

**Analyse der hämodynamischen Reaktion auf die
hypertherme intraoperative Chemoperfusion
Eine deskriptive Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Theresa Tesch

aus Magdeburg

2025

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Gembruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.12.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie und Freundin gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Intraoperative Hämodynamik	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Messung	9
1.1.3 Interpretation	10
1.2 HIPEC	11
1.2.1 Definition	11
1.2.2 Indikation	11
1.2.3 Durchführung	12
1.2.4 Wirkmechanismus	13
1.2.5 Risiken und Nebenwirkungen	13
1.3 Hämodynamik unter HIPEC	14
1.3.1 Aktueller Wissensstand	14
1.3.2 Vorabveröffentlichung	14
1.3.3 Erwartungen und Fragestellungen	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Allgemeines	17
2.2 Patientenkollektiv	18
2.3 Operationsablauf	20
2.4 Monitoring	23
2.5 Parameter	25
2.6 Messzeitpunkte	27
2.7 Statistik	28
3. Ergebnisse	33
3.1 Deskriptive Statistik, Induktive Statistik, Interferenzstatistik	33
3.1.1 Allgemeines	33
3.1.2 Vitalparameter	35
3.1.3 Erweitertes Monitoring	39
3.1.4 Volumentherapie	44

3.1.5	Temperatur	45
3.1.6	Respiration	49
3.1.7	Intraabdominaler Druck	52
3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4.	Diskussion	57
4.1	Erwartungen und Fragestellungen	57
4.2	Korrelationen	67
4.3	Friedman-Test und Bonferroni-Korrektur	68
4.4	Limitierungen	69
4.5	Schlussfolgerungen	71
5.	Zusammenfassung	72
6.	Abbildungsverzeichnis	73
7.	Tabellenverzeichnis	74
8.	Literaturverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
HIPEC	Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie
IQR	interquartile range, Deutsch: Interquartilsabstand
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
WSACS	World Society of the Abdominal Compartment Syndrome

1. Einleitung

„It is up to the anesthesiologist to foresee, prevent, recognize, and control any changes that represent a risk to the patient.“

Pretto et al., 2010

zu Deutsch: „Es obliegt dem Anästhesisten alle Änderungen, die ein Risiko für den Patienten darstellen, vorherzusehen, abzuwenden, zu erkennen und zu kontrollieren.“

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie auf den menschlichen Körper. Die Änderungen der Physiologie aufgrund einer solchen Behandlung sind für die behandelnden Anästhesistinnen/ Anästhesisten anspruchsvoll und sollen deshalb systematisch in dieser Arbeit vorgestellt und analysiert werden.

Die Aufrechterhaltung des physiologischen Grundzustandes einer Patientin/ eines Patienten ist das oberste Ziel einer Anästhesistin/ eines Anästhesisten. Ein solcher Zustand wird auch Homöostase genannt. Die Physiologie des menschlichen Körpers ist jedoch komplex und die Aufrechterhaltung der Homöostase mitunter eine Herausforderung. In diesem Zusammenhang ist die Hämodynamik ein wichtiges und spezielles System. Diese muss, vor allem während einer invasiven Maßnahme wie etwa einer Operation, gut beobachtet, analysiert und gegebenenfalls korrigiert werden.

1.1 Intraoperative Hämodynamik

1.1.1 Definition

Die Hämodynamik beschreibt das Strömungsverhalten des Blutes. Sie leitet sich her vom griechischen „háĩma“, was so viel wie „Blut“ bedeutet und dem spätlateinischen „dynamice“ oder auch dem griechischem „dynamiké“, das als „dynamisch“ übersetzt wird (Bibliographisches Institut, 2018).

Hämodynamik ist demnach ein Wort für die Bewegung oder auch das Verhalten des Blutes, welches in einem Organismus zirkuliert oder einfach gesagt strömt.

Das Strömungsverhalten des Blutes wird durch viele Faktoren beeinflusst. Darunter fallen zum Beispiel der Blutdruck, das Blutvolumen, die Zusammensetzung und die Flussgeschwindigkeit des Blutes sowie der Zustand der Blutgefäße.

Ziel der Anästhesistinnen/ Anästhesisten ist es, intraoperativ eine optimale Blutversorgung aller Organe herzustellen. Das Blut transportiert lebenswichtige Bestandteile, wie zum Beispiel Gerinnungsfaktoren, Zellen des Immunsystems oder rote Blutkörperchen, welche für den Sauerstofftransport unerlässlich sind.

1.1.2 Messung

Um die Hämodynamik beurteilen und die Homöostase aufrecht erhalten zu können, ist es unerlässlich, den hämodynamischen Status der Patientin/ des Patienten zeitnah und engmaschig zu erheben. Dies geschieht durch Messung verschiedener Parameter in und an Patientinnen/ Patienten und unter Zuhilfenahme mathematisch-technischer Entwicklungen. Auch die klinische Erfahrung und das gesammelte Wissen des Anästhesieteams sind nicht unerheblich, vor allem im Falle einer Fehlfunktion oder eines Ausfalls der Messinstrumente.

Es sind viele verschiedene Möglichkeiten zur Statuserhebung einer Patientin/ eines Patienten während einer Operation bekannt. Es können nicht-invasive und invasive Messmethoden unterschieden werden.

Nicht-invasive Messmethoden sind zum Beispiel die oszillometrische Blutdruckmessung, der Pulsoxymeter-Fingerclip, das transdermale Thermometer oder Elektrokardiogramm.

Invasivitäten umfassen unter anderem die Blutdruckmessung direkt im Gefäß, einen Blasenkatheter oder zentralvenösen Katheter.

Die verschiedenen Systeme des Körpers, welche allesamt in Verbindung miteinander stehen und in Summe die Physiologie des Menschen ausmachen, umfassen beispielsweise die in dieser Arbeit näher untersuchte Hämodynamik und Körpertemperatur. Weitere Systeme sind der Volumenstatus, wie auch die Atmung oder etwa die Biochemie des Blutes, die mit dem Ziel der Homöostase untersucht und reguliert werden müssen. Weiterführendes zu den in dieser Arbeit genutzten Messinstrumenten findet sich im Kapitel „Material und Methoden“.

1.1.3 Interpretation

Die Interpretation und adäquate Reaktion auf die gewonnenen Messergebnisse ist die Hauptaufgabe des Anästhesieteams. Die gemessenen Parameter sollten dabei der Physiologie der Patientin/ des Patienten entsprechend und den speziellen Herausforderungen der Operation angepasst werden.

Bezüglich der Hämodynamik bedeutet dies zum Beispiel den Blutdruck nicht zu stark abfallen oder ansteigen zu lassen. Beide Abweichungen bergen hohe Risiken für die Patientin/ den Patienten.

So würde exemplarisch ein zu niedriger Blutdruck über zu lange Zeit eine Unterversorgung des Körpers mit Blut und somit Sauerstoff bedeuten, was zum Absterben von Gewebe, zum Beispiel Gehirnzellen, führen könnte.

Ein zu hoher Blutdruck über zu lange Zeit wäre nicht nur eine starke Belastung der Gefäße mit der eventuellen Folge von Platzen an Schwachstellen im Gefäßsystem und daraus resultierenden Blutungen, sondern stellt auch eine enorme Belastung des Herzens dar, welche in Herzschwäche oder einem Herzinfarkt enden könnte.

Auf diese Weise verhält es sich mit vielen Parametern der verschiedenen Systeme, die während einer Operation gemessen werden. Ein Mehr an Messungen entspricht dabei meist einem Gewinn an Informationen, welche zur Sicherung der Homöostase beitragen.

Deshalb ist die stetige und kritische Beobachtung und korrekte Interpretation der Messergebnisse essenziell für die Sicherheit und das Überleben des operierten Menschen.

1.2 HIPEC

1.2.1 Definition

HIPEC ist eine Abkürzung und steht für „Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie“ (González-Moreno, 2006). Gemeint ist hiermit das Einbringen erwärmter Chemotherapielösung in die Bauchhöhle. Dieser Applikationsweg ist jedoch keine Neuheit, sondern wurde bereits vor 1980, damals ohne Chemotherapeutika, erprobt (Spratt et al., 1980). Seitdem wurde die Idee der HIPEC in der Medizingeschichte wiederkehrend untersucht, analysiert und klinisch erforscht (Bakrin et al., 2014; Dahl et al., 1999; Maggiori und Elias, 2010; Markman, 1986). Das Ziel einer HIPEC ist es, so viel Tumorgewebe wie möglich in direkten Kontakt mit einem Chemotherapeutikum zu bringen und das gesunde Gewebe zu schonen. Die Effizienz liegt dabei unter anderem in der zum Teil stark erhöhten Konzentration des Medikaments im Vergleich zur Konzentration im Blut, dem konventionellen Applikationsweg (Helm, 2009). Wenn der mit bloßem Auge zu sehende Tumor so umfangreich wie möglich entfernt wurde, bleibt oftmals nur noch ein mikroskopisch zu erkennender Tumorrest übrig. Dieser soll mithilfe der HIPEC unschädlich gemacht werden, was am erfolgreichsten im direkten Anschluss an eine tumorreduzierende Operation geschieht (Cascales-Campos et al., 2015; Roviello et al., 2015; Ye et al., 2014).

1.2.2 Indikation

Eine Indikation beschreibt die medizinische Notwendigkeit aufgrund derer eine Maßnahme durchgeführt wird. Die Indikation zum Einsatz einer HIPEC bedeutet, dass eine solche Chemotherapiebehandlung für die Heilung oder das verlängerte Überleben des Menschen von Vorteil ist. Die Einschätzung dieses Vorteils beruht auf dem Wissensstand zur Wirksamkeit einer HIPEC aufgrund von Forschung und Erfahrungswerten. In Deutschland gibt es diesbezüglich von den Fachgesellschaften formulierte Handlungsempfehlungen, Leitlinien genannt.

Für Dickdarmkarzinome mit Bauchfellmetastasen beispielsweise ist die Wirksamkeit und der Nutzen einer HIPEC derart untersucht, dass für diese Tumorart unter gewissen Voraussetzungen eine zytoreduktive Operation mit HIPEC laut Leitlinie des AWMF

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zum Kolonkarzinom in Deutschland durchgeführt werden kann (AWMF, 2019).

In der Fachliteratur wird die zytoreduktive Operation mit HIPEC bei Kolonkarzinom mit Bauchfellmetastasen sogar als Standard betitelt und in anderen Ländern ist dies bereits die Standardtherapie für andere Tumorarten mit Bauchfellmetastasen (z.B. Mesotheliome und Pseudomyxome) (Al-Shammaa et al., 2008; Das et al. 2023; Elias et al., 2014, Raspe et al., 2012).

Eine zytoreduktive Operation mit direkt angeschlossener HIPEC wird in der Leitlinie des AWMF zu malignen Ovarialtumoren nicht empfohlen, wobei Studien einen positiven Effekt der HIPEC auf die Gesamtüberlebensrate bei epithelalem Eierstockkrebs belegen (AWMF, 2022; Huo et al., 2015; Hotouras et al., 2016). Zum aktuellen Zeitpunkt werden die Ergebnisse neuer Studien abgewartet, wodurch sich eine Änderung der Leitlinie und damit ein Ansteigen der Indikation zur HIPEC ergeben könnte. Dies ist bei der Häufigkeit von Eierstockkrebs in Deutschland von relevanter Bedeutung. Im Jahr 2020 wurden 7.180 Neuerkrankungen festgestellt und allgemein machen Eierstockkarzinome etwa ein Drittel der Krebsdiagnosen der weiblichen Genitalien aus (Robert Koch-Institut 2020). Die Indikation zur HIPEC-Behandlung der in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen wurde im Rahmen einer Studie und aufgrund definierter Kriterien durch eine Gruppe verschiedener Fachärztinnen und Fachärzten für jede Patientin individuell gestellt (Zivanovic et al., 2014). Details hierzu finden sich im Kapitel „Material und Methoden“.

1.2.3 Durchführung

Es gibt sehr viele verschiedene Arten eine HIPEC durchzuführen (Bijelic et al., 2007; Chan et al., 2012; Königsrainer und Beckert, 2012; Glockzin et al., 2009; Yurttas et al., 2018). Eine einheitliche, standardisierte Applikation ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht etabliert und wäre vermutlich auch nicht sinnvoll. Aufgrund der verschiedenen Indikationen, wie beispielsweise unterschiedliche Tumorarten, können zum Beispiel abweichende Chemotherapeutika notwendig sein, welche eine individuelle Anpassung der HIPEC fordern.

Auch variiert beispielsweise die Länge des Verbleibens der Chemotherapielösung im Bauchraum. Die Zeitspanne beträgt dabei meist zwischen 30 – 120 min. Ebenfalls

unterscheiden sich die Temperatur der erwärmten Lösung, diese reicht überwiegend von 40 °C bis 43 °C, sowie die Dosierung des Chemotherapeutikums.

Ein weiterer Faktor bei der Durchführung einer HIPEC ist die Wahl zwischen einer offenen oder geschlossenen Anwendung, bei welcher die Bauchhöhle während der Verweilzeit der Chemotherapie im Abdomen entweder offen bleibt oder verschlossen wird.

Die Art der in dieser Arbeit durchgeführten HIPEC wird im Kapitel „Material und Methoden“ erläutert.

1.2.4 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der HIPEC ist lediglich teilweise erforscht.

Es existieren bislang nur wenig Kenntnisse zur vollständigen Wirkweise der erwärmten Chemotherapielösung. Fest steht jedoch, dass die Hyperthermie, also die erhöhte Temperatur des Chemotherapeutikums, zu positiven Effekten führt.

Sie besitzt nachgewiesenermaßen einen direkten zellzerstörenden Effekt, erhöht die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums und führt zu einem durch das Immunsystem vermittelten Angriff auf die Tumorzellen (Dahl et al., 1999; El-Kareh und Secomb, 2004; Jacquet et al., 1998; Landon et al., 2013; Los et al., 1994; Pelz et al., 2013; Piché et al., 2011).

1.2.5 Risiken und Nebenwirkungen

Die Risiken und Nebenwirkungen einer HIPEC sind noch unbefriedigend erforscht.

Anästhesiologische Risiken bezüglich einer intraoperativen HIPEC, wie sie bereits in der Fachliteratur angemerkt wurden, umfassen beispielsweise Störungen der Hämodynamik, Hyper- und Hypothermie, Gerinnungsprobleme, Herzrhythmusstörungen, Beatmungsprobleme, akutes Leber- und/ oder Nierenversagen, metabolische Entgleisungen, Elektrolytverschiebungen, neurologische Probleme sowie Multiorganversagen (Armstrong et al., 2006; Ceelen et al., 2008; Das et al., 2023; Thix et al., 2009; Webb et al., 2013; Zivanovic et al., 2014).

1.3 Hämodynamik unter HIPEC

1.3.1 Aktueller Wissensstand

In der Publikationsplattform „PubMed“ betrug die Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen bis zum 31.12.2023 1005 mit „HIPEC“ im Titel. Zum Thema „HIPEC bei Ovarialkrebs“ waren es 156 Arbeiten (mit den Worten „HIPEC“ und „ovarian cancer“ im Titel), zum Thema „Anästhesie unter HIPEC“ 203 Veröffentlichungen (es wurde im Fließtext nach den Worten „HIPEC“ und „anesthesiology“ gesucht) und zu „Anästhesie unter HIPEC bei Ovarialkarzinom“ fanden sich nur 24 Veröffentlichungen (gesucht wurde nach „HIPEC“, „ovarian cancer“ und „anesthesiology“ im Fließtext) (National Center for Biotechnology Information, 2024).

Dies scheint für den Fachfremden möglicherweise eine hohe Anzahl an Arbeiten zu sein, doch aufgrund der unterschiedlichen Studienansätze und Durchführungen gestaltet sich der Vergleich der Ergebnisse und das Übertragen in die klinische Praxis oft schwierig.

Trotz der historisch weit zurückreichenden Idee der HIPEC und den über die Jahrzehnte wiederkehrenden klinischen Einsätzen, fehlten lange Zeit verlässliche Untersuchungen zu diesem Thema. Vor allem ein umfangreiches, detailliertes Wissen bezüglich der anästhesiologischen Risiken einer HIPEC und das vollständige Verstehen des Wirkmechanismus fehlen bis zum heutigen Tage. Aus diesem Grunde ist weitere Forschung hierzu nötig.

Vor allem die anästhesiologischen Risiken, die eine HIPEC birgt, sind aufgrund der Datenlage zu dieser Thematik lediglich grob abschätzbar. Dies ist ein Faktor, der die klinische Anwendung erschwert, denn Unwissenheit bedeutet hierbei Risiko für die Patientinnen und Patienten.

1.3.2 Vorabveröffentlichung

Ein Teil der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten wurde bereits vor Vervollständigung dieser Dissertation veröffentlicht. Aufgrund des hohen anästhesiologischen Interesses und der steigenden Relevanz der Thematik für

Anästhesieteams sowie Chirurgieteams erschien eine Vorabveröffentlichung des Temperaturverlaufs (Abramian et al., 2016).

1.3.3 Erwartungen und Fragestellungen

Diese Arbeit hat das Ziel, weitere anästhesiologische Erkenntnisse über das Verhalten des Körpers während einer HIPEC zu gewinnen. Dazu wurden im Vorfeld der Behandlungen Vermutungen geäußert, Erwartungen formuliert und Fragen gestellt, welche diese Arbeit beantworten soll.

Der Fokus lag dabei auf vier speziellen Themen.

1. Hämodynamik: Wie stabil ist die Patientin?

Bezüglich des Kreislaufes wurde angenommen, dass dieser während einer zytoreduktiven Operation mit anschließender HIPEC bei Ovarial-Karzinom-Rezidiven stabil bleibt (Coccolini et al., 2016; Raue et al., 2009). Eine Erhöhung der Herzfrequenz sowie des Herzzeitvolumens, ein Absinken des peripheren Widerstandes und eine Erhöhung des zentralvenösen Drucks waren jedoch zu erwarten, da dies in anderen Studien zum Einsatz von Hyperthermie während Operationen beobachtet wurde (Kanakoudis et al., 1996, Mavroudis et al., 2015; Reis et al., 2020; Schmidt et al., 2008).

2. Respiration: Wie muss die Beatmung der Patientin verändert werden?

Zum Thema der Respiration wurde vermutet, dass diese während der HIPEC angepasst werden muss. Dies würde unter anderem eine Erhöhung der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens bedeuten.

Befürchtet wurde ein durch die HIPEC steigender Druck auf das Zwerchfell, welches den Thorax begrenzt und somit für die Atmung wichtig ist. Es wurde aufgrund von bisherigen Forschungsergebnissen gemutmaßt, dass eine eventuelle intraabdominale Druckerhöhung durch die Masse, das Volumen der Chemotherapielösung und das geschlossene Verfahren, eine Kompression des Thoraxes bedingen könnte. Auf diese Weise würde die Beatmung erschwert, was eine Erhöhung der inspiratorischen und

endexpiratorischen Beatmungsdrücke nötig machen würde (Balakrishnan und Survesan, 2018; Reis et al., 2020; Thong et al., 2017).

3. Temperatur: Wie wirkt sich die Hyperthermie auf die Patientin aus?

Erwartet wurde aufgrund von bisherigen Forschungsergebnissen, dass die erwärmte Chemotherapielösung eine Erhöhung der Körperkerntemperatur zur Folge hat (Kajdi et al., 2014; Kamal et al., 2013; Kim et al., 2021). Es bestand diesbezüglich die Frage, ob dies zum Beispiel ein Sinken des peripheren Gefäßwiderstandes und nachfolgend einen relevanten Blutdruckabfall mit Destabilisierung des Kreislaufes nach sich zieht.

4. Intraabdominaler Druck: Wie wirkt sich der Druck auf die Patientin aus?

Es wurde im Vorfeld dieser Arbeit angenommen, dass durch das geschlossene Verfahren, die Geschwindigkeit der Spülung und das Gewicht der Chemotherapielösung eine möglicherweise kritische Druckerhöhung im Bauchraum, wie bereits in der Literatur beschrieben, stattfinden könnte (Schluermann et al., 2016). Dies würde sich nicht nur wie oben erwähnt auf die Beatmung auswirken, sondern würde auch die Kompression des Herzens und damit eine verminderte Leistung bedeuten. Durch den daraus möglicherweise resultierenden erniedrigten Blutdruck könnte es als Reaktion einen Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes geben. Zusätzlich könnte der Rückfluss venösen Blutes zum Herzen beeinträchtigt werden, was ebenfalls einen erniedrigten Blutdruck bedingen könnte. Zusammen könnte dies alles zu einer Minderdurchblutung von Organen und im schlimmsten Fall zu einem sogenannten „abdominalen Kompartmentsyndrom“ führen. Dieses ist definiert als eine nachfolgende Organschädigung aufgrund eines anhaltenden Drucks im Abdomen von mehr als 20 mmHg (Neumann, 2009; WSACS, 2021).

Die Antworten auf diese vier Fragen finden sich nach Erläuterung von Material und Methoden dieser Arbeit und der Beschreibung der Ergebnisse der statistischen Analyse im Kapitel „Diskussion“.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Es wurden Daten zu verschiedenen Parametern während zytoreduktiver Operationen mit anschließender HIPEC von Oktober 2011 bis Januar 2013 gesammelt und in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet. Die bereits erhobenen Daten wurden der Autorin freundlicherweise durch die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Aufgrund der anonymen, retrospektiven Auswertung der Daten war keine Beratung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn erforderlich. Die Bestätigung hierfür ist unter der laufenden Nummer 367/17 der Ethik-Kommission zu finden.

2.2 Patientenkollektiv

Bei den in dieser Arbeit mit HIPEC behandelten und beobachteten Patientinnen handelt es sich um Patientinnen aus der Abteilung für Frauenheilkunde und Gynäkologische Onkologie des Universitätsklinikums Bonn. Diese wurden während ihrer Operation durch erfahrenes ärztliches und pflegerisches Personal der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn anästhesiologisch betreut. Die Patientinnen stammen aus der "HIPEC ROC I Studie", welche die maximal tolerierbare Dosis von Cisplatin als HIPEC-Medikament und die Sicherheit, Toleranz und Pharmakokinetik der HIPEC erforschte (Zivanovic et al., 2014). Insgesamt wurden 13 Patientinnen für diese Studie beobachtet, wobei eine HIPEC postoperativ auf der Intensivstation durchgeführt wurde und aus diesem Grunde lediglich Daten von 12 Patientinnen für vorliegende Arbeit untersucht worden.

Da die in dieser Arbeit analysierten Patientinnen aus der "HIPEC ROC I Studie" stammen, galten die in dieser Studie etablierten Einschluss- und Ausschlusskriterien für die vorliegende Arbeit (Zivanovic et al., 2014).

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden von operativem, anästhesiologischem und intensivmedizinischem Personal gemeinsam erarbeitet. Sie sind umfangreich und gewissenhaft gewählt worden.

Einschlusskriterien waren unter anderem:

- $18 \leq \text{Alter in Jahren} \leq 70$
- 1. Rezidiv eines platinsensitiven epithelialen ovariellen Karzinoms
- diagnostiziert ≥ 6 Monate nach 1. Wahl platinbasierender Chemotherapie
- vor Operation mit HIPEC keine Operation oder Chemotherapie des Rezidivs
- adäquat produzierendes Knochenmark
- intakte Gerinnung
- intakte Nierenfunktion
- intakte Leberfunktion
- informierte, unterschriebene Einwilligung

Ausschlusskriterien waren unter anderem:

- bekannte Platinallergie
- bereits bestehende Neuropathie > 1. Grades
- vorbestehend nötige parenterale Ernährung und Hydratation
- parenteral antibiotisch zu behandelnde aktive Infektion
- klinisch signifikante kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, metabolische oder gastrointestinale Erkrankungen
- andere ernsthaft einschränkende Erkrankungen
- generelle Kontraindikationen für Operation und intravenöse Chemotherapie

2.3 Operationsablauf

Der Operationsablauf in der oben erwähnten Studie zur Zytoreduktion mit anschließender HIPEC von Zivanovic et al. (2014) gestaltete sich folgendermaßen: Nach standardmäßiger Einleitung der Patientinnen in allgemeiner, balancierter Anästhesie erhielten diese intravenöse Antiemetika sowie ein Kortikosteroid 30 Minuten vor Beginn der HIPEC.

Es wurde eine explorative Laparotomie mit Einschätzung des zu resezierenden Ausmaßes durchgeführt. Es folgte das zytoreduktive Operieren, bis kein makroskopischer Tumorrest oder nur noch ein nicht-resektabler Tumorrest übrig war. Anschließend wurden perkutane Einfluss- und Ausflusskatheter eingebracht und diese mit dem Perfusionssystem, ThermoChem™ HT-1000, verbunden.

Das Abdomen wurde verschlossen. Es wurde eine Kochsalzlösung von 3 Litern auf 41 – 43 °C erhitzt, welche durch das Abdomen zirkulierte und anschließend Cisplatin dazu gegeben. Die Dauer der HIPEC betrug 90 Minuten. Nach Beendigung der HIPEC wurde das Perfusat abgelassen, das Abdomen wieder eröffnet und die Bauchhöhle mit 3 Litern Kochsalz gespült. Es folgten das Beenden der Operation, das Zunähen, Ausleiten und Transport auf die Intensivstation.

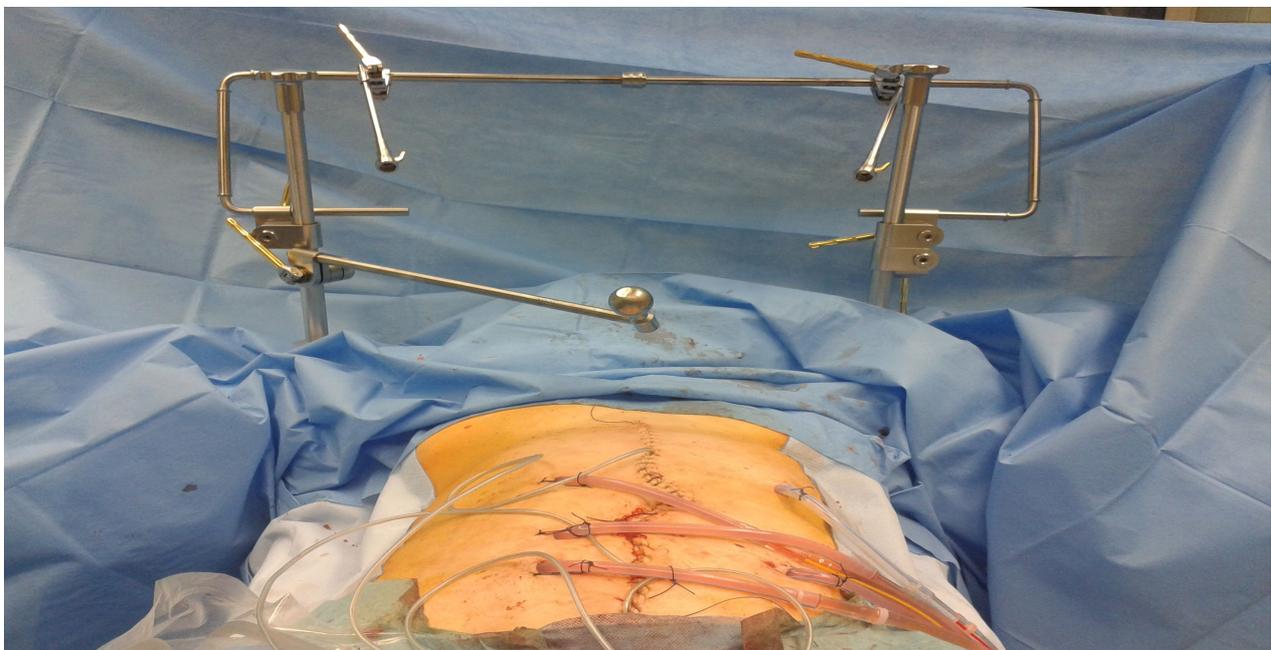


Abb. 1: Verschlossenes Abdomen mit perkutanen Einfluss- und Ausflusskathetern für die HIPEC Quelle: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Bonn



Abb. 2: Das HIPEC System ThermoChem™ HT-1000 verbunden mit einer Patientin während einer zytoreduktiven Operation mit HIPEC Quelle: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Bonn



Abb. 3: ThermoChem™ HT-1000 System für die HIPEC Quelle: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Bonn

2.4 Monitoring

Es wurden die in der Anästhesiologie etablierten Techniken zum Messen der zahlreichen Parameter angewendet. Die Werte wurden, je nach Parameter und sofern im klinischen Geschehen möglich, in einem 5-bis-15-Minuten-Rhythmus dokumentiert.

