

# **Untersuchung zur intraoperativen Volumen- und Kreislauftherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Eva Kranenberg**

aus Hilden

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Söhle
2. Gutachterin: Prof. Dr. Dominique Könsgen-Mustea

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.11.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1. Ovarialkarzinom .....	8
1.1.1. Epidemiologie .....	8
1.1.2. Einteilung .....	9
1.1.3. Risikofaktoren .....	10
1.1.4. Prognosefaktoren .....	10
1.1.5. Tumorausbreitung.....	11
1.1.6. Therapie.....	11
1.2. Physiologie des Volumenhaushalts .....	13
1.3. Fragestellung .....	16
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	18
2.2. Durchführung .....	18
2.3. Datenermittlung .....	19
2.3.1. Datenerfassung .....	19
2.3.2. Präoperative Parameter.....	19
2.3.3. Bestimmung von Gesamtblut- und -plasmavolumen .....	21
2.3.4. Anästhesie- und Operationszeiten .....	23
2.3.5. Operationsdokumentation (ICMP, OPS).....	24
2.3.6. Intraoperative Parameter .....	24
2.3.7. Postoperative Parameter .....	25
2.4. Statistische Methoden.....	26
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>

3.1.	Ein- und ausgeschlossene Patienten.....	27
3.2.	Epidemiologie .....	27
3.3.	Anästhesie- und Operationszeiten.....	28
3.4.	Beatmungszeiten und Aufenthalt auf Überwachungsstationen.....	28
3.5.	Intraoperative Parameter .....	29
3.5.1.	Katecholamine .....	29
3.5.2.	Prädiktiva des Flüssigkeitshaushaltes .....	29
3.5.3.	Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit von Zeiten und Beatmung.....	32
3.5.4.	Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit des operativen Vorgehens.....	33
3.5.5.	Flüssigkeitsbilanz in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen .....	37
3.6.	Veränderungen von Blut- und Plasmavolumen.....	44
3.6.1.	Hämoglobin und Hämatokrit im zeitlichen Verlauf .....	44
3.6.2.	Blutvolumen und Plasmavolumen im zeitlichen Verlauf:.....	46
3.7.	Komplikationen .....	48
3.8.	Langzeitüberleben .....	49
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ANDOK	klinikinternes Anästhesiedokumentationssystem
BMI	Body- Mass- Index
CDC	Clavien- Dindo- Klassifikation
cm	Zentimeter
CO	cardiac output, Herzzeitvolumen
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery, Maßnahmenkatalog zur Verbesserung der Rekonvaleszenz nach einer Operation
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique,
g	Gramm
GDT	goal- directed- therapy, Zielparameter definierte Therapie
h	hour, Stunde
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
IHT	Institut für Hämatologie und Transfusionsmedizin
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KG	Kilogramm Körpergewicht

l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
µg	Mikrogramm
MOV	multiples Organversagen
NIBP	non invasive blood pressure, unblutig gemessene Blutdruckmessung
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Signifikanzwert
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PONV	postoperative nausea and vomiting, postoperative Übelkeit und Erbrechen
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient
ScvO <sub>2</sub>	zentralvenöse Sättigung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, generalisierte Entzündungsreaktion des Organismus
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
TBV	total blood volume, absolutes Blutvolumen

THb	total haemoglobin, Gesamthämoglobin
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TPV	total plasma volume, absolutes Plasmavolumen
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

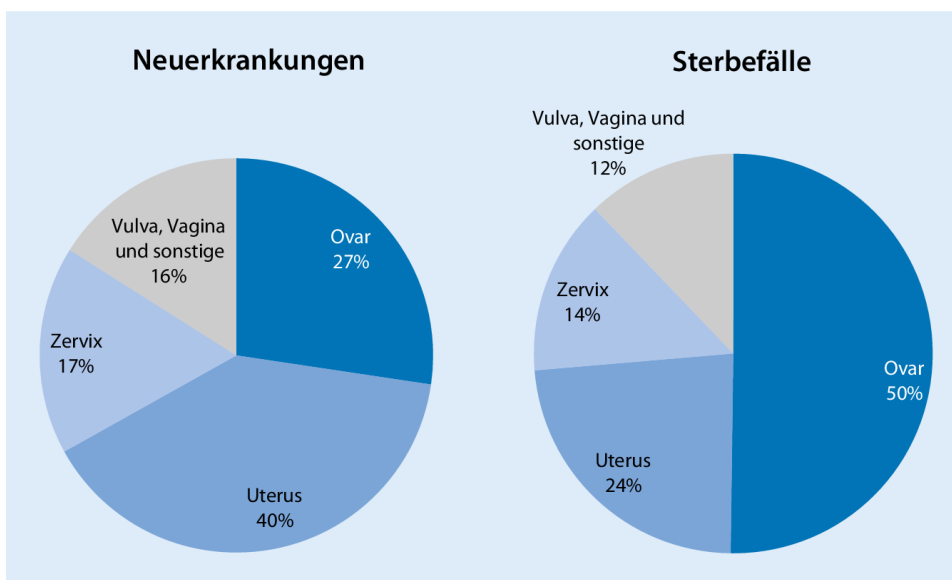
## 1. Einleitung

### 1.1. Ovarialkarzinom

#### 1.1.1. Epidemiologie

Weltweit erkranken jährlich 295.400 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Das entspricht einem Anteil von 3,4 % derjenigen Frauen, bei denen jährlich eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird. 184.800 Frauen (das entspricht 4,4 % Mortalität der 10 häufigsten Tumorarten) weltweit versterben jährlich an einem Ovarialkarzinom. Damit ist diese Entität die achthäufigste Tumorerkrankung der Frau und der dritthäufigste Tumor der weiblichen Genitalorgane weltweit (Bray et al., 2018).

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes und des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2014 entfielen 3,2 % aller Krebsneuerkrankungen der Frau auf die Eierstöcke. Obwohl nur gut 27 % der gynäkologischen Krebsneuerkrankungen die Ovarien betreffen, ist das Ovarialkarzinom zu 50 % für alle gynäkologischen Krebssterbefälle verantwortlich.



**Abb. 1:** Verteilung der Neuerkrankungen (links) und Sterbefälle (rechts) an bösartigen Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane, Schätzung für Deutschland 2013/2014 (Buttmann-Schweiger und Kraywinkel, 2019)

Die Erstdiagnose wird meist erst in einem fortgeschritteneren Tumorstadium gestellt, zumeist in den Stadien FIGO IIb bis IV (FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Dadurch bedingt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei lediglich 41 %. Nach 10 Jahren leben nur noch 32 % der Frauen. Dabei handelt es sich bei den bösartigen Ovarialtumoren primär um mäßig bis schlecht differenzierte, seröse Adenokarzinome. Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, beträgt 20 bis 30 % in den Fällen eines initialen Frühstadiums und bis zu 75 % bei einem initial fortgeschritteneren Stadium (Buttmann-Schweiger und Kraywinkel, 2019).

### 1.1.2. Einteilung

Für die Klassifizierung von Eierstockkrebs erschien parallel zur WHO-Klassifikation die überarbeitete Fassung der FIGO-Klassifikation 2014. Die neue FIGO-Klassifikation nennt die primäre Anatomie der Karzinome, ausgehend vom Ovar, den Tuben und des Peritoneums. Zusätzlich werden histologische Subtypen berücksichtigt: hochgradiges seröses (70 %), endometrioides (10 %), klarzelliges (10 %), schleimiges (3 %) und niedriggradiges seröses Karzinom (<5 %) (Zeppernick und Meinhold-Heerlein, 2014). Es besteht ein Konsens darüber, dass bei morphologisch unterschiedlichen Phänotypen auch eine molekularbiologische Genese einen wichtigen Aspekt darstellt (Kanzow et al., 2018).

Die größte Gruppe (90 %) der Malignome von Eierstock, Eileiter und Peritoneum sind epitheliale Tumore. Zu den Tumoren nicht-epithelialen Ursprungs zählen die Borderlinetumore, die Keimstrangstroma- und Keimzelltumore (Meinhold-Heerlein et al., 2015).

Beide Klassifikationen (WHO und FIGO) zusammen betrachtet sind Grundlage für die Entscheidungsfindung zu einer differenzierten Therapie, denn sie berücksichtigen sowohl die Tumorart (WHO) als auch das Tumorstadium (FIGO).

### 1.1.3. Risikofaktoren

Alle Maßnahmen, die die Ovulation unterdrücken, reduzieren das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dazu zählt in erster Linie die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, die zu einer 40 %igen Risikoreduktion führt. Andere hormonelle Faktoren wie häufige Geburten und längere Stillzeiten reduzieren die Inzidenzrate. Dementsprechend ist nach einer Sterilisation die Erkrankungsrate um 34 % niedriger. Nulliparität und Infertilität sind demgegenüber mit einem erhöhten Risiko behaftet, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ebenso wie die Einnahme von Hormonersatzpräparaten. Nach Beenden einer Hormonersatztherapie zeigt sich nach einem Zeitraum von 1-4 Jahren kein erhöhtes Erkrankungsrisiko mehr. Eine positive Familienanamnese sowie das Vorliegen eines Mammakarzinoms bei den Patientinnen steigern die Inzidenz. Zunehmendes Alter ist prognostisch ungünstig und führt zu einem Erkrankungsgipfel in der Postmenopause. Adipositas, Rauchen und in seltenen Fällen das Vorliegen einer Endometriose führen ebenfalls zu einem höheren Erkrankungsrisiko (Kanzow et al., 2018; Olsen et al., 2007; Petru et al., 2019; Schmalfeldt und Burges, 2013; Wagner und Reuß, 2019).

### 1.1.4. Prognosefaktoren

Der Einfluss auf das Outcome der Patientinnen ist vielschichtig und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise dem Alter oder dem Allgemeinzustand. Als wichtigster Prognosefaktor - neben der möglichst früh gestellten Erstdiagnose - gilt das in der Primäroperation festgestellte Tumorstadium. Der histologische Subtyp, sowie das Tumorgrading setzen wichtige Eckpunkte für die weiteren Therapieoptionen und die Gesamtprognose. Eine leitlinienkonforme Therapie unter Einhaltung von Therapiestandards ist essenziell für die weiteren Überlebensaussichten. Zusätzlich ist die vollständige makroskopische Resektion des Tumorgewebes bei der Stagingoperation, neben der Bestimmung des histologischen Subtyps, der wichtigste Faktor für die Prognose von Stadium IIB bis hin zum Stadium IV. Ein makroskopischer Tumorrest <1cm bietet - im Vergleich zur Komplettresektion - nur einen leichten signifikanten Überlebensvorteil, ein makroskopischer Tumorrest >1cm zeigt die geringsten

Überlebensraten. Aus diesen Erkenntnissen leitet sich aber ab, dass jegliche Reduktion der Tumormasse sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirken kann (Kanzow et al., 2018; Petru et al., 2019; Schmalfeldt und Burges, 2013; Sehouli et al., 2019; Wagner und Reuß, 2019).

#### 1.1.5. Tumorausbreitung

Die Tumorausbreitung erfolgt peritoneal und lymphatisch. Von der Ovaroberfläche aus gelangen maligne Zellen über die Zirkulationswege der Peritonealflüssigkeit ins gesamte kleine Becken bis hin zum Zwerchfell. Die lymphogene Metastasierung erfolgt über die Ovarialgefäße und deren begleitende Lymphbahnen in die Paraaortalregion und über die Parametrien zu den pelvinen Lymphknoten. Häufig besteht in den fortgeschrittenen Stadien bereits eine ausgedehnte Peritonealkarzinose (Petru et al., 2019; Schmalfeldt und Burges, 2013).

#### 1.1.6. Therapie

Besteht die Verdachtsdiagnose auf ein Ovarialkarzinom, ist immer eine operative Abklärung mit Entnahme von Biopsien notwendig. Eine sichere Bildgebung oder Diagnostik, die ein Ovarialkarzinom ausschließen, existiert nicht. Auch bei einem blanden gynäkologischen Untersuchungsbefund ist die Entwicklung eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms innerhalb von einigen Monaten möglich (Wagner und Reuß, 2019).

##### 1.1.6.1. Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I – IIa)

Bei 30 % der Patientinnen zeigt sich in der Stagingoperation ein Frühstadium des primären Ovarialkarzinoms mit Beschränkung auf die pelvinen Strukturen. Intraoperativ findet eine standardisierte, systematische Exploration der gesamten Bauchhöhle mit multiplen Biopsien aller suspekten Stellen sowie der Entfernung aller makroskopischen und palpablen Tumormanifestationen statt. Zusätzlich werden Biopsien - auch aus unauffälligen Bereichen - des Abdomens und der entsprechenden Lymphknoten nach einem festgelegten Procedere entnommen (Wagner und Reuß, 2019).

Im Anschluss an die Stagingoperation schließt sich, je nach Stagingbefund, meist eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen an (Wagner und Reuß, 2019).

#### 1.1.6.2. Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIb -IV)

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom steht die multiviszzerale Resektion im Vordergrund. Zusätzlich zu den operativen Maßnahmen des frühen Ovarialkarzinoms wird die Debulking-Operation häufig durch Darmteilresektionen, eine Deperitonealisierung und eine Splenektomie erweitert (Kanzow et al.,2018). Die vollständige Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen gilt weiterhin für das Gesamtüberleben der Patientinnen als wichtigster Faktor. Bedeutsam für die Prognose ist zusätzlich die Kompetenz des Operateurs mit der entsprechenden Qualität der Operation sowie die Expertise des behandelnden Zentrums insgesamt (du Bois A et al.,2009). Aus ersten Daten der LION Studie zur systematischen Lymphonodektomie, die 2017 vorgestellt wurden, konnte gezeigt werden, dass eine systematische Lymphonodektomie ab dem Stadium FIGO IIb - IV im Vergleich zu einer selektiven Lymphonodektomie mit Extirpation von auffälligen Lymphknoten mit einer höheren Mortalität behaftet ist (Harter et al., 2017).

Mittlerweile gibt es klare Empfehlungen zur primären radikalen Debulking-Operation. Eine zuvor durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie konnte keine eindeutige Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen (Vergote et al., 2010; Wagner und Reuß, 2019).

Für die adjuvante Chemotherapie hat sich ab Stadium FIGO IIb bis IV eine Kombinationstherapie von 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel als Standard etabliert (Wagner und Reuß, 2019).

Weltweit werden jedes Jahr über 300 Millionen operative Eingriffe durchgeführt (Weiser et al., 2015). Die Anästhesiologie spielt eine wichtige Rolle im perioperativen Prozess, indem sie unter anderem das Gesamtrisiko einer Operation beurteilen und dadurch die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen reduzieren kann. Zudem können perioperative hämodynamische Optimierung und Volumenmanagement helfen, das Outcome der

Patienten zu verbessern. Es gibt eine anhaltende Diskussion zur Art und Weise der Durchführung der intraoperativen Volumentherapie, die je nach Eingriff und operativem Fachgebiet unterschiedlich ausfällt. Es besteht jedoch grundsätzlich Konsens, dass sowohl eine Flüssigkeitsüberladung wie auch ein schwerer Flüssigkeitsmangel in der perioperativen Phase schädlich für den Patienten sind und zu Komplikationen führen können (Funcke et al., 2016; Holte et al., 2002). Ein adäquates Management der Volumentherapie ist aktuell immer noch eine Herausforderung und erfordert ggf. eine wesentlich engmaschigere bzw. auch technisch aufwendigere Erhebung und Überwachung des tatsächlichen Volumenstatus, als dies in der klinischen Praxis meist üblich ist.

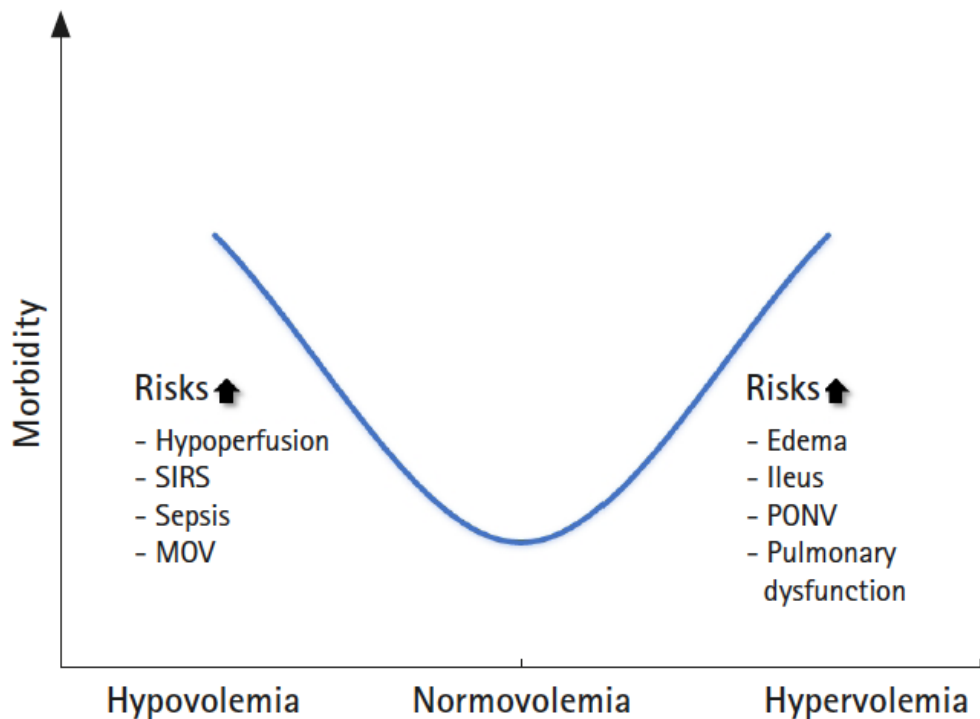
## 1.2. Physiologie des Volumenhaushalts

Eine angemessene Flüssigkeits- und Volumentherapie während und nach vor allem größeren operativen Eingriffen ist wichtig, um das perioperative Ergebnis zu verbessern bzw. nicht zu gefährden (Sander et al., 2020). Ohne Zweifel ist die häufigste Intervention die Verabreichung von Flüssigkeiten zum Erhalt einer Normovolämie. Dies ist wichtig, da ebendiese Normovolämie ein wesentlicher Faktor der hämodynamischen Stabilität und der Homöostase zwischen den intra- und extravaskulären Kompartimenten ist. Allerdings hat sich ein unreflektiertes Vorgehen, bei hämodynamischer Beeinträchtigung nach dem Grundsatz „im Zweifelsfall Volumen geben“, als falsch erwiesen (Thacker et al., 2016). Insbesondere in der Bauchchirurgie zeigte das Anfang des Jahrtausends eingeführte Konzept der „restriktiven“ Flüssigkeitstherapie positive Effekte und führte im Vergleich zur traditionellen liberalen Volumentherapie zu besseren Ergebnissen (Brandstrup et al., 2003). Besonders Komplikationen, die mit Flüssigkeitsüberlastung einhergingen, wie Lungenödeme, Anastomoseninsuffizienzen, Anämien, Koagulopathien und kardiovaskuläre Beeinträchtigungen, wurden drastisch reduziert, was insgesamt zu besseren Ergebnissen führte. In einigen Studien führte ein restriktiver Ansatz mit ausgeprägter Hypovolämie und konsekutiv reduzierter zentralvenöser Sauerstoffsättigung ( $S_{cvO_2}$ ) zu einer signifikant erhöhten Inzidenz an postoperativen Komplikationen wie z.B. Nierenversagen (Futier et al., 2010). Zudem wurde in einigen

weiteren Studien „restriktiv“ und „liberal“ nicht ausreichend stringent definiert, so dass diese häufig schwer zu vergleichen sind (Perel et al., 2013).

Eine Volumenüberladung bei bauchchirurgischen Patienten kann sicherlich als ein das Outcome negativ beeinflussender Faktor angesehen werden. Das gefährliche an einer Volumenüberlastung im operativen Umfeld liegt darin, dass dies postoperativ zu weiterführenden Komplikationen im Sinne eines Gewebeödems mit Pleuraergüssen, Anastomoseninsuffizienzen oder auch verlängerten Beatmungszeiten führen kann (Hasselgren et al., 2021; Xu et al., 2022).

Auf Grundlage der Hypothese, dass es eine U-förmige Beziehung zwischen Flüssigkeitstherapie und Ergebnis gibt, können eine übermäßige Flüssigkeitsüberladung und eine schwere Flüssigkeitsrestriktion beide zu nachteiligen Ergebnissen führen (s. Abb. 2). Daher müssen Volumenstatus und die ideale Flüssigkeitstherapie für jeden einzelnen Patienten individuell ermittelt und angepasst werden. Soll der extrazelluläre Raum aufgefüllt werden, um Flüssigkeitsmangel und Elektrolytstörungen auszugleichen, oder soll vielmehr der intravaskuläre Raum korrigiert werden, um (z.B. blutungsbedingte) Volumenverluste zu behandeln und die kardialen Füllungsdrücke und damit (möglicherweise) das Herzzeitvolumen (CO, cardiac output) zu verbessern?



**Abb. 2:** Darstellung der Beziehung zwischen Morbidität und Hypo-, Normo- und Hypervolämie nach Bellamy MC et al. 2006 (Bellamy, 2006; Sander et al., 2020). Postuliert wird eine U-förmige Beziehung zwischen Flüssigkeitstherapie und Komplikationsrate. Auf dieser Annahme ist die Prävention von Hypo- und Hypervolämie durch zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement unerlässlich. SIRS: systemisches Entzündungsreaktionssyndrom, MOV: multiples Organversagen, PONV: postoperative Übelkeit und Erbrechen, Edema: Ödem, Pulmonary Dysfunction: pulmonale Dysfunktion

Grundsätzlich gilt, die Behandlungseffekte einer Therapie zu bestimmen und permanent zu reevaluieren und passend nachzusteuern. Würden wir Vasopressoren verabreichen und den arteriellen Blutdruck vor und nach dem Eingriff nicht messen, würde uns ein Behandlungsfehler vorgeworfen. Wenn wir jedoch während einer Operation Flüssigkeiten verabreichen, wird der Nachweis einer positiven Wirkung und die Entscheidung zu weiterer Flüssigkeitsgabe oft mit wenigen Tests getroffen. Vor mittlerweile fast hundert Jahren schon stellte Adolf Jarisch junior die These auf, dass unser Verständnis des Kreislaufs begrenzt sei, da der Blutdruck zwar leicht gemessen werden könne, der Blutfluss jedoch nicht (Jarisch, 1928; Sander et al., 2020). Deshalb ist die weniger aussagekräftigere, jedoch einfach und praktikabel durchführbare Blutdrucküberwachung

klinisch weiterhin so weit verbreitet, obwohl die meisten Organe einen ausreichenden Blutfluss und weniger einen bestimmten Druck benötigen. Wenn wir jedoch den Blutfluss nicht messen, wie können wir dann wissen, ob zusätzliches Volumen, welches wir verabreichen, tatsächlich den Blutfluss erhöht? Eine aktuelle Studie von Cecconi et al. versuchte zu klären, was die Entscheidung beeinflusst Patienten auf der Intensivstation (ICU) zusätzliches Volumen zu geben (Bennett und Cecconi, 2017). Bei 42,7 % der Fälle fand keine Prüfung der Flüssigkeitsreagibilität statt. Stattdessen basierte die Entscheidung lediglich auf dem klinischen Eindruck. Bei weiteren 35,5 % fußte die Entscheidung auf statischen Parametern wie dem zentralvenösen Druck (ZVD) oder dem arteriellen Blutdruck. Interessanterweise erhielten trotz unterschiedlicher Testergebnisse (positiv, negativ und unsicher) etwa 50 % der Patienten in allen Gruppen zusätzliche Flüssigkeit.

Bei zytoreduktiver Chirurgie des Ovarialkarzinoms zeigte sich in der Vergangenheit häufig ein erhöhter intraoperativer Volumenbedarf mit einer entsprechend positiven Flüssigkeitsbilanz (Desale et al., 2016). Dies lässt sich teilweise durch das ausgedehnte chirurgische Trauma, sowie Eröffnung von Gefäßen und der Manipulation am Peritoneum erklären. Hierbei wird eine Kaskade von inflammatorischen und immunmodulierenden Botenstoffen induziert (Riese et al., 2000) und es entwickelt sich eine Schrankenstörung, die einen zusätzlichen Protein- und Flüssigkeitsverlust nach sich zieht (Rehm et al., 1998). Einflussfaktoren des Volumenstatus sind u. a. das präoperative intravasale Volumen und die kardiovaskuläre Funktion, aber auch Anästhesietechnik, Operationsdauer und -technik (Grebe et al., 2006). Für Tumordebulkingoperationen beim Ovarialkarzinom im Speziellen konnte der höhere Volumenbedarf im Vergleich zu abdominalchirurgischen Eingriffen bisher nicht zufriedenstellend geklärt werden.

### 1.3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- Wie ist der intraoperative Flüssigkeitshaushalt bei Tumor-Debulking Operationen des Ovarialkarzinoms?
- Hat der hohe Flüssigkeitsbedarf negative Auswirkungen auf die Patientinnen?

- Gibt es Prädiktoren für den hohen Flüssigkeitsbedarf bei Tumor-Debulking Operationen des Ovarialkarzinoms?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015 im Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Uniklinik Bonn einer Tumordebulking- Operation bei Ovarialkarzinom unterzogen haben. Insgesamt wurden 86 Patientinnen erfasst.

### 2.2. Durchführung

Bei allen Patientinnen wurde im Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Uniklinik Bonn nach eingehender präoperativer Diagnostik und Besprechung im interdisziplinären Tumorboard die Indikation für eine Tumordebulking-Operation bei V.a. Ovarialkarzinom gestellt. Teilweise erhielten die Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie.

Alle Patientinnen wurden unter Allgemeinanästhesie operiert. Zur Narkoseeinleitung erhielt jede Patientin ein Basismonitoring, bestehend aus EKG (Elektrokardiogramm), non-invasiver Blutdruckmessung (NIBP), peripherer Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) und einem peripheren Venenzugang über den eine kristalloide Vollelektrolytlösung (Jonosteril® Fresenius Kabi, Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) intravenös zugeführt wurde. Bei einem Großteil der Patientinnen wurde zunächst nach Ausschluss von Kontraindikationen ein Periduralkatheter zur postoperativen Analgesie gelegt. Die Punktion erfolgte zwischen den thorakalen Wirbelkörpern 10 und 11 unter sterilen Bedingungen. Anschließend erfolgte die Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Sufentanil oder Remifentanil als Opioide und Propofol. Bei erfolgreicher Maskenbeatmung erhielten die Patientinnen zur Muskelrelaxation Cis-Atracurium als nicht depolarisierendes Muskelrelaxans und wurden nach erfolgter Anschlagszeit endotracheal intubiert. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte mit Isofluran als volatiles Anästhetikum. Alternativ wurde eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) bei bekannter postoperativer Nausea und Emesis (PONV) mit Propofol durchgeführt.

Zusätzlich erhielten alle Patientinnen ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Dies beinhaltete die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK), eines arteriellen Zugangs (Arterie) zur Überwachung von Blutgaswerten und invasiver Blutdruckmessung und einen Blasenkatheter zur Flüssigkeitsbilanzierung und der Möglichkeit zur intravesikulären Temperaturmessung.

Postoperativ wurden die Patientinnen -je nach aktuellem Zustand und Operationsverlauf- im direkten Anschluss extubiert und auf die Intermediate Care unter anästhesiologischer Betreuung oder auf die gynäkologisch eigene Monitorüberwachungsstation verlegt. Alle anderen Patientinnen wurden beatmet auf die Intensivstation gebracht.

## 2.3. Datenermittlung

### 2.3.1. Datenerfassung

Die klinische Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der Patientenakten aus dem Klinikinformationssystem (Orbis) der Universitätsklinik Bonn. Daraus wurden die Daten aus den Operationsberichten, der Operationsdokumentation, den Entlassungsbriefen der Intensivstationen bzw. Intermediate Care der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, den Entlassungsbriefen des Zentrums für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, den Protokollen des interdisziplinären Tumorboards, den erhobenen Blutgaswerten und den Pathologiebefunden erhoben. Aufnahme - und Entlassungsdaten, sowie Beatmungszeiten konnten direkt aus der Patientenakte erfasst werden. Zusätzlich erfolgte eine Daten- und Parametererfassung aus den Anästhesieprotokollen über das klinikinterne Anästhesiedokumentationssystem (ANDOK) der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Uniklinik Bonn.

### 2.3.2. Präoperative Parameter

- Alter (Jahre)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)

- BMI (Body-Mass-Index) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Bestimmung von Gesamtblut- und -plasmavolumen

Alter, Größe und Gewicht wurden aus dem anamnestisch erhobenen Prämediationsbogen des Anästhesieprotokolls erfasst und daraus der BMI berechnet.

Der BMI ergibt sich aus der Größe und dem Gewicht des Patienten mit folgender Formel:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

Der BMI wurde aus den erhobenen Parametern berechnet und auf eine Nachkommastelle gerundet. Diese Angaben dienen der statistischen Vergleichbarkeit des Patientinnenkollektivs.

**Tab. 1:** BMI-Klassifikation gemäß der WHO. Die Tabelle zeigt die nach der World Health Organisation definierte Gewichtsklassifikation nach Grenzwerten. (BMI= Body-Mass-Index, WHO= World Health Organisation). Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004 (angepasst)

<b>Gewichtsklassifikation</b>	<b>BMI (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>
Untergewicht	<18,5
Ausgeprägtes Untergewicht	<16
Moderates Untergewicht	16-16,99
Mildes Untergewicht	17-18,49
Normalgewicht	18,5-24,99
Übergewicht	$\geq 25$
Prä-Adipositas	25-29,99
Adipositas	$\geq 30$
Adipositas Grad I	30-34,99
Adipositas Grad II	35-39,99
Adipositas Grad III	$\geq 40$

### 2.3.3. Bestimmung von Gesamtblut- und -plasmavolumen

#### Gesamtblutvolumen (TBV)

Das präoperative Gesamtblutvolumen (TBV) wurde entsprechend der geschlechterspezifischen Formel für Frauen von Nadler basierend auf Körpergröße und –gewicht wie folgt berechnet (Nadler et al., 1962):

$$\text{TBV [l]} = [(0,3651 \times \text{Körpergröße}^3 [\text{m}^3]) + (0,03561 \times \text{Körpergewicht} [\text{kg}] + 0,1833) \times 1000$$

#### Gesamtplasmavolumen (TPV)

Das präoperative Gesamtplasmavolumen TPV wurde mittels des gemessenen Hämatokritwertes (Hkt) und des Blutvolumens (TBV) ermittelt:

$$\text{TPV [l]} = \text{TBV} \times \frac{100 - \text{Hkt}}{100}$$

#### Hämatokrit (Hkt)

Nur der präoperative Hämatokrit wurde volumetrisch im Labor bestimmt, während der intraoperative Hämatokrit aufgrund der ermittelten Hämoglobinwerte aus der Blutgasanalyse gemäß der folgenden Formel berechnet, wurde:

$$\text{Hkt [\%]} = \text{Hb [g/dl]} \times 2,941 \text{ \% dl/g}$$

#### Gesamthämoglobin (THb)

Die Gesamtmasse des Hämoglobins (THb) im menschlichen Körper wurde kalkuliert als Produkt des absoluten Blutvolumens und der Hämoglobinkonzentration.

$$\text{THb [g]} = \text{TBV [l]} \times \text{Hb [g/dl]} \times 10$$

Unter der Annahme, dass Hämoglobin den Intravasalraum nicht verlässt und seine Gesamtmasse sich im zeitlichen Verlauf nicht ändert, kann gemäß obiger Formel das Gesamtblutvolumen aus der Hb-Konzentration errechnet werden.

$$TBV [l] = \frac{THb[g]}{Hb[g/dl] * 10}$$

Die beschriebene Annahme trifft auf das Zeitintervall zwischen präoperativer Blutabnahme und erster intraoperativer Blutgasanalyse zu, jedoch nicht für spätere Zeitpunkte. Für diese ist zu berücksichtigen, dass Hämoglobin durch Blutverlust den Körper verlässt und durch Erythrozytenkonzentrate zugeführt wird. Somit gilt für die Gesamtmasse des Hämoglobins ( $THb_{OP-Ende}$ ) zum OP-Ende:

$$THb_{OP-Ende} = THb_{OP-Anfang} - THb_{Blutverlust} + THb_{Transfusion}$$

Die durch Blutverlust verlorene Hb-Masse wurde in Analogie zur oben genannten Formel berechnet als

$$THb_{Blutverlust} [g] = \text{Blutverlust} [l] * Hb_{Blutverlust} [g/dl] * 10$$

Die Hb-Konzentration des Blutverlustes wurde nicht gemessen. Da es sich aber um Vollblut handelt, und der Blutverlust über den gesamten OP-Verlauf auftreten kann wurde der Mittelwert der intraoperativ gemessenen Hb-Konzentrationen als Schätzwert für die Hb-Konzentration des Blutverlustes herangezogen.

Nach Auskunft des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) des Universitätsklinikums Bonn enthält ein Erythrozytenkonzentrat durchschnittlich 290 ml Volumen und 55 g Hämoglobin. Hieraus wurde - im Falle von Bluttransfusionen - die Masse des durch Transfusion zugeführten Hämoglobins  $THb_{Transfusion}$  berechnet:

$$THb_{Transfusion} [g] = \text{Transfusionsvolumen} [l] * Hb_{Erythrozytenkonzentration} [g/dl] * 10$$

#### 2.3.4. Anästhesie- und Operationszeiten

##### Anästhesiepräsenzzeit (min)

Die Anästhesiepräsenzzeit ist die Zeit in Minuten für die Dauer der Anwesenheit von Anästhesiepersonal beim Patienten und wurde aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt.

##### Operative Maßnahme (min)

Dies entspricht der Zeit in Minuten zwischen dem Beginn und dem Ende der operativen Maßnahmen und wurde aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt.

##### Schnitt-Naht-Zeit (min)

Als Schnitt-Naht -Zeit wird die Zeit in Minuten zwischen Beginn und Ende der Hautnaht bezeichnet und wurde aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt.

##### Anästhesiezeit (min)

Als Anästhesiezeit wird die Zeit in Minuten zwischen Beginn und Ende der Allgemeinanästhesie bzw. der Verlegung eines beatmeten Patienten auf die Intensivstation bezeichnet und wurde aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt.

##### Beatmungsdauer (h)

Als Beatmungsdauer wird die Zeit zwischen Intubation und Extubation in Stunden bezeichnet. Diese Zeiten wurden teilweise aus den Anästhesieprotokollen und teilweise aus den dokumentierten Beatmungszeiten der Intensivstation in der elektronischen Patientenakte bestimmt.

Als Literaturgrundlage für die Anästhesie- und Operationszeiten diente das Glossar für perioperative Prozesszeiten und Kennzahlen nach Bauer (EEV[5.Auflage 2011]).

### 2.3.5. Operationsdokumentation (ICMP, OPS)

Bei jeder Operation werden in der Operationsdokumentation die entsprechenden ICMP-Prozeduren festgehalten. Die Bezeichnung ICMP steht für International Classification of Procedures in Medicine. Daraus lässt sich der Umfang der chirurgischen Maßnahmen statistisch gegenüberstellen. In Deutschland wird dies auch im OPS Code (Operationen- und Prozedurenschlüssel) dokumentiert.

### 2.3.6. Intraoperative Parameter

#### Flüssigkeitseinfuhr (l)

Die Flüssigkeitseinfuhr wurde aus der Gesamtsumme aller intravenös zugeführten Produkte in Litern errechnet. Im Einzelnen subsummieren sich darunter die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (ml), die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (ml), die Gabe von Fresh Frozen Plasma (ml), die Gabe von Kolloiden (ml) und die Gabe von Kristalloiden (ml). Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen plasma wurde pauschal mit 290 ml pro Blutprodukt berücksichtigt. Alle Parameter wurden aus dem Anästhesieprotokoll bestimmt.

#### Flüssigkeitsausfuhr (l)

Die Flüssigkeitsausfuhr wurde aus der Gesamtsumme aller Flüssigkeitsverluste in Litern errechnet. Es wurde die Gesamtmenge der Urinausscheidung (ml) und die Gesamtmenge des Blutverlustes (ml) addiert. Diese Parameter wurden aus dem Anästhesieprotokoll und den Operationsberichten bestimmt.

#### Flüssigkeitsbilanz (ml)

Die Flüssigkeitsbilanz wurde aus der Gesamtmenge der Flüssigkeitseinfuhr (l) abzüglich der Gesamtmenge der Flüssigkeitsausfuhr (l) bestimmt.

## Blutgasanalysen

Erfasst wurde die erste und letzte Blutgasanalyse während der Anästhesiezeit, sowie diejenige mit der niedrigsten Hämoglobin-Konzentration. Dabei wurden folgende Blutgaswerte im Einzelnen erhoben: Hämoglobin (g/dl), Laktat (mmol/l), Base excess (mmol/l), pH-Wert, Calcium <sup>2+</sup> (mmol/l) und Kalium (mmol/l). Der Sauerstoffgehalt (pO<sub>2</sub> in mmHg) und der Kohlendioxidgehalt (pCO<sub>2</sub> in mmHg) wurde nur bei arteriell gemessenen Blutgasanalysen bestimmt.

Diese Werte wurden aus dem Anästhesieprotokoll und den im elektronischen Klinikinformationssystem (Orbis) der Universitätsklinik Bonn gespeicherten Blutgaswerten erhoben.

### 2.3.7. Postoperative Parameter

#### Gesamtmenge an Blutprodukten (ml) für den stationären Aufenthalt

Erfasst wurde die Gesamtmenge der gegebenen Erythrozytenkonzentrate (ml), Thrombozytenkonzentrate (ml) und gefrorenem Frischplasma (ml) während des stationären Aufenthaltes. Dies beinhaltet die Operationszeit, den Aufenthalt auf der Intensivstation und Intermediate Care, sowie des stationären Aufenthaltes auf der gynäkologischen Normalstation. Diese Daten wurden aus den Anästhesieprotokollen, den Entlassungsbriefen der Intensivstation bzw. der Intermediate Care durch die Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, sowie den Entlassungsbriefen des Zentrums für Geburtshilfe und Frauenheilkunde erhoben.

#### Komplikationen

Als Komplikationen wurden Pleuraergüsse und Aszites erfasst. Unter „Sonstige Komplikationen“ wurde alle weiteren Komplikationen zusammengefasst. Dazu zählen kardiopulmonale Reanimation, ARDS und operative Komplikationen.

Im weiteren Verlauf wurde zum Dezember 2017 das Langzeitüberleben aller Patientinnen erhoben.

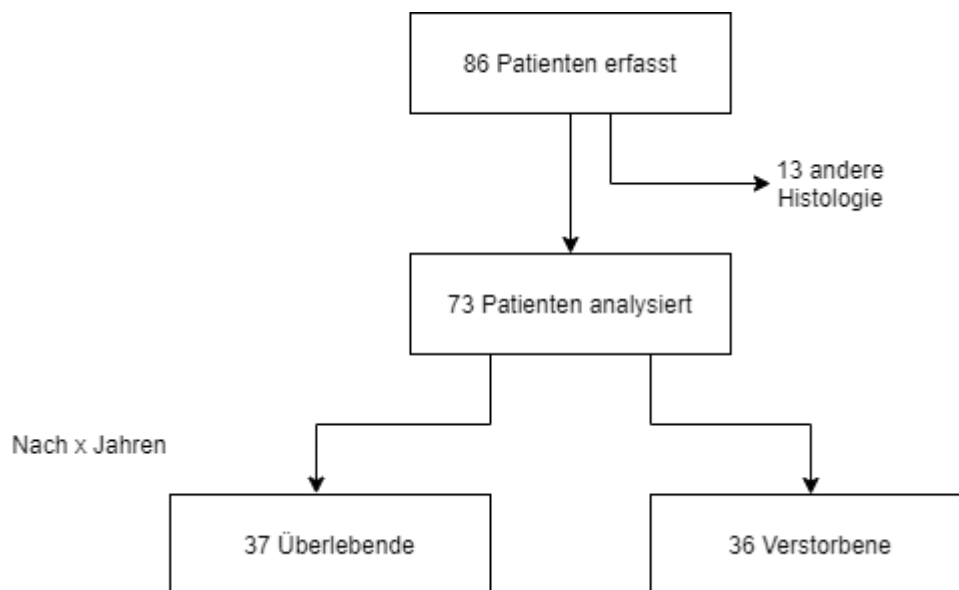
#### 2.4. Statistische Methoden

Die statistische Zahlen- und Datenanalyse und die Erstellung grafischer Darstellungen wurde mit dem Computerprogramm SigmaPlot in der Version 12.3 durchgeführt. Die Berechnung der Pearson- Korrelation erfolgte zwischen den untersuchten Parametern und wurde als Korrelationskoeffizient  $r$  im Ergebnis dokumentiert. Die Berechnung des Determinationskoeffizienten wurde als  $r^2$  angegeben. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen wurde als  $p < 0,05$  beschrieben. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht und für diesen Fall die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung beschrieben. Bei nichtvorliegender Normalverteilung (Signifikanzniveau  $< 5 \%$ ) erfolgte die Angabe als Median [Interquartilsabstand: 25 %- Quartile, 75 %- Quartile]. Die graphische Darstellung der Ergebnisse sind als Box Plots dargestellt, welche die 5 %, 10 %, 25, 75 %, 90 % und 95 % Perzentile zeigen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ein- und ausgeschlossene Patienten

In Summe wurden 86 Patientinnen erfasst. Aus diesem Kollektiv wurden 13 Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen, nachdem der histologische Befund kein Anhalt für ein Ovarialkarzinom zeigte. Im Gesamtstudienkollektiv verbleiben somit 73 Patientinnen.



**Abb. 3:** Flussdiagramm zur Darstellung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und deren Outcome unterteilt in Überlebende und Verstorbene im Nachbeobachtungszeitraum.

#### 3.2. Epidemiologie

##### Alter

Das Studienkollektiv, bestehend aus 73 Patientinnen, war im Mittelwert 62,8 Jahre  $\pm$  12,7 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 16 Jahre und die älteste Patientin 83 Jahre alt.

##### Größe

Die Körpergröße betrug im Mittelwert 165 cm  $\pm$  6 cm. Die maximale Körpergröße betrug 178 cm und die minimale Körpergröße betrug 150 cm.

### Gewicht

Das Körpergewicht betrug im Median 68 [60;81] kg.

### Body-mass Index (BMI)

Der Body-Mass-Index betrug im Mittelwert  $26,1 \pm 5,44$  kg/m<sup>2</sup>.

### 3.3. Anästhesie- und Operationszeiten

**Tab. 2:** Ergebniszusammenfassung der Anästhesie- und Operationszeiten; min= Minuten, h= Stunden

Zeitintervall	Dauer [min]	Dauer [h]
Einleitungsdauer	57 ± 21	0,96 ± 0,34
Schnitt-Naht-Zeit	403 ± 98	6,71 ± 1,63
Dauer OP- Maßnahme	447 ± 99	7,44 ± 1,65
Anästhesiezeit	529 ± 106	8,81 ± 1,77
Anästhesiepräsenzdauer	560 ± 103	9,33 ± 1,72

### 3.4. Beatmungszeiten und Aufenthalt auf Überwachungsstationen

Die Beatmungsdauer der 73 Patientinnen lag im Median bei 23,17 [13,17; 49,19]

Stunden.

Betrachtet man die Gesamtliegedauer der Patientinnen auf Intensiv- oder Intermediate Care Station, so betrug der Median 44,03 [19,22;110,08] Stunden.

### 3.5. Intraoperative Parameter

#### 3.5.1. Katecholamine

**Tab. 3:** Ergebniszusammenfassung der intraoperativen Katecholamindosierungen ;  $\mu\text{g}/\text{min}$  = Mikrogramm pro Minute

Katecholamin	Menge [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]	Maximal [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]
Noradrenalin	9 [3; 15]	60
Dobutamin	0 [0; 200]	400

#### 3.5.2. Prädiktiva des Flüssigkeitshaushaltes

##### Flüssigkeitseinfuhr

Die Flüssigkeitseinfuhr betrug bei 73 Patientinnen im Mittelwert  $11,2 \text{ l} \pm 4,0 \text{ l}$ .

Betrachtet man die Einfuhr pro Stunde Anästhesiezeit (ml/h) betrug der Mittelwert  $1,3 \text{ ml/h} \pm 0,30 \text{ ml/h}$ .

Zusätzlich wurde die Einfuhr über die Dauer der Anästhesiezeit pro Kilogramm Körpergewicht (ml/kg KG) berechnet. Dies ergab einen Mittelwert von  $18 \text{ ml/kg KG} \pm 6 \text{ ml/kg KG}$ .

Die Flüssigkeitseinfuhr setzte sich zusammen aus:

**Tab. 4:** Ergebniszusammenfassung der Anzahl von verwendeten Blutprodukten

Blutprodukte	Stückzahl	Maximal pro Patient
Erythrozytenkonzentrat (EK)	2 [2; 4]	10
Fresh frozen Plasma (FFP)	4 [0; 5]	10

Bei insgesamt 2 Patientinnen wurde jeweils 1 Thrombozytenkonzentrat (TK) intraoperativ verabreicht.

**Tab. 5:** Ergebniszusammenfassung der Menge an verwendeten Infusionen Flüssigkeitsausfuhr ; l= Liter

<b>Infusionen</b>	<b>Menge [l]</b>	<b>Maximal pro Patienten [l]</b>
Kolloide	1 [0; 2]	7
Kristalloide	18,3 ± 6,9	39

Die Gesamtausfuhr betrug im Median 1,8 [1,2; 2,8] l.

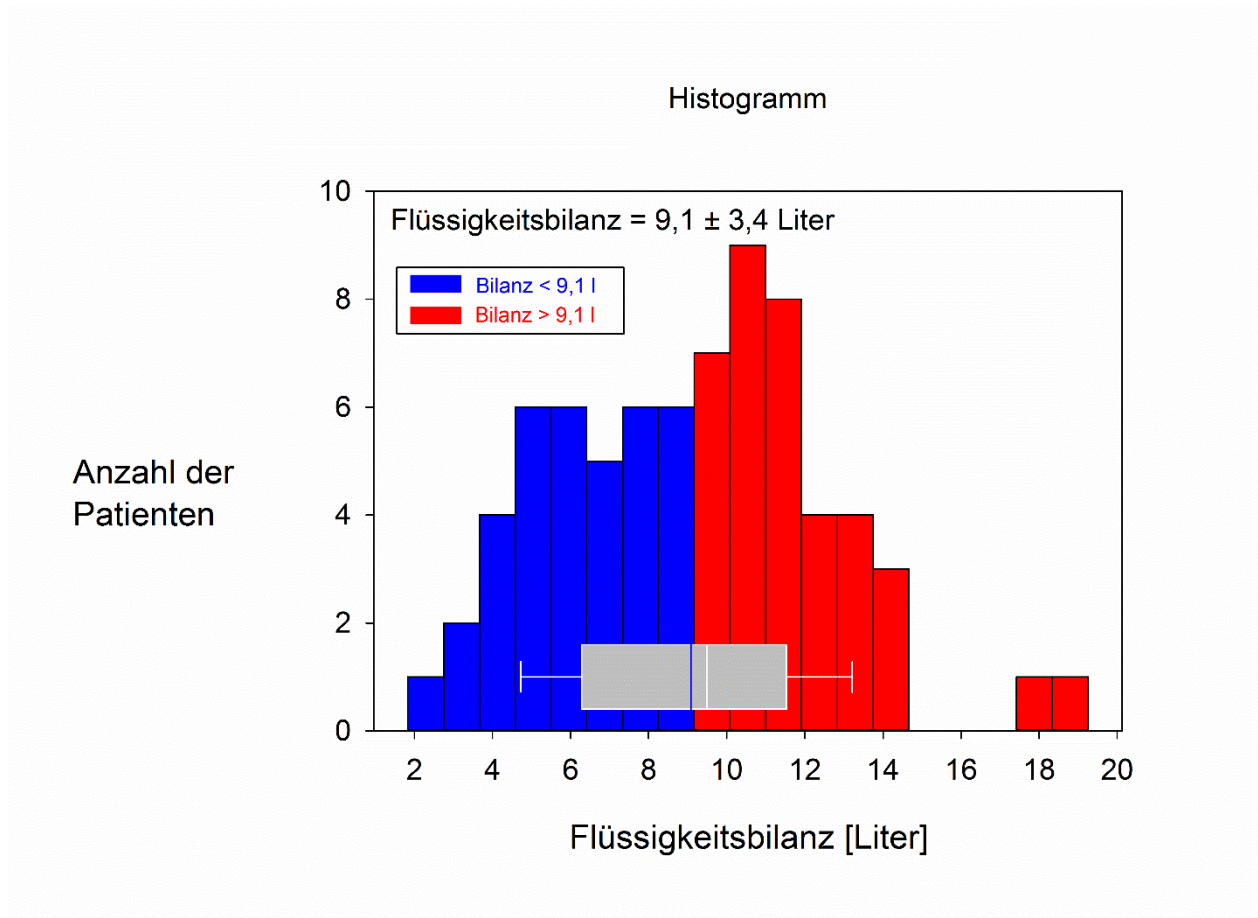
Die Urinausscheidung betrug im Median 0,7 [0,5; 1,1] l.

Betrachtet man den Blutverlust, so betrug der Median 1 [0,6; 1,7] l.

#### Flüssigkeitsbilanz

Die Gesamtbilanz betrug bei 73 Patientinnen im Mittelwert 9,1 l ± 3,4 l.

Die Bilanz bezogen auf die Stunde Anästhesiezeit ergab einen Mittelwert von 1 l / ± 0,3 l/h.



**Abb. 4:** Dieses Histogramm zeigt graphisch die Flüssigkeitsbilanz aller Patientinnen. Dabei wurden sie in zwei Gruppen, jeweils mit einer  $<9,1$  l (blau) und  $>9,1$  l (rot) eingeteilt.

### 3.5.3. Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit von Zeiten und Beatmung

Die Einfuhr korrelierte signifikant ( $p < 0,05$ ) mit:

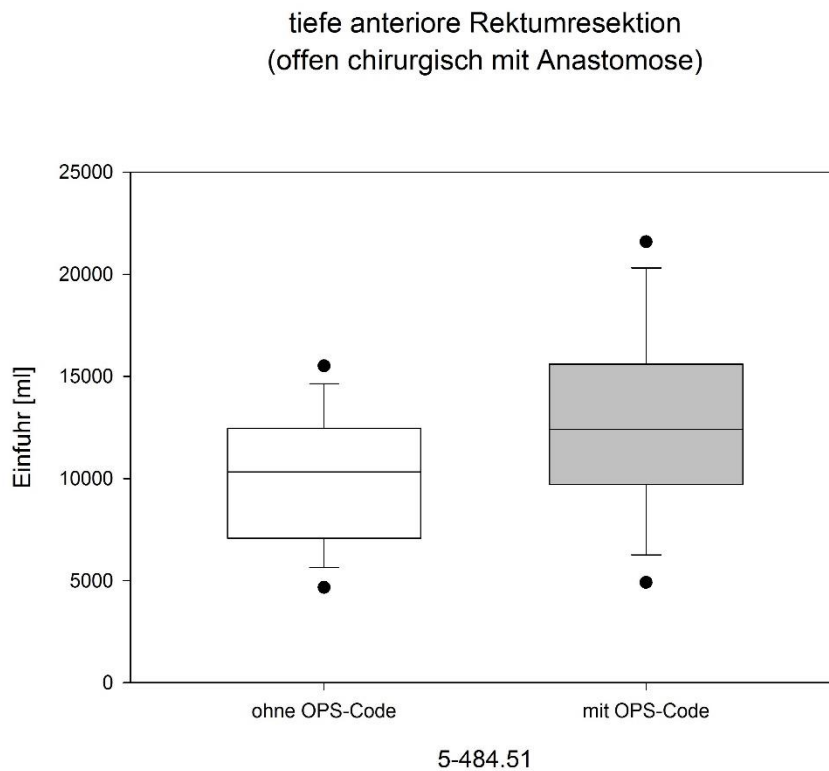
**Tab. 6:** Ergebniszusammenfassung der statistisch signifikanten Korrelationen der Volumeneinfuhr;  $r$  = Pearson'scher Korrelationskoeffizient,  $p$  = Signifikanzniveau

	<b>r</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
Schnitt-Naht-Zeit	0,597	0,335	<0,001
OP-Maßnahme	0,594	0,335	<0,001
Anästhesiezeit	0,650	0,423	<0,001
Anästhesie-Präsenz-Zeit	0,651	0,424	<0,001
Max. Noradrenalinmenge	0,403	0,162	<0,001
Gesamtbeatmungsdauer (h)	0,439	0,193	<0,001
Stationäre Aufenthaltsdauer	0,274	0,075	0,02
Postoperative Beatmungsdauer	0,473	0,224	<0,001

### 3.5.4. Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit des operativen Vorgehens

#### Tiefe anteriore Rektumresektion

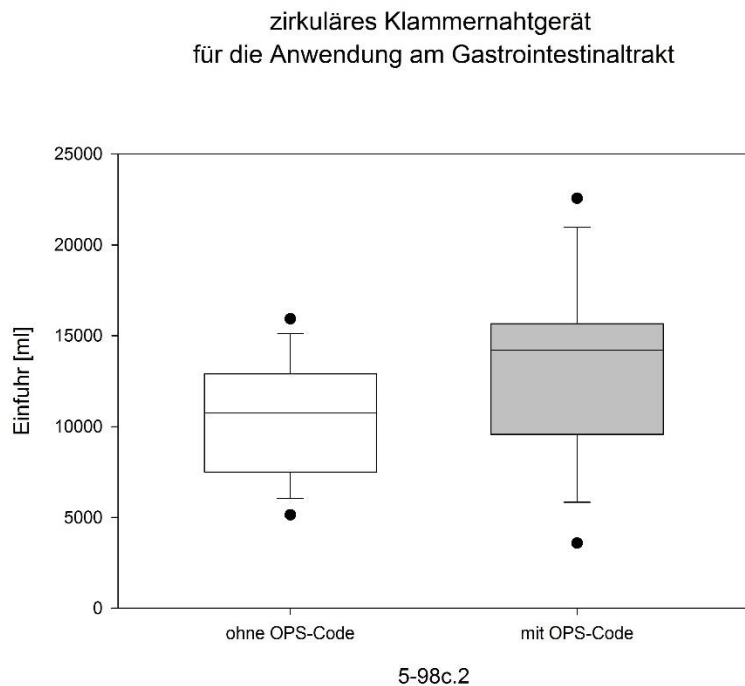
Insgesamt wurde bei 30 Patientinnen eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Die verbliebenen 43 Patientinnen erhielten keine entsprechende Resektion. Dabei hatten Patientinnen mit einer tiefen, anterioren Rektumresektion (OPS 5-484.51) eine signifikant ( $p=0,002$ ) höhere Einfuhr ( $12,9 \pm 4,4$  l) als solche, ohne Rektumeingriff ( $10,0 \pm 3,2$  l).



**Abb. 5:** Darstellung der Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit davon, ob eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde (mit OPS-Code) oder nicht (ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## Zirkuläres Klammernahtgerät am Gastrointestinaltrakt

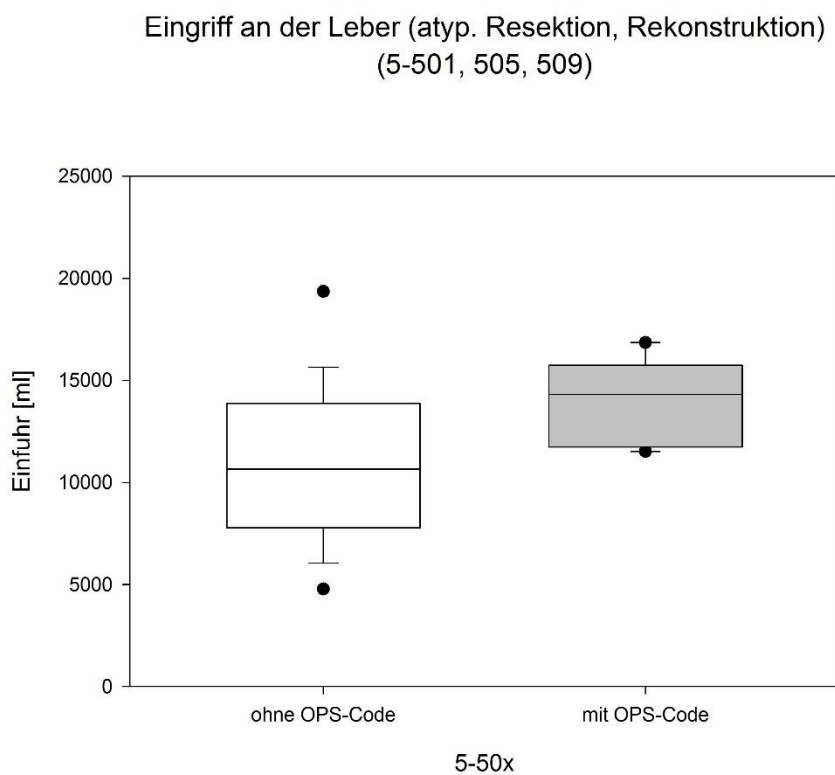
Auch Patienten, die eine Darmanastomose mittels eines zirkulären Klammernahtgerätes (OPS 5-98c.2) erhielten, wiesen eine signifikant ( $p= 0,02$ ) höhere Flüssigkeitseinfuhr ( $13,0 \pm 4,8$  l) auf als solche ohne Anastomose ( $10,6 \pm 3,5$  l). Insgesamt unterzogen sich 18 Patientinnen diesem Eingriff, wogegen 55 Patientinnen keinen Eingriff dieser Art erhielten.



**Abb. 6:** Darstellung der Flüssigkeitseinfuhr bei Anwendung eines zirkulären Klammernahtgerätes am Gastrointestinaltrakt (mit OPS-Code) und ohne dessen Anwendung (ohne OPS-Code) gegenüber. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %-Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## Eingriff an der Leber

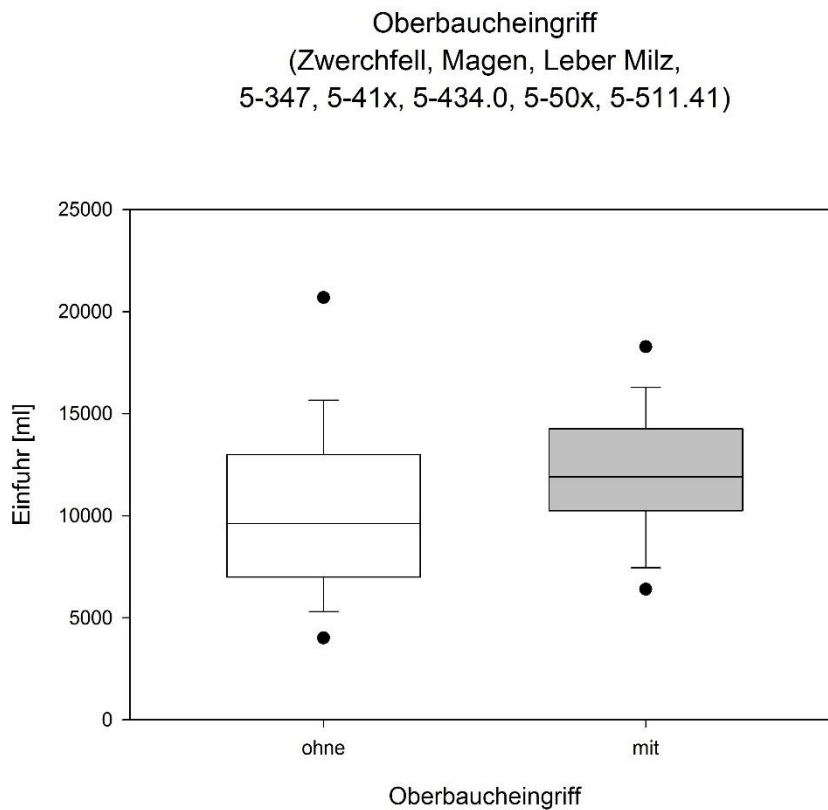
Bei Eingriffen an der Leber (z.B. lokale Exzision (OPS 5-501)) oder der Rekonstruktion der Leber mit Naht und Umstechung (OPS 5-505) bzw. sonstigen Eingriffen an der Leber (OPS 5-509) war eine tendenziell ( $p= 0,057$ ) höhere Einfuhr ( $13,9 \pm 2,1$  l) zu verzeichnen als ohne Lebereingriff ( $10,9 \pm 4,1$  l). Diese Eingriffe wurden in unserem Kollektiv nur bei 7 Patientinnen (versus 66 ohne) durchgeführt.



**Abb. 7:** Gegenüberstellung der Flüssigkeitseinfuhr bei zusätzlichen Eingriffen an der Leber (mit OPS-Code) und ohne diese operative Erweiterung (ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## Oberbaucheingriff

Wurde ein Oberbaucheingriff unter Beteiligung von Zwerchfell, Magen, Leber oder Milz durchgeführt, so imponierte eine signifikante ( $p= 0,036$ ) höhere Einfuhr (11,9 [ 10,2; 14,3] l) als ohne Oberbaucheingriff (9,6 [ 7,0; 13,0] l). Hierbei erhielten 34 Patientinnen einen solchen Eingriff und 39 nicht.



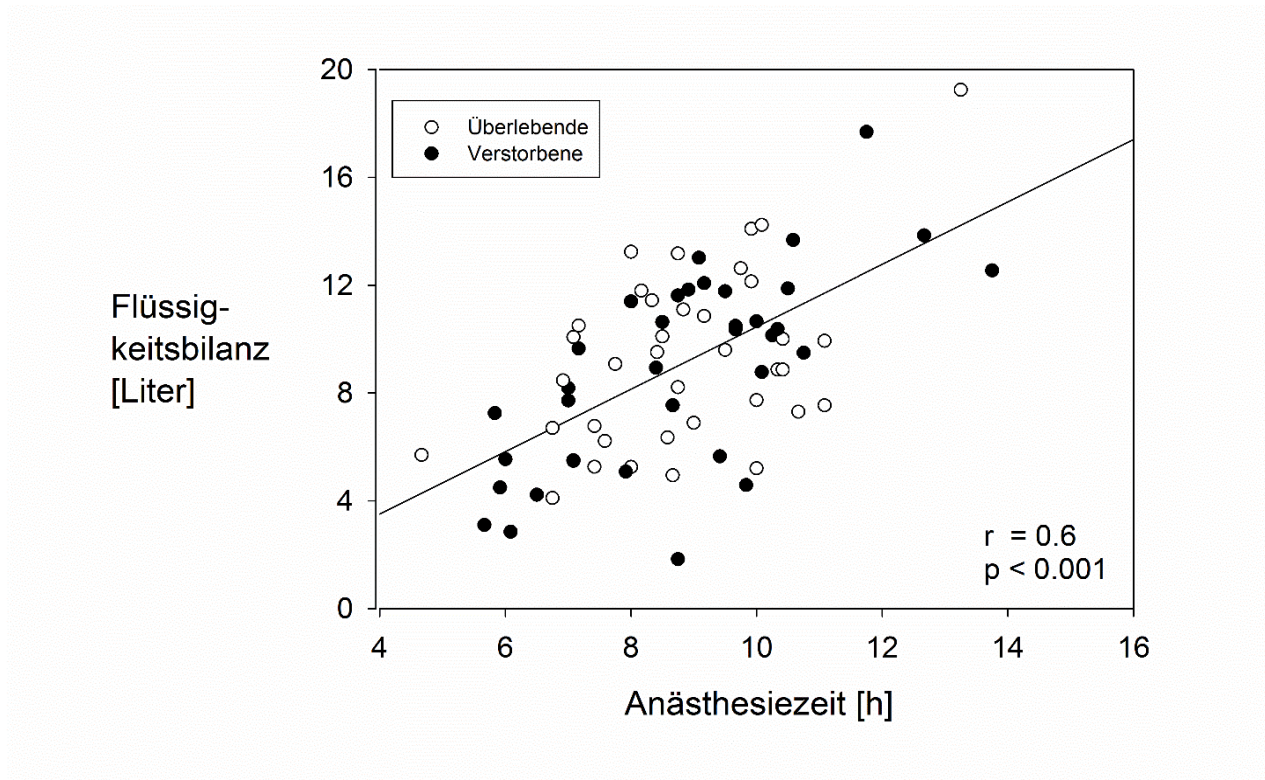
**Abb. 8:** Graphische Darstellung der unterschiedlichen Flüssigkeitseinfuhr bei Durchführung eines Oberbaucheingriffes (mit OPS-Code) und ohne diesen (ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## 3.5.5. Flüssigkeitsbilanz in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen

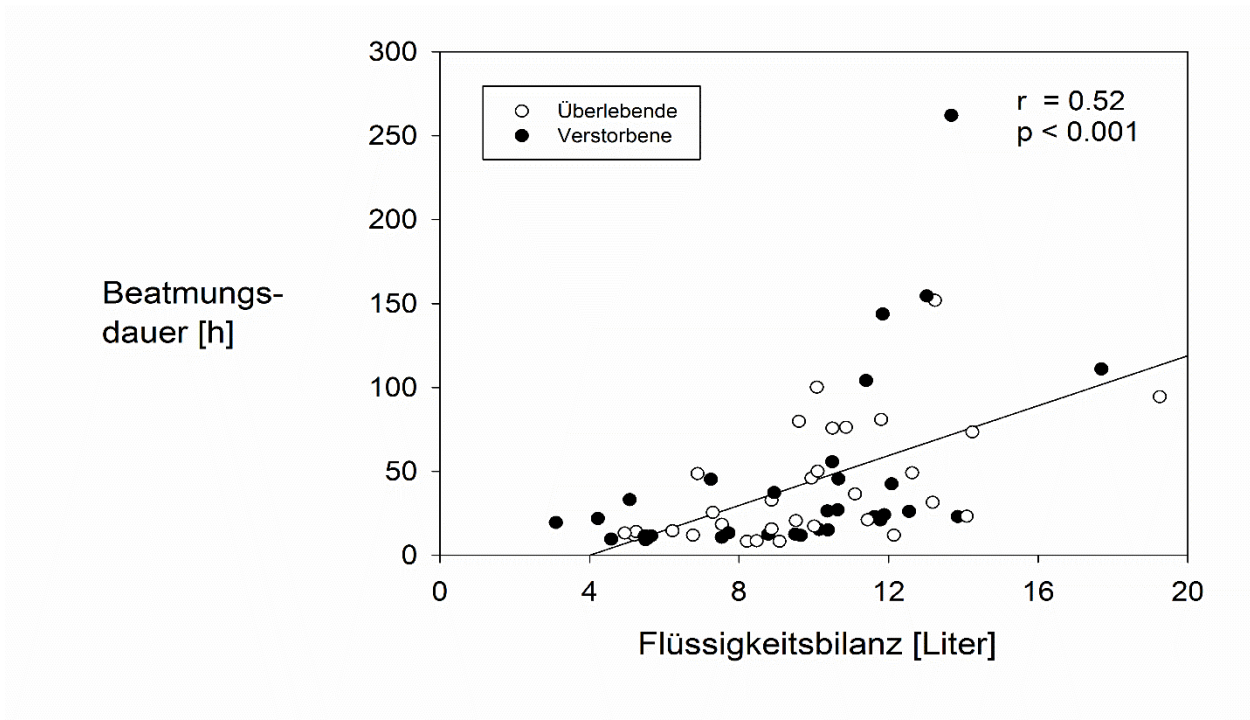
Die Bilanz korrelierte signifikant ( $p = < 0,05$ ) mit:

**Tab. 7:** Ergebniszusammenfassung der statistisch signifikanten Korrelationen der Flüssigkeitsbilanz ;  $r =$  Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $r^2 =$  Determinationskoeffizient,  $p =$  Signifikanzwert

	<b>r</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
Schnitt-Naht-Zeit	0,544	0,296	< 0,001
OP-Maßnahme	0,538	0,2894	< 0,001
Anästhesiezeit	0,601	0,361	< 0,001
Anästhesie-Präsenz-Zeit	0,596	0,355	< 0,001
Gesamtbeatmungsdauer (h)	0,520	0,270	< 0,001
Stationäre Aufenthaltsdauer	0,279	0,078	0,02
Postoperative Beatmungsdauer	0,537	0,287	< 0,001



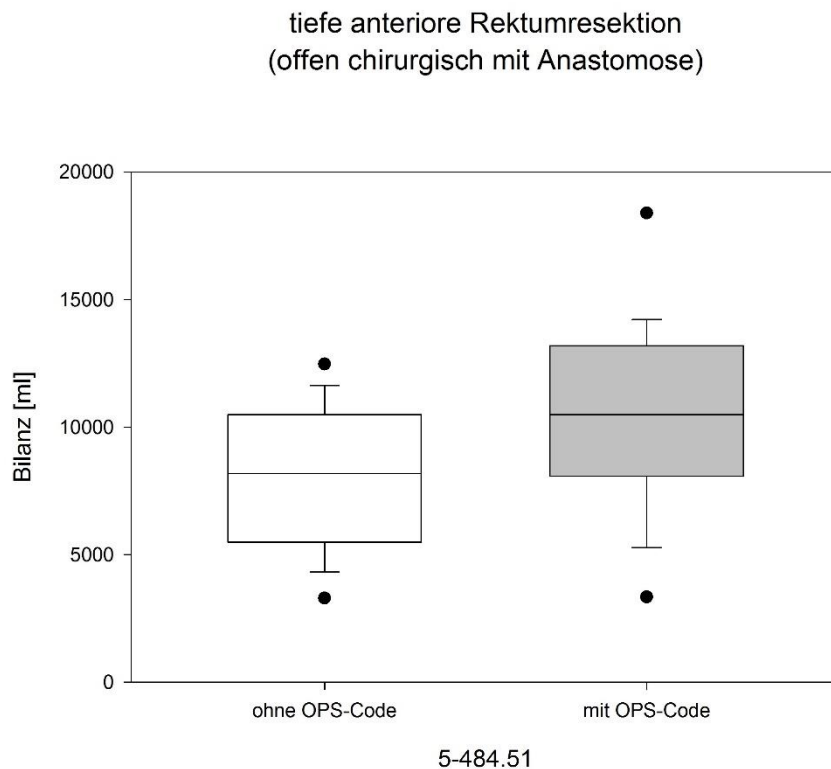
**Abb. 9:** Grafik zur Flüssigkeitsbilanz in Litern in Abhängigkeit zur Anästhesiezeit in Stunden (h) ;  $r$ = Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $p$ = Signifikanzwert



**Abb. 10:** Beatmungsdauer in Stunden (h) in Abhängigkeit zur Flüssigkeitsbilanz in Litern (l) ;  $r$ = Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $p$ = Signifikanzwert

### Tiefe anteriore Rektumresektion

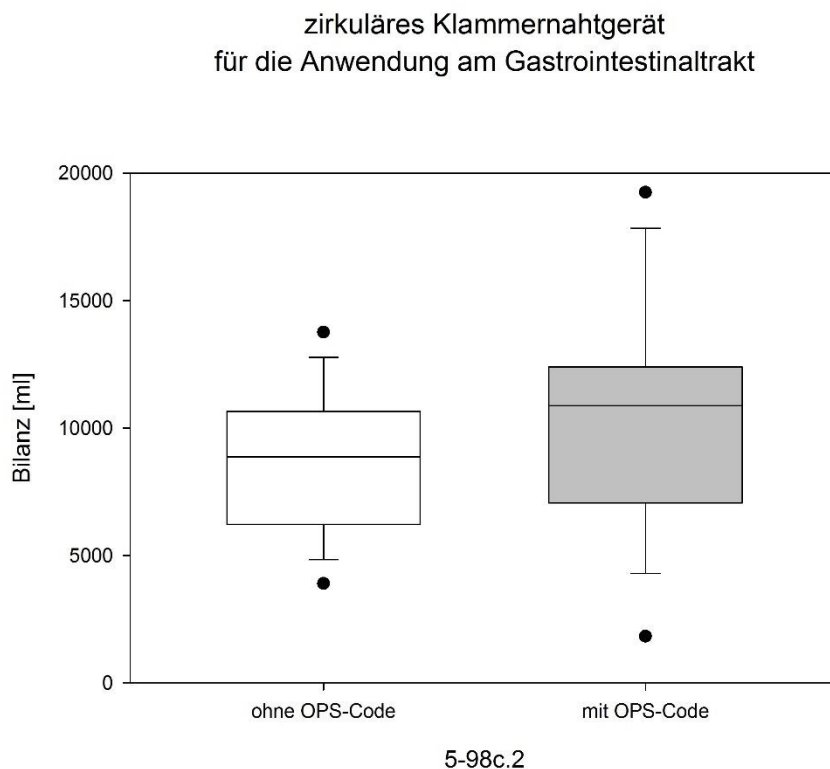
Patienten, bei denen eine tiefe anteriore Rektumresektion (OPS 5-484.51) durchgeführt wurde, hatten eine signifikant ( $p= 0,001$ ) höhere Bilanz ( $10,6 \pm 3,7$  l) als solche, ohne Rektumeingriff ( $8,0 \pm 2,8$  l).



**Abb. 11:** Gegenüberstellung der Flüssigkeitsbilanz bei Durchführung einer tiefen anterioren Rektumresektion (mit OPS-Code) und ohne diesen abdominellen Eingriff (ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

### Zirkuläres Klammernahtgerät am Gastrointestinaltrakt

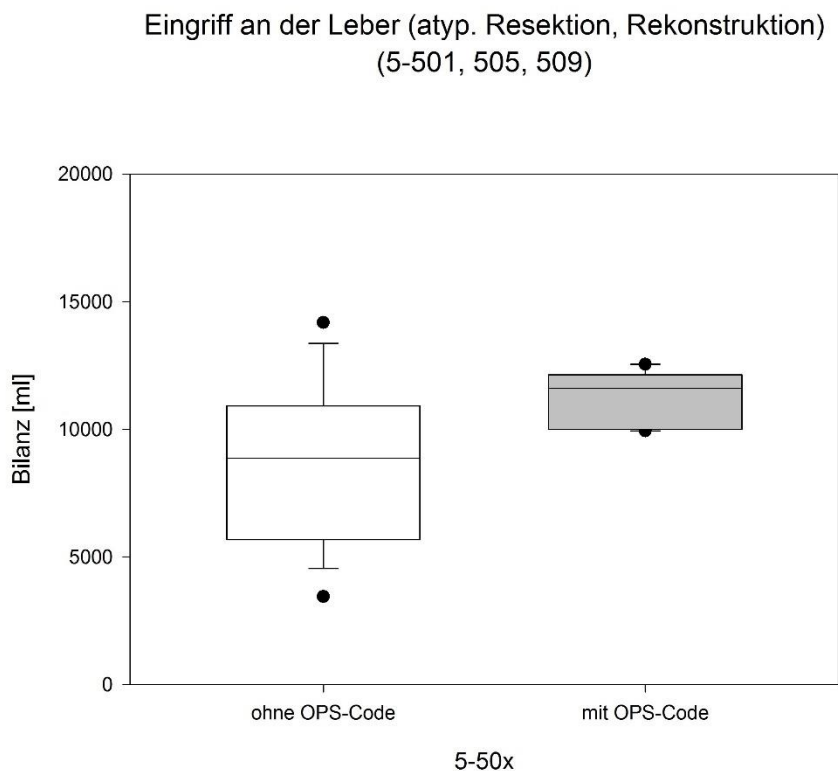
Auch Patientinnen, die eine Darmanastomose mittels eines zirkulären Klammernahtgerätes (OPS 5-98c.2) erhielten, wiesen eine tendenziell ( $p= 0,08$ ) höhere Flüssigkeitsbilanz ( $10,3 \pm 4,5$  l) auf als solche ohne Anastomose ( $8,7 \pm 2,9$  l).



**Abb. 12:** Gegenüberstellung der Flüssigkeitsbilanz bei Anwendung eines zirkulären Klammernahtgerätes im Gastrointestinaltrakt (mit OPS-Code) und ohne (ohne OPS-Code) miteinander. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## Eingriff an der Leber

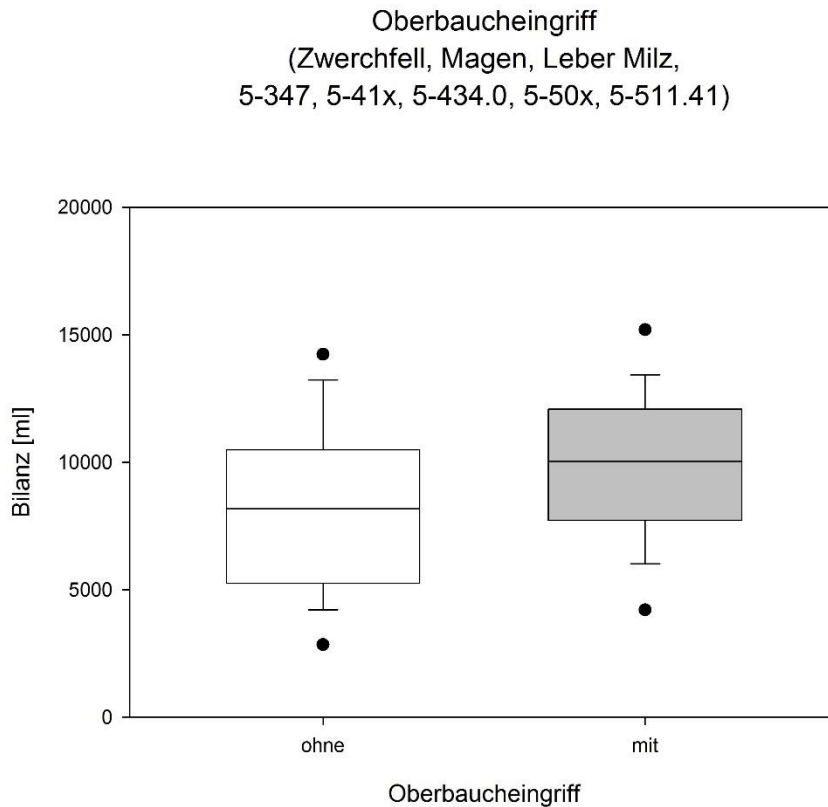
Bei Eingriffen an der Leber (z.B. lokale Exzision (OPS 5-501) oder der Rekonstruktion der Leber mit Naht und Umstechung (OPS 5-505) bzw. sonstige Eingriffe an der Leber (OPS 5-509) war eine signifikant ( $p= 0,025$ ) höhere Bilanz (11,6 [10,0; 12,1] l) zu verzeichnen, als ohne Lebereingriff (8,9 [5,7; 10,9] l).



**Abb. 13:** Abbildung zeigt die Flüssigkeitsbilanz in Abhängigkeit der Durchführung eines Eingriffes an der Leber (mit OPS-Code) und ohne Eingriff an der Leber (ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

## Oberbaucheingriff

Wurde ein Oberbaucheingriff unter Beteiligung von Zwerchfell, Magen, Leber oder Milz durchgeführt, so imponierte eine signifikant ( $p= 0,015$ ) höhere Bilanz ( $10,1 \pm 3,1$  l) als ohne Oberbaucheingriff ( $8,2 \pm 3,5$  l).



**Abb. 14:** Graphik veranschaulicht die differente Flüssigkeitsbilanz bei zusätzlicher Durchführung eines Oberbaucheingriffes (mit und ohne OPS-Code). Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

### 3.6. Veränderungen von Blut- und Plasmavolumen

#### 3.6.1. Hämoglobin und Hämatokrit im zeitlichen Verlauf

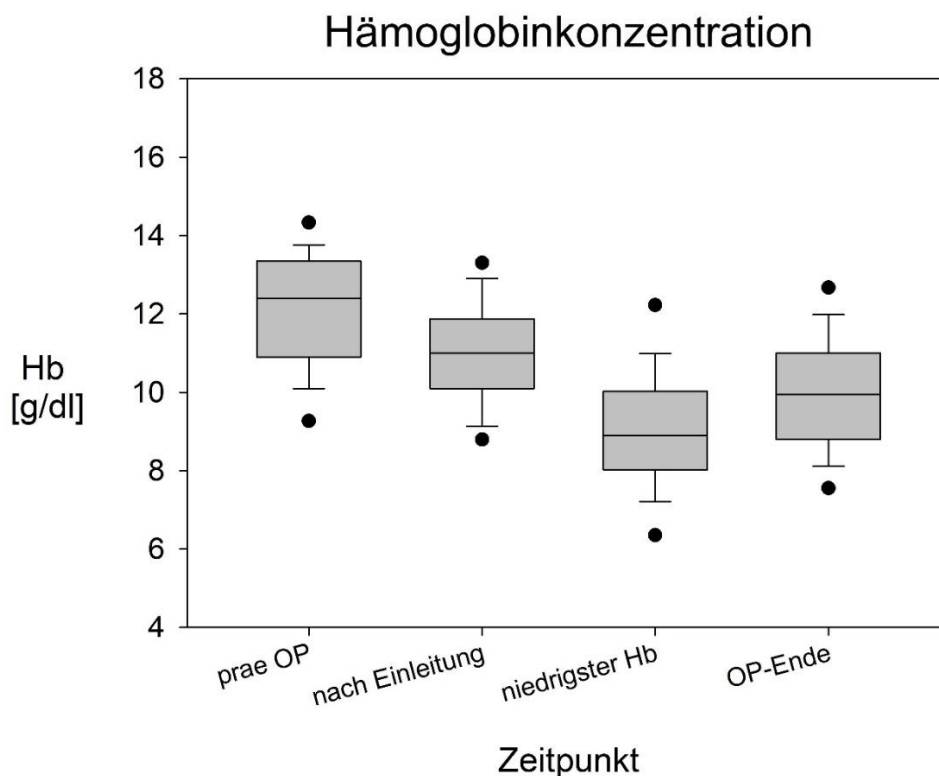
##### Hämoglobin

Der präoperative Hämoglobinwert betrug im Median 12,4 [10,9;13,4] g/dl.

Nach der Narkoseeinleitung zeigte sich in der primär abgenommenen Blutgasanalyse ein medianer Hämoglobinwert von 11 [10,1;11,9] g/dl.

Der niedrigste Hämoglobinwert während der Anästhesiezeit lag im Median bei 8,9 [8,0; 10,0] g/dl.

Zum Ende der Operationszeit zeigte sich der Hämoglobinwert im Median bei 10,0 [8,8; 11] g/dl.



**Abb. 15:** Grafik zum zeitlichen Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb) in Gramm pro Deziliter (g/dl) am Vorabend der Operation, nach Einleitung und am Operationsende. Zusätzlich fügten wir den intraoperativ niedrigsten gemessenen Hämoglobinwert ein. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

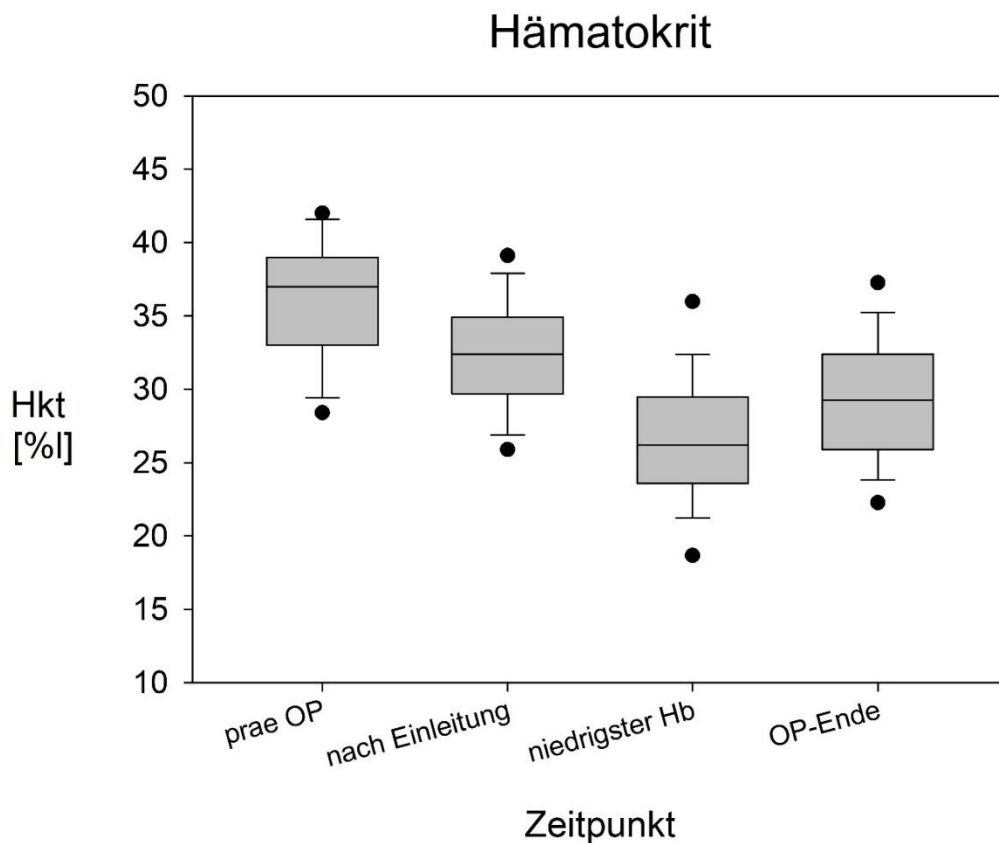
## Hämatokrit

Der präoperative Hämatokrit betrug im Median 37 [33; 39] %.

Am Ende der Narkoseeinleitung wurde ein Hämatokrit im Median von 32,4 [29,7; 34,9] % gemessen.

Der Median des am niedrigsten gemessenen Hämatokritwertes betrug 26,2 [23,6; 29,5] %.

Der am OP-Ende gemessene Hämatokrit zeigte Werte im Median von 29,3 [25,9; 32,4] %.



**Abb. 16:** Abbildung verdeutlicht den zeitlichen Verlauf des Hämatokritwertes (Hkt) gemessen in % am Vorabend der Operation, nach Einleitung und am Operationsende. Zusätzlich fügten wir den intraoperativ niedrigsten gemessenen Hämatokritwert ein. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

### 3.6.2. Blutvolumen und Plasmavolumen im zeitlichen Verlauf:

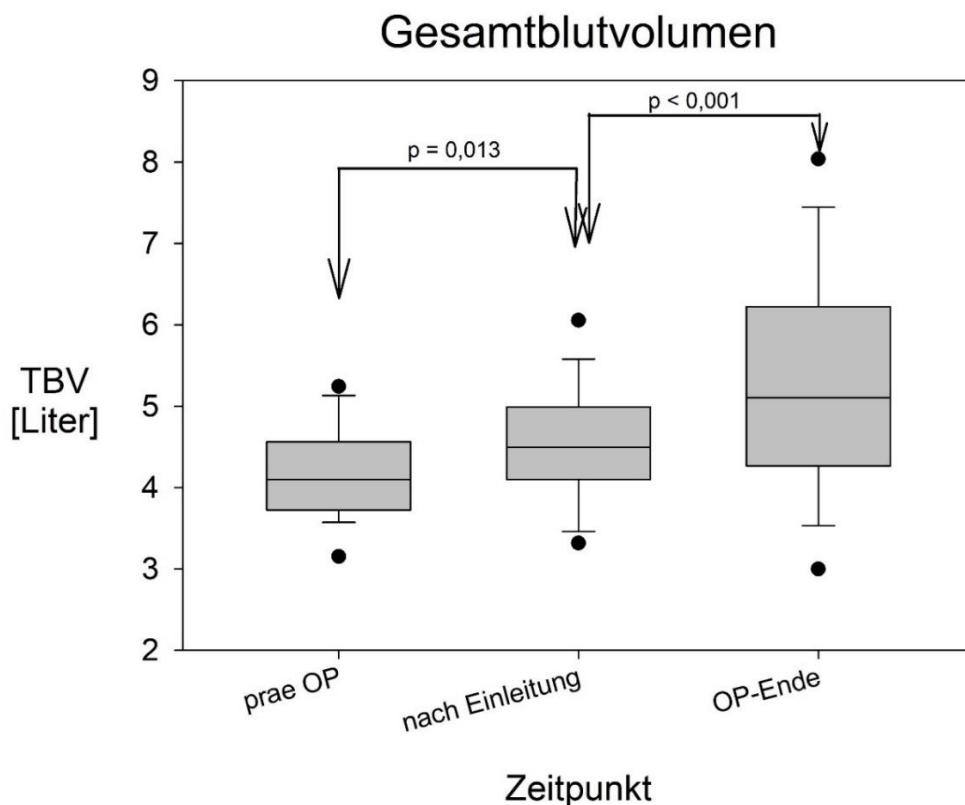
#### Blutvolumen (TBV)

Das Blutvolumen am Vorabend der Operation betrug im Median 4,1 [3,7; 4,6] l.

Nach der Narkoseeinleitung steigerte sich das Blutvolumen und zeigte einen Wert im Median von 4,5 [4,1;5] l.

Zum Ende der Operation stellte sich ein Median von 5,1 [4,3; 6,2] l heraus.

Das Blutvolumen mit der schlechtesten BGA während des Operationsverlaufes verzeichnete einen Median von 5,3 [4,4; 6,3] l.



**Abb. 17:** Abbildung zum zeitlichen Verlauf des Gesamtblutvolumens (TBV) gemessen in Litern am Vorabend der Operation, nach der Einleitung und am Operationsende. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

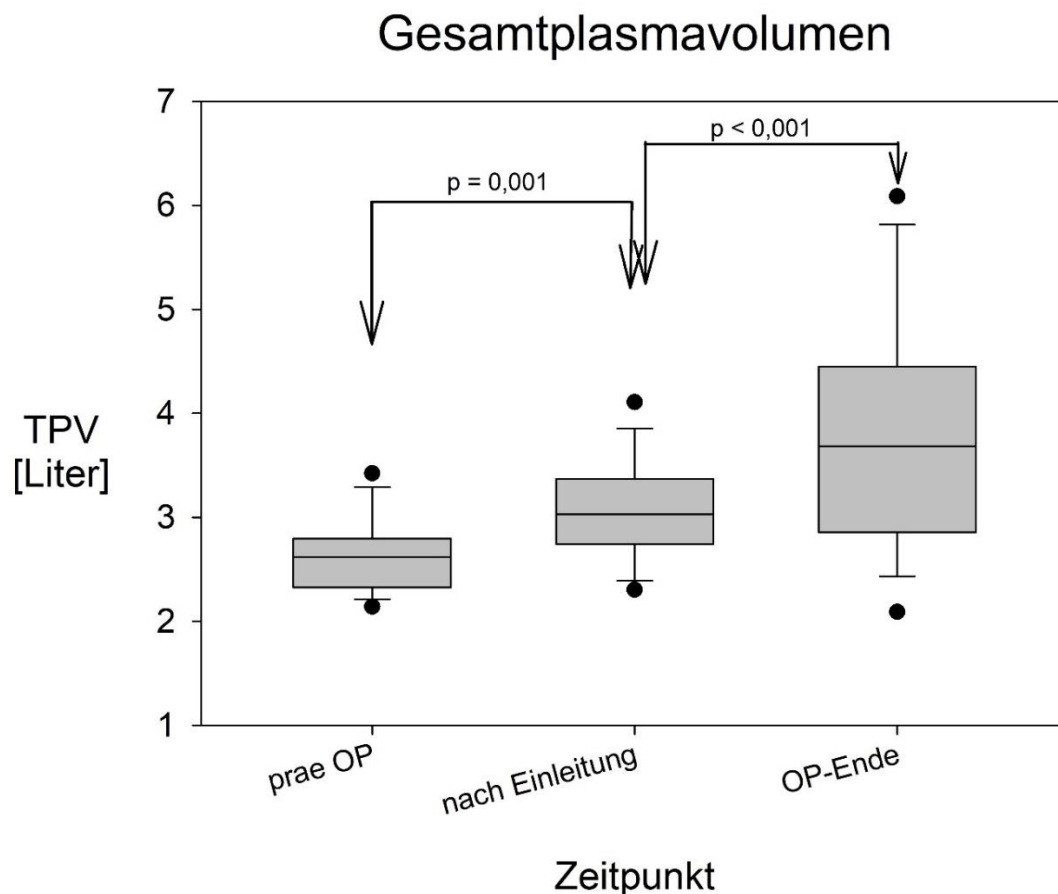
## Plasmavolumen (TPV)

Das am Vorabend der Operation gemessene Plasmavolumen betrug im Median 2,6 [2,3; 2,8] l.

Der Median nach Abschluss der Narkoseeinleitung stellte sich mit Werten von 3 [2,7; 3,4] l dar.

Das Plasmavolumen erreichte zum Operationsende einen Median von 3,7 [2,9; 4,4] l.

Das Plasmavolumen mit dem aus der schlechtesten BGA ergab einen Wert im Median von 3,8 [2,9; 4,6] l.



**Abb. 18:** Zeitlichen Verlauf des Gesamtplasmavolumens (TPV) gemessen in Litern am Vorabend der Operation, nach Einleitung und am Operationsende. Die Box Plots stellen die 5 %- und 95 %- Perzentile (Punkte), die 10 %- und 90 %- Perzentile (kurze Striche oben und unten), sowie die 25 %-, 50 %- und 75 % Perzentile (Box) dar.

### 3.7. Komplikationen

Aus unserem Patientenkollektiv fand sich bei 25 Patientinnen postoperativ ein Pleuraerguss (18,25 %). Insgesamt 7 Patientinnen erlitten eine Anastomoseninsuffizienz (5,11 %).

**Tab. 8:** Ergebniszusammenfassung über das Vorhandensein von Pleuraergüssen und der statistischen Signifikanz in Bezug auf Flüssigkeitseinfuhr und -bilanz (p= Signifikanzwert)

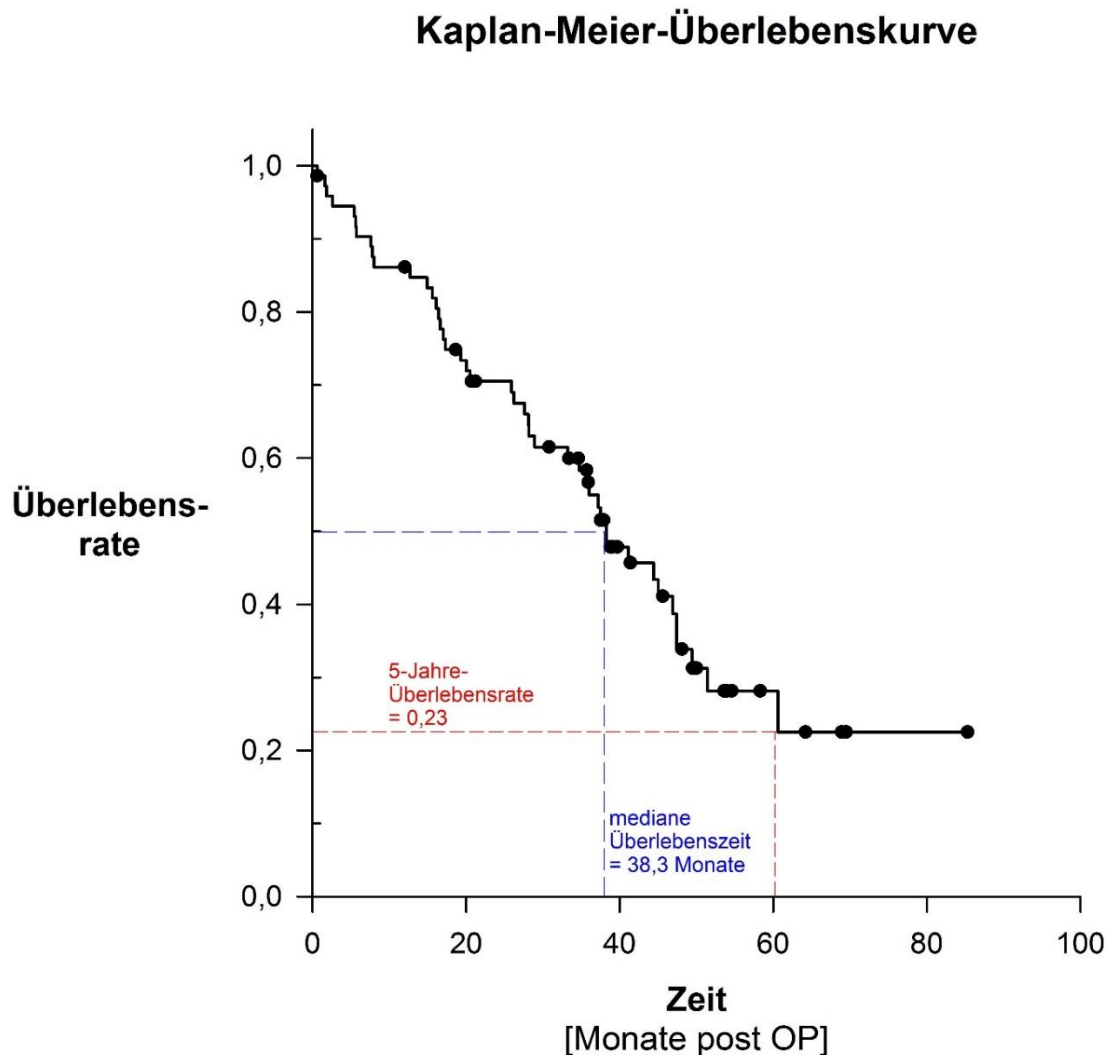
Pleuraerguss			
	nein	ja	p
Einfuhr [l]	10,3 ± 3,8	13,2 ± 3,8	= 0,004
Bilanz [l]	8,2 ± 2,9	11 ± 3,7	= 0,001
Anästhesie-Präsenz-Zeit	9,1 ± 1,7	9,9 ± 1,7	nicht signifikant

**Tab. 9:** Ergebniszusammenfassung über das Vorhandensein von Anastomoseninsuffizienzen und der statistischen Signifikanz in Bezug auf Flüssigkeitseinfuhr und -bilanz; p= Signifikanzwert, l= Liter

Anastomoseninsuffizienz			
	nein	ja	p
Einfuhr [l]	10,9 ± 3,9	14,9 ± 3,3	= 0,01
Bilanz [l]	8,8 ± 3,3	12,8 ± 2,7	= 0,003

### 3.8. Langzeitüberleben

Nach durchgeführter zytoreduktiver Chirurgie bei Ovarialkarzinom lebten zum Stichtag 23.02.2019 noch 29 Patientinnen. 44 Patientinnen waren verstorben. Daraus resultiert eine 5-Jahres-Überlebensrate von 23 % mit einer mittleren Überlebenszeit von 38,3 Monaten. Eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen größer 9,1l Bilanz und kleiner 9,1l Bilanz ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied auf die Mortalität ( $p=0,22$ ).



**Abb. 19:** Darstellung der Überlebensrate in Abhängigkeit der Monate postoperativ als Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

## 4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Forschungsarbeit wurden operative Patientinnen mit Ovarialkarzinomen retrospektiv untersucht, welche sich im Studienzeitraum einem zytoreduktiven Eingriff unterzogen hatten. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Flüssigkeitshaushalt und dem perioperativen Outcome der Patientinnen. Es zeigte sich, dass die Operationsdauer signifikant mit der Volumenbilanz korrelierte. Ebenso war eine erhöhte intraoperative Flüssigkeitszufuhr mit einer längeren Beatmungsdauer und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation assoziiert. Zudem zeigte sich volumenabhängig eine erhöhte Rate an Komplikationen wie z.B. Anastomoseninsuffizienzen und Pleuraergüssen. Gleichwohl hatte die Flüssigkeitsbilanz keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität im Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 73 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen. Innerhalb dieses Studienkollektivs überlebten 29 Patientinnen den Nachbeobachtungszeitraum, 44 Patientinnen verstarben. Andere Studien konnten ähnlich große Kollektive rekrutieren (n = 44 (Russo et al., 2018) bis n = 110 (Desale et al., 2016)), was unsere Ergebnisse grundsätzlich vergleichbar erscheinen lässt.

Im Zuge großer abdominalchirurgischer Eingriffe entwickelt sich häufig ein deutlich erhöhter intra- bzw. perioperativer Volumenbedarf. Dies ist einerseits bedingt durch das ausgedehnte chirurgische Trauma mit großer Wundfläche und einer langstreckigen Hautinzision. Zudem wird durch die Eröffnung von Gefäßen und Manipulation am Peritoneum eine Kaskade von inflammatorischen und immunmodulierenden Botenstoffen induziert (Riese et al., 2000), die im weiteren durch eine sich entwickelnde Schrankenstörung einen zusätzlichen Protein- und Flüssigkeitsverlust begünstigt (Rehm et al., 1998). Dies kann zu Hypovolämie und Elektrolytentgleisung mit direktem und indirektem Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt führen. Es kommt zur Minderperfusion des Gewebes, die sich in einer metabolischen Azidose äußert. Hierbei beeinflussen verschiedene Faktoren den Volumenstatus, u.a. das präoperative intravasale Volumen, die kardiovaskuläre Funktion, Anästhesietechnik, Operationsdauer und -technik (Grebe et al., 2006).

Um diesem Flüssigkeitsverlust entgegenzuwirken, wird intraoperativ üblicherweise Flüssigkeit und intravasales Volumen in Form verschiedener Infusionslösungen ersetzt. In Abhängigkeit der ersetzten bzw. der verabreichten Menge haben sich hier in den letzten Jahren Begriffe wie „liberales“ und „restriktives“ Management etabliert. Hintergrund dieser Terminologie ist, dass, vergleichbar dem Mangel an Volumen (Hypovolämie) mit der damit einhergehenden Kreislaufinsuffizienz, eine Überinfusion und somit Hypervolämie ebenfalls negative Auswirkungen auf das Outcome haben kann. Die (zu) großzügige intraoperative Substitution von Infusionslösungen kann postoperativ zu Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge mit Pleuraergüssen, Stauungspneumonie und in der Folge zu langdauernder postoperativer Beatmungspflichtigkeit führen. Auf der anderen Seite können Hypovolämie und Mikrozirkulationsstörungen über eine reduzierte Sauerstoffversorgung des Gewebes Wundheilungsstörungen oder auch Anastomoseninsuffizienzen begünstigen (Bennett und Cecconi, 2017; Brandstrup et al., 2003; Holte et al., 2002; Sander et al., 2020).

In unserer Studie betrug die Schnitt-Naht-Zeit im Durchschnitt 403 Minuten und liegt damit im Bereich dessen, was Russo et al. (517 Minuten) und Desale et al. (331 Minuten) für ihre jeweiligen Kollektive beschrieben (Desale et al., 2016; Russo et al., 2018). Dabei handelt es sich in beiden genannten Studien ebenfalls um Patientinnen, die sich einer zytoreduktiven Operation bei fortgeschrittenem Eierstockkrebs unterzogen haben. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die Eingriffsdauer -bei vergleichbaren Zahlen in den oben genannten Studien- signifikant mit der Flüssigkeitszufuhr und -bilanz assoziiert ist.

Eine Reihe von Autoren haben ein liberales gegenüber einem restriktiven Volumenmanagement verglichen. Ein möglicher Ansatz für ein restriktives Volumenmanagement ist ein im Vorfeld festgelegtes, definiertes Konzept einer Zielparameter orientierten Therapie. Diese Algorithmen legen das Behandlungskonzept bei Veränderungen von perioperativ erhobenen physiologischen Parametern fest und steuern den Einsatz von intravenösen Flüssigkeiten und Katecholaminen anhand vorher definierter Zielparameter. Auf diese Weise möchte man eine optimale Gewebe- und Organperfusion erreichen. Bekannt ist dieses Konzept allgemein als „goal-directed therapy“ (GDT) (Suehiro et al., 2014). In vergleichenden Studien dazu wurden Parameter

wie Mortalität, Komplikationsrate, Nierenversagen oder auch Wundinfektionen postoperativ entsprechend untersucht. Myles et al. verglichen bei größeren Bauchoperationen ein restriktives Flüssigkeitsregime gegenüber einem liberalen Vorgehen. Die Mortalität war in der liberalen Gruppe etwas geringer als in der restriktiven Gruppe. Ebenfalls zeigte sich eine geringere Rate an akutem Nierenversagen (Myles et al., 2018). Die Arbeitsgruppe um Weinberg et al. stellten eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie, gesteuert durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, einem liberalen Management (d.h. ohne Einschränkungen nach Maßgabe des behandelnden Anästhesisten) gegenüber (Weinberg et al., 2019). Hierfür wählten sie ein Patientenkollektiv, das sich einer offenen rechten Hemihepatektomie unterzog. In der Gruppe mit zielgerichteter Therapie wurde weniger intravenöse Flüssigkeit verabreicht und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war verkürzt. Bezüglich postoperativer Komplikationen oder Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen (Weinberg et al., 2019).

Die hier zitierten Studien sind sowohl untereinander und mit unserer Studie nur eingeschränkt zu vergleichen. Das von uns untersuchte Kollektiv kann aber aufgrund der verabreichten Flüssigkeitsmengen grundsätzlich als nach einem liberalen Vorgehen behandelt bezeichnet werden. Außerdem gab es keine festen, zuvor definierten Zielparameter. Unsere Ergebnisse zeigen eine deutlich höhere Flüssigkeitseinfuhr sowie eine dementsprechend stärker positive Flüssigkeitsbilanz im Zuge der Tumordebulking-Operationen, verglichen mit den zuvor zitierten Arbeiten von Myles et al. und Weinberg et al. Diese erhöhte Volumenzufuhr in unserer Studie hatte interessanterweise aber ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalität.

Zusätzlich führten in unserer Untersuchung mit dem eigentlichen Eingriff in Verbindung stehende Verfahrenserweiterungen (tiefe anteriore Rektumresektion, zirkuläre Klammernaht bei Darmanastomose, Eingriffe an der Leber oder ein zusätzlicher Oberbaucheingriff) zu einer signifikant erhöhten Flüssigkeitszufuhr. Shuang Ye et al. untersuchten perioperative Komplikationen nach Darmresektion im Zuge von Debulking-Operationen bei Ovarialkarzinom. Sie konnten zeigen, dass bei verschiedensten Formen der enteralen Resektionen (Rektumresektion, Hemikolektomie, Dünndarmteilresektion, aber auch Oberbauchoperationen) postoperativ mit einer erhöhten Morbiditätsrate von 9,2

% zu rechnen ist. Dabei betrachteten sie isoliert die Komplikationen, ohne spezifisch den Einfluss von Volumenveränderungen zu berücksichtigen. Postoperativ wurden in dieser Arbeit bei 3,5 % der Patienten Pleuraergüsse festgestellt. Anastomoseninsuffizienzen traten bei 4,2 % des gesamten Kollektivs auf (Ye et al., 2022). Eine vergleichbar gesteigerte Komplikationsrate spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, in denen Patientinnen mit einer deutlich erhöhten Flüssigkeitsbilanz vermehrt zu Pleuraergüssen und Anastomoseninsuffizienzen neigten. Dies ist möglicherweise ebenfalls ein Resultat verlängerter OP-Zeiten und konsekutiv erhöhter Flüssigkeitszufuhr neben dem zusätzlichen operativen Trauma im Zuge zusätzlicher abdominalchirurgischer Resektionen.

Auch die Volumentherapie selbst ist innerhalb der verschiedenen Studien nur eingeschränkt vergleichbar. Während bei unserer retrospektiv beobachtenden Untersuchung die Wahl der Infusionslösung (Kristalloid versus Kolloid) nach Maßgabe des betreuenden Anästhesiepersonals erfolgte, wurden in anderen Studien insgesamt mehr Kolloide sowie Albumin verwendet (Benes et al., 2010; Weinberg et al., 2019), welche einen höheren Volumeneffekt als kristalloide Lösungen haben (Obradovic et al., 2020). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurden signifikant mehr kristalloide anstatt kolloidaler Lösungen infundiert. Die Ursache dafür liegt primär in dem in unserer Klinik insgesamt restriktiveren Umgang mit kolloidalen Lösungen aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils. So kann es zur Beeinträchtigung der Blutgerinnung durch Effekte auf Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten kommen (Blanloeil et al., 2002; Grünewald und Heringlake, 2021). Ebenfalls sind negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion beschrieben, da künstliche Kolloide vorwiegend renal eliminiert werden. Es werden auch häufiger anaphylaktische Reaktionen beschrieben (Dieterich, 2001; Lewis et al., 2018). Eine Störung der Integrität der Glykokalyx (einer die Gefäßendothelien bedeckenden Schicht aus Zuckermolekülen) ist durch kolloidale und kristalloide Infusionslösungen möglich. Dabei sind die kristalloiden Vollektrolytlösungen jedoch mit weniger Nebenwirkungen assoziiert. Ebenfalls kann bei starken Blutdruckschwankungen, Überinfusion (durch Scherstress) oder auch im Gefolge eines SIRS eine Beeinträchtigung der Glykokalyx auftreten und im Weiteren zu einem ausgeprägten interstitiellen Ödem durch eine gestörte Gefäßbarrierefunktion führen (Grünewald und Heringlake, 2021). Darauf wird im weiteren Verlauf noch eingegangen.

Im Zuge einer hohen Flüssigkeitszufuhr, während zytoreduktiver Eingriffe kann es postoperativ vermehrt zu pulmonalen Komplikationen kommen. In unserer Studie ließ sich bei 18,25 % der Patientinnen postoperativ ein Pleuraerguss feststellen. Cheng et al. untersuchten den Einfluss des Gesamtflüssigkeitsvolumens für die ersten 12 Stunden bei Hepatektomien beginnend mit Operationsbeginn. In ihrer Analyse identifizierten sie sowohl die Operationsdauer, als auch das anfängliche 12-Stunden-Flüssigkeitsvolumen als einen unabhängigen Risikofaktor für die Bildung eines Pleuraergusses (Cheng et al., 2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Arbeitsgruppe um Mengmen Xu et al. Diese untersuchten in ihrer Studie ebenfalls postoperative pulmonale Komplikationen nach zytoreduktiver Chirurgie bei Ovarialkarzinom. Sie stellten bei 26,9 % der Patientinnen pulmonale Komplikationen fest, wobei ein relevanter (d.h. drainagepflichtiger) Pleuraerguss mit 22,8 % am häufigsten war. Ebenfalls konnte diese Studie zeigen, dass ein erhöhtes intraoperatives Flüssigkeitsvolumen und ein erweitertes chirurgisches Vorgehen, verbunden mit einem erhöhten chirurgischen Komplexitätsscore, vermehrt mit postoperativen Komplikationen einherging. Die Krankenhausaufenthaltsdauer verlängerte sich dadurch ebenfalls, jedoch ohne einen Effekt auf die Mortalität (Xu et al., 2022). Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie unsere Studie nahe, dass eine höhere Volumeneinfuhr sowie -bilanz (aufgrund verschiedener Einflussfaktoren wie verlängerter OP-Dauer und Eingriffserweiterungen) bei einem als liberal zu bezeichnenden Flüssigkeitsregime einen Risikofaktor für die postoperative Entwicklung von Pleuraergüssen darstellt.

Bei der Analyse der Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen traten diese in unserem Kollektiv bei 5,11 % der Patientinnen auf. Bei Ye et al. zeigte sich mit 4,2 % eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen, allerdings wurde dies nicht in Bezug zu weiteren möglichen Einflussfaktoren gesetzt (Ye et al., 2022). Grimm et al. zeigten in ihrer Studie eine Anastomoseninsuffizienzrate von 6,9 % bei Patientinnen, die sich einer Debulking- Operation bei Ovarialkarzinom unterzogen haben. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied, ob eine oder mehrere Darmresektionen durchgeführt wurden. Nur bei einer Rektosigmoidektomie lag die Rate mit 9 % etwas höher. Die Autoren hatten in ihrer Arbeit ebenfalls verschiedene einflussnehmende Faktoren wie die OP-Dauer und den Blutverlust in Bezug zur Komplikationsrate gesetzt. Die Volumeneinfuhr wurde in dieser Studie jedoch nicht

berücksichtigt. Im Ergebnis konnte kein signifikanter Einfluss der untersuchten Faktoren auf die Entwicklung von Anastomoseninsuffizienzen nachgewiesen werden (Grimm et al., 2017). In unseren ausgewerteten Daten ließen sich vergleichbare Werte für Blutverluste und OP-Zeiten feststellen wie in der Arbeit der Gruppe um Grimm et al. Die Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen zeigte sich in unserer Gruppe mit 5,11 % dabei etwas niedriger (verglichen zu 6,9 % bei Grimm et al.).

Hasselgren et al. zeigten für zytoreduktive Eingriffe bei Ovarialkarzinomen, dass bei 22 % der Frauen mit einer positiven Flüssigkeitsbilanz von >3.000 ml eine größere postoperative Komplikation auftrat. Sie bewerteten in ihrer Arbeit die Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC). Eine Komplikationsrate CDC-Grad  $\geq 3$  wurden als schwere Komplikationen angesehen. Dabei ist anzumerken, dass in dieser Studie nicht zwischen den einzelnen Komplikationen unterschieden wird, sondern eine Komplikation lediglich als ein „erforderlicher Eingriff >30 Tage postoperativ mit oder ohne Anästhesie“ definiert wird. Bei einer Flüssigkeitsbilanz von >5.000ml erhöht sich dieses Risiko noch weiter (OR 33,7 %,  $p < 0,01$ ) (Hasselgren et al., 2021).

In unserer Beobachtung wurde ein Mittelwert von  $9,1 \pm 3,4$  l für die intraoperative Flüssigkeitsbilanz ermittelt. Dieser liegt damit nochmal deutlich höher als der von Hasselgren et al. genannte Wert von 5.000 ml. Trotz der in unserer Studie deutlich höheren Volumenbilanz trat keine höhere Komplikationsrate (Pleuraerguss 18,25 %, Anastomoseninsuffizienz 5,11 %) auf. Einschränkend ist allerdings dabei anzumerken, dass wir uns nur auf zwei dieser möglichen Komplikationen fokussiert haben.

Ein weiterer Aspekt unserer Arbeit war die Frage, ob Volumenzufuhr oder Flüssigkeitsbilanz Auswirkungen auf die Gesamtbeatmungsdauer, die postoperative Beatmungsdauer oder auf einen längeren Aufenthalt auf der Intensiv- oder der Intermediate Care-Station haben. Wiedemann et al. verglichen 2006 in ihrer Arbeit zwei Flüssigkeitsmanagementstrategien bei akuten Lungenverletzungen. Dabei wurde in der konservativen (restriktiven) Patientengruppe eine verkürzte Dauer der mechanischen Beatmung festgestellt. Ein signifikanter Einfluss auf die 60-Tage-Mortalität konnte nicht dargestellt werden (National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress

Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network et al., 2006). Wang et al. untersuchten den Einfluss der Volumeneinfuhr auf die Beatmungszeit bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, die sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen. Mit steigender positiver Volumensubstitution verlängerte sich signifikant die Dauer der mechanischen Beatmung und des Intensivaufenthaltes (Wang et al., 2023). In einer Arbeit von Epstein und Peerless wurde die Dauer der Entwöhnungszeit von der mechanischen Beatmung bei kritisch kranken chirurgischen Patienten mit einem Alter über 60 Jahren in Relation zur Flüssigkeitsbilanz untersucht. Es zeigte sich, dass eine erhöhte persistierende Volumenbilanz mit einer verlängerten Beatmungsdauer einherging (Epstein und Peerless, 2006). Dies bestätigte sich auch in unserer Studie. Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Beatmungszeit und der Bilanz, wie auch der Volumeneinfuhr aufgezeigt werden.

Collins et al. bestimmten verschiedene perioperative Variablen bei zytoreduktiven Operationen von Ovarialkarzinomen und untersuchten den Einfluss dieser auf einen verlängerten Intensivaufenthalt. Dafür teilten sie die Patienten in zwei Gruppen mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation größer (n=19) und kleiner (n=37) 48 Stunden ein. In ihren Ergebnissen konnten sie eine längere Eingriffsdauer, einen erhöhten Blutverlust, eine durchgeführte Darmresektion, einen erniedrigten postoperativer Albuminspiegel und einen erhöhten Bedarf an postoperativen Blutprodukten als signifikante Einflussfaktoren für einen verlängerten Intensivaufenthalt identifizieren. Eine erhöhte intraoperative Volumeneinfuhr zeigte sich hier sogar als unabhängiger Einflussfaktor für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation (Collins et al., 2021). In unseren Daten haben wir ebenfalls Blutverlust und Eingriffszeiten in ähnlicher Weise analysiert, so dass die Studie grundsätzlich mit unserer vergleichbar ist. Unsere Daten zeigen eine deutlich höhere Volumeneinfuhr im Direktvergleich. Sowohl Volumeneinfuhr als auch die -bilanz korrelierten signifikant mit der postoperativen Beatmungsdauer, die einen Intensivaufenthalt nach sich zieht. Der oben aufgezeigte deutliche Einfluss der intraoperativen Volumeneinfuhr als unabhängiger Einflussfaktor auf einen längeren Intensivaufenthalt unterstreicht dabei unsere Ergebnisse.

Insgesamt zeigt sich in unserem Kollektiv eine hohe Flüssigkeitseinfuhr, sowie eine hohe postoperative Bilanz. Um Aufschluss über den Verbleib der hohen Infusionsmengen zu

bekommen, verfolgten wir noch einen weiteren Ansatzpunkt und bestimmten Blut- und Plasmavolumina zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Operation. Die Berechnung erfolgte anhand der geschlechtsspezifischen Formel nach Nadler et al. Diese berücksichtigt die Körpergröße, das Körpergewicht sowie das Geschlecht (Nadler et al., 1962). Das präoperative Gesamtplasmavolumen (TBV) wurde basierend auf dem Wert des totalen Blutvolumens und des gemessenen Hämatokritwertes berechnet. Diese Form der Berechnung wird von einigen Autoren als ungenau kritisiert aufgrund einer inhomogenen Verteilung der Erythrozyten im gesamten Gefäßsystem. Eine alternative Methode zur Bestimmung des Blut- und Plasmavolumens ist die Indikatorverdünnungsmethode. Dabei werden radioaktive Tracer oder Farbstoffe injiziert, die sich nur im Blut- und Plasmavolumen verteilen, den Intravasalraum aber nicht verlassen und nicht abgebaut oder ausgeschieden werden. Über die anschließende Messung der Konzentration der Stoffe aus einer peripher abgenommenen Blutprobe kann das absolute Blut- bzw. Plasmavolumen berechnet werden (Ertl et al., 2007). Aufgrund des hohen Zeit- und Personalaufwandes waren radioaktive Stoffe, obschon genauer, für unsere Studie nicht zu nutzen. Alternative Indikatorstoffe wie Indometacin ermöglichen eine repetitive Messung in kürzeren Zeitintervallen. Dies ist jedoch ebenfalls sehr aufwendig. Außerdem legt auch diese Methode eine homogene Verteilung der Erythrozyten für ihre Berechnung zugrunde (Bassett und Talbot, 1968; Orth et al., 2001). Unsere Bestimmung des absoluten Blut- und Plasmavolumens basiert auf der für alle Werte gleich angewandten Berechnung nach Nadler et al. (Nadler et al., 1962). Somit sind die zu verschiedenen Zeitpunkten der Operationsphase kalkulierten Werte untereinander vergleichbar, so dass Verschiebungen von Blut- und Plasmavolumen valide zu detektieren und zu interpretieren sind.

Der totale Hämoglobinwert (THb) wird als Indikator benutzt, um das Blutvolumen zu bestimmen. Dies geschieht unter der Annahme, dass das Hämoglobin intravasal verbleibt. Jedoch kann der genaue Blutverlust bei abdominalchirurgischen Eingriffen nicht direkt gemessen werden und wird anhand des erkennbaren Blutverlustes geschätzt. Diese Schätzung ist oft ungenau (Meiser et al., 2001). Ebenfalls wurden intraoperative Blutverluste durch Gabe von Blutprodukten wie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrat, sowie Gefrorenen Frischplasmen ausgeglichen, die bei der

Volumeneinfuhr als normales Volumen berechnet wurden. Dies sollte bei der Interpretation der vorliegenden Daten berücksichtigt werden.

In unserer Untersuchung verglichen wir das Blut- und Plasmavolumen der Patientinnen im zeitlichen Verlauf der Operation. Dafür wurden der präoperative Hämoglobinwert und Hämatokrit im Labor bestimmt und alle weiteren Parameter anhand der Blutgasanalyse ermittelt und entsprechend berechnet. Ebenso betrachteten wir die Entwicklung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes in den gleichen Zeitfenstern. Es zeigte sich ein ansteigender Verlauf über die Operationszeit von Blut- und Plasmavolumen. Hämoglobin- und Hämatokritwert fielen über die Dauer hin ab.

Pathophysiologisch können zwei Phänomene die von uns erhobenen Daten erklären: zum einen eine Diffusion des Plasmawassers aus dem Gefäßsystem in das Gewebe (als „*capillary leakage*“ bezeichnet) und zum anderen eine Vasodilatation im Bereich der Mikrozirkulation. In den Kapillarwänden findet ein Austausch zwischen Plasma und Interstitium statt. Für eine konstante Konzentration des intravasalen Blutvolumens sind der kolloidosmotische und hydrostatische Druck entscheidende Faktoren. Die endoluminale Glykokalyx sowie die interendothelialen Zellverbindungen beeinflussen zusätzlich die Integrität der Kapillarwand (Komarova und Malik, 2010; Stein und Scalea, 2012). Die Ausschüttung von direkt vasoaktiven und zytotoxischen Stoffen während eines operativen Eingriffs vermindert diese Barrierefunktion mit zunehmender Operationszeit und machen sie für Makromoleküle passierbar (Vink und Duling, 1996).

Die daraus resultierende erhöhte Gefäßpermeabilität hat einen Verlust proteinreicher Flüssigkeit in das Interstitium zur Folge. Auf diese Weise führt die inflammatorische Kaskade zum „*capillary leakage*“ (Siddall et al., 2017; Siddall und Radhakrishnan, 2019). Klaschik et al. konnten zeigen, dass es bei Tumordebülking-Operationen im Zuge der Aktivierung einer inflammatorischen Kaskade zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL6/ IL8) kommt, die ein solches Kapillarleck begünstigen und damit Auswirkungen auf die Hämodynamik haben (Klaschik et al., 2019). Die Invasivität des chirurgischen Eingriffs steht in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß der Inflammationsreaktion. Dies konnte ebenfalls in einer Studie von Nakagoe et al. nachgewiesen werden, in der eine Minilaparotomie bei Kolonkarzinom einer konventionellen Laparotomie gegenübergestellt wurde. Die Entzündungsmarker IL-

6 und CRP waren beim offenen chirurgischen Vorgehen signifikant erhöht (Nakagoe et al., 2003). Die Arbeitsgruppe um Steppan et al. untersuchten die Konzentration von IL-6 prä- und postoperativ bei Patienten, die sich einer größeren abdominalchirurgischen Operationen unterzogen. Die präoperativen Werte wurden gesunden Probanden gegenübergestellt und die postoperativen den Werten von septischen Patienten. Der signifikante Anstieg von IL-6 geht mit einer inflammatorische Reaktion einher, die zu einer Beeinträchtigung der Glykokalyx führt und damit das Vorhandensein eines Kapillarlecksyndroms bestätigt (Norberg et al., 2016). Diese Aussagen der angeführten Studien unterstreichen die Annahme einer erhöhten Gefäßwandpermeabilität während Tumordebulking-Operationen in unseren Ergebnissen. Sowohl die systemische Inflammationsreaktion als auch die lange Operationsdauer in Kombination mit hoch invasiver zytoreduktiver Chirurgie sind einflussnehmende Faktoren und begünstigen ein Kapillarleck.

In unserem Kollektiv nahm, bei einer durchschnittlichen Gesamtbilanz von 9,1 l, das Blutvolumen (TBV) von präoperativ zum Operationsende hin kontinuierlich zu - wenn auch insgesamt gesehen nur um einen Liter. Ein ähnlicher Verlauf ließ sich auch für das Plasmavolumen (TPV) beobachten. Hier betrug der Anstieg insgesamt 1,1 l.

Rehm et al. hat in seiner Studie 1998 erstmals den zusätzlichen Proteinverlust bei Patientinnen mit Eierstockkrebs (Gruppe I gutartig, Gruppe II maligne) untersucht, der nicht durch chirurgische Blutungen verursacht wurde. Hierbei verglich er das Plasmavolumen durch die Indometacin-Verdünnungstechnik prä- und postoperativ. Er kam zu dem Ergebnis, dass beim malignem Ovarialkarzinom sowohl das TBV als auch das TPV erniedrigt waren. Dies ist ein Hinweis auf den deutlich erhöhten Volumenbedarf bei malignen Ovarialkarzinomen mit einem erhöhten intraoperativen Proteinshift (Rehm et al., 1998).

Eine Arbeitsgruppe um Lee et al. untersuchte Veränderungen des Plasmavolumens vor und nach größeren Bauchoperationen unter einer durch die Schlagvolumenvarianz (SVV) gesteuerten Flüssigkeitstherapie. Eine Gruppe erhielt Volumen nach der Vorgabe, die SVV kleiner als 13 % zu halten, in der anderen Gruppe wurde die individuelle SVV zu Beginn der Operation über den gesamten Verlauf konstant gehalten. In den Ergebnissen beider Gruppen konnte eine Steigerung des Plasmavolumens zum Ende der Operation

hin nachgewiesen werden (Lee et al., 2020). In unserer Studie zeigten sich präoperativ vergleichbare Werte, jedoch postoperativ noch einmal deutlich höhere Werte für das TBV. Eine Erklärung könnte das in unserem Kollektiv durchgeführte unlimitierte („liberale“) Infusionsregime sein, wohingegen in der Arbeit von Lee et al. die Infusionsmenge durch feste Vorgaben beeinflusst und damit (mutmaßlich) auch limitiert wurde. Zusätzlich wurden in unserer Arbeit Blutverluste durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Plasmaprodukten ausgeglichen, worauf es bei Lee et al. keine Hinweise gibt.

Hämoglobin und Hämatokritwerte sanken im zeitlichen Verlauf der Operation von präoperativ zum Operationsende hin insgesamt ab. Der intraoperativ niedrigste gemessene Hämoglobin- und Hämatokritwert dokumentiert die Blutverluste. Durch die Gabe von Blutprodukten erklärt sich auf der einen Seite der leichte Anstieg zum Operationsende hin, jedoch insgesamt (verglichen mit den präoperativen Werten) sinkt er. Diese Tatsache lässt sich durch die hohe Volumenzufuhr erklären.

Bezüglich der Langzeitmortalität der Patientinnen mit einem high-grade Ovarialkarzinom beeinflussenden Faktoren ist bislang wenig bekannt. Hoppenot et al. versuchten in ihrer Meta-Analyse, nicht-klinische Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Mortalität in diesem Patientenkollektiv haben könnten. Es konnte jedoch kein derartiger Parameter identifiziert werden, der eine valide Aussage über die Langzeitmortalität machen kann (Hoppenot et al., 2018). Zu vergleichbaren Studienergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um Clarke et al. Auch hier konnten keine Prädiktoren für das Langzeitüberleben von Patientinnen mit hochgradigem serösen Eierstockkrebs eruiert werden (Clarke et al., 2019). Wir untersuchten den Einfluss der Volumenbilanz auf die Langzeit-Mortalität nach Tumordebulking- Operationen bei Ovarialkarzinom. In unseren Daten konnte jedoch ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Volumenbilanz und der Sterblichkeitsrate festgestellt werden. Die weiter oben genannten Arbeiten von Myles et al. und Weinberg et al. konnten ebenfalls keinen solchen Zusammenhang aufzeigen. Jedoch sei darauf verwiesen, dass es sich dort um Patienten mit großen abdominellen allgemein chirurgischen Eingriffen handelte und auf die 30-Tage-Mortalität fokussiert wurde.

Zusammenfassend deuten unsere Daten darauf hin, dass ein liberales Flüssigkeitsregime negative Auswirkungen auf das Outcome nach zytoreduktiver Chirurgie bei

Ovarialkarzinom hat. Dies zeigt sich in Form von Pleuraergüssen, Anastomoseninsuffizienzen, verlängerter Beatmungspflichtigkeit und einem daraus resultierenden verlängerten Aufenthalt auf Intensivstationen. Ein zielgerichtetes Infusionsregime, gesteuert durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, eröffnet Möglichkeiten, differenzierter auf die hämodynamische Situation des Patienten einzugehen und die negativen Folgen zu minimieren (Davies und Wilson, 2004). Das setzt die Verfügbarkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, dessen Handhabung und korrekte Interpretation mit entsprechenden Konsequenzen der Therapie voraus, die nicht in allen Kliniken vorhanden sind, jedoch wünschenswert wären (Tote und Grounds, 2006).

Limitationen:

Bei der Bewertung unserer Ergebnisse sollten folgende Limitationen Berücksichtigung finden:

In unserer Studie lag die Volumentherapie in der Hand des betreuenden Anästhesisten, d. h. es gab es kein festes Infusionsregime und auch kein Protokoll im Sinne einer zielparameter-orientierten Therapie. Auch wurde auf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (Pulskonturanalyse, zentralvenöse Sättigung, Herzzeitvolumen etc.) verzichtet. Unsere Daten wurden retrospektiv erhoben, dementsprechend kommen Limitationen dieser Studienform zum Tragen, wie z.B. eingeschränkte Dokumentationsqualität und Datenbasis.

Daneben können folgende Aspekte jedoch als Stärken herausgestellt werden:

In unserer Arbeit konnten wir auf ein etwas größeres Patientinnenkollektiv im Vergleich zu einigen anderen Arbeiten zugreifen. Zusätzlich bemühten wir uns um eine ganzheitlichere Betrachtung einschließlich der intraoperativen Messung von TBV und TPV. Dies wurde in dieser Art kaum in anderen Studien durchgeführt. Ebenfalls gibt es kaum Studien, die das Langzeitüberleben der Patientinnen nach zytoreduktiver Chirurgie bei Ovarialkarzinomen dem intraoperativen Volumenstatus gegenübergestellt haben.

Wie stets gilt, dass unsere Ergebnisse anhand weiterer Untersuchungen reevaluiert werden sollten, um die Übertragbarkeit zu verbessern.

## 5. Zusammenfassung

Weltweit erkranken jährlich 295.400 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Aufgrund der häufig erst späten Erstdiagnose in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium (FIGO IIb- IV) ist die Prognose insgesamt immer noch schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland beträgt lediglich 41 %, nach 10 Jahren leben nur noch 32 % der Frauen. Die Therapie nach Erstdiagnose besteht in einer hoch invasiven zytoreduktiven Chirurgie des Ovarialkarzinoms, die teilweise mit neoadjuvanter, aber immer in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie durchgeführt wird. Ziel dieser Operationen ist eine vollständige Resektion aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen. Dies ist der wichtigste Faktor für das Gesamtüberleben und damit die Prognose der Frauen. Auffällig bei dieser Art der Tumordebülking- Operationen ist ein ausgeprägter Volumenbedarf, der postoperativ mit Konsequenzen u.a. in Form von verlängerter Beatmungsdauer oder Komplikationen verbunden ist. Das Ziel unserer Arbeit bestand darin, Zusammenhänge zwischen der Volumeneinfuhr und -bilanz und dem perioperativen Outcome der Patientinnen zu untersuchen. Hierfür gab es intraoperativ keine festen Vorgaben für das Infusionsregime. Zusätzlich untersuchten wir den Einfluss der Volumenbilanz auf die Mortalität. Aus diesem Grund führten wir eine retrospektive Studie bei 73 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten epithelialen Ovarialkarzinom durch. Bei diesem Kollektiv wurde im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2015 eine Tumordebülking- Operation durchgeführt. Unsere Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der hohen Volumeneinfuhr von im Mittel 11,2 l, sowie der Volumenbilanz von 9,1 l. Ebenso korrelierten Einfuhr und Bilanz mit einer verlängerten postoperativen Beatmungszeit und einem verlängerten Aufenthalt auf Intermediate Care und Intensivstationen signifikant. Wir versuchten die intraoperativen Faktoren weiter aufzuschlüsseln und stellten die einzelnen abdominalchirurgischen Resektionen der Volumeneinfuhr und -bilanz gegenüber. Hier zeigte sich ebenfalls für jeden einzelnen Eingriff ein signifikanter Zusammenhang zum Volumen. Die einzige Ausnahme stellten die Eingriffe mit einem zirkulären Klammergerät am Gastrointestinaltrakt dar. Hier konnte mit  $p= 0,08$  kein signifikanter Zusammenhang zur Flüssigkeitsbilanz hergestellt werden. Weiterhin stellten wir Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienz und postoperativ

entwickelte Pleuraergüsse dem Volumenbedarf und der Bilanz gegenüber. Hier zeigte sich in Bezug auf andere Studien, dass trotz insgesamt deutlich höherer Volumeneinfuhr und -bilanz in unserer Studie, keine höheren Komplikationsraten festgestellt werden konnten. Auf Grundlage der intraoperativen Veränderungen des Plasma- und Blutvolumens konnten wir in Zusammenschau mit anderen Studien das Vorhandensein eines Kapillarlecks als wahrscheinlichste Ursache annehmen. Diese Aussage stützen wir auf die Feststellung, dass Blut- und Plasmavolumen bei hohem Volumenbedarf am Operationsende nur moderat angestiegen sind. Dementsprechend muss sich ein Großteil des Infusionsvolumens im Extrazellulärraum verteilt haben. Als letzten Faktor untersuchten wir den Einfluss der Volumenbilanz in unserer Arbeit mit der Mortalität und konnten für das Langzeitüberleben nach 5 Jahren keinen signifikanten Zusammenhang feststellen.

Aufgrund der heterogenen Studienkonzepte, die zum Thema Flüssigkeitshaushalt und Flüssigkeitsbilanz bei Tumordebülking- Operationen des Ovarialkarzinoms zum Einsatz kommen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf andere Arbeiten eingeschränkt.

Wie in der Arbeitsgruppe um Pauline Wimberger 2007 schon bereits festgestellt wurde, ist der wichtigste Bestandteil der Therapie eines Ovarialkarzinomes die vollständige Resektion des Tumors und damit maßgeblich für die Prognose. Dafür sind erfahrene Zentren häufig besser geeignet und weisen bessere Ergebnisse auf (Wimberger et al., 2007). Aufgrund der hohen Invasivität dieser Operationen ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich und stellt das anästhesiologische Team vor große Herausforderungen (Vanacker, 2009). Mit den Empfehlungen der Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Gesellschaft wurden Leitlinien für die perioperative Versorgung für gynäkologisch/ onkologische Patienten geschaffen (Nelson et al., 2019). Es ist weiterhin wichtig in kommenden Studien für diese spezielle Operation den Nutzen der einzelnen Komponenten eines erweiterten hämodynamischen Monitorings zu untersuchen und das damit verbundene Infusionsregime zu optimieren. Diese Ergebnisse sollten an spezialisierten Zentren etabliert werden und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Operateuren und Anästhesisten für ein verbesserten Outcome der Patientinnen genutzt werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Neuerkrankungen (links) und Sterbefälle (rechts) an bösartigen Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane, .....	8
Abb. 2: Darstellung der Beziehung zwischen Morbidität und Hypo-, Normo- und Hypervolämie nach Bellamy MC et al. ....	15
Abb. 3: Flussdiagramm zur Darstellung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und deren Outcome unterteilt in Überlebende und Verstorbene im Nachbeobachtungszeitraum. ....	27
Abb. 4: Dieses Histogramm zeigt graphisch die Flüssigkeitsbilanz aller Patientinnen ...	31
Abb. 5: Darstellung der Flüssigkeitseinfuhr in Abhängigkeit davon, ob eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt wurde .....	33
Abb. 6: Darstellung der Flüssigkeitseinfuhr bei Anwendung eines zirkulären Klammernahtgerätes am Gastrointestinaltrakt .....	34
Abb. 7: Gegenüberstellung der Flüssigkeitseinfuhr bei zusätzlichen Eingriffen an der Leber.....	35
Abb. 8: Graphische Darstellung der unterschiedlichen Flüssigkeitseinfuhr bei Durchführung eines Oberbaucheingriffes.....	36
Abb. 9: Grafik zur Flüssigkeitsbilanz in Litern in Abhängigkeit zur Anästhesiezeit in Stunden (h) .....	38
Abb. 10: Beatmungsdauer in Stunden (h) in Abhängigkeit zur Flüssigkeitsbilanz in Litern (l).....	39
Abb. 11: Gegenüberstellung der Flüssigkeitsbilanz bei Durchführung einer tiefen anterioren Rektumresektion .....	40
Abb. 12: Gegenüberstellung der Flüssigkeitsbilanz bei Anwendung eines zirkulären Klammernahtgerätes im Gastrointestinaltrakt .....	41

Abb. 13: Abbildung zeigt die Flüssigkeitsbilanz in Abhängigkeit der Durchführung eines Eingriffes an der Leber.....	42
Abb. 14: Graphik veranschaulicht die differente Flüssigkeitsbilanz bei zusätzlicher Durchführung eines Oberbaucheingriffes.....	43
Abb. 15: Grafik zum zeitlichen Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Hb).....	44
Abb. 16: Abbildung verdeutlicht den zeitlichen Verlauf des Hämatokritwertes (Hkt) .....	45
Abb. 17: Abbildung zum zeitlichen Verlauf des Gesamtblutvolumens (TBV) .....	46
Abb. 18: Zeitlichen Verlauf des Gesamtplasmavolumens (TPV).....	47
Abb. 19: Darstellung der Überlebensrate in Abhängigkeit der Monate postoperativ als Kaplan-Meyer-Überlebenskurve.....	49

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: BMI-Klassifikation gemäß der WHO. ....	20
Tab. 2: Ergebniszusammenfassung der Anästhesie- und Operationszeiten;.....	28
Tab. 3: Ergebniszusammenfassung der intraoperativen Katecholamindosierungen.....	29
Tab. 4: Ergebniszusammenfassung der Anzahl von verwendeten Blutprodukten .....	29
Tab. 5: Ergebniszusammenfassung der Menge an verwendeten Infusionen Flüssigkeitsausfuhr .....	30
Tab. 6: Ergebniszusammenfassung der statistisch signifikanten Korrelationen der Volumeneinfuhr .....	32
Tab. 7: Ergebniszusammenfassung der statistisch signifikanten Korrelationen der Flüssigkeitsbilanz .....	37
Tab. 8: Ergebniszusammenfassung über das Vorhandensein von Pleuraergüssen .....	48
Tab. 9: Ergebniszusammenfassung über das Vorhandensein von Anastomoseninsuffizienzen .....	48

## 8. Literaturverzeichnis

Bassett HFM, Talbot JS. Blood-volume changes following operations. *BJS Br. J. Surg.* 1968; 55: 570–575

Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit. Care.* 2010; 14: R118

Bennett VA, Cecconi M. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. *Indian J. Anaesth.* 2017; 61: 614–621

Blanloeil Y, Trossaërt M, Rigal JC, Rozec B. [Effects of plasma substitutes on hemostasis]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2002; 21: 648–667

Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. *Ann. Surg.* 2003; 238: 641–648

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2018; 68: 394–424

Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkol.* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 5]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00761-018-0507-8>

Cheng X, Wu J, Sun P, Song Z, Zheng Q. Initial 12-h operative fluid volume is an independent risk factor for pleural effusion after hepatectomy. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2016; 36: 859–864

Clarke CL, Kushi LH, Chubak J, Pawloski PA, Bulkley JE, Epstein MM, Burnett-Hartman AN, Powell B, Pearce CL, Spencer Feigelson H. Predictors of Long-Term Survival among High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019; 28: 996–999

Collins A, Spooner S, Horne J, Chainrai M, Runau F, Bourne T, Moss EL, Davies Q, Chattopadhyay S, Bharathan R. Peri-operative Variables Associated With Prolonged Intensive Care Stay Following Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer. *Anticancer Res. International Institute of Anticancer Research*, 2021; 41: 3059–3065

Davies SJ, Wilson RJT. Preoperative optimization of the high-risk surgical patient. *BJA Br. J. Anaesth.* 2004; 93: 121–128

Desale MG, Tanner EJ, Sinno AK, Angarita AA, Fader AN, Stone RL, Levinson KL, Bristow RE, Roche KL. Perioperative fluid status and surgical outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2016;

Dieterich H-J. Kolloide in der Intensivmedizin. *Anaesthesist.* 2001; 50: 54–68

Epstein CD, Peerless JR. Weaning Readiness and Fluid Balance in Older Critically Ill Surgical Patients. *Am. J. Crit. Care.* 2006; 15: 54–64

Ertl AC, Diedrich A, Raj SR. Techniques Used for the Determination of Blood Volume. *Am. J. Med. Sci. Elsevier*, 2007; 334: 32–36

Funcke S, Sander M, Goepfert MS, Groesdonk H, Heringlake M, Hirsch J, Kluge S, Krenn C, Maggiorini M, Meybohm P, Salzwedel C, Saugel B, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S, Reuter DA, for the ICU-CardioMan Investigators. Practice of hemodynamic monitoring and management in German, Austrian, and Swiss intensive care units: the multicenter cross-sectional ICU-CardioMan Study. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6: 49

Futier E, Constantin J-M, Petit A, Chanques G, Kwiatkowski F, Flamein R, Slim K, Sapin V, Jaber S, Bazin J-E. Conservative vs Restrictive Individualized Goal-Directed Fluid Replacement Strategy in Major Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Arch. Surg.* 2010; 145: 1193–1200

Grebe D, Sander M, Heymann C von, Carl M, Spies CD. Flüssigkeitsmanagement - Pathophysiologische Grundlagen sowie intra- und perioperatives Monitoring. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 2006; 41: 392–399

Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, Meier B, Brunkhorst V, Hinrichs J, Kurzeder C, Heitz F, Kahl A, Traut A, Groeben HT, Walz M, du Bois A. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146: 498–503

Grünewald M, Heringlake M. Substanzen zur Flüssigkeitstherapie und Outcome – ein Update. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* Georg Thieme Verlag KG, 2021; 56: 261–275

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 5500–5500

Hasselgren E, Hertzberg D, Camderman T, Björne H, Salehi S. Perioperative fluid balance and major postoperative complications in surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161: 402–407

Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 622–632

Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* 2018; 148: 204–212

Jarisch A. Kreislauffragen. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* © Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1928; 54: 1211–1213

Kanzow M, van Mackelenbergh M, Maass N, Bauerschlag D. Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms. *Onkol.* 2018; 24: 343–356

Klaschik S, Gehlen J, Neumann C, Keyver-Paik M-D, Soehle M, Frede S, Velten M, Hoefft A, Hilbert T. Network of Mediators for Vascular Inflammation and Leakage Is Dysbalanced during Cytoreductive Surgery for Late-Stage Ovarian Cancer. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 1–9

Komarova Y, Malik AB. Regulation of Endothelial Permeability via Paracellular and Transcellular Transport Pathways. *Annu. Rev. Physiol. Annual Reviews*, 2010; 72: 463–493

Lee Y-H, Jang H-W, Park C-H, An S-M, Lee E-K, Choi B-M, Noh G-J. Changes in plasma volume before and after major abdominal surgery following stroke volume variation-guided fluid therapy: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2020; 86: 507–517

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8: CD000567

Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehoul J. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75: 1021–1027

Meiser A, Casagrande O, Skipka G, Laubenthal H. [Quantification of blood loss. How precise is visual estimation and what does its accuracy depend on?]. *Anaesthesist.* 2001; 50: 13–20

Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2263–2274

Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery.* 1962; 51: 224–232

Nakagoe T, Tsuji T, Sawai T, Sugawara K, Inokuchi N, Kamihira S, Arisawa K. Minilaparotomy May Be Independently Associated with Reduction in Inflammatory Responses after Resection for Colorectal Cancer. *Eur. Surg. Res.* 2003; 35: 477–485

National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT,

Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2564–2575

Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, Gillis C, Elias K, Wijk L, Huang J, Nygren J, Ljungqvist O, Ramirez PT, Dowdy SC. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. *Int. J. Gynecol. Cancer [Internet]. BMJ Specialist Journals*, 2019 [cited 2024 Mar 27]; 29 Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/29/4/651>

Norberg Å, Rooyackers O, Segersvärd R, Wernerman J. Leakage of albumin in major abdominal surgery. *Crit. Care.* 2016; 20: 113

Obradovic M, Kurz A, Kabon B, Roth G, Kimberger O, Zotti O, Bayoumi A, Reiterer C, Stiff A, Fleischmann E. The effect of intraoperative goal-directed crystalloid versus colloid administration on perioperative inflammatory markers - a substudy of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20: 210

Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43: 690–709

Orth VH, Rehm M, Haller M, Thiel M, Finsterer U. Die Messung des Blutvolumens - aktueller Stand. *Anaesthesist.* 2001; 50: 562–568

Perel A, Habicher M, Sander M. Bench-to-bedside review: Functional hemodynamics during surgery - should it be used for all high-risk cases? *Crit. Care.* 2013; 17: 203

Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, Springer-Verlag GmbH. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.* 2019:

Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H, Akbulut C, Finsterer U. Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 39–46

Riese J, Schoolmann S, Beyer A, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W. Production of IL-6 and MCP-1 by the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock Augusta Ga.* 2000; 14: 91–94

Russo A, Aceto P, Grieco DL, Anzellotti GM, Perilli V, Costantini B, Romanò B, Scambia G, Sollazzi L, Antonelli M. Goal-directed hemodynamic management in patients undergoing primary debulking gynaecological surgery: A matched-controlled precision medicine study. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151: 299–305

Sander M, Schneck E, Habicher M. Management of perioperative volume therapy - monitoring and pitfalls. *Korean J. Anesthesiol.* 2020; 73: 103–113

Schmalfeldt B, Burges A. Ovarialkarzinom. *Gynäkol.* 2013; 46: 255–266

Sehouli J, Biebl M, Armbrust R. Operative Therapie des frühen und fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Onkol.* 2019; 25: 123–130

Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017; 92: 37–46

Siddall E, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: a cytokine and catecholamine storm? *Kidney Int. Elsevier*, 2019; 95: 1009–1011

Stein DM, Scalea TM. Capillary Leak Syndrome in Trauma: What is it and What are the Consequences? *Adv. Surg.* 2012; 46: 237–253

Suehiro K, Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Guiding Goal-Directed Therapy. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2014; 4: 360–375

Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen M (Monty) G. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann. Surg.* 2016; 263: 502–510

Tote SP, Grounds RM. Performing perioperative optimization of the high-risk surgical patient. *BJA Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 4–11

Vanacker B. Anaesthetic issues in women undergoing gynaecological cytoreductive surgery. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2009; 22: 362

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953

Vink H, Duling BR. Identification of Distinct Luminal Domains for Macromolecules, Erythrocytes, and Leukocytes Within Mammalian Capillaries. *Circ. Res. American Heart Association*, 1996; 79: 581–589

Wagner U, Reuß A. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“: Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL. *Forum (Genova)*. 2019; 34: 413–415

Wang Z, Du X, Dong J. Impact of Various Fluid Volumes on Mechanical Ventilation Time, Hospitalization Duration, and Hospitalization Cost in Postoperative Patients with Left Ventricular Diastolic Dysfunction Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J. Multidiscip. Healthc. Dove Medical Press*, 2023; 16: 3873–3885

Weinberg L, Mackley L, Ho A, Mcguigan S, Ianno D, Yii M, Banting J, Muralidharan V, Tan CO, Nikfarjam M, Christophi C. Impact of a goal directed fluid therapy algorithm on postoperative morbidity in patients undergoing open right hepatectomy: a single centre retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19: 135

Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet. Elsevier*, 2015; 385: S11

Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 69–74

Xu M, Zhang W, Gao C, Zhou Y, Xie Y. Postoperative pulmonary complications and outcomes in cytoreductive surgery for ovarian cancer: a propensity-matched analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022; 22: 120

Ye S, Wang Y, Chen L, Wu X, Yang H, Xiang L. The surgical outcomes and perioperative complications of bowel resection as part of debulking surgery of advanced ovarian cancer patients. *BMC Surg.* 2022; 22: 81

Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290: 839–842

## 9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Martin Söhle für die Überlassung des vorliegenden Themas, für eine sehr persönliche und intensive Betreuung, für fachlichen Rat und konstruktive Gespräche. Dies ermöglichte mir die Erstellung meiner Dissertation, die für mich eine persönliche und lehrreiche Herausforderung war.

Ich danke den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin für die wertvolle und hilfreiche Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Der größte Dank gilt jedoch meinem Mann im Besonderen und meiner Familie, die mich stets über Jahre immer wieder motiviert, unterstützt und begleitet hat und mir immer wieder Rückhalt gegeben hat.