

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik-Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch)

**Einfluss des perioperativen Flüssigkeitsmanagements auf die  
Prognose von Hochrisikopatienten nach elektiven kolorektalen  
Eingriffen**

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

vorgelegt von  
Tobias Anton Rupert Bauhofer  
aus  
Ravensburg  
2010

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.H. Hartl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Philip Lang  
Prof. Dr. med. Matthias Siebeck

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Kleespies

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.04.2010

Meinen Großeltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2. Fragestellung</b>	<b>6</b>
<b>3. Patientengut und Methoden</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Patientengut</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Datenerhebung</b>	<b>8</b>
3.2.1 Definition der ausgewerteten Variablen	8
<b>3.3 Therapeutische Prinzipien</b>	<b>15</b>
3.3.1 Allgemeine chirurgische und anästhesiologische Therapie	15
3.3.2 Allgemeine intensivmedizinische Therapie: Veränderungen im Untersuchungszeitraum	15
3.3.3 Prinzipien der Intraoperativen Flüssigkeitszufuhr	17
3.3.4 Prinzipien der postoperativen Flüssigkeitstherapie	18
3.3.5 Blutungsmanagement	19
<b>3.4 Statistische Verfahren</b>	<b>19</b>
3.4.1 Regressionsanalyse hinsichtlich der Variable „Zeit bis zur Entlassung“	20
3.4.2 Regressionsanalyse der Morbidität	21
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Klinische Ergebnisse</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Zusammenhang zwischen Datum der Behandlung und Patientenprognose</b>	<b>25</b>
<b>4.3. Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsbilanz und Patientenprognose</b>	<b>27</b>
4.3.1 Intraoperative Flüssigkeitsbilanz	27
4.3.2 Flüssigkeitsbilanz am ersten postoperativen Tag	30
<b>4.4 Prognostische Faktoren der postoperativen Morbidität und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes</b>	<b>34</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Ausmaß der Morbidität, Letalität und Krankenhaus-verweildauer</b>	<b>38</b>
<b>5.2 Bedeutung der Flüssigkeitsbilanz für Morbidität und Krankenhausverweildauer</b>	<b>39</b>
<b>5.3 Weitere Einflussfaktoren der Patientenprognose</b>	<b>45</b>
<b>5.4 Limitierungen der Untersuchung</b>	<b>47</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>49</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>52</b>
<b>7.1 Tabellenverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>7.2 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>59</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>60</b>

# 1. Einleitung

Das Flüssigkeitsmanagement bei abdominalchirurgischen Eingriffen ist umstritten. Es gibt zur Zeit keine einheitliche Meinung, ob Patienten perioperativ eher restriktiv oder eher großzügig intravenöse Flüssigkeit erhalten sollten [1, 2]. Es gibt allerdings eine Reihe von Argumenten dafür, die perioperative Flüssigkeitstherapie individuell zu steuern. Starre Infusions-Schemata lassen viele Einflussfaktoren unberücksichtigt und sind daher möglicherweise in Einzelfällen unzureichend.

Da sich in den letzten Jahren sowohl die Möglichkeiten der Chirurgie als auch die der perioperativen Medizin stark gewandelt haben, ist das Wissen um eine möglichst optimale perioperative Flüssigkeitsversorgung von essentieller Bedeutung. Durch technische Innovationen und den Wissenszuwachs in sämtlichen Bereichen der Medizin ist es möglich geworden, Patienten chirurgisch zu therapieren, die vor Jahren noch als inoperabel galten. Dies hat zur Folge, dass immer mehr Hochrisikopatienten operiert werden, die sowohl intra- als auch postoperativ (auf Intensivstationen) eine Herausforderung darstellen.

Gerade bei diesem Hochrisikokollektiv ist eine optimale perioperative Flüssigkeitstherapie von höchster Wichtigkeit. Die Flüssigkeitstherapie ist dabei nicht nur auf eine isolierte Phase der Behandlung (den Eingriff selbst) begrenzt, sondern reicht in der Regel weit in die postoperative Phase hinein. Meist beginnt das perioperative Flüssigkeitsmanagement schon am Vorabend der Operation mit einer Flüssigkeitskarenz. Die Flüssigkeitstherapie wird dann intraoperativ durch eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr weitergeführt und postoperativ entweder isoliert intravenös oder in Kombination mit oraler Flüssigkeitszufuhr fortgesetzt.

Um mehr über die Auswirkungen des perioperativen Flüssigkeitsmanagements zu erfahren, wurden in den letzten Jahren zahlreiche kontrollierte Studien durchgeführt. Diese untersuchten die Auswirkungen unterschiedlicher Therapiemodalitäten auf die Prognose von abdominalchirurgischen Patienten [1-8].

Bei der Betrachtung des Flüssigkeitsmanagements und dessen Auswirkung auf die Prognose sind zwei verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Primär steht die postoperative Komplikationsrate (Morbidity) im Vordergrund. Diese ist jedoch eng mit der Krankenhausverweildauer und damit mit Kosten verbunden. In Zeiten limitierter Ressourcen ist die ökonomische Betrachtungsweise von Therapien unverzichtbar. Es konnte z.B. gezeigt werden dass auch weniger gefährliche postoperative Komplikationen (z.B. passagere postoperative Darmpassage-Störungen) ein wesentlicher Grund für eine verlängerte Krankenhausverweildauer sind und somit die Kosten erhöhen [5, 7]. Dabei kann die Art und Weise der perioperativen Flüssigkeitstherapie möglicherweise die Häufigkeit derartiger Komplikationen und damit die Krankenhausverweildauer beeinflussen.

Die Ergebnisse der oben genannten kontrollierten Studien in Bezug auf die Patientenprognose waren jedoch teilweise sehr unterschiedlich, wenn nicht sogar widersprüchlich. So verbesserte eine restriktive perioperative Flüssigkeitszufuhr die postoperative Morbidity in vier dieser Studien [4-7], verschlechterte sie in einer [3] und hatte keinen Effekt in zwei weiteren [8, 9]. Interessanterweise hatte auch das (scheinbar widersprüchliche) Konzept einer vermehrten intraoperativen Flüssigkeitszufuhr in vier anderen Studien eine bessere Prognose zur Folge (Übersicht in [10]).

Allerdings ist es schwer, die genaue Aussagekraft dieser Studien zu bewerten und direkte Vergleiche anzustellen. In allen Studien wurde mindestens eine Variable,

welche entweder einen gesicherten oder zumindest einen vermuteten Einfluss auf die Prognose hat, nicht berücksichtigt. Diese bei einer sorgfältigen wissenschaftlichen Analyse zu berücksichtigenden Variablen sind a) das Ausmaß der tatsächlichen Gewichtszunahme/Netto Flüssigkeitsbilanz (nicht berücksichtigt in [4, 9, 10]), b) das intraoperative Flüssigkeitsmanagement und das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs (nicht berücksichtigt in [7, 8]), c) das postoperative Flüssigkeitsmanagement (nicht berücksichtigt in [4, 9, 10]) und schließlich d) die Art des Narkoseverfahrens (z.B. epidurale Anästhesie, nicht berücksichtigt in [5]). Eine weitere wichtige Einflussgröße bezüglich der Prognose ist die individuelle postoperative Reaktion auf einen vergleichbaren operativen Eingriff. Damit ist das Auftreten eines sog. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) gemeint, welches in der Folge zu einem Organversagen führen kann. Das Ausmaß des postoperativen SIRS unterliegt starken individuellen Schwankungen [11, 12] und wurde in keiner der oben genannten Studien berücksichtigt.

Es muss ferner festgehalten werden, dass sich Ergebnisse aus kontrollierten Studien nicht immer im klinischen Alltag bestätigen lassen [13]. Oft werden kontrollierte Studien an definierten Patientenkollektiven und in einem nicht repräsentativen Umfeld durchgeführt. Die Bewertung der Ergebnisse ist somit immer noch von der Erfahrung des behandelnden Arztes abhängig. Hier können Datenanalysen an unselektionierten Patientengruppen eine wertvolle Ergänzung und zusätzliche Entscheidungshilfe darstellen.

Es war das Ziel unserer retrospektiven Studie, den genauen Zusammenhang zwischen intra- und postoperativer Flüssigkeitsbilanz und postoperativer Morbidität bei Patienten mit großen elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Alle Patienten waren Hochrisikopatienten, die postoperativ zur

Überwachung auf eine chirurgische Intensivstation aufgenommen wurden. Bei unserer Analyse sollten (neben der Flüssigkeitszufuhr) speziell alle oben aufgeführten Variablen (also das Ausmaß des operativen Traumas, die individuelle Reaktion auf den Eingriff sowie die Art der Anästhesie) mitberücksichtigt werden.



## 2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Hat die intra- und postoperativ verabreichte Menge an Flüssigkeit einen Einfluss auf die postoperative Morbidität, die Reoperationsrate sowie die Krankenhausverweildauer?
2. Gibt es neben der Menge an perioperativ verabreichter Flüssigkeit noch andere Faktoren, die für die Patientenprognose von Bedeutung sind?

## **3. Patientengut und Methoden**

### **3.1 Patientengut**

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde auf der Chirurgischen Intensivstation des Klinikums der Ludwig Maximilian Universität München, Campus Großhadern durchgeführt. Die unter Leitung der Chirurgie stehende Station umfasst 12 Planbetten, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten der Klinik belegt werden. Der Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.3.1993 bis 28.2.2005. Grundlegende Strukturmerkmale der Intensivstation blieben während des Untersuchungszeitraums größtenteils unverändert. Hierzu zählten unter anderem die ärztliche Leitung, technische Ausstattung, Personalschlüssel und Anzahl der Betten. Dadurch waren gleich bleibende und vergleichbare Richtlinien in Bezug auf Arbeitsabläufe, Aufnahme- und Entlassungs-Kriterien, Reanimationsverzicht und therapeutische Maßnahmen gewährleistet. Studienbeginn war 1993, als zur stationären Qualitätskontrolle eine auf dem Computerprogramm Microsoft ACCESS beruhende Datenbank auf Station etabliert wurde. In dieser Datenbank wurden prospektiv neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht oder Aufnahmezustand des Patienten täglich eine große Anzahl physiologischer Parameter und durchgeführter Therapien während des gesamten Aufenthalts der Patienten auf der Intensivstation dokumentiert.

Während des zwölfjährigen Untersuchungszeitraums befanden sich 5495 Patienten auf der Intensivstation. Bei unterschiedlichen Fragestellungen wurden in der Vergangenheit diverse Subpopulationen dieser Kohorte ausgewertet. Entsprechende Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht [14-16] und waren bisher auch Inhalt zweier Promotionsarbeiten [17, 18]. Die anonymisierte retrospektive Datenanalyse der jetzigen Studie wurde von der Ethikkommission der LMU genehmigt.

Die jetzige Arbeit wertet eine weitere Subpopulation dieser Kohorte aus. Zielgruppe waren Hochrisikopatienten mit elektiven kolorektalen Operationen. Einschlusskriterien für die Suche in der Datenbank waren: geplante Operation bei Malignomen sowie gutartigen Läsionen am unteren Intestinaltrakt, ein ASA Score zwischen 2-4, eine geplante postoperative Aufnahme auf die Intensivstation, und ein konventioneller (nicht-endoskopischer) Eingriff mit Anlage von mindestens einer Anastomose im Kolon oder Rektum. Zu den ausgeschlossenen Patienten gehörten solche, bei denen eine Rektumextirpation oder eine Operation nach Hartmann durchgeführt worden war. Gründe für eine bereits präoperativ geplante, postoperative Aufnahme auf die Intensivstation waren ein anzunehmendes großes chirurgisches Trauma (Resektionsausmaß), oder ein erhöhtes perioperatives Risiko aufgrund bestehender kardiopulmonaler Begleit-Erkrankungen.

## **3.2 Datenerhebung**

### **3.2.1 Definition der ausgewerteten Variablen**

Die für diese Untersuchung ausgewerteten Variablen basieren auf Definitionen die bereits Gegenstand vorangegangener Dissertation waren [19]. Da nicht alle relevanten Daten in der chirurgischen Datenbank gespeichert waren, wurde zusätzlich eine Datenbank der Klinik für Anästhesiologie der LMU München ausgewertet, in der Informationen zu intraoperativen Variablen gespeichert waren. In Einzelfällen mussten fehlende Informationen direkt den Krankenblättern entnommen werden.

Aus den Datenbanken und den Krankenunterlagen wurden folgende Informationen für jeden Patienten gewonnen: Alter, Geschlecht, Tag der Krankenhausaufnahme, Tag der Krankenhausentlassung, Tag der Aufnahme auf Intensivstation, Tag der

Entlassung von Intensivstation, Primäre Diagnose, Art der Operation (Operation bei benignen Erkrankungen, kurative Operation bei Malignomen wie Karzinomen und Sarkomen, und palliative Operationen bei fortgeschrittenen Malignomen). Die Differenzierung erfolgte aufgrund des Operations-Berichtes bzw. der endgültigen histopathologischen Begutachtung. Des weiteren wurde erhoben: der ASA Score (siehe unten), die Operationszeit, der geschätzter Blutverlust während der Operation und im Aufwachraum, die Anzahl der Transfusionen von Eigen- wie auch Fremdblutkomponenten intraoperativ sowie im Aufwachraum, intraoperative Flüssigkeitsbilanz (OP plus Aufwachraum), Narkoseverfahren (Epiduralkatheter), der Apache II Score (siehe unten) in den ersten 24 Stunden nach Intensivstationsaufnahme, die Netto-Flüssigkeitsbilanz in den ersten 24 Stunden nach Intensivstationsaufnahme, und die Anzahl der transfundierten Eigen- oder Fremdblutkomponenten in den ersten 24 Stunden auf Intensivstation.

### **ASA Klassifikation:**

Die ASA-Klassifikation dient der präoperativen Einteilung und Risikoabschätzung von Patienten in verschiedene Gruppen (ASA-Physical Status) bezüglich ihres körperlichen Zustandes. Das 1940 von der American Society of Anesthesiologists (ASA) vorgeschlagene Schema unterscheidet die Patienten vor der Narkose anhand von systemischen Erkrankungen.

ASA 1: Gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige

Lebensbedrohung ist.

ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

### **Apache II Score:**

Der Apache II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) wird als Maß für die Homöostatsstörung eines Patienten unabhängig von der Ätiologie seiner Erkrankung erhoben. Er wurde primär 1985 von W.A Knaus vorgestellt [20] als Aufnahmescore entwickelt, kann aber bei täglicher Bestimmung auch als Verlaufsparemeter verwendet werden.

Er setzt sich wie folgt zusammen:

1. Erfassung von 12 klinischen Parametern. Eingang in die Berechnung findet der in einem Zeitraum von 24 Stunden am weitesten von der Norm abweichende Messwert. Die einzelnen Werte werden mit 0-4 Punkten gewichtet (Acute Physiology Score, APS (Tab. 1))
2. Erfassung des Alters (Tab. 2)
3. Erfassung chronischer Vorerkrankungen (Chronic Health Evaluation, CHE (Tab. 3)). Berücksichtigt werden schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Bei schwerer Organdysfunktion oder Immuninsuffizienz (Definition Tab. 3), die bereits vor Krankenhausaufnahme vorliegen müssen, werden zusätzlich täglich vergeben:  
  
2 Punkte bei einem elektiven chirurgischen Eingriff  
  
5 Punkte bei notfallchirurgischen Eingriffen oder bei nicht operierten Patienten

## Tabelle 1:

### Acute Physiology Score (APS)

<b>Physiologische Parameter</b>	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
mittl. art. Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat* (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow-Coma-Score									

\* falls keine arterielle Blutgasanalyse verfügbar ist

**Tabelle 2:**

Bewertung des Patientenalters für den Apache II Score

Alter (Jahre)	Punkte
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

**Tabelle 3:**

Chronic Health Evaluation (CHE)

Operativer Status	Gesundheitstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Postoperativer Patient nach elektivem Eingriff	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+2
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0

## Definition der schweren Organdysfunktion

Leber	biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/-enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Die Summe aus APS, CHE und den Punkten für das Alter ergibt den Apache II Score. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 71.

Als abhängige Variable wurde zum einem erhoben, ob postoperativ eine Reoperation (eine oder mehrere) aufgrund chirurgischer Komplikationen notwendig geworden war. Komplikationen wurden definiert als solche Geschehen, welche im direkten Zusammenhang mit der Anastomosenanlage standen (Insuffizienzen, Abszesse, Peritonitis und Blutungen). Auch wurde die Häufigkeit eines postoperativ allgemein komplizierten Verlaufs erhoben (Morbidity). Als postoperativ komplizierter Verlauf wurde definiert, wenn eine oder mehrere der folgenden Komplikationen bis zur Entlassung oder bis zum Tod eintraten: intraabdominelle Infektionen, Fistelbildungen, welche sondiert und radiologisch dargestellt wurden, Abszesse, Anastomoseninsuffizienzen oder Peritonitiden (Definition siehe unten) welche chirurgisch oder interventionell behandelt wurden, Pneumonien (Definition siehe unten), Harnwegsinfekte (definiert als mehr als 100.000 pathogenen Keimen pro ml Urinkultur), ZVK-Infektionen (definiert als das Verschwinden systemischer Infektionszeichen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Entfernung des Katheters



oder bei Nachweis von mehr als 10 Kolonien in der Katheterspitzenkultur), ernsthafte kardiopulmonale Ereignisse (akutes Koronarsyndrom, pulmonal-arterielle Emboli, respiratorische Insuffizienz), welche eine Intervention oder einen sekundären Aufenthalt auf einer Intensivstation nach sich zogen. Phlebitiden und lokale Weichteilinfektionen mit systemischen Infektionszeichen wurden nicht als komplizierte Verläufe gewertet.

Aufgrund der besonderen Wichtigkeit der Krankheitsbilder werden die Definitionen von Pneumonie und Peritonitis ausführlicher dargestellt. Die Diagnose Pneumonie wurde bei einem radiologisch nachgewiesenen, neu aufgetretenen oder zunehmenden Infiltrat in der Lunge plus mindestens zwei der folgenden Kriterien gestellt [21] :

- purulentes Trachealsekret
- Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
- Leukozyten  $>12.000/\text{mm}^3$  oder  $<4.000/\text{mm}^3$

Als Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis, die meist nicht primär, sondern als Komplikation eines intraabdominellen Eingriffs auftrat, galt entweder makroskopisch Eiter oder Stuhl im Bauchraum oder ein abdomineller Keimnachweis, der durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle hervorgerufen wurde. Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein [22].

## **3.3 Therapeutische Prinzipien**

### **3.3.1 Allgemeine chirurgische und anästhesiologische Therapie**

Das chirurgisch-therapeutische Vorgehen bei Patienten mit kolorektalen Resektionen und Anastomosenanlage war nach Einführung von institutionellen Standards 1993 während des Untersuchungszeitraums identisch und standardisiert [23]. Auch die prä- und postoperative chirurgische Versorgung blieb während des gesamten Untersuchungszeitraums größtenteils unverändert und basierte auf folgenden Prinzipien: präoperative orthograde Darmspülung, prophylaktische intraoperative Drainagenanlage, Verwendung einer Magensonde, Frühmobilisation, und frühzeitiger Kostaufbau, abhängig vom Allgemeinzustand und der Magen-Darmfunktion des Patienten. Die Art der Anästhesie sowie die Anästhesiedurchführung richteten sich nach den Richtlinien welche in den mittleren Neunziger Jahren eingeführt wurden [24].

### **3.3.2 Allgemeine intensivmedizinische Therapie: Veränderungen im Untersuchungszeitraum**

Während des Untersuchungszeitraums (ab 2002) hielten zahlreiche neue intensivmedizinische Therapien Einzug in die klinische Praxis, da sie ihren positiven Einfluss sowohl auf die Morbidität als auch die Mortalität in mehreren kontrollierten Studien zeigen konnten [25]. Folgende Modifikationen wurden adaptiert.

- a) Modifizierte Sedierungsschemata: Kress et al. fanden heraus, dass die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung bei beatmeten Patienten die Beatmungsdauer und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation im

Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne diese Unterbrechungen signifikant verkürzen kann [26].

- b) Verwendung von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten: diese Modifikation wurde in Bayern im Oktober 2000 eingeführt und verringert die Letalität und die Zahl an Fieberschüben bzw. die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie nach Erythrozytentransfusionen signifikant, wie im Rahmen einer Studie an 15.000 kanadischen Intensivpatienten gezeigt werden konnte [27].
- c) Aggressive Schocktherapie: Rivers et al. fanden heraus, dass eine möglichst frühzeitige, zielgerichtete Schocktherapie (u.U. bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation) bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder im septischen Schock die Akutletalität deutlich reduzieren kann [28].
- d) Einstellung des Blutzuckers auf Werte im Normbereich: in einer belgischen Studie konnte durch die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl die Letalität bei chirurgischen, beatmeten Intensivpatienten mit einem mehr als 5-tägigen Intensivaufenthalt signifikant von 20,2% auf 10,6% gesenkt werden [29].
- e) Modifizierte Beatmungsschemata: neue Beatmungsmethoden wie die nicht-invasive Beatmung mit kontinuierlichem positivem Beatmungsdruck zur Therapie des postoperativen Lungenversagens [30] und die invasive Beatmung mit niedrigeren Atemzugvolumina bei der Therapie des akuten Lungenversagens [31] reduzierten in kontrollierten Studien Morbidität und Letalität relevant.
- f) Kortison-Substitutionstherapie: bei Patienten im septischen Schock und mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz reduzierte eine 7-tägige Therapie mit niedrigen Dosen an Hydrokortison und Fludrokortison in einer französischen Studie die 28-Tage-Letalität signifikant von 63% auf 53% [32].

- g) Neue Antimykotika: bei der Therapie einer Candida-Infektion wurden neue Antimykotika eingeführt, die die Häufigkeit von Nebenwirkungen (insbesondere im Hinblick auf die Niere) deutlich verringerten [33].
- h) Aktiviertes Protein C wurde für die Routine-Therapie von septischen chirurgischen Patienten nicht eingesetzt. Grund dafür war, dass die PROWESS-Studie bei chirurgischen Patienten mit Sepsis (insbesondere bei intraabdominalem Infektionsherd) keine Verbesserung der Prognose zeigen konnte [34, 35], und dass speziell bei postoperativen Patienten verstärkt Blutungskomplikationen durch die Behandlung mit aktiviertem Protein C zu berücksichtigen sind [36].

### **3.3.3 Prinzipien der Intraoperativen Flüssigkeitszufuhr**

Patienten mit Epiduralkatheter wurde 500ml kolloidale Lösung vor Katheteranlage verabreicht. Alle Patienten erhielten als Basisvolumen 8-10 ml pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) pro Stunde kristalloide und kolloidale Flüssigkeit intraoperativ und während der ersten Stunden im Aufwachraum. Blutverluste wurden im Verhältnis 3:1 mit kristalloider Flüssigkeit ersetzt. Zusätzliche Flüssigkeit wurde gegeben, um eine Urinproduktion von mindestens 1 ml pro kg KG pro Stunde zu erreichen. In gleicher Weise wurde verfahren, wenn der mittlere arterielle Blutdruck unter 70% des präoperativen Ausgangsniveaus sank und diese Hypotonie nicht durch Anpassungen beim inhalativen Gasgemisch zu beherrschen war. Patienten, die keine hämodynamische Reaktion auf die vermehrte Flüssigkeitszufuhr zeigten, wurden mit Noradrenalin in einer Basisdosierung von 0,5µg/kg KG/min und Dosissteigerungen von 0.3µg/kg KG/min behandelt.

Nach 2000 wurden diese Richtlinien bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verändert. Bei diesen Patienten wurde während der Operation zusätzlich eine

kontinuierliche transösophageale Doppler-Sonographie durchgeführt, um die Flüssigkeitszufuhr besser zu überwachen. Mit der zusätzlichen Gabe von Kolloiden wurde versucht, in der Aorta deszendenz eine Flussgeschwindigkeit zwischen 3.50 und 4.00 m/sec zu erreichen, um dadurch das Schlagvolumen zu verbessern.

### **3.3.4 Prinzipien der postoperativen Flüssigkeitstherapie**

Bis 2002 wurde die Flüssigkeitstherapie hauptsächlich über die Pulsrate, den systolischen Blutdruck und die Urinproduktion kontrolliert. Initial erhielten Patienten mit positivem Schock Index (definiert als Puls / systolischen Blutdruck  $\geq 1$ ) und mit einer Urinproduktion von  $< 1\text{ml/kg KG/h}$  Kolloide und Kristalloide, mit dem Ziel der Normalisierung des Schockindex und der Urinproduktion. Die Flüssigkeit wurde solange verabreicht wie der Blutdruck dadurch zu beeinflussen war. Gestoppt wurde die Flüssigkeitszufuhr im Falle eines starken  $\text{O}_2$  Sättigungsabfalls sowie bei einem Horowitzquotienten ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) kleiner 100.

Bei Patienten, die auf diese Maßnahmen keine Reaktion zeigten und die trotz Flüssigkeitszufuhr im klinischen Schock mit Oligurie und positivem Schock Index verblieben, wurde Noradrenalin in einer Startdosierung von  $0,5\mu\text{g/kg KG/min}$  und Steigerungen von  $0,3\mu\text{g/kg KG /min}$  bis zu einer Maximaldosis von  $5\mu\text{g/kg KG/min}$  verabreicht. War durch die Noradrenalin-Gabe keine Normalisierung des Blutdrucks zu erreichen, wurde zusätzlich Adrenalin gegeben. Dieses Vorgehen änderte sich nach 2002. Danach wurde die Flüssigkeitsgabe vom mittleren arteriellen Blutdruck sowie vom zentral venösen Druck (ZVD) abhängig gemacht. Noradrenalin wurde bereits ab einem ZVD von  $>15\text{mmHg}$  und somit früher gegeben. Dobutamin wurde zusätzlich in einer Startdosierung von  $5\mu\text{g/kg KG/min}$  und mit einer Steigerungsrate von  $5\mu\text{g/kg KG/min}$  verabreicht, wenn die venöse Sättigung  $<70\%$  war und

gleichzeitig die  $\text{SaO}_2 >95\%$  sowie der Hämatokrit  $>30\%$  waren. Ziel dieser Therapie war es, einen mittleren arteriellen Druck von  $>70\text{mmHg}$  aufrecht zu erhalten, eine venöse Sättigung von  $70\%$  oder mehr zu erreichen und eine Urinproduktion von  $>0,7\text{ml/kg KG/h}$  zu erzielen.

### **3.3.5 Blutungsmanagement**

Erythrozytenkonzentrate wurden gegeben, wenn der Hämoglobinwert (Hb) kleiner  $8\text{-}9\text{g/dl}$  war. Ob die Ursache des Blutverlusts chronisch oder akut war, hatte keinen Einfluss auf die Gabe. Niedrigere Hb Konzentrationen wurden bei Patienten akzeptiert die jünger als 40 Jahre alt waren und keine Blutungskomplikationen aufwiesen. Bei kardialen Hochrisikopatienten wurde versucht den Hb über  $10\text{g/dl}$  zu halten. Bei intra- oder postoperativen Blutungen wurde versucht die Blutung durch die rasche Gabe von Gerinnungsfaktoren und Fresh frozen plasma (FFP) zu kontrollieren. Es war das Ziel, die Thromboplastinzeit und die partielle Thromboplastinzeit zu normalisieren und die Thrombozytenzahl über  $50\text{G/L}$  zu halten.

## **3.4 Statistische Verfahren**

Kategoriale Variable wurden als Prozentangaben und kontinuierliche Variablen als Median mit Spannweite dargestellt. Univariate Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden bei binären Variablen (Morbidität) mit einem Chi Quadrat Test durchgeführt, bei kontinuierlichen Variablen mittels Wilcoxon-Test, und mittels log-Rank Test (Kaplan Meier Verfahren), wenn das Risiko, zu einem bestimmten postoperative Zeitpunkt noch hospitalisiert zu sein, analysiert wurde. Bei allen multivariaten Analysen (siehe unten) wurde zusätzlich die kategoriale Variable „Behandlung nach 2002“ zwangsweise mit in das Modell aufgenommen, um den

therapeutischen Modifikationen im Untersuchungszeitraum Rechnung zu tragen. Bei der Analyse des Hospitalisierungsrisikos wurden nur überlebende Patienten ausgewertet.

### **3.4.1 Regressionsanalyse hinsichtlich der Variable „Zeit bis zur Entlassung“**

Einflüsse von Variablen auf das Risiko zu einem bestimmten Zeitpunkt postoperativ hospitalisiert zu sein, wurden mit der COX-Regressionsanalyse untersucht. Es wurden nur solche Variablen untersucht, welche bei Beobachtungsbeginn erhoben werden konnten (am erster postoperativer Tag) [37]. Die Annahme, dass die Auswirkung einer kontinuierlichen Variablen auf das Risiko, zu einem bestimmten Zeitpunkt postoperativ hospitalisiert zu sein, linear war, wurde durch Analyse der Auswirkung von geschätzten Design Variablen (Quartilen oder Sixtillen der covariaten Verteilung) getestet [38]. Im Fall einer nicht-linearen Auswirkung wurde eine logarithmische, exponentielle oder quadratische Transformation getestet. Schlagen diese Versuche fehl, so wurden die Covariaten entsprechenden Median, Quartile oder Sixtile in zwei Gruppen kategorialisiert. Dabei wurde die Form der Kategorialisierung gewählt, die mit dem größten Effekt verbunden war [38].

Um herauszufinden, ob bei einzelnen Variablen ein Verstoß gegen die Annahme eines proportionalen Risikos hinsichtlich der Hospitalisierung zu einem bestimmten Zeitpunkt vorlag, untersuchten wir Interaktionen zwischen den Vorhersagefaktoren und dem Logarithmus der Krankenhausaufenthaltsdauer [39]. Mathematisch können diese Interaktionen als das Produkt zwischen einem bestimmten Wert der Prädiktorvariable und dem Logarithmus der zugehörigen Krankenhausaufenthaltsdauer beschrieben werden. War die Interaktion relevant

( $p < 0,1$ ), wurde davon ausgegangen, dass die Vorhersagefaktoren mit einer nicht proportionalen Risikoveränderung während des Krankenhausaufenthaltes verbunden waren, also mit einem Risiko, das zusätzlich noch von der Dauer der Hospitalisierung abhing.

Anschließend wurde ein multivariates nicht-proportionales Risikomodell mit schrittweisem rückwärtigen Ausschluss der Variablen angewandt, um die Konfounder-adjustierten Auswirkungen auf die Krankenhausaufenthaltsdauer abzuschätzen (Hazard ratios mit zugehörigen 95% Konfidenz-Intervallen). Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0.05$  definiert.

### **3.4.2 Regressionsanalyse der Morbidität**

Einflüsse von Variablen auf die Morbidität (definiert als Auftreten eines postoperativ komplizierten Verlaufes) oder auf die Notwendigkeit für eine Reoperation wurden mit einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Dabei wurden auch gegenseitige Beeinflussungen und Colinearitäten zwischen bestimmten Variablen getestet. Dazu zählten der ASA Score und der Apache II am Aufnahmetag (Intensivstation), der perioperative Blutverlust und die Anzahl der transfundierten Blutprodukte.

Die Annahmen, dass der Einfluss der kontinuierlichen Variablen linear war, wurden durch Analyse der Auswirkung von geschätzten Design Variablen (Quartilen oder Sixtillen der covariaten Verteilung) getestet [40]. Im Falle eines nicht-linearen Effekts wurde eine logarithmische, exponentielle, oder quadratische Umwandlung der Variablen untersucht. Schlug diese Vorgehensweise fehl, wurden die covariaten Variablen in zwei Gruppen geteilt entsprechend Median, Quartile oder Sixtile [40].



Dabei wurde die Form der Kategorialisierung gewählt, die mit dem größten Effekt verbunden war.

Die Variablen wurden dann in ein schrittweises multivariates Regressionsmodell integriert, um die adjustierten Odds Ratios und zugehörige 95% Konfidenz-Intervalle zu bestimmen. Statistische Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  definiert. Die Modellgüte der logistischen Regression wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest überprüft.

Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS (Version 15.0.1, Nov. 2006, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Ergebnisse

Während des zwölfjährigen Untersuchungszeitraums wurden 5495 Patienten auf der Intensivstation behandelt. 198 Patienten mit elektiver kolorektaler Operation erfüllten die Einschlusskriterien der Untersuchung. Die Basisdaten, die klinischen Variablen und die Variablen der perioperativen Behandlung sind in Tabelle 4 aufgeführt. Mehr als zwei Drittel der Patienten hatten ein malignes Grundleiden, welches wiederum in 1/3 dieser Fälle nur einem palliativen Eingriff zugänglich war. Bei 1/3 der Patienten war aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls ein erweitertes chirurgisches Vorgehen mit Resektion von Nachbarorganen und von Strukturen wie Dünndarm, Niere, Milz, Blase, Retroperitoneum oder Mesenterium erforderlich. Bei 25% der Tumorpatienten lag ein Rezidiv vor. Eine epidurale Analgesie erhielten 69,3 % der Patienten. Dabei bestand kein Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere (Apache II Score) nach Aufnahme auf die Intensivstation. Der Apache II Score der Patienten mit und ohne epiduraler Analgesie unterschied sich nicht signifikant (10 (2-28) versus 10 (0-32), p-Wert 0,379).

Bei 62 Patienten (34,6%) ereignete sich postoperativ zumindest eine schwere Komplikation, wobei chirurgische Komplikationen mit einem Anteil von 49 Patienten überwogen. Um diese zu behandeln, war bei 37 Patienten eine Reoperation nötig. Dies entsprach 20,7% des Gesamtpatientengutes. Die restlichen chirurgischen Komplikationen konnten konservativ beherrscht werden. Ernsthaftige kardiopulmonale Komplikationen traten bei 15 Patienten auf. Insgesamt starben 10,6% aller Patienten an Komplikationen. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug 16 Tage bei einer Spannweite von 2-110 Tagen.

**Tabelle 4:**

Basisdaten, klinische Variable und Variable der perioperativen Therapie (Median und Spannweite)

Variable	
Anzahl der Patienten	198
Alter	69 (24-93)
Geschlecht (%männlich)	62,4
Gutartige Erkrankung (%)	31,8
Kurative Therapie bei malignen Erkrankungen (%)	48,0
Palliative Therapie bei Malignomen (%)	20,2
Ort der Anastomose	
Kolon ascendens (%)	29,4
Kolon transversum (%)	12,4
Kolon descendens/ sigmoideum (%)	34,5
Rektum (%)	23,7
ASA Score 2 (%)	39,5
ASA Score 3 (%)	56,1
ASA Score 4 (%)	4,5

Operation und Aufwachraum	
Epidurale Analgesie (%)	69,3
Operationszeit (min)	330 (60 – 765)
Geschätzter Blutverlust (ml)	900 (0 – 17.020)
Anzahl der transfundierten Einheiten (n)	2 (0 – 22)
Flüssigkeitsbilanz (ml)	4500 (450 – 23.050)
Intensivstation Tag 1	
Apache II Score	10 (0 - 32)
Anzahl der transfundierten Einheiten (n)	0 (0 – 9)
Flüssigkeitsbilanz (ml)	1680 (2025 – 23.600)

## 4.2 Zusammenhang zwischen Datum der Behandlung und Patientenprognose

Im Jahr 2002 hielten, wie oben erwähnt, neue Therapiestrategien Einzug in die perioperative Medizin bzw. Intensivmedizin. Bei univariater Analyse war hinsichtlich der Patientenprognose kein Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungszeiträumen zu erkennen (Tabelle 5). Auch nach Berücksichtigung von Kovariablen gab es keinen Anhalt dafür, dass eine Behandlung nach 2002 bei unserem speziellen Kollektiv mit einer besseren Prognose verbunden war. Im

Vergleich zu einer Behandlung vor 2002 waren die Unterschiede nicht signifikant. Der p-Wert hinsichtlich der abhängigen Variable „Notwendigkeit einer oder mehrerer Reoperationen“ betrug 0,529, das adjustierte Odds Ratio war 1,326 und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,551 und 3,188. Hinsichtlich der abhängigen Variable „Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs“ war der p-Wert 0,62, das adjustierte Odds Ratio 0,833 und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,404 und 1,718. Hinsichtlich der abhängigen Variablen „Krankenhausverweildauer von überlebenden Patienten“ war der p-Wert 0,825, das adjustierte Hazard Ratio 0,966% und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,672 und 1,289.

**Tabelle 5:**

Zusammenhang zwischen Behandlungsdatum und Patientenprognose (univariate Vergleiche)

	Behandlungsdatum	
Notwendigkeit einer oder mehrerer Reoperationen (%) (p = 0,687)	1993-1996	30,0
	1996-1999	16,2
	1999-2002	25,0
	2002-2005	20,8
Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs (%) (p = 0,957)	1993-1996	30,0
	1996-1999	32,4
	1999-2002	37,5
	2002-2005	34,8

Krankenhausverweildauer von überlebenden Patienten (Tage)  (p = 0,297)	1993-1996	13 (9 – 27)
	1996-1999	16 (9 – 110)
	1999-2002	15 (9 – 57)
	2002-2005	15 (4 – 60)

### **4.3. Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsbilanz und Patientenprognose**

#### **4.3.1 Intraoperative Flüssigkeitsbilanz**

Eine stark positive intraoperative Flüssigkeitsbilanz korrelierte nur schwach mit der Patientenprognose. Ein komplizierter postoperativer Verlauf oder Reoperationen waren lediglich bei den Patienten häufiger zu beobachten, die eine ausgeprägt positive intraoperative Flüssigkeitsbilanz aufwiesen (größer als die fünfte Sixtile = 7800ml) dargestellt in Tabelle 6 (univariate Assoziationen). Dieser Zusammenhang war aber weder vor noch nach Berücksichtigung der Konfounder-Variablen statistisch signifikant. Bei der multivariaten Analyse ergab sich hinsichtlich der Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs ein p-Wert von 0,399, ein adjustiertes Odds Ratio von 0,661, und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,252 und 1,731. Für die Notwendigkeit einer Reoperation lag der p-Wert bei 0,602, das adjustierte Odds Ratio belief sich auf 1,373 und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,417 bis 4,518.

**Tabelle 6:**

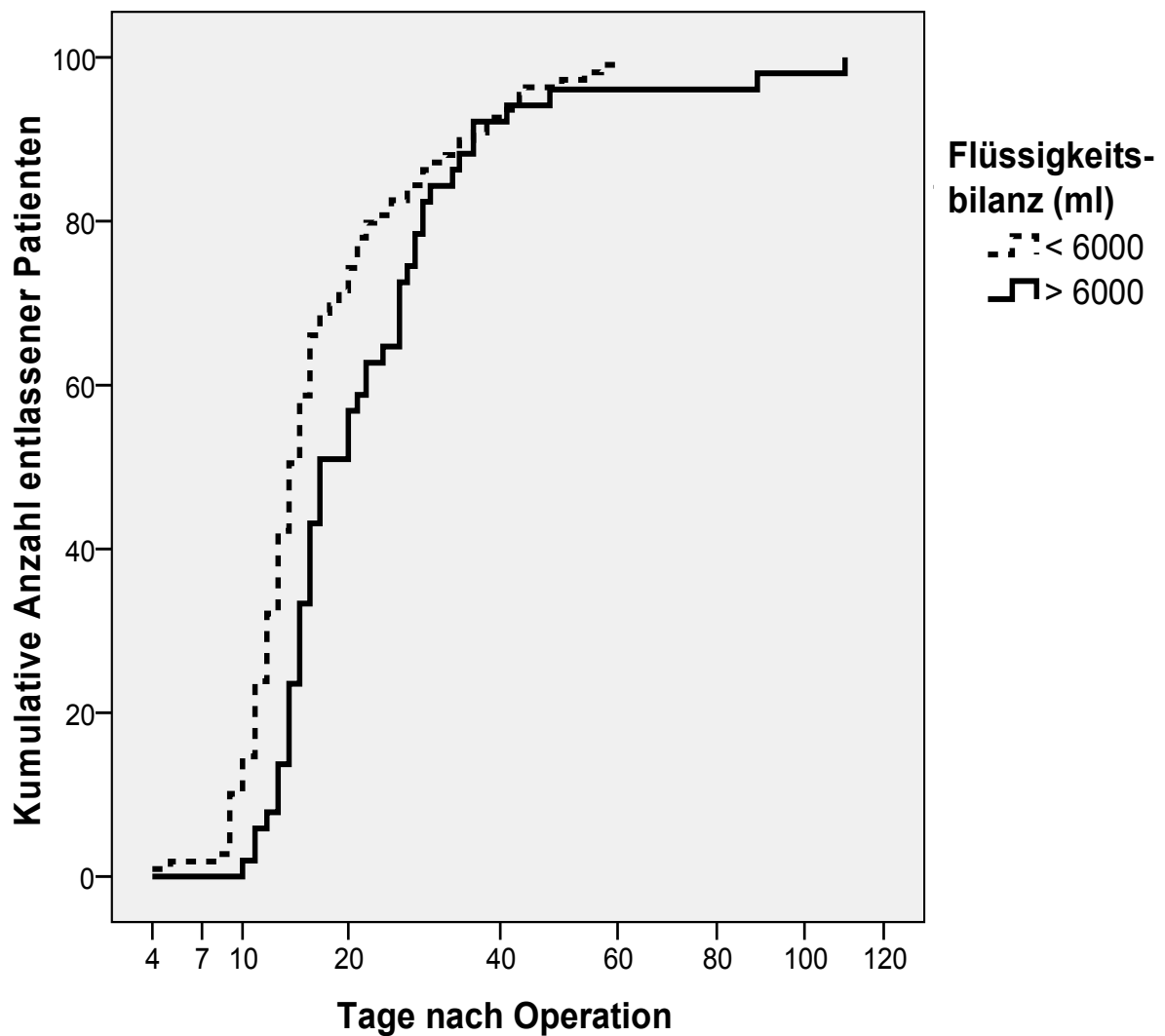
Univariate Beziehung zwischen intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und Morbidität

Intraoperative Flüssigkeitsbilanz (fünfte Sixtile)	< 7800 ml	> 7800 ml	p-Wert
Häufigkeit eines postoperativen komplizierten Verlaufs	34 %	38 %	0,684
Notwendigkeit einer Reoperation	19 %	28 %	0,315

Bei der univariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hospitalisierungsrisiko der Überlebenden und einer stark positiven intraoperativen Flüssigkeitsbilanz (über 6000ml). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Effekt dieser stark positiven Bilanz war auch signifikant zeitabhängig (d.h. abhängig von der Zahl der postoperativen Tage). Allerdings ergab sich nach Miteinbezug von Konfoundern wie Ausmaß des chirurgischen Eingriffs (Blutverlust und Operationszeit), individuelle Reaktion auf die Operation (Apache II score), Art der Anästhesie und Grunderkrankung keine Signifikanz mehr. Der p-Wert betrug dann 0,190, das adjustierte Hazard Ratio war 1,289 und das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,882 und 1,884.

**Abbildung 1:**

Univariate Beziehung zwischen intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und dem proportionalen Anteil an Patienten, die postoperativ zu einem bestimmten Zeitpunkt entlassen waren. (Kaplan Meier Kurve für Überlebende,  $p < 0,05$  gemäß Log-Rank Test)





### 4.3.2 Flüssigkeitsbilanz am ersten postoperativen Tag

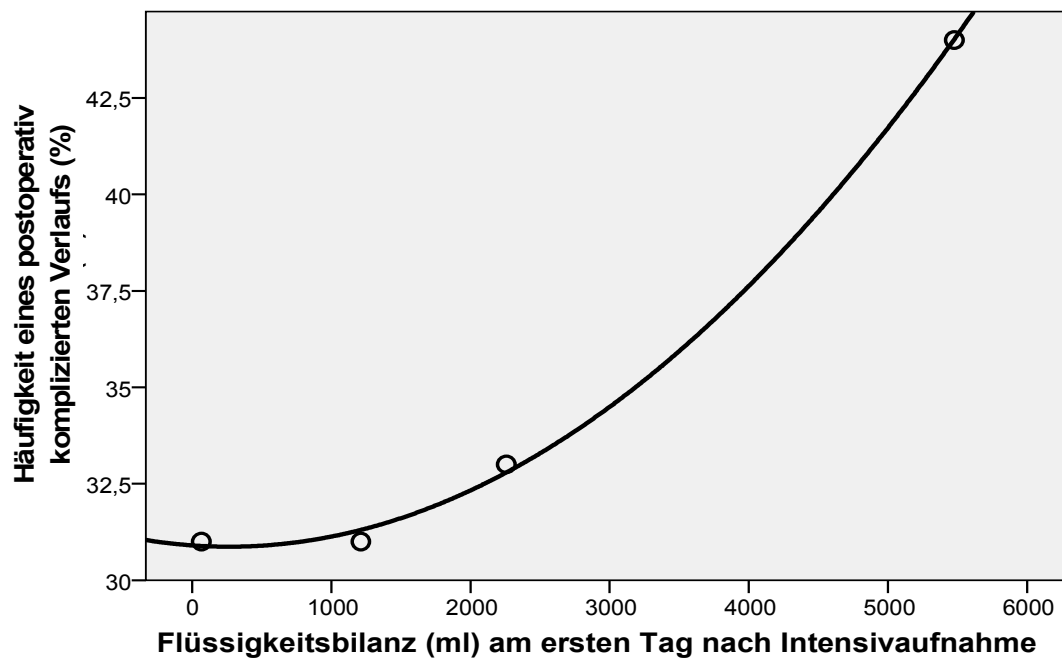
In der univariaten Analyse ergab sich ein signifikanter nicht-linearer (quadratischer) Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten postoperativen Tag auf der Intensivstation und der Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs. Nach quadratischer Transformierung des Zusammenhangs ergab sich ein p-Wert von  $< 0,05$ , ein nicht-adjustiertes Odds Ratio von 401,308 und das 95% Konfidenz Intervall lag zwischen 2,092 und 76973,066. Der Zusammenhang ist in Abbildung. 2 dargestellt.

Bei der univariaten Analyse des Zusammenhangs zwischen Flüssigkeitsbilanz und dem Risiko einer Reoperation, bzw. dem Risiko, an einem bestimmten Tag noch hospitalisiert zu sein, ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Zusammenhänge. Im ersten Fall war der p-Wert  $< 0,05$ , das nicht adjustierte Odds Ratio betrug 2,398 und das 95% Konfidenz-Intervall lag zwischen 1,003 und 5,733. Im zweiten Fall war der p-Wert  $< 0,05$ , das nicht adjustierte Hazard Ratio 1,577 und das 95% Konfidenz Intervall lag zwischen 1,009 und 2,402. Diese Zusammenhänge waren aber nur bei ausgedehnt positiver Flüssigkeitsbilanz zu erkennen (mehr als 3300-3400ml, Abbildung 3 und 4).

Hier ließen sich nach Berücksichtigung der oben genannten Konfounder keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mehr nachweisen. Nach quadratischer Umwandlung der Flüssigkeitsbilanzen betrug hinsichtlich der Variablen „postoperativ komplizierter Verlauf“ der p-Wert 0,100, das adjustierte Odds Ratio war 210,132 und das 95% Konfidenz Intervall lag zwischen 0,719 und 61445,186.

## Abbildung 2:

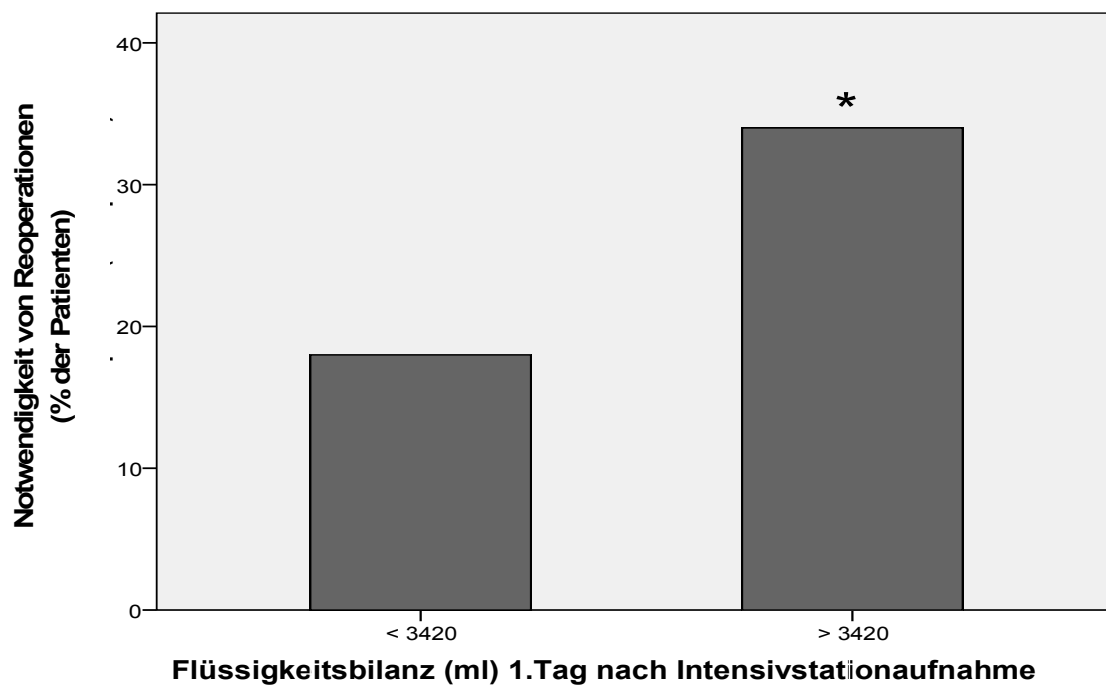
Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensiv Aufenthaltes und der Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs. Die Kreise stellen Durchschnittswerte von 0-25 %, 25-50 %, 50-75 % und 75-100% Quartilen der Flüssigkeitbilanz dar. Die Darstellung folgt einer quadratischen Gleichung.  $p < 0,05$ ).



Hinsichtlich des Bedarfs einer oder mehrerer Reoperationen lag der p-Wert bei 0,113 das adjustierte Odds Ratio war 2,153, und das 95% Konfidenz-Intervall erstreckte sich von 0,835 bis 5,552. Im Bezug auf das Risiko, an einem bestimmten Tag noch hospitalisiert zu sein, lag der p-Wert bei 0,285, das adjustierte Hazard Ratio belief sich auf 1,286 und das 95% Konfidenz Intervall lag im Bereich von 0,810 bis 2,041.

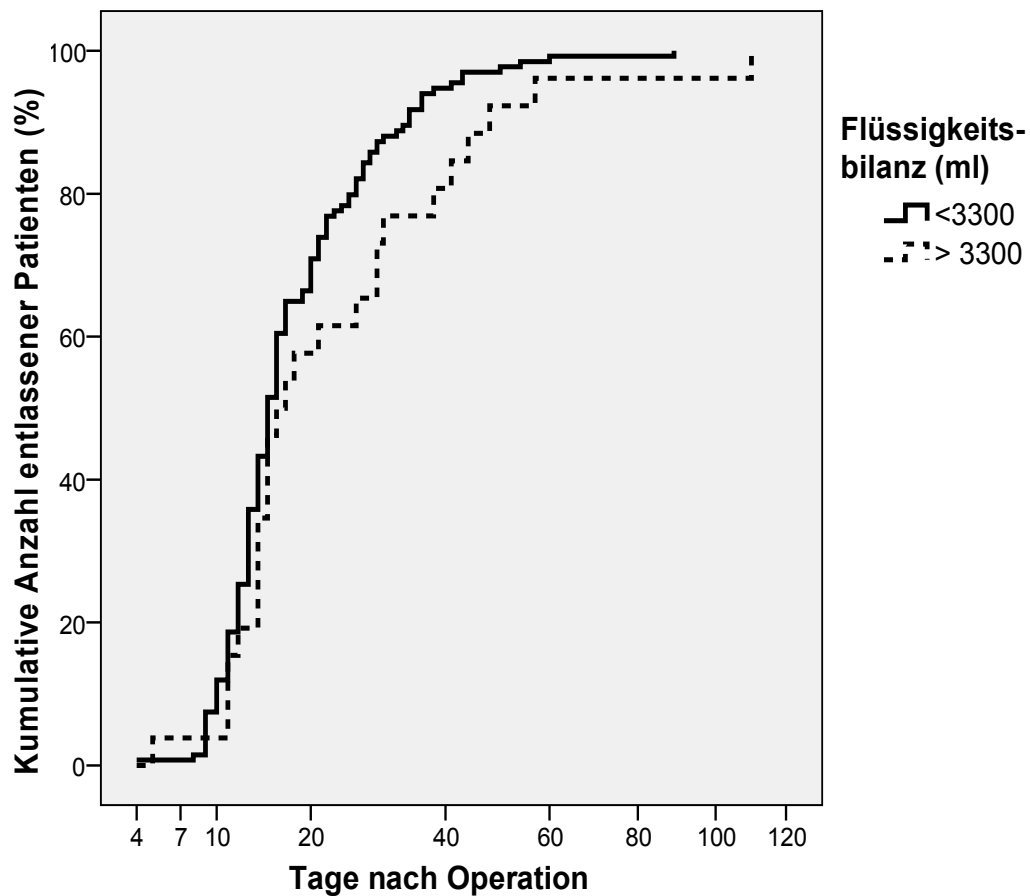
**Abbildung 3:**

Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensivaufenthalts und der Notwendigkeit einer Reoperation ( $p < 0,05$ )



**Abbildung 4:**

Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensivaufenthalts und dem proportionalen Anteil an Patienten, die postoperativ zu einem bestimmten Zeitpunkt entlassen waren. (Kaplan Meier Kurve für Überlebende,  $p < 0,05$  gemäß Log-Rank Test)



## **4.4 Prognostische Faktoren der postoperativen Morbidität und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes**

Alle statistischen Modelle ergaben, dass neben der Flüssigkeitsbilanz weder das Alter, der Ort der Anastomose, das Jahr der Operation noch das Geschlecht für die Prognose wichtig waren. Bei der multivariaten Analyse stellten sich aber das Ausmaß der Homöostasestörung (erfasst im Apache II Score) und die Art der Narkose (alleinige balancierte Anästhesie vs. kombinierte Anästhesie mit PDA) als unabhängige Risikofaktoren dar. Diese unabhängige Assoziation zwischen der Art der Narkose und der Patientenprognose konnte bei allen abhängigen Variablen (postoperativ komplizierter Verlauf, Notwendigkeit einer Reoperation und Krankenhausverweildauer) gefunden werden (Tabelle 7-9). Beim Apache II Score zeigte sich ein linearer Zusammenhang mit der Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs. Es bestand auch ein unabhängiger statistischer Zusammenhang mit der Notwendigkeit für eine Reoperation. Lediglich bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Apache II Score und der Krankenhausaufenthaltsdauer bei den überlebenden Patienten ergab sich gerade keine Signifikanz mehr.

Des Weiteren zeigte sich, dass ein erhöhter intraoperativer Blutverlust mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen und einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer einherging. Dies ist in Tabelle 7 und 9 dargestellt. Palliative Operationen hatten eine erhöhte Rate an komplikationsbedingten Reoperationen zur Folge, dargestellt in Tabelle 8. Eine lange Operationszeit ging mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer einher, zu sehen in Tabelle 9. Bei multivariater Analyse stellten sich diese Zusammenhänge nach Adjustierung aller Konfounder als signifikant dar.

**Tabelle 7:**

Morbiditätsanalyse 1 (komplizierter postoperativer Verlauf): Die Tabelle zeigt die unabhängigen Risikofaktoren entsprechend dem finalen logistischen Regressionsmodell. Der p-Wert der Hosmer-Lemeshow-Statistik betrug 0,718

	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz-Intervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
Apache II Score (pro Punkt)	0,001	1,112	1,045	1,182
Epidurale Analgesie	0,049	0,485	0,236	0,996
Geschätzter Blutverlust > 380 ml	0,029	2,579	1,099	6,053

**Tabelle 8:**

Morbiditätsanalyse 2 (Notwendigkeit einer Reoperation). Die Tabelle zeigt die unabhängigen Risikofaktoren entsprechend dem finalen logistischen Regressionsmodell. Der p-Wert der Hosmer-Lemeshow-Statistik betrug 0,980

	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenz-Intervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
Epidurale Analgesie	0,015	0,380	0,174	0,829
Palliative Operation bei Malignomen	0,020	2,770	1,178	6,514
Apache II Score > 14 Punkte	0,048	1,316	1,002	1,727

**Tabelle 9:**

Analyse der postoperativen Krankenhausverweildauer bei überlebenden Patienten. Die Tabelle zeigt die unabhängigen Risikofaktoren entsprechend dem finalen Cox-Modell. Hazard bezieht sich auf das Risiko eines Patienten, an einem bestimmten postoperativen Tag noch nicht entlassen zu sein.

	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenz-Intervall	
			Unterer Endpunkt	Oberer Endpunkt
Apache II Score > 10 Punkte	0,085	1,335	0,961	1,854
Operationszeit > 460 min	0,003	1,817	1,232	2,680
Geschätzter Blutverlust > 350 ml	0,009	1,576	1,119	2,220
Epidurale Analgesie	0,032	0,681	0,479	0,967



## **5. Diskussion**

### **5.1 Ausmaß der Morbidität, Letalität und Krankenhausverweildauer**

In der vorliegenden Datenanalyse wurde versucht, neben der Flüssigkeitsbilanz weitere Faktoren zu identifizieren, welche bei chirurgischen Hochrisikopatienten nach Dickdarmresektionen und nachfolgend geplanter Intensivüberwachung Einfluss auf die postoperative Morbidität und Krankenhausverweildauer nehmen könnten. Bei der Auswertung des Datenmaterials stellte sich zunächst einmal heraus, dass dieses spezielle Patientengut in hohem Maße komplikationsgefährdet ist. In einem Drittel der Fälle gestaltete sich der postoperative Verlauf kompliziert. Es waren in 20,7% der Fälle eine oder mehr Reoperationen nötig. 10,6% der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts. In dem von uns untersuchten Hochrisiko-Kollektiv war die postoperative Morbidität und Letalität deutlich höher als es die Vergleichszahlen aus der Literatur für Patienten nach elektiven kolorektalen Operationen hätten vermuten lassen. Bei nicht selektierten Patienten mit kolorektalen Karzinomen liegt die Komplikationsrate nach chirurgischer Resektion bei 15% [41], die Rate an Reoperationen bei intraabdominellen Komplikationen zwischen 2-10 % [42-44], und die Letalität bei 1-5 % [41, 42, 44, 45].

Die in der vorliegenden Untersuchung erhöhte postoperative Morbidität und Letalität dürfte auf mehrere Ursachen zurück zu führen sein. Nahezu zwei Drittel der Patienten waren mit ASA 3 oder 4 klassifiziert. In 20% der Fälle war gar nur ein palliativ-operatives Vorgehen möglich. Sowohl der ASA Score als auch die Palliation gehen mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen, als auch mit einer erhöhten Anzahl von Anastomoseninsuffizienzen einher, wie in anderen Arbeiten gezeigt werden konnte [41, 45]. In der Arbeit von Choi et al [41] stellte sich heraus,

dass eine postoperative Anastomoseninsuffizienz die Letalität bei Patienten mit ASA 3 und 4 um etwa 40% erhöht

Auch war das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs in dem hier untersuchten Kollektiv wesentlich ausgedehnter als dies bei weniger kranken Vergleichskollektiven der Fall war [3, 5, 6]. Für elektive kolorektale Resektionen werden in der Literatur eine durchschnittliche Operationsdauer von 2-3 Stunden und ein Blutverlust von 300-500 ml ohne Transfusionsbedarf angegeben. In unserem Patientengut waren die Zahlen um 30-50% höher und im Durchschnitt wurden zwei Erythrozytenkonzentrate infundiert. All diese Variablen sind im Zusammenhang mit der Patientenprognose als bedeutsam anzusehen [46-49]. Alles in Allem ist das in dieser Arbeit untersuchte Patientengut in Bezug auf Letalität und Morbidität als ein Hochrisikokollektiv anzusehen. Trotz dieses Hochrisikoprofils erhielten die Patienten perioperativ sehr unterschiedliche Flüssigkeitsvolumina. Dies erlaubte uns, die Beziehung zwischen der Patientenprognose und dem Ausmaß der perioperativen Flüssigkeitsretention über eine große Bandbreite hinweg zu untersuchen.

## **5.2 Bedeutung der Flüssigkeitsbilanz für Morbidität und Krankenhausverweildauer**

Inwieweit sich das Ausmaß der perioperativen Flüssigkeitsretention auf den postoperativen Verlauf auswirkt, ist nach wie vor unklar und wird kontrovers diskutiert [1, 50]. Bis heute haben mehrere randomisierte Studien versucht, den Zusammenhang zwischen verschiedenen perioperativen Konzepten zur Flüssigkeitszufuhr und dem postoperativen Verlauf zu klären. Dabei sind im Wesentlichen drei Ansätze festzustellen. Erstens die Untersuchungen, welche sich

ausschließlich auf die peri- und postoperative Nettoflüssigkeitsbilanz konzentrieren, und zwar unter weitgehender Vernachlässigung von deren Auswirkung auf physiologische Variablen [3-9]. Zweitens die Untersuchungen, bei denen die Flüssigkeitszufuhr nach kardialen Funktionsparametern gesteuert wurden (Übersicht bei [10]) und schließlich die Studien, die die Bedeutung der Flüssigkeitsretention im Rahmen multimodaler perioperativer Therapiekonzepte untersuchten [51, 52].

Ein wesentlicher Bestandteil erweiterter perioperativer Therapiekonzepte ist die perioperative Flüssigkeitsrestriktion. Eine bezüglich solcher Therapiekonzepte durchgeführte Metaanalyse ergab, dass das multimodale Vorgehen zu einer signifikanten Verkürzung der Krankenhausverweildauer führte [51]. Trotz dieses Ergebnisses kann man daraus nicht auf die isolierte, günstige Wirkung einer restriktiven Flüssigkeitstherapie schließen, da in den Therapiekonzepten zusätzliche perioperative Maßnahmen Einzug hielten, die das Ergebnis verfälscht haben könnten. Zu diesen Maßnahmen zählen unter anderem: keine Darmvorbereitung, keine Prämedikation, keine präoperative Nüchternheit, epidurale Analgesie, kurzwirksame Anästhetika, kleine Schnitte, keine routinemäßigen Drainagen, frühzeitiges Entfernung von Blasenkathetern, frühzeitiger Kostenaufbau und Mobilisierung.

Eine Bedeutung hat die Flüssigkeitstherapie nicht nur abstrakt für die oben erwähnten multimodalen Konzepte, sondern natürlich auch individuell für die Optimierung des intravasalen Volumens und der Gewebepfusion im Rahmen abdominalchirurgischer Eingriffe. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die durch transösophageale Dopplersonographie und direkte Messung kardialer Funktionsparameter gesteuerte Flüssigkeitstherapie die Krankenhausverweildauer verkürzen und die postoperative Komplikationsrate vermindern kann [10, 53]. Auch

stellte sich heraus, dass mit der transösophagealen Dopplersonographie ein Instrument zu Verfügung steht, welches hämodynamische Veränderungen detektiert lange bevor sich die „klassischen“ Überwachungsparameter wie ZVD, Blutdruck oder Urinproduktion verändern.

Die günstigen Auswirkungen einer gezielten, hämodynamisch gesteuerten Flüssigkeitszufuhr ergeben sich vermutlich aus der Pathophysiologie des Intestinaltrakts. Dass ZVD, Blutdruck oder Urinproduktion bei unerkannter globaler Hypovolämie lange stabil und fast normal bleiben können, hat vermutlich seine Ursache in einer zunächst kompensatorischen splanchnischen Vasokonstriktion. Diese Vasokonstriktion wiederum könnte zu einer verminderten Gewebsperfusion im Darm und nachfolgend zu einer Bakterientranslokation mit wiederum darauf folgender Aktivierung der Inflammationskaskade führen [54]. Dies wiederum hat negative Auswirkungen auf die Patientenprognose, kann aber möglicherweise durch eine individuell angepasste frühzeitige Flüssigkeitstherapie verhindert werden.

Es zeigte sich nämlich, dass, wenn man die zuvor als optimal definierten hämodynamischen Zielgrößen unter Benutzung der transösophagealen Dopplersonographie erreichen wollte, praktisch immer eine signifikant höhere Menge von Flüssigkeit zugeführt werden musste als in der Kontrollgruppe. Allerdings ist einschränkend festzustellen, dass diese zusätzliche Flüssigkeitsgabe ausschließlich Kolloide umfasste. Daher ist es nicht sicher, ob die gezeigten günstigen Effekte einer zusätzlichen Flüssigkeitsgabe auf das vermehrte Volumen an sich (und auf die hämodynamische Optimierung) oder auf die Art der Flüssigkeit zurückzuführen sind. Dass die Art der gewählten Flüssigkeit Einfluss auf verschiedene physiologische Prozesse hat, konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden. So führte in der Arbeit von Moretti et al [4] die intraoperative Gabe von Kolloiden zu einer signifikanten

Reduzierung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen und sogar das Schmerzempfinden der Patienten konnte verbessert werden. Dass sich eine Restriktion von Natrium-Chlorid-haltigen Lösungen positiv auf die postoperative Magendarmpassage und somit konsekutiv auf die Krankenhausverweildauer auswirkt, konnte von Lobo et al [7] dargestellt werden.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass in keiner der Studien mit individueller Therapiesteuerung zwei wichtige potentielle Störgrößen (die individuelle Reaktion des Organismus auf die chirurgische Homöostasestörung und die tatsächliche Nettogewichtsveränderung) hinsichtlich der Patientenprognose berücksichtigt wurden. Dass die individuelle Traumareaktion für die Patientenprognose von Bedeutung ist und individuell genetisch mitdeterminiert ist, wurde von Watanabe [12] et al dargelegt. In dieser Arbeit korrelierten ein schlechte Prognose signifikant mit den TNF-308\*, IL-1RN\*2 und IL-1RN\*3 Allelen. Die Produkte diese Allele, TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sind in ihrer Bedeutung für Entzündungskaskaden weitgehend als bedeutsam akzeptiert [55].

Neben den Studien zur individuellen intraoperativen Therapiesteuerung wurde in sieben weiteren kontrollierten Studien der isolierte Effekt von verschiedenen standardisierten Konzepten zur intra- und perioperativen Flüssigkeitszufuhr auf die Prognose untersucht [3-9]. Die Flüssigkeitsgaben erfolgten durch zuvor definierte Infusionsraten pro Zeiteinheit und präoperativem Gewicht und wurden nicht durch hämodynamische Parameter gesteuert. In fünf der Studien [3, 5-8] wurde perioperativ das Körpergewicht oder die Netto Flüssigkeitsbilanz erhoben. Hier konnte gezeigt werden, dass eine restriktive Flüssigkeitszufuhr eine perioperative Gewichtszunahme verhindern kann. Insgesamt waren die klinischen Resultate aber unterschiedlich. So verbesserte sich durch die restriktive Flüssigkeitszufuhr die

Prognose in einigen Studien [5-7], in einer anderen verschlechterte sie sich jedoch [3], oder es war kein Effekt zu [8]. Leider wurde in den ausschließlich postoperativen Studien von Lobo et al [7] und MacKay et al [8] weder das genaue Ausmaß der chirurgischen Resektion, noch die genaue Operationsdauer in die Auswertung miteinbezogen. In der Studie von Brandstrup et al [5] wurde die Art des Narkoseverfahrens (epidurale Analgesie) nicht als potentielle Einflussgröße berücksichtigt.

Die zwei verbleibenden Studien kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen. In der Arbeit von Nisaevich et al [6] konnte ein marginal positiver Einfluss einer restriktiven Flüssigkeitszufuhr auf die Gesamtanzahl an Patienten mit postoperativen Komplikationen gezeigt werden (p-Wert 0,046). Die Gesamtrate an Komplikationen wurde aber nicht reduziert. Der beschriebene Effekt dürfte wohl hauptsächlich auf die reduzierte Rate an subkutanen Nahtdehiszenzen und Wundinfektionen zurückzuführen sein. Diese reduzierten sich von 14,7% auf 9,1%. Gleichzeitig wurden jedoch die Patienten mit restriktiver Flüssigkeitszufuhr auch seltener mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert (15,5% gegenüber 25%), was ebenfalls einen positiven Effekt auf die Rate an Wundinfektionen nach abdominalen Eingriffen nach sich ziehen kann [46, 56].

Die Studie von Holte et al [3] zeigte einen gegensätzlichen Effekt. Hier verlängerte sich die Krankenhausaufenthaltsdauer bei restriktiver perioperativer Flüssigkeitszufuhr ( $p < 0,03$ ). Wahrscheinlich war die verlängerte Verweildauer durch eine höhere Komplikationsrate bedingt ( $p < 0,01$ ). Allerdings ist die geringe Anzahl der Studienpatienten ( $n=32$ ) im Bezug auf die Validität hier als problematisch anzusehen. Schließlich ist in keiner der letzten beiden Studien beschrieben, ob die

individuelle inflammatorische Reaktion auf den chirurgischen Eingriff in den beiden Studienarmen vergleichbar war.

Die Ergebnisse unserer Arbeit deuten darauf hin, dass das Ausmaß der perioperativen Flüssigkeitsretention die Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten postoperativen Verlauf nicht beeinflusst, falls eine individuelle Therapiesteuerung nach definierten Zielgrößen erfolgt. Bei der anfänglichen Datenauswertung (ohne die Berücksichtigung von Konfoundern) fanden wir zwar, dass eine ausgedehnte Flüssigkeitsretention mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer (Abbildungen 1 und 4), höheren Komplikationsrate (Abbildung 2) und gesteigerter Notwendigkeit für Reoperationen (Abbildung 3) einher gehen kann. Diese Zusammenhänge waren aber nicht mehr zu sehen, nachdem potentielle Einflussgrößen wie das Ausmaß des operativen Traumas, der Apache II Score als Indikator für das individuelle Ausmaß der Homöostasestörung, die Art der Analgesie und die Grunderkrankungen in die Datenauswertung miteinbezogen wurden. Nicht einmal mehr extrem positive Flüssigkeitsbilanzen waren in unserer Studie mit einem komplizierten postoperativen Verlauf verbunden (Tabelle 7 bis 9).

Zusammenfassend stützen unsere erhobenen Daten nicht die These eines generell restriktiven Konzeptes zur perioperativen Flüssigkeitszufuhr [50]. Allerdings ist festzustellen, dass bei unseren Patienten die perioperative Flüssigkeitszufuhr streng nach physiologischen und individuellen Kriterien gesteuert war. Inwieweit eine unphysiologische Flüssigkeitszufuhr über den Bedarf hinaus hier schädlich sein kann, wurde von uns nicht untersucht, und negative Auswirkungen können unter solchen Umständen deswegen nicht ausgeschlossen werden.

### **5.3 Weitere Einflussfaktoren der Patientenprognose**

Eine wesentliche Erkenntnis dieser Arbeit war, dass sowohl der Apache II Score als auch die Art der Analgesie (epidurale Analgesie) signifikant mit der Patientenprognose korrelierten. Ebenso war zu erkennen, dass, wie auch schon durch andere Arbeiten bestätigt, weder das Alter, das Geschlecht noch der Ort der Anastomose einen Einfluss auf die Morbidität hatten [41, 42, 45, 57, 58].

Definitionsgemäß beschreibt der Apache II Score das Ausmaß der Grunderkrankungen kombiniert mit dem Ausmaß der postoperativen physiologischen Veränderungen [20]. Misst man den Apache II Score in der unmittelbar postoperativen Phase, so kann er auch als Maß für die individuelle Traumareaktion des Patienten benutzt werden. Individuelle, speziell auch inflammatorische Reaktionen stellen eine wesentliche Einflussgröße für den postoperativen Verlauf dar, wie z.B. in der Arbeit von Miki et al gezeigt werden konnte [47]. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der unmittelbaren postoperativen IL-6 Freisetzung eng mit dem postoperativen Infektionsrisiko korreliert. Die grundsätzliche Bedeutung eines hohen IL-6 Spiegels als Marker für eine schlechtere Patientenprognose konnte bereits von Watanabe et al [12] dargelegt werden. Aufgrund der Tatsache dass der Apache II Score stark mit der individuellen postoperativen inflammatorischen Reaktion (SIRS) korreliert, und da letztere auch genetisch determiniert ist, kann der Apache II Score auch als Marker der individuellen genetischer Variabilität in Bezug auf die inflammatorische Traumareaktion interpretiert werden [59, 60].

In unserem Patientengut stellte sich heraus, dass ein hoher postoperativer Apache II Score mit einem erhöhten Risiko für einen komplizierten postoperativen Verlauf und mit der Gefahr von notwendigen Reoperationen einhergeht. Der Zusammenhang von



Apache II Score und Prognose war lediglich bei den überlebenden Patienten schwächer, bei welchen eher das Ausmaß des Blutverlustes sowie die Operationsdauer einen dominierenden, negativ prädiktiven Wert hatten.

Bei der Analyse der Art der Analgesie zeigte sich, dass die Verwendung einer epiduralen Analgesie mit einer deutlich besseren Patientenprognose assoziiert war. Dies war bei allen betrachteten Variablen (Häufigkeit postoperativer komplizierter Verläufe, Notwendigkeit von Reoperationen und Krankenhausverweildauer) der Fall (Tabellen 4 bis 6). In älteren Metaanalysen konnte für die postoperative Phase der bessere schmerzlindernde Effekt der Epiduralanästhesie in Kombination mit parenteralen Opioiden gezeigt werden. Auch wurde bei einem unselektierten chirurgischen Patientengut ein positiver Einfluss auf kardiopulmonale Komplikationsraten und auf die Letalität gefunden [61, 62]. Unter Verwendung einer epiduralen Analgesie verringerte sich das Letalitätsrisiko um ein Drittel, die Rate an tiefen Beinvenenthrombosen konnte um 44% reduziert werden, und die Rate an Lungeembolien um 55%. Ebenso verringerte sich der Transfusionsbedarf um 50%, die Rate an Pneumonien um 39% und die Rate an respiratorischen Insuffizienzen um 59%.

Neuere Metaanalysen stellen diese Effekte bei unselektierten Patienten speziell nach kolorektalen Eingriffen allerdings wieder in Frage. Trotz der verbesserten Analgesie an sich konnte die epidurale Analgesie weder die Krankenhausverweildauer, noch die Rate an Anastomoseninsuffizienzen oder kardiopulmonale Komplikationen in ihrer Häufigkeit reduzieren [63, 64]. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten deuten aber daraufhin, dass dies im Fall von Hochrisikopatienten mit ausgedehnten Eingriffen nicht der Fall ist und dass hier sehr wohl positive Effekte im Hinblick auf die Patientenprognose vorhanden sein können.

Dieses spezielle Patientengut scheint von einer epiduralen Analgesie klar zu profitieren und sollte diese wann immer möglich auch erhalten.

## **5.4 Limitierungen der Untersuchung**

Die vorgelegte Arbeit unterliegt einer Reihe von Einschränkungen. Zuerst ist hier das Problem der Verallgemeinerung der Daten zu nennen, da diese aus einer einzigen Institution stammen, in der ein spezielles Patientengut behandelt wurde und in der spezifische Organisationsstrukturen und Patientenversorgungsrichtlinien vorhanden waren. Zweitens ist auf die therapeutischen Veränderungen im Laufe der zwölfjährigen Untersuchung hinzuweisen. Die peri- und intraoperative chirurgische Vorgehensweise blieb zwar über die Jahre weitgehend konstant, aber die intraoperative anästhesiologische Therapie oder die postoperative Intensivtherapie erfuhren während dieser Zeit tief greifende Wandlungen. Um dem therapeutischen Wandel Rechnung zu tragen, wurde das Behandlungsdatum in alle multivariaten Betrachtungen miteinbezogen. Obwohl weder bei univariater noch bei multivariater Analyse das Behandlungsdatum für die Patientenprognose eine Rolle spielte, kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass dieser Wandel die dargelegten Ergebnisse verfälscht haben könnte. Des Weiteren gilt es zu berücksichtigen, dass die relative Unwichtigkeit der perioperativen Flüssigkeitsretention für die Prognose nur für die Patienten zutrifft, bei denen die Flüssigkeitszufuhr strikt nach den bis dato etablierten Endpunkten vorgenommen wird. Ob eine unkritisch hohe perioperative Flüssigkeitszufuhr und -retention darüber hinausgehend Auswirkungen auf die Prognose hat, ist unklar. Auch ist nicht klar, ob das Ausmaß der Flüssigkeitsretention für Patienten mit niedrigerem perioperativen Risiko und mit wenig invasiven Eingriffen ebenfalls von untergeordneter Bedeutung

ist. Und schließlich ist zu erwähnen, dass nicht untersucht werden konnte, ob die Flüssigkeitsretention einen Einfluss auf weniger dramatische Komplikationen wie Darmmotilitätsstörungen hatte. Derartige Nebenwirkungen könnten durchaus durch übermäßige Flüssigkeitszufuhr zu Stande kommen.

Auch kann ein gewisser Selektionsbias durch die leitliniengerechte Anwendung von Ausschlusskriterien bei der epiduralen Analgesie nicht ausgeschlossen werden [65]. Andererseits fand die epidurale Analgesie erst nach 2000 Eingang in die tägliche Routine. Daher kann der Selektionsbias vor 2002 nicht bedeutsam sein. Ebenfalls gilt es zu bedenken, dass alle Patienten elektiv operiert wurden und somit eine Antikoagulation als akutes Ausschlusskriterium für eine epidurale Analgesie selten vorkam.

## 6. Zusammenfassung

Das perioperative Flüssigkeitsmanagement ist ein nach wie vor bedeutsames und gleichzeitig nur unvollständig verstandenes Thema in der modernen perioperativen Medizin. Idealerweise sollte für jeden einzelnen Patienten eine individuelle Flüssigkeitstherapie zu Verfügung stehen, um schädliche Einflüsse zu vermeiden und protektive Mechanismen zu initiieren. Unabhängig von diesem individualisierten Konzept wurde zuletzt vor allem bei kolorektalen Eingriffen eine grundsätzlich restriktive perioperative Flüssigkeitszufuhr propagiert, um die postoperative Prognose zu verbessern.

Die zu diesem Thema durchgeführten klinischen Studien sind jedoch in ihren Ergebnissen widersprüchlich und weisen spezifische Mängel auf. Hauptproblem ist, dass die Bedeutung der perioperativen Flüssigkeitsretention nicht isoliert von anderen Prognosevariablen gesehen werden kann. Leider berücksichtigt keine der bisher zum vorliegenden Thema durchgeführten Studien alle wichtigen zusätzlichen Prognosevariablen. Unserer aktuelle Untersuchung soll diese Lücke schließen, da sie zum ersten Mal alle intraoperativen Störgrößen (Art der Anästhesie, Grunderkrankung, Ausmaß des operativen Traumas) sowie postoperative Konfounder (Ausmaß der individuellen Reaktion auf die Homöostasestörung) mit auswertet.

Die vorliegende Arbeit identifizierte anhand definierter Einschlusskriterien ein Hochrisikokollektiv nach elektiven kolorektalen Operationen, welches geplant postoperativ auf einer chirurgischen Intensivstation überwacht bzw. therapiert werden musste. Benutzt wurde eine 1993 angelegte Datenbank der chirurgischen Intensivstation des Klinikums der LMU Campus Großhadern. Diese Befunde wurden

mit einer Datenbank der Klinik für Anästhesiologie der LMU München abgeglichen. Die zu untersuchenden zentralen unabhängigen Variablen waren die Netto-Flüssigkeitsbilanzen intraoperativ und am ersten Tag auf der Intensivstation. Diese Bilanzen waren das Ergebnis einer entsprechenden Flüssigkeitszufuhr, die streng nach physiologischen Parametern gesteuert wurde. Zahlreiche weitere unabhängige Parameter wurden registriert. Dazu gehörten neben den demographischen Daten wie Alter und Geschlecht auch die Art des Grundleidens, kurativer vs. palliativer Ansatz des onkologischen Eingriffs, Lokalisation der Anastomose, Art des Narkoseverfahrens, ASA Score, Apache II Score während der ersten 24 postoperativen Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, Dauer der Operation, Ausmaß des intraoperativen Blutverlustes, und die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate intraoperativ und in der ersten 24 postoperativen Stunden. Als abhängige Variablen wurde definiert a) die Notwendigkeit für eine oder mehrere Reoperationen, b) das Auftreten eines komplizierten postoperative Verlaufs (bei einer oder mehreren schweren Komplikationen unabhängig von Lokalisation und Mechanismus der Entstehung), und c) die Länge der Krankenhausverweildauer (nur überlebende Patienten). Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um unabhängige Prädiktoren hinsichtlich der abhängigen Variablen zu identifizieren.

198 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und konnten ausgewertet werden. 34,6% entwickelten postoperativ zumindest eine schwere Komplikation, bei 20,7% war mindestens ein Reeingriff nötig und 10,6% verstarben. Ohne Berücksichtigung von Konfoundern zeigte sich zunächst, dass vor allem eine stark positive postoperative Flüssigkeitsbilanz mit einer schlechteren Prognose verbunden war. Nach Berücksichtigung der oben erwähnten Störgrößen war jedoch weder das

Ausmaß der intra- noch der postoperative Flüssigkeitsretention signifikant mit der Morbidität assoziiert. Relevante Prädiktoren für die Morbidität waren vor allem die Art des Narkoseverfahrens (Risikosenkung durch epidurale Analgesie) und der Apache II Score. Bei den Überlebenden fanden sich zusätzlich unabhängige Assoziationen zwischen dem Ausmaß des operativen Traumas und der Krankenhausverweildauer.

Die Ergebnisse zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv das Ausmaß der perioperativen Flüssigkeitsretention keinen Einfluss auf die Prognose hat, wenn die intra- und postoperative Flüssigkeitszufuhr nach standardisierten Kriterien erfolgt, und dass auch sehr große Flüssigkeitsmengen zugeführt werden können ohne dass Nebenwirkungen zu erwarten sind. Bei Hochrisikopatienten scheint die peridurale Anästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie das Narkoseverfahren der Wahl darzustellen.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Acute Physiology Score (APS)	11
Tabelle 2: Bewertung des Patientenalters für den Apache II Score	12
Tabelle 3: Chronik Health Evaluation (CHE)	12
Tabelle 4: Basisdaten, klinische Variable und Variable der perioperativen Therapie	24
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Behandlungsdatum und Patientenprognose	26
Tabelle 6: Univariate Beziehung zwischen intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und Morbidität	28
Tabelle 7: Morbiditätsanalyse 1 (komplizierter postoperativer Verlauf)	35
Tabelle 8: Morbiditätsanalyse 2 (Notwendigkeit einer Reoperation)	36
Tabelle 9: Analyse der postoperativen Krankenhausverweildauer bei überlebenden Patienten	37

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Univariate Beziehung zwischen intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und dem proportionalen Anteil an Patienten, die postoperativ zu einem bestimmten Zeitpunkt entlassen waren. 29
- Abbildung 2: Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensivaufenthaltes und der Häufigkeit eines postoperativ komplizierten Verlaufs. 31
- Abbildung 3: Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensivaufenthaltes und der Notwendigkeit einer Reoperation 32
- Abbildung 4: Univariate Beziehung zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Tag des Intensivaufenthaltes und dem proportionalen Anteil an Patienten, die postoperativ zu einem bestimmten Zeitpunkt entlassen waren. 33



## 8. Literaturverzeichnis

1. Bellamy MC: **Wet, dry or something else?** *Br J Anaesth* 2006, **97**(6):755-757.
2. Holte K, Kehlet H: **Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery.** *J Am Coll Surg* 2006, **202**(6):971-989.
3. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H: **Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study.** *Br J Anaesth* 2007, **99**(4):500-508.
4. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ: **Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration.** *Anesth Analg* 2003, **96**(2):611-617, table of contents.
5. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH *et al*: **Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial.** *Ann Surg* 2003, **238**(5):641-648.
6. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I: **Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery.** *Anesthesiology* 2005, **103**(1):25-32.
7. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP: **Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial.** *Lancet* 2002, **359**(9320):1812-1818.
8. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ: **Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery.** *Br J Surg* 2006, **93**(12):1469-1474.
9. Kabon B, Akca O, Taguchi A, Nagele A, Jebadurai R, Arkilic CF, Sharma N, Ahluwalia A, Galandiuk S, Fleshman J *et al*: **Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection.** *Anesth Analg* 2005, **101**(5):1546-1553.
10. Abbas SM, Hill AG: **Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery.** *Anaesthesia* 2008, **63**(1):44-51.
11. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, Abe R, Nakada T: **Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications.** *J Trauma* 2005, **59**(5):1181-1189; discussion 1189-1190.
12. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Matsuda K, Hatano M, Tokuhisa T: **Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms.** *Crit Care Med* 2005, **33**(1):89-97; discussion 242-243.
13. Padkin A, Rowan K, Black N: **Using high quality clinical databases to complement the results of randomised controlled trials: the case of recombinant human activated protein C.** *BMJ* 2001, **323**(7318):923-926.

14. Muller MH, Moubarak P, Wolf H, Kuchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH: **Independent determinants of early death in critically ill surgical patients.** *Shock* 2008, **30**(1):11-16.
15. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Kuchenhoff H, Jauch KW: **Secular trends in mortality associated with new therapeutic strategies in surgical critical illness.** *Am J Surg* 2007, **194**(4):535-541.
16. Schneider CP, Wolf H, Kuchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH: **[Trends in surgical intensive care. Experience in one centre over 12 years].** *Chirurg* 2006, **77**(8):700-708.
17. Zilker S: **Aktivitätsgesteuerte Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit Antithrombin III: Wirksamkeit und Risiken entsprechend einer retrospektiven Datenanalyse.** Munich: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2009.
18. Wolf H: **Akut-und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten - Veränderungen über mehr als eine Dekade** Munich: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2007.
19. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Kuchenhoff H, Jauch KW: **Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study.** *Crit Care* 2007, **11**(3):R55.
20. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985, **13**(10):818-829.
21. Lowenkron SE, Niederman MS: **Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia.** *Semin Respir Infect* 1992, **7**(4):271-281.
22. Nathens AB, Rotstein OD: **Therapeutic options in peritonitis.** *Surg Clin North Am* 1994, **74**(3):677-692.
23. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, Dieterich HJ, Eissner HJ, Schildberg FW: **Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery.** *J Clin Oncol* 1994, **12**(9):1859-1867.
24. Gotz E: **[New formulations in the guidelines and their importance for anesthesiologists].** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998, **33**(10):666-669.
25. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM *et al*: **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** *Crit Care Med* 2004, **32**(3):858-873.
26. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: **Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.** *N Engl J Med* 2000, **342**(20):1471-1477.
27. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B *et al*: **Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions.** *JAMA* 2003, **289**(15):1941-1949.
28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1368-1377.
29. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the critically ill patients.** *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1359-1367.

30. Evans TW: **International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure.** Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med* 2001, **27**(1):166-178.
31. **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** *N Engl J Med* 2000, **342**(18):1301-1308.
32. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G *et al*: **Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.** *JAMA* 2002, **288**(7):862-871.
33. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J: **Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.** *N Engl J Med* 2002, **347**(25):2020-2029.
34. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, Fry DE: **Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis.** *Am J Surg* 2004, **188**(3):212-220.
35. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC: **Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial.** *Crit Care Med* 2004, **32**(11):2207-2218.
36. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T *et al*: **Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment.** *Crit Care Med* 2005, **33**(10):2266-2277.
37. Wolfe RA, Strawderman RL: **Logical and statistical fallacies in the use of Cox regression models.** *Am J Kidney Dis* 1996, **27**(1):124-129.
38. Hosmer DW: **Applied survival analysis.** New York; 1999.
39. Klein: **Survival analysis. Techniques for censored and truncated data** New York: Springer; 2003.
40. Hosmer DW: **Applied logistic regression.** New York; 1989.
41. Choi HK, Law WL, Ho JW: **Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors.** *Dis Colon Rectum* 2006, **49**(11):1719-1725.
42. Morris AM, Baldwin LM, Matthews B, Dominitz JA, Barlow WE, Dobie SA, Billingsley KG: **Reoperation as a quality indicator in colorectal surgery: a population-based analysis.** *Ann Surg* 2007, **245**(1):73-79.
43. Birkmeyer JD, Hamby LS, Birkmeyer CM, Decker MV, Karon NM, Dow RW: **Is unplanned return to the operating room a useful quality indicator in general surgery?** *Arch Surg* 2001, **136**(4):405-411.
44. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G: **The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery.** *Colorectal Dis* 2007, **9**(1):71-79.

45. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, Fingerhut A, Dziri C: **Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors.** *J Am Coll Surg* 2007, **205**(6):785-793.
46. Blumetti J, Luu M, Sarosi G, Hartless K, McFarlin J, Parker B, Dineen S, Huerta S, Asolati M, Varela E *et al*: **Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered?** *Surgery* 2007, **142**(5):704-711.
47. Miki C, Inoue Y, Mohri Y, Kobayashi M, Kusunoki M: **Site-specific patterns of surgical site infections and their early indicators after elective colorectal cancer surgery.** *Dis Colon Rectum* 2006, **49**(10 Suppl):S45-52.
48. Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biella F, Audisio RA, Staudacher C: **Surgical outcomes for colorectal cancer patients including the elderly.** *Hepatogastroenterology* 2001, **48**(38):440-444.
49. Sitges-Serra A, Insenser JJ, Membrilla E: **Blood transfusions and postoperative infections in patients undergoing elective surgery.** *Surg Infect (Larchmt)* 2006, **7 Suppl 2**:S33-35.
50. Brandstrup B: **Fluid therapy for the surgical patient.** *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, **20**(2):265-283.
51. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Ubbink DT, Gouma DJ, Bemelman WA: **Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery.** *Br J Surg* 2006, **93**(7):800-809.
52. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA: **A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer.** *Ann Surg* 2007, **245**(6):867-872.
53. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H: **Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, **51**(3):331-340.
54. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E: **Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery.** *BMJ* 1999, **318**(7191):1099-1103.
55. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E: **Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality.** *Chest* 1993, **103**(2):565-575.
56. Walz JM, Paterson CA, Seligowski JM, Heard SO: **Surgical site infection following bowel surgery: a retrospective analysis of 1446 patients.** *Arch Surg* 2006, **141**(10):1014-1018; discussion 1018.
57. Bufalari A, Giustozzi G, Burattini MF, Servili S, Bussotti C, Lucaroni E, Ricci E, Sciannameo F: **Rectal cancer surgery in the elderly: a multivariate analysis of outcome risk factors.** *J Surg Oncol* 2006, **93**(3):173-180.
58. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H: **Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance.** *J Am Coll Surg* 2006, **202**(3):439-444.
59. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL: **Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis.** *Shock* 2005, **23**(6):488-493.

60. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, Macias WL: **Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, **2**(1):22-30.
61. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T *et al*: **Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials.** *BMJ* 2000, **321**(7275):1493.
62. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL: **Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis.** *JAMA* 2003, **290**(18):2455-2463.
63. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ, Frizelle FA: **The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery.** *Colorectal Dis* 2007, **9**(7):584-598; discussion 598-600.
64. Marret E, Remy C, Bonnet F: **Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery.** *Br J Surg* 2007, **94**(6):665-673.
65. Gogarten W. BJ, Riess H, Bürkle H, : **Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin.** *Anästh Intensivmed* 2007, **48**:109-124.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl, zum einen für die Aufgabenstellung und zum anderen für seine außerordentlich engagierte Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Thiel und Herrn Dr. Pollwein von der Klinik für Anästhesiologie der LMU München, die mir freundlicherweise den Zugang zu den Datenbanken ihrer Klinik ermöglichten.

Dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich Herrn Prof. H. Küchenhoff und seinem Team vom Institut für Statistik der LMU München.

## 10. Lebenslauf

Name: Tobias Bauhofer

Geburtsdatum: 16.08.1978

Geburtsort: Ravensburg

Eltern: Wilhelm Bauhofer  
Ingeborg, geborene Sorg

Geschwister: Ursina, Michael, Eva

Schulbildung: 1985-1998 Freie Waldorfschule Überlingen

Berufstätigkeit: 1998-1999 Zivildienst im Altenheim Heilig Geist München  
1999-2000 Assistent der Hauswirtschaft im Altenheim Heilig Geist München  
2000-2002 Studium der Politikwissenschaft an der Hochschule für Politik München

Studium: 2003-2009 Studium der Humanmedizin an der LMU und TU München  
2005 Physikum  
2009 Staatsexamen