

**Einfluss einer frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapieführung auf
den perioperativen Verlauf herzchirurgischer Bypasspatienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Derya Akyol

(Herne)

2012

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Herr Prof. Dr. B. Zwißler

**Einfluss einer frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapieführung auf
den perioperativen Verlauf herzchirurgischer Bypasspatienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Derya Akyol

(Herne)

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Mitberichterstatter	Prof. Dr. Helmuth Forst PD Dr. Rene Schramm, PhD
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	Dr. med. Matthias Göpfert
Dekan	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	09.02.2012

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Einführung	3
2.1 Therapie des herzchirurgischen Patienten im perioperativen Prozess	3
2.1.1 Der herzchirurgische Bypass-Patient	3
2.1.2 Konzepte zur Optimierung der kardialen Vorlast bei kardialen Bypasspatienten	3
2.1.3 Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	13
2.2 Therapieoptionen bei eingeschränktem Herzzeitvolumen (HZV) oder reduzierter Organperfusion	14
2.3 Aktuelle Praxis der Volumentherapie bei herzchirurgischen Patienten	15
2.4 Wirkmechanismen der zur hämodynamischen Optimierung angewendeten Lösungen und Medikamente	16
2.4.1 Kristalloidale Lösungen	16
2.4.2 Kolloidale Lösungen	16
2.4.3 Noradrenalin	17
2.4.4 Adrenalin	18
2.4.5 Dobutamin	18
2.4.6 Dopamin	19
2.4.7 Phosphodiesterase-Hemmer	19
2.5 Die Rolle der Blut-Laktatkonzentration als Parameter der hämodynamischen Funktion	20
2.6 Konzept der vorlastoptimierten perioperativen Therapieführung mittels transkardiopulmonaler Thermodilutionsparameter	21
3. Methodik	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Patientenkollektiv	23
3.3 Narkosetechnik und hämodynamisches Monitoring	24
3.3.1 Narkosetechnik	24
3.3.2 Technik der transkardiopulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse	24
3.4 Perioperativer hämodynamischer Therapiealgorithmus zum zielgerichteten hämodynamischen Management	31

3.4.1 Hämodynamisches Management während der Operation	31
3.4.2 Flüssigkeitsbilanzierung intraoperativ und postoperativ	33
3.4.3 Berechnung der Katecholamin- und Vasopressordosis intraoperativ	34
3.4.4 Der kardiopulmonale Bypass an der Herz-Lungen-Maschine	34
3.5 Postoperative Therapie auf der Intensivstation	35
3.6 Statistische Auswertung	37
4. Ergebnisse	38
4.1 Vasopressoren und Katecholamine	39
4.2 Gesamtbilanz kristalloidaler und kolloidaler Lösungen	42
4.3 Transfusionsbedarf	44
4.4 Diurese	45
4.5 Thoraxdrainagensekret	46
4.6 Laborparameter	46
4.7 Pulmonale Funktion	48
4.8 Erreichen der Entlassungskriterien von Intensivstation und reale Liegedauer auf Intensivstation	48
5. Diskussion	50
6. Zusammenfassung	59
7. Quellenverzeichnis	60
7.1 Tabellenverzeichnis	60
7.2 Literaturverzeichnis	61
8. Anhang	80
8.1 Danksagung	80
8.2 Erklärung	81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CI	Cardiac Index
CLS	Capillary Leak Syndrome
CPB	kardiopulmonaler Bypass
CVP	zentraler Venen Druck
DO ₂	Sauerstoffangebot
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
EKZ	extrakorporale Zirkulation
EVLW(I)	Extravasaler Lungenwasser (Index)
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV(I)	global enddiastolischer Volumen (Index)
HAES	Hydroxyethylstärke
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HOI	Horowitz-Index
HZV	Herzzeitvolumen
IMA	Arteria mammaria interna
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen

ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KHK	koronare Herzkrankheit
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
NaCl	Natriumchlorid
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmo Capillärer Wedge Druck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PTV	pulmonales Thermovolumen
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
ScO ₂	gemischtvenöse Sättigung
ScvO ₂	zentralvenöse Sättigung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SV	Schlagvolumen
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumenvariation
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
Tab.	Tabelle
TEE	transösophageale Echokardiographie
ZVD	zentraler Venen Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

Arbeitshypothese und Fragestellung dieser Arbeit

Bis zum Jahre 2007 existieren keine fundierten Informationen über die Auswirkungen einer, auf volumetrischer Vorlastoptimierung basierenden, perioperativen, frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapieführung bei herzchirurgischen Bypasspatienten. Der frühzeitige peri- und postoperative Einsatz der transkardiopulmonalen Thermodilutionsmessung mit dem Schwerpunkt der Messung des GEDVI als Parameter der kardialen Vorlast hilft hämodynamische Störungen bei herzchirurgischen Bypasspatienten rechtzeitig zu erkennen und eine adäquate Therapie zu initiieren.

Bei herzchirurgischen Patienten führt eine instabile Hämodynamik zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens (1) und daraus resultierend zu einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung der Organe. Es kommt als Konsequenz davon in den Organen zu einer Störung der Mikrozirkulation und Organdysfunktion (2, 3). Die Gabe von Katecholaminen, bei kritisch kranken Patienten, führt ebenfalls zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens und der Organe (4, 5, 6).

Die Etablierung eines hämodynamischen Therapiealgorithmus zur frühzeitigen perioperativen Optimierung der kardialen Vorlast, unter Berücksichtigung von einem Parameter zur Flüssigkeitsüberladung, wurde in dieser Untersuchung als Grundlage einer zielgerichteten Therapieführung durchgeführt. Durch klinische Anwendung dieses perioperativen hämodynamischen Therapiealgorithmus soll eine optimierte hämodynamische Situation und verbesserte Mikrozirkulation erreicht werden.

Folgende konkrete Fragen sollten in dieser Untersuchung evaluiert und beantwortet werden:

1. Führt eine frühzeitige zielorientierte perioperativ hämodynamische Therapie nach einem definierten Algorithmus, basierend auf den Parametern der transkardiopulmonalen Thermodilution, zu einer Reduzierung des perioperativen Katecholaminbedarfs, Reduktion der Beatmungszeit und des intensivmedizinischen Therapiebedarfs bei herzchirurgischen Patienten?

2. Kann eine auf Vorlastoptimierung basierende Therapie die Blutlaktatkonzentration, als Surrogatparameter für die Qualität der Mikrozirkulation, beeinflussen?

2. Einführung

Das hämodynamische Monitoring und die Differentialtherapie mittels adäquater Volumensubstitution sowie positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen sind die Grundpfeiler der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten (1, 7). Dabei ist die zielorientierte Volumentherapie zur Stabilisierung der Hämodynamik bei der Behandlung kritisch kranker Patienten von prognostischer Bedeutung (8, 9, 10). Wichtiges Therapieziel ist eine ausreichende Sauerstoffzufuhr in die Gewebe und Organe. Eine Optimierung der Sauerstoffzufuhr kann durch Verbesserung des Herzzeitvolumens, einen ausreichenden Perfusionsdruck, Verbesserung der Sauerstoffbindungskapazität, sowie einer Optimierung der Mikrozirkulation erreicht werden.

2.1 Therapie des herzchirurgischen Patienten im perioperativen Prozess:

2.1.1 Der herzchirurgische Bypass-Patient

Die koronare Herzerkrankung (KHK) zählt zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Industrienationen und entsteht zumeist auf Boden einer Koronararteriosklerose (11). Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese begünstigen das Entstehen von arteriosklerotischen Plaques. Eine Koronarstenose kann zum klinischen Bild der Koronarinsuffizienz führen, die durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzmuskels gekennzeichnet ist. Bei einer relevanten Stenose kann sich die KHK klinisch als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder als plötzlicher Herztod manifestieren.

Das Ziel der hämodynamischen Therapie sollte, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch nicht zu steigern, die Optimierung der myokardialen Vorlast darstellen, bevor Katecholamine oder Vasopressoren zum Einsatz kommen (12, 13).

2.1.2 Konzepte zur Optimierung der kardialen Vorlast bei kardialen Bypasspatienten

Bei herzchirurgischen Patienten ist eine Reduzierung des Herzzeitvolumens bzw. der

Vorlast durch Hypovolämie und die resultierende Abnahme der Organdurchblutung ein alltägliches Problem, welches zu einer Störung der Mikrozirkulation und der Gewebsoxygenierung, bis letztendlich zum Multiorganversagen führen kann (2, 3). Für die adäquate Beseitigung einer hämodynamischen Instabilität ist jedoch die detaillierte Kenntnis der Ursache dieser Störung entscheidend, da hieraus verschiedene therapeutische Ansätze resultieren. Grundvoraussetzung für die zielorientierte hämodynamische Therapieführung ist ein suffizientes hämodynamisches Monitoring mit validen Messparametern.

In der hier vorgestellten Untersuchung wurden 40 herzchirurgische Bypasspatienten prospektiv analysiert und mit 40 Patienten einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Unter Anwendung eines Therapiealgorithmus basierend auf dem volumetrischen Vorlastparameter GEDVI (globaler enddiastolischer Volumenindex), gemessen mittels transkardiopulmonaler Thermodilution, wurde die Verbesserung des perioperativen Krankheitsverlaufes angestrebt. Bereits intraoperativ, direkt nach Narkoseeinleitung, wurde mit einer frühen zielgerichteten Optimierung der kardialen Vorlast begonnen und auf der Intensivstation bis 48 Stunden postoperativ weiter verfolgt. Therapieziel war es den Vorlastparameter GEDVI im Bereich zwischen unterem Grenzwert der Normovolämie (640 ml/m^2) (14) und oberem Grenzwert der Normovolämie (800 ml/m^2) zu erhalten (14). Um eine Volumenüberladung rechtzeitig zu erkennen, wurde als Parameter der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI) gewählt und mittels transkardiopulmonaler Thermodilution bestimmt. Erst nach Erreichen der oberen Grenze der Normovolämie oder bei Zeichen einer Volumenüberladung wurden Katecholamine oder Vasopressoren angewendet. In einer Untersuchung von Sakka et al. (15) erweist sich ein erhöhter EVLWI als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Prognose bei intensivmedizinischen Patienten. Während in dieser Veröffentlichung Patienten mit einem EVLW von unter 10 ml/kg KG eine Letalität von 33% aufweisen, war ein EVLW von über 15 ml/kg KG mit einer Letalität von 67% assoziiert. Sato et al. fanden in einer Untersuchung an 23 Patienten nach Ösophagektomie eine positive Korrelation zwischen einem Anstieg des EVLW und einer Zunahme pulmonaler Komplikationen (16).

Liegt der hämodynamischen Instabilität eine erniedrigte Vorlast zugrunde, so kann durch Volumenzufuhr eine Steigerung des Herzminutenvolumens und die

Normalisierung des Perfusionsdruckes der Organe erreicht werden. Bei eingeschränkter Kontraktilität kann eine vorbestehende hämodynamische Instabilität durch unkritische Volumenzufuhr jedoch zu einer Volumenüberlastung des Ventrikels und damit zu einer weiteren Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion führen. Um eine optimale Therapie einleiten zu können, ist es folglich wichtig, valide Parameter zu verwenden, mit denen die Vorlast und damit der Volumenstatus eines Patienten adäquat abgeschätzt werden kann. Die Optimierung der kardialen Vorlast ist gerade für das Patientengut mit geringen koronaren Reserven von zentraler Bedeutung (17).

Ist es nicht möglich mittels adäquater Volumentherapie ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu erreichen, dann werden positiv inotrop wirkende Substanzen wie z. B. Katecholamine zur Therapie empfohlen, um das Schlagvolumen und die Herzleistung zu erhöhen (7).

Christakis et al. postulieren, dass nach herzchirurgischen Bypassoperationen, infolge von konsequent optimierter kardialer Pumpfunktion, eine Reduktion der Intensivstationsverweildauer zu erreichen ist (3).

In Anlehnung an den Frank-Starling Mechanismus nimmt die kardiale Vorlast einen wichtigen Stellenwert bei der kardialen Pumpfunktion ein, da sie die Kontraktilität des Herzens beeinflusst. Hauptfunktion des Frank-Starling Mechanismus ist die Anpassung der Ventrikelkontraktion an kurzfristige Druck- und Volumenschwankungen mit dem Ziel, dass beide Ventrikel das gleiche Schlagvolumen befördern (18). Dieser Mechanismus beruht darauf, dass die Kontraktilität des Herzmuskels von seiner Vordehnung bzw. von der Vorlast abhängt (19, 20).

Die Vorlast ist definiert als enddiastolische Wandspannung, die von der Füllung im linken Ventrikel abhängt. Die Grundlage der Anpassung an erhöhte Drücke beruht auf der Fähigkeit der Dehnung des Myokards mit effektiver Überlappung der Myofibrillen, welches zu einer Verbesserung der Kontraktilität führt.

Folgende Abbildung zeigt die Frank-Starling-Kurve bei normaler und bei pathologischer linksventrikulärer Pumpfunktion.

Abb. 1:

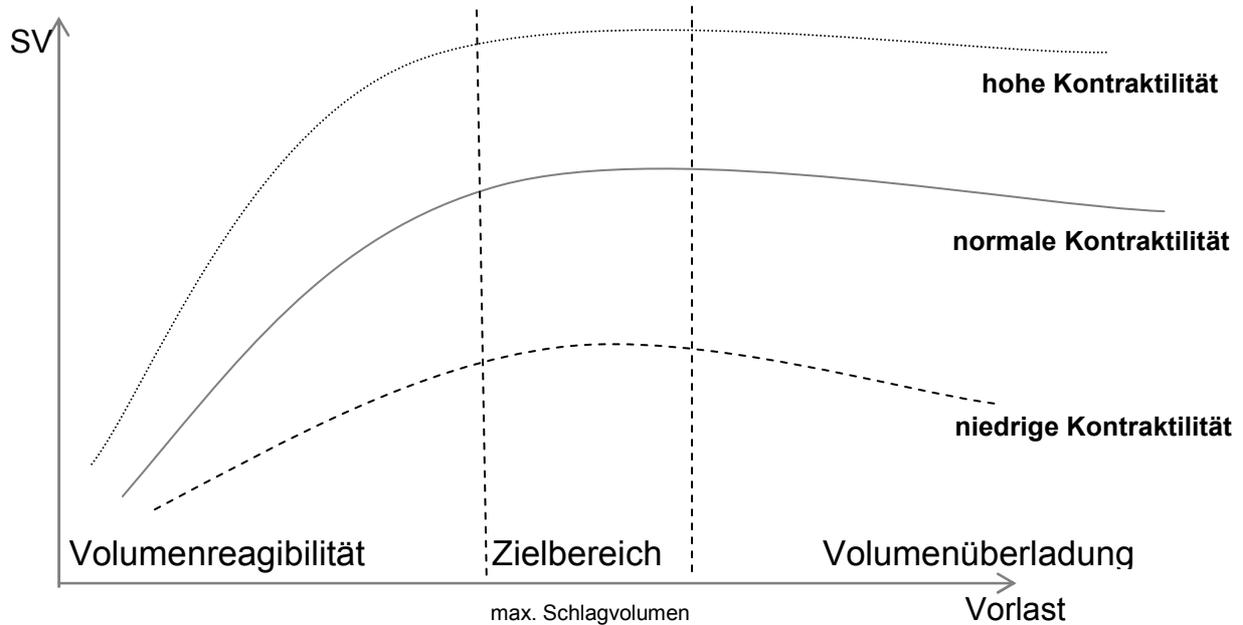


Abb. 1: Frank-Starling-Kurve, entnommen aus Pulsion-Workshop „Optimierung des HZV“, Pulsion Medical Systems AG München

Steigt unter einer normalen Pumpfunktion bzw. unter normaler Kontraktilität des Herzens die Vorlast (Bereich der Volumenreagibilität), dann steigt auch das Schlagvolumen bis zu einer gewissen Grenze. Das optimale Füllungsvolumen ist erreicht, wenn eine weitere Erhöhung der Vorlast zu keiner bzw. nur noch einer geringen Zunahme des Schlagvolumens führt (Zielbereich).

Bei weiterer Erhöhung der Vorlast kommt es dann zu einer Abnahme des Schlagvolumens, da der Herzmuskel überdehnt wird und so an Kontraktionskraft verliert (Volumenüberladung).

Entscheidend ist, dass bei unterschiedlicher Kontraktilität des Herzens verschiedene Füllungsvolumina benötigt werden, um ein maximales Schlagvolumen zu erreichen.

Würde dies nicht erfolgen, würden bereits kleine Unterschiede zwischen den Schlagvolumina der beiden Ventrikel zu großen Druckveränderungen im großen und kleinen Kreislauf führen.

Die theoretische Grundlage hierfür bildet das LaPlace-Gesetz für Hohlorgane:

$$\text{Wandspannung} = P_t \cdot r / h$$

P_t = enddiastolischer Druck

r = Radius

h = Wanddicke

Das Gesetz besagt, dass die Wandspannung bei einem kugelförmigen Gebilde von Innenradius, enddiastolischem Druck und Wanddicke abhängt.

So führt zum Beispiel die Zunahme des enddiastolischen Volumens theoretisch zu einer Zunahme der Vordehnung des Herzmuskels mit einer stärkeren Spannungsentwicklung, was bei unveränderter Nachlast eine Vergrößerung des Schlagvolumens bewirkt. Bei Erhöhung der Nachlast wird zunächst ein kleineres Schlagvolumen ausgeworfen, so dass sich das endsystolische Volumen im Ventrikel vergrößert. Falls der venöse Rückfluß konstant bleibt, erhöht sich das enddiastolische Volumen und der Ventrikel kann durch eine Zunahme der Muskelspannung das gleiche Schlagvolumen gegen eine höhere Nachlast auswerfen. Physiologisch liegt diesem Mechanismus eine Zunahme der Sarkomerlänge der Myokardzellen und daraus resultierend eine verbesserte Aktin-Myosin Interaktion zugrunde. Da jedoch die Herzkammern weder kugelförmige Gebilde darstellen, noch alle im Gesetz von LaPlace erforderlichen Parameter kontinuierlich zur Verfügung stehen, ist dieses Gesetz für den klinischen Alltag und eine hämodynamische Therapieführung unzureichend. Die bisher zur Verfügung stehenden Vorlastparameter, wie der zentral venöse Druck (ZVD) und der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PCWP), bieten keine Korrelation zum Schlagvolumen des Herzens (20, 21, 22, 23, 24, Abb. 2). Marik et al. konnten in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass der zentral venöse Druck (ZVD) keine Korrelation zum CI (Cardiac Index) aufzeigt (25). Kumar et al. konnten an nicht kardiochirurgischen Patienten mithilfe der Parameter ZVD und PCWP und der Erfassung des CI und der visuellen Kontrolle der kardialen Pumpfunktion mit der transösophagealen Echokardiographie beweisen, dass es keine Korrelation zwischen dem zentralvenösen Druck, dem PCWP und dem Pumpverhalten des Herzens unter Volumensubstitution gibt (22, Abb. 2 und 3). Die Arbeitsgruppe um Osman zeigte an septischen Patienten, dass die Bestimmung der kardialen Füllungsdrücke (ZVD und PCWP) unter Volumengabe keinen Rückschluss zur Einschätzung kardialer Füllungszustände und damit der

kardialen Pumpfunktion zulassen (26). Weder die Absolutwerte dieser Druckparameter noch die Veränderungen dieser Parameter sind somit für eine valide zielgerichtete Volumentherapie geeignet.

Abb. 2:

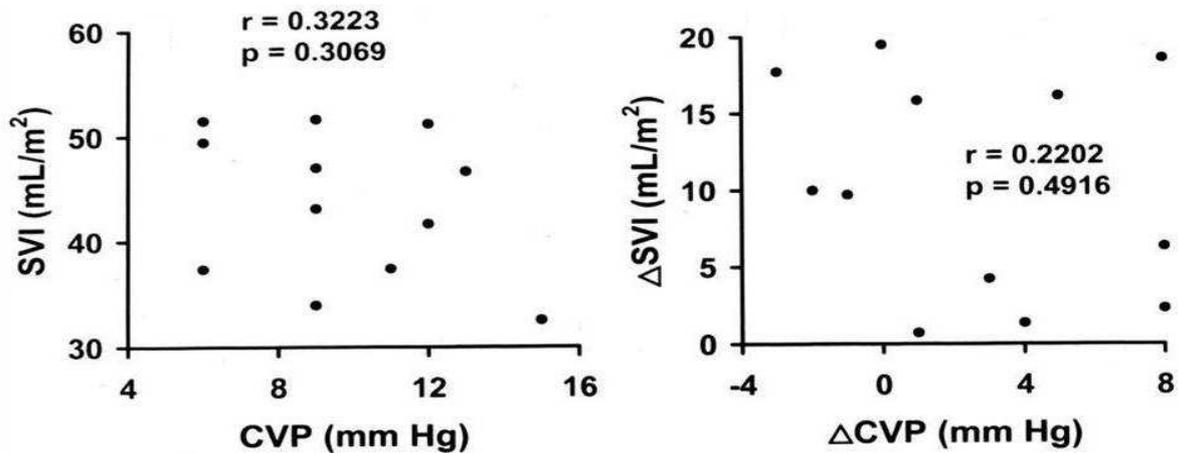


Abb. 2: Korrelation von zentralem Venendruck (CVP) zu Schlagvolumenindex (SVI) und Veränderung des CVP (Δ CVP) zur Veränderung des SVI (Δ SVI). Grafik entnommen aus Referenz 22.

Abb. 3:

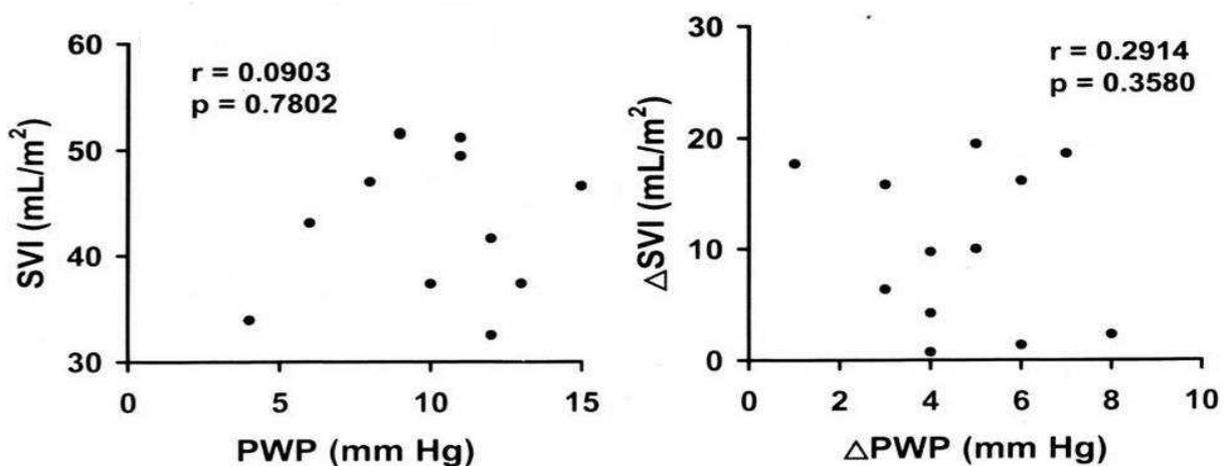


Abb. 3: Korrelation von Pulmonal capillärem Wedge Druck (PCWP = PWP) zu Schlagvolumenindex (SVI) und Veränderung des PCWP (Δ PCWP) zur Veränderung des SVI (Δ SVI). Grafik entnommen aus Referenz 22.

Im Gegensatz dazu bietet die transkardiopulmonale Thermodilutionstechnik mit der Messung des global enddiastolischen Volumen Indexes (GEDVI) ein exaktes Monitoring für eine adäquate Volumentherapie (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

Reuter et al. konnten zeigen, dass insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten ITBVI/GEDVI ein zuverlässiger Vorlastparameter ist und eine enge Korrelation mit dem Schlagvolumen aufweist (31).

Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, dass die volumetrischen Vorlastparameter wie beispielsweise GEDVI/ITBVI verglichen mit den Druckvorlastparametern wie beispielsweise ZVD und PCWP eine wesentlich engere Korrelation zum Schlagvolumen und dessen Veränderungen nach Volumenzufuhr aufweisen.

Abb. 4:

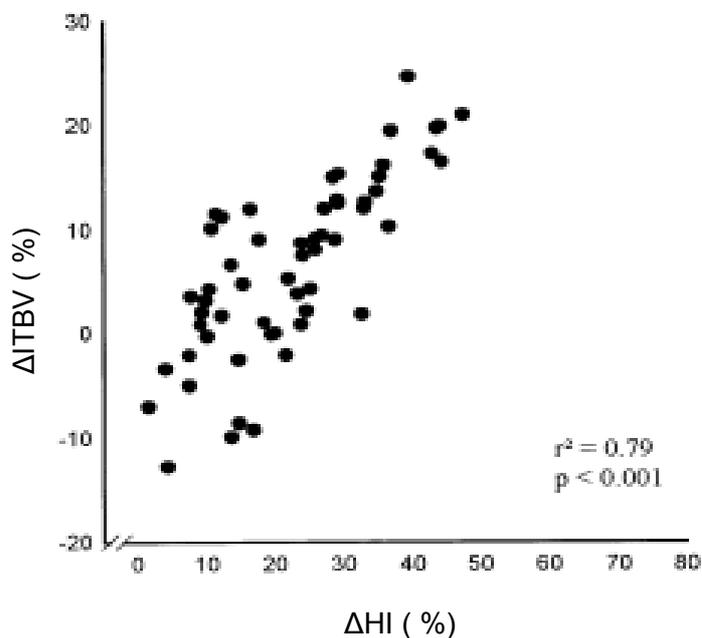


Abb. 4: Korrelation der Veränderung statischer Vorlastparameter $\Delta ITBV$ / $\Delta GEDVI$ zur Veränderung des Herzindex (ΔHI). Grafik entnommen aus Referenz 28.

Abb. 5:

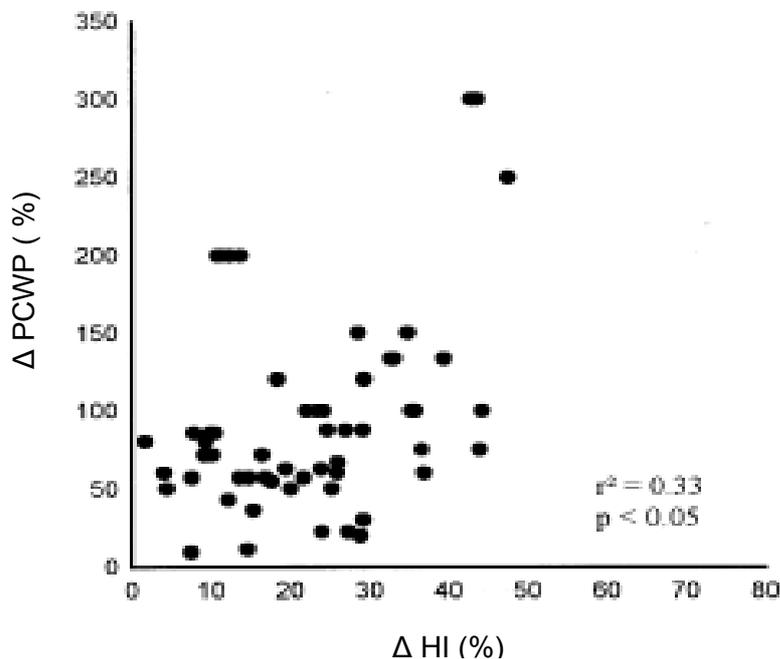


Abb. 5: Korrelation zwischen Δ PCWP und Δ HI. Grafik entnommen aus Referenz 28.

Um ein adäquates HZV zu erreichen, ist es wichtig, die Vorlast zu optimieren. Damit rechtzeitig eine Volumenüberladung erkannt wird, dient die Bestimmung des als Surrogatparameter verwendeten extravasalen Lungenwassers (EVLW) mittels transkardiopulmonaler Thermodilutionstechnik. Referenzmethoden für die Bestimmung des EVLW sind die Dopplerindikatormessung und Gravimetrie (27, 34). Dieser Parameter kann jedoch inzwischen auch mit ausreichender Genauigkeit durch reine Thermodilutionsmessung ermittelt werden (35, 36, 37). Sakka et al. stellten eine gute Übereinstimmung von ITBV und EVLW, mittels einfacher Thermodilution gemessen, gegenüber der traditionellen Doppelindikatortechnik bei 57 kritisch kranken Patienten (Sepsis, ARDS, Multiorganversagen) fest (32). Katzenelson et al. konnten in Tierversuchen zeigen, dass die Erhebung des EVLW bei Tieren im Lungenödem mittels transkardiopulmonaler Thermodilutionstechnik eine enge Korrelation zu den Messergebnissen der mittels gravimetrischen Messungen erhobenen Werte zeigt (27). Weitere Studien wie beispielsweise von Kirov et al. (38) publiziert konnten ebenfalls zeigen, dass EVLW bzw. der EVLWI (extravasaler Lungenwasserindex) als valider Parameter zur Einschätzung und Therapie des Lungenödems herangezogen werden

kann (39, 40, 41, 42, 43). Das EVLW bzw. der EVLWI korreliert mit dem Grad einer akuten Lungenschädigung (27, 38, 39, 40, 44). In einer Untersuchung von Sakka et al. (15) erwies sich ein erhöhtes EVLW als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Prognose bei Patienten, die sich einer intensivmedizinischen Therapie unterzogen. Während Patienten mit einem EVLW von unter 10 ml/kg KG eine Letalität von 33% aufwiesen, war ein EVLW von über 15 ml/kg KG mit einer Letalität von 67% assoziiert. Sato et al. (16) fanden in einer Untersuchung an 23 Patienten nach Ösophagektomie eine positive Korrelation zwischen einem Anstieg des EVLW und einer Verschlechterung der pulmonalen Funktion.

Im Abschnitt Methodik wird auf die genaue Messmethodik der transkardiopulmonalen Thermodilution detailliert eingegangen.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass septische und herzchirurgische Patienten von einer frühzeitigen „early goal directed hemodynamic therapy“ zur schnellen Kreislaufstabilisierung profitieren und dies zu einer deutlichen Senkung der Sterblichkeit und Krankenhausaufenthaltsdauer führt (8, 9, 10, 44).

Bis zum Jahre 2007 jedoch war die Effektivität einer erweiterten hämodynamischen Überwachung zur Bestimmung und Verbesserung der kardialen Vorlast und Optimierung der kardialen Pumpfunktion bei herzchirurgischen Patienten nicht eindeutig belegt.

Dass ein hämodynamisches Management und eine Volumentherapie basierend auf einem Algorithmus, der auf dem volumetrischen Vorlastparametern GEDVI (globaler enddiastolischer Volumen Index), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) und CI (cardiac index) aufbaut, sinnvoll sein könne, wurde zuvor bei septischen und kritisch kranken Patienten theoretisch postuliert (20, 21).

Bisher durchgeführte Studien, die sich bei herzchirurgischen Patienten mit der adäquaten Volumentherapie zur Optimierung der kardialen Vorlast beschäftigt hatten, waren nicht an dem Zielparameter GEDVI orientiert (9, 10, 45, 46, 47).

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock konnten beispielsweise Rivers et al. (9) zeigen, dass eine frühzeitige und aggressive Kreislaufoptimierung entlang des Zielparameters ScvO₂ (zentralvenöse Sättigung) die Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock deutlich reduzieren kann. Die Kontrollgruppe wurde in den ersten 6 Stunden mittels Standardtherapie so behandelt,

dass ein ZVD zwischen 8 und 12 mmHg, ein arterieller Mitteldruck von 65 mmHg und eine Urinausscheidung von mehr als 0,5 ml/kg/h hergestellt werden konnte. In der "Early Goal Directed Therapy" (EGDT)-Gruppe wurde innerhalb der ersten 6 Stunden als wesentlicher Unterschied zur Standardtherapiegruppe eine ScvO₂ von mindestens 70% angestrebt. Geling es durch Volumentherapie und dem Einsatz von Katecholaminen, meist Dobutamin, nicht eine ScvO₂ von mindestens 70% zu erreichen, wurde der Hämatokrit mittels Bluttransfusion auf 30% angehoben. Nach 6 Stunden wiesen 39,8% der Kontrollgruppe versus 5,1% der EGDT-Gruppe immer noch Anzeichen einer Gewebshypoxie (ScvO₂ unter 70% und Laktaterhöhung) auf. Die 28-Tage Letalität in der Standardtherapiegruppe betrug 46,5%, in der EGDT-Gruppe hingegen 30,5% (p < 0,009). Diese Unterschiede waren auch noch nach 60 Tagen statistisch signifikant. In einer weiteren Studie aus der Arbeitsgruppe von Pölönen (10) wurde in einer EGDT - Gruppe bestehend aus 403 randomisierten kardiochirurgischen Patienten das frühe postoperative Sauerstoffangebot, anhand der Optimierung der zentralvenösen Sättigung (ScvO₂) und des postoperativen Laktatspiegels, erhöht. In der EGDT - Gruppe konnte dadurch eine verkürzte Krankenhausbehandlungsdauer und eine signifikante Reduktion von Organdysfunktionen bei der Entlassung in der EGDT- Gruppe erreicht werden. Die Zielwerte des Studienprotokolls umfassten eine S_vO₂ über 70% und eine Laktatkonzentration unter 2,0 mmol/l von Beginn der Intensivtherapie über eine Zeitperiode von 8 Stunden. Die Standardtherapie umfasste eine Dobutamingabe, wenn das Herzzeitvolumen nach Volumengabe und einem PCWP zwischen 12 und 18 mmHg unter 2,5 l/min/m² lag. Der MAP wurde mit dem Einsatz von Vasopressoren (Dopamin oder Noradrenalin) oder Vasodilatoren (Natriumnitroprussid) zwischen 60 und 90 mmHg eingestellt. Ab einer Hämoglobinkonzentration unter 10 g/dl wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Patienten der Protokollgruppe erhielten signifikant mehr kristalloidale und kolloidale Lösungen. Der Gebrauch von Blutprodukten unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Es wurden mehr inotrope Substanzen und weniger Vasopressoren in der Protokollgruppe eingesetzt. Die Gabe von Vasodilatoren unterschied sich nicht. In der Protokollgruppe erreichten 57% der Patienten die Zielparameter, in der Kontrollgruppe 42%. Die Patienten in der Protokollgruppe wiesen am ersten postoperativen Tag und bei Entlassung signifikant weniger Organdysfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Es zeigte sich in

der Protokollgruppe ein signifikant kürzerer Gesamtaufenthalt im Krankenhaus (6 Tage) im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 Tage), in Bezug auf die Intensivbehandlungsdauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mortalität nach 28 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Es ist aber darauf zu verweisen, dass die Patienten der Protokollgruppe eine höhere Anzahl an kombinierten Klappen- und ACVB-Eingriffen (30% versus 23,5%), eine längere OP-Zeit (251 ± 78 Min. versus 242 ± 68 Min.) und eine höhere Inzidenz an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (6,6% versus 2,6%) aufwiesen. Die Ejektionsfraktion (EF) betrug in der Protokollgruppe $64 \pm 15\%$ und in der Kontrollgruppe $63 \pm 14\%$.

In einer weiteren Studie, welche von Kapoor et al. (45) veröffentlicht ist, wurden 30 Patienten, die sich einer koronarchirurgischen Operation unterzogen, auf eine EGDT-Gruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert. In der EGDT - Gruppe wurde durch gezielte hämodynamische Interventionen folgende Zielvariablen angestrebt: CI 2,5 bis 4,2 l/min/m², SVI 30 bis 65 ml/Schlag/m², SVRI 1500 bis 2500 dyn/s/cm⁵/m², ScvO₂ über 70% und SVV unter 10%. In der EGDT-Gruppe konnte hier eine nicht signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer, der Dauer der Katecholamintherapie, der Dauer der Intensiv- und der Krankenhausbehandlung erreicht werden.

Gan und Mitarbeiter (47) konnten zeigen, dass eine intraoperative Applikation von Kolloiden unter Überwachung festgelegter Zielgrößen (corrected flow time und stroke volume) mittels transoesophagealer Dopplerflussmess-Sonde positive Auswirkungen auf das Outcome abdominalchirurgischer Patienten hat. In der Untersuchung erhielt die EGTD-Gruppe deutlich mehr Hydroxyethylstärke 6% als die Kontrollgruppe. Das zielgerichtete Volumenmanagement war verbunden mit einem früheren Wiedereinsetzen einer normalen Darmfunktion, geringerer Inzidenz postoperativen Erbrechens und Übelkeit und einer geringeren Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes.

2.1.3 Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Das Standardverfahren der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in der Herzchirurgie ruft bei 2% bis 10% der Bypasspatienten ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) hervor (48, 49). Das SIRS bezeichnet eine systemische Entzündungsantwort des Körpers, die infolge einer mikrobiellen oder auch

unabhängig von einer infektiösen Ursache entstehen kann (50). Die Veränderungen der Makro- und Mikrozirkulation ebenso das chirurgische Trauma führen zur Komplementaktivierung, Freisetzung von Zytokinen und- Leukozytenaktivierung (51, 52, 53). Kennzeichnend für diesen Mechanismus ist die Veränderung des Gefäßtonus und der mikrovaskulären Permeabilität mit dem Vollbild eines Capillary Leak Syndroms (CLS). Bei entstehen eines SIRS oder CLS werden regelhaft erhebliche Flüssigkeitsverschiebungen und Veränderungen der kardialen Vorlast und somit der Gewebepfusion beobachtet (53). Im Extremfall kann das SIRS in ein Multiorganversagen münden (54).

2.2 Therapieoptionen bei eingeschränktem Herzzeitvolumen (HZV) oder reduzierter Organperfusion:

Bei kritisch kranken Patienten hat das intravasal zur Verfügung stehende Blutvolumen wesentlichen Einfluss auf die Therapie und das Outcome. Der Physiologe Pflüger erkannte schon 1872, dass die Auswirkungen einer Volumentherapie auf makrozirkulatorischer Ebene die Mikrozirkulation wesentlich mit beeinflussen.

Das intravasal verfügbare Flüssigkeitsvolumen trägt ganz erheblich zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks und zur adäquaten Durchblutung der Organe und der kleinsten Gefäße (Mikrozirkulation) bei.

Klinische Ziele bei hämodynamischer Instabilität sind die Wiederherstellung der Gewebedurchblutung und die Normalisierung des zellulären Metabolismus durch ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe.

Wichtig ist es zu wissen, welche pathophysiologische Genese die Veränderung der Hämodynamik bewirkt hat, da hieraus unterschiedliche Therapieansätze resultieren.

Liegt der hämodynamischen Instabilität zum Beispiel eine erniedrigte Vorlast aufgrund eines reduzierten intravasalen Volumens zugrunde, so wird mithilfe einer Volumensubstitution eine Erhöhung des intravasalen Volumens angestrebt und damit die Vorlast für das Herz verbessert. Bei eingeschränkter kardialer Kontraktilität kommen, unter der Voraussetzung einer ausreichenden Vorlast, positiv inotrope Substanzen wie Dobutamin oder Adrenalin zum Einsatz. Zur Verbesserung des kardialen Perfusionsdruckes bei hämodynamischer Instabilität aufgrund eines

verminderten peripheren Gefäßwiderstandes wird der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) durch Zufuhr von Katecholaminen oder Vasopressoren wiederhergestellt. Weitere Gründe für eine hämodynamische Instabilität können eine akute kardiale Ischämie oder eine Perikardtamponade sein, welche operativ behoben werden müssen. Bei einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand (SVR/SVRI), der auch zur Reduktion des Herzzeitvolumens führen kann, muss mittels peripher wirkender Vasodilatoren wie Nitroglycerin oder Nitroprussid der SVR bzw. SVRI gesenkt werden.

Im Vordergrund steht, dass ein adäquates HZV in Kombination mit einem adäquaten peripheren Gefäßwiderstand vorliegen muss, um eine ausreichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff zu gewährleisten.

2.3 Aktuelle Praxis der Volumentherapie bei herzchirurgischen Patienten:

Ziel der frühzeitigen Diagnose und Therapie einer Änderung des Herzzeitvolumens bei septischen und herzchirurgischen Patienten ist die ausreichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff. Als Voraussetzung hierfür gilt die optimale intravasale Volumenfüllung bzw. eine ausreichende Vorlast (9, 8). Durch eine derartige Therapie kann es gelingen, die myokardiale Pumpfunktion, den Sauerstofftransport und die anaerobe Stoffwechsellage zu verbessern (55). Sowohl die Unterschätzung als auch die Überschätzung des Volumenbedarfs ist wahrscheinlich ein häufiger Fehler, in der Behandlung kritisch kranker Patienten, mit prognostischer Bedeutung (56).

Zur Steuerung der hämodynamischen Therapie herzchirurgischer Patienten wurden bis vor kurzem hauptsächlich die Messung des zentralvenösen Druckes, des arteriellen Mitteldruckes und des PCWP angewendet. Zur Erfassung der nationalen Praxis der kardiochirurgischen Intensivmedizin in Deutschland wurde 2005 ein Fragebogen mit 37 Fragen an 80 kardiochirurgische Kliniken geschickt (4). Der Fragebogen umfasste Fragen zum hämodynamischen Monitoring, zur Volumentherapie, Hämotherapie und zur Therapie mit inotropen und vasoaktiven Substanzen. Neunundsechzig Prozent der Fragebögen wurden ausgefüllt und zurückgeschickt. Die Praxis des hämodynamischen Monitorings wurde durch Anwendung der Messung des ZVD in 87%, gefolgt vom MAP (84%), dem Pulmonalarterienkatheter (58,2%), der transösophagealen Echokardiographie (38,1%) und den Einsatz der

Pulskonturanalyse mit 13% in den beteiligten Kliniken durchgeführt.

2.4 Wirkmechanismen der zur hämodynamischen Optimierung angewendeten Lösungen und Medikamente:

2.4.1 Kristalloidale Lösungen

Das Hauptmerkmal kristalloidaler Lösungen ist ein Fehlen von Makromolekülen.

Daraus ergibt sich die Verteilungseigenschaft dieser Lösungen.

Aufgrund dieser fehlenden onkotischen Komponente durch Makromoleküle verteilen sich die kristalloidalen Lösungen gleichermaßen im Intravasalraum und Interstitium. Zur Verfügung stehen 0,9%-ige NaCl-Lösung, 5%-ige Glukoselösung, Ringerlaktat und die Vollelektrolytlösungen, die sich lediglich in ihrer Elektrolytzusammensetzung unterscheiden. Bei der Wahl des Volumenersatzmittels sollte vor allem die Pathophysiologie und die unterschiedlichen Flüssigkeitskompartimente mit berücksichtigt werden, wie zum Beispiel bei einem Volumenmangel, bei dem der intravasale Flüssigkeitsmangel ausgeglichen werden sollte. Um den Volumeneffekt einer kolloidalen Lösung zu erreichen ist das fünffache Volumen an kristalloider Lösung nötig (57, 58, 59). Nach den amerikanischen Guidelines für Volumentherapie in der Kardiochirurgie werden zum postoperativen Volumenersatz primär kristalloidale Lösungen empfohlen, gefolgt von kolloidalen Lösungen bei Blutverlusten oder Veränderungen der kardialen Pumpfunktion (60). Nach den evidenz-basierten S3-Leitlinien zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten werden bei Verwendung kristalloidaler Lösungen Vollelektrolytlösungen mit dem Evidenz-Grad D empfohlen (61).

2.4.2 Kolloidale Lösungen

Kolloidale Lösungen sind großmolekulare Substanzen und verweilen länger im intravasalen Kompartiment, da sie nicht so leicht wie kristalloidale Lösungen die Diffusionsmembran ins Interstitium passieren können.

Die überwiegend in Europa verwendeten kolloidalen Lösungen beschränken sich auf Hydroxyethylstärke (HAES), Gelatine, Dextrane und Albumin.

HAES existiert in verschiedenen Formen bezüglich des Molekulargewichtes und des Substitutionsgrades. In Deutschland wird hauptsächlich das HAES 130/0,4 (Voluven) mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden verwendet. Daneben gibt es noch HAES 200/0,5 6%, HAES 200/0,5 10% und HAES 450/0,7 mit unterschiedlicher Auswirkung auf die Nieren- und Gerinnungsfunktion. Je niedriger das Molekulargewicht (MG) desto schneller erfolgt die Ausscheidung, bei sehr hohem MG wurde eine erhöhte Blutungsneigung und eine Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet (62, 63, 64, 65). Für HAES 130/0,4 (Voluven) sind bislang, insbesondere bei Anwendung im herzchirurgischen Patientenkollektiv, keine klinischen relevanten Hämostasestörungen bekannt (66, 67). Bei Überschreiten der Maximaldosis von 50 ml/kg/d kann es zu einer renalen Kumulation mit eingeschränkter Nierenfunktion kommen. HAES 130/0,4 wird bevorzugt zur Volumensubstitution verwendet, da hier ein initialer Volumeneffekt von 100% vorliegt (33, 66, 67). In der VISEP-Studie wird aufgrund des Risikos eines Nierenversagens durch HAES-Lösungen darauf hingewiesen, dass der Einsatz von HAES-Lösungen bei kardiochirurgischen Bypasspatienten und bei Patienten mit Sepsis unter besonderer Vorsicht eingesetzt bzw. bei Patienten mit schwerer Sepsis oder im septischen Schock nicht zum Einsatz kommen soll (62). Bei Anwendung von HAES 10% bei kardiochirurgischen und septischen Patienten soll die Tageshöchstdosis von 20 ml/kg KG pro Tag nicht überschritten werden. Beim Einsatz vom HAES 6% 130/04 soll die Tageshöchstdosis bei diesem Patientengut von 50 ml/kg KG pro Tag nicht überschritten werden (63). Bei hochgradiger Niereninsuffizienz können Gelatinepräparate vorteilhaft sein. Ansonsten sind diese als Reservekolloid anzusehen. Dextrane spielen in der kardiochirurgischen Intensivmedizin keine relevante Rolle. Wegen unerwünschter Nebenwirkungen mit erhöhter Blutungsneigung und allergischen Reaktionen sind Dextrane inzwischen weitgehend durch andere kolloidale Lösungen ersetzt worden.

2.4.3 Noradrenalin

Noradrenalin gehört zu der Gruppe der physiologischen, vasoaktiven Substanzen des Körpers mit alpha-adrenerger Rezeptorwirkung. Dosisabhängig führt diese Substanz zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes. Noradrenalin zeigt eine Wirk-Halbwertszeit von drei Minuten.

Bei der Anwendung von Noradrenalin kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks bei fast unverändertem Herzzeitvolumen (HZV). Dieses führt zu einer Steigerung des Perfusionsdruckes und des koronaren Blutflusses. In höherer Dosierung wirkt Noradrenalin jedoch auch aktivierend auf Beta₁-Rezeptoren, daraus resultiert dann ein Anstieg des Herzzeitvolumens (66).

Der Einsatz von Noradrenalin erscheint gerechtfertigt, wenn trotz Vorlastoptimierung und bei ausreichendem Herzzeitvolumen kein ausreichender Blutdruck zur Organperfusion sichergestellt werden kann (67, 68, 69).

2.4.4 Adrenalin

Adrenalin ist ein physiologisches Katecholamin und wirkt dosisabhängig direkt an den Alpha- und Betarezeptoren. In einer Dosierung von 0,02 bis 0,05 µg/kg/min wirkt es in erster Linie an den β₁- und β₂-Rezeptoren, bei einer Dosierung von 0,05 bis 0,2 µg/kg/min resultiert eine gemischte Stimulierung der Alpha- und der Betarezeptoren. In höheren Dosierungen ab 0,2 µg/kg/min wirkt Adrenalin an den Alpha- und Betarezeptoren, die Effekte an den Alpharezeptoren überwiegen jedoch in diesem Dosisbereich. Da Adrenalin jedoch den myokardialen Sauerstoffverbrauch vor allem bei kritisch kranken Patienten erhöht, sollte der hochdosierte Einsatz nur bei Therapierefraktärität gegenüber selektiven Vasokonstriktoren erfolgen (4, 5, 6). In äquipotenten Dosen führt Adrenalin zu geringer ausgeprägten Tachykardien als Dobutamin bei Patienten nach herzchirurgischen Bypassoperationen (70).

Unerwünschte Nebenwirkungen wie Tachykardien, Herzrhythmusstörungen und Vasokonstriktionen im Splanchnikusgebiet mit konsekutivem Laktatanstieg limitieren die Anwendung von Adrenalin. Daneben kommt es durch die gesteigerte Gluconeogenese in der Leber und durch dosisabhängige Inhibition der Insulinfreisetzung über Stimulation der β₁-Rezeptoren zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Glukose, Laktat und freien Fettsäuren (66).

2.4.5 Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, welches sich aus einem racemischen Gemisch aus L - und D - Isomeren zusammensetzt. Dobutamin stimuliert die Beta-

und Alpha₁-Rezeptoren. Die größte Stimulation übt Dobutamin an den kardialen Beta₁-Rezeptoren aus. Der vasodilatierende Effekt an den peripheren Gefäßen beruht auf die mäßige Stimulation der Beta₂- und der Alpha₁-Rezeptoren. Durch die Abnahme des peripheren Widerstandes und der positiv inotropen Wirkung kommt es zu einem deutlichen Anstieg des HZV und der Herzfrequenz (71). Durch das gesteigerte HZV wird oft eine gesteigerte Diurese beobachtet (72, 73). Die Medikation mit Dobutamin führt zu einer Reduzierung des pulmonalarteriellen Mittel- und des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP). Das Medikament wird vor allem bei Patienten mit reduzierter Linksherzfunktion und erniedrigtem HZV eingesetzt und gilt als Medikament der Wahl, wenn Hypovolämie als Grund für hämodynamische Instabilität ausgeschlossen ist. Dobutamin wird in einer Dosierung von 2 bis 20 µg/kg/min eingesetzt.

2.4.6 Dopamin

Dopamin ist die biochemische Vorstufe von Noradrenalin und bewirkt zusätzlich neben der Stimulation von Alpha-, Beta- und DA - Rezeptoren auch eine Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen im Herzen. Dopamin erhöht den renalen, mesenterialen, koronaren und zerebralen Blutfluss durch Aktivierung der postsynaptischen DA₁ – Rezeptoren. In niedrigen Dosierungen von 0,5 bis 3 µg/kg/min erfolgt eine Verbesserung der Nieren- und Mesenterialdurchblutung. In Dosierungen von bis zu 5 µg/kg/min werden durch Beta₁-Stimulation hämodynamische Effekte wie eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität und Erhöhung des HZV hervorgerufen. Ab einer Dosierung von mehr als 5 µg/kg/min kommt es zu einer direkten Alpha-Rezeptorstimulation und damit zu einer peripheren Vasokonstriktion. Aufgrund mehrerer unerwünschter Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und Tachykardien gilt Dopamin in der Sepsistherapie heutzutage als nahezu obsolet, da das Letalitätsrisiko durch Dopamin erhöht wird (74, 75).

2.4.7 Phosphodiesterase-Hemmer

Phosphodiesterasehemmer (PDE-Hemmer) wirken positiv inotrop indem sie die

Phosphodiesterase III an der Zellmembran hemmen und damit den Abbau von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) blockieren. Resultat ist eine positive Inotropie mit einer venösen und arteriellen Vasodilatation. Neben einer Verminderung des PCWP und einer Steigerung des HZV verbessern PDE-Hemmer wie Amrinon, Enoximon und Milrinon die diastolische Relaxation des Herzens. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen Tachykardien, ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie Thrombozytopenien vor allem nach Amrinongabe (76, 77).

2.5 Die Rolle der Blut-Laktatkonzentration als Parameter der hämodynamischen Funktion:

Laktat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Der Anstieg der Laktatkonzentration im Blut wird bei herzchirurgischen und septischen Patienten als Hinweis auf eine globale oder regionale Gewebischämie gewertet, da zur Energiegewinnung bei Sauerstoffmangel in den Zellen auf anaerobe Glykolyse umgestellt und damit vermehrt Laktat produziert wird. Für septische und herzchirurgische Patienten wird die postoperative Laktatkonzentration als prognostischer Index für das Outcome herangezogen (78, 79, 80, 81).

Das bedeutet, dass eine erhöhte Konzentration des Laktats die Folge einer Minderperfusion, aber auch anderer pathophysiologischer Vorgänge sein kann und somit mit der Mortalität der Patienten korreliert (10, 78, 81, 82).

Die Arbeitsgruppe von Pölönen et al. (10) zeigte in einer klinischen Untersuchung, dass eine initiale zielorientierte Therapie mit einer gemischtvenösen Sättigung $> 70\%$ und einer Laktatkonzentration $\leq 2,0$ mmol/l innerhalb von acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten führt. Die Aufenthaltsdauer betrug in der Studiengruppe 6 Tage und in der Kontrollgruppe 7 Tage. Als Morbiditätsparameter wurde in dieser Studie die Inzidenz von Organdysfunktionen bei Entlassung von der Intensivstation und bei der Krankenhausentlassung ausgewiesen. Eine zielorientierte Therapie ($SvO_2 > 70\%$, Laktat $< 2,0$ mmol/l) bei kardiochirurgischen Patienten kann somit zu einer geringeren Morbidität und zu einer verkürzten Krankenhausverweildauer führen.

Maillet et al. (81) untersuchten prospektiv die Laktatkonzentration anhand von 325 kardiochirurgischen Patienten in Bezug auf die Vorhersagekraft der Mortalität und Morbidität. Patienten mit einem Laktat von unter 2,0 mmol/l hatten eine signifikant geringere postoperative Mortalität mit 1,5% im Vergleich zu Patienten mit einem Laktat über 3,0 mmol/l, welche eine Mortalität von 14,9% entwickelten. Auch hinsichtlich der Morbidität erwiesen sich die Laktatwerte als aussagekräftig. Patienten ohne ein erhöhtes Laktat (unter 2,0 mmol/l) zeigten im postoperativen Verlauf eine signifikant geringere Dauer einer mechanischen Ventilation, einen signifikant kürzeren Intensivaufenthalt und signifikant weniger schwerwiegende Komplikationen im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Laktat von über 3,0 mmol/l.

2.6 Konzept der vorlastoptimierten perioperativen Therapieführung mittels transkardiopulmonaler Thermodilutionsparameter:

Das Monitoring mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ist im Vergleich zum pulmonalarteriellen Katheter weniger invasiv, birgt geringere Nebenwirkungen (83) und ist ökonomischer in der Anwendung (84, 85). Ein schneller und kontinuierlicher Zugriff auf hämodynamische Parameter wird durch Kombination mit der zeitgleich durchgeführten Pulskonturanalyse möglich (86, 87).

Die Bestimmung des globalen enddiastolischen Blutvolumens (GEDV) und des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) bzw. deren Indices (ITBVI, GEDVI) mit der transkardiopulmonalen Thermodilution wurde in den letzten Jahren als aussagekräftige Methode zur Überwachung der kardialen Vorlast und deren Verlauf beschrieben (88, 89, 90, 91, 92, 91).

Der Cardiac Index (CI) lässt Aussagen über die kardiale Funktion zu, während ein adäquater mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) die Organperfusion sichert. Auch heutzutage ist im klinischen Alltag bei herzchirurgischen Patienten noch hämodynamisches Monitoring bestehend aus der Messung des MAP und ZVD gebräuchlich. Diese Parameter liefern jedoch gerade bei kritisch kranken Patienten in akuten Problemsituationen wie auch in der Routinetherapie für eine optimale Therapie wenig valide Informationen (44, 94).

Der Chirurg William C. Shoemaker und seine Mitarbeiter machten die Beobachtung, dass Patienten mit einer hohen erwarteten Letalität, die in der Lage waren,

perioperativ ein ihrem Sauerstoffbedarf angemessenes Sauerstoffangebot zu generieren, große chirurgische Eingriffe häufiger überlebten, während Patienten, die perioperativ mit dem Herzzeitvolumen und dem Sauerstoffangebot abfielen, eine erhöhte Mortalität aufwiesen (95, 96, 97). Geling es, mittels Gabe von Volumen sowie Optimierung von Inotropie und Nachlast eine adäquate kardiale Funktion und ein für den individuellen Bedarf ausreichendes Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten und damit die Entwicklung einer „Sauerstoffschuld“ (98) zu vermeiden, ließen sich Letalität und Morbidität der Patienten deutlich reduzieren (99). Dieser Ansatz wurde in mehreren Untersuchungen an chirurgischen Hochrisikopatienten wiederholt (100) und in einer Metaanalyse bestätigt (101).

3 Methodik

3.1 Studiendesign:

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission und individuelle Patientenaufklärung wurden 39 Patienten prospektiv in die Untersuchung eingeschlossen. Anhand identischer Einschlusskriterien wurden aus dem Patientenarchiv 39 Kontrollgruppenpatienten als matched pairs ausgewählt und deren Behandlungsdaten aus den Patientenakten entnommen. Die Patienten beider Kollektive wurden im Zeitraum von 1999 bis 2002 in der Herzlinik der Ludwig-Maximilians-Universität am Augustinum operiert und intensivmedizinisch betreut.

3.2 Patientenkollektiv:

In die Untersuchung wurden prospektiv 39 kardiochirurgische Patienten, die sich einer elektiven Bypass-Operation unterzogen, eingeschlossen. Die historische Kontrollgruppe umfasst ebenfalls 39 Patienten. Einschlusskriterien waren ein Alter unter 75 Jahren, ein BMI unter 30 kg/m², eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von über 30% und ein kardiochirurgischer Eingriff mit mindestens 3 koronaren Bypässen. Patienten mit signifikanten Herzklappenfehlern oder einem akuten präoperativen Myokardinfarkt, einem präoperativen Hämoglobin von unter 10 g/dl, Thrombozyten unter 150 Tsd./ μ l oder einer Niereninsuffizienz definiert als Plasma-Kreatininkonzentration über 1,6 mg/dl, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Desweiteren wurden auch Patienten mit schweren pulmonalen Vorerkrankungen, infektiösen Vorerkrankungen und Patienten mit einer präoperativen Cortisontherapie nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Zusätzliche Voraussetzungen zur Auswertbarkeit der erhobenen Daten waren ein mindestens über sechzig Minuten zu erwartender extrakorporaler Kreislauf an der Herz-Lungen-Maschine und eine Transfusion von weniger als 4 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten intra- und postoperativ. Weitere 39 Patienten, die ebenfalls einer elektiven koronaren Bypassoperation unterzogen wurden, bildeten die historische Kontrollgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden als matched pairs ausgesucht. Für sie galten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Studiengruppe.

3.3 Narkosetechnik und hämodynamisches Monitoring:

3.3.1 Narkosetechnik

Studiengruppe:

Vor der Narkoseeinleitung wurde jedem Patienten ein 5 Fr. Thermodilutions-Katheter (PV 2025 L20, Pulsioath, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die Femoralarterie eingeführt und an den hämodynamischen PiCCO-Überwachungsmonitor (PiCCO, V 5.1, Pulsion Medical Systems) angeschlossen. Für die Narkoseeinleitung wurden die Medikamente Midazolam in einer Dosierung von 0,15 bis 0,25 mg/kg KG und Sufentanyl von 0,8 bis 1,2 µ/kg/h appliziert. Pancuronium diente nach Erreichen der Hypnose in einer Dosis von 0,1 bis 0,15 mg/kg KG als Muskelrelaxanz zur Intubation. Nach der Narkoseeinleitung wurde ein 8 Fr. zentral venöser Katheter (Arrow, Reading, Pa. USA) in die Vena jugularis interna eingeführt. Sowohl der Druckabnehmer für die arterielle Blutdruckmessung als auch für die Messung des zentralvenösen Venendrucks wurden auf Höhe der mittleren Axillarlinie positioniert und zum Atmosphärendruck als Null-Referenzwert geeicht. Die Narkose wurde über die kontinuierliche Applikation von Sufentanyl bei 0,5 bis 1,0 µg/kg/h i. v. und Isofluran mit 0,8 bis 1,1 Vol% inhalativ aufrechterhalten.

Kontrollgruppe:

Nach den üblichen Klinikstandards wurden die Patienten der Kontrollgruppe vor der Narkoseeinleitung mit einem 20 G Katheter (Abbocath-TG718-A01, Abbott, Irland) in eine A. radialis zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung versorgt. Das weitere anästhesiologische Management erfolgte identisch zu dem Kollektiv der Studiengruppe.

3.3.2 Technik der transkardiopulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse

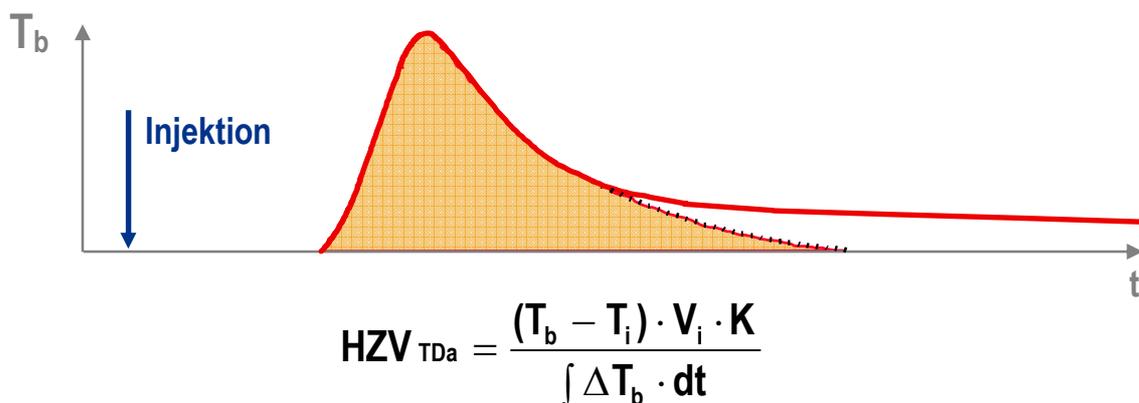
Mittels transkardiopulmonaler Thermodilution wurden bei den Patienten der Studiengruppe die hämodynamischen Parameter GEDVI, EVLWI und CI zur Therapieführung herangezogen (94, 102).

Der Herzindex (CI) wurde als Verhältnis des auf die Körperoberfläche bezogenen Herzzeitvolumens berechnet:

$$CI = \text{HVM} / \text{Körperoberfläche (KOF)}$$

In unserer Untersuchung war für den zentralvenösen Zugang die Vena jugularis interna punktiert worden. Es wurde zentralvenös ein vordefinierter Bolus gekühlter, isotonomischer Kochsalzlösung gleichmäßig injiziert. Die Injektattemperatur wurde am zentralvenösen Zugang durch einen Injektattemperatursensor gemessen und an das PiCCO-System übermittelt. Nach Injektion des Indikators und Passage durch das kardiopulmonale System (Abb. 7) bestimmte der Thermistor an der Spitze des arteriellen Thermodilutionskatheters die Temperaturveränderung im femoral-arteriellen Blut (Abb. 6). Dieser Vorgang wurde bei jeder Messreihe insgesamt dreimal durchgeführt. Aus jeweils drei Messwerten wurde dann der Mittelwert berechnet und als Messergebnis verwendet. Aus den Messungen wurde mittels der Stewart-Hamilton Gleichung das Herzzeitvolumen berechnet:

Abb. 6:



T_b = Bluttemperatur

T_i = Injektattemperatur

V_i = Injektatvolumen

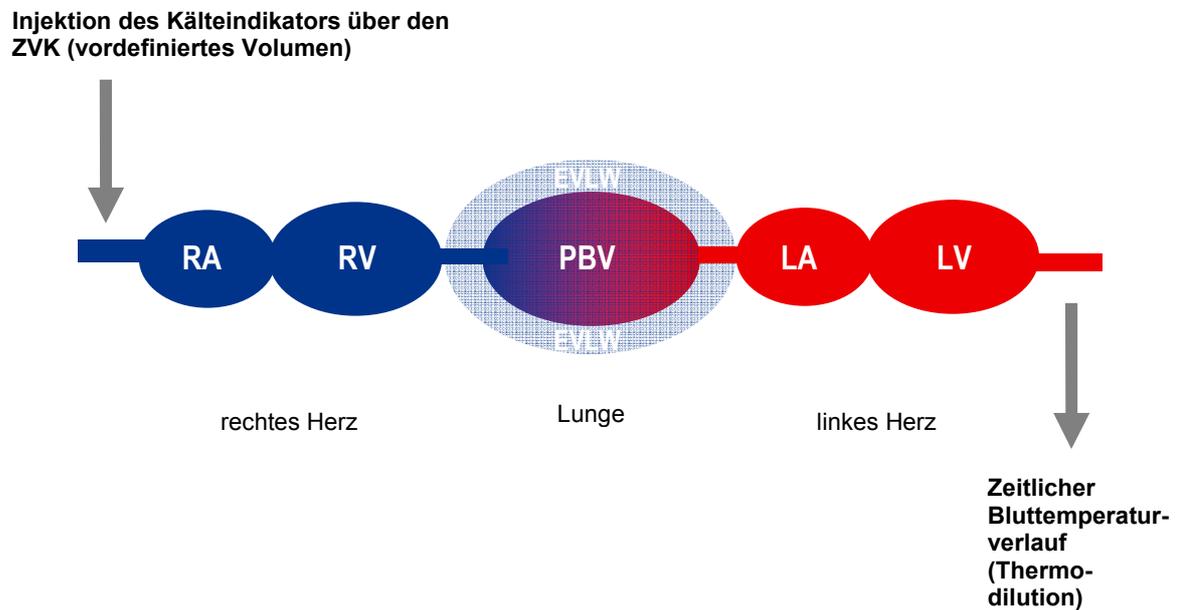
$\int \Delta T_b \cdot dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

K = Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

Abb. 6: Berechnung des Herzzeitvolumens (Pulsion Medical Systems, Produkteinweisung PiCCO)

In der Abbildung 7 sind alle von dem Indikator durchlaufenen Volumina abgebildet:

Abb. 7:



RA = rechter Vorhof; RV = rechter Ventrikel; PBV = Lunge; LA = linker Vorhof; LV = linker Ventrikel; EVLW = extravasales Lungenwasser.

Nach zentralvenöser Injektion durchläuft Thermodilutionsbolus zunächst das rechte Herz, dann die Lunge und anschließend das linke Herz und die Aorta bis zur Detektionsstelle des arteriell platzierten Thermodilutionskatheters.

Abb. 7: Methodik der transpulmonalen Thermodilution (Pulsion Medical Systems, Produkt-einweisung PiCCO)

Für diese Untersuchung wurde zur Berechnung der mittels transpulmonaler Thermodilution erhobenen Parameter das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems AG, München) verwendet. Dies ist ein integriertes mikroprozessorgesteuertes Monitoring-System zur automatischen Kalkulation der mittels Thermodilution bestimmbarer Parameter. Gleichzeitig bietet dieses System auch die Möglichkeit zur kontinuierlichen Pulsconturanalyse der invasiv gemessenen Blutdruckkurve.

Für den Berechnungsalgorithmus ist ein spezieller Kalibrationsfaktor sowie die patientenindividuelle Compliancefunktion erforderlich. Als Referenzmethode dient die transkardiopulmonale Thermodilution.

Zur kontinuierlichen Analyse des Pulscontur-Herzeitvolumens (HZV_{PC}) diene als Grundlage der von Wesseling vorgegebene Algorithmus (103, Abb. 8). Daraus ergibt sich mittels transkardiopulmonaler Thermodilutionskalibration folgende Berechnungsgrundlage für das Pulscontur-Herzeitvolumen (HZV_{PC}):

Abb. 8:

Transpulmonale Thermodilution

Arterielle Pulskonturanalyse

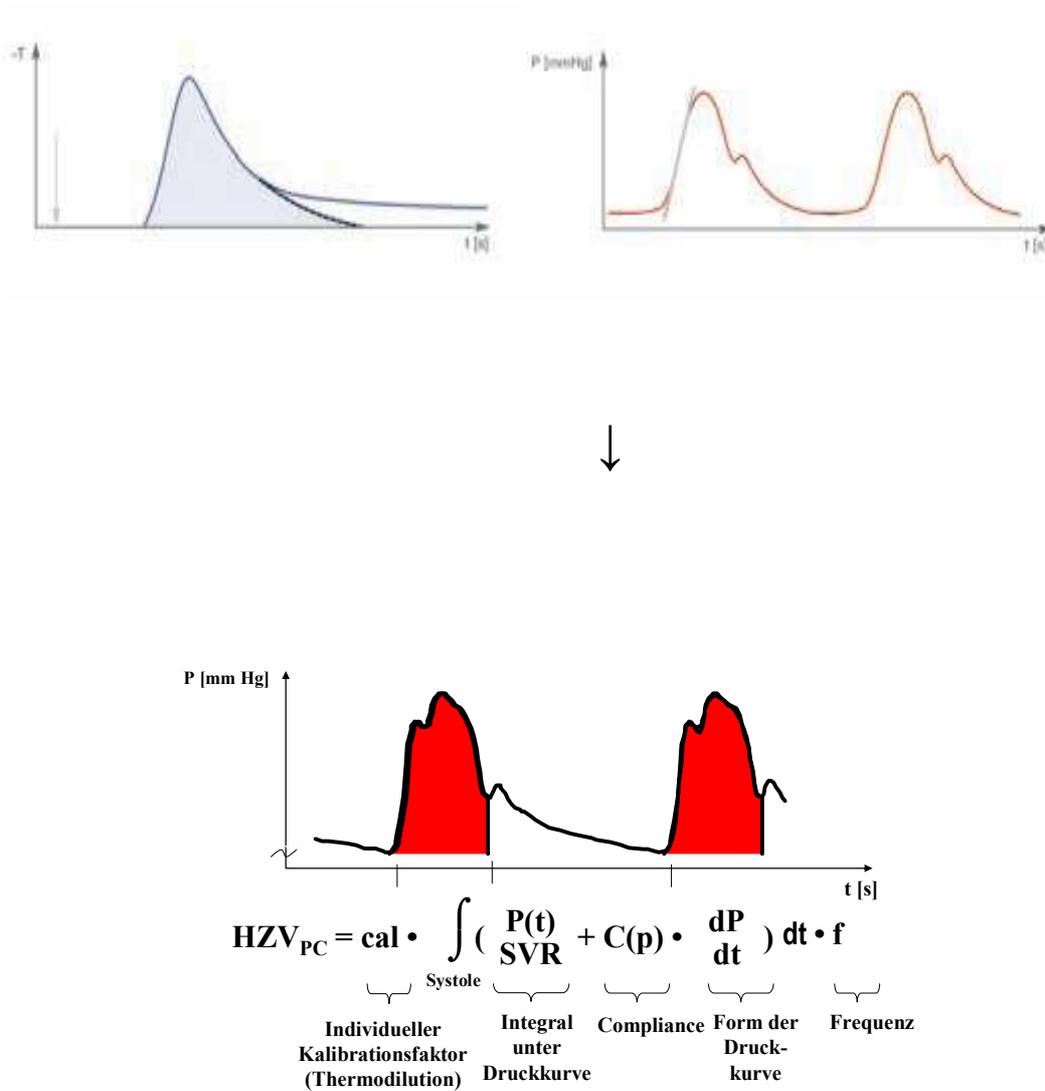
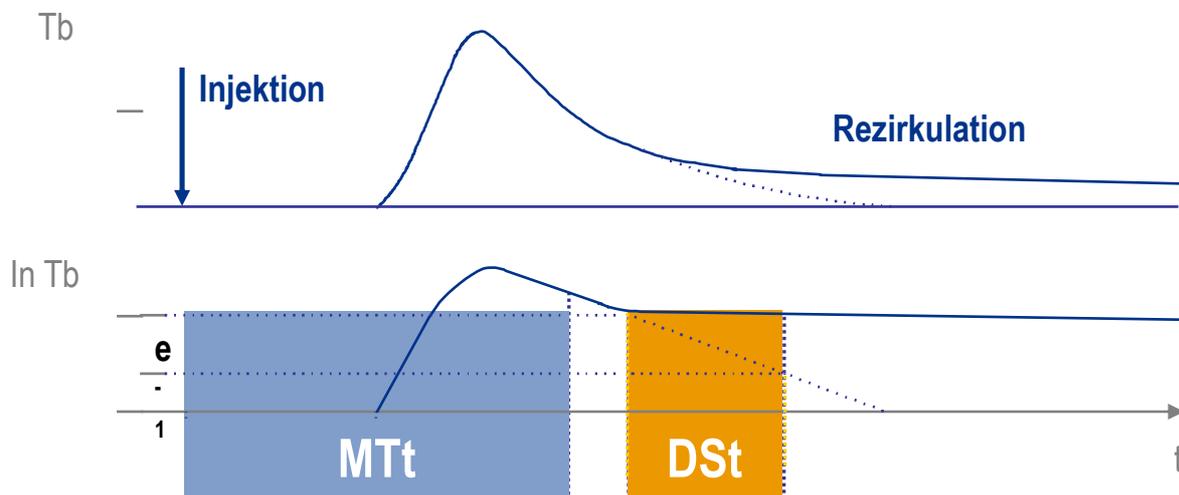


Abb. 8: Die Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz ergibt das kontinuierliche Herzzeitvolumen. Grafik entnommen aus Referenz 103.

Detallierte Informationen über das PiCCO-System sind auf der Homepage der Firma Pulsion Medical Systems AG unter www.pulsion.de erhältlich.

Das Verteilungsvolumen des Kältebolus wird als intrathorakales Thermovolumen (ITTV) bezeichnet. Die Bestimmung des jeweiligen Verteilungsvolumens beruht auf dem Prinzip der mittleren Durchgangszeit („mean transit time“, MTt) am Messort. Mean transit time ist die Zeit von der Injektion bis zu dem Punkt, an dem die Thermodilutionskurve bis auf 75% ihres Maximums abgefallen ist. Dies entspricht der durchschnittlichen Zeit, die der Indikator von der Injektion bis zur Detektion benötigt. Down slope time (DSt), ist der Zeitraum, in dem die Thermodilutionskurve von 75% ihres Maximums auf 25% ihres Maximums abfällt (Abb. 9). Dieser Zeitraum repräsentiert das Mischverhalten des Indikators in der größten einzelnen Mischkammer. Das Produkt aus Herzzeitvolumen und exponentieller Abfall-/Auswaschzeit (DSt) ergibt das vom Indikator durchlaufene größte Einzelvolumen auf der Messstrecke, dies wird als pulmonales Thermovolumen (PTV) bezeichnet.

Abb. 9:



Tb = Bluttemperatur; lnTb = logarithmische Bluttemperatur; t = Zeit

Abb. 9: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve Down slope time und Mean transit time (Pulsion Medical Systems, Produkteinweisung PiCCO)

Durch Einbeziehen der Parameter der mittleren Durchgangszeit (Mean transit time, MTt) und Abfallzeit der Thermodilutionskurve (Down slope time, DSt) in die Berechnungen, konnten Vorlastvolumen (GEDV) und extravaskuläres Lungenwasser bestimmt werden.

Für GEDV gilt daraus:

$$\mathbf{GEDV = ITTV - PTV = HZV * MTt - HZV * Ddt = HZV * (MTt - Ddt)}$$

Um aus dem GEDV das ITBV abzuschätzen, wurden in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen GEDV und ITBV, welche durch Farbstoffdilution ermittelt worden waren, gebildet (91, 92).

Aufgrund der sehr gut korrelierenden Beziehung zwischen den beiden Größen konnten sogenannte Best-Fit Gleichungen gebildet werden (32, 91, 92). Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) repräsentiert das gesamte im Herzen und der pulmonalen Strombahn befindliche Blutvolumen, welches diesen Bereich während der Zeitdauer einer Thermodilutionsmessung durchströmt.

Zwischen ITBV und GEDV ergab sich daraus folgender Zusammenhang (Abb. 10):

$$\mathbf{ITBV = GEDV * 1,25}$$

Das bis zum Messort mitbestimmte Thermovolumen in der Aorta gehört eigentlich nicht zu dem ITTV, kann aber wegen des kleinen Betrags vernachlässigt werden.

Abb. 10:

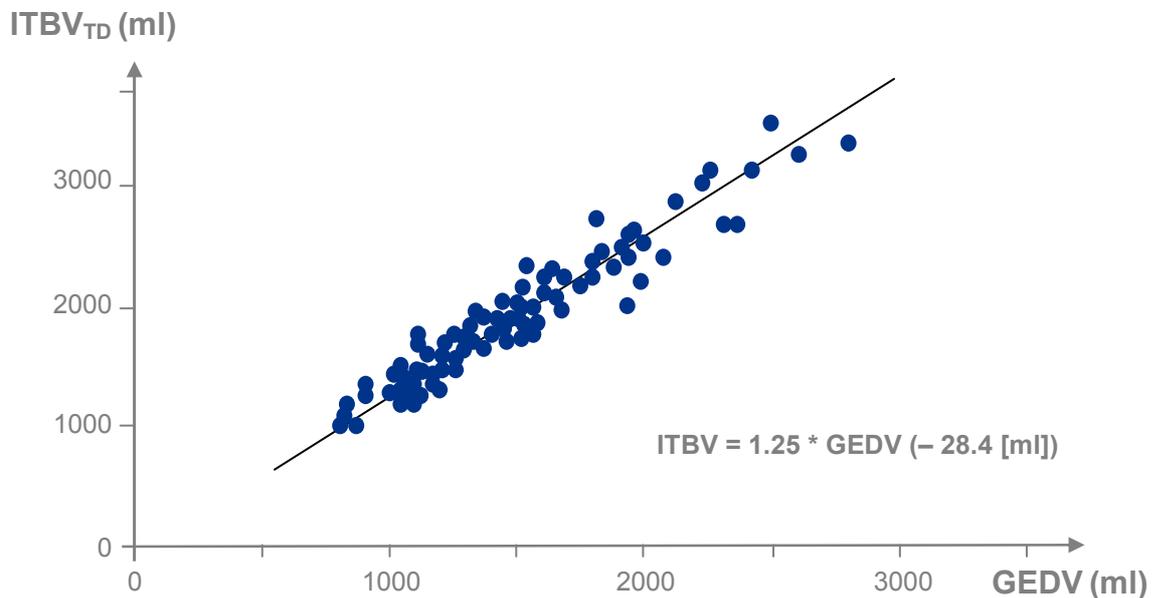


Abb. 10: Pulsion Medical Systems, Produkteinweisung PiCCO. Grafik entnommen aus Referenz 32.

Auf die Körperoberfläche bezogen ergibt sich für das GEDV der Indexwert GEDVI.

Bei Patienten mit einer Schädigung der Lunge kommt es oftmals zum Austritt von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum bzw. bei massiver Schädigung auch in den Bereich der Alveolen. Das Ausmaß dieser Flüssigkeitsansammlung kann mittels Thermodilution durch Messung des EVLW bestimmt werden. Das extravasale Lungenwasser wird aus der Differenz von intrathorakalem Temperaturverteilungsvolumen und intrathorakalem Blutvolumen ermittelt:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV} \text{ (ml)}$$

Auf das Körpergewicht bezogen ergibt sich für das EVLW der Indexwert EVLWI. Der EVLWI erfasst das Flüssigkeitsvolumen außerhalb des pulmonalen Gefäßbetts im Interstitium und in den Alveolen (18) und korreliert gut mit dem extravaskulären Flüssigkeitsgehalt der Lunge (38, 41, 42, 43, 44, 102).

3.4 Perioperativer hämodynamischer Therapiealgorithmus zum zielgerichteten hämodynamischen Management:

3.4.1 Hämodynamisches Management während der Operation

Studiengruppe:

Zur hämodynamischen Therapie wurde intraoperativ direkt nach Beendigung der Narkoseeinleitung, nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation und bei OP-Ende (Ende der Hautnaht) sowie in jedem Zustand hämodynamischer Instabilität die entsprechenden Parameter mittels Thermodilutionsmessung erhoben und eine hämodynamische Optimierung entsprechend des Algorithmus (Abb. 11) durchgeführt.

Abb. 11:

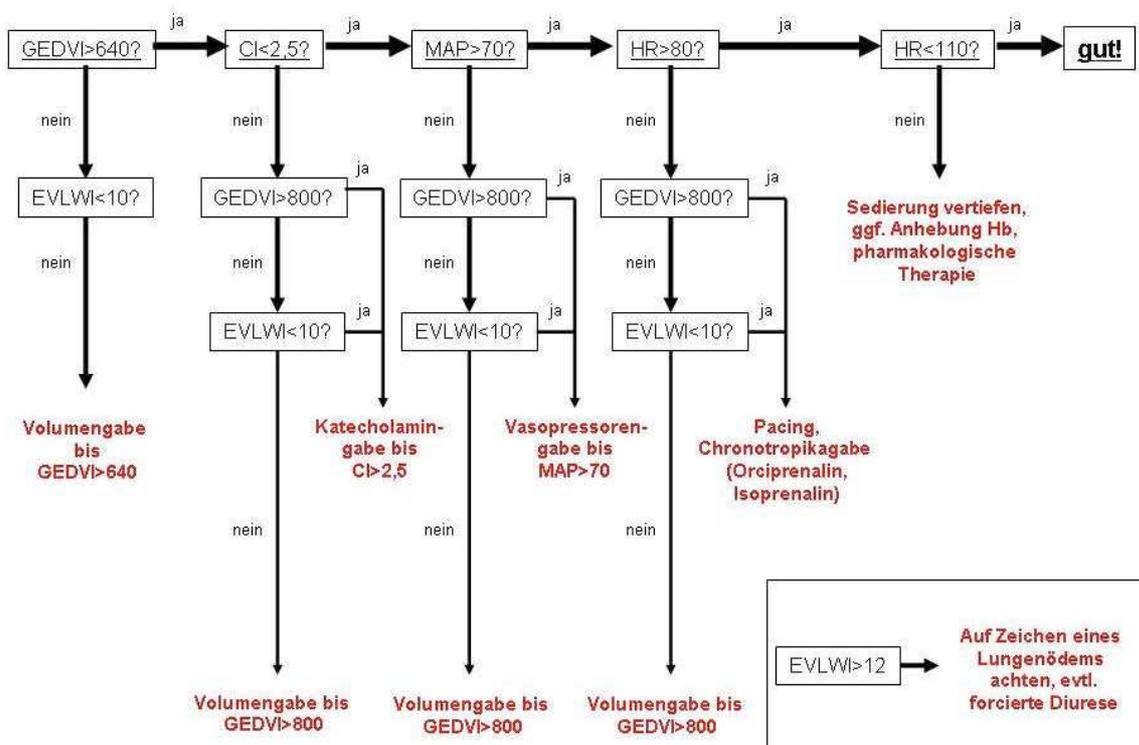


Abb. 11: Hämodynamischer Therapie-Algorithmus

Dieser Algorithmus basiert auf dem Grundkonzept der Vorlastoptimierung.

Therapieziel ist es den Vorlastparameter GEDVI im Bereich zwischen unterem Grenzwert der Normovolämie (640 ml/m^2) oberem Grenzwert der Normovolämie (800 ml/m^2) zu erhalten. Unter Kontrolle des extravaskulären Lungewasserindex (EVLWI) als Sicherheitsparameter für eine Volumenüberladung und pulmonale Flüssigkeitsansammlung, wird in 250 bis 500 ml Schritten bis zum Erreichen des nächsten Zielparameters (z. B. CI über $2,5 \text{ l/min/m}^2$) eine Vorlastoptimierung durchgeführt. Erst nach Erreichen der Obergrenze der Normovolämie oder bei Zeichen einer erhöhten pulmonalen Flüssigkeitsansammlung wurden Katecholamine oder Vasopressoren zur Therapie angewendet. Diese Vorlastoptimierung wurde jedem anderen therapeutischen Schritt vorgeschaltet.

Betrag der GEDVI weniger als 640 ml/m^2 , was den unteren Referenzwertbereich der Normovolämie wiedergibt (90), erfolgte eine fraktionierte Flüssigkeitszufuhr in 500 ml Schritten bis zum Erreichen eines GEDVI von über 640 ml/m^2 . Nach jedem Schritt der Flüssigkeitszufuhr wurde eine Thermodilutionsmessung durchgeführt und neben dem GEDVI als Zielparameter der EVLWI als Sicherheitsindikator gegen eine Flüssigkeitsüberladung berücksichtigt. Wurde ein EVLWI von über 10 ml/kg KG erreicht, wurde die Flüssigkeitszufuhr beendet (15, 18).

Nach Erreichen eines GEDVI von 640 ml/m^2 wurde der zeitgleich mittels transkardiopulmonaler Thermodilution bestimmte CI betrachtet. Betrag der CI weniger als $2,5 \text{ l/m}^2$ wurde durch erneute Flüssigkeitszufuhr die obere Grenze der Normovolämie (GEDVI von über 800 ml/m^2) als Ziel definiert (14). Bei jeder Flüssigkeitszufuhr wurde auch hier der EVLWI als Sicherheitsparameter berücksichtigt. Betrag nach Erreichen eines GEDVI von über 800 ml/m^2 der CI anhaltend weniger als $2,5 \text{ l/m}^2$ wurde zum Erreichen eines CI über $2,5 \text{ l/m}^2$ ein Katecholamin verabreicht.

Nachfolgend wurde der MAP begutachtet. Betrag der MAP unter 70 mmHg so wurde erneut eine fraktionierte Volumengabe eingeleitet bis ein GEDVI von 800 ml/m^2 erreicht war. Konnte auch nach Vorlastoptimierung kein MAP über 70 mmHg erreicht werden, so wurden Vasopressoren zur Therapie angewendet. Um die definierte Zielwerte für die Herzfrequenz (80 bis $110 \text{ Schläge/Minute}$) zu erreichen, wurden die Patienten erneut einer Vorlast-Optimierungsprozedur bis zu einem GEDVI von über 800 ml/m^2 unterzogen. Alternativ wurde ein epikardialer Schrittmacher oder die im

Algorithmus vorgeschlagenen pharmakologischen Möglichkeiten oder alternativen Verfahren eingesetzt. Bei Zeichen einer pulmonalen Funktionseinschränkung und einem gemessenen Wert des EVLWI von über 12 ml/kg KG, war eine forcierte diuretische Therapie zu erwägen. Noradrenalin wurde als Vasopressor und Adrenalin als Katecholamin der ersten Wahl angewendet.

Als Transfusionstrigger wurde intraoperativ ein Hämatokritwert von unter 26% definiert.

Kontrollgruppe:

Das hämodynamische Management wurde bei Patienten der Kontrollgruppe nach den üblichen Standards unseres Hauses, orientierend an der Messung der Parameter CVP, MAP und der Erfahrung des betreuenden Anästhesisten durchgeführt. Bei einigen Patienten wurden mittels TEE der Volumenstatus und die kardiale Pumpfunktion ermittelt. Auch bei diesem Kollektiv wurde Noradrenalin als Vasopressor und Adrenalin als Katecholamin der ersten Wahl angewendet.

3.4.2 Flüssigkeitsbilanzierung intraoperativ und postoperativ

Die intraoperative Flüssigkeitsbilanzierung erfolgte sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe vom Zeitpunkt der Narkoseeinleitung bis zum Ende der Operation. Zur Flüssigkeitseinfuhr wurden Medikamentenvolumina, Infusionen, getrennt in kristalloidale und kolloidale Lösungen, Transfusionen und die Bilanzierung der Herz-Lungen-Maschine eingerechnet. In die HLM-Bilanzierung wurden das Primingvolumen der HLM, die Infusionen, die Kardioplegielösung sowie die Transfusionen einberechnet, dabei wurde in der Negativbilanzierung die Diurese, das Restblut in dem HLM-System nach Abstellen und Entfernen der Kanülen und falls durchgeführt auch die Hämofiltration an der HLM abgezogen. Die Flüssigkeitsausfuhr neben der HLM-Bilanzierung beinhaltete die Diurese und das Restvolumen der HLM, welches dem Patienten nicht mehr zugeführt wurde. Intraoperative Blutverluste sind nicht in die Bilanzierung aufgenommen worden.

Auf der Intensivstation wurde die Bilanzierung in beiden Kollektiven zu jedem Messzeitpunkt erhoben. Dabei gingen die Medikamentenvolumina, die Infusionen,

getrennt in kristalloidale und kolloidale Lösungen, die Transfusionen, die orale Flüssigkeitszufuhr in die Bilanz als Zufuhr ein. In die Ausfuhrbilanzierung gingen der Blut- bzw. Sekretverlust über die Thoraxdrainagen, die Diurese und die Ausfuhr über die Magensonde ein.

3.4.3 Berechnung der Katecholamin- und Vasopressordosis intraoperativ

Die verabreichte Katecholamindosis wurde auf $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG berechnet. Für die intraoperativ verabreichte Gesamtmenge wurden die einzelnen Bolusgaben und die über Perfusor verabreichte Dosis aufaddiert. Bei Patienten die intraoperativ mehrfach einen Katecholaminperfusor benötigt haben, wurde die gesamte Perfusordosis zu den Bolusgaben addiert.

3.4.4 Der kardiopulmonale Bypass an der Herz-Lungen-Maschine

Die extrakorporale Zirkulation während der Bypass-Operation wurde bei allen Patienten durch eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) (Firma Stöckert) mit Sauerstoffsättiger (Oxygenator) übernommen. Grundsätzlich fließt das gesamte systemische Venenblut durch Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene in die HLM und wird dort nach Anreicherung mit Sauerstoff und Elimination von Kohlendioxid wieder über die Aorta in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgeleitet (Abb. 12).

Zur primären Füllung der Herz-Lungen-Maschine werden 1500 ml Ringer-Laktat-Lösung mit 100 mmol/l Natriumbicarbonat, 5000 IE Heparin und 500 ml Mannitol eingesetzt. Der Blutfluss wurde mit der Herzlungenmaschine mit $2,4 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ aufrechterhalten. Die Operation erfolgte während der Herz-Lungen-Maschine in milder Hypothermie bei 31 bis 32°C . Ein Hämatokritwert unter 23% war als Transfusionstrigger während der HLM festgelegt worden.

Abb. 12:

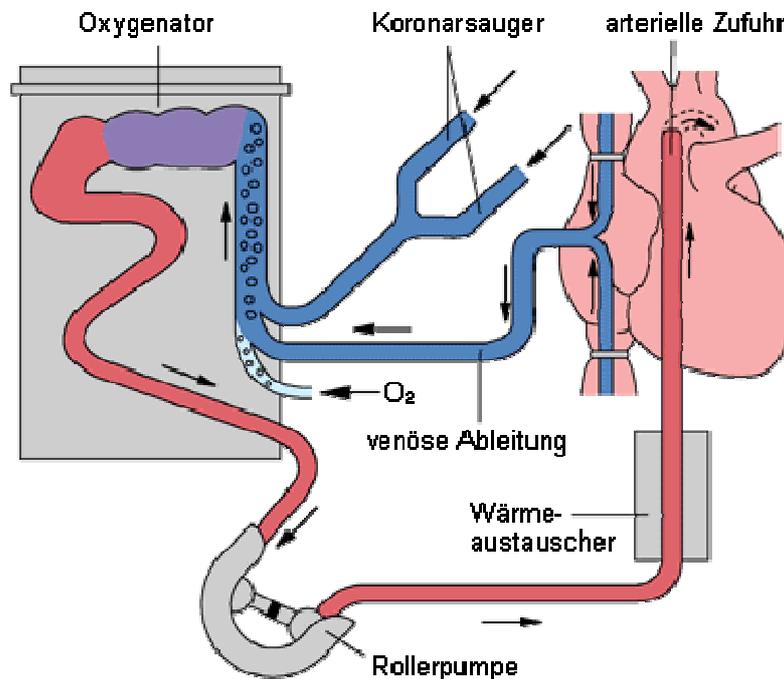


Abb. 12: Schematische Darstellung einer Herzlungenmaschine

3.5 Postoperative Therapie auf der Intensivstation:

Während der Therapie auf der Intensivstation wurde für alle Patienten eine druckkontrollierte Beatmung zum Erreichen einer Normokapnie und Normoxämie durchgeführt. Zur postoperativen Sedierung wurde, falls erforderlich, Propofol (0,5 bis 1,0 mg/kg) oder Midazolam (0,05 bis 0,1 mg/kg) angewendet.

Die postoperative Analgesie wurde durch die zweimal tägliche Gabe von Metamizol (2 x 2,5 g) und falls erforderlich mit zusätzlichen Dosierungen an Piritramid (0,05 bis 0,1 mg/kg) sichergestellt. Beide Patientenkollektive erhielten dasselbe Analgesieschema. Der perioperative Flüssigkeitsgrundbedarf wurde bei allen Patienten in den ersten 24 Stunden mit der kontinuierlichen Infusion von 80 ml/h kristalloider Flüssigkeit gefolgt von 40 ml/h für die restliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation abgedeckt. In beiden Patientengruppen wurden die Kriterien zur Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation wie folgt definiert:

Die Patienten mussten kooperativ sein und eine arterielle Sauerstoffsättigung > 90% bei weniger als 50%-iger inspiratorischer Sauerstoffkonzentration erreichen.

Die Förderrate der Thoraxdrainagen musste unter 50 ml/h liegen und die Diurese musste über 50 ml/kg/h betragen, um die Verlegungskriterien zur Beendigung der Intensivtherapie zu erfüllen. Waren gehäuft ventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder im Elektrokardiogramm nachweisbare ischämietypische Veränderungen feststellbar wurden die Verlegungskriterien nicht erreicht.

Studiengruppe:

Der hämodynamische Status der Patienten des Studienkollektivs wurde entsprechend des Therapiealgorithmus direkt nach Eintreffen des Patienten auf der Intensivstation und im weiteren Verlauf alle 8 Stunden bis maximal 48 Stunden postoperativ evaluiert und optimiert. Zusätzliche Stuserhebungen und hämodynamische Optimierung entsprechend des Algorithmus wurden bei jeder Form hämodynamischer Instabilität durchgeführt. Für die Volumengabe wurde Hydroxyethylstärke 6% 130/0,4 (Fresenius Kabi, Deutschland) bis zu einer maximalen Dosis von 120 g/Tag verwendet. Bei darüber hinausgehendem Bedarf an kolloidaler Infusionstherapie wurde Polygelin (Aventis Pharma, Deutschland) infundiert. Als Transfusionstrigger während der intensivmedizinischen Therapie wurde ein Hämatokritwert von unter 26% definiert.

Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe erfolgte die hämodynamische Therapie und die Volumengabe in Anlehnung an das klinische Bild des Patienten mit Berücksichtigung der Parameter CVP und MAP. Die Dosisobergrenze zur Applikation von Hydroxyethylstärke und der Transfusionstrigger waren analog der Studiengruppe definiert.

Datenerhebung:

Die Datenerhebung der Vasopressoren- und Katecholamindosis wie auch die Kalkulation der Flüssigkeitsein- und Ausfuhrbilanzen wurden am Ende der Operation, bei Eintreffen auf der Intensivstation und dann alle 8 Stunden nach OP-Ende bis 48 Stunden postoperativ erfasst.

3.6 Statistische Auswertung:

Die statistische Datenauswertung wurde für alle Parameter durch die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung vorgenommen. Zum Vergleich einzelner Parameter zwischen der Kontroll- und der Studiengruppe wurde im Falle einer Normalverteilung der Student T-Test und im Falle einer nicht der Normalverteilung entsprechenden Werteverteilung der Wilcoxon-Test angewendet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde für alle Berechnungen als statistisch signifikanter Unterschied gewertet.

Die Auswertung erfolgte durch das SAS (Version 8.2, SAS Institut, Heidelberg).

Die statistische Kalkulation wurde mit der Unterstützung und Beratung des Instituts für Biomathematik und Statistik der LMU München durchgeführt.

4. Ergebnisse

40 Patienten wurden in die Studiengruppe eingeschlossen. Bei einem Patienten dieses Kollektivs wurde intraoperativ mittels transösophagealer Echokardiografie eine zuvor unbekannte, jedoch klinisch relevante Mitralklappeninsuffizienz festgestellt. Dieser Patient wurde bereits intraoperativ aus der Untersuchung ausgeschlossen und nicht mit in die Auswertung eingeschlossen. Die restlichen 39 Patienten tolerierten die Therapie in Anlehnung an den Algorithmus problemlos. Dementsprechend wurden 39 Patienten als matched pairs für die Kalkulation der Kontrollgruppe ausgewählt.

In den demographischen und chirurgischen Daten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe (Tab. 1).

Tab. 1:

Variable	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Alter	63.5 ± 1.2	64.5 ± 1.0
Geschlecht (weiblich : männlich)	8:31	3:36
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 0.4	26.0 ± 0.4
Ejektionsfraktion (%)	62 ± 3	60 ± 2
Bypassdauer (min)	91 ± 3	93 ± 4
Aortenabklemmzeit (min)	58 ± 2	60 ± 3
Tiefste Körpertemperatur während des CPB (°C)*	31.9 ± 0.2	31.7 ± 0.2
Körpertemperatur am Ende der Bypass-OP (°C)*	36.9 ± 0.1	36.7 ± 0.1
Gesamt-Operationsdauer (min)	228 ± 5	226 ± 8
Anzahl der Bypässe:		
LIMA	38	38
RIMA	5	-
ACVB	76	92
A. radialis	6	2

BMI = Body-Mass-Index; CPB = cardiopulmonaler Bypass;
LIMA = linke Arteria mammaria; RIMA = rechte Arteria mammaria;

ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; A. radialis = Arteria radialis.

* Körpertemperatur wurde in der Blase gemessen.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardabweichung wieder.

Tab. 1: Demographische und chirurgische Daten

4.1 Vasopressoren und Katecholamine:

Intraoperativ:

In der Kontrollgruppe wurden zu jedem Zeitpunkt signifikant höhere Dosierungen an Katecholaminen und Vasopressoren als in der Studiengruppe benötigt.

Insgesamt haben 35 Patienten der Kontrollgruppe am Ende der Operation Noradrenalin und 14 Patienten Adrenalin erhalten, im Gegensatz dazu haben nur 8 Patienten der Studiengruppe Noradrenalin und 1 Patient Adrenalin als Perfusor benötigt.

Die Gesamtdosis an Adrenalin und Noradrenalin war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Studiengruppe (Abb. 13 und 14). Die Patienten der Studiengruppe erhielten intraoperativ insgesamt $0.74 \pm 0.2 \mu\text{g/kg}$ Noradrenalin und $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g/kg}$ Adrenalin ($p < 0.001$). Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten dagegen intraoperativ insgesamt $5.28 \pm 0.7 \mu\text{g/kg}$ Noradrenalin und $1.73 \pm 0.5 \mu\text{g/kg}$ Adrenalin ($p < 0.001$) (Tab.2).

Während der intensivmedizinischen Therapie:

Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation war zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im Bedarf an Katecholamin- und Vasopressorenmedikation feststellbar (Tab. 2). Insgesamt 11 Patienten aus der Studiengruppe mussten auf der Intensivstation Noradrenalin erhalten, bei einem Patient war eine Therapie mit Adrenalin notwendig. In der Kontrollgruppe erhielten insgesamt 32 Patienten Noradrenalin auf der Intensivstation und 12 Patienten Adrenalin. Die Gesamtdosis der Medikation während des Aufenthaltes auf der Intensivstation belief sich in der Studiengruppe auf $9.14 \pm 4.2 \mu\text{g/kg}$ Noradrenalin (Abb. 13) und auf $0.09 \pm 0.01 \mu\text{g/kg}$ Adrenalin ($p < 0.001$). Dagegen bekamen die Patienten der Kontrollgruppe eine Gesamtdosis von $81.57 \pm 15.0 \mu\text{g/kg}$ Noradrenalin und $0.69 \pm 0.24 \mu\text{g/kg}$

Adrenalin ($p < 0.001$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war für die Patienten der Studiengruppe zusätzlich zur Reduktion der benötigten Gesamtdosis eine signifikant verkürzte Zeitdauer der benötigten Vasopressoren- und Katecholamintherapie feststellbar (Tab. 2).

Tab. 2:

		Noradrenalin			Adrenalin		
		Studien- gruppe	Kontroll- gruppe	p	Studien- gruppe	Kontroll- gruppe	p
<i>Intraoperativ</i>	Kontinuierliche Gabe (min)	9 ± 3	68 ± 7	<0.001	2 ± 2	27 ± 6	<0.001
	Gesamtdosis (µg/kg)	0.74 ± 0.2	5.28 ± 0.7	<0.001	0.06 ± 0.01	1.73 ± 0.5	<0.001
	Anzahl der Patienten mit Therapie	8	35	<0.01	1	14	<0.01
<i>Intensivstation</i>	Kontinuierliche Gabe (min)	175 ± 68	1146 ± 152	<0.001	2 ± 2	217 ± 73	< 0.001
	Gesamtdosis (µg/kg)	9.14 ± 4.2	81.57 ± 15.0	<0.001	0.09 ± 0.01	0.69 ± 0.24	<0.001
	Anzahl der Patienten mit Therapie	11	32	<0.01	1	12	<0.01

p = Signifikanzniveau

Die Werte geben die Mittelwerte ± Standardabweichung wieder.

Tab. 2: Katecholamin -und Vasopressorentherapie

Abb. 13:

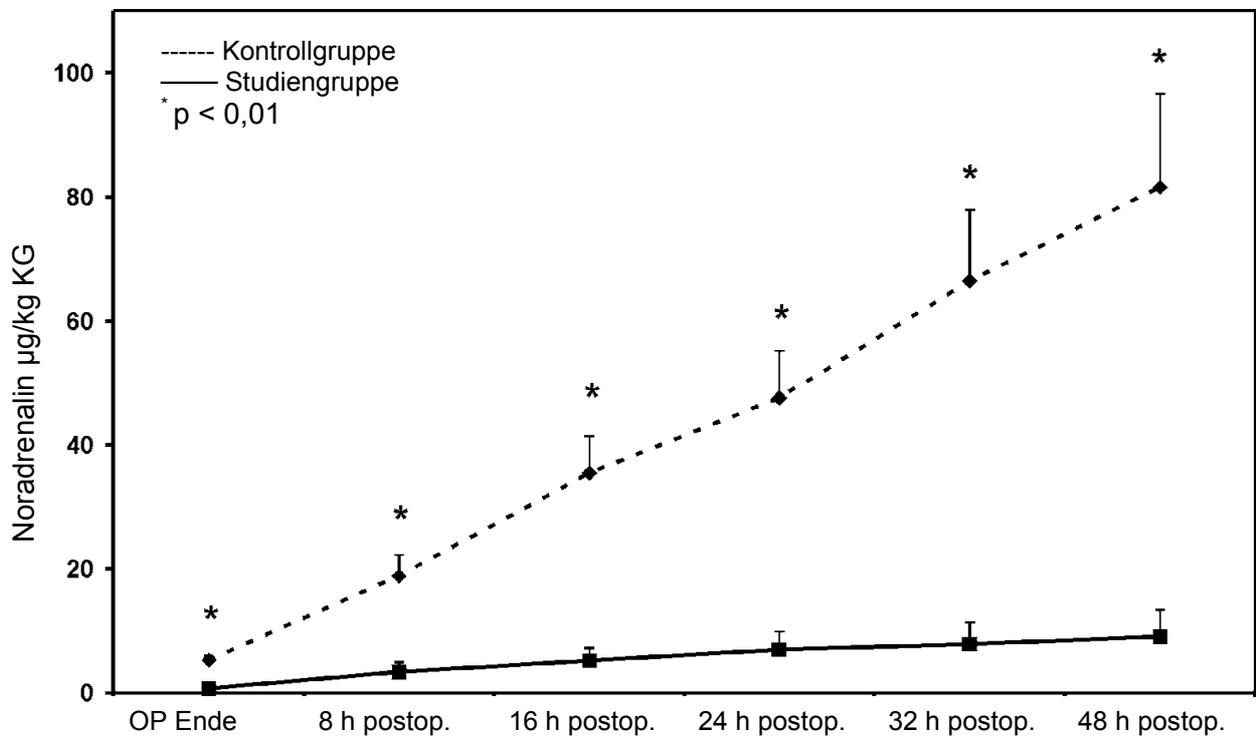


Abb. 13: Diese Grafik zeigt die kumulative Gesamtdosis von Noradrenalin während der Operation und des Intensivaufenthaltes.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wieder.

* Hochsignifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe $p < 0,001$.

Abb. 14:

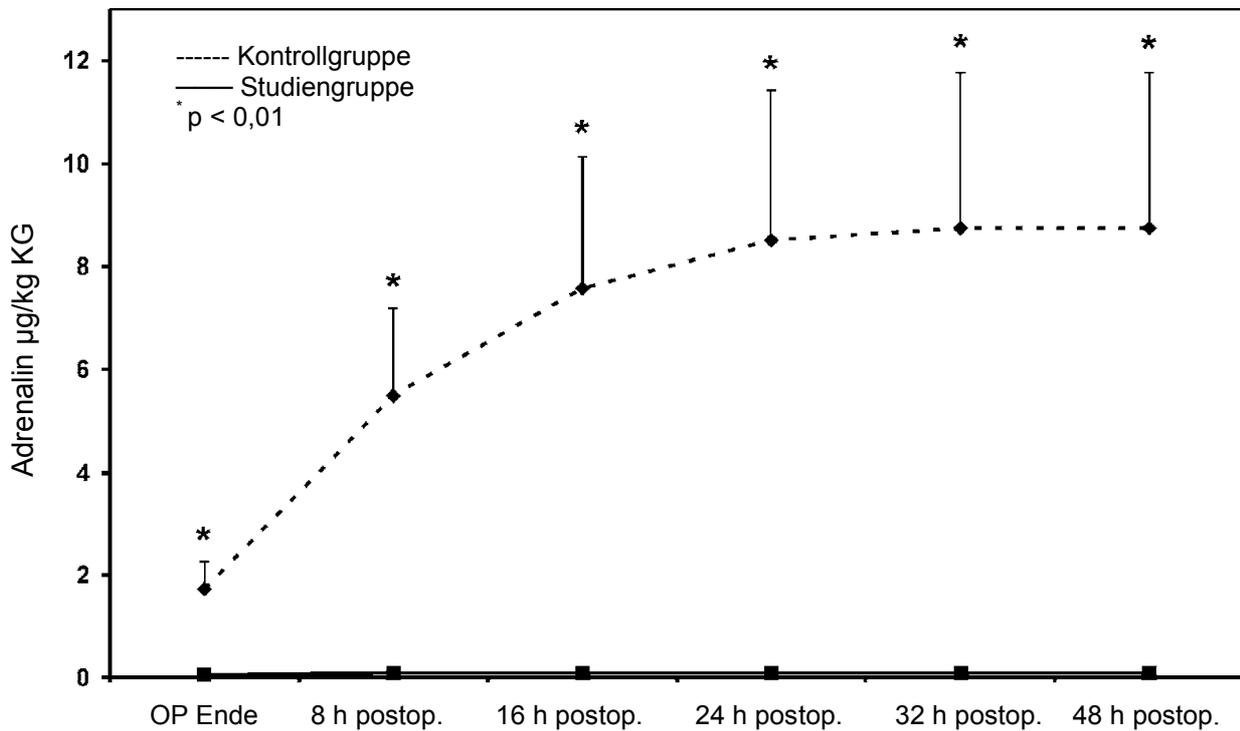


Abb 14: Diese Grafik zeigt die kumulative Gesamtdosis von Adrenalin während der Operation und des Intensivaufenthaltes.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wieder.

* Hochsignifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe
 $p < 0,001$.

4.2 Gesamtbilanz kristalloidaler und kolloidaler Lösungen:

Insgesamt erhielten die Patienten der Studiengruppe während des gesamten Zeitraums vom Operationsbeginn bis zum Zeitpunkt 48 Stunden postoperativ geringfügig mehr Flüssigkeit in Form von kristalloidaler und kolloidaler Lösung. Ein signifikanter Unterschied war aber während der gesamten Zeit zwischen der Studien- und Kontrollgruppe nicht ersichtlich (Tab. 3).

Kristalloidale Lösungen:

Die Gabe kristalloidaler Lösungen ergab zwischen der Studien- und Kontrollgruppe weder intraoperativ noch während des Aufenthaltes auf der Intensivstation einen

signifikanten Unterschied. Die Studiengruppe erhielt 2260 ± 92 ml kristalloidaler Lösungen während der Operation, die Kontrollgruppe bekam 2044 ± 113 ml infundiert ($p > 0,05$). Auf der Intensivstation bekamen Patienten der Studiengruppe 2919 ± 107 ml kristalloidaler Lösung bei der Kontrollgruppe waren 3208 ± 133 ml notwendig ($p > 0,05$).

Kolloidale Lösungen:

Im Gegensatz zu den Patienten der Kontrollgruppe bekamen die Patienten der Studiengruppe intraoperativ mehr kolloidale Lösung (1515 ± 60 ml) als die Patienten der Kontrollgruppe verabreicht (1327 ± 50 ml; $p < 0.05$) (Abb. 15). Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bekamen die Patienten der Studiengruppe 5403 ± 222 ml kolloidale Lösung und die der Kontrollgruppe nur 4187 ± 167 ml verabreicht ($p < 0.001$).

Tab. 3:

Variablen	Gruppen	OP-Ende	8 h postoperativ	16 h postoperativ	24 h postoperativ	48 h postoperativ
kristalloide Lösung (ml) zw. Messungen	KTRL	2043 ± 783	755 ± 242	777 ± 349	517 ± 291	1159 ± 550
	GDT	2260 ± 574	736 ± 293	742 ± 307	430 ± 147	1004 ± 335
	p	0.17	0.76	0.64	0.1	0.14
kolloidale Lösung (ml) zw. Messungen	KTRL	1327 ± 350	1859 ± 617	862 ± 562	577 ± 466	890 ± 620
	GDT	1515 ± 372	2274 ± 666	1167 ± 691	731 ± 414	1230 ± 931
	p	0.02	0.006	0.036	0.127	0.061

KTRL = Kontrollgruppe; GDT = "goal directed therapy" Gruppe bzw. Studiengruppe; p = statistische Signifikanz.

Tab. 3: Kristalloidale und kolloidale Lösungen intraoperativ und auf der Intensivstation.

Abb. 15:

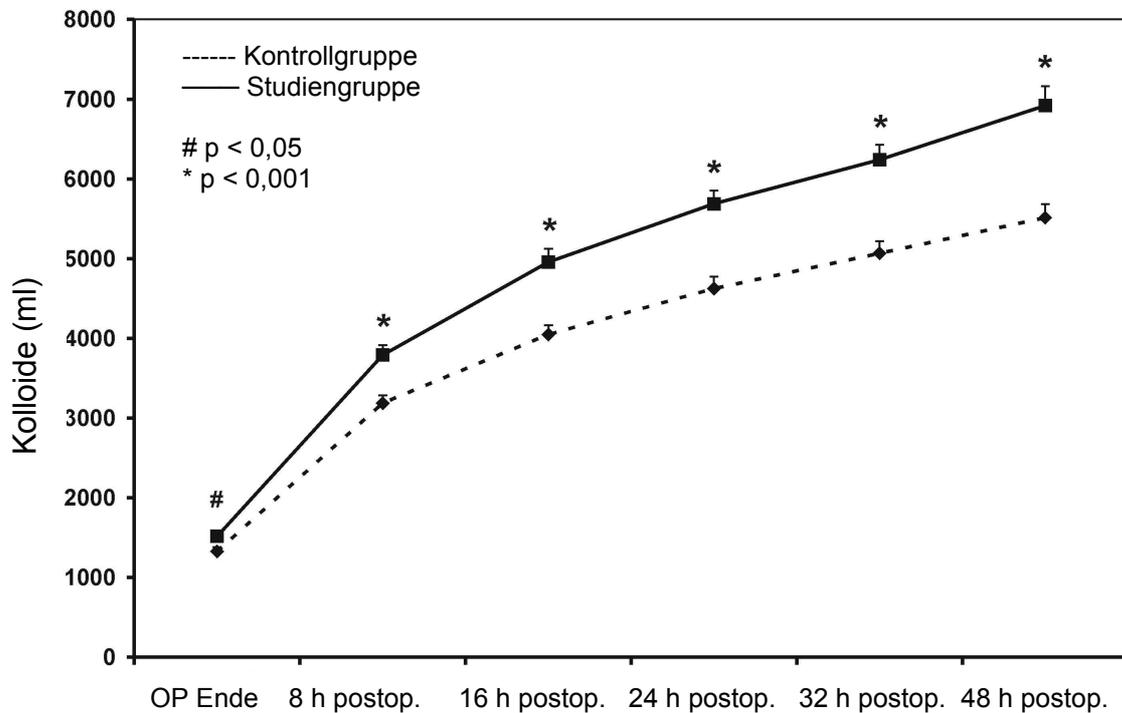


Abb. 15: Diese Grafik zeigt die Gesamtdosis an kolloidaler Lösung während der Operation und des Intensivaufenthaltes.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wieder.

* Hochsignifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe
 $p < 0,001$.

Signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe $p < 0,05$.

4.3 Transfusionsbedarf:

Bei Patienten der Studiengruppe wurden intraoperativ und während der Therapie auf der Intensivstation insgesamt 28 Fremdblutkonserven transfundiert, bei Patienten der Kontrollgruppe waren dies insgesamt 33 Fremdblutkonserven. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma und Thrombozytenkonzentraten waren in beiden Gruppen intraoperativ und während der Intensivstationstherapie nicht nötig.

4.4 Diurese:

Intraoperativ ergab sich in der Urinausfuhr zwischen Studien- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied. Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation war jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar (Abb. 16). Die Patienten in der Studiengruppe schieden signifikant mehr Urin aus als die Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,02$). In keiner Gruppe war bei einem Patienten eine Dialyse oder Hämofiltration nötig.

Abb. 16:

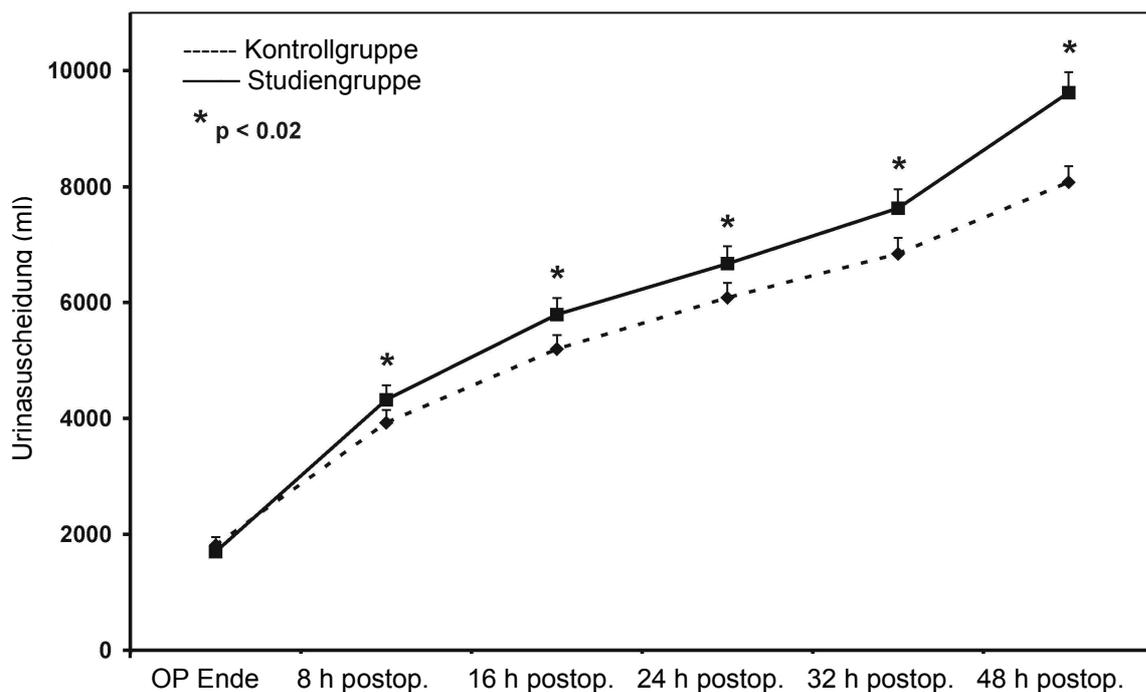


Abb. 16: Diese Grafik zeigt die Gesamturinausscheidung während der Operation und des Intensivaufenthaltes.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wieder.

*Signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe
 $p < 0,02$.

4.5 Thoraxdrainagensekret:

Die Fördermenge über die Thoraxdrainagen ergab postoperativ auf der Intensivstation zwischen der Studien- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied (Tab. 4).

Tab. 4:

Variabel	Gruppen	OP- Ende	8 h post- operativ	16 h post- operativ	24 h post- operativ	48 h post- operativ
Thorax- drainage (ml)	KTRL GDT p	n. e.	453 ± 207 460 ± 256 0.89	625 ± 256 630 ± 334 0.94	797 ± 281 863 ± 370 0.38	1034 ± 356 1121 ± 443 0.34

KTRL = Kontrollgruppe; GDT = "goal directed therapy" Gruppe bzw. Studiengruppe; p = statistische Signifikanz; n. e. = nicht erhoben.

Tab. 4: Fördermenge der Thoraxdrainagen auf der Intensivstation

4.6 Laborparameter:

Hämatokrit:

Am Ende der Operation und 36 Stunden postoperativ gab es zwischen Studien- und Kontrollgruppe keine signifikante Differenz im Hämatokritwert, bei allen Patienten betrug er konstant über 27%. 48 Stunden postoperativ lag der Hämatokrit in der Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (Studiengruppe $27 \pm 0,4\%$ vs. Kontrollgruppe $28 \pm 0,5\%$; $p < 0.03$).

Serumlaktat:

Das Serumlaktat weist präoperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen der Studien- und Kontrollgruppe auf. Während der ersten 8 Stunden nach der Operation haben die Studienpatienten einen signifikant geringeren Laktatwert als die Patienten

der Kontrollgruppe. 16 Stunden postoperativ verhält sich der Messwert des Serumlaktats zwischen den beiden Gruppen gleich. Jedoch entwickeln die Patienten der Studiengruppe 24 Stunden und 32 Stunden nach der Operation einen höheren Laktatwert als die der Kontrollgruppe. Am Ende des Intensiv Aufenthaltes verhält sich das Serumlaktat in beiden Gruppen wieder gleich (Abb. 17).

Abb. 17:

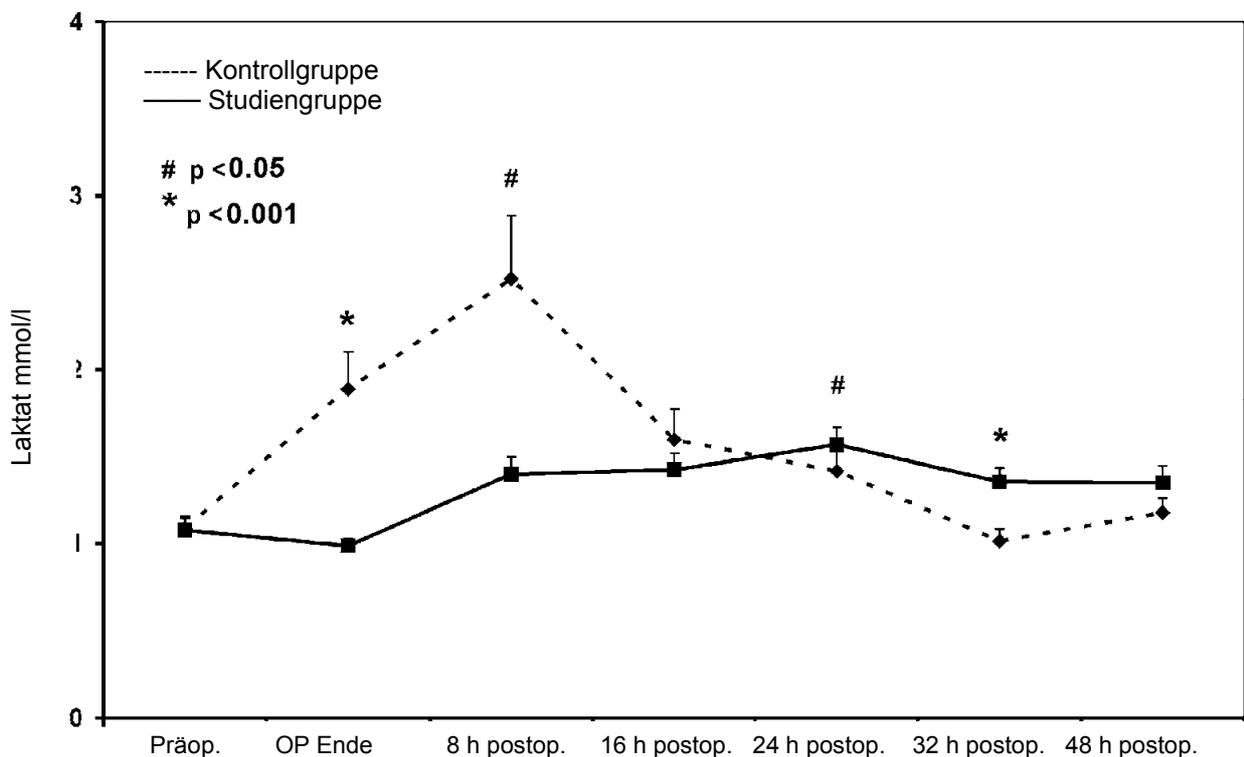


Abb. 17: Diese Grafik zeigt den Verlauf des Laktats präoperativ, bei Ankunft auf der Intensivstation und bis zu 48 Stunden postoperativ.

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes wieder.

* Signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe $p < 0,002$.

Signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe $p < 0,03$.

4.7 Pulmonale Funktion:

Die Beatmungsdauer auf der Intensivstation betrug für die Patienten aus der Studiengruppe $12,6 \pm 3,6$ Stunden. Für die Kontrollgruppe waren $15,4 \pm 4,3$ Stunden mechanische Nachbeatmung erforderlich ($p = 0.002$). Die Funktion des transpulmonalen Sauerstofftransportes wurde mittels Horowitz-Index (Quotient von PaO_2 und FiO_2) analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5:

Gruppe	Prä-operativ	Ankunft Intensivstation	12 h postop.	24 h postop.	48 h postop.
Studien- gruppe	365 ± 18	415 ± 21	333 ± 14	279 ± 9	283 ± 9
Kontroll- gruppe	341 ± 7	379 ± 22	333 ± 13	297 ± 11	289 ± 7

Tab. 5: Horowitz-Index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Die Werte geben die Mittelwerte \pm Standardabweichung wieder.

4.8 Erreichen der Entlassungskriterien von Intensivstation und reale Liegedauer auf Intensivstation:

Die reale Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag für die Studienpatienten bei 57 ± 26 Stunden und in der Kontrollgruppe bei 56 ± 19 Stunden ($p = 0.29$). Bei Analyse der Zeitdauer bis zum Erreichen der Verlegungskriterien benötigten die Patienten der Studiengruppe 25 ± 13 Stunden, Patienten der Kontrollgruppe erreichten diesen Zustand erst nach 33 ± 17 Stunden, $p = 0.03$. Die Patienten beider Kollektive tolerierten die Therapie gut und verließen lebend die Intensivstation. In Tabelle 6 werden weitere detaillierte Informationen über perioperative Parameter demonstriert.

Tab. 6:

Parameter	Gruppen	nach Narkose-induktion	OP-Ende	8 h postoperativ	16 h postoperativ	24 h postoperativ	48 h Postoperativ
MAP (mmHg)	KTRL	79.8±11.1	77.7±7.0	82.0±10.8	78.6±8.9	78.3±8.6	84.0±12.3
	GDT	69.7±10.9	79.5±10.7	92.4±11.0	87.1±13.0	84.8±10.7	86.2±14.5
	p	<0.001	0.38	<0.001	0.001	0.004	0.47
Herzfrequenz	KTRL	63.3±8.2	89.6±8.2	89.7±10.0	84.9±10.4	84.2±8.8	87.6±15.3
	GDT	65.9±12.3	93.2±3.8	87.8±9.6	81.5±9.2	77.5±9.6	81.9±13.4
	p	0.28	0.015	0.4	0.13	0.002	0,08
CVP (mmHg)	KTRL	4.1±2.9	5.8±2.6	8.2±2.3	7.7±2.5	7.9±2.7	7.7±3.1
	GDT	5.6±3.8	5.1±3.8	7.4±3.4	8.6±3.3	8.8±3.5	8.3±3.1
	p	0.05	0.34	0.23	0.18	0.21	0.4
pH	KTRL	7.44±0.03	7.40±0.06	7.43±0.07	7.42±0.03	7.43±0.02	7.45±0.03
	GDT	7.43±0.04	7.36±0.04	7.34±0.07	7.39±0.04	7.42±0.04	7.45±0.04
	p	0.22	<0.001	<0.001	<0.001	0.17	1.0
Hb (mg/dl)	KTRL	13.8±1.1	9.7±1.1	9.2±1.1	9.5±1.0	9.1±1.2	9.4±0.9
	GDT	13.6±1.1	9.5±1.0	9.5±0.9	9.4±0.9	9.2±0.9	9.1±0.8
	p	0.43	0.4	0.19	0.64	0.68	0.12
GEDVI (ml*m ⁻²)	KTRL	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
	GDT	651±150	662±121	695±141	726±186	801±243	806±24
EVLWI (ml/kg)	KTRL	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
	GDT	6.3±1.5	6.5±1.4	5.8±1.7	5.8±2.1	5.5±1.6	6.2±2.6
Herzindex (l*min*m ⁻²)	KTRL	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
	GDT	2.45±0.51	3.06±0.52	3.56±0.62	3.43±0.59	3.31±0.66	3.46±0.66
Patienten, die Adrenalin erhielten	KTRL	n. e.	14	12	6	5	0
	GDT	n. e.	1	1	0	0	0
Patienten, die Noradrenalin erhielten	KTRL	n. e.	35	29	26	24	19
	GDT	n. e.	8	9	6	4	1
Thoraxdrainage (ml)	KTRL	n. e.	n. e.	453±207	625±256	797±281	1034±356
	GDT	n. e.	n. e.	460±256	630±334	863±370	1121±443
	p			0.89	0.94	0.38	0.34
Kristalloide (ml) zw. Messungen	KTRL	n. e.	2043±783	755±242	777±349	517±291	1159±550
	GDT	n. e.	2260±574	736±293	742±307	430±147	1004±335
	p		0.17	0.76	0.64	0.1	0.14
Kolloide (ml) zw. Messungen	KTRL	n. e.	1327±350	1859±617	862±562	577±466	890±620
	GDT	n. e.	1515±372	2274±666	1167±691	731±414	1230±931
	p		0.02	0.006	0.036	0.127	0.061

Tab. 6: Übersicht hämodynamischer Parameter, der Volumen- und Medikamentengabe

KTRL = Kontrollgruppe; GDT = "goal directed therapy" Gruppe; p = statistische Signifikanz; n. e. = nicht erhoben; KG = Körpergewicht.
Die Werte geben die Mittelwerte ± Standardabweichung wieder.

5. Diskussion

Die von uns durchgeführte Untersuchung belegt mit den dargestellten Ergebnissen, dass eine frühe zielgerichtete hämodynamische Therapie mit dem Ziel der frühzeitigen perioperativen Vorlastoptimierung, bei herzchirurgischen Bypasspatienten zu einer Verbesserung des perioperativen Krankheitsverlaufes, einer Reduktion des Katecholamin- und Vasopressorenbedarfs führt und die Notwendigkeit der postoperativen intensivmedizinischen Therapie reduziert.

Die Notwendigkeit von inotroper oder vasoaktiver Medikation ist neben der mechanischen Ventilation eine der Hauptkriterien, die die Verlegung des Patienten von der Intensivstation auf die Normalstation bestimmt. In dieser Untersuchung konnte durch die frühe zielgerichtete hämodynamische Therapie, gesteuert durch den hier vorgestellten Algorithmus, bei Patienten der Studiengruppe sowohl intraoperativ wie auch postoperativ eine signifikante Reduzierung des Vasopressoren- und Katecholaminbedarfs erreicht werden. Dies zeigte sich nicht nur durch eine Reduktion der Gesamtdosis, sondern auch die Anzahl der Patienten mit inotropem oder vasoaktivem Therapiebedarf. Weiterhin konnte auch die Zeitdauer des Vasopressoren- oder Katecholamintherapiebedarfs signifikant reduziert werden.

Die zielgerichtete Therapieführung entlang der auf GEDVI als Vorlastparameter basierenden Volumentitration führte zu einer signifikant höheren Zufuhr an kolloidalen Lösungen intra- und postoperativ. Zur Vorlastoptimierung wurde entsprechend des Algorithmus in 500 ml Schritten kolloidale Lösung zugeführt bis der entsprechende Zielparameter erreicht wurde. Es wurden für die Patienten ein unterer und ein oberer Grenzwert für die relative Normovolämie festgesetzt. Die Definition dieser Grenzwerte (GEDVI zwischen 640 und 800 ml/m²) basiert auf Daten an herzchirurgisch operierten und septischen Patienten (14, 90). Entscheidend ist hier zu erwähnen, dass als initialer Schritt die untere Grenze der Normovolämie und erst im weiteren Verlauf, falls es erforderlich war, die obere Grenze der Normovolämie angestrebt wurde. Somit wurde eine patientenspezifische Vorlastoptimierung durchgeführt, die sich am individuellen Vorlastbedarf orientierte.

Dieses Konzept spiegelt sich auch in der insgesamt zwar statistisch signifikant erhöhten, jedoch klinisch nicht beeindruckend erhöhten Menge verabreichter kolloidaler Lösungen (intraoperativer Unterschied im Mittel 188 ml) wieder. Auch postoperativ betrug dieser Unterschied im Mittel 1214 ml über einen Zeitraum von 48

Stunden. Dieser Sachverhalt zeigt, dass nicht eine ungezielte Zufuhr von Volumen, sondern eine engmaschige, bedarfsadaptierte Flüssigkeitszufuhr zur Optimierung des Krankheitsverlaufes geführt hat. Um die Problematik, resultierend aus einer übermäßigen Flüssigkeitsansammlung im Lungengewebe, wie sie bei herzchirurgischen Patienten aufgrund eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder assoziiert mit einem massiven kapillärem Leck aufgrund eines SIRS nicht selten auftreten kann, wurde als Sicherheitsparameter, um einen derartigen Zustand frühzeitig zu erkennen, während der Volumentitrationsschritte der Parameter des EVLWI überwacht (102, 104).

Es war in der hier vorgestellten Untersuchung jedoch zu keinem Zeitpunkt erforderlich, eine Vorlastoptimierungsprozedur abzubrechen, oder aufgrund einer extravasalen Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, eine diuretische Therapie einzuleiten. Weitere Faktoren wie intraoperative akzidentelle Verletzung der Lunge (107, 108) und Transfusionen mit Blutprodukten können zu einer Lungenschädigung führen (109, 110). Während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine wurde die Lunge nicht ventiliert, so dass es vermehrt zu Atelektasen kommen kann, die zu einem eingeschränkten Gasaustausch führen und postoperativ das Risiko einer pulmonalen Infektion erhöhen können (111).

Seit geraumer Zeit ist bekannt, dass eine inadäquate Organdurchblutung mit erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität korreliert (95, 97, 99, 112, 113, 114). Shoemaker et al. konnten 1988 durch Anwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapieführung eine signifikante Reduktion der Mortalität und Morbidität bei kritisch kranken Patienten erreichen (96). In der Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einer hohen erwarteten Letalität, die in der Lage waren, perioperativ ein ihrem Sauerstoffbedarf angemessenes Sauerstoffangebot zu generieren, große chirurgische Eingriffe häufiger überlebten, als Patienten, die perioperativ mit dem Herzzeitvolumen und dem Sauerstoffangebot abfielen (98). 88 chirurgische Hochrisikopatienten wurden präoperativ entweder der Behandlungsgruppe mit den Zielwerten eines CI von über $4,5 \text{ l/min/m}^2$, einem DO_2 (Sauerstoffangebot) von über 600 ml/min/m^2 und einem VO_2 (Sauerstoffverbrauch) von über 170 ml/min/m^2 oder der Kontrollgruppen zugeteilt. Die Zielwerte der Behandlungsgruppe entsprachen den hämodynamischen Grenzwerten überlebender chirurgischer Hochrisikopatienten aus vorherigen Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe. Gelang es, mittels Gabe von

Volumen sowie Optimierung von Inotropie und Nachlast eine adäquate kardiale Funktion und ein für den individuellen Bedarf ausreichendes Sauerstoffangebot aufrechtzuerhalten und damit die Entwicklung einer „Sauerstoffschuld“ (99) zu vermeiden, ließen sich Letalität und Morbidität der Patienten deutlich reduzieren. Zur Erhöhung der DO_2 wurde in der Behandlungsgruppe neben Volumengabe Dobutamin und zusätzlich Dopamin und Noradrenalin eingesetzt. Die Mortalität in der Behandlungsgruppe war mit 4% signifikant geringer als in den Kontrollgruppen mit 23% bzw. 33%. Zur Evaluierung der gemessenen Parameter erfolgte die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) bei den Patienten der Studiengruppe. Bei einem Teil der Patienten erfolgten die Messungen bereits perioperativ. Die Untersuchung erfolgte an nicht kardiochirurgischen Patienten. Das Patientengut setzte sich aus kritisch kranken Patienten, welche sich einer onkologischen Operation unterziehen mussten, aus polytraumatisierten Patienten, die einen akuten und massiven Blutverlust erlitten hatten und aus septischen Patienten im akuten Nierenversagen zusammen. Patienten mit einem pathologischen Herzindex wurden ebenfalls in diese Studie eingeschlossen.

McKendry et al. (115) evaluierte bei herzchirurgischen Patienten ein postoperatives Konzept zur Optimierung des hämodynamischen Zustandes. Es wurden 174 Patienten, die einer kardiochirurgischen Bypassoperation an der HLM unterzogen wurden, in diese Studie eingeschlossen. Als wichtigster Zielparameter wurde postoperativ der Schlagvolumenindex (SVI) auf über 35 ml/m^2 festgelegt, welcher mittels transösophagealer Dopplerflussmessung in der Aorta erhoben wurde. Die Dopplermesssonde wurde postoperativ nach Ankunft auf der Intensivstation oral oder nasal platziert. Betrug der Schlagvolumenindex über 35 ml/m^2 so erfolgte keine Intervention. Lag der SVI unter 35 ml/m^2 wurde schrittweise entweder 200 ml Fremdblut oder 200 ml einer kolloidalen Lösung zugeführt. Konnte damit das Ziel eines SVI von über 35 ml/m^2 nicht erreicht werden, so wurde Adrenalin in einer Dosis von $0,05 \text{ µg/kg/min}$ verabreicht. Dieses Regime führte zu einer signifikant kürzeren Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus. Im Gegensatz zu dem hier vorgestellten Therapiekonzept startet der in dieser Untersuchung angewendete Therapiealgorithmus erst postoperativ auf der Intensivstation.

Pölönen et al. (10) postulierte eine Kombination aus gemischtvenöser Sauerstoffsättigung von über 70% und einem Serumlaktatwert von unter 2 mmol/l als

hämodynamische Zielparameter einer zielgerichteten Volumentherapie innerhalb von acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bei herzchirurgischen Bypasspatienten. In dieser Studie verließen die Studienpatienten das Krankenhaus schneller und eine Reduzierung der Morbidität war zu verzeichnen. Die Verweildauer betrug in der Studiengruppe durchschnittlich 6 Tage und in der Kontrollgruppe resultierte eine Verweildauer von 7 Tagen. Als Morbiditätsparameter wurden in dieser Studie die Inzidenz von Organdysfunktionen bei Intensiv- und Krankenhausentlassung ausgewiesen. Bei mehr als der Hälfte der zur Studiengruppe zugehörigen Patienten wurde das vorgesehene Therapieziel nicht erreicht. Dennoch zeigte sich bei der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Krankenhausaufenthaltes. Eine zielorientierte Therapie ($SvO_2 > 70\%$, Laktat $< 2,0 \text{ mmol/l}$) bei kardiochirurgischen Patienten während der Intensivtherapie kann somit zu einer reduzierten Morbidität und zu einer schnelleren Entlassungsfähigkeit der Patienten führen.

Im Gegensatz zu diesen Studien basiert die zielorientierte Volumentherapie in der von uns durchgeführten Untersuchung auf einer frühzeitigen Optimierung der kardialen Vorlast durch Messung des GEDVI, die bereits während der operativen Phase angewendet wird und nicht wie bei Pölönen et al. erst bei Ankunft auf der Intensivstation beginnt und nur für eine Dauer von 8 Stunden postoperativ durchgeführt wurde (10). Der Beobachtungszeitraum in unserer Studie umfasste neben der Operationsdauer auch die ersten 48 Stunden nach der Operation auf der Intensivstation.

Eine Hypovolämie mit konsekutiver Hypoperfusion wichtiger Organe ist eine der Hauptursachen der perioperativen Morbidität und Letalität (116). Die Organdurchblutung ist abhängig vom Blutfluss und damit auch von der kardialen Pumpfunktion. Die kardiale Pumpfunktion hängt von drei wichtigen physiologischen Determinanten ab: von der Vorlast, der Kontraktilität und der Nachlast. Aus diesen Variablen resultiert das Schlagvolumen als Grundlage für das Herzminutenvolumen. Diese drei Determinanten wurden, wenn notwendig, bei Anwendung des hier vorgestellten Algorithmus modifiziert und zu Gunsten einer besseren kardialen Pumpfunktion gesteuert. Als initialer Zielparameter mit dem GEDVI, als ein hämodynamischer Vorlastparameter angewendet, ermöglicht im Vergleich mit einer Therapie gesteuert

an den Füllungsdrücken des Herzens eine valide Abschätzung der Vorlast (20, 21, 24, 31).

In mehreren Untersuchungen wurde gezeigt, dass PCWP und ZVD keine zuverlässigen Parameter zur Abschätzung der linksventrikulären Vorlast darstellen. Weder konnte aus dem Absolutwert eines gemessenen Druckwertes auf den Anstieg des Schlagvolumens rückgeschlossen werden noch konnte durch Berücksichtigung einer Veränderung dieser Druckwerte unter Volumengabe ein Rückschluss auf die Änderung des Schlagvolumens gezogen werden (24, 87, 90, 93, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123).

Muller et al. verglichen den ITBV mit dem ZVD in einer prospektiven Studie mit 35 sedierten und beatmeten Patienten im akuten Herzkreislaufversagen (124). Mit Hilfe der transpulmonalen Thermodilutionstechnik wurden nach einer Volumengabe von 250 ml bis 500 ml der ITBV und Schlagvolumenindex ermittelt, parallel dazu wurde der zentralvenöse Druck bestimmt. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass nach Volumengabe weder der ITVB noch der ZVD geeignet sind, Reaktionen auf einen Flüssigkeitsbolus vorherzusagen.

Die Schlagvolumenvariation (SVV) ist ein zuverlässiger dynamischer Vorlastparameter bei beatmeten Patienten. Dieser prospektiv aussagefähige Parameter eignet sich jedoch nicht für den spontan atmenden Patienten auf der Intensivstation oder für einen Zustand mit Arrhythmie oder chirurgischen Artefakten (z. B. Kautern) (125, 126). Bei spontan atmenden Patienten konnte gezeigt werden, dass die SVV im Gegensatz zum GEDVI keinen zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Vorlast darstellt (90). Aus diesen Gründen wurde in dieser ersten algorithmusgesteuerten Therapiestudie von der Anwendung dynamischer Vorlastparameter, auch wenn sie theoretisch als Vorlastparameter zu bevorzugen wären, Abstand genommen.

Reuter et al. konnten in einer Untersuchung bei herzchirurgischen Patienten zeigen, dass SVV eine Veränderung des Schlagvolumenindex unter Volumengabe vorhersagen kann (126). Die Studiengruppe setzte sich aus beatmeten Patienten, mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, nach herzchirurgischer Bypassoperation, zusammen. Ein Nachteil der SVV ist, dass dieses Verfahren nur bei beatmeten Patienten eingesetzt werden kann. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass Tidalvolumen, Beatmungsfrequenz, Beatmungsmodus, Verwendung von PEEP, Inspiration zu Expiration Verhältnis und Compliance der

Lunge und des Thorax die SVV beeinflussen und die Validität der dynamischen Vorlastparameter einschränken (125, 126, 127, 126, 128, 129, 130). Zudem können Herzrhythmusstörungen (131) wie z. B. Vorhofflimmern eine Interpretation der SVV, aufgrund der wechselnden Schlagvolumina, unmöglich machen. Veränderungen des systemischen vaskulären Widerstandes oder Schwankungen der Herzfrequenz können die Pulskonturanalyse, welche die methodische Grundlage der dynamischen Vorlastparameterberechnung darstellt, verfälschen (132). Ebenso wird vermutet, dass die Gabe von positiven inotropen Substanzen durch Erhöhung der Kontraktilität Einfluss auf die SVV haben könnte. Es müssen somit erst weitere Untersuchungen zur Abklärung des Einflusses von extrinsischen und intrinsischen Faktoren auf die SVV und die anderen dynamischen Vorlastparameter durchgeführt werden, bevor diese in einen Therapiealgorithmus gewinnbringend eingebracht werden sollten. Aufgrund der eingeschränkten Anwendbarkeit des dynamischen Vorlastparameters SVV im klinischen Alltag des herzchirurgischen Settings wurde in unserer Untersuchung, zum Erreichen der optimalen Vorlast, ein innerhalb gewisser Grenzen, individuell titrierter GEDVI angestrebt. Zur Einschätzung der kardialen Kontraktilität wurde die Messung des Herzindex herangezogen. Erst wenn die Vorlast den oberen festgelegten Grenzwertbereich des GEDVI erreichte, wurde die kardiale Pumpfunktion durch Applikation von Katecholaminen unterstützt.

Die kardiale Nachlast wurde durch die Messung des MAP ermittelt und wenn es notwendig mittels Vasopressoren optimiert. Dieser Therapiealgorithmus basiert hauptsächlich auf der Verbesserung der kardialen Vorlast durch titrierte Volumengabe. Um eine Volumenüberladung zu verhindern, diente der EVLWI zur Erkennung eines potentiellen Lungenödems als Surrogatparameter für eine Volumenüberladung (27, 29). Lag der EVLWI über 10 ml/kg wies das auf eine potentielle Volumenüberlastung mit der Gefahr eines Lungenödems hin. Außerdem wurde neben der kontinuierlichen Blutdruckmessung und Aufzeichnung der Herzfrequenz intermittierend GEDVI, CI und der EVLWI routinemäßig mittels transkardiopulmonaler Thermodilution gemessen. Das Regime basiert auf einem Therapiealgorithmus, der zu klar definierten Zeitpunkten angewendet wurde:

Um einen präoperativen hämodynamischen Status (Vorlast, kardiale Funktion) vom Patienten erheben zu können, wurden unmittelbar vor dem Hautschnitt die oben genannten Daten bestimmt. Der zweite und dritte obligatorische Messzeitpunkt lag

am Ende des CPB und nach Verschluss des Thoraxes, um gegebenenfalls Veränderungen der hämodynamischen Situation, wie zum Beispiel der aortalen Compliance, bedingt durch den chirurgischen Eingriff, zu erkennen. Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurde bei den Studienpatienten regelmäßig in einem acht Stunden Intervall, nach Ankunft der Intensivstation, der hämodynamische Status erhoben und bei Bedarf in Anlehnung an den Algorithmus reguliert. Im Falle von hämodynamischer Instabilität zwischen den obligatorischen Messzeitpunkten wurden entsprechend des Algorithmus die hämodynamische Situation analysiert und optimiert. Für die Langzeitprognose ist das Auftreten von Myokardischämien innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden von besonderer Bedeutung, da das Risiko, in den folgenden zwei Jahren ein kardiales Ereignis zu erleiden, nach Auftreten einer solchen frühen postoperativen Ischämie signifikant erhöht ist (133). Um solche Situationen zeitnah zu erkennen und zu therapieren, wurden 8 Stunden Intervalle als Evaluationsintervalle in unserem Konzept festgelegt.

Aufgrund der klaren diagnostischen Vorteile wurde das TEE bei akuter hämodynamischer Instabilität mit dem Verdacht auf eine akute Myokardischämie, eine akute Klappenfunktionsstörung oder hämodynamisch relevante Perikardtamponade eingesetzt (134). Der zentralvenöse Druck (CVP) wurde während der Vorlastoptimierungsmanöver kontinuierlich überwacht, um bei einem rapiden Anstieg des CVP die rechtsventrikuläre Funktion unter Anwendung der transösophagealen Echokardiographie, gezielt kontrollieren zu können. Zu keinem Zeitpunkt der hier vorgestellten Untersuchung war ein solcher Zustand jedoch eingetreten oder eine ungeplante Anwendung des TEE erforderlich.

Zur algorithmuskonformen Vorlastoptimierung wurde in der hier vorgestellten Untersuchung hauptsächlich kolloidale Lösung verwendet.

Die anhaltende Diskussion über die Nebenwirkungen verschiedener kolloidaler Lösungen auf die Gerinnungsfunktion und Nierenfunktion von herzchirurgischen Patienten ist aktuell noch in vollem Gange und könnte in der näheren Zukunft neue Erkenntnisse liefern, die hier zu einem Umdenken führen könnten. In der vorgestellten Untersuchung wurden trotz signifikant gesteigerter Menge an infundierten kolloidalen Lösungen in der Studiengruppe keine negativen Auswirkungen auf die pulmonale Funktion festgestellt, als Orientierungsparameter wurde hierfür der Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) herangezogen. Zusätzlich konnte die

Beatmungsdauer bei den Patienten in der Studiengruppe signifikant verkürzt werden. Darüber hinaus war die Anzahl der erforderlichen Blutprodukttransfusionen zwischen beiden Gruppen beinahe identisch, es ist tendenziell sogar ein geringerer Transfusionsbedarf in der Studienpopulation zu verzeichnen. Die Hämatokritwerte beider Gruppen zeigten weder unmittelbar nach der Operation noch bis 32 Stunden postoperativ einen signifikanten Unterschied. Lediglich 48 Stunden nach Ende der Operation zeigte sich eine geringgradige klinisch tolerable Reduktion des Hämatokritwertes in der Studiengruppe. Dies ist wahrscheinlich auf die vermehrte Volumenzufuhr zurückzuführen. Möglicherweise spielt hier jedoch auch ein Unterschied in der Kapillardurchgängigkeit eine Rolle (135).

Bei Patienten der Studiengruppe war am Ende der Operation bis 8 Stunden postoperativ ein signifikant geringerer Blutlaktatwert als bei den Patienten in der Kontrollgruppe aufgefallen. Dies kann als Effekt einer optimierten Mikrozirkulation und Organperfusion interpretiert werden. Grundsätzlich ist als Ursache für diesen Unterschied in der Blutlaktatkonzentration auch der signifikante Unterschied an benötigter Katecholamindosierung, insbesondere des Adrenalins, denkbar, was jedoch wiederum als Effekt der algorithmusgesteuerten Therapie zu werten ist.

Einige limitierende Punkte dieser Studie bedürfen bei der Bewertung der Gesamtergebnisse besonderer Aufmerksamkeit. Diese Studie wurde als Single-Center-Untersuchung durchgeführt. Um einen klinikspezifischen Effekt in der Anwendung dieses Behandlungsalgorithmus auszuschließen und die Evidenz der hier vorgestellten Ergebnisse zu erhärten, wäre die Durchführung einer multizentrischen Untersuchung erforderlich und wünschenswert.

Weiterhin wurde als Vergleichskollektiv eine historische Kontrollgruppe angewendet. Um einen weiteren Einfluss durch Veränderungen in der allgemeinen Behandlungsstrategie auszuschließen, obwohl die hier vorgestellten Ergebnisse von einem konstanten Team an Anästhesisten und Herzchirurgen beinahe zeitgleich erhoben wurden, ist die Durchführung einer prospektiv randomisierten Untersuchung erforderlich.

Das Studiendesign lässt eine endgültige Schlussfolgerung, ob herzchirurgische Patienten einen definitiven Benefit bezüglich der Mortalität und der Dauer ihres Krankenhausaufenthaltes, durch die Anwendung des Behandlungsalgorithmus

erhalten, nicht zu. Dennoch zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass ein direktes zielgerichtetes und an diesem Algorithmus orientiertes hämodynamisches Management zu einer Verbesserung des postoperativen Krankheitsverlaufes führen. Weiterhin sind als mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung dieser Untersuchung sowohl technische als auch pathophysiologische Faktoren wie beispielsweise unerkannte höhergradige Klappenregurgitationen oder ZVK-Fehllage, die das Messergebnis der Thermodilution verfälschen könnten, vorhanden (136, 137, 138, 139, 140).

Zur Minimalisierung der Fehlerquellen wurde in dieser Studie auf eine korrekte Handhabung des Injektates geachtet. Jede Messung wurde jeweils dreimal hintereinander durchgeführt. Um bisher unbekannte Einflussfaktoren auf die Thermodilutionsmessung auszuschließen, wurden Patienten mit höhergradigen Klappeninsuffizienzen von der Untersuchung ausgeschlossen.

In dieser Studie wurden nur Patienten mit einer normalen kardialen Pumpfunktion eingeschlossen. Um diese Daten auf ein größeres Spektrum an Patienten, insbesondere Hochrisikopatienten, übertragen zu können, sind weitere Untersuchungen an einem erweiterten Patientengut erforderlich.

Ebenso könnten, wie bereits zuvor diskutiert, dynamische Vorlastparameter, wie linksventrikuläre Schlagvolumenvariation oder Pulsdruckvariation, Vorteile im patientenspezifischen Vorlastmanagement ermöglichen (94, 99, 140).

Anschließend bleibt zu erwähnen, dass Adrenalin als Inotropikum der ersten Wahl hinterfragt werden kann, seit Wilson et al. (141) gezeigt haben, dass die Gabe von Dopamin statt Adrenalin bei großen elektiven Operationen die Morbidität reduziert. Diese Ergebnisse wurden jedoch bei einem nicht herzchirurgischen Patientenkollektiv erhoben und sind im herzchirurgischen Umfeld noch zu verifizieren.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob ein frühzeitiger, zielorientierter perioperativer hämodynamischer Algorithmus basierend auf dem Konzept zur Optimierung der Vorlast und des Herzzeitvolumens bei herzchirurgischen Bypasspatienten eine Reduktion der benötigten Katecholamindosis, Verkürzung der postoperativen Beatmungszeit und des Intensivaufenthaltes führen kann.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass der hier vorgestellte Therapiealgorithmus, basierend auf der Anwendung der transkardiopulmonalen Thermodilution, kombiniert mit einem frühzeitigen perioperativen Behandlungskonzept zu einer Optimierung des perioperativen Krankheitsverlaufes führt. Dies zeigt sich einerseits durch signifikante Reduktion des Vasopressoren- und Katecholaminbedarfs, in einer Verkürzung der Nachbeatmungsdauer sowie einer früheren Verlegungsfähigkeit der Patienten von der Intensivstation. Als Zeichen einer verbesserten Mikrozirkulation, konnte durch eine konsequente Vorlastoptimierung, intraoperativ und in der frühen postoperativen Phase ein Ansteigen des Blutlaktatwertes verhindert werden.

In der vorgestellten Untersuchung wurden 39 herzchirurgischen Bypasspatienten prospektiv und 39 Patienten als historische Kontrollgruppe analysiert. Alle Messungen wurden bereits intraoperativ nach Narkoseeinleitung und bei Ankunft auf der Intensivstation in einem 8 Stunden Intervall bis zu 48 Stunden postoperativ oder in jedem Zustand hämodynamischer Instabilität durchgeführt. Eine konsequente Anwendung dieses Therapiealgorithmus könnte den postoperativen Verlauf und die perioperativen Kosten im herzchirurgischen Umfeld signifikant optimieren.

7. Quellenverzeichnis

7.1 Tabellenverzeichnis:

- Tab. 1: Demographische und chirurgische Daten
- Tab. 2: Katecholamin -und Vasopressorentherapie
- Tab. 3: Kristalloidale und kolloidale Lösungen intraoperativ und auf der Intensivstation
- Tab. 4: Fördermenge der Thoraxdrainagen auf der Intensivstation
- Tab. 5: Horowitz-Index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
- Tab. 6: Übersicht hämodynamischer Parameter, der Volumen- und Medikamentengabe

7.2 Literaturverzeichnis:

1. St. Andre AC (2005) Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. Crit Care Med Vol. 33, No. 9
2. Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, Leventhal M, Lytle B, Starr NJ (1997) Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. Chest 112(4):1035-42
3. Christakis GT, Fremes SE, Naylor CD, Chen E, Rao V, Goldman BS (1996) Impact of preoperative risk and perioperative morbidity on ICU stay following coronary bypass surgery. Cardiovasc Surg 4(1):29-35
4. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Große J, Schirmer U (2007) Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. Acta Anaesthesiol Scand 51:347-358
5. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, Camus C, Suprin E, Jouannic I, Thomas R (1997) Effects of epinephrine on right ventricular Funktion in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. Intensive Care Med 23 664-670
6. Meier Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K (1997) The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. Intensive Care Med 23 31-37
7. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Göpfert M, Gogarten W, Große J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kröner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt D, Schirmer U,

- Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2006) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. DGAI und DGTHG
8. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97(4):820-6
 9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368-77
 10. Pölönen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J (2000) A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 90(5):1052-9
 11. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D (1997) The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18(12):1231-48
 12. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, Bachetoni A, D'Alessandro M, Van Aken H, Pietropaoli P, Westphal M (2008) Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Critical Care* 12:R143
 13. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J (2006) Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 61:938-942
 14. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL (2004) Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive*

Care Med 30:1377-1383

15. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A (2002) Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 122(6):2080-6
16. Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, Okuyama M, Hayashi K, Nakae H, Tajimi K, Ogawa J (2007) Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative pulmonary edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res.* 39(1):7-13
17. Weil J, Eschenhagen T, Hirt S, Magnussen O, Mittmann C, Remmers U, Scholz H (1983) Preserved Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure. *Cardiovasc Res* 37(2):541-8
18. Jacob R, Dieberger B, Gülch RW, Kiesling G (1993) Geometric and muscle physiological factors of the Frank-Starling mechanism. *Basic Res Cardiol* 88(1):86-91
19. Schmidt und Thews (1997) *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage; Springer Verlag Berlin Heidelberg: 460-464
20. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL (2003) Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124(5):1900-8
21. Michard F, Teboul JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121(6):2000-8
22. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE (2004) Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 32(3):691-9

23. Bouchard MJ, Denault A, Couture P, Guertin MC, Babin D, Ouellet P, Carrier M, Tardif JC (2004) Poor correlation between hemodynamic and echocardiographic indexes of left ventricular performance in the operating room and intensive care unit. *Crit Care Med* 32(3):644-8
24. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ (1996) Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 11(4):180-8
25. Marik PE, Baram M, Vahid B (2008) Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 134(1):172-8
26. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL (2007) Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 35(1):64-8
27. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E (2004) Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric Measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 32(7):1550-4
28. Fernandez-Mondejar E, Castano-Perez J, Rivera-Fernandez R, Colmenero Ruiz M, Manzano F, Perez-Villares J, de la Chica R (2003) Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care* 18(4):253-8
29. Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A (2002) Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 28(6):712-8
30. Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S (2002) Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol* 19(4):288-94

31. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE (2002) Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(2):191-195
32. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier Hellmann A (2000) Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 26(2): 180-7
33. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE (2002) Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by online monitoring of left ventricular stroke volume variations: A comparison to aortic systolic pressure variation. *Br J Anaesth* 88:124-126
34. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B (1998) Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 113, 1070-1077
35. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P (2002) Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*. 88(3):350-6.
36. Durbec O, Albanèse J, Rouzaud M; Granthil C (1991) Thrombotic risk of indwelling venous catheter in femoral position. *Anesthesiology* 75:A267
37. Mihm FG, Gettinger A, Hanson CW 3rd, Gilbert HC, Stover EP, Vender JS, Beerle B, Haddow G (1998) A multicenter evaluation of a new continuous cardiac output pulmonary artery catheter system. *Crit Care Med*. 26(8):1346-50
38. Kirov Mlu, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ, Nedashkovskiï EV (2003) Monitoring of

- extravascular lung water in patients with severe sepsis. *Anesteziol Reanimatol.* (4):41-
39. Khan S, Trof RJ, Groeneveld ABJ (2007) Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema. *Curr Opin Crit Care* 13 (3):303-7
 40. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, Bjertnaes LJ (2006) Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 34(6):1647-53
 41. Michard F, Schachtrupp A, Toens C (2005) Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med* 33:1243–1247
 42. Roch A, Michelet P, D'Journo B, Brousse D, Blayac D, Lambert D, Auffray JP (2005) Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. *Chest* 128:927–933
 43. Zeravik J, Borg U, Pfeiffer UJ (1990) Efficacy of pressure support ventilation dependent on extravascular lung water. *Chest* 97:1412–1419
 44. Groeneveld AB, Verheij J (2006) Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 32:1315–1321
 45. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U (2008) Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth.* 11(1):27-34
 46. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2005) Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and

- duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care*. 9(6):R687-93
47. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97(4):820-6
 48. Hess PJ (2005) Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm* 15;62(18 Suppl 4):6-9
 49. Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Mörstedt K, Vetter HO, Gödje O, Schmitz C, Lamm P, Engelschalk E, Muehlbeyer D, Frey L (1998) Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 46:130-133
 50. Koch T, Heller S (1996) Sepsis/SIRS: Pathomechanismen und therapeutische Ansätze. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 37: 386-403
 51. Ansley DM, Qayumi AK and Duncan S (1997) Platelet Activating Factor and Thromboxane B2 Production after Cardiopulmonary Bypass. *J of Investigative Surgery* 10:87-95
 52. Wan S, Le Clerc JL, Vincent JL (1997) Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 63: 269-76
 53. Talmor M, Hydo L, Barie PS (1999) Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg* 134: 81-87
 54. Sablotzki A, Mann V, Simm A, Czeslick E (2001) Changes in the cytokine

- network through escalating SIRS after heart surgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: 552-559
55. Rackow EC, Astiz ME, Weil MH (1988) Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: the relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *JAMA* 259
 56. Kreimeier U (2000) Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care Suppl* 2:S3-7. Epub 2000 Oct 13. Review
 57. Vercueil A, Grocott MP, Mythen MG (2005) Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 19(2):93-109
 58. Ragaller MJ, Theilen H, Koch T (2001) Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 12 Suppl 17:S33-9
 59. Vaupshas HJ, Levy M (1990) Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med.* 13(4):165-77
 60. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA (1995) A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med.* 27;155(4):373-9
 61. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Göpfert M, Gogarten W, Große J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kröner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt D, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2007) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

62. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med.* 36(4):1394-6

63. Kozek-Langenecker SA (2005) Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 103(3):654-60

64. Boldt J (1999) Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13(6):752-63

65. Boldt J, Heesen M, Müller M, Pabsdorf M, Hempelmann G (1996) The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg.* 83(2):254-61

66. Westphal M, Van Aken H, Möllhoff Th, Sielenkämper AW (2005) Rational use of vasoactive drugs in sepsis. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 46:431-445

67. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S (2004) Practice Parameters for hemodynamic support of

sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med 32 1928-1948

68. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for Management of severe Sepsis and septic shock. Crit Care Med 32 858-873
69. Theilmeier G, Booke M (2003) Norepinephrine in septic patients friend or foe? J Clin Anesth 15 154-158
70. Butterworth JF 4th, Prielipp RC, Royster RL, Spray BJ, Kon ND, Wallenhaupt SL, Zaloga GP (1992) Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 6(5):535-41
71. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. Crit Care Med. 32(9):1928-48
72. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA (1994) Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? Crit Care Med. 22(12):1919-25
73. Hachenberg T, Möllhoff T, Holst D, Hammel D, Brüssel T (1997) Cardiopulmonary effects of enoximone or dobutamine and nitroglycerin on mitral valve regurgitation and pulmonary venous hypertension. J Cardiothorac Vasc Anesth. 11(4):453-7
74. Debaveye YA, Van den Berghe GH (2004) Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg. 98(2):461-8
75. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D (2006) Does dopamine administration in shock influence

- outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 34(3):589-97
76. Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G (1993) What is the place of the phosphodiesterase inhibitors? *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 8:33-7
 77. Burchardi H, Briegel J, Eckart J, Hasenfuß G, Hermann HP, Holtz J, Meier-Hellmann A, Möllhoff T, Radermacher P, Roessler M, Speis C, Thiernemann C, Werdan K (2000) Häodynamisch aktive Substanzen in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 41:560-631
 78. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C (2004) Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum* 7(2):E155-9
 79. Boldt J, Piper S, Murray P, Lehmann A (1999) Severe lactic acidosis after cardiac surgery: sign of perfusion deficits? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 13(2):220-4
 80. Totaro RJ, Raper RF (1997) Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 25(10):1693-9
 81. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D (2003) Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 123(5):1361-6
 82. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, Alpagut U, Dayioglu E, Onursal E (2006) Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20(1): 43-7
 83. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, Mangione CM, Lee TH (2001) Right heart catheterization and cardiac

- complications in patients undergoing noncardiac surgery – an observational study. *JAMA* 286 (3): 309-314
84. Malbrain M, De Potter P, Deeren D (2005) Cost Effectiveness of minimally invasive hemodynamic monitoring. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 603-18
 85. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H (2002) Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med* 28(10):1440-6
 86. Cottis R, Magee N, Higgins DJ (2003) Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac Output (PiCCO) in critical care. *Intensive Crit Care Nurs* 19: 301-7
 87. Reuter DA, Goetz AE (2005) Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist* 54:1135-53
 88. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE (2002) Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by online monitoring of left ventricular stroke volume variations: A comparison to aortic systolic pressure variation. *Br J Anaesth* 88:124-126
 89. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18:142-147
 90. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999): Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 14(2):78-83

91. Buhre W, Bendyk K, Weyland A, Kazmaier S, Schmidt M, Mursch K, Sonntag H (1998) Assessment of intrathoracic blood volume. *Anaesthesist* 47:51–53
92. Pfeiffer UJ, Lichtwarck-Aschoff M, Beale R (1994) Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume and extravascular lung water. *Clinical Intensive Care*; 5 (Suppl): 28
93. Hoefft A, Schorn B, Weyland A et al. (1994) Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 81:76–86
94. Sonnenblick EH, Strohbeck JE (1977) Current concepts in cardiology. Derived Indices of ventricular and myocardial Funktion. *N Engl J Med* 296:978-82
95. Shoemaker WC, Patil R, Appel PL, Kram HB (1992) Hemodynamic and oxygen transport patterns for outcome prediction, therapeutic goals, and clinical algorithms to improve outcome. Feasibility of artificial intelligence to customize algorithms. *Chest* 102(5 Suppl 2):617S-625S
96. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94(6):1176-86
97. Shoemaker WC, Wo CC, Thangathurai D, Velmahos G, Belzberg H, Asensio JA, Demetriades D (1999) Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg* 23:1264-1270
98. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E et al (1985) Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 13:85–90
99. Shoemaker WC, Appel PI, Kram HB (1992) Role of oxygen debt in the

development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. Chest 102:208–215

100. Davies SJ, Wilson RJ (2004) Preoperative optimization of the high-risk surgical patient. Br J Anaesth 93:121–128
101. Kern JW, Shoemaker WC (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med 30(8):1686-92
102. Fernández-Mondéjar E, Guerrero-López F, Colmenero M (2007) How important is the measurement of extravascular lung water? Curr Opin Crit Care 13(1):79-83
103. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT (1983) A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Adv Cardiovasc Phys 5:16-52
104. Weissman C (2004) Pulmonary Complications after Cardiac Surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 8: 185-211
105. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A (2005) Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardiothoracic surgical procedures: is what we see what we know? Eur J Cardiothorac Surg. 28(4):569-75
106. Wan IY, Arifi AA, Wan S, Yip JH, Sihoe AD, Thung KH, Wong EM, Yim AP (2004) Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg. 127(6):1624-31
107. Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, Witthaut R, Unverzagt S, Radke J, Zerkowski HR, Werdan K (2005) Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 129(4):760-6

108. Roosens C, Heerman J, De Somer F, Caes F, Van Belleghem Y, Poelaert JI (2002) Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: Comparison with extracorporeal circulation. *Crit Care Med.* 30(11):2430-7
109. Spiess BD (2004) Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 8(4):267-81
110. Bux J. (2005) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang.* 89(1):1-10
111. Hedenstierna G, Edmark L (2005) The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med.* 31(10):1327-35
112. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D (2003) Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest* 123(5):1361-6
113. Kern JW, Shoemaker WC (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 30(8):1686-92
114. Mythen MG, Webb AR (1994) Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 20(2):99-104
115. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M (2004) Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ* 21;329(7463):438
116. Shoemaker WC, Thangathurai D, Wo CC, Kuchta K, Canas M, Sullivan MJ, Farlo J, Roffey P, Zellman V, Katz RL (1999) Intraoperative evaluation of tissue perfusion in high-risk patients by invasive and noninvasive

hemodynamic monitoring. Crit Care Med 27(10):2147-52

117. Fontes ML, Bellows W, Ngo L, Mangano DT (1999) Assessment of ventricular function in critically ill patients: Limitations of pulmonary artery catheterization. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia Vol 13, No 5:521-527
118. Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C, Hoeft A, Möllhoff T, Loick HM, Van Aken H (1998) Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. European J of Anaesthesiology 15: 633-640
119. Fang K, Krahmer RL, Rypins EB, Law WR (1996) Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxin shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. Crit Care Med 24 (10): 1618-1625
120. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P (1994): A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of enddiastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. Anesth Analg 78: 46-53
121. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, Taylor AE (1992) Pulmonary capillary pressure: A review. Critical Care Medicine; Vol. 20, No. 7
122. Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, Wiener-Kronish JP, De Marco T, Bahtia S, Marks JD, Botvinick EH, Chatterjee K (1986) Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular enddiastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology; 64: 764-770
123. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE (2002) Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 16(2):191-195

124. Muller L, Louart G, Bengler C, Fabbro-Peray P, Carr J, Ripart J, de La Coussaye JE, Lefrant JY (2008) The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure: a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg*. 107(2):607-13
125. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE (2002) Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by online monitoring of left ventricular stroke volume variations: A comparison to aortic systolic pressure variation. *Br J Anaesth* 88:124-126
126. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A (2001) Stroke volume variations as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 92: 984-989
127. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL (1999) Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*; 159: 935-939
128. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A (1989) The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 15: 368-371
129. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE (2003) Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 29 (3): 76-80
130. Vedrinne JM, Duperrret S, Decaillot F, Gratadour P, Motin J (1997) Haemodynamic changes induced by two I:E ratios: a transoesophageal echocardiographic study. *Can J Anaesth* 44: 354-359

131. Perel A (2008) Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 106(4):1031-3
132. Purschke R, Brucke P, Schulte HD (1974) Untersuchungen zur Zuverlässigkeit der Schlagvolumenbestimmung aus der Aortendruckkurve. *Anästhesist* 23: 525-534
133. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM (1992) Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 268:233-239
134. Schmidlin D, Schuepbach R, Bernard E, Ecknauer E, Jenni R, Schmid ER (2001) Indications and impact of postoperative transesophageal echocardiography in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 29(11):2143-8
135. Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer EL (2004) Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 30(3):416-22
136. Bein B, Scholz J, Tonner P (2005) Häodynamisches Monitoring: Standards und Fehlerquellen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 5: 179-186
137. Spiegel T v, Hoefft A (1998) Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 47:220–228
138. Reuter DA (2007) Erfassen der kardialen Vorlast: Was steht uns zur Verfügung und was gilt es zu bedenken? Uni-Med-Verlag, Bremen London Boston
139. Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M (2001) *Intensivmedizin; ains Band 2* Georg-Thieme-Verlag; Stuttgart/New 230-287

140. Pinsky MR (2002) Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med* 28(4):386-8

141. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E (1999) Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 318:1099–1103

8. Anhang

8.1 Danksagung:

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. E. Goetz für die Überlassung des interessanten Themas und dem damaligen Leiter der Herzklirik der Universität München am Augustinum, von der die Daten stammen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. M. Goepfert. Er beriet mich in der Auswertung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt dem Institut für Biomathematik und Statistik im Klinikum Großhadern, durch die die statistische Beratung und Auswertung erfolgte.

8.2 Erklärung:

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: