION	40
5. ANHANG	51
6. LITERATURVERZEICHNIS	57
7. DANKSAGUNG	66
8. LEBENSLAUF	67

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Sympathikolyse und hämodynamische Veränderungen nach der Ausbreitung der Epiduralanästhesie

Die arterielle Hypotension ist eine übliche Komplikation der Epiduralanästhesie. Als Ursachen hierfür kommen eine Umverteilung des Blutvolumens aus dem intrathorakalen in das extrathorakale Kompartiment mit nachfolgender Senkung der Vorlast (3), des Herzzeitvolumens (HZV) und eine Vasodilatation aufgrund einer Sympathikolyse in Frage (57). Das Ausmaß der hämodynamischen Veränderungen unterscheidet sich je nach der Ausbreitung der Epiduralanästhesie.

In einer klinischen Studie bei wachen Patienten (32) sowie in einer experimentellen Studie an Hunden (55) konnte gezeigt werden, dass sich das HZV, der arterielle Blutdruck und die Perfusion im Splanchnikusgebiet wenig ändern, wenn die „herzselektiven“ thorakalen Segmente C7-Th5 ausgeschaltet sind. Die hämodynamische Stabilität der Epiduralanästhesie im hohen thorakalen Bereich ist damit zu erklären, dass die Herzarbeit in Ruhe nur wenig vom Sympathikotonus abhängig ist und die sympathische Blockade nur eine kleine vaskuläre Kapazität betrifft (63, 92). Die Sympathikusblockade mit einer Ausschaltung der Segmente unterhalb Th10 zieht eine nur gering ausgeprägte arterielle Hypotension nach sich (9, 86). Bei der Anästhesieausbreitung innerhalb der mittleren thorakalen Dermatome Th4-Th10 (entspricht der Innervation des Splanchnikusgebiet), konnte sowohl in experimentellen (95, 96) als auch in klinischen Studien (22, 35, 61) ein signifikanter Abfall des Herzzeitvolumens (61, 95, 96) und des arteriellen Druckes (22, 35, 61) nachgewiesen werden. Das Splanchnikusgebiet hat große Bedeutung für die hämodynamische Stabilität bei Anwendung der Epiduralanästhesie in mittleren thorakalen Bereichen (33), weil die Splanchnikusgefäße 25% des Herzminutenvolumens aufnehmen können (22).

Bonica et al. stellten bereits vor über 30 Jahren die Hypothese eines kompensatorischen Mechanismus zur hämodynamischen Stabilität unter Epiduralanästhesie auf (9). Diese Hypothese wurde in experimentellen Modellen bestätigt (33, 93). Hogan et al.

untersuchten in anästhesierten Kaninchen die efferente sympathische Nervenaktivität (SENA) des Nervus splanchnicus und den Durchmesser der Vena mesenterica getrennt unter thorakaler (TEA) und lumbaler Epiduralanästhesie (LEA). Unter der LEA (Th11-L7) beobachteten die Autoren eine Steigerung der SENA und eine Vasokonstriktion. Demgegenüber trat bei einer TEA (Th4-L1) eine Reduktion der SENA und eine Venodilatation auf (33).

Um festzustellen, ob die kompensatorische Aktivierung des sympathischen Nervensystems in nicht anästhesierten Gebieten durch den Barorezeptorenreflex vermittelt wurde, denervierten Taniguchi et al. (93) in anästhesierten Katzen den Sinus caroticum und den Aortenbogen und ermittelten die SENA des Herzens und der Niere getrennt unter lumbaler (Th8-L3)-, thorakaler (C8-Th6)- sowie nach Denervation unter LEA (Th8-L3). Die Autoren stellten eine Reduktion der SENA in anästhesierten Segmenten (des Herzens unter TEA, der Niere unter LEA) und eine kompensatorische Steigerung der SENA in nicht-anästhesierten Segmenten (des Herzens unter LEA, der Niere unter TEA) fest. In der Gruppe der Denervation mit LEA beobachteten Taniguchi et al. keine Steigerung der SENA des Herzens. Dies deutet darauf hin, dass die Steigerung der SENA in nicht-anästhesierten Segmenten durch aortale Barorezeptoren gesteuert ist (93). Diese Rezeptoren reagieren auf die systemische Hypotension, während die kardialen Barorezeptoren auf die niedrigen kardialen Füllungsdrücke (23) reagieren, was aufgrund des Bezold-Jarisch-Reflexes zu einer Hypotension und Bradykardie mit erhöhter kardialer Kontraktilität führen kann (12). Die Ursache der auftretenden Bradykardien ohne „herzselektive“ Ausbreitung der Epiduralanästhesie, kann nicht über die direkte Blockade der Herzefferenzen erklärt werden, sondern könnte bedingt sein durch eine durch Barorezeptoren-induzierte systemische Bradykardie. Diese Hypothese bestätigten Taniguchi et al. in ihrem experimentellen Modell. Unter LEA trat, trotz Steigerung der SENA des Herzens, keine Zunahme der Herzfrequenz auf (93). Dieses Ergebnis unterscheidet sich von denen von Bonica et al. bei wachen Patienten ohne zusätzliche Allgemeinanästhesie (9). Dies deutet darauf hin, dass die Bedingungen unter Kombinationsanästhesie und alleiniger Epiduralanästhesie unterschiedlich sind. Zusammengefasst wirken die aortalen Barorezeptoren also als eine kompensatorische Antwort auf die systemische Hypotension durch die efferente

Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit reflektorischer Vasokonstriktion in nicht-anästhesierten Gebieten. Die durch die kardialen Barorezeptoren-induzierte Bradykardie führt zu einer Zunahme der Füllungszeit des Herzens. Ausserdem trägt auch das Überwiegen des parasympathischen Tonus aufgrund der eintretenden Sympathikolyse, die während einer Epiduralanästhesie beobachtet werden kann, zur Bradykardie bei (12).

## **1.2. Gewebepfusion bei Ausbreitung der Epiduralanästhesie innerhalb des Splanchnikusgebietes**

In einer experimentellen Studie untersuchten Vagts et al. die Leberperfusion unter TEA (Th 5-12) mit und ohne Volumenbelastung. Der arteriellen Hypotension folgte der Abfall des systemvaskulären Widerstandes, des HZV und des Blutflusses in der Arteria hepatica. Trotzdem änderte sich der totale Leberblutfluß nicht. Obwohl nach der Volumenbelastung (HES 200/0,5; 15ml/kg Körpergewicht) eine signifikante Erhöhung des HZV und Anstieg des MAP erreicht werden konnte, änderte sich der Blutfluß in der Vena portae und deren Querschnittsfläche wenig. Der hepatische Blutfluß stieg an, die Oxygenation des hepatischen Gewebes jedoch fiel wegen der Hämodilution ab. Die Studie zeigte, dass sowohl arterielle Hypotension als auch erhöhtes HZV keinen bedeutsamen Einfluß auf die Leberperfusion unter thorakaler Epiduralanästhesie haben (95).

In einer anderen experimentellen Studie unter TEA (Th 5-12) untersuchten Vagts et al. die Perfusion, das Sauerstoffangebot und Sauerstoffextraktion des Dünndarmes unter Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung 15 ml/kg Körpergewicht/Stunde und zusätzlich einer Volumenbelastung mit HES 250/0,5 15 ml/kg Körpergewicht über 30 Minuten vor Anlage einer Epiduralanästhesie mit nachfolgender Infusion dieser Lösung mit 10 ml/kg Körpergewicht/Stunde. In der ersten Gruppe (isotonische Kochsalzinfusion 15 ml/kg Körpergewicht/Stunde) fiel der MAP ab und das HZV blieb unverändert. Der Blutfluss in der A. mesenterica superior sowie das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffextraktion des Dünndarmes änderte sich jedoch nicht. Die Ergebnisse in der HES Gruppe waren gleich, unterschiedlich waren nur die Erhöhung des HZV und

die Senkung des Hämoglobingehaltes. Die Studie zeigte, dass sowohl arterielle Hypotension als auch ein erhöhtes HZV keinen bedeutsamen Einfluß auf die Perfusion des Dünndarmes unter thorakaler Epiduralanästhesie haben (96).

In einer klinischen Studie mit TEA (Th 5-12) untersuchten Gould et al. die Korrelation der Perfusion und Oxygenation des Kolons mit dem MAP und HZV (22). Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der beiden Parameter vom MAP (Perfusion:  $p < 0,004$ , Oxygenation:  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum HZV (Perfusion:  $p < 0,638$ , Oxygenation:  $p = 0,265$ ). Obwohl in dieser Studie die Gabe von Gelofusin (700-1050 ml) das HZV steigerte, war es nach einer Stunde wieder auf den Ausgangswert zurückgefallen (22). Im experimentellen Modell reduzierte TEA das systemische Sauerstoffangebot bei unveränderter mikrovaskulärer Sauerstoffsättigung der Magenschleimhaut (80).

Bei der Ausbreitung der Epiduralanästhesie innerhalb des Splanchnikusgebietes wurde die Koronarperfusion nicht untersucht. Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und laborchemischen Zeichen der Myokardischämie kam es zur Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens, wenn hoch thorakale angelegte Epiduralkatheter (T1-T7) verwendet wurden (5, 47, 79). Die LEA verbesserte hingegen die Kontraktilität nur nach Volumenbelastung und ausschließlich bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung (4).

### **1.3. Einflußgröße der Gewebepfusion**

Durch die Überwachung mit EKG, invasiver Blutdruckmessung,  $SpO_2$  und Urinausscheidung kann beurteilt werden, in welchem Rahmen eine Infusions-, Transfusions- und Katecholamintherapie durchgeführt werden muss. Allerdings schließen selbst Normwerte der erhobenen Werte nicht aus, dass es zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot/-Verbrauch, HZV und Gewebhypoxie kommen kann, wie in Studien bei kritisch kranken (102) und akut traumatisierten Patienten gezeigt werden konnte (68). Gleiches sollte aber auch für große abdominelle und thorako-abdominale Eingriffe gelten, die häufig mit einem massivem Gewebetrauma, seitengetrennter Beatmung des Patienten und einem Blutverlust von

über 20-30 % einhergehen. Die Beurteilung der Gewebeoxygenation kann am besten durch invasive Verfahren wie der direkten Messung des Gewebe-PaO<sub>2</sub> oder der gastrischen Tonometrie erfolgen. Jedoch kann in der klinischen Praxis die Beurteilung der Gewebepерfusion durch invasive Verfahren zum Teil sehr schwierig werden (22), so dass die Perfusion dann mit anderen Messmethoden eingeschätzt werden muss. Bei den noninvasiven Verfahren haben die arterielle Blutgasanalyse und besonders die Serum-Laktatkonzentration einen hohen Stellenwert in der Beurteilung der Gewebeoxygenation, weil der Sauerstoffverbrauch (110-160 ml/min/m<sup>2</sup>) über einen weiten Bereich vom Sauerstoffangebot (520-570 ml/min/m<sup>2</sup>) bzw. HZV unabhängig ist (53, 62). Mit Hilfe der Laktatkonzentration kann die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten beurteilt werden: So zeigte eine von Mizock et al. durchgeführte Metaanalyse, dass sich bei septischen Patienten weder das HZV noch die Sauerstoffaufnahme signifikant bei Überlebenden und Verstorbenen (3,8 l/min/m<sup>2</sup> versus 3,9 ml/min/m<sup>2</sup> bzw. 173 ml/min/m<sup>2</sup> versus 164 ml/min/m<sup>2</sup>) unterschieden. Im Gegensatz dazu war die Serum-Laktatkonzentration der verstorbenen Patienten dreimal höher als bei Überlebenden (7,7 mmol/l versus 2,6 mmol/l) (56). Bei frühzeitiger Optimierung des Sauerstoffangebotes kann dieser Trend jedoch verhindert werden (71). Die Messung der gemischtvenösen oder zentralvenösen Sauerstoffsättigung kann zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen HZV, Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch herangezogen werden.

Berridge untersuchte die Korrelation der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScVO<sub>2</sub>) mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SVO<sub>2</sub>) bei hohem (>4,0 l/min/m<sup>2</sup>), mittlerem (2,5-4,0 l/min/m<sup>2</sup>) und niedrigem (< 2,5 l/min/m<sup>2</sup>) HZV. Der Korrelationskoeffizient von ScVO<sub>2</sub> und SVO<sub>2</sub> war in Abhängigkeit vom HZV (s.o.) 0,95, 0,88 bzw. 0,95 (6). Diese Studie weist darauf hin, dass die ScVO<sub>2</sub> fast genauso präzise wie die SVO<sub>2</sub> das HZV repräsentieren kann. Ein Vorteil der intraatrialen Platzierung des Katheters ist die Vermischung des Blutes, die in der Vena jugularis interna nicht stattfindet. Wenn der Patient sich nicht im Schockzustand befindet, spiegelt die ScVO<sub>2</sub> die SVO<sub>2</sub> besser wieder als die rechtsatriale Sauerstoffsättigung (72). Ein absoluter Wert, der als Goldstandard gilt, kann wegen der Variabilität der ScVO<sub>2</sub> nicht angegeben werden. Eine Literaturrecherche zeigt, dass eine ScVO<sub>2</sub> ≥ 70 %

als Kennzeichen einer hämodynamischen Stabilität etabliert ist (72). Kowalenko und Scalea zeigten, dass schwerverletzte Patienten (77) und Patienten im hämorrhagischen Schock (48) zusätzliche hämodynamische Unterstützung benötigen, wenn die ScVO<sub>2</sub> unter 65 % lag.

Hinsichtlich der Epiduralanästhesie ist interessant, welchen Einfluß  $\alpha_1$ -adrenomimetische Katecholamine, die gegen arterielle Hypotension am effektivsten wirken, auf die ScVO<sub>2</sub> haben.

Die Studie von Kadoi zeigte, dass das auf die  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren wirkende Katecholamin Etilefrin, nicht nur den MAP, sondern auch die ScVO<sub>2</sub> erhöht (45). Genauso effektiv wirkt die Kombination Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) gegen arterielle Hypotension (59). Über die Wirkung von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) auf die ScVO<sub>2</sub> liegen hingegen keinen Daten vor. Die Steigerung des HZV nach einem Bolus Cafedrin/Theodrenalin kommt, im Unterschied zu Noradrenalin (58), durch die dadurch induzierte Tachykardie zustande (59).

#### **1.4. Katecholamine und deren Bedeutung für die Vorlast, das Herzzeitvolumen, das Plasmavolumen und den arteriellen Blutdruck unter Epiduralanästhesie**

Die Arbeit von Stanton-Hicks zeigte, dass unter TEA (kraniale Ausbreitung der sensorischen Blockade bis Th 4) die durch  $\alpha_1$ -Rezeptoren vermittelte Vasokonstriktion ein ausreichendes Blutvolumen zur Erhöhung der Vorlast aus dem Splanchnikusgebiet mobilisieren kann (87). In einer anderen Arbeit stellten Sharrok et al. bei älteren Patienten fest, dass die Gabe des  $\alpha_1$ -Vasokonstriktors Ephedrin ein ausreichendes, stabiles HZV unter LEA bei gleichzeitiger Flüssigkeitsrestriktion gewährleistete (82).

Die Frage, ob unter der TEA der Organismus ausreichend Katecholamine produzieren kann, um das Blut aus den Splanchnikusgefäßen zurück zum Herzen zu transportieren, ist durch mehrere Arbeiten beantwortet worden. Aufgrund der Sympathikolyse im Splanchnikusgebiet (95) und in den peripheren Geweben (88) findet eine verminderte Noradrenalinproduktion statt. Die ausgezeichnete Analgesie und direkte Blockade der

Nebennierenrinden-Efferezenzen (Th 8-10) trägt auch zur Reduktion der systemischen Katecholaminspiegel bei (46, 89).

Unter TEA (Th 4-10) wurde bei gesunden Probanden in der Studie von Kehlet et al. eine arterielle Hypotension erfolgreich mit Ephedrin behandelt (35). In dieser Studie änderte weder arterielle Hypotension noch arterielle Normotension oder die Gabe von Ephedrin das Plasmavolumen nicht. Aus diesem Grund, und weil der Behandlungserfolg mit Hilfe von Katecholaminen gegenüber einer Volumenbelastung bei Auftreten einer arteriellen Hypotension gleichwertig ist, empfehlen die Autoren, auf eine Volumenbelastung zu verzichten (35).

### **1.5.Volumengabe und deren Bedeutung für das Herzzeitvolumen, das Blutvolumen und den arteriellen Blutdruck unter Epiduralanästhesie**

In einer klinischen Studie von Nishimura et al. wurde die Volumenbelastung mit kolloidalen Flüssigkeiten zur TEA (Th 1-10) bei verschiedenen operativen Eingriffen untersucht (61). Obwohl in den beiden Gruppen (Th 1-5 versus Th 5-10) das HZV durch eine Volumenbelastung mit kolloidalen Flüssigkeiten erhöht werden konnte, war die Volumengabe nur bei der Hälfte des Patientenkollektivs als Prävention einer arteriellen Hypotension ausreichend. Die Autoren schlussfolgerten, dass in dieser Situation die Verwendung von Katecholaminen zur hämodynamischen Stabilisierung notwendig sei (61).

In der Studie von Murray et al. wurden die hämodynamische Stabilität bei Gabe von 2000 ml kristalloider Lösungen gegenüber 1000 ml Hydroxyethylstärke (HES) verglichen (60). Arterielle Hypotensionen traten mit der gleichen Häufigkeit auf. Der Substitutionseffekt war in beiden Gruppen gleich – es gab kein Unterschied in den Hämatokritwerten. In der Studie von Hallworth et al. wurde der Effekt von 500 ml kristalloider gegenüber 500 ml kristalloider Lösungen und zusätzliche Gabe von Polygelatin 500 ml verglichen (30). Diese Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung reduzierte die Inzidenz der arteriellen Hypotension signifikant. Beide Studien wurden bei LEA und Kaiserschnittoperationen durchgeführt. Die zeitliche Abhängigkeit

zwischen arteriellem Druck und der Hämodilution wurde von Hahn und Drobin in einer weiteren Arbeit untersucht (15). Die Autoren verglichen bei vorhandener LEA die Effekte der Volumenbelastung mit einer Ringerlaktat-Lösung (15 ml/kg Körpergewicht/Stunde) bei normo- und hypotensiven Patienten. Dabei zeigte sich, dass unter LEA die intravasale Expansionfähigkeit der kristalloiden Lösungen ausgeprägter bei hypotensiven als bei normotensiven Patienten war. Bei hypotensiven Patienten verblieb die Hälfte des Volumens der Ringerlaktatlösung in der systemischen Zirkulation verglichen mit 36% bei normotensiven Patienten. In dieser Studie folgte die arterielle Hypotension 15 Minuten nach erfolgter Hämodilution.

In der Studie von Hahn konnte bei LEA nach der Volumenbelastung mit kristalloiden Lösungen (10 ml/kg Körpergewicht) eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens festgestellt werden (26). In der Studie von Kehlet et al. wurde bei TEA (Th 4-10) der gleiche Effekt mit einer HES 6% 130/0,4-Lösung (7 ml/kg Körpergewicht) erreicht (35).

Unter der Epiduralanästhesie und laufender Infusion wurde der Zusammenhang zwischen HZV, zirkulierendem Blutvolumen und arteriellem Blutdruck bislang nicht untersucht. Zu diesem Thema wurde eine experimentelle Studie von Kramer et al. durchgeführt (97). Dabei wurde der Einfluss von hochdosierten  $\alpha_1$ - (Phenylephrin),  $\beta_1+\beta_2$ - (Isoproterenol) mimetische Katecholaminen und Dopamin auf das Blutvolumen sowohl ohne Infusion als auch unter laufender isotonischer Kochsalzinfusion ohne begleitende Epiduralanästhesie untersucht. Ohne begleitende Infusion wurde durch keines der vasoaktiven Medikamente das zirkulierende Blutvolumen verändert. Bei laufender Infusion konnte ausschließlich in der Phenylephringruppe eine Verminderung des gesamten Blutvolumens beobachtet werden. Der rechtsatriale und mittlere arterielle Druck waren am besten in der Phenylephringruppe aufrechtzuerhalten. Außerdem kam es in der Phenylephringruppe zu keiner signifikanten Veränderung des HZV ohne begleitende Infusion, mit Infusion jedoch konnte das HZV gesteigert werden (97).

Zusammenfassend geht aus den oben zitierten Studien hervor, dass die Erhöhung des HZV und des arteriellen Blutdruckes sowohl durch Gabe von Katecholaminen als auch mit einer Volumenbelastung möglich sind.

### **1.6. Substitutionseffekt kristalloider und kolloidaler (HES) Lösungen und deren Einfluss auf verschiedene Organsysteme**

Es stellt sich die Frage, wie kristalloidale Lösungen appliziert werden sollten, damit sie sowohl einen maximalen als auch lang anhaltenden Volumeneffekt bieten? Drei Parameter beeinflussen diesen Effekt– die infundierte Flüssigkeitsmenge, die Zeitdauer der Infusion und die Infusionsgeschwindigkeit (10, 14, 24).

In einem volumenkinetischen Modell von Stahle et al. wurden die Effekte des Volumenersatzes mit Ringeracetat-Lösung (25ml/kg Körpergewicht) nach 15, 30, 45 und 80 Minuten mit einer reduzierter Flüssigkeitsapplikation von 12,5 ml/kg Körpergewicht nach 30 Minuten verglichen. In der ersten Gruppe mit 25 ml/kg Körpergewicht war die Volumenexpansion ausgeprägter, wenn die Ringeracetat-Lösung langsam infundiert wurde. Obwohl nach 30 Minuten doppelt soviel Volumen der Lösung infundiert wurde (25 ml/kg versus 12,5 ml/kg), war der Volumeneffekt gleich (85). Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass für den Volumeneffekt die langsame Infusion und nicht das infundierte Volumen von vorrangiger Bedeutung ist. Zum gleichen Ergebnis kam auch eine andere Studie, die die Volumenkinetik an Hand eines Vergleiches der Hämodilutions-Effekte einer isotonischen Kochsalzlösung (24 ml/kg Körpergewicht über 20 Minuten) im Vergleich zur Volumengabe mit nur 6 ml/kg Körpergewicht über fünf Minuten untersuchte (10). Das infundierte Volumen war bei gleicher Infusionsgeschwindigkeit in den beiden Gruppen (1,2 ml/kg Körpergewicht/min) in der ersten Gruppe viermal größer (24 versus 6 ml/kg Körpergewicht), und führte zu einer Verdoppelung des Hämatokrit am Ende der Flüssigkeitsapplikation (20% versus 10%). Diese Studie zeigte zum einen, dass die Höhe des infundierten Volumens nicht im gleichen Masse die Dilution beeinflusst. Zum anderen verdeutlicht die Studie, dass, unabhängig von der Infusionsgeschwindigkeit, ein grösserer Dilutionseffekt mit der langsamen (20 min.) als mit der schnellen (5 min.) Infusion besteht.

Die Grenze, ab der es bei gesunden Probanden zu klinischen Symptomen eines interstitiellen Ödems bei Volumenbelastung mit kristalloiden Lösungen innerhalb von 30 Minuten kommen kann, liegt bei 20-25 ml/kg Körpergewicht (85). Die Hämodilution hält auch nach einer langsam einlaufenden Infusion (30-80 min versus 15 min) für längere Zeit an (10, 14, 85, 90).

Im Unterschied zu kristalloiden Lösungen, ist die intravasale Volumenexpansion für kolloidale Flüssigkeiten gesichert, u.a. weil sie für die kapilläre Membran nicht permeabel sind (8). Die isoonkotischen kolloidalen Lösungen verlieren ihre Expansionsfähigkeit und gehen extravaskulär verloren, wenn sie innerhalb kurzer Zeit infundiert werden (69).

Rehm et al. untersuchten dabei die Effekte einer Infusion mit HES 6% (200/0,5) 20ml/kg Körpergewicht innerhalb von 15 Minuten. Obwohl die Expansionsfähigkeit der isoonkotischen HES-Lösung mit 1:1 angegeben wird, betrug sie in dieser Studie nur die Hälfte (1:2). 40 Minuten nach der Infusion, waren nur  $43 \pm 26\%$  des infundierten HES-Volumens in der systemischen Zirkulation verblieben, obwohl in der aktuellen Literatur Zeiten zwischen 6-24 Stunden angegeben werden (8, 99).

Bei Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, untersuchten Boldt et al. die Auswirkungen einer präoperativen Volumenbelastung mit HES 6% (130/0,4) 10 ml/kg Körpergewicht über 30 Minuten (7). Es kam nur zu einem mäßigen Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes als Ausdruck einer weiterhin stabilen linksventrikulären Funktion.

Matejovic et al. führten in ihrer Studie bei schwerkranken septischen Patienten eine gezielte Volumenbelastung mit einer HES 10%-Lösung durch. Das Ziel der Volumenbelastung war, das Verhältnis zwischen Vorlast- und Auswurfvolumen zu optimieren. Der Vorlast wurde mit den Parametern zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) und dem totalen intrathorakalen

Blutvolumen abgeschätzt. Außerdem wurde das extravaskuläre Lungenwasservolumen als Parameter der Flüssigkeitsextravasation gemessen. Das günstigste Verhältnis Vorlast-/Auswurfvolumen wurde bei einer Volumengabe von  $633 \pm 240$  ml HES 10 % erreicht. Trotz der Zunahme des PAOP und des Herzminutenvolumens, nahm das extravaskuläre Lungenwasservolumen nicht zu (54). Die Studie zeigte somit, dass bei septischen Patienten nach Volumenbelastung mit einer kolloidalen Lösung (HES 10%) stabile hämodynamische Verhältnisse ohne die Gefahr des Lungenödems hergestellt werden konnten.

Es gibt nur einzige Studie, die den Effekt einer Volumenbelastung mit HES 6% (130/0,4) auf die Gerinnung unter Epiduralanästhesie untersuchte. Sharbert et al. verwendeten Ringerlaktat-Lösungen, HES 6% (130/0,4) und HES 6% (200/0,5), jeweils 10 ml/kg Körpergewicht über 30 Minuten unter LEA und untersuchten ihren Einfluss auf die Thrombozytenaggregation. Es gab keine Veränderung in der Ringerlaktatgruppe und die Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation war in der HES 200/0,5-Gruppe ausgeprägter als bei der HES 130/0,4-Gruppe (78).

Der negative Einfluss von HES auf die Nierenfunktion besteht in einer akuten Dehydratation der Nierenzellen und möglicher Entwicklung von „osmotic nephrosis-like lesions“. Diese wurde vor allem nach der Gabe von HES mit hohem Molekulargewicht und hohem C2/C6 Substitutionsverhältnis beschrieben (50). Zur Reduktion der Nebenwirkungen wurden daher HES-Lösungen mit niedrigem Molekulargewicht und niedrigem Substitutionsverhältnis entwickelt. Ein niedriges Molekulargewicht verbessert die Elimination durch die Niere und ein niedriges Substitutionsverhältnis gewährleistet einen schnellen Abbau im Körper. HES 6% (130/0,4) scheint selbst auf vorgeschädigte Nieren keine schädlichen Einflüsse zu haben (43). Nach einer adäquaten Hydratation mit kristalloidalen Lösungen führten selbst hohe Mengen an HES 130/0,4 oder 200/0,5 nicht zu einer renalen Dysfunktion (8).

Auf Grund des oben Gesagten kann folgendes festgestellt werden:

- Unter Epiduralanästhesie ist die Hämodynamik stärker beeinträchtigt, wenn das Splanchnikusgebiet (Th5-Th10) betroffen ist. In der klinischen Praxis entspricht das den Oberbauch – und thorako-abdominalen Eingriffen.
- Unter der Epiduralanästhesie, die die Segmente Th 5-10 umfasst, fällt die kompensatorische Vasokonstriktion des Splanchnikusgebietes aus (33, 34).
- Die Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße mobilisiert ein ausreichendes Blutvolumen für die Aufrechterhaltung des kardialen Füllungsdruckes ohne Volumenzufuhr (87).
- Die rückenmarksnähe Regionalanästhesie vermindert den Blutverlust und reduziert die postoperative Sterblichkeit (74).

Diese Feststellungen setzen voraus, dass unter TEA, die abdominellen und thorako-abdominalen Eingriffe sowohl mit einer rationalen Katecholamintherapie als auch rationalen Restriktion der Volumengabe durchgeführt werden können.

Wie sollte dieses rationale Vorgehen aussehen? Die Studien ohne Epiduralanästhesie zeigen, dass sowohl die frühzeitige Optimierung des Sauerstoffangebotes mit Hilfe von Katecholaminen (100) oder Volumengabe (71, 73) als auch durch eine Einschränkung der Flüssigkeitssubstitution für abdominelle und thorako-abdominale Eingriffe (42, 51) und ein gezielter intraoperativer Volumenersatz (13, 19, 81) die postoperative Erholung verbessern. Gezielte Volumensubstitution sollte nicht immer mit einer Volumenrestriktion einhergehen, da intraoperative Hypovolämie ebenso schädlich wie Volumenüberschuss im Hinblick auf das postoperative Ergebnis ist (38).

Dieses Konzept – präoperative Optimierung des Sauerstoffangebotes durch Volumengabe und intraoperative Flüssigkeitsrestriktion – liegt unserer Studie zugrunde.

## **1.7. Das Ziel und die Fragestellungen der Studie**

Unsere Studie hatte das Ziel, unter kontinuierlicher TEA zu überprüfen, ob durch eine präoperative Volumenbelastung eine präoperative Optimierung des Sauerstoffangebots, eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion, eine Reduktion des Katecholaminverbrauches bei gleichzeitiger hämodynamischer Stabilität erzielt werden kann.

Der Begriff „hämodynamische Stabilität“ umfasst während einer TEA zwei Seiten – die des arteriellen Blutdrucks und des HZV, die beide durch den gleichen pathophysiologischen Auslöser - die Sympathikolyse - beeinträchtigt werden (57). Es gibt zwei Möglichkeiten, diesen hämodynamischen Reaktionen entgegenzuwirken: Erhöhung des HZV und dadurch Erhöhung des arteriellen Blutdruckes oder umgekehrt, Anstieg des arteriellen Druckes und dadurch Aufrechterhaltung des HZV. Ein ausreichender arterieller Blutdruck kann sowohl durch die Applikation von Katecholaminen (35, 82, 87) als auch durch die Gabe von Volumen etabliert werden (35, 95, 96); beide Möglichkeiten wurden durch Studien belegt (61, 82, 87, 95, 96). Diese wurden aber entweder ohne einen nachfolgenden operativen Eingriff durchgeführt (35, 87, 95, 96), die Eingriffe waren zu kurz (30, 60), es wurden nur LEA durchgeführt (15, 30, 60, 82), es gab keine kontinuierliche TEA (61, 87, 95, 96), oder es wurde keine kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung bzw. des HZV angewendet (15, 30, 35, 60, 61, 82, 87).

Im Rahmen unserer Studie kann mit der kontinuierlichen TEA gut untersucht werden, ob Katecholamine oder Volumensubstitution zur Stabilisierung des MAP und des HZV beitragen, da bei diesem Anästhesieverfahren eine kontinuierliche Sympathikolyse erhalten bleibt (17).

Unsere Studie untersuchte, ob ein Unterschied mit der präoperativen Belastung durch isotonische kristalloide Flüssigkeit (15 ml/kg Körpergewicht) + HES (130/0,4; 10 ml/kg Körpergewicht) im Vergleich zu einer alleinigen Gabe kristalloider Lösungen (15 ml/kg Körpergewicht) festgestellt werden kann.

Folgende Fragen sollen im folgenden beantwortet werden:

- 1) Gibt es einen Unterschied zwischen den zwei verschiedenen Volumenbelastungen in Bezug auf die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, den mittleren arteriellen Druck und die Menge benötigter Katecholamine?
- 2) Ist dieser Unterschied zeitabhängig? Gibt es kurzfristige Effekte (bis zur ersten intraoperativen Stunde)? Gibt es langfristige Effekte (ab der zweiten intraoperativen Stunde bis zum Ende der Operation)?
- 3) Unterscheidet sich die stündliche intraoperative Volumengabe hinsichtlich der verschiedenen Volumenregime?
- 4) Existiert ein Unterschied hinsichtlich der intraoperativen und der gesamten Volumengabe?
- 5) Ist ein Unterschied hinsichtlich der intraoperativen Substitutionseffektivität zwischen beiden Volumengruppen festzustellen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Auswahl der Patienten und allgemeine Kriterien**

In unsere Studie wurden 40 männliche und weibliche Patienten einbezogen, die sich in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Senninger) im Zeitraum von April 2004 bis Januar 2005 einem Oberbauch- oder thorako-abdominalen Eingriff unterziehen mussten. Alle erfüllten die Auswahlkriterien der prospektiven Studie (siehe unten). In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki wurde diese klinische Verlaufsbeobachtung durchgeführt. Alle Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie über die geplante Untersuchung, deren Ablauf und über mögliche Risiken aufgeklärt und erklärten daraufhin schriftlich ihrer Einwilligung. Die für die Patientenversorgung im Operationsbereich zuständigen Anästhesisten waren geblindet und nicht in die Auswahl der Patienten in eine der beiden Gruppen (Kristalloide versus Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung) involviert. An jedem Morgen wurden die Patienten via Losverfahren einer der beiden Gruppen zugewiesen.

#### Als präoperative Ausschlusskriterien galten:

- Alter < 18 bzw. > 75 Jahre
- Anästhesierisiko: ASA IV
- Keine Einwilligung zur Platzierung eines Epiduralkatheters
- Ausgeprägte COPD
- Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau-Wert) < 60%, oder PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg, wobei ein Kriterium ausreichte
- Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, Ejektion-Fraktion < 40 %, Implantierter Herzschrittmacher, Koronare Dreifäßerkrankung
- Kreatinin > 1,4 mg/dl
- Schlecht eingestellter Diabetes mellitus
- Hämoglobin-Wert < 7,5 mg/dl

Als intraoperative Ausschlußkriterien galten:

- Ausgeprägte arterielle Hypoxämie und/oder hochgradige metabolische Azidose:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{pH} < 7,2$ , Laktat  $> 2,5 \text{ mmol/l}$ , Base Excess  $> -12 \text{ mmol/l}$ . Ein Kriterium war ausreichend (n=1)
- Verdacht auf die unzureichende Epiduralanalgesie: Intravenöse intraoperative Verwendung von Sufentanil (n=2)
- Verdacht auf intraoperativ eingetretene Herzinsuffizienz: Intraoperative Anwendung von Suprarenin, Dopamin oder Dobutamin (n=1)

Postoperative Ausschlußkriterien waren:

- Verdacht auf die Dislokation des Epiduralkatheters
- Inoperable Patienten: Operationsdauer  $< 3$  Stunden (n=1)

Während der Studie unterzogen sich die Patienten in Abhängigkeit ihrer onkologischen Erkrankungen verschiedenen bauch- und thorako-abdominalen Eingriffen.

Folgende operative Eingriffe wurden durchgeführt:

Abdomino-thorakale Ösophagusresektion: n=18,

Pankreato-duodeno-Gastrektomie (modifiziert nach Traverso und Longmire): n=8,

Gastrektomie: n=4,

Elektive aortobifemorale Bypassoperation: n=4,

Erweiterte Hemikolektomie: n=4,

Gallengangsrekonstruktion: n=2.

Die Patienten wurden randomisiert und gleichmäßig eine der beiden Gruppen verteilt (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1.**

**Durchgeführte Operationen und Verteilung der Patienten**

<b>Operation</b> n=40	<b>Kristalloid- /Kolloidbelastung (n)</b>	<b>Kristalloidbelastung (n)</b>
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	9	9
Modifizierte Whipple- Operation	4	4
Elektiver aortobifemoraler Bypass	2	2
Gastrektomie	2	2
Erweiterte Hemikolektomie	2	2
Gallengangsrekonstruktion	1	1

**2.2. Anästhesie**

**2.2.1 Anästhesieeinleitung**

2.2.1.1. Epiduralkatheter, intravenöse und arterielle Zugänge

Die Patienten bekamen als Prämedikation am Abend vor dem Operationstag und 90 min. vor der Narkoseeinleitung Tranxilium® 20 mg oral (Hoffmann-La Roche, Grenzach Wyhlen). Nach Eintreffen im Einleitungsraum der Anästhesie wurde über Thoraxelektroden das EKG kontinuierlich abgeleitet und der Blutdruck am Arm automatisch gemessen (Hewlett Packard, Boeblingen, Deutschland). Nach Hautdesinfektion wurden venöse Zugänge am Unterarm gelegt (Becton Dickinson, Sandy, Utah, USA). Über diese konnten Infusionslösungen entsprechend dem Infusionsschema infundiert werden.

Nach Hautdesinfektion und Abdeckung des Punktionsbereiches wurde beim sitzenden Patienten unter sterilen Bedingungen der Epiduralraum durch einen paramedianen Zugang nach der „loss of resistance“-Technik punktiert. Der weiche 20G Epiduralkatheter (Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) wurde durch die Tuohy-Nadel 4-5 cm tief in den Epiduralraum vorgeschoben, durch einen Hauttunnel zur besseren Fixierung abgeleitet und an die Haut geklebt. Um eine intravasale Lage des Epiduralkatheters auszuschließen, erfolgte die Injektion von Sufentanil 20 µg (Jansen Pharmaceutica Beerse, Belgium) durch den Katheter. Um subarachnoidale Lage des Epiduralkatheters auszuschließen, wurde eine Testdosis des Lokalanästhetikums Bupivacain 0,25% 5,0 ml (Carbostesin<sup>®</sup> 0,25%, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) verabreicht. Danach erfolgte die Injektion der restlichen Einleitungsdosis des Lokalanästhetikums Bupivacain 0,25% 5,0 ml. Der Patient legte sich danach wieder auf den Rücken. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie der Haut wurde in die linke Arteria radialis ein 20G-Verweilkatheter (Becton-Dickinson, Sandy, Utah, USA) platziert und über einen Druckwandler an den Monitor angeschlossen (Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland), um zum einen arterielle Blutgase entnehmen zu können und zum anderen konstant den systolischen, diastolischen sowie den mittleren Blutdruck zu messen. Zehn Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums (Carbostesin<sup>®</sup> 0,25%, 10 ml) wurde die temperatur- und sensorische Empfindlichkeit des jeweiligen thorakalen Dermatoms geprüft. Bei 65 % (n=26) aller Patienten wurde bereits hier eine deutliche Reduktion der Empfindlichkeit festgestellt. Bei den restlichen 35 % (n=14) war die Empfindlichkeit entweder nicht verändert oder der emotionelle Zustand erlaubte keine exakte Bewertung. Um eine epidurale Lage des Katheters sicherzustellen, sollten alle Patienten drei zusätzliche Kriterien erfüllen. Nach der Einleitung der Allgemeinanästhesie sollte der mittlere arterielle Druck mindestens um 10 % im Vergleich zum Ausgangswert abgefallen sein. Als Ausgangswert wurde der mittlere arterielle Druck (MAP) unmittelbar nach der Injektion des Lokalanästhetikums (Carbostesin<sup>®</sup> 0,25%, 10 ml) angenommen. Zehn Minuten nach dem Hautschnitt sollte der MAP und die Herzfrequenz (HR) nicht über 20 % im Vergleich zum Ausgangswert ansteigen. Als Ausgangswerte wurden MAP und HR unmittelbar vor dem Hautschnitt angenommen. War nach OP-Beginn zusätzliches, intravenös verabreichtes Sufentanil nötig, wurde dieser Patient aus der Studie ausgeschlossen (n=2). Bei allen 40 Patienten

wurde im Aufwachraum oder auf der Intensivtherapiestation die Lage des Epiduralkatheters kontrolliert. Es ergab sich in keinem Fall der Verdacht auf eine Katheterdislokation. Bei fünf Patienten entwickelten sich verschiedene postoperative Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie, Pleuraerguß, daher mussten diese Patienten weiterhin intubiert auf der Intensivstation verbleiben und dort behandelt werden.

Nach der Platzierung des Epiduralkatheters, des Arterienkatheters und Injektion des Lokalanästhetikums in den Epiduralkatheter wurde eine Allgemeinanästhesie eingeleitet. Die Patienten bekamen in Abhängigkeit vom Gewicht entweder Natrium-Thiopental (Trapanal<sup>®</sup>, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland, 4-6 mg/kg Körpergewicht) oder Etomidate (Hypnomidate<sup>®</sup>, B.Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland, 0,25 mg/kg Körpergewicht) und Sufenta mite (Sufentanil<sup>®</sup>, Janssen Pharmaceutica Beerse, Belgien, 0,3 µg/kg Körpergewicht). Bei ausreichender Anästhesietiefe wurden die Patienten über eine Maske mit 100 % Sauerstoff beatmet und mit Cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Polo di Torriale, Italien, 0,1 mg/kg Körpergewicht) relaxiert. Anschließend erfolgte die orotracheale Intubation entweder mit einem linksseitigen Doppellumentubus (Laboratoires Pharmaceutiques Rüsch, Frankreich) oder einem endotrachealen Tubus (Rüsch GmbH, Kamunting, Malaysia). Die richtige Lage des Doppellumen- oder endotrachealen Tubus wurde auskultatorisch bzw. bronchoskopisch verifiziert. Über die rechte Vena jugularis interna wurde ein dreilumiger Katheter für die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) vorgeschoben. Zur Verifizierung der korrekten intravasalen Lage wurde der Katheter zunächst EKG-kontrolliert gelegt und postoperativ einer Röntgenkontrolle (Thoraxübersichtsaufnahme) unterzogen. Am Ende der HES-Infusion in der Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe und 30 Minuten nach der Injektion des Hypnotikums in der Kristalloid-Belastungsgruppe wurde durch diesen Katheter das Blut abgenommen und der erste Wert der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScVO<sub>2</sub>) mit Hilfe eines Blutgasanalyse-Gerätes (ABL Radiometer 610, Kopenhagen, Dänemark) erhoben. Ein Blasenkatheter (Sherwood Medical, UK; Kendall Curity, Veustandt, Deutschland) wurde in die

Harnblase vorgeschoben, der erste Urin gesammelt, dokumentiert und der Urinsammelbeutel entleert.

#### 2.2.1.2. Durchführung der präoperativen Volumenbelastung

Um die kurz- und langfristige Effekte vergleichen zu können, wurden die Volumenbelastungen in unserer Studie so ausgewählt, dass die eine für die kurzfristige und die andere zusätzlich für langfristige hämodynamische Effekte ausreichend sein sollte. Als kurzfristig wurde die Zeit von Anfang der Volumenbelastung bis zum Ende der ersten intraoperativen Stunde angesehen. Als langfristig galt die Zeit nach der ersten intraoperativen Stunde bis zum Ende der Operation. Diese Zeit sollte mindestens zwei Stunden beitragen.

Bei der Auswahl der kristalloiden Belastung wurde berücksichtigt, dass vor dem elektiven abdominalen Eingriff ein Wasserdefizit bestand (83) und, wie die Studie von Yogendran et al. (104) und eine Metaanalyse von Holte et al. (36) zeigte, ein präoperatives Volumendefizit mit 1000 ml (36) bzw. mit 20 ml/kg kristalloiden Lösungen (104) adäquat ausgeglichen werden konnte.

Zwischen den Zeitpunkten Anschluss der Infusionslösung am peripheren venösen Zugang und der intravenösen Injektion des Hypnotikums erhielt jeder Patient der Studie entweder physiologische Kochsalzlösung 0,9% (B/Braun AG, Melsungen, Deutschland) oder abhängig vom präoperativen Kaliumwert Ringer-Laktatlösung (B/Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) nach dem Schema 15 ml/kg Körpergewicht in 30 Minuten. 20 Patienten davon wurden in die Kristalloidgruppe eingeteilt. Nach der o.g. Volumenbelastung erhielten diese Patienten keine weitere Infusion in den folgenden 30 Minuten. Das gesamte präoperativ infundierte Volumen in der Kristalloidgruppe betrug damit 15ml/kg Körpergewicht/h.

Nach dem zweiten Zeitpunkt (i.e. nach der Injektion des Hypnotikums) erhielten 20 Patienten in der Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe, eine zusätzliche Infusion HES 6% 130/0,4 (Voluven<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg Deutschland) nach dem Schema

10 ml/kg Körpergewicht in 30 Minuten. Das gesamte präoperative infundierte Volumen in der Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe betrug damit 25ml/kg Körpergewicht/h (isotonische kristalloide Lösung 15 ml/kg Körpergewicht und HES 6% (130/0,4) 10ml/kg Körpergewicht).

### **2.3. Beschreibung der infundierten Volumina**

Tabelle 2

	<b>Na<sup>+</sup> mmol/l</b>	<b>Cl<sup>-</sup> mmol/l</b>	<b>Ca<sup>++</sup> mmol/l</b>	<b>Laktat mmol/l</b>	<b>Osmolarität mOsm/l</b>	<b>pH</b>
<b><i>Ringerlaktatlösung</i></b>	131	112	1,8	28	277	5,0-7,0
<b><i>HES 6% 130/0,4</i></b>	154	154	—	—	308	4,0-5,5
<b><i>NaCl 0,9%</i></b>	154	154	—	—	308	4,5-7,0

### **2.4. Intraoperative Anästhesie**

Die kontinuierliche thorakale Epiduralanästhesie folgte dem Standard der Klinik. Patienten unter 70 Jahren wurden mit Bupivacain und supplementiertem Sufentanil analgesiert, Patienten über 70 Jahren ausschliesslich mit Bupivacain ohne Opioidkomponente. Die stündliche Laufrate der epiduralen Applikation betrug 5 ml/h (Cadd-Legacy PCA, St.Paul, USA). Ein gleichzeitiger Anstieg der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Drucks wurde als Verdacht auf die unzureichende Epiduralanalgesie gewertet, wenn andere Ursachen für solche hämodynamische Reaktionen wie z.B. Hypoxämie und Hyperkapnie ausgeschlossen werden konnten. Ein alleiniger Anstieg der Herzfrequenz wurde als Zeichen der fehlenden Analgesie nach der klinischen Bewertung und/oder kontinuierlichen Überwachung angesehen. Bei Verdacht auf unzureichende Analgesie wurde dem Patienten ein Bolus aus der Schmerzpumpe (5,0 ml) appliziert und danach wie im folgenden vorgegangen:

Weitere Epiduralanalgesie



*Abfall des MAP und der Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert  
um 20 % nach 10 Minuten*



**Bolus durch die Schmerzpumpe 5,0 ml**



*Kein Abfall des MAP und der Herzfrequenz im Vergleich zu dem Ausgangswert  
um 20 % nach 10 Minuten*



Kein Effekt nach 10 Minuten ◀ „Repetitionsbolus“ 5-10 ml ▶ Effekt nach 10 Minuten



Sufentanil intravenös



Weitere Epiduralanalgesie

Als volatiles Anästhetikum wurde Sevofluran (Abbot, Wiesbaden, Deutschland) im geschlossenen System verwendet. Die endexpiratorische Konzentration betrug 1-1,5 Vol % (Dräger Cicero EM Lübeck, Deutschland). Nach der Intubation wurden die Patienten kontrolliert ventiliert. Das Sauerstoff/Luft-Gemisch betrug 0,5-0,7 (FiO<sub>2</sub>), PEEP 5 cm. H<sub>2</sub>O, das Hubvolumen betrug 10 ml/kg Körpergewicht und die Atemfrequenz wurde so eingestellt, dass der arterielle PaCO<sub>2</sub> zwischen 35 und 45 mm. Hg lag. Alle Patienten mit einer Einlumenbeatmung konnten am Ende der Operation extubiert und in den Aufwachraum verlegt werden. Seitengetrennt mussten die Patienten beatmet werden, die sich einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion unterziehen mussten. Alle Patienten wurden unter der seitengetrennten Beatmung linksseitig beatmet. Das Hubvolumen betrug hier 5-7 ml/kg Körpergewicht. Die Atemfrequenz lag zwischen 12 und 18 pro Minute. PEEP und FiO<sub>2</sub> wurde so eingestellt, dass der PaO<sub>2</sub> über 60 mmHg lag. Nach Bedarf wurde eine selektive PEEP Beatmung, Sauerstoffzufuhr in die nicht beatmete Lunge und periodische Beatmung beider Lungen verwendet (n=1). Dieser Patient entwickelte eine hochgradige arterielle Hypoxämie und metabolische Azidose und wurde daher aus der Untersuchung ausgeschlossen. Nach der Operation wurden diese Patienten auf einen Einlumentubus umintubiert und analgosediert und beatmet auf die Intensivtherapiestation verlegt.

## 2.5. Gemessene Werte

Nach Eintritt in den Operationssaal erfolgte bei hämodynamischer Stabilität des Patienten eine Blutabnahme über die Vena jugularis interna, die anschließend von einem Messgerät (ABL Radiometer 610, Kopenhagen, Denmark) analysiert wurde. Das Gerät für die kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung (Edwards Lifesciences Volumetric Vigilance, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) wurde an den Katheter angeschlossen und nach dem BGA-Ergebnis kalibriert. Im Zeitraum zwischen der Blutgasanalyse und Kalibration des Gerätes, musste Cafedrinhydrochlorid/Theoadrenalinhydrochlorid (Akrinor®) bei drei Patienten wegen eines Blutdruckabfalls verwendet werden. Bei diesen Patienten wurden, nach Stabilisierung der Hämodynamik, weitere fünf Minuten Wartezeit eingehalten, danach das Blut aus der Vena jugularis interna noch einmal abgenommen und das Gerät nach dem neuen BGA-Ergebnis kalibriert. Die Kalibration erfolgte alle 90 Minuten regelmäßig. Das Gerät zeigte durchschnittlich 1-2% höhere Werte im Vergleich zum BGA-Ergebnis. Dieses Gerät für die ScVO<sub>2</sub>-Messung verfügt über eine Selbsttestfunktion. Die Sensitivität des Gerätes wurde kontinuierlich angezeigt. Eine zusätzliche Kalibration erfolgte dann, wenn die Sensitivität im hohen oder niedrigen Bereich lag. Die Katheter aus der Arteria radialis sowie aus dem distalen Schenkel des Zentralvenenkatheters für die ScVO<sub>2</sub> Messung wurden über einen Druckwandler am Monitor (Hewlett-Packard 86 S Böblingen, Deutschland) angeschlossen und der MAP sowie der zentrale Venendruck kontinuierlich gemessen. Jede Stunde war in sechs Abschnitte von je 10 Minuten aufgeteilt. Im Protokoll wurden die Mittelwerte der ScVO<sub>2</sub> und Ausgangswerte des MAP, ZVD und der aktuell laufenden Noradrenalin-Konzentration jedes Zeitraumes eingetragen. Der Abfall der Werte entsprechend unter 65% (ScVO<sub>2</sub>), 60 mmHg (MAP) und 8 mmHg (ZVD, 6 cmH<sub>2</sub>O) wurden dokumentiert. Die verwendete Menge an Akrinor®, Arterenol®, sowie die stündliche Volumengabe und der Blutverlust wurden dokumentiert. Die Urinausscheidung wurde stündlich registriert. Die Körpertemperatur lag zwischen 35-37 °C. Nach Ende der Operation wurden die Messungen abgebrochen.

Der Blutverlust wurde nach den im Operationsraum skalierten chirurgischen Absaugetöpfen berechnet. Hinzu kam die abgeschätzte Menge des Blutverlustes aus den sterilen Tupfern nach Rücksprache mit erfahrenen Operationspflegern/-innen.

Arterielle Blutgasanalysen (ABL Radiometer 610, Kopenhagen, Denmark) wurden bei jedem Patient am Anfang sowie am Ende der Operation und 20 Minuten nach Beginn der seitengetrenten Beatmung durchgeführt. Je nach Bedarf wurden sie bei Verwendung eines Einzellumen-Tubus alle 1 bis 2 Stunden und bei seitengetrenter Beatmung alle 30 Minuten bzw. jede Stunde durchgeführt. Folgende Werte wurden gemessen: Hämoglobin, Hämatokrit, Konzentration von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ , pH, Bikarbonatkonzentration, Basenüberschuss, Laktatkonzentration, Blutzucker.

## **2.6. Das Therapieziel und Therapieschema**

### **2.6.1. Das Therapieziel**

Nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie sollte der MAP bis zur ersten Kalibration des Gerätes für die kontinuierliche  $\text{ScVO}_2$ -Messung über 60 mm. Hg sein. Dafür wurden in beiden Patientengruppen ausschließlich Cafedrinhydrochlorid/Theoadrenalinhydrochlorid (Akrinor<sup>®</sup>, AWD Pharma Dresden, Deutschland) verwendet. Eine Ampulle (2 ml) wurde mit NaCl 0,9 % in einer Spritze bis auf 10 ml verdünnt und fraktioniert verwendet. Diese Konzentrationen wurde auch intraoperativ verabreicht, wenn der MAP unter 60 mm. Hg fiel und keine Indikation für Arterenol<sup>®</sup>-Infusion bestand (s.u.).

Nach der Kalibration des Gerätes zur kontinuierlichen Messung der  $\text{ScVO}_2$  bis zum Ende der Operation trat folgende Therapieziele in den Vordergrund:

- $\text{ScVO}_2 > 65 \%$
- Hämoglobin  $> 7,5 \text{ g/dl}$ , um Anämie als ein Grund der niedrigen  $\text{ScVO}_2$  auszuschließen
- Hämatokrit  $> 25 \%$  bzw  $< 45 \%$
- $\text{Na}^+ > 135$  bzw.  $< 145 \text{ mmol/l}$ .

- ZVD > 8 mm. Hg (6 cm. H<sub>2</sub>O) bzw. ≤ 16 mm. Hg (12 cm. H<sub>2</sub>O)
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) ≥ 60 mm. Hg
- Urinausscheidung ≥ 0,5 ml/kg Körpergewicht/h

## 2.6.2. Das Therapieschema

### 2.6.2.1. Therapie der arteriellen Hypotension (MAP < 60 mm. Hg)

200 mg Cafedrinhydrochlorid/10 mg Theoadrenalinhydrochlorid (Akrinor<sup>®</sup>) oder mehr,  
fraktioniert in 30 Minuten



Kein Effekt nach 30 Minuten



HES 6% (130/0,4) 500,0 ml in 30 Minuten mit oder ohne Noradrenalin



Kein Effekt



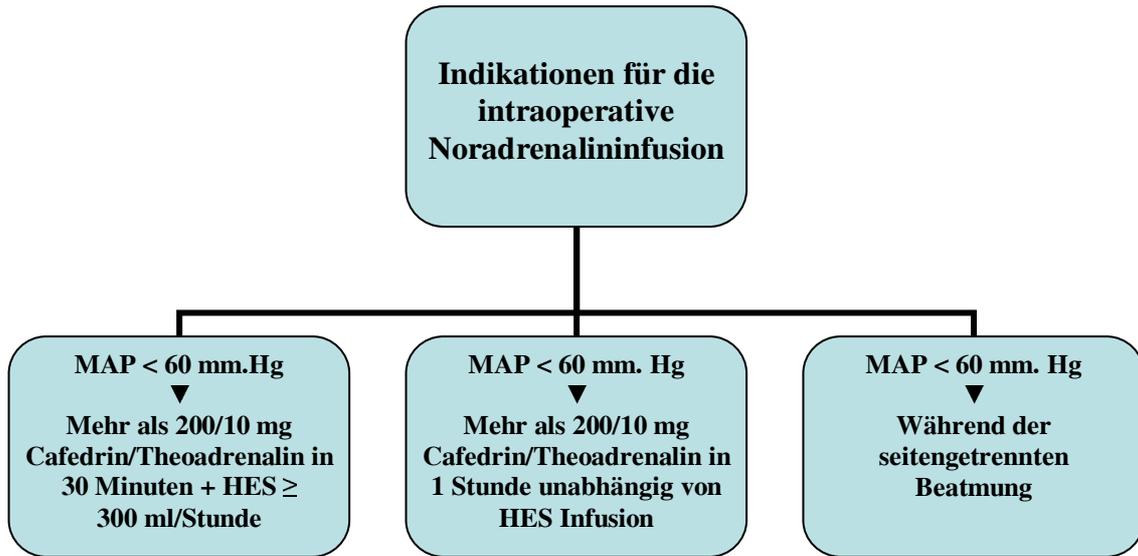
Noradrenalin (Arterenol<sup>®</sup>, Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Deutschland)



200 mg Cafedrinhydrochlorid/10 mg Theoadrenalinhydrochlorid (Akrinor<sup>®</sup>) oder mehr  
in 1 Stunde

Die Indikationen für intraoperative Noradrenalininfusion siehe unten (Diagramm 1)

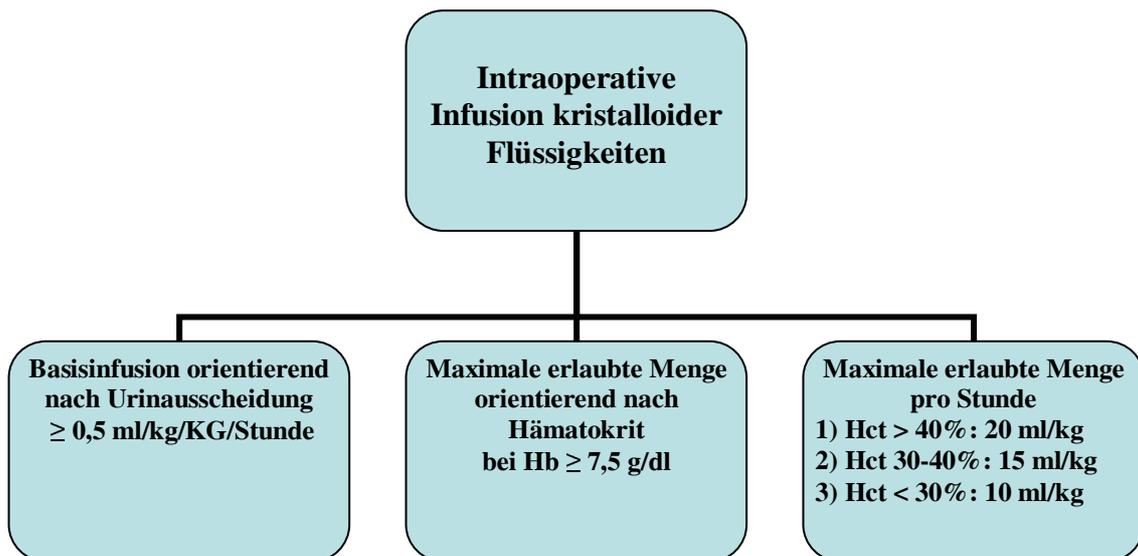
Diagramm 1



#### 2.6.2.2. Die intraoperative Infusion

Als Basisinfusion galten die isotone kristalloidale Lösungen. Die stündliche Infusionsgeschwindigkeit änderte sich vor allem in Abhängigkeit von der Urinausscheidung. Sie war so angepasst, dass die Diurese in der Nähe der unteren Grenze (0,5 ml/kg/Körpergewicht/Stunde) war. Die maximale erlaubte Menge an kristalloiden Flüssigkeiten war folgende (Diagramm 2):

Diagramm 2



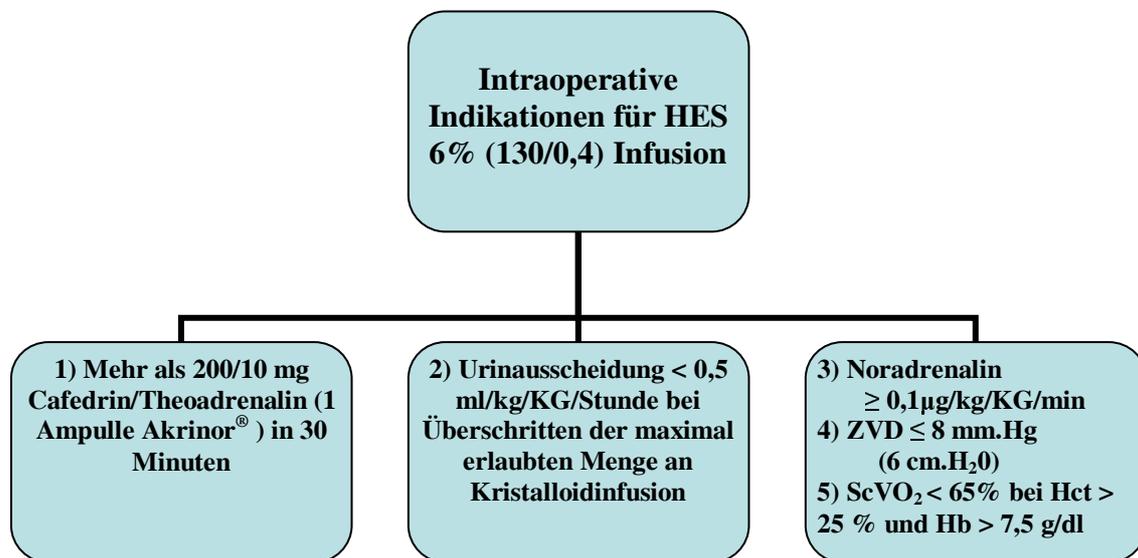
Eine geringe Diurese ( $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ) war die zweite Indikation für eine HES 6% (130/0,4) Infusion (s. u). Die infundierte Menge richtete sich nach dem klinischen Effekt oder anderen Notwendigkeiten (s. u).

Die dritte Indikation für eine HES 6% (130/0,4) Infusion war eine hochdosierte Arterenol<sup>®</sup>-Konzentration  $\geq 0,1 \mu\text{g/kg Körpergewicht/min}$ .

Die vierte Indikation war der zentralvenöse Druck (ZVD)  $\leq 8 \text{ mm. Hg}$  ( $6 \text{ cm. H}_2\text{O}$ ).

Die bei der ersten dritten, vierten und fünften (s.u) Indikation infundierten Menge betrug 500 ml.

Diagramm 3



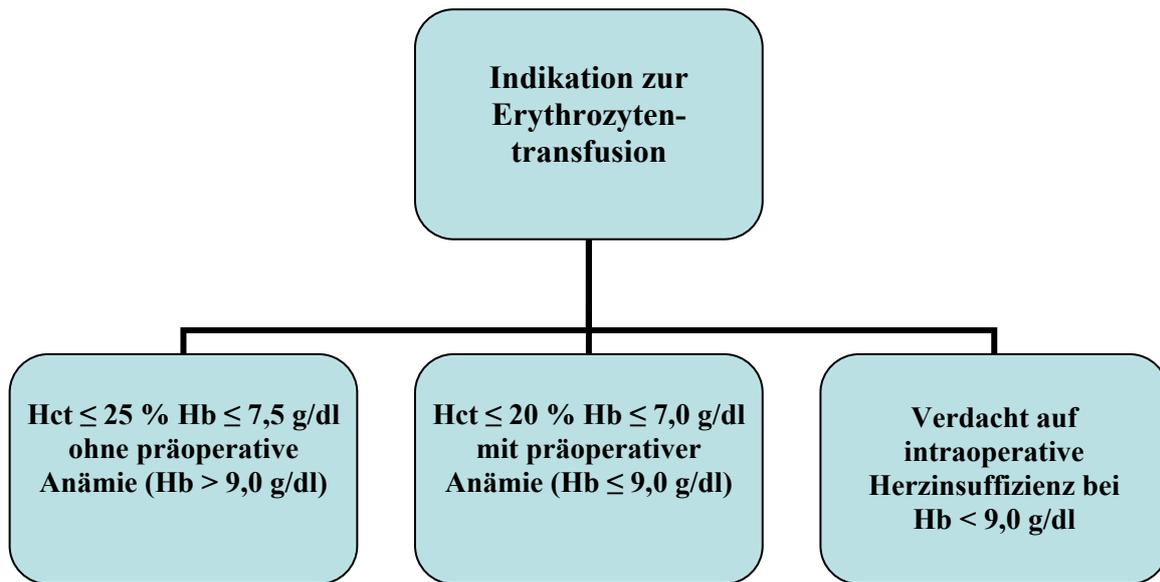
2.6.2.3.Indikationen für die intraoperative Gabe eines Erythrozytenkonzentrates (Diagramm 4)

Hb  $\leq 7,5 \text{ g/dl}$ , Hkt  $\leq 25 \%$ , bei Patienten ohne präoperative Anämie

Hb  $\leq 7,0 \text{ g/dl}$ , Hkt  $\leq 20\%$ , bei Patienten mit chronischer präoperativer Anämie

Hb  $< 9,0 \text{ g/dl}$ , bei Verdacht auf intraoperative Herzinsuffizienz

Diagramm 4

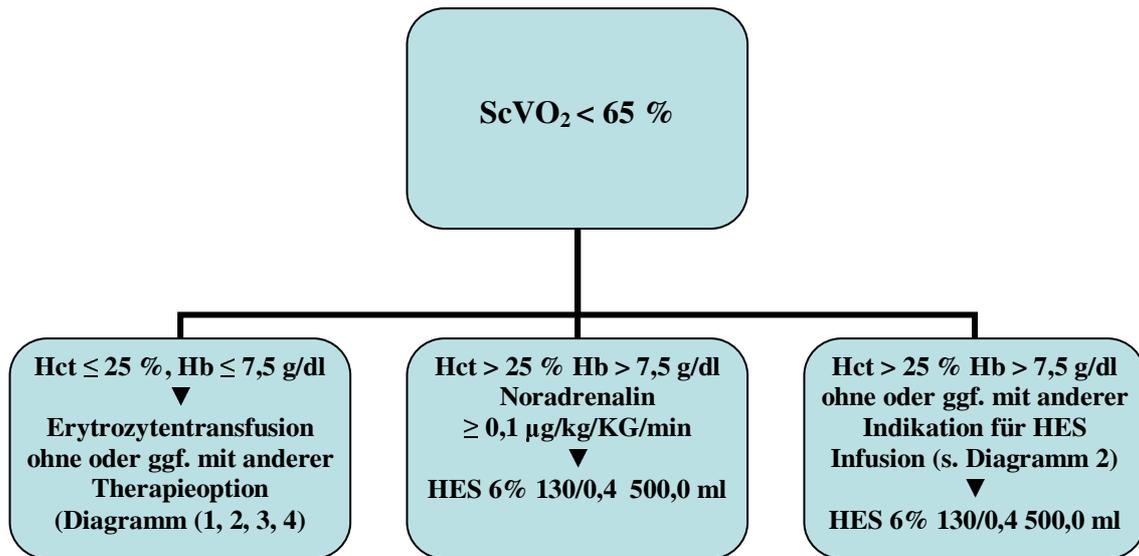


#### 2.6.2.4. Vorgehen bei $ScVO_2 < 65\%$ (Diagramm 5)

Wenn  $PaO_2 \leq 60$  mmHg,  $SaO_2 \leq 93\%$  → Anpassung der  $FiO_2$  und des PEEP. Die schwere arterielle Hypoxämie und metabolische Azidoze war ein Kriterium zur Entlassung aus der Studie (n=1).

In allen anderen Fällen, wurde die  $ScVO_2 \leq 65\%$  im Rahmen des Therapieschemas (Diagramm 1, 2, 3, 4, 5) behandelt. Wenn  $ScVO_2$  trotz Therapieversuchen  $\leq 65\%$  blieb, bestand der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz und der Patient wurde mit Katecholaminen (Adrenalin, Dobutrex oder deren Kombination) behandelt. Die Verwendung einer Adrenalin- oder Dobutrexinfusion war ebenfalls ein Entlassungskriterium aus der Studie (n=1).

Diagramm 5



## 2.7. Statistik

Die Statistik wurde mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12.0) System (SPSS Inc. Chicago) durchgeführt.

Nominalskalierte Variablen werden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Häufigkeitsanalysen werden anhand von  $\chi^2$  – Tests durchgeführt. Bei Zellenbesetzungen < 5 wurde der Fischer`s Exact Test verwendet. Intervallskalierte Variablen oder höher skalierte Variablen wurden anhand von Mittelwerten und Standardabweichung beschrieben. Mittelwerte wurden anhand von t-Tests verglichen. Einflussgrößen der ScVO<sub>2</sub> werden mithilfe einer multiplen Regression analysiert. Für die statistischen Prüfverfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Stichprobengröße wurde mithilfe einer Poweranalyse nach Cohen (1988) berechnet. Für einen ausgeprägten Effekt von  $\delta = 0.8$  errechnet sich bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  und einer Power von  $1 - \beta = 0.07$  ein Stichprobenumfang von  $n = 20$  je Gruppe.

### 3. ERGEBNISSE DER STUDIE

#### 3.1. Allgemeine Daten

**Tabelle 3:** Art der Operation

Operation	Gesamt		Kristalloid-Kolloidbel.		Kristalloidb.	
	n=40	%	n=20	%	n=20	%
<b>Abdomino-thorakale Ösophagusresektion</b>	18	45%	9	45%	9	45%
<b>Elektiver aortobifemoraler Bypass</b>	4	10%	2	10%	2	10%
<b>Pankreatoduodenogastrektomie</b>	8	20%	4	20%	4	20%
<b>Gastrektomie</b>	4	10%	2	10%	2	10%
<b>Erweiterte Hemikolektomie</b>	4	10%	2	10%	2	10%
<b>Gallengangsrekonstruktion</b>	2	5%	1	5%	1	5%

Nach der statistischen Auswertung ergeben sich für die biometrische Daten, Anästhesierisiko, Begleiterkrankungen, Punktionshöhe und Art der Epiduralanästhesie sowohl in der Gruppe Kristalloidbelastung als auch in der Gruppe Kristalloid-/Kolloidbelastung eine Gleichverteilung. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 4:** Biometrische Daten und Anästhesierisiko

Variablen	Kristalloid-Kolloidbelastung			Kristalloidbelastung		
<b>Alter</b> $\bar{x} \pm s$	55,9± 14,7			60,5± 9,8		
<b>Gewicht</b> $\bar{x} \pm s$	78,0± 20,5			75,1± 16,4		
<b>Geschlecht</b>	männl.	weibl.		männl.	weibl.	
<b>Absolute Häufigkeit</b>	n=11	n=9		n=13	n=7	
<b>ASA Risiko</b>	I	II	III	I	II	III
<b>Absolute Häufigkeit</b>	5	12	3	3	15	2

**Tabelle 5:** Begleiterkrankungen

<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Kristalloid-Kolloidbelastung (n)</b>	<b>Kristalloidbelastung (n)</b>
<b>Arterielle Hypertonie</b>	3	4
<b>Herzinsuffizienz</b>	0	1
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	3	1
<b>PAVK</b>	2	2
<b>NIDDM, IDDM</b>	1	2
<b>COPD</b>	2	1
<b>Chronische Anämie</b>	1	1
<b>Alkoholabusus</b>	1	2
<b>Nikotinabusus</b>	2	2

**Tabelle 6:** Punktionshöhe und die Art der Epiduralanästhesie

<b>Epiduralanästhesie</b>	<b>Kristalloid-Kolloidbelastung</b>					<b>Kristalloidbelastung</b>				
	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>	<b>T9</b>	<b>T10</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>	<b>T9</b>	<b>T10</b>
<b>Punktionshöhe /Unterer Wirbel/</b>										
<b>n = 40</b>	2	8	4	3	3	2	7	5	4	2
<b>Art der Epiduralanästhesie</b>	<b>Mit Sufentanil</b>		<b>Ohne Sufentanil</b>			<b>Mit Sufentanil</b>			<b>Ohne Sufentanil</b>	
<b>n = 40</b>	15		5			13			7	

**Tabelle 7:** Allgemeine Operationsdaten

<b>Statistische Daten</b>	<b>Kristalloid/Kolloidbelastung (MW ± SEM)</b>	<b>Kristalloidbelastung (MW ± SEM)</b>	<b>T</b>	<b>P</b>
<b>Dauer der Operation (min)</b>	317,85 ± 116,34	273,5 ± 60,46	-1,528	P > 0,1
<b>Dauer der seitengetrenten Beatmung (min)</b>	62,1 ± 78,23	45,6 ± 50,36	-1,178	P > 0,2
<b>Blutverlust (ml/kg /KG)</b>	9,88 ± 4,44	7,55 ± 3,82	-1,775	P=0,09

Die Operationen wurden von der gleichen chirurgischen Mannschaft durchgeführt.

### **3.2. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung am Ende der Volumenbelastung und verbrauchtes Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor®) innerhalb der Volumenbelastung**

**Tabelle 8:** Die Daten am Ende der Volumenbelastungen

<b>Variablen</b>	<b>Kristalloid-Kolloidbelastung</b>	<b>Kristalloidbelastung</b>	<b>P</b>
<b>MAP</b>	71,2 ± 6,9	63,8 ± 9,2	0,14
<b>ScVO<sub>2</sub></b>	76,6 ± 5,2	74,9 ± 5,5	0,89
<b>Cafedrin/Theoadrenalin (mg/mg) T0</b>	72,8/3,6 ± 34,4/1,7 n=11	76,4/3,8 ± 30,6/1,5 n=14	0,62
<b>Urin T0 (ml/kg)</b>	1,64 ± 0,54	1,18 ± 0,87	0,14

**MAP** mittlerer arterieller Druck am Ende der Volumenbelastung

**ScVO<sub>2</sub>** zentralvenöse Sauerstoffsättigung am Ende der Volumenbelastung

**T0** Zeitraum (1 Stunde) der Volumenbelastung

Die beiden Gruppen hatten den gleichen Verbrauch an Cafedrin/Theoadrenalin, um den MAP über 60 mmHg innerhalb der Volumenbelastung aufrechtzuerhalten.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung am Ende der Volumenbelastung war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

### 3.3. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in den intraoperativen Stunden

**Tabelle 9:** ScVO<sub>2</sub> für die jeweilige intraoperative Stunde

Zeit	n	Kristalloid-Kolloidbelastung		Kristalloidbelastung		P
		MW	S	MW	S	
<b>T1</b>	40	76,3	5,7	75,1	5,4	0,79
<b>T2</b>	40	76,8	4,9	74,7	4,9	0,88
<b>T3</b>	40	76,0	3,5	72,6	5,1	0,08
<b>T4</b>	37	75,3	3,8	74,7	4,6	0,17
<b>T5</b>	24	76,3	3,3	74,9	3,3	0,94

T1, T2, T3, T4, T5 intraoperative Stunden 1-5; MW Mittelwert; S Standardabweichung  
 Durchschnittlich ist die ScVO<sub>2</sub> in der Kristalloidbelastungsgruppe geringer, der Unterschied ist jedoch für alle intraoperativen Stunden statistisch nicht signifikant.

### 3.4. Der intraoperative mittlere arterielle Druck (MAP) und Herzfrequenz

**Tabelle 10:** MAP und Herzfrequenz für die jeweilige intraoperative Stunde

Variablen	Zeit	n	Krist.-/Kolloidb.		Kristalloidb.		P
			MW	S	MW	S	
<b>MAP (mm. Hg)</b>	T1	40	72,4	7,7	71,4	12,7	0,24
	T2	40	75,4	6,6	82,5*	8,4	< 0,01
	T3	40	73,9	5,0	76,7*	9,9	< 0,01
	T4	37	72,4	5,7	73,4	8,2	0,18
	T5	24	72,8	7,1	75,1	5,5	0,71
<b>Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>)</b>	T1	40	62,2	11,3	62,7	11,8	0,90
	T2	40	66,9	10,8	65,4	13,3	0,21
	T3	40	66,7	12,4	68,9	13,5	0,90
	T4	37	69,7	10,0	70,5	12,4	0,29
	T5	24	70,6	11,8	70,6	8,5	0,11

### 3.5. Der intraoperative Katecholaminbedarf

**Tabelle 11:** Der intraoperative Verbrauch von Akrinor<sup>®</sup> und Arterenol<sup>®</sup>

Cafedrin/Theoadrenalin mg/mg/Stunde Akrinor <sup>®</sup>	Zeit	n	Kristalloid- Kolloidbelastung		Kristalloidbelastung		P
			MW	S	MW	S	
	T1	21	97,4/4,9*	24,6/1,2	148,6/7,4	32,8/1,7	< 0,01
T2	14	82,4/4,1	25,2/1,3	54,6/2,7	16,8/0,8	0,13	
T3	8	92,0/4,6	24,2/1,2	78,8/3,9	36,4/1,8	0,42	
T4	10	114,4/5,7	48,0/2,4	97,2/4,9	36,4/1,8	0,45	
<b>Akrinor<sup>®</sup> verwendet bei</b>		n=12 (60%)*		n=20 (100%)		0,01	
Noradrenalin µg/kg/min Arterenol <sup>®</sup>	Zeit	n	MW	S	MW	S	P
	T1	3	0,0*	0,0	0,028	0,012	< 0,001
	T2	13	0,031*	0,015	0,048	0,031	< 0,01
	T3	17	0,031	0,01	0,045	0,033	0,07
	T4	13	0,027	0,012	0,034	0,018	0,72
<b>Arterenol<sup>®</sup> verwendet bei</b>		n=8 (45%)		n=9 (55%)		0,44	

T1, T2, T3, T4 intraoperative Stunden 1-4; MW Mittelwert; S Standardabweichung

### 3.6. Die intraoperative stündliche Volumengabe und Urinausscheidung

**Tabelle 12:** Stündliche Volumengabe und Urinausscheidung

Intraoperative Volumengabe (ml/kg KG/Stunde)	Zeit	n	Krist.-Kolloidb.		Kristalloidbelastung		P
			MW	S	MW	S	
T1	40	4,4	1,5	8,1	2,0	0,62	
T2	40	4,7	1,8	5,9	2,1	0,43	
T3	40	6,2	1,8	7,7	2,4	0,37	
T4	37	6,1*	2,1	8,2	2,2	0,01	
T5	24	4,7	1,9	5,9	2,3	0,17	
Urin (ml/kg KG/Stunde)	T1	40	1,34	0,64	1,18	0,87	0,34
	T2	40	0,98*	0,64	1,3	1,0	0,01
	T3	40	0,97	0,3	0,85	0,4	0,55
	T4	37	0,89	0,6	1,1	0,5	0,12
	T5	24	0,9	0,47	1,0	0,6	0,25

### 3.7. Die präoperative, intraoperative und gesamte (präoperativ+intraoperativ)

#### Volumengabe

**Tabelle 13** (Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) \* Signifikant

Volumen	Wert	Kristalloid- Kolloidbelastung	Kristalloidbelastung	P
Volumen insgesamt	ml	3706 $\pm$ 492 *	4174 $\pm$ 509	< 0,02
	ml/kg	48,2 $\pm$ 6,6 *	55,1 $\pm$ 7,1	< 0,02
Volumen insgesamt an <b>Kristalloiden</b>	ml	2301 $\pm$ 589 *	2795 $\pm$ 664	< 0,02
	ml/kg	29,6 $\pm$ 7,9 *	37,2 $\pm$ 9,3	< 0,02
Volumen insgesamt an <b>HES</b> 6% 130/0,4	ml	1375 $\pm$ 379	1335 $\pm$ 416	> 0,72
	ml/kg	17,2 $\pm$ 5,2	16,4 $\pm$ 5,7	> 0,70
Volumen insgesamt präoperativ	ml	1882 $\pm$ 312 *	992 $\pm$ 343	< 0,001
	ml/kg	24,5 $\pm$ 3,5 *	13-16	< 0,001
Volumen insgesamt präoperativ an <b>Kristalloiden</b>	ml	1056 $\pm$ 358	992 $\pm$ 343	> 0,81
	ml/kg	12,5-15	13-16	> 0,78
Volumen insgesamt präoperativ an <b>HES 6%</b> 130/0,4	ml	864 $\pm$ 248	0,0	–
	ml/kg	10	0,0	–
Volumen insgesamt intraoperativ	ml	1893 $\pm$ 506 *	3102 $\pm$ 658	< 0,001
	ml/kg	24,3 $\pm$ 6,9 *	41,4 $\pm$ 9,1	< 0,001
	ml/kg/h	5,6 $\pm$ 1,5 *	8,1 $\pm$ 1,7	< 0,01
Volumen intraoperativ an <b>Kristalloiden</b>	ml	1288 $\pm$ 543 *	1679 $\pm$ 686	< 0,01
	ml/kg	16,6 $\pm$ 7,3 *	22,3 $\pm$ 9,7	< 0,01
Volumen intraoperativ an <b>HES</b> 6% 130/0,4	ml	588 $\pm$ 335 *	1335 $\pm$ 416	< 0,001
	ml/kg	7,5 $\pm$ 4,3 *	16,4 $\pm$ 5,7	< 0,001

Das Gesamtvolumen ist in der Gruppe der Kristalloid-/Kolloidbelastung signifikant niedriger im Vergleich zur Kristalloidbelastungsgruppe, obwohl die Patienten in der Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe präoperativ signifikant mehr Volumen bekamen (25ml/kg Körpergewicht) als die Patienten in der Kristalloidbelastungsgruppe (15 ml/kg Körpergewicht).

Der präoperative Unterschied zwischen den Gruppen 10 ml/kg, ist intraoperativ in der Gruppe KB nicht nur ausgeglichen, sondern ( $\approx$  6-8 ml/kg) überschritten worden. Wird die intraoperative Volumengabe getrennt nach HES und kristalloiden Lösungen durchgesehen, fällt auf, dass die präoperative HES Belastung den intraoperativen Bedarf sowohl an kristalloiden als auch an kolloidalen Lösungen signifikant reduziert hat.

Die Patienten in der Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe bekamen mehr HES präoperativ als intraoperativ, während die Patienten in der Kristalloidbelastungsgruppe kein HES präoperativ, sondern alles intraoperativ bekamen. Das gesamte infundierte HES-Volumen war aber in beiden Gruppen gleich. Im Vergleich zu der Kristalloidbelastungsgruppe reduzierte die Kristalloid-/Kolloidbelastungs-Gruppe das gesamte infundierte Volumen an kristalloider Flüssigkeit um ungefähr 400-550 ml signifikant.

Zusammengefasst, konnte die präoperative Belastung mit kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten den Gesamtbedarf an HES 6% (130/0,4) nicht reduzieren. Die präoperative Volumenbelastung mit kristalloiden Lösungen reduzierte den Gesamtbedarf an kristalloidem Volumen ebenfalls nicht.

### 3.8. Intraoperative Substitutionseffektivität und Gewebepfusion

**Tabelle 14:** Hämoglobin, Hämatokrit und Säure-Basen Haushalt

	Kristalloid-Kolloidbelastung				Kristalloidbelastung			
	ATÖR (n=9)		Andere (n=11)		ATÖR (n=9)		Andere (n=11)	
	AW	EW	AW	EW	AW	EW	AW	EW
<b>Hb</b>	10,8 ± 1,2	9,4 ± 1,4	11,2 ± 1,4	9,8 ± 1,4	11,0 ± 1,5	9,3 ± 1,2	11,2 ± 1,5	9,4 ± 1,3
<b>Hct</b>	35,8 ± 3,4	34,8 ± 2,9	36,1 ± 3,5	35,6 ± 4,2	36,5 ± 3,2	34,6 ± 3,4*	36,3 ± 3,2	34,5 ± 3,0*
<b>pH</b>	7,35 ± 0,03	7,33 ± 0,04	7,39 ± 0,05	7,37 ± 0,06	7,36 ± 0,02	7,29 ± 0,05*	7,4 ± 0,05	7,37 ± 0,05
<b>Lac</b>	0,9 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,4
<b>BE</b>	5,5 ± 2,7		3,9 ± 3,6		5,7 ± 3,1		4,3 ± 3,5	

#### Abkürzungen

\* P gegenüber dem Ausgangswert signifikant, **ATÖR**–Abdomino-thorakale Ösophagusresektion **Lac** – Laktat (mmol/l), **Hb** – Hämoglobin (g/dl) **AW** – Ausgangswert, **EW** – Endwert, **Hct** – Hämatokrit (%), **BE** – Base Excess (mmol/l)

Im Vergleich zu den Ausgangswerten, war der Hämatokrit am Ende der Operation signifikant niedriger in der Kristalloidbelastung+ATÖR Gruppe und nicht signifikant in der Kristalloid/Kolloidbelastung+ATÖR Gruppe verändert. Dieses Ergebnis ist gleich in den restlichen, konventionell beatmeten Patientengruppen. Am Ende der Operation war der pH-Wert in der Kristalloidbelastung+ATÖR Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zum Ausgangswert. Auch die Laktatkonzentration ist unter ATÖR-Operation

im Vergleich zum Ausgangswert signifikant in den beiden Volumenbelastungsgruppen angestiegen.

### 3.9. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als abhängige Variable während der kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie

**Tabelle 13:** Multiple Regression

	ScVO <sub>2</sub> T1		ScVO <sub>2</sub> T2		ScVO <sub>2</sub> T3		ScVO <sub>2</sub> T4		ScVO <sub>2</sub> T5	
	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P
<b>MAP T1</b>	0,21	0,18	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>HR T1</b>	0,25	0,11	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>Blutverlust</b>	-0,06	0,65	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>Volumen T1</b>	-0,36	0,02	—	—	—	—	—	—	—	—
<b>MAP T2</b>	—	—	0,15	0,35	—	—	—	—	—	—
<b>HR T2</b>	—	—	-0,26	0,11	—	—	—	—	—	—
<b>Blutverlust</b>	—	—	-0,08	0,48	—	—	—	—	—	—
<b>Volumen T2</b>	—	—	-0,24	0,14	—	—	—	—	—	—
<b>MAP T3</b>	—	—	—	—	-0,02	0,92	—	—	—	—
<b>HR T3</b>	—	—	—	—	0,06	0,72	—	—	—	—
<b>Blutverlust</b>	—	—	—	—	-0,18	0,12	—	—	—	—
<b>Volumen T3</b>	—	—	—	—	-0,12	0,50	—	—	—	—
<b>MAP T4</b>	—	—	—	—	—	—	0,16	0,35	—	—
<b>Blutverlust</b>	—	—	—	—	—	—	-0,50	0,01	—	—
<b>HR T4</b>	—	—	—	—	—	—	0,37	0,03	—	—
<b>Volumen T4</b>	—	—	—	—	—	—	-0,12	0,45	—	—
<b>MAP T5</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	0,74	0,47
<b>HR T5</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	0,35	0,13
<b>Blutverlust</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	-0,37	0,07
<b>Volumen T5</b>	—	—	—	—	—	—	—	—	-0,38	0,10

β: standardisierter Koeffizient der multiplen Regression P: Signifikanz ScVO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz T1, T2, T3, T4, T5: intraoperative Stunden 1-5; Alle Werte der Tabelle sind am Ende des jeweiligen intraoperativen Zeitintervalls und Blutverlust am Ende der Operation angenommen

Die multiple Regression zeigt, dass je weniger Volumen die Patienten in der ersten intraoperativen Stunden bekamen, umso höher war ihre zentralvenöse Sauerstoffsättigung. Je weniger Blutverlust und je höher die Herzfrequenz in der vierten intraoperativen Stunde war, desto höher war die zentralvenöse Sauerstoffsättigung in dieser Stunde.

Die Daten hinsichtlich der durchgeführten Operationen und sämtliche anderen graphischen Darstellungen sind im Anhang zu sehen.

#### 4. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Studie war im Rahmen der kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie und intraoperativen Flüssigkeitsrestriktion die kurz- und langfristigen hämodynamischen Effekte zweier verschiedener Volumenbelastungen zu vergleichen. Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die präoperative Volumenbelastung mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen:

- reduzierte den gesamten (präoperativ+intraoperativ) Volumenbedarf an HES 6% 130/0,4 nicht.
- reduzierte unter Kombinationsanästhesie im Rahmen der Volumenbelastung den Bedarf an Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) im Vergleich zur anderen Gruppe nicht.
- gewährleistete im Vergleich zur anderen Therapiegruppe keinen höheren mittleren arteriellen Druck oder eine höhere zentralvenöse Sauerstoffsättigung.
- bot im Vergleich zur anderen Gruppe keinen Vorteil für die intraoperative Gewebepfusion.

Die präoperative Volumenbelastung ausschliesslich mit kristalloiden Lösungen:

- gewährleistete bei nachfolgender intraoperativer Volumenrestriktion und Gabe von Katecholaminen eine ausgeprägte Substitutionseffektivität im Vergleich zur anderen Gruppe.

Intraoperativ wurde in den beiden Gruppen eine restriktive Volumengabe, die sich nach der Urinausscheidung ( $\geq 0,5$  ml/kg Körpergewicht) orientierte, angestrebt.

Es ist bekannt, dass diese geringe Diurese die postoperative Nierenfunktion nicht beeinträchtigt (1, 42, 66). Desweiteren konnte bei Patienten, die sich einer Hemicolektomie unterzogen, ein positiven Einfluss auf die Magenentleerung, die Darmperistaltik sowie ein signifikant verkürzter postoperativer Krankenhausaufenthalte

durch Wasser- ( $\leq 2000$  ml/ 24h) und  $\text{Na}^+$ -Restriktion ( $\leq 77$  mmol/ 24h) erzielt werden (51). In der Studie von Prien et al. reduzierten die Kristalloidinfusionen den kolloid-osmotischen Druck des Plasmas und gingen mit einem erhöhten Risiko eines Darmwandödems einher (67).

Aus diesen Gründen wurden intraoperativ kristalloidale Lösungen nur in begrenztem Umfang infundiert. Die intraoperativen Therapieoptionen waren vorgegeben.

Eine große multizentrische, kontrollierte, randomisierte Studie an 1994 Patienten, die sich verschiedenen allgemeinchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, verglich zwei intraoperative Therapieoptionen mit und ohne Pulmonalarterienkatheter. Die Therapieoptionen waren in beiden Gruppen gleich bis auf die Aufrechterhaltung des HZV und PAOP, die in der Gruppe mit Pulmonalarterienkatheter, von 3,5 bis 4,5 l/min/m<sup>2</sup> bzw. bis 18 mm. Hg gehalten wurde. Mortalität und Morbidität wurden im Krankenhaus, nach 6 und 12 Monaten verglichen. Ausgewertet wurden EKG- und laborchemische Zeichen des Myokardinfarkts. Es ergab sich kein Unterschied in der Mortalität und Morbidität zwischen den Patientengruppen, hingegen war jedoch die Rate an Embolisationen der Arteria pulmonalis in der Gruppe mit dem Pulmonalarterienkatheter signifikant höher (76). Die Studie von Berridge et al. weist darauf hin, dass die ScVO<sub>2</sub> fast genauso präzise wie die SVO<sub>2</sub> das HZV repräsentieren kann (6).

Für die Repräsentation des HZV wurde in unserer Studie die kontinuierliche Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, als komplikationsärmeres Verfahren ausgewählt. In dieser Studie wurden die Volumenbelastungen zunächst unter kontinuierlicher thorakaler Epiduralanästhesie bzw. Kombinationsanästhesie mit folgendem operativen Eingriff und kontinuierlichen Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung verglichen.

Nur einzige Studie (30) verglich o.g. Volumenbelastungen miteinander, jedoch unterschied sich diese Untersuchung deutlich von unserer, denn:

- als Anästhesieverfahren wurde ausschliesslich eine lumbale Epiduralanästhesie gewählt.
- die für die Studie untersuchten Operationen waren Kaiserschnitte, deren Operationsdauer deutlich kürzer als bei abdominellen und thorako-abdominalen Eingriffen war.
- in dieser Studie wurde kein HZV bzw. keine ScVO<sub>2</sub> untersucht.

Aus den Ergebnissen einer volumenkinetischen Analyse bei Spinalanästhesie liess sich ableiten, dass eine bessere hämodynamische Stabilität erreicht werden konnte, wenn isotone kristalloidale Lösungen vor- und kolloidale Lösungen nach der durch die Spinalanästhesie induzierte Sympathikolyse gegeben wurden (28).

#### **4.1. Allgemeine Bewertung**

Die Ursachen für die arterielle Hypotension und ein vermindertes HZV unter Epiduralanästhesie sind die Umverteilung des Blutvolumens aus dem intrathorakalen in das extrathorakale Kompartiment mit nachfolgender Senkung der Vorlast (3) sowie die Vasodilatation aufgrund einer Sympathikolyse zu nennen (57).

Es gibt zwei Möglichkeiten, diesen hämodynamischen Reaktionen entgegenzuwirken: Entweder durch die Erhöhung der Vorlast, des HZV und dadurch auch des arteriellen Blutdruckes oder durch eine Vasokonstriktion einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes und dadurch eine Erhöhung des HZV. Zur Behandlung einer arteriellen Hypotension konnte in einigen klinischen Studien kein präventiven Effekt einer kristalloidalen oder kolloidalen Volumenbelastung unter der LEA (15, 60) oder TEA (61) gezeigt werden, andere Studien wiesen einen vergleichbaren Effekt zwischen kolloidaler Volumenbelastung und Gabe von Katecholaminen unter der TEA (35) nach. Zwei Studien demonstrierten eine Erhöhung der Vorlast unter TEA (87) bzw. des HZV unter LEA (82) durch die Gabe von Katecholaminen ohne gleichzeitige Volumenzufuhr.

Wann liegt eine Hypovolämie vor, die mit Volumengabe therapiert werden sollte? Die Vorlast (zentralvenöser Druck, pulmonalarterieller Verschlussdruck u.s.w.) deutet nur auf das gesamte Blutvolumen im zentralen, intrathorakalen Kompartiment hin und

beschreibt den Begriff Hypovolämie nur teilweise. Kehlet et al. konnte in einer Arbeit zeigen, dass unter TEA (Th5-10) sowohl bei normo- als auch hypotensiven Probanden keine Veränderung des zirkulierenden Plasmavolumens zu beobachten war (35). Nicht alleine die Blutverteilung führt zur Senkung der Vorlast, sondern auch die Vasodilatation (57) mit nachfolgender Volumenansammlung im peripheren Kompartiment. Eine weitere Ursache der Hypovolämie kann unmittelbar nach der Sympathikolyse mit einer Volumenverschiebung vom intravasalen ins extravasale Kompartiment stattfinden, wie es Hahn et al. in einer klinischen Studie bei lumbaler Epiduralanästhesie als Erklärung für die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens unter hypotensiven Bedingungen vermutete (25).

Die Volumenbelastung kann dann zur Erhöhung der Vorlast beitragen, wenn die infundierte Flüssigkeit vorwiegend das zentrale Kompartiment erreicht und sich nicht im peripheren Kompartiment ansammelt, was zur unnötigen oder sogar gefährlichen Hyperhydratation führen könnte.

In unserer Untersuchung reduzierte eine präoperativ durchgeführte Volumenbelastung mit kristalloider und kolloidaler Flüssigkeit den intraoperativen Volumen- und Katecholaminbedarf signifikant. Im welchen Rahmen die intraoperative Volumensubstitution expansionsfähiger unter der TEA war, zeigte der Hämatokrit am Ende des operativen Eingriffes. Bei gleicher Hämoglobinkonzentration war der Hämatokritwert in der Kristalloidbelastungs-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastungs-Gruppe. Das bedeutet, dass unter TEA die Flüssigkeitssubstitution vor allem bei hypotensiven Patienten expansionsfähiger war. Dieses Ergebnis stimmte mit dem von Hahn et al. unter LEA überein (15, 26, 27). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Blutviskosität mehr sicher durch die vorwiegende intraoperative Volumengabe erniedrigt werden kann, was für die Erhöhung der Vorlast wichtig ist (40).

Für die Gewebeoxygenierung ist von Bedeutung, in welchem Umfang die TEA auf den Gasaustausch unter seitengetrennter Beatmung wirkte. Dazu müssen viele Umstände berücksichtigt werden. Die Ventilations-/ Perfusions Verhältnisse unterscheiden sich

wesentlich zwischen Seiten- und Rückenlagerung des Patienten, zwischen intrapulmonalen und extrapulmonalen Eingriffen sowie, ob ausgeprägte pulmonale Vorerkrankungen vorliegen oder nicht (101). Es gibt keine Studie, die die Auswirkung der Kombinationsanästhesie auf den Gasaustausch bei abdomino-thorakaler Ösophagusresektion untersuchte. Zwei klinische Studien untersuchten solche Auswirkung jedoch für die intrapulmonale Eingriffe (20, 98, s.u).

Der wichtigste Mechanismus, der den Organismus gegen arterielle Hypoxämie während einer seitengetrenten Beatmung schützt, ist die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (101). Dieser von von Euler und Liljestrand beschriebene Mechanismus tritt als Vasokonstriktion in nicht belüfteten Lungenabschnitten auf und verteilt das Blut somit in besser belüftete Lungenareale (101). Die TEA kann diesen Mechanismus bzw. den Gasastausch durch die Sympathikolyse beeinträchtigen.

In der experimentellen Studie bei Hunden beobachteten Ishibe et al. keinen Einfluß der TEA auf die Druck-Fluss-Kurve nach dem Auftreten einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (39). Ohne chirurgischen Stimulus und selbst nach Zunahme der Hypoxämie, hatte die TEA keine Auswirkung auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (39). Diese Bedingungen können auch bei der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion angetroffen werden. Klinische Studien bei lungen-chirurgischen Eingriffen liefern keine einheitliche Ergebnisse (20, 98).

Im Vergleich zur Allgemeinanästhesie mit Propofol, beobachteten Garutti et al. (20) eine erhöhte Shunt-Fraktion und einen niedrigen  $\text{PaO}_2$  während der Kombinationsanästhesie (Th 6-8), von Dossow et al. (98) hingegen zeigten eine vergleichbare Shunt-Fraktion sowie höhere  $\text{PaO}_2$  Werte. In der letzten Studie wurde zur Abschätzung des Einflusses des HZV und des pulmonalarteriellen Verschußdruckes auf die Shunt-Fraktion ein pulmonalarterieller Katheter verwendet (98). Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang des HZV mit der Shunt-Fraktion. Die Diskrepanz mit der Studie von Garutti et al. (20) erklären von Dossow et al. damit, dass in dessen Studie zur Therapie der arteriellen Hypotension Ephedrin nur unter der Kombinationsanästhesie verwendet wurde. Ephedrin als  $\alpha$ - und  $\beta$ -

Adrenorezeptoragonist könnte das HZV und damit die Shunt-Fraktion erhöhen. In unserer Untersuchung wurde in den beiden Gruppen ausschließlich nur Noradrenalin verwendet und auf Akrinor wegen seines positiven Einflusses auf das HZV (59), verzichtet.

Physiologischerweise unterliegt die Lunge unter normoxischen Bedingungen vorwiegend einer Regulation über  $\alpha_1$ - Adrenorezeptoren, in der Hypoxie hingegen über  $\beta_2$ -Adreno-rezeptoren (52, 64). Auf die verschiedenen Katecholamine reagieren hypoxische und normoxische Lungenareale daher unterschiedlich. In der normoxischen Lunge tritt durch Adrenalin und Noradrenalin eine Gefäßkonstriktion auf (52), in der Lunge unter hypoxischen Bedingungen hingegen zeigte sich entweder keine Reaktion oder eine Vasodilatation (64). Die Ursache dafür ist unklar, aber vermutlich findet in der Lunge unter Hypoxie ein schnellerer Abbau der Katecholamine wegen der lokalen Azidose statt (64).  $\beta$ -Adrenoblocker verstärken die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (52), unter TEA jedoch wurde eine solche Verstärkung nicht beobachtet (11).

In einer Studie an Lämmern wirkte Noradrenalin nach dem Einsatz eines  $\beta$ -Adrenoblockers auf die hypoxische Lunge nicht mehr vasodilatatorisch, sondern vasokonstriktorisch (52), was zur Reduktion der Shunt-Fraktion beitragen könnte. Es gibt keine Studie, die diese Effekte unter der TEA geprüft hat. In unserer Studie waren alle Patienten, die sich einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion unterzogen, mit  $\beta$ -Adrenoblocker prämediziert. Bei diesen Patienten war der Anstieg der Laktatkonzentration bzw. der pH-Abfall zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Nur ein Patient wurde wegen einer bedrohlichen arteriellen Hypoxämie und metabolischen Azidose von der Untersuchung ausgeschlossen. Unsere Ergebnisse bedürfen weitere Untersuchungen, aber es ist wahrscheinlich, dass die Verwendung von Noradrenalin zur Therapie der arteriellen Hypotension während der kontinuierlichen thorakalen – bzw. Kombinationsanästhesie bei abdomino-thorakaler Ösophagusresektion nicht zur Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches beitragen.

Klinische Studien empfehlen für intrathorakale Eingriffe eine restriktive Volumensubstitution (2, 41, 65). Diese retrospektiven Studien zeigten, dass eine intraoperative Volumenbelastung  $> 2000$  ml/h (2) und tägliche Volumensubstitution  $> 67$  ml/kg Körpergewicht (65) mit einem erhöhtem Risiko einer Ausbildung eines Lungenödems einhergeht. In unserer Studie wurde diese Grenze (67 ml/kg Körpergewicht) von vier Patienten (10 %) überschritten, drei (7,5 %) davon waren aus der Kristalloidbelastungsgruppe. Nach unserem Flüssigkeits-Schema aber, näherten sich Patienten ab 70 kg Körpergewicht in der präoperativen Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastungs-Gruppe (25 ml/kg Körpergewicht/h) der o.g. „2000 ml-Grenze“, ab 80 kg Körpergewicht wurde diese Grenze bereits überschritten.

#### **4.2. Kurzfristige hämodynamische Effekte**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der ScVO<sub>2</sub> und des mittleren arteriellen Druckes am Ende der Volumenbelastung und der verwendeten Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) Menge zwischen beiden Volumenbelastungs-Gruppen, was für die bevorzugte Behandlung durch Katecholamine spricht. Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) wurde in den beiden Gruppen ausschließlich nur in der zweiten Hälfte der Volumenbelastung verwendet.

Obwohl in der ersten Hälfte die Einleitungs-dosis des Lokalanästhetikums durch den Epiduralkatheter gegeben wurde, wurde kein Abfall des MAP unter 60 mm. Hg beobachtet. Der Abfall des MAP war ausgeprägter nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie. Im Vergleich zu den wachen Patienten, die volatile Anästhetika die von Barorezeptoren gesteuerten Reflexe unterdrücken (16, 75) und somit die Hämodynamik im Rahmen der Kombinationsanästhesie stärker beeinträchtigen (18, 94).

Die Gründe für den fehlenden Unterschied in der ScVO<sub>2</sub> am Ende der Volumenbelastung zwischen beiden Gruppen sind vielfältig. Nach der Hämodilution ist die Sauerstofftransportkapazität des arteriellen Blutes erniedrigt und das Sauerstoffangebot durch das erhöhte HZV kompensiert. Eine fehlende Erhöhung des HZV führt zur Erhöhung der O<sub>2</sub>-Extraktion, was eine Erniedrigung der ScVO<sub>2</sub> zur Folge

hat (40). Dieses Ergebnis verdeutlicht einerseits, dass unter der TEA die Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung ein ausreichendes, aber nicht signifikant höheres HZV im Vergleich zur Belastung mit kristalloiden Flüssigkeiten gewährleistete, andererseits lässt sich vermuten, dass die Hämodilution nach der Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung nicht so ausgeprägt ist, um die ScVO<sub>2</sub> zu erniedrigen. Unter laufender Volumengabe könnte das Zeitfenster von 30 Minuten vermutlich zu kurz sein, um eine vorteilhafte hämodynamisch relevante Reaktion durch HES 6% 130/0,4 zu erzielen. Der weitere Ablauf des Versuches zeigte, dass die ScVO<sub>2</sub> in der ersten intraoperativen Stunde zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich war.

Die Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung reduzierte für die erste intraoperative Stunde den Bedarf an Katecholaminen. Das zeigte, dass die Patienten nach der Kristalloidbelastung einen niedrigeren arteriellen Blutdruck aufwiesen, das HZV und der MAP aber gleich erfolgreich mit Volumengabe und Katecholaminen zu behandeln waren. Bezüglich des MAP-s, das stimmt mit den Ergebnissen von Kehlet et al. bei gesunden Probanden unter TEA überein (35).

Nur vier (20%) Patienten hatten unmittelbar nach der Kristalloidbelastung eine Diurese von weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht. Wahrscheinlich konnte das präoperative Wasserdefizit mit der Gabe kristalloider Lösung in der Dosis von 15 ml/kg Körpergewicht adäquat ausgeglichen werden.

Die Untersuchung mit Hilfe der multiplen Regression zeigte, dass in der ersten intraoperativen Stunde für die Aufrechterhaltung der ScVO<sub>2</sub> bzw. des Herzzeitvolumens nicht der MAP oder Herzfrequenz, sondern die stündliche Volumengabe grosse Bedeutung hat. Je weniger Volumen die Patienten nach der Volumenbelastung in der ersten intraoperativen Stunde bekamen, desto höher war die ScVO<sub>2</sub>. Die präoperative Volumenbelastung mit kristalloid-/kolloidalen Flüssigkeiten hat aber, die stündliche Volumengabe in der ersten intraoperativen Stunde nicht reduziert.

Die ethische Frage ist, ob eine Volumenbelastung durchgeführt werden sollte und damit z.B. die Gefahr eines interstitiellen Ödems erhöht werden könnte, besonders

dann, wenn aufgrund des intraoperativ unauffälligen Verlaufes (z.B. geringer Blutverlust) keine Notwendigkeit dafür besteht und zudem mit einem restriktiven intraoperativen Volumenmanagement und der Gabe von Katecholaminen gleiche hämodynamische Effekte erreicht werden können, wie es unsere Studie demonstrierte. In der Studie von Murray et al. wurde im Vergleich zu unserer Studie, eine doppelt so große Volumenbelastung mit kristalloiden Lösungen und eine fast eineinhalbfache Volumenbelastung mit HES-Lösung durchgeführt (60). Die Autoren stellten keinen Unterschied in den Hämatokrit-Werten beider Gruppen fest. Das Prinzip der präoperativen Volumenbelastung - „je mehr, desto besser“ – scheint also keine bessere Substitutionseffektivität zu gewährleisten (10). In einer experimentellen Studie untersuchten Svensen et al. hämodynamische Effekte kristalloidaler Volumenbelastungen 20 ml/kg, 50 ml/kg und 100 ml/kg über 20 Minuten. Am Ende der Volumenbelastung war der mittlere arterielle Druck zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (91). In einer klinischen Studie von Nishimura et al. war nach thorakaler Epiduralanästhesie und nach Volumenbelastung mit kolloidalen Lösungen der systemvaskuläre Widerstand weiterhin erniedrigt (61), so dass die Notwendigkeit kolloidaler Lösungen zur Prävention der arteriellen Hypotension in Frage gestellt werden kann. In einer Studie von Hahn zur lumbalen Epiduralanästhesie folgte der Hämodilution durch die Belastung mit kristalloiden Lösungen (15ml/kg Körpergewicht/h) die arterielle Hypotension und nicht die Normotension (15), was für die Stabilisation des MAP-s, ein wesentliches Argument gegen eine kristalloidale Volumenbelastung darstellt. Die Reduktion der funktionellen Residualkapazität der Lunge in gesunden Probanden wurde nach der Infusion der Ringer-Laktat Lösung 40 ml/kg über 3 Stunden (ca. 13 ml/kg Körpergewicht/h) festgestellt (37).

### **4.3. Langfristige hämodynamische Effekte**

In unserer Studie war der MAP in der zweiten und dritten intraoperativen Stunden nach Kristalloidbelastung signifikant höher. Das heisst nicht, dass in der Gruppe der Kristalloid-/Kolloidbelastung kein ausreichender MAP gewährleistet war, ganz im Gegenteil, denn in der Kristalloidbelastungsgruppe benötigten die Patienten mehr Noradrenalin in der zweiten und dritten Stunde. Die Patientenzahl, aber, die das Noradrenalin in der dritten und vierten Stunden bekam, war fast gleich. Ab der dritten

intraoperativen Stunde war sowohl die Patientenzahl, die Cafedrin/ Theoadrenalin (Akrinor<sup>®</sup>) bekamen als auch die Akrinor<sup>®</sup>-Dosis höher in der Kristalloid-/Kolloidbelastungsgruppe. In der Kristalloidbelastungsgruppe war die stündliche Volumengabe nur in der vierten intraoperativen Stunde höher. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass für die Aufrechterhaltung des MAP in der späteren intraoperativen Phase Katecholamine besser geeignet erscheinen als eine Volumengabe.

Die ausgeprägte, statistisch jedoch nicht signifikante Diskrepanz in der ScVO<sub>2</sub> besteht für die dritte und teilweise für die vierte intraoperative Stunde. Für die späteren intraoperativen Zeiten wurde nur in der vierten Stunde eine signifikante Abhängigkeit der ScVO<sub>2</sub> vom Blutverlust und der Herzfrequenz festgestellt. Diese zweifache Abhängigkeit ist keine Überraschung, weil unmittelbar nach dem eingetretenen Blutverlust die Aufrechterhaltung des HZV bzw. der ScVO<sub>2</sub> durch eine rasche kompensatorische Reaktion, durch den Anstieg der Herzfrequenz gewährleistet wurde (70), was auch in unserer Studie bestätigt wurde. Ab der zweiten intraoperativen Stunde hatte der MAP und die stündliche Volumengabe für die ScVO<sub>2</sub> keine Bedeutung. Die präoperative Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung wäre zu empfehlen, wenn sie den intraoperativen Blutverlust reduzieren könnte, unsere Studie konnte das aber nicht bestätigen. Im Vergleich zur präoperativen Belastung mit kristalloiden Flüssigkeiten schützt die Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung nicht vor einem Abfall der ScVO<sub>2</sub> und des zentralvenösen Drucks. Bezüglich der drei wichtigsten hämodynamischen Parameter - ScVO<sub>2</sub>, ZVD und MAP - schützt die Kristalloid-/Kolloidvolumenbelastung nur vorübergehend vor einer hochdosierten Noradrenalingabe.

Auf den Hämatokrit-Wert wirkt die Kolloidbelastung mit und ohne TEA unterschiedlich: Ohne Epiduralanästhesie erniedrigt die Kolloidbelastung vor allem den Hämatokrit des zentralen Kompartiments (gemessen in der A. radialis) (69), mit TEA des zentralen (A. femoralis 96) und peripheren (periphervenöses Blut) Kompartiments (35). Der letztgenannte Mechanismus spielt zusammen mit der analgetischen Komponente eine bedeutende Rolle für die Verbesserung der Gewebeoxygenation unter TEA (44, 94). Dazu trägt auch die HES-Lösung 6% 130/0,4 bei (49). Der kritische Hämatokrit des kapillären Blutes, bei Abhängigkeit des O<sub>2</sub>-Bedarf vom HZV, liegt bei

15% (29, 31). Obwohl die Hämodilution und Erhöhung des Blutvolumens mit einer Zunahme des HZV einhergeht (40), kann es trotzdem weiterhin beeinträchtigt werden, wenn der Hämatokrit des arteriellen Blutes den Sauerstoffbedarf des Herzens nicht mehr abdecken kann. Besonders gefährlich ist eine solche Hämodilution bei älteren morbidem Patienten (84). Allgemein akzeptiert ist ein kritischer Hämatokrit-Wert des arteriellen Blutes zwischen 30-33% (21, 103).

Aus dem Gesagten ergibt sich, dass die Volumensubstitution unter TEA den Hämatokrit erniedrigt, gleichzeitig das HZV erhöht und die Gewebeoxygenierung verbessert. Ab einem gewissen Punkt kann jedoch die Gewebeoxygenierung nicht mehr durch Volumengabe verbessert werden (95, 96) und beinhaltet dann sogar die Gefahr des Herzversagens und anderer unerwünschten Nebenwirkungen, wie z. B. Gerinnungsstörungen (78), Verschlechterung der Lungenfunktion (37), einer Ausbildung eines interstitiellen- (85) oder Lungenödems (2) durch Überlastung.

Zusammengefasst legen unsere Ergebnisse für die Prävention der arteriellen Hypotension und Aufrechterhaltung des HZV unter der thorakalen Epiduralanästhesie (Th 6-10) nahe, keine bzw. nur eine möglichst geringe präoperative Volumengabe mit kristalloiden Flüssigkeiten durchzuführen. Der Grund für die geringe Volumengabe ist weniger die hämodynamische Stabilisation durch das substituierte Volumen, sondern der Ausgleich des präoperativen Wasserdefizites. Damit wird auch die Gefahr von Nebenwirkungen vermindert. Zur Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse sollten nach unseren Ergebnissen bevorzugt Katecholamine verwendet werden.

## 5. Anhang

**Tabelle 16:** Dynamik der intraoperativen Verwendung des Noradrenalins (Arterenol®)

Verwendung von Noradrenalin in Patientengruppen→	Kristalloid- /Kolloidbelastung				Kristalloidbelastung			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Zeitraum→								
↓ <b>Nach Operation/Gesamt</b> →	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>7</b>
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	—	+	+	—	+	+	+	+
	—	+	+	+	+	+	+	+
	—	+	+	+	—	+	+	+
	—	+	+	+	—	+	+	+
	—	+	+	+	—	+	+	+
	—	—	+	+	—	+	+	—
	—	—	—	—	—	+	+	—
	—	—	—	—	—	—	+	+
Elektiver aortobifemoraler Bypass	—	—	+	+	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
Pankreatodoudenogastrektomie	—	+	+	—	+	+	+	+
	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
Gastrektomie	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
Erweiterte Hemicolektomie	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
Gallengangsrekonstruktion	—	—	—	—	—	—	—	—

**Tabelle 17:** Verwendung von Noradrenalin für die durchgeführten Operationen

Variable→	Noradren. verwendet				Noradren. nicht verwendet			
	Krist./Koll		Kristallb.		Krist./Koll		Kristalloidb.	
Patientengruppen→	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl und Prozent→	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>9</b>	<b>45%</b>	<b>12</b>	<b>60%</b>	<b>11</b>	<b>55%</b>
↓ <b>Nach Operation/Gesamt</b> →	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>9</b>	<b>45%</b>	<b>12</b>	<b>60%</b>	<b>11</b>	<b>55%</b>
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	6	66,7%	8	88,8%	3	33,3%	1	11,1%
Elektiver aortobifemoraler Bypass	1	50%	—	—	1	50%	0	0%
Pankreatodoudenogastrektomie	1	25%	1	25%	3	75%	3	75%
Gastrektomie	—	—	—	—	0	0%	0	0%
Erweiterte Hemicolektomie	—	—	—	—	0	0%	0	0%
Gallengangsrekonstruktion	—	—	—	—	0	0%	0	0%

**Tabelle 18:** Dynamik der intraoperativen Verwendung von Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor®)

Verwendung von Akrinor® in Patientengruppen→	Krist/Koll. n=12 (60%)				Kristalloidb. n=20 (100%)			
Zeitraum→	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
↓Nach Operation/Gesamt→	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
Abdominothorakale Ösophagusresektion	+	—	—	+	+	—	—	—
	+	—	—	—	+	—	—	—
	+	—	—	—	+	—	—	—
	+	—	—	—	+	—	—	—
	+	—	—	—	+	—	—	—
	+	+	—	—	+	—	—	—
	—	+	+	+	+	—	—	—
	—	—	—	—	—	+	—	—
Elektiver aortobifemoraler Bypass	—	+	—	—	—	+	+	—
	—	—	—	—	—	—	+	—
Pankreatodoudenogastrektomie	+	—	—	+	+	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	+	+
	—	+	+	+	—	+	+	—
Gastrektomie	—	—	—	—	—	+	—	—
	+	+	+	+	+	—	—	—
Erweiterte Hemicolektomie	—	—	—	—	—	+	—	+
	—	—	—	—	—	+	—	+
Gallengangsrekonstruktion	—	—	—	—	+	—	—	+

**Tabelle 19:** Verwendung von Cafedrin/Theoadrenalin (Akrinor®) für die durchgeführten Operationen

Variable→	Akrinor® verwendet				Akrinor® nicht verwendet			
	Krist/Koll		Kristalloidb		Krist/Koll		Kristalloidb	
Patientengruppen→	n	%	n	%	n	%	n	%
↓Nach Operation/Gesamt→	<b>12</b>	<b>60%</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	7	77,8%	9	100%	2	22,2%	—	—
Elektiver aortobifemoraler Bypass	1	50%	2	100%	1	50%	—	—
Pankreatodoudenogastrektomie	3	75%	4	100%	1	25%	—	—
Gastrektomie	1	25%	2	100%	1	50%	—	—
Erweiterte Hemicolektomie	—	—	2	100%	2	100%	—	—
Gallengangsrekonstruktion	—	—	1	100%	1	100%	—	—

**Tabelle 20:** Dynamik der intraoperativen HES 6% 130/0,4 Infusion

Intraoperative Indikationen für HES 6% 130/0,4 Infusion	Kristalloidbelastung						Krist./Kolloid.-Belastung				
	Intraoperative Stunden						Intraoperative Stunden				
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T1	T2	T3	T4	T5
Urin $\leq$ 0,5 ml/kg/St.*	4	5	7	11	1	2	—	—	7	8	1
ZVD <6 cm. H2O	1	—	2	1	—	—	—	—	2	1	—
ScVO <sub>2</sub> < 65%	—	—	5	4	—	—	—	—	5	3	—
Noradr. $\geq$ 0,1 $\mu$ g/kg/min	—	1	3	2	—	—	—	—	2	1	—
Akr® $\geq$ 200/10 mg/mg/St*	4	5	—	—	—	—	—	5	3	—	3
Gesamt	9	11	17	18	1	2	—	5	19	13	4

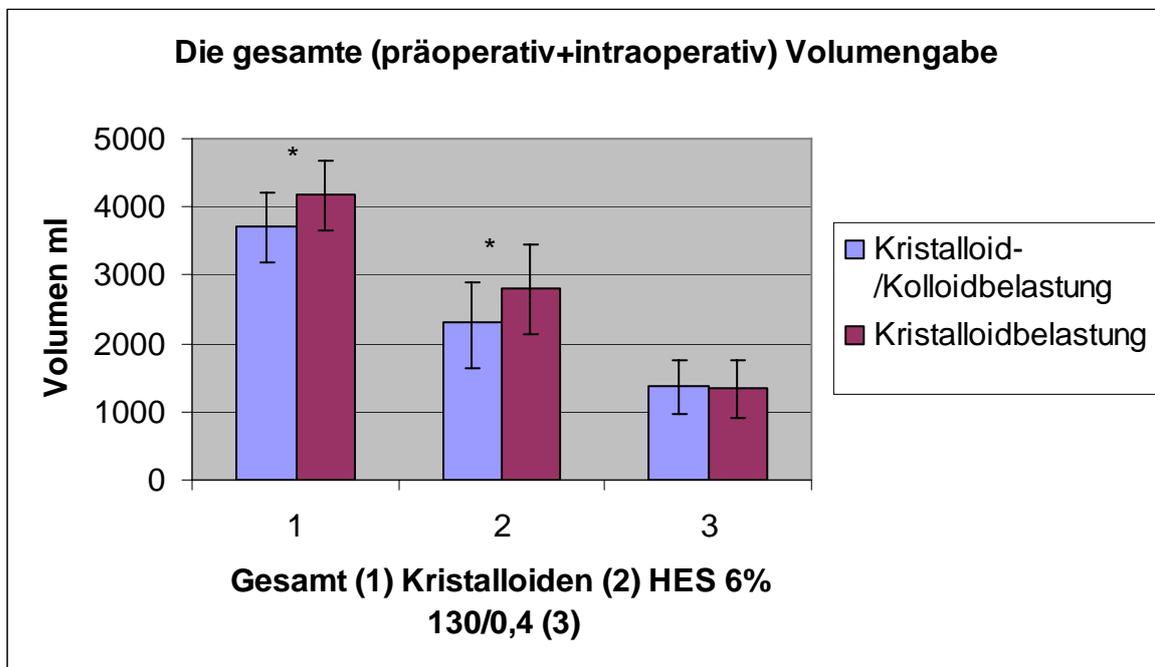
**Anmerkung**

\*Bei diesen Indikationen sind die Ergebnisse der abgelaufenen Stunde berücksichtigt, bei anderen – die Ergebnisse der laufenden Stunde

**Tabelle 21:** Das gesamte (präoperativ+intraoperativ) infundierte HES 6% 130/0,4 (Voluven®) für die durchgeführten Eingriffe

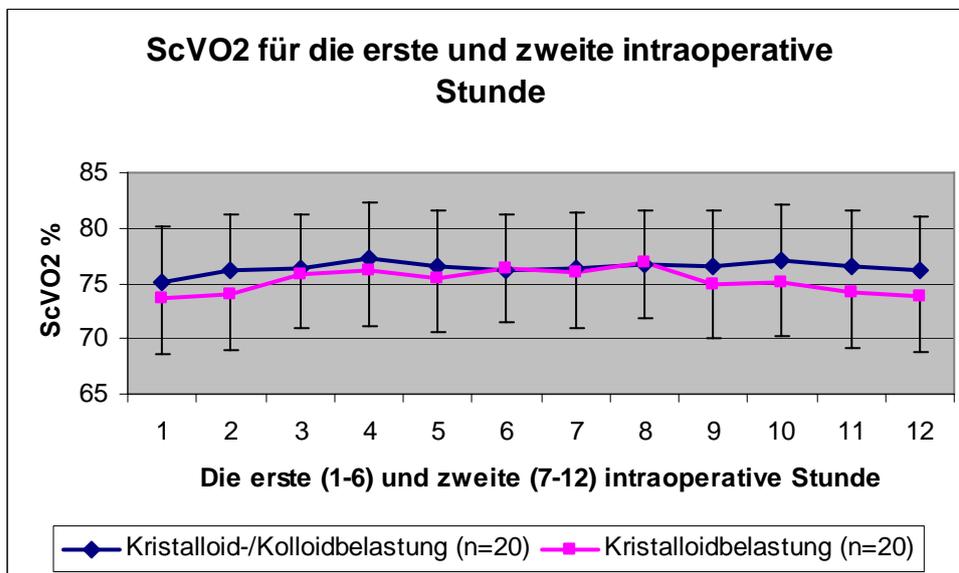
Eingriff	Kristalloid- Kolloidbelastung		Kristalloidbelastung	
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	1389 $\pm$ 412	n=9	1425 $\pm$ 443	n=9
Pankreatodoudenogastrektomie	1341 $\pm$ 426	n=4	1285 $\pm$ 438	n=4
Elektiver aortobifemoraler Bypass	1400 $\pm$ 400	n=2	1350 $\pm$ 350	n=2
Gastrektomie	1150 $\pm$ 150	n=2	950 $\pm$ 50	n=2
Erweiterte Hemicolektomie	1150 $\pm$ 150	n=2	900 $\pm$ 100	n=2
Gallengangsrekonstruktion	900	n=1	800	n=1

Abbildung 1



\* Signifikant zwischen Gruppen

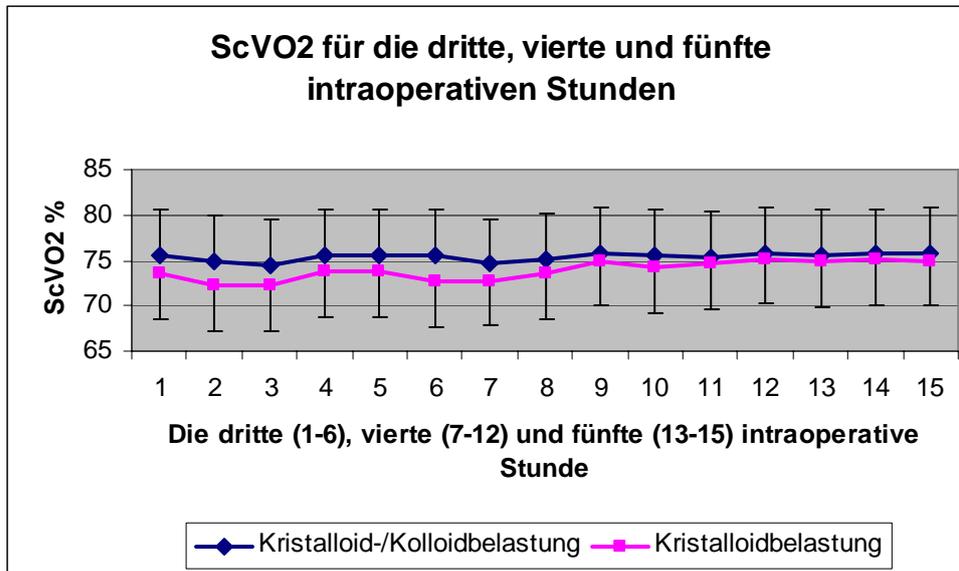
Graphik 1



In der Graphik sind Mittelwerte des jeweiligen 10 minütigen Intervalle in jeder Gruppe eingetragen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf.

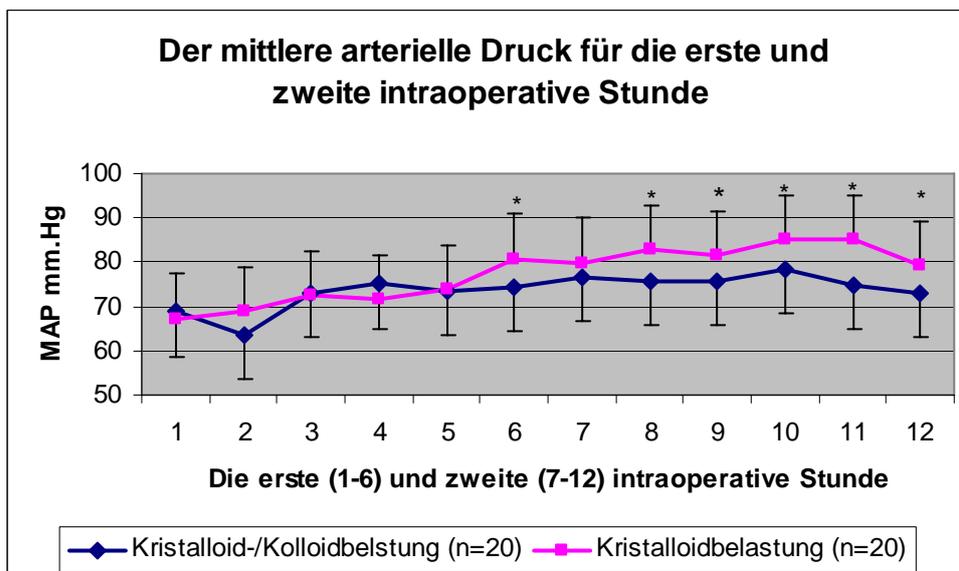
**Graphik 2**



In der Graphik sind die Mittelwerte der jeweiligen 10 minütigen Intervalle in jeder Gruppe eingetragen. Anzahl von Patienten (n) variiert je nach der Operationsdauer

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf

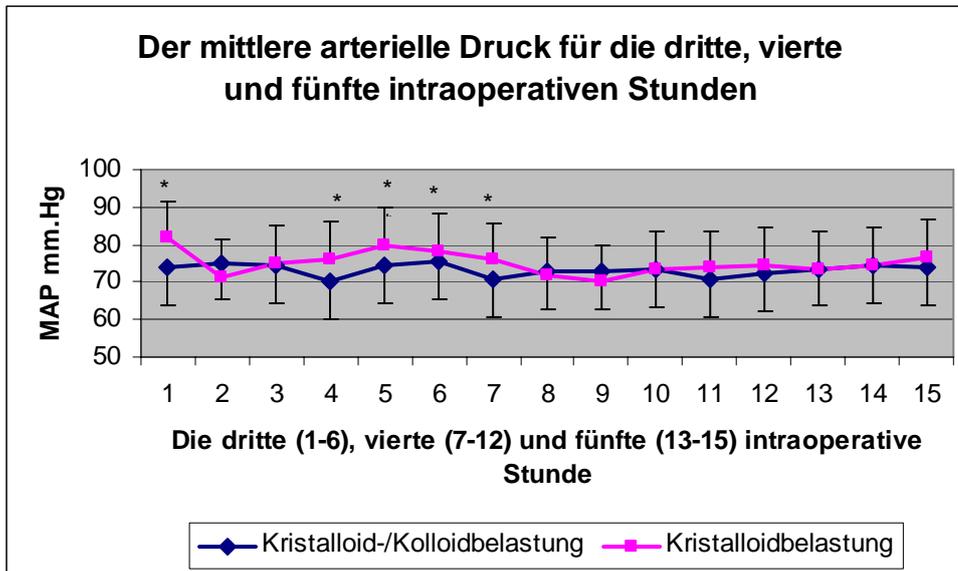
**Graphik 3**



In der Graphik sind die Mittelwerte der jeweiligen 10 minütigen Intervalle in jeder Gruppe eingetragen

\* Signifikant

Graphik 4



In der Graphik sind die Mittelwerte der jeweiligen 10 minütigen Intervalle in jeder Gruppe eingetragen. Anzahl von Patienten (n) variiert je nach der Operationsdauer \* Signifikant

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alpert R, Roizen M, Hamilton W et al. (1984) Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patient undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 95: 707-711
2. Arieff AI (1999) Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 115: 1371-1377
3. Arndt JO, Hock A, Stanton-Hicks M, Stuhmeier KD (1985) Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine humans. *Anesthesiology* 63: 616-623
4. Baron JF, Coriat P, Mundler O, Fauchter M, Bousseau D, Viaris K (1987) Left ventricular global and regional function during lumbal epidural anesthesia in patients with and without angina pectoris: Influence of volume load. *Anesthesiology* 66: 621-627
5. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Hartlage MG, Wirtz S et al. (2003) Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch. Surg.* 138: 1283-1290
6. Berridge JC (1992) Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. *Br. J. Anesth.* 69: 409-412
7. Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgro F (2000) Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* 14: 264-268
8. Boldt J (2004) *Volume Replacement*, UNI-MED Verlag, Bremen Germany S 48-49
9. Bonica JJ, Berges PU, Morikawa K (1970) Circulatory effects of epidural Block: Effects of level of analgesia and dose of lidocaine. *Anesthesiology* 33: 619-626
10. Brauer L, Svensen C, Hahn R, Kilicurgay S, Kramer G, Prough D (2002) Influence of rate and volume of infusion on the kinetics of 0,9% saline and 7,5%/6,0% dextran 70 in sheep. *Anesth. Analg.* 95: 1547-1556
11. Brimouille S, Vachier JL, Brichant JF et al. (1997) Sympathetic modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in intact dogs. *Cardiovasc. Res.* 34: 384-392

12. Brodner G, Meißner A, Rolf N, Van Aken H (1997) Die thorakale Epiduralanästhesie – mehr als Anästhesieverfahren. *Der Anästhesist* 46: 751-762
13. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C (2002) Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 57: 845-849
14. Drobin D, Hahn RG (2002) Kinetics of isotonic and hypertonic plasma volume expanders. *Anesthesiology* 96: 1371-1380
15. Drobin D, Hahn RG (1996) Time course of increased haemodilution in hypotension by extradural anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 77: 223-226
16. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M (1995) Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth. Analg.* 81: S11-22
17. Freise H, Anthonsen S, Fischer L, Van Aken H, Sielenkämper A (2005) Continuous thoracic epidural anesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesth. Analg.* 100: 255-262
18. Funayama T, Aida S, Matsukawa T, Okada K, Kumazawa T (2003) Systemic but not pulmonary, hemodynamics are depressed during combined high thoraco-cervical epidural and general anesthesia in dogs. *Canad. J. Anesth.* 50: 454-459
19. Gan T, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson K et al. (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduce of hospital stay after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 97: 280-285
20. Garutti I, Quintana B, Olmedilla L, Cruz A, Barranco M, de Lucas EG (1999) Arterial oxygenation during one-lung ventilation: Combined versus general anesthesia. *Anesth. Analg.* 88: 494-499
21. Goodnough LT, Bach RG (2001) Anemia, Transfusion and mortality. *New Engl. J. Med.* 345: 1272-1274
22. Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M (2002) Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br. J. Anaesth.* 89: 446-451
23. Guyton AC, Hall JE (1996) The regulation of the circulatory system and rapid control of arterial pressure In: Guyton AC (Hrsg) *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, WB Saunders. 9 Aufl. S 209-220
24. Hahn R, Drobin D, Stahle L (1997) Volume kinetics of ringer's solution in female volunteers. *Br. J. Anaesth.* 78: 144-148

25. Hahn RG (1993) Blood volume at the onset of hypotension during transurethral resections of the prostate performed under epidural anaesthesia. *Eur. J. Anaesth.* 10: 219-225
26. Hahn RG (1992) Haemoglobin dilution from epidural-induced hypotension with and without fluid loading. *Acta Anaesth. Scand.* 36: 241- 244
27. Hahn RG (1993) Increased haemodilution in hypotension induced by epidural anaesthesia. *Acta Anaesth. Scand* 37: 357-360
28. Hahn RG, Resby M (1998) Volume kinetics of ringer's solution and dextran 3% during induction of spinal anaesthesia for caesarean section. *Can. J. Anaesth.* 45: 443-451
29. Haisjackl M, Luz G, Sparr H (1997) The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosal tissue oxygenation in pigs. *Anesth. Analg.* 538-544
30. Hallworth D, Jellicoe JA, Wilkes RG (1982) Hypotension during epidural anaesthesia for caesarean section. A comparison of intravenous loading with crystalloid and colloid solutions. *Anaesthesia* 37: 53-56
31. Hansen ES, Gellet S, Kirkegård L et al. (1989) Tissue oxygen tension in random pattern skin flaps during normovolemic hemodilution *J. Surg. Res.* 47: 255-63
32. Hasenbos M, Liem T, Kerckamp H, Gielen M (1988) The influence of high thoracic epidural analgesia on the cardiovascular system. *Acta Anaesth. Belg.* 39: 49-54
33. Hogan Q, Stekiel T, Stadnicka A, Bosnjak Z, Kampine J (1995) Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 83: 604-610
34. Hogan QH, Stadnika A, Stekel TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP (1994) Mechanism of mesenteric venodilatation after epidural lidocaine in rabbits. *Anesthesiology* 81: 939-945
35. Holte K, Foss N, Svensen C, Lund C, Madsen J, Kehlet H (2004) Epidural anesthesia, hypotension and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 100: 281-286
36. Holte K, Kehlet H (2002) Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesth. Scand.* 46: 1089-1093

37. Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003) Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth. Analg.* 96: 1504-1509
38. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002) Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br. J. Anaesth.* 89: 622-632
39. Ishibe Y, Shiokawa Y, Umeda T et al. (1996) The effects of thoracic epidural anesthesia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: An analysis of the pressure-flow curve. *Anesth. Analg.* 82: 1049-1055
40. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn D (2003) Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations and clinical use. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* 17: 747-754
41. Jordan S, Mitchel JA, Quinlan GJ, Goldstraw P, Evans TW (2000) The pathogenesis of lung injury following pulmonary resection. *Eur. Respir. J.* 15: 790-799
42. Joseph MN, Robert TW, Hugh WA, Donald EL (2003) Near-total esophagectomy: the influence of standartized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg. Anesth. Pain Medic.* 28: 328-334
43. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron J (2002) The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethylstarch 130/0,4 6% in the mild to the severe renal impairment. *Anesth. Analg.* 95: 544-551
44. Kabon B, Fleischmann E, Treschan T, Taguchi A, Kapral S, Kurz A (2003) Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 97: 1812-1817
45. Kadoi Y, Fujita N (2003) Increased mean arterial pressure improves jugular venous oxygen saturation in patients with and without pre-existing stroke during normothermic cardiopulmonary bypass. *J. Clin. Anesth.* 15: 339-344
46. Kirnö K, Friberg P, Grzegorzyc A, Milocco I, Ricksten SE, Lundin S (1994) Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth. Analg.* 79: 1075-1081
47. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M et al. (1990) Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during

stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 71: 625-630

48. Kowalenko T, Ander D, Hitchcock R et al. (1994) Continuous central venous oxygen saturation monitoring during the resuscitation of suspected hemorrhagic shock. *Acad. Emerg. Med* 1: A 69-75
49. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001) Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 93: 405-409
50. Legendre C, Thevel E, Page B et al. (1993) Hydroxyethylstarch and osmotic nephrosis like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 342: 248-249
51. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC et al. (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1812 -1818
52. Lock JE, Olley PM, Coceani F (1981) Enhanced  $\beta$ -adrenergic-receptor responsiveness in hypoxic neonatal pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 240: H697-703
53. Marino PL (2002) Die Gewebeoxygenierung. In: Marino PL (Hrsg) *Das praktische Intensivmedizin*, Deutsche Bearbeitung von K. Taeger. Urban&Fischer Verlag, München. 3 Aufl. S131-141
54. Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R, Novak I (2004) Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema. *Acta Anaesth. Scand.* 48: 69-73
55. Meissner A, Weber TP, Van Aken H, Rolf N (1999) Limited upper thoracic epidural block and splanchnic perfusion in dogs. *Anesth. Analg.* 89: 1378-1385
56. Mizock BA, Falk JL (1992) Lactat acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20: 80-93
57. McCrae AF, Wildsmith TA (1993) Prevention and treatment of hypotension during central neural block. *Br. J. Anaesth.* 70: 672-680
58. Moss J, Glick D (2005) The autonomic nervous system In: Miller R.D (Hrsg) *Anesthesia*. Churchill Livingstone, Philadelphia. 6 Aufl. S 617-679

59. Müller H, Brähler A, Börner U, Boldt J, Stoyanow M, Hempelmann G (1985) Häodynamische Veränderungen nach der Bolusgabe verschiedener Vasopressiva zur Blutdruckstabilisierung bei Periduralanästhesie. *Reg. Anaesth.* 8: 43-49
60. Murray A.M, Morgan M, Whitwam JG (1989) Crystalloid versus colloid circulatory preload for epidural caesarean section. *Anaesthesia* 44: 463-466
61. Nishimura N, Kajimoto Y, Kabe T, Sakamoto A (1985) The effects of volume loading during epidural anaesthesia. *Resuscitation* 13: 31-39
62. Oczenski W, Werba A, Andel H (2001) Sauerstofftransport im Blut. In: *Atmen- Atemhilfen.*, Blackwell-Sciences, Wien. 5 Aufl. S 70-79
63. Ottesen S (1978) The influence of thoracic epidural analgesia on the circulation at rest and during physical exercise in man. *Acta Anaesth. Scand.* 22: 537-547
64. Porcelli RJ, Cutaia MV (1988) Pulmonary vascular reactivity to biogenic amines during acute hypoxia. *Am. J. Physiol.* 255: H329-334
65. Parquin F, Marchal M, Mehiri S, Herve P, Lescot B (1996) Post-pneumectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur J. Cardioth. Surg.* 10: 929-932
66. Priano L, Smith J, Cohen J, Everts E (1993) Intravenous fluid administration and urine output during radical neck surgery. *Head Neck* 5: 208-215
67. Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Burte H, Lawin P (1990) Effects of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal oedema during gastrointestinal surgery. *J. Clin. Anesth.* 5: 317-323
68. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM (1996) Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation and lactate. *Am. J. Emerg. Medic.* 14: 218-225
69. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimer U et al. (2001) Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% Albumin or 6% Hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 95: 849-856
70. Revell M, Greaves J, Porter K (2003) Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J. of Trauma* 54: S63-S67
71. Rivers E, Bryant N, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovic M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl. J. Med.* 345: 1368-1377

72. Rivers E, Douglas A, Doris P (2001) Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr. Opin. Crit. Care* 7: 204-211
73. Rhodes A, Bennet E, David E (2004) Early goal-directed therapy: An evidence-based review. *Crit. Care Med.* 32: 448-450
74. Rodgers A, Walker N, Schug S et al. (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br. Med. J.* 321: 1493-1497
75. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T et al. (1996) The effects of sevoflurane, enflurane and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth. Analg.* 82: 342-348
76. Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al. (2003) A randomised, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *New Eng. J. Med.* 348: 5-14
77. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO et al. (1990) Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J. of Trauma* 30: 1539-1543
78. Scharbert G, Deusch E, Kress HG, Greher M et al. (2004) Inhibition of platelet function by hydroxyethyl starch solutions in chronic pain patients undergoing peridural anesthesia. *Anesth. Analg.* 99: 823-827
79. Schmidt C, Hinder F, Van Aken H, Theilmeyer G et al. (2005) The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 100: 1561-1569
80. Schwarte LA, Picker O, Höhne C, Fournell A, Scheeren TW (2004) Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br. J. Anaesth.* 93: 552-559
81. Sinclair S, James S, Singer M (1997) Intraoperative intravascular volume optimisation and hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 315: 909-912
82. Sharrock NE, Mather LE, Go G, Sculco TP (1998) Arterial and pulmonary arterial concentrations of the enantiomers of bupivacaine after epidural injection in elderly. *Anesth. Analg.* 86: 812-817

83. Shires GT, Barber A. (1997) Fluid and electrolyte management of the surgical patients. In: Schwartz RW, Shires GT, Daly JM Principles of Surgery. McGraw Hill, New York. 6 Aufl. S 53-75
84. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B (1996) Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy *Anesth. Analg.* 82: 687-694
85. Stahle L, Nillson A, Hahn RG (1997) Modelling the kinetics of changes in volume of body fluid spaces. *Br. J. Anaest.* 78: 138-143
86. Stanton-Hicks MD (1975) Cardiovascular effects of extradural anesthesia *Br. J. Anaesth.* 47: 253-263
87. Stanton-Hicks M, Hock A, Stuhmeier KD, Arndt JO (1987) Venoconstrictor agents mobilize blood from different sources increase intrathoracic filling during epidural anesthesia in supine humans. *Anesthesiology* 66: 317-322
88. Stevens R, Lineberry P, Arcario T, Bacon G, Cress L (1990) Epidural anesthesia attenuates the catecholamine response to hypovolemia in dogs. *Can. J. Anaesth.* 37: 867-872
89. Stevens RA, Artuso JD, Kao TC et al. (1991) Changes in human plasma catecholamine concentrations during epidural anesthesia depend on the level of block *Anesthesiology* 74: 1029-1034
90. Svensen C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG (1999) Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis. *Br. J. Anesth.* 82: 496-502
91. Svensen C, Brauer K, Hahn RG, Uchida T, Traber L et al. (2004) Elimination rate constant describing of infused fluid from plasma is independent of large infusion volumes of 0,9 % saline in sheep. *Anesthesiology* 101: 666-674
92. Takeshima S, Dohi S (1985) Circulatory responses to baroreflex, Valsalva maneuver, coughing, swallowing and nasal stimulation during acute cardiac sympatectomy by epidural blockade in humans. *Anesthesiology* 68: 500-508
93. Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M (1997) Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth. Analg.* 84: 391- 397

94. Treschan T, Taguchi A, Ali S et al. (2003) The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. *Anesth. Analg.* 96: 1553-1557
95. Vagts D, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K (2003) The effects of thoracic epidural anesthesia on the hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth. Analg.* 97: 1824-1832
96. Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Resing K et al. (2003) Effects of epidural anesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br. J. Anaesth.* 90: 212-220
97. Vane L, Prough D, Kinsky M, Williams C, Grady J, Kramer G (2004) Effect of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. *Anesthesiology* 101: 1136-1144
98. Von Dossov V, Welte M, Zaune U, Eike M, Walter M et al. (2001) Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: The preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth. Analg.* 92: 848-854
99. Waitzinger J, Bepperling J, Pabst G, Opitz J, Fackealmeyer A, Boldt J (1999) Effects of a new hydroxyethyl starch on blood and plasma volumens after bleeding in 12 healthy male volunteers. *Clin. Drug Investig.* 17: 119-125
100. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R et al. (1999) Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Br. Med. J.* 318: 1099-2003
101. Wilson WC, Benumof JL (2005) Anesthesia for thoracic surgery. In: Miller RD (Hrsg) *Anesthesia*. Churchill Livingstone, Philadelphia. 6 Aufl. S 1848-1923
102. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL et al. (1993) Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit. Care Med.* 21: 218-223
103. Wu WC, Rathore SS, Wang Y et al. (2001) Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 345: 1230-1236
104. Yogendram S, Asokumar B, Cheng D, Chung F (1995) Prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth. Analg.* 80: 682-686

## **7. Danksagung**

Vor allem möchte ich mich bei dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster, Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken für seine kollegiale, menschliche und finanzielle Unterstützung während meiner Promotion ganz herzlich bedanken. Ohne Prof. Van Aken wäre mein Aufenthalt in Münster und die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt zudem Herrn Professor Dr. med. Elmar Berendes für seine ausdrückliche Unterstützung während meines Aufenthaltes in Münster.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Brodner für seine Hilfe bei der statistischen Bearbeitung und seine umfangreiche Hilfe beim Aufbau der Dissertation.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lars Fischer für seine hervorragende Kooperation und Übernahme der schweren Aufgabe, der sprachlichen und stilistischen Bearbeitung meiner Dissertation.

Ich bedanke mich bei allen Kollegen und Pflegekräften aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie des Universitätsklinikums Münster für die Zusammenarbeit.

## 8. LEBENS LAUF

**Name:** Jaiani

**Vorname:** Sulchani

**Geburtsdatum:** 02.03.1974

**Staatsangehörigkeit:** Georgien

**Familienstand:** Ledig

**Medizinstudium:** Staatliche Medizinische Universität von Tiflis 1991-1998, Fakultät der Humanmedizin, Diplom TSMU#100186, 1998.

**Studium im Ausland:** Westfälische Wilhelms-Universität Münster, WS 2002-2003, WS 2004-2005, SS 2005.

**Ausbildung:** Die Staatliche Medizinische Akademie Georgiens, Resident unter der staatlichen Bestellung im Fach „Anästhesiologie“ 2000-2003.

**Facharztanerkennung :** „Facharzt für Anästhesiologie“ 2003 (Georgien).

**Weiterbildung:** Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD) 2002-2003 an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster. Stipendiat der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) 2004-2005 an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken).

**Wissenschaftliche Tätigkeit:** Mitverfasser des Buches „Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin in Testen und Antworten,, 1. Aufl. 2001, Tiflis. Seit November 2005 Doktorand an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster.

**Berufsausübengserlaubnis in Deutschland:** Insgesamt ein Jahr, November 2002-März 2003, März 2004-November 2004.

Münster, den 25. 07. 2005.

/Sulchani Jaiani/