Das instrumentale Überwachen der Patientinnen, Monitoring genannt, und die Invasivitäten umfassten dabei:

Nicht-invasiv:

- Thermometer für die Temperaturmessung an der Stirn
- Fingerclip Pulsoxymeter zur nichtinvasiven Messung der Sauerstoffsättigung
- Fingerclip Pulsoxymeter zur nichtinvasiven Messung der Herzfrequenz
- Oberarmmanschette zur nichtinvasiven Messung des Blutdrucks
- Elektrokardiogramm zur Überwachung der elektrischen Herzaktivität
- Bispektralindex zur Einschätzung der Narkosetiefe
- Relaxometer zur Messung der Muskelrelaxation

Invasiv:

- Endotrachealtubus und Beatmungsgerät mit Kapnometrie
- Temperatursonde im Ösophagus
- gastrale Sonde zur kontinuierlichen Messung des intraabdominalen Drucks
- transurethrischer Dauerkatheter zur Messung der Urinmenge und der Temperatur
- zentralvenöser Katheter (bevorzugt in der Vena jugularis interna) zur Volumen- und Kreislauftherapie, Medikamentengabe sowie Blutgasanalyse, Labordiagnostik, Messung des zentralvenösen Drucks, Verabreichung der Thermodilutionsboli
- PiCCO-Katheter (möglichst in der Arteria femoralis): Thermodilutions- und Pulskonturanalyse, Temperaturmessung, invasive Puls- und Blutdruckmessung, Blutgasanalyse
- periphere Venenzugänge zur Volumetherapie und Medikamentengabe

Das in dieser Arbeit verwendete PiCCO-Monitoring ist seit vielen Jahren bekannt und mittlerweile Standard für viele risikoreiche Operationen sowie in der Intensivmedizin (Monnet und Teboul, 2017; Oren-Grinberg, 2010). Es erlaubt ein über die Standardparameter hinaus reichendes Monitoring und beruht auf komplexen mathematischen Herleitungen und Algorithmen (Hoeft et al., 2008; Sakka et al., 2012). Deswegen soll in dieser Arbeit nur grob auf den technischen Aspekt dieses Monitorings eingegangen werden.

Das PiCCO-Messverfahren beruht auf zwei Bestandteilen: Die transpulmonale Thermodilution und die arterielle Pulsconturanalyse.

Bei der transpulmonalen Thermodilution wird ein Indikator, z.B. 15 ml kalte Kochsalzlösung als Bolus, über einen zentralen Venenkatheter gegeben. Nach Passage des rechten Herzens, des kleinen Kreislaufes und anschließend des linken Herzens erreicht der Indikator den PiCCO-Katheter, zumeist in der Arteria femoralis platziert. Dort angekommen errechnet das System die hämodynamischen Parameter mithilfe eines zugrundeliegenden Algorithmus. Dies dient der Messung statischer Werte und vor allem der Kalibrierung der Pulsconturanalyse und wird, um Fehlwerte zu vermeiden, mehrfach, meist dreimalig, in kurzen Zeitabständen durchgeführt.

Die arterielle Pulsconturanalyse kann aufgrund der Kalibrierung kontinuierlich Werte liefern und somit stetig aktuelle Informationen zur Hämodynamik geben. Hierbei wird die Form der Pulsdruckkurve im arteriellen Gefäß mathematisch analysiert.

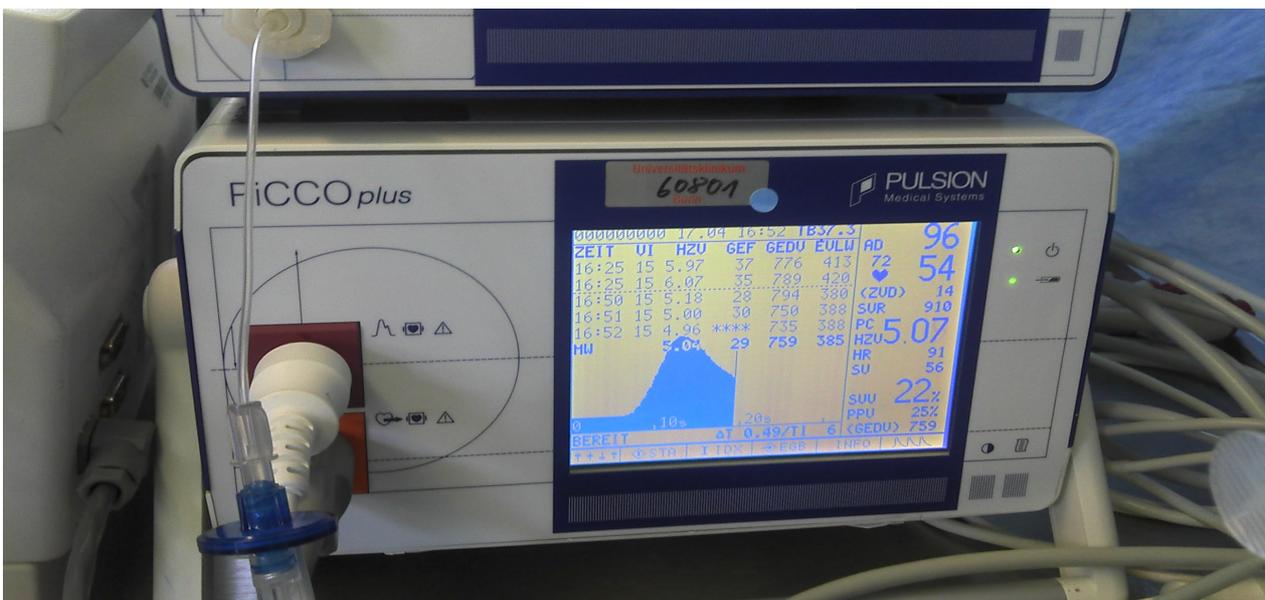


Abb. 4: PiCCOplus-Modul mit Wertanzeige Quelle: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Bonn

2.5 Parameter

Gemessen wurden allgemeine und spezielle Vitalparameter. Der Fokus lag vor allem auf hämodynamischen Parametern und der Körpertemperatur.

Unter einem vollständigen Monitoring der Vitalparameter versteht sich die Messung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung, der Atemfrequenz und der Körpertemperatur.

Die speziellen hämodynamischen Parameter wurden durch ein erweitertes Monitoring mithilfe des PiCCO-Systems gemessen und errechnet. Hierunter fallen unter anderem die Pulsdruck-Variation, die Schlagvolumen-Variation, der systemisch vaskuläre Widerstand, das Herzzeitvolumen, die globale Auswurfraction, das globale enddiastolische Volumen und das extravaskuläre Lungenwasser.

Die respiratorischen Parameter umfassen außer der Atemfrequenz das expiratorische Kohlendioxid, die inspiratorische Sauerstoffraction, den inspiratorischen Druck, den positiven endexpiratorischen Druck, den expiratorischen Isoflurananteil, das Atemminutenvolumen und das Tidalvolumen.

Des Weiteren wurden der zentralvenöse Druck und der intraabdominale Druck gemessen. Der intraabdominale Druck wurde kontinuierlich mittels einer im Magen liegenden Sonde (CiMON, Pulsion Medical Systems) abgeleitet.

Zusätzlich wurde die Körpertemperatur an verschiedenen Orten gemessen.

Sie wurde an der Stirn, in der Speiseröhre, im Blut und in der Harnblase gemessen. Bei Letzterem ist jedoch zu bedenken, dass die Blase aufgrund der anatomischen Lage in der Bauchhöhle direkt durch die HIPEC erwärmt wird. Der Temperaturverlauf der Blase ist somit nicht repräsentativ für die Körpertemperatur, sondern eher als indirekter Temperaturverlauf der HIPEC selbst anzusehen.

Die ausgewerteten Parameter umfassen:

- Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
- systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck in mmHg
- Sauerstoffsättigung in %
- Körpertemperatur (gemessen an Stirn, in Speiseröhre, in Harnblase und im Blut) in °C
- Atemfrequenz in Atemzügen pro Minute
- expiratorisches Kohlendioxid in mmHg
- inspiratorische Sauerstofffraktion in %
- inspiratorischer Druck in mmHg
- positiver endexpiratorischer Druck in mmHg
- expiratorischer Isoflurananteil in Vol%
- Atemminutenvolumen in L pro Minute
- Tidalvolumen in ml pro Atemzug
- intraabdominaler Druck in mmHg
- zentralvenöser Druck in mmHg
- Pulsdruck-Variation in %
- Schlagvolumen-Variation in %
- systemisch vaskulärer Widerstand in $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$
- Pulskontur-Herzeitvolumen in L pro Minute
- Thermodilutions-Herzeitvolumen in L pro Minute
- globale Auswurf fraktion in %
- globales enddiastolische Volumen in ml
- extravaskuläres Lungenwasser in ml

2.6 Messzeitpunkte

Um einen übersichtlichen Verlauf der Parameter und der körperlichen Veränderungen über die gesamte Narkosedauer darstellen zu können, wurden die erhobenen Daten in Messzeitpunkten zusammengefasst und anhand dieser ausgewertet.

Die Messzeitpunkte betragen:

- Einleitung
- zwischen Einleitung und Schnitt
- Schnitt
- zwischen Schnitt und HIPEC Anfang
- HIPEC Anfang
- HIPEC Mitte
- HIPEC Ende
- zwischen HIPEC Ende und Naht
- Naht

2.7 Statistik

Die gemessenen Werte der verschiedenen Parameter wurden nach der Operation in eine Tabelle pro Patientin von Microsoft Excel®, Version 2010, übertragen und anschließend für die weitere Verarbeitung in einer einzelnen Datei aufbereitet.

Aufgrund der Priorisierung der Sicherheit der Patientinnen ist im klinischen Alltag nicht immer eine Messung aller Parameter oder Dokumentation der Werte wie gewünscht möglich.

Aus diesem Grund ist die Anzahl „n“ der Werte der jeweiligen Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich.

Es wurden trotz metrischer Variablen die Mediane anstatt der Mittelwerte der einzelnen Parameter zu den jeweiligen Messzeitpunkten errechnet. Dieses Vorgehen wurde bewusst gewählt, da es sich um eine sehr kleine Anzahl an Patientinnen und Daten handelt und so einzelne Werteausreißer die Ergebnisse nicht verzerren.

Die nachfolgende Auswertung und Grafikerstellung erfolgte mithilfe des Programms IBM® SPSS Statistics® Versionen 24 und 29.

Alle Parameter, welche im Abschnitt Korrelationen untersucht wurden, wurden zuvor auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov getestet. Aufgrund der geringen Patientinnenanzahl wurde jedoch die Korrelation nicht-parametrisch nach Spearman untersucht.

Dabei gibt ein Wert von 0 an, dass keine Korrelation vorliegt. Ein Wert von 1 zeigt, dass ein absoluter, positiver Zusammenhang besteht und ein Wert von -1 bedeutet, dass eine absolute, negative Korrelation errechnet wurde.

Das Signifikanzniveau, mit dem die Korrelationen berechnet wurden, beträgt 0,05.

Eine Signifikanz, oder auch Irrtumswahrscheinlichkeit, von kleiner als 0,05 beschreibt in diesem Fall, dass davon auszugehen ist, dass die errechnete Korrelation auch in der Grundgesamtheit, also bei allen Patientinnen die diese Operation erhalten würden, besteht und kein Zufall ist.

Beispielhaft für auf Normalverteilung untersuchte Parameter wird im Folgenden das Diagramm zur Normalverteilung der Herzfrequenz aufgeführt.

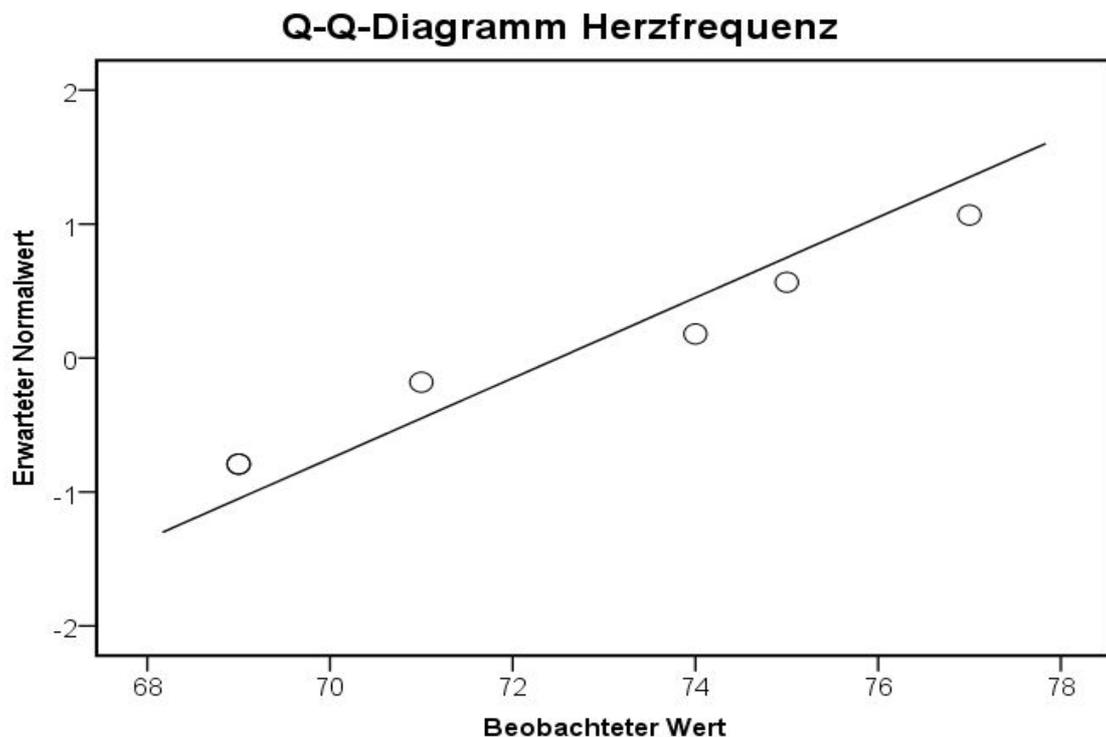


Abb. 5: Diagramm zur Normalverteilung der Variable „Herzfrequenz“

Zu sehen ist dabei, dass der auf der X-Achse zu beobachtende Wert, in diesem Falle die Herzfrequenz, nahezu linear ansteigt. Setzt man dies in Relation zum erwarteten Normalwert, welcher durch die Y-Achse dargestellt wird, so zeigt sich ein annähernd normal verteilter Parameter.

Beispielhaft für die Berechnung der Korrelationen findet sich im Folgenden die SPSS-Korrelationstabelle zu den zwei Parametern Herzfrequenz und Bluttemperatur.

Es stellen sich in den Zeilen und Spalten jeweils die auf Korrelation untersuchten Parameter, in diesem Falle die Herzfrequenz und die Bluttemperatur, dar. Der Parameter Herzfrequenz wurde mit der Anzahl an vorliegenden Daten der Patientinnen, nämlich 9, der Parameter Bluttemperatur mit der Anzahl 7 in die Berechnung eingespeist. Dabei ergab die Berechnung nach Spearman eine Korrelation von 0,773 bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,042. Da als Grenze zur Errechnung einer

Signifikanz in der vorliegenden Arbeit das Niveau von 0,05 gewählt wurde, ist die Korrelation der untersuchten Parameter als signifikant zu werten.

Tab. 1: Korrelationstabelle zu den Parametern Herzfrequenz und Temperatur im Blut

Korrelationen

			Herzfrequenz	Temperatur im Blut
Spearman- Rho	Herzfrequenz	Korrelationskoeffizient	1,000	,773*
		Sig. (2-seitig)	.	,042
		N	9	7
	Temperatur im Blut	Korrelationskoeffizient	,773*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,042	.
		N	7	7

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Im Anschluss daran wurden die Parameter statistisch in ihrem Verlauf untersucht um zu sehen, ob sich signifikante Änderungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten finden. Dafür wurde aufgrund des kleinen Patientinnenkollektivs und der anzunehmenden Nicht-Normalverteilung der Friedman-Test durchgeführt und bei signifikantem Ergebnis eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Für den Test nach Friedman wurden die Messzeitpunkte als jeweilige Gruppe definiert und insgesamt 5 Messpunkte miteinander verglichen, nämlich von „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ bis „zwischen HIPEC Ende und Naht“.

Beispielsweise für die Testung des Parameters „Herzzeitvolumen“, gemessen durch Thermodilution, findet sich in folgender Abbildung zunächst die Angabe der gebildeten Ränge und darunter die Teststatistiken.

Die Anzahl „N“ gibt an, wie viele Werte in die Testung einbezogen wurden - in diesem Falle 7. Darunter findet sich die Teststatistik „Chi-Quadrat“ mit 11,088 und der Freiheitsgrad „df“ mit 4. In der letzten Zeile findet sich die Angabe der zweiseitig getesteten Signifikanz „Asymp. Sig.“. Diese beträgt in vorliegender Testung 0,026.

Friedman-Test

Ränge

	Mittlerer Rang
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	1,43
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Anfang	2,64
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Mitte	3,71
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Ende	3,64
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen HIPEC Ende und Naht	3,57

Teststatistiken^a

N	7
Chi-Quadrat	11,088
df	4
Asymp. Sig.	,026

a. Friedman-Test

Abb. 6: Friedman-Test des Herzzeitvolumens der Thermodilution über 5 Messzeitpunkte

Da das in dieser Arbeit gewählte Signifikanzniveau 0,05 beträgt, zeigt die Testung mit einer Signifikanz von 0,026 einen relevanten Unterschied des Parameters „Herzzeitvolumen (Thermodilution)“ zwischen den Messzeitpunkten. Um zu ermitteln, zwischen welchen Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied besteht, wurde eine sogenannte Post-hoc-Testung durchgeführt. In vorliegender Arbeit wurde die Bonferroni-Korrektur gewählt.

In nachfolgender Tabelle ist der paarweise Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte mit jeweiliger Teststatistik, dem Standard-Fehler, der Standardteststatistik, der Signifikanz und der angepassten Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur angegeben.

Würde nur der Friedman-Test und die Spalte der Signifikanz im paarweisen Vergleich betrachtet werden, würden sich zwischen mehreren Messzeitpunkten signifikante Unterschiede ergeben.

Die in der letzten Spalte angezeigte Signifikanz-Korrektur zeigt jedoch keinen Wert unter 0,05, sondern als kleinsten Wert 0,068. Das bedeutet, dass es knapp keinen signifikanten Unterschied des Herzzeitvolumens, gemessen durch Thermodilution, zu den verschiedenen Messzeitpunkten gibt.

Tab. 2: Signifikanz-Testung des Herzzeitvolumens der Thermodilution über 5 Messzeitpunkte durch Friedman-Test mit Bonferroni-Korrektur

Paarweise Vergleiche

Sample 1 - Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Anfang	-1,214	,845	-1,437	,151	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen HIPEC Ende und Naht	-2,143	,845	-2,535	,011	,112
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Ende	-2,214	,845	-2,620	,009	,088
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Mitte	-2,286	,845	-2,704	,007	,068
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen HIPEC Ende und Naht	-,929	,845	-1,099	,272	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Ende	-1,000	,845	-1,183	,237	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Anfang - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Mitte	-1,071	,845	-1,268	,205	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen HIPEC Ende und Naht - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Ende	,071	,845	,085	,933	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) zwischen HIPEC Ende und Naht - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Mitte	,143	,845	,169	,866	1,000
Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Ende - Herzzeitvolumen (Thermodilution) HIPEC Mitte	,071	,845	,085	,933	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanz (2-seitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik, Induktive Statistik, Interferenzstatistik

3.1.1 Allgemeines

Es wurden 13 Patientinnen für die Informationsgewinnung der physiologischen Reaktionen auf eine Operation mit HIPEC anästhesiologisch betreut, bei einer Patientin erfolgte die HIPEC jedoch postoperativ, sodass diese von der Auswertung ausgeschlossen wurde.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum OP-Zeitpunkt betrug 59 Jahre, bei einer durchschnittlichen OP-Dauer von 8 Stunden und 15 Minuten. Diese und weitere allgemeine Daten werden in Tabelle 3 beschrieben.

Tab. 3: Deskriptive Werte zu Alter, BMI, Narkosedauer, Operationsdauer und Blutverlust während einer Operation mit HIPEC

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren	12	46	70	59
BMI in kg/m²	12	21,3	40,0	26,9
Narkosedauer in h:m	12	8:05	12:43	9:56
Operationsdauer in h:m	12	5:16	10:40	8:15
Blutverlust in ml	12	400	2700	990

Die Mehrheit der Patientinnen wurde vor Operation der Kategorie II der ASA-Klassifikation zugeordnet (n=7). An Vorerkrankungen waren vor allem eine arterielle Hypertonie (n=2), Diabetes mellitus Typ II (n=2), Allergien (n=4) und eine Hypothyreose (n=4) bekannt.

2 Patientinnen erhielten bei der HIPEC eine Dosis von 60 mg/m² Cisplatin. Eine Cisplatinosis von 80 mg/m² wurde bei 3 Patientinnen verwendet, doch der Großteil der Patientinnen wurde mit einer Dosis von 100 mg/m² Cisplatin behandelt (n=7).

Im Folgenden wurden die erhobenen Parameter zunächst deskriptiv ausgewertet und auf Korrelation geprüft. Für die Untersuchung auf signifikante Unterschiede in ihrem

zeitlichen Verlauf wurden ausgewählte Parameter, wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, getestet. Aufgrund der Anzahl der Daten zu den einzelnen Zeitpunkten wurden die Zeitpunkte von „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ bis zu „zwischen HIPEC Ende und Naht“ in die Testung auf Signifikanz eingespeist.

Die untersuchten Parameter wurden vor allem mit Fokus auf die Hämodynamik gewählt. Des Weiteren finden sich, wie in der Deskriptivstatistik zu sehen ist, bei den Parametern der Respiration, der Sauerstoffsättigung und einem Teil des erweiterten Monitorings keine wesentlichen Veränderungen, weshalb diese Parameter nicht getestet wurden.

Es wurden folgende Vitalparameter für die Testung auf Signifikanzunterschiede im zeitlichen Verlauf ausgewählt:

- Herzfrequenz
- mittlerer Blutdruck
- Pulsdruck-Variation
- systemisch vaskulärer Widerstand
- Herzzeitvolumen, gemessen durch Thermodilution
- Herzzeitvolumen, Pulskonturanalyse
- globales enddiastolisches Volumen
- Körpertemperatur im Blut
- intraabdominaler Druck
- zentralvenöser Druck

Sowohl bei den Parametern des zentralvenösen und intraabdominalen Druckes, des globalen enddiastolischen Volumens, des Herzzeitvolumens durch Thermodilution als auch Pulskonturanalyse und des mittleren Blutdruckes fanden sich keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf.

Die signifikanten Unterschiede werden im Anschluss an die deskriptiven Abschnitte der jeweiligen Parameter beschrieben.

3.1.2 Vitalparameter

Die Atemfrequenz wurde der Übersicht halber mit den restlichen Parametern der Respiration ausgewertet.

Die Körpertemperatur wurde aufgrund des Einflusses der HIPEC als eigenständige Kategorie zusammengefasst.

Der mediane Wert der Sauerstoffsättigung über die gesamte Operationsdauer lag konstant bei 99 %.

Die Verläufe des Blutdrucks und der Herzfrequenz finden sich in folgenden Grafiken.

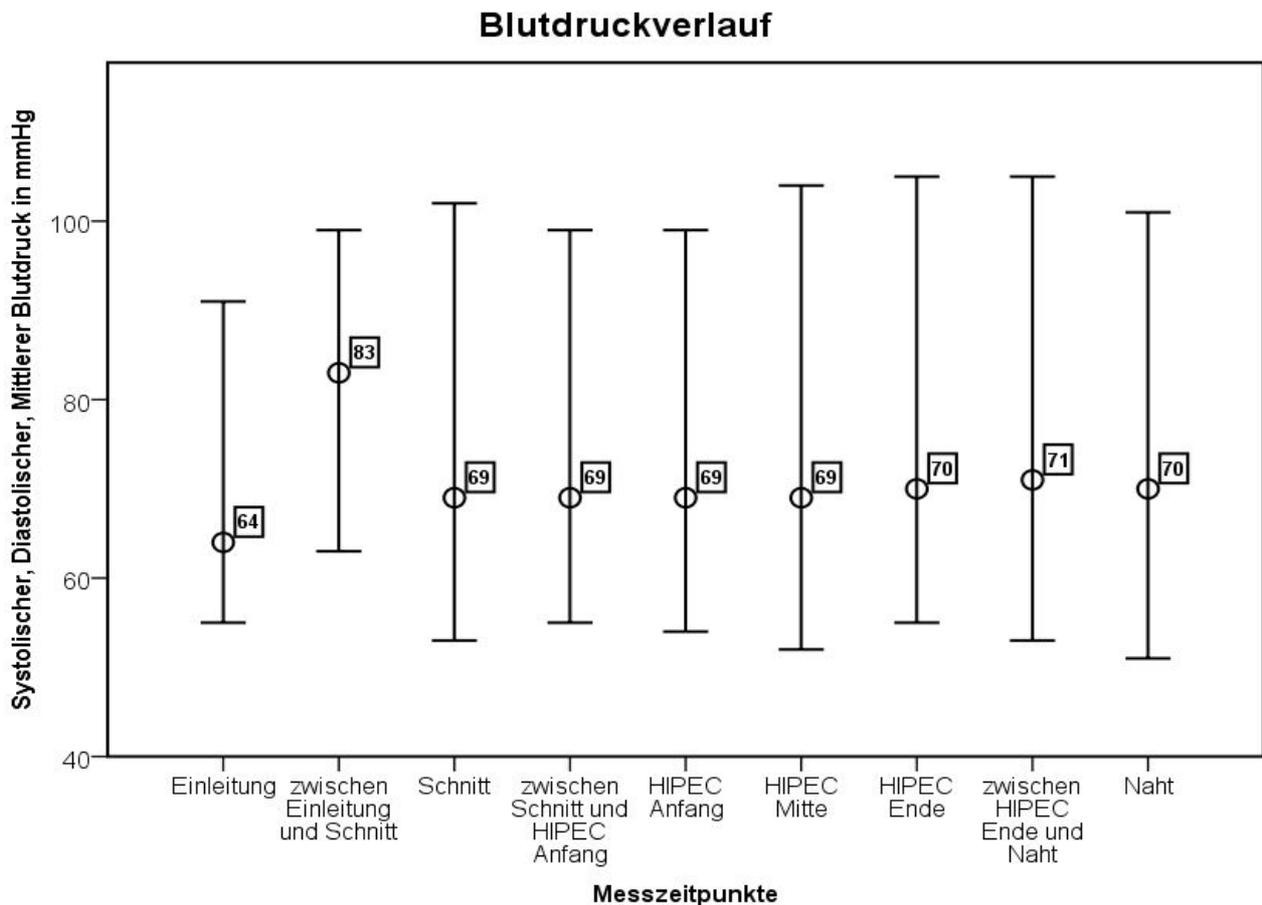


Abb. 7: Medianer systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruckverlauf während einer Operation mit HIPEC

Der mittlere Blutdruck betrug zur Einleitung 64 mmHg, stieg dann auf sein Maximum von 83 mmHg zwischen Einleitung und Schnitt, um danach ein stabiles Niveau von 69 mmHg bis zur Mitte der HIPEC anzunehmen. Im weiteren Verlauf bis zum Ende der Operation schwankte der mittlere Blutdruck um 70 mmHg.

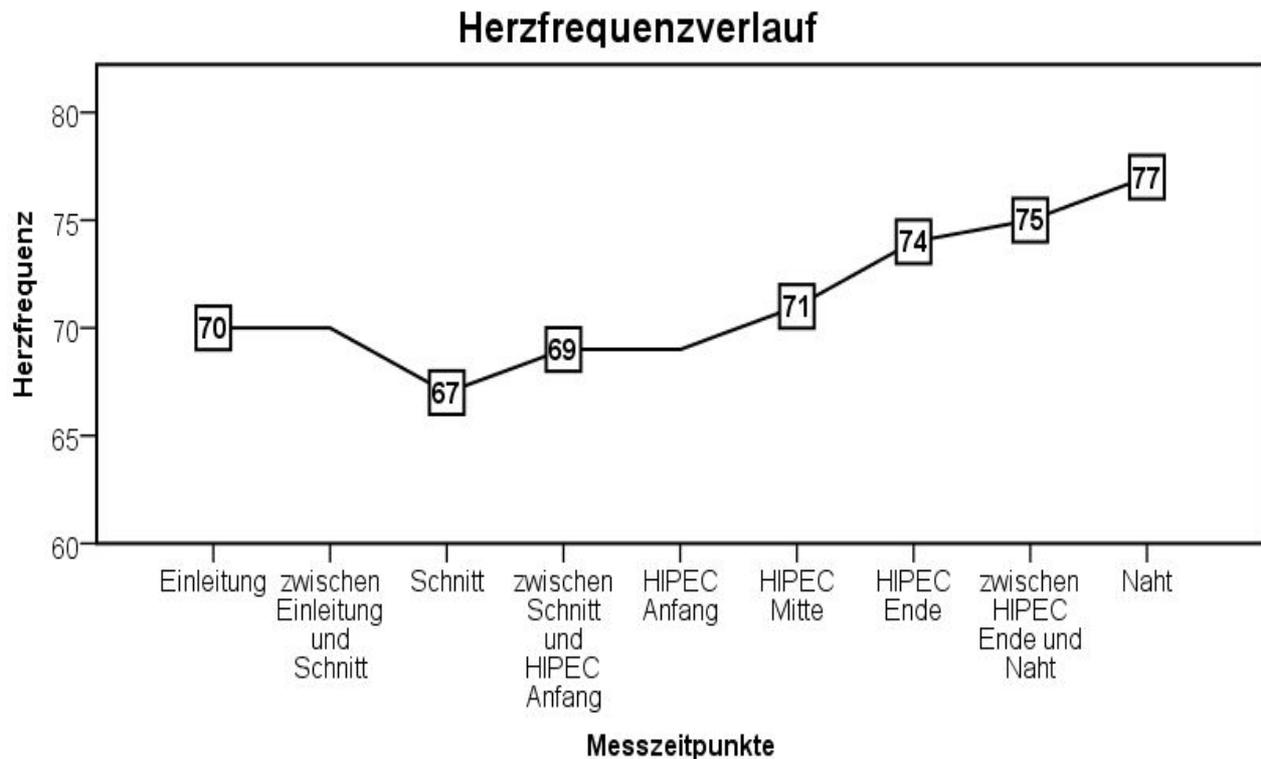


Abb. 8: Medianer Herzfrequenzverlauf während einer Operation mit HIPEC

Die Herzfrequenz blieb bis vor dem Schnittzeitpunkt konstant bei 70 Herzschlägen pro Minute, von wo aus sie dann auf 67 Schläge pro Minute sank und anschließend auf einen Wert von 69 Schlägen pro Minute stieg. Ab Beginn der HIPEC wurde der Puls stetig schneller. Von 70 Herzschlägen pro Minute (Start der HIPEC) stieg er auf 74 Schläge pro Minute (Ende der HIPEC) und weiter bis hin zum Maximum von 77 Herzschlägen pro Minute zum Nahtzeitpunkt.

In der Interferenzstatistik zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im zeitlichen Verlauf bei dem Vitalparameter der Herzfrequenz über den Zeitraum von „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ bis „zwischen HIPEC Ende und Naht“. Die nachfolgende Abbildung zeigt

den Friedman-Test mit einer Anzahl von 10 Werten und einer Signifikanz kleiner als 0,001.

Ränge

	Mittlerer Rang
Herzfrequenz zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	3,00
Herzfrequenz HIPEC Anfang	1,50
Herzfrequenz HIPEC Mitte	2,30
Herzfrequenz HIPEC Ende	4,20
Herzfrequenz zwischen HIPEC Ende und Naht	4,00

Teststatistiken^a

N	10
Chi-Quadrat	21,361
df	4
Asymp. Sig.	<,001

a. Friedman-Test

Abb. 9: Friedman-Test der Herzfrequenz über 5 Messzeitpunkte

Anschließend wurden mit der Bonferroni-Korrektur signifikante Unterschiede der Herzfrequenz bestätigt. Sowohl zwischen den Messzeitpunkten „HIPEC Anfang“ und „HIPEC Ende“, als auch zwischen den Zeitpunkten „HIPEC Anfang“ und „zwischen HIPEC Ende und Naht“ konnte ein relevanter Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 und 0,004 festgestellt werden. Dies zeigt die folgende Tabelle.

Tab. 4: Signifikanz-Testung der Herzfrequenz über 5 Messzeitpunkte durch Friedman-Test mit Bonferroni-Korrektur

Paarweise Vergleiche

Sample 1 - Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
Herzfrequenz HIPEC Anfang - Herzfrequenz HIPEC Mitte	-,800	,707	-1,131	,258	1,000
Herzfrequenz HIPEC Anfang - Herzfrequenz zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	1,500	,707	2,121	,034	,339
Herzfrequenz HIPEC Anfang - Herzfrequenz zwischen HIPEC Ende und Naht	-2,500	,707	-3,536	<,001	,004
Herzfrequenz HIPEC Anfang - Herzfrequenz HIPEC Ende	-2,700	,707	-3,818	<,001	,001
Herzfrequenz HIPEC Mitte - Herzfrequenz zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	,700	,707	,990	,322	1,000
Herzfrequenz HIPEC Mitte - Herzfrequenz zwischen HIPEC Ende und Naht	-1,700	,707	-2,404	,016	,162
Herzfrequenz HIPEC Mitte - Herzfrequenz HIPEC Ende	-1,900	,707	-2,687	,007	,072
Herzfrequenz zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzfrequenz zwischen HIPEC Ende und Naht	-1,000	,707	-1,414	,157	1,000
Herzfrequenz zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Herzfrequenz HIPEC Ende	-1,200	,707	-1,697	,090	,897
Herzfrequenz zwischen HIPEC Ende und Naht - Herzfrequenz HIPEC Ende	,200	,707	,283	,777	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (2-seitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

3.1.3 Erweitertes Monitoring

Die erhobenen Werte des erweiterten Monitorings mittels PiCCO-Technik werden in den folgenden Tabellen dargestellt. Die Zeitpunkte „Einleitung“ und „zwischen Einleitung und Schnitt“ konnten aufgrund nichtvorhandener Daten nicht ausgewertet werden.

Tab. 5: Anzahl, Median und Interquartilsabstand von zentralvenösem Druck, Pulsdruck-Variation und Schlagvolumen-Variation zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

		Zentralvenöser Druck in mmHg	Pulsdruck- Variation in %	Schlagvolumen- Variation in %
Schnitt	n	4	2	2
	Median	12	13	12
	IQR	5	0	0
zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	n	11	12	11
	Median	12	12	12
	IQR	5	5	3
HIPEC Anfang	n	11	10	9
	Median	13	5	8
	IQR	5	4	7
HIPEC Mitte	n	11	11	10
	Median	13	6	9
	IQR	2	3	7
HIPEC Ende	n	10	11	9
	Median	14	8	8
	IQR	3	7	13
zwischen HIPEC Ende und Naht	n	8	9	8
	Median	13	7	9
	IQR	3	5	5
Naht	n	1	3	2
	Median	12	11	14
	IQR	0	0	0

Der zentralvenöse Druck betrug im Median zum Messzeitpunkt des Schnittes und vor Beginn der HIPEC 12 mmHg, stieg während Anfang und Mitte der HIPEC auf 13 mmHg und erreichte sein Maximum von 14 mmHg zu Ende der HIPEC. Im Verlauf der Operation sank er erneut auf 12 mmHg.

Die Pulsdruck-Variation maß zum Schnittzeitpunkt 13 %, zwischen Schnitt und Beginn der HIPEC 12 % und fiel zum Anfang der HIPEC auf ihr Minimum von 5 %. Anschließend stieg der Wert auf 6 % (Mitte der HIPEC) und weiter auf 8 % (Ende der HIPEC). Zum Ende der Operation erhöhte sich der Wert der Pulsdruck-Variation auf das Niveau von vor der HIPEC (11 %).

Einen ähnlichen Verlauf zeigte auch die Schlagvolumen-Variation. Dieser Verlauf wird in untenstehendem Diagramm veranschaulicht. Die Anzahl an ausgewerteten Daten zu den jeweiligen Zeitpunkten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Verlauf von Pulsdruck-Variation und Schlagvolumen-Variation

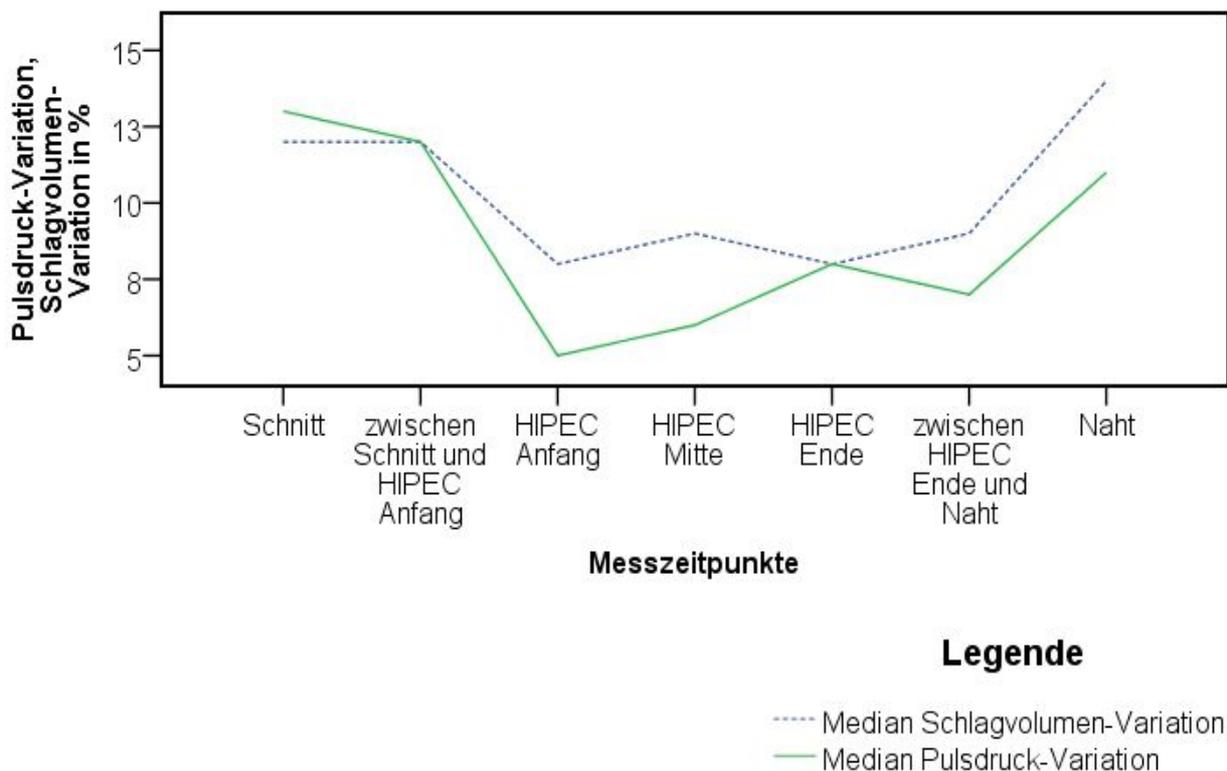


Abb. 10: Medianer Verlauf der Pulsdruck-Variation und Schlagvolumen-Variation während einer Operation mit HIPEC

Die Friedman-Testung mit Bonferroni-Korrektur stellte einen signifikanten Unterschied beim Parameter Pulsdruck-Variation fest. Zwischen den Zeitpunkten „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ und „HIPEC Anfang“ konnte mit einer Anzahl von 9 einbezogenen Werten ein Unterschied mit einer Signifikanz von 0,017 nach Bonferroni-Korrektur nachgewiesen werden.

Eine nach anfänglichem Plateau abnehmende Entwicklung mit Wiederanstieg nach HIPEC zeigte auch der systemisch vaskuläre Widerstand. Dieser fiel von 1049 $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ (zum Schnittzeitpunkt) und 1050 $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ (vor Beginn der HIPEC) auf 750 $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ zu Beginn der HIPEC und erreichte sein Minimum von 666 $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ zu Ende der HIPEC. Anschließend stieg er wieder auf 820 $\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ zu Ende der Operation.

Die globale Auswurfraction zeigte nur milde Schwankungen während der Operation und blieb zum größten Teil in der Spannweite der Normwerte (Minimum 23%, Maximum 32%).

Tab. 6: Anzahl, Median und Interquartilsabstand von systemisch vaskulärem Widerstand, globaler Auswurfraction und enddiastolischem Volumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

		Systemisch vaskulärer Widerstand in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$	Globale Auswurfraction in %	Globales enddiastolisches Volumen in ml
Schnitt	n	2	3	3
	Median	1049	23	1243
	IQR	0	0	0
zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	n	12	10	10
	Median	1050	29	968
	IQR	320	6	514
HIPEC Anfang	n	10	8	8
	Median	750	32	1231
	IQR	314	12	522
HIPEC Mitte	n	11	8	8
	Median	750	32	1060
	IQR	285	10	488
HIPEC Ende	n	10	9	9
	Median	666	31	1050
	IQR	188	5	587
zwischen HIPEC Ende und Naht	n	9	8	8
	Median	800	32	1141
	IQR	175	9	364
Naht	n	3	0	1
	Median	820	.	788
	IQR	0	.	0

Auch der systemisch vaskuläre Widerstand zeigte einen signifikanten Unterschied im Verlauf. Es wurden insgesamt 9 Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten mittels Friedman-Test untersucht. Nach der Bonferroni-Korrektur zeigte sich ein Unterschied zwischen den Zeitpunkten „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ und „HIPEC Ende“ mit einer Signifikanz von 0,003.

Das globale enddiastolische Volumen schwankte deutlich von 1243 ml zum Schnittzeitpunkt bis auf 788 ml zum Nahtzeitpunkt mit unterschiedlichen Werten während der HIPEC (1231 ml zu Beginn, 1060 ml im Verlauf, 1050 ml zu Ende).

Das extravaskuläre Lungenwasser blieb durchgehend in etwa gleich (Minimum 428 ml, Maximum 474 ml).

Das durch Thermodilution gemessene Herzzeitvolumen stieg zunächst von 5,02 L/min zum Schnittzeitpunkt bis auf das Maximum von 6,59 L/min zur Mitte der HIPEC an. Anschließend sank es auf 6,14 L/min zu Ende der HIPEC und stieg erneut auf 6,55 L/min, bevor es zum Ende der Operation 6,09 L/min betrug.

Das durch Pulskonturanalyse berechnete Herzzeitvolumen sank von 7,05 L/min zum Schnittzeitpunkt auf 5,2 L/min zwischen Schnitt und HIPEC Anfang und stieg anschließend zum Beginn der HIPEC auf 6,7 L/min. Auf diesem Niveau hielt sich das Herzzeitvolumen bis zum Ende der HIPEC, wo es auf 5,85 L/min sank, um sich im Anschluss daran bis zum Ende der Operation mit 6,75 L/min zu stabilisieren.

Tab. 7: Anzahl, Median und Interquartilsabstand von extravaskulärem Lungenwasser und Thermodilutions-Herzzeitvolumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

		Extravaskuläres Lungenwasser in ml	Thermodilutions- Herzzeitvolumen in L/min
Schnitt	n	3	2
	Median	428	5,02
	IQR	0	0
zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	n	10	10
	Median	431	5,33
	IQR	110	1,4
HIPEC Anfang	n	8	8
	Median	464	6,35
	IQR	113	2,0
HIPEC Mitte	n	8	8
	Median	473	6,59
	IQR	101	1,9
HIPEC Ende	n	9	8
	Median	450	6,14
	IQR	175	2,0
zwischen HIPEC Ende und Naht	n	8	8
	Median	474	6,55
	IQR	111	1,2
Naht	n	1	1
	Median	453	6,09
	IQR	0	0

3.1.4 Volumentherapie

Im Durchschnitt erhielten die Patientinnen während einer mittleren Narkosedauer von 9 Stunden und 56 Minuten 16,5 kristalloide und 2,2 kolloidale Infusionslösungen mit jeweils 500 ml Volumen. Dabei schieden sie durchschnittlich 2,4 Liter Urin aus und bekamen im Mittel 1,8 Erythrozytenkonzentrate und 1,7 Einheiten Fresh Frozen Plasma. Der durchschnittliche Blutverlust lag bei 990 ml.

Die längste Narkosedauer betrug 12 Stunden 43 Minuten. Es wurde ein Maximum von 22 kristalloiden und 4 kolloidalen Lösungen verabreicht und die maximale Ausscheidung an Urin betrug 6,14 Liter. Der höchste Blutverlust waren 2,7 Liter. Es wurden maximal 6 Erythrozytenkonzentrate und 7 Einheiten Fresh Frozen Plasma zugeführt.

Die niedrigste Narkosedauer betrug 8 Stunden und 5 Minuten. Mindestens 10 kristalloide Infusionslösungen wurden gegeben, bei einer minimalen Urinausscheidung von 1,2 Litern. Der minimale Blutverlust betrug 400 ml und es wurde bei mindestens einer Operation kein Erythrozytenkonzentrat oder Fresh Frozen Plasma gegeben.

Die deskriptiven Daten zur Volumentherapie werden in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tab. 8: Deskriptive Werte zur Volumentherapie während einer Operation mit HIPEC

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Narkosedauer in h:m	12	9:56	1:27	8:05	12:43
Kristalloide je 500 ml pro Einheit	11	16,5	4,0	10,0	22,0
Kolloide je 500 ml pro Einheit	11	2,2	1,5	0	4,0
Urinmenge gesamt in ml	8	2409	1651	1230	6140
Erythrozytenkonzentrate pro Einheit	11	1,8	2,2	0	6,0
Fresh Frozen Plasma pro Einheit	11	1,7	3,0	0	7,0
Blutverlust in ml	10	990	865	400	2700

3.1.5 Temperatur

Die an den vier Messstellen erhobenen Temperaturänderungen im Verlauf der Operation werden durch die untenstehende Grafik beschrieben. Dabei sind vor dem Zeitpunkt „Schnitt“ keine Daten protokolliert. Die Anzahl an ausgewerteten Daten beträgt bei der Temperatur im Blut zu den Zeitpunkten „Schnitt“ 4, „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ 12, „HIPEC Anfang“ 9, „HIPEC Mitte“ und „HIPEC Ende“ 11, „zwischen HIPEC Ende und Naht“ 10 und zum Zeitpunkt „Naht“ 4. In der selben Reihenfolge an Zeitpunkten ist die Anzahl der ausgewerteten Daten (n) zu den Temperaturen im Ösophagus (n=3, n=12, n=11, n=9, n=11, n=10 und n=3), an der Stirn (n=4, n=12, n=12, n=11, n=11, n=9 und n=4) und in der Harnblase (n=4, n=12, n=11, n=10, n=11, n=10 und n=4) erfasst.

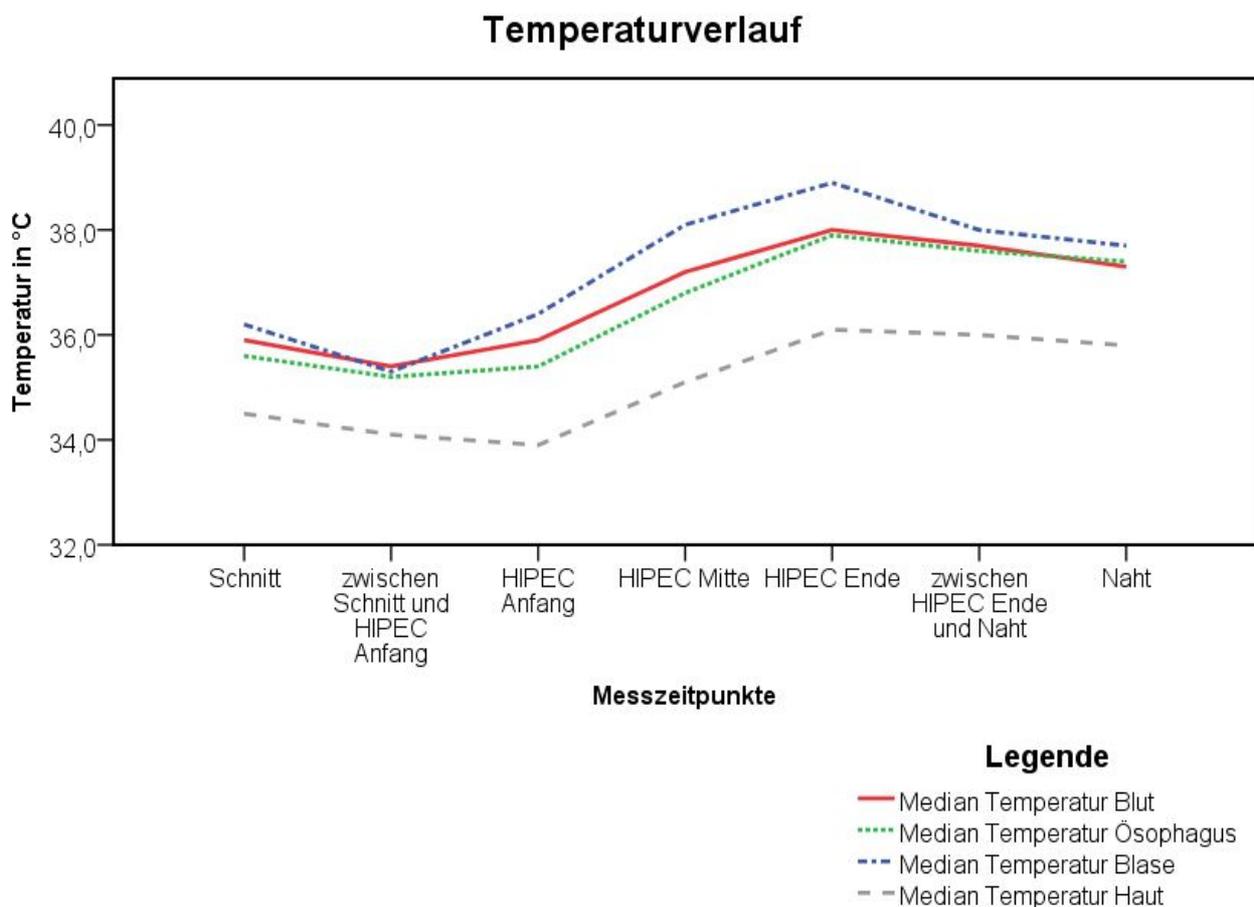


Abb. 11 Medianer Temperaturverlauf während einer Operation mit HIPEC, gemessen an Stirn, in Speiseröhre, in Harnblase und im Blut

Es zeigt sich ein deutlicher Temperaturanstieg an allen Messorten ab Beginn der HIPEC. Sowohl im Blut als auch in der Speiseröhre und sogar an der Stirn ist der Temperaturanstieg deutlich zeitlich mit der HIPEC verbunden. Die Werte aller vier Messorte beschreiben einen bogenförmigen Verlauf mit Anstieg bis zum Ende der HIPEC und anschließendem Abfall bis zum Nahtzeitpunkt.

Dabei beträgt der minimale Wert der Bluttemperatur 35,4 °C, der Ösophagustemperatur 35,2 °C, der Temperatur der Haut 33,9 °C und der Temperatur in der Blase 35,3 °C.

Der maximale Wert der Temperaturen, wie bereits in oben genannter Reihenfolge, beträgt 38,0 °C, 37,9 °C, 36,1 °C und 38,9 °C.

In der erweiterten Untersuchung wurde sich auf die zwei messbaren Merkmale der HIPEC konzentriert, welche das Anästhesieteam vor spezifische Probleme während der Operation stellen könnten: Die Körpertemperatur und der intraabdominale Druck.

Die Temperatur, gemessen im Blut, in Ösophagus und an der Haut, steht in starkem und signifikantem Zusammenhang mit dem systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz und dem Atemminutenvolumen. Der Übersicht halber werden exemplarisch lediglich die Korrelationsergebnisse der Bluttemperatur beschrieben. Es finden sich jedoch auch in den Variablen der Speiseröhrentemperatur und der Hauttemperatur ähnlich starke, signifikante Korrelationen.

Der Wert der Korrelation von Bluttemperatur und systolischem Blutdruck beträgt 0,835 bei einer Signifikanz von 0,019. Ein Zusammenhang von Herzfrequenz und Temperatur im Blut zeigt sich in einem Wert von 0,773 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,042. Der sehr hohe Korrelationswert von 0,945 bei einem Signifikanzniveau von 0,001 findet sich zwischen Bluttemperatur und Atemminutenvolumen.

Diagramm zur Korrelation von Atemminutenvolumen und Temperatur im Blut

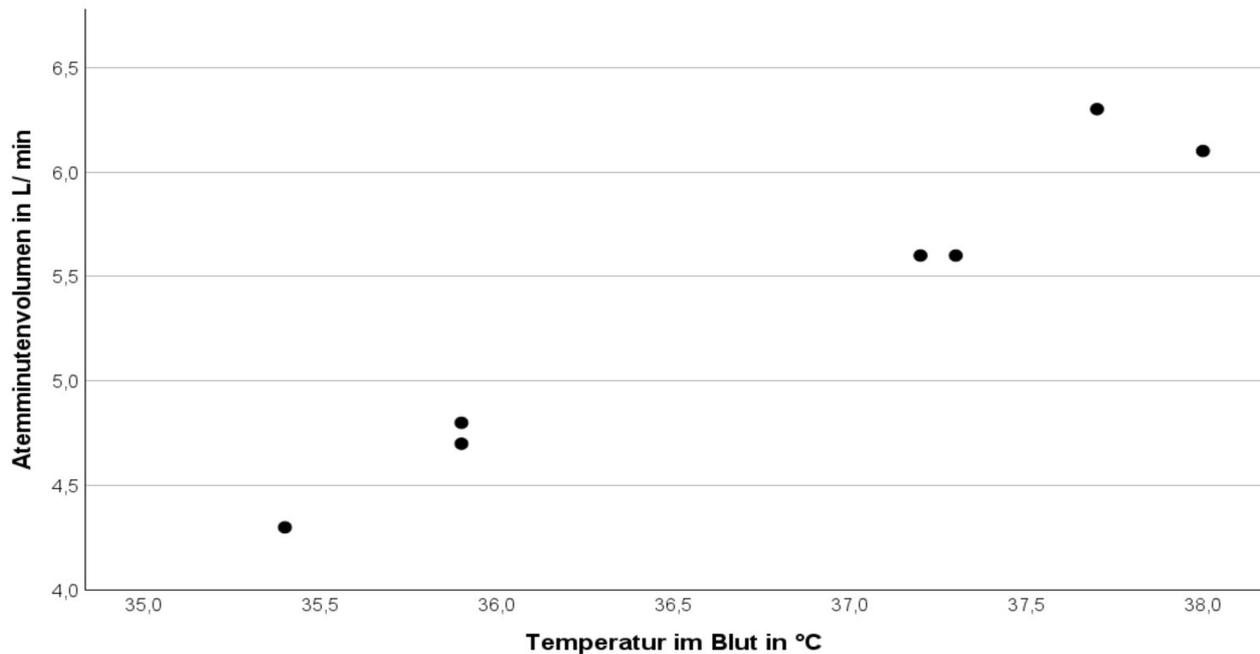


Abb. 12: Streudiagramm zur Korrelation von Atemminutenvolumen und Temperatur im Blut

Für die nähere Untersuchung des Verlaufes der Körpertemperatur wurde die Temperatur im Blut getestet. Dabei zeigte sich bei einer Anzahl von 8 Werten zu den jeweiligen Messzeitpunkten in 3 verschiedenen Zeitpunktpaaren eine nach der Bonferroni-Korrektur signifikante Differenz.

Zum einen fand sich ein Temperaturunterschied zwischen den Messzeitpunkten „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ und „zwischen HIPEC Ende und Naht“ mit einer Signifikanz von 0,02.

Zum anderen zeigte sich ein Temperaturunterschied zwischen den Zeitpunkten „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ und „HIPEC Ende“ mit einer Signifikanz kleiner als 0,001.

Desweiteren ließ sich ein Temperaturunterschied nachweisen zwischen den Messzeitpunkten „HIPEC Anfang“ und „HIPEC Ende“. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant mit weniger als 0,001.

Diese und weitere Ergebnisse finden sich in folgender Tabelle.

Tab. 9: Signifikanz-Testung der Temperatur über 5 Messzeitpunkte durch Friedman-Test mit Bonferroni-Korrektur

Paarweise Vergleiche

Sample 1 - Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardteststatistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
Temperatur zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Temperatur HIPEC Anfang	-,375	,791	-,474	,635	1,000
Temperatur zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Temperatur HIPEC Mitte	-1,938	,791	-2,451	,014	,143
Temperatur zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Temperatur zwischen HIPEC Ende und Naht	-2,438	,791	-3,083	,002	,020
Temperatur zwischen Schnitt und HIPEC Anfang - Temperatur HIPEC Ende	-3,688	,791	-4,664	<,001	,000
Temperatur HIPEC Anfang - Temperatur HIPEC Mitte	-1,563	,791	-1,976	,048	,481
Temperatur HIPEC Anfang - Temperatur zwischen HIPEC Ende und Naht	-2,063	,791	-2,609	,009	,091
Temperatur HIPEC Anfang - Temperatur HIPEC Ende	-3,313	,791	-4,190	<,001	,000
Temperatur HIPEC Mitte - Temperatur zwischen HIPEC Ende und Naht	-,500	,791	-,632	,527	1,000
Temperatur HIPEC Mitte - Temperatur HIPEC Ende	-1,750	,791	-2,214	,027	,269
Temperatur zwischen HIPEC Ende und Naht - Temperatur HIPEC Ende	1,250	,791	1,581	,114	1,000

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Asymptotische Signifikanzen (2-seitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

3.1.6 Respiration

Tab. 10: Anzahl, Median und Interquartilsabstand von Atemfrequenz, inspiratorischer Sauerstofffraktion, expiratorischem Kohlendioxid und expiratorischem Isoflurananteil zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

		Atemfrequenz in Atemzügen pro min	Inspiratorische Sauerstofffraktion in %	Expiratorisches Kohlendioxid in mmHg	Expiratorischer Isoflurananteil in Vol%
zwischen Einleitung und Schnitt	n	3	3	3	2
	Median	10	40	31	,7
	IQR	0	0	0	0
Schnitt	n	6	6	6	5
	Median	10	45	34	,6
	IQR	5	31	7	,3
zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	n	12	12	12	11
	Median	10	50	34	,7
	IQR	6	11	2	,2
HIPEC Anfang	n	12	11	12	9
	Median	10	46	35	,7
	IQR	4	6	5	,1
HIPEC Mitte	n	12	11	12	9
	Median	12	49	34	,7
	IQR	4	5	6	,2
HIPEC Ende	n	12	11	12	9
	Median	12	46	34	,7
	IQR	4	7	7	,1
zwischen HIPEC Ende und Naht	n	9	9	10	8
	Median	12	48	33	,7
	IQR	4	6	6	,2
Naht	n	5	4	6	3
	Median	10	49	32	,7
	IQR	6	2	8	0

Die Atemfrequenz blieb bis zur Mitte der HIPEC auf einem Niveau (10 /min), stieg dann auf 12 Atemzüge pro Minute und maß erst zu Ende der Operation wieder 10 /min.

Die inspiratorische Sauerstofffraktion schwankte zwischen 40 % vor dem Schnitt und 50 % vor Anfang der HIPEC. Während der HIPEC betrug sie 46 – 49 %. Zu Ende der Operation betrug die inspiratorische Sauerstofffraktion 49 %.

Der expiratorische Isoflurananteil lag relativ konstant bei 0,7 Volumen % mit der Ausnahme von 0,6 Volumen % zum Schnittzeitpunkt.

Das Atemminutenvolumen maß vor Beginn der HIPEC 4,3 – 4,7 L/min, stieg dann jedoch während der HIPEC zunächst auf 4,8 L/min (HIPEC Anfang), dann auf 5,6 L/min (HIPEC Mitte) bis hin zu 6,1 L/min (HIPEC Ende). Zwischen dem Ende der HIPEC und dem Nahtzeitpunkt belief sich das Volumen auf 6,3 L/min als maximalen Wert während der gesamten Operation. Zum Ende der Operation maß das Atemminutenvolumen 5,6 L/min.

Das Tidalvolumen nahm zunächst im Laufe der Operation ab und sank von 550 ml nach Einleitung auf 440 ml vor Anfang der HIPEC, stieg dann auf 510 ml zum Ende der HIPEC und maß zum Nahtzeitpunkt 530 ml.

Tab. 11: Anzahl, Median und Interquartilsabstand von inspiratorischem Druck, positivem endexpiratorischen Druck, Minutenvolumen und Tidalvolumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

		Inspiratorischer Druck in mmHg	Positiver endexpiratorischer Druck in mmHg	Minutenvolumen in L/min	Tidalvolumen in ml/Atemzug
zwischen Einleitung und Schnitt	n	3	3	3	3
	Median	16	5	4,6	550
	IQR	0	0	0	0
Schnitt	n	6	6	6	6
	Median	16	5	4,7	475
	IQR	2	1	2,6	136
zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	n	12	12	12	12
	Median	17	5	4,3	440
	IQR	3	1	2,2	119
HIPEC Anfang	n	10	11	12	10
	Median	17	5	4,8	470
	IQR	4	1	1,8	111
HIPEC Mitte	n	10	11	12	10
	Median	17	5	5,6	451
	IQR	6	1	2,5	129
HIPEC Ende	n	10	11	11	11
	Median	19	5	6,1	510
	IQR	3	1	1,0	70
zwischen HIPEC Ende und Naht	n	9	9	10	10
	Median	17	5	6,3	480
	IQR	5	2	2,0	85
Naht	n	4	6	6	4
	Median	18	5	5,6	530
	IQR	9	2	2,6	135

Aufgrund der spezifischen Fragestellung zum intraabdominalen Druck und der Beatmung während der HIPEC ist der inspiratorische Druckverlauf in untenstehender Grafik veranschaulicht. Der positive endexpiratorische Druck betrug bei allen Patientinnen durchgehend 5 mmHg. Der inspiratorische Druck erhöhte sich im Median von 16 mmHg zu Beginn der Operation auf 17 mmHg zum letzten Messzeitpunkt vor der HIPEC und stieg zum Ende der HIPEC auf 19 mmHg an. Anschließend sank der inspiratorische Druck auf 17 mmHg, bevor er zum Zeitpunkt der Naht 18 mmHg maß. Der mediane Wert des expiratorischen Kohlendioxids stieg von 31 mmHg zum Zeitpunkt vor dem Schnitt auf 34 mmHg im Verlauf bis zum Anfang der HIPEC, wo er sein Maximum von 35 mmHg erreichte. Im weiteren Verlauf fiel das ausgeatmete Kohlendioxid erneut auf 34 mmHg bis nach dem Ende der HIPEC. Vor der Naht betrug es 33 mmHg und zu Ende der Operation 32 mmHg.

Verlauf des inspiratorischen Drucks und expiratorischen Kohlendioxids

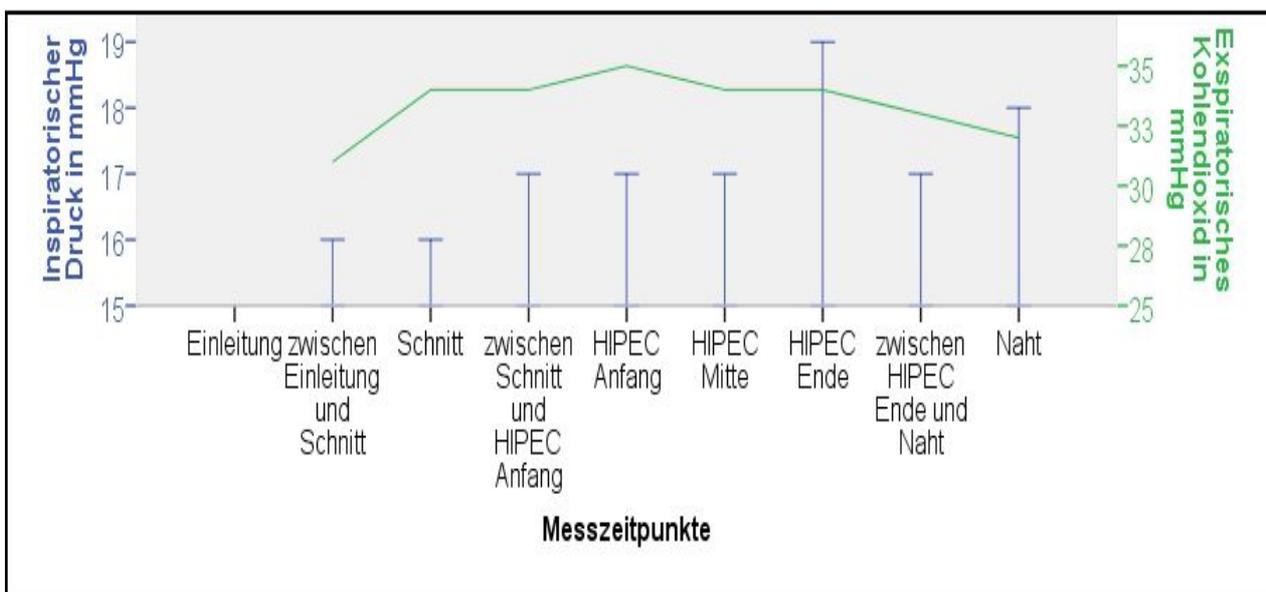


Abb. 13: Medianer Verlauf des inspiratorischen Drucks und des expiratorischen Kohlendioxids zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC

3.1.7 Intraabdominaler Druck

Der intraabdominale Druckverlauf wird im nachfolgenden Diagramm dargestellt. Der Verlauf beschreibt eine deutliche Erhöhung des intraabdominalen Drucks in zeitlichem Bezug zur HIPEC. Der mediane Druck lag bei Einleitung bei seinem Minimum von 4 mmHg, stieg dann nach Stagnation bei etwa 4 mmHg auf 6,5 mmHg zum Messzeitpunkt vor dem Beginn der HIPEC an und erreichte sein Maximum von 12,5 mmHg zu Anfang der HIPEC. Im Verlauf der HIPEC blieb der intraabdominale Druck erhöht bei 12,2 mmHg und fiel zu Ende der HIPEC auf 9,9 mmHg. Bis zum Ende der Operation stieg der Druck erneut auf 10,7 mmHg.

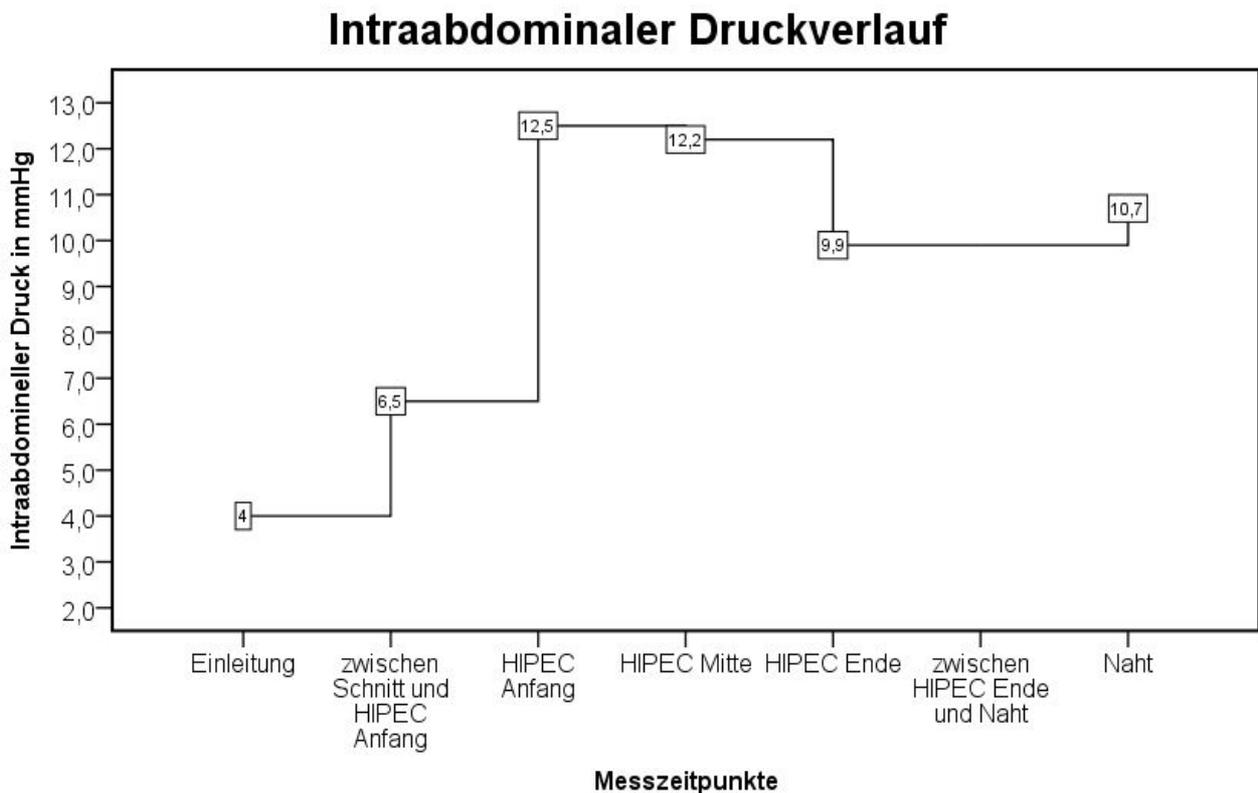


Abb. 14: Medianer intraabdominaler Druckverlauf während einer Operation mit HIPEC, zwischen den Messzeitpunkten „Einleitung“ und „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ wurde der Übersicht halber auf eine grafische Darstellung der Messzeitpunkte „zwischen Einleitung und Schnitt“ und „Schnitt“ verzichtet. Zu diesen Zeitpunkten stagnierte der Wert bei etwa 4 mmHg.

Aufgrund der spezifischen Fragestellungen wurden verschiedene Variablen auf Korrelation zum intraabdominalen Druck untersucht. Folgende Zusammenhänge wurden festgestellt:

Bei der Pulskonturanalyse korreliert das Herzzeitvolumen stark positiv mit dem intraabdominalen Druck mit einem Wert von 0,812 bei einer Signifikanz von 0,05. Bei der Prüfung auf Korrelation des intraabdominalen Druckes mit dem zentralvenösen Druck stellt sich lediglich eine geringe Korrelation von 0,188 bei einem Signifikanzniveau von 0,722 heraus und ist demnach nicht signifikant.

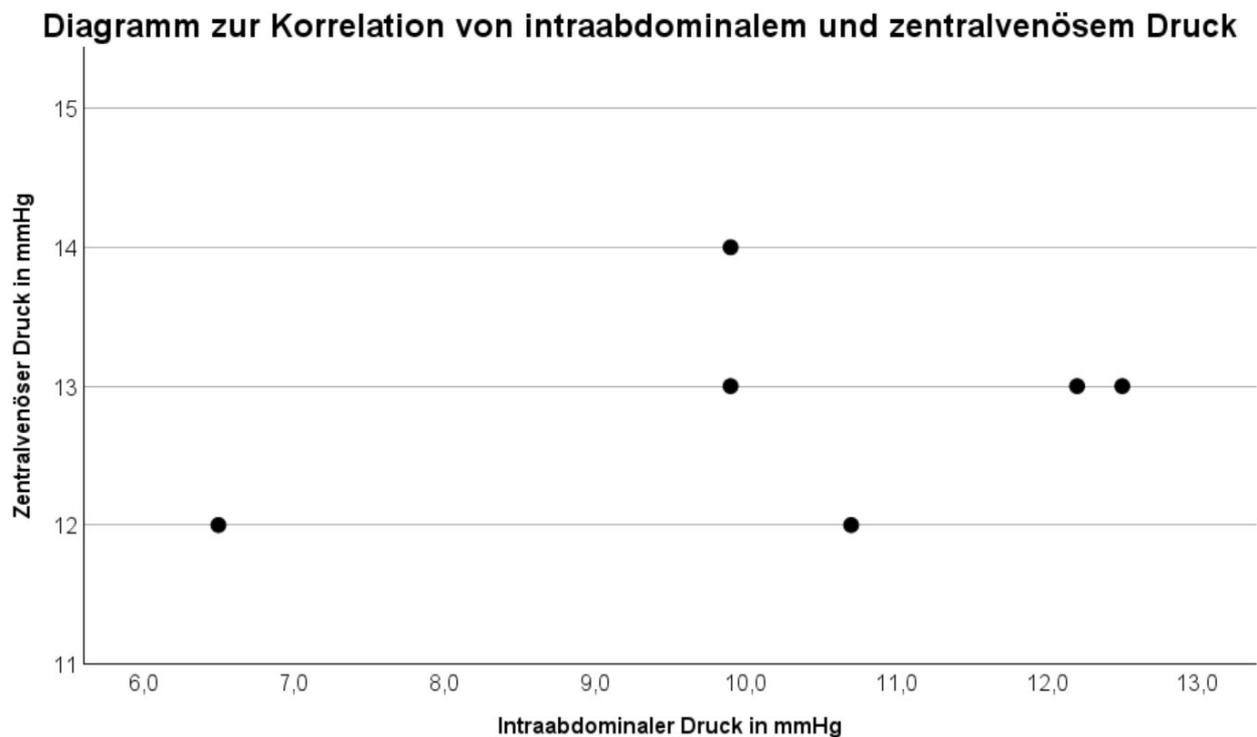


Abb. 15: Streudiagramm zur Korrelation von intraabdominalem und zentralvenösem Druck

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigte der intraabdominale Druck im zeitlichen Verlauf. Der Friedman-Test mit einer Anzahl von 4 Werten zu den oben beschriebenen Messzeitpunkten errechnete eine Signifikanz von 0,494, wie in nachfolgender Abbildung zu sehen ist.

Ränge

	Mittlerer Rang
Intraabdominaler Druck zwischen Schnitt und HIPEC Anfang	2,38
Intraabdominaler Druck HIPEC Anfang	4,00
Intraabdominaler Druck HIPEC Mitte	3,50
Intraabdominaler Druck HIPEC Ende	2,75
Intraabdominaler Druck zwischen HIPEC Ende und Naht	2,38

Teststatistiken^a

N	4
Chi-Quadrat	3,392
df	4
Asymp. Sig.	,494

a. Friedman-Test

Abb. 16: Friedman-Test des intraabdominalen Druckes über 5 Messzeitpunkte

Auch nach einer Verkürzung des beobachteten Zeitraums mit einer Erhöhung der getesteten Werte (Zeitraum: „zwischen Schnitt und HIPEC Anfang“ und „HIPEC Ende“, Anzahl = 6) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die deskriptive Statistik lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen:

1. Die Vitalparameter der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks und der Herzfrequenz blieben während der Operation und vor allem im Zeitraum der HIPEC stabil. Der systolische Blutdruck lag während der gesamten Narkosedauer zwischen 91 mmHg und 105 mmHg. Der diastolische Blutdruck veränderte sich von 51 mmHg auf maximale 63 mmHg und der mittlere Blutdruck schwankte zwischen 64 mmHg und 83 mmHg. Die Herzfrequenz lag während der gesamten Narkose zwischen 67 /min bis 77 /min.
2. Das erweiterte Monitoring gibt Aufschluss über Kreislaufstabilität und Volumenstatus der Patientinnen im Verlauf der Operation. Wichtige hier zu nennende Ergebnisse sind der Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes während der HIPEC sowie der Anstieg des Herzzeitvolumens zu Beginn der HIPEC. Die Parameter der Volumenreagibilität nahmen während der HIPEC ab und der zentralvenöse Druck leicht zu.
3. Die HIPEC hatte einen Anstieg der Körpertemperatur zur Folge. Am Beispiel der im Blut gemessenen Temperatur betrug dieser Anstieg mehr als 2°C. Nach Beendigung der HIPEC sank die Körpertemperatur.
4. Atemminutenvolumen und Atemfrequenz stiegen während der HIPEC. Der endexpiratorische Druck lag während der HIPEC konstant bei 5 mmHg und der inspiratorische Druck zeigte einen Anstieg von 16 mmHg auf 19 mmHg.
5. Es gab keinen intraabdominalen Druck von 20 mmHg oder mehr in der Bauchhöhle. Der maximale Wert von 19,7 mmHg war ein Einzelwert. Der Höchstwert des intraabdominalen Drucks betrug im Median 12,5 mmHg.

In der induktiven Statistik fallen diese Ergebnisse auf:

6. Die Körpertemperatur korreliert sowohl mit hämodynamischen (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz) als auch respiratorischen Parametern (Atemminutenvolumen).
7. Der intraabdominale Druck korreliert positiv mit dem Herzzeitvolumen aus der Pulskonturanalyse. Ein nur geringer und nicht signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen intraabdominalem Druck und zentralvenösem Druck nachweisen.

Die Interferenzstatistik zeigt Folgendes:

8. Signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Operation der jeweiligen Parameter finden sich bei der Herzfrequenz, der Pulsdruck-Variation, dem systemisch vaskulären Widerstand und der Temperatur im Blut.
9. Keine signifikanten Unterschiede konnten in den Parametern mittlerer Blutdruck, globales enddiastolisches Volumen, den Herzzeitvolumina durch Thermodilution als auch Pulskonturanalyse und dem zentralvenösen und intraabdominalen Druck nachgewiesen werden.

4. Diskussion

4.1 Erwartungen und Fragestellungen

Diese Arbeit hatte als Ziel, mehr Informationen über die physiologischen Reaktionen auf eine zytoreduktive Operation mit HIPEC zu gewinnen. Dazu wurden im Vorhinein verschiedene Erwartungen, Vermutungen und auch Befürchtungen bezüglich der perioperativen Reaktionen des Körpers angestellt.

Es konnten viele der erwarteten physiologischen Reaktionen nachgewiesen und einige der vermuteten Ergebnisse widerlegt werden. Im Folgenden werden die in der Einleitung geäußerten Erwartungen und Fragen beantwortet und mit anderen Studien zu der Thematik verglichen.

Wie in der Einleitung jedoch bereits erwähnt, gibt es bislang wenige wissenschaftliche Studien zu den perioperativen anästhesiologischen Herausforderungen bei zytoreduktiven Operationen mit direkt angeschlossener HIPEC bei Ovarial-Karzinom-Patientinnen. Das in den allgemeinen Studien zur HIPEC oftmals sehr unterschiedliche Patientengut mit diversen Ursprungstumoren und die verschiedenen Mess- und Therapiemethoden verhindern somit einen direkten Vergleich der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien. Es werden deshalb grob ähnliche Arbeiten zu dieser Thematik mit den in dieser Arbeit gewonnen Ergebnissen verglichen.

1. Der Kreislauf – Wie stabil ist die Patientin?

Den Kreislauf während einer Operation mit HIPEC betreffend wurden die Erwartungen an eine grundsätzliche Stabilität erfüllt. Nicht nur die Vitalparameter des Blutdrucks und der Herzfrequenz deuten hierauf hin, es ist auch in Anbetracht der Ergebnisse des erweiterten Monitorings von einem grundsätzlich stabilen Kreislauf, insbesondere während der HIPEC, auszugehen.

Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangen auch die folgenden Studien.

Kim et al. untersuchte in einer 2021 veröffentlichten Studie die physiologischen Änderungen eines Körpers während einer zytoreduktiven Operation mit

angeschlossener HIPEC (Kim et al., 2021). Die prospektive Beobachtungsstudie analysierte die bei 21 Patienten und Patientinnen zwischen November 2014 und April 2016 erhobenen diversen Vitalparameter, wobei das erweiterte Monitoring mit dem VolumeView™ durchgeführt wurde. Die in dieser Studie behandelte Peritonealkarzinose hatte unterschiedlichen Ursprung und die zytoreduktive Operation wurde ergänzt um eine 90 minütige, 41 – 42 °C warme HIPEC in offener Technik. Die Gesamtoperationszeit lag bei 639 Minuten, die Gesamtanästhesiezeit bei 718 Minuten. Die Analyse erbrachte unter anderem die Ergebnisse, dass die Herzfrequenz im Verlauf der HIPEC bis auf 94,6 /min im Mittel anstieg, nach Beendigung der HIPEC jedoch wieder auf im Mittel 85,9 /min 10 Minuten vor Ende der Operation sank. Des Weiteren stieg in einem ähnlichen Verlauf der Herzindex während der HIPEC auf im Mittel 3,8 L/min/m² und sank danach auf 3,3 L/min/m² kurz vor Ende der Operation. Der systemisch vaskuläre Widerstands Index nahm im Laufe der HIPEC von anfänglich 2327,1 dyn*s/cm⁻⁵/m² vor dem Schnitt auf ein mittleres Minimum von 1326,8 dyn*s/cm⁻⁵/m² eine Stunde nach Beginn der HIPEC ab und blieb bis 10 Minuten vor Ende der Operation mit 1467,4 dyn*s/cm⁻⁵/m² im Mittel niedrig. Insgesamt blieben die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings unter Katecholamin- und Volumentherapie in den Normgrenzen.

Schmidt et al. untersuchte in einer 2008 veröffentlichten Arbeit die anästhesiologischen Herausforderungen während zytoreduktiver Operationen mit direkt angeschlossener HIPEC (Schmidt et al., 2008). Fokus hierbei waren die Hämodynamik, die Veränderungen in der Beatmung und Körperkerntemperatur, sowie die Volumentherapie. In der retrospektiven Studie wurden perioperative hämodynamische und respiratorische Parameter von 78 Patienten, welche zytoreduktive Operationen mit HIPEC erhielten, ausgewertet. Die Erfassung der Daten erfolgte zwischen Oktober 2004 und Februar 2007. Die Patienten litten an primärer oder rezidivierender Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs und wurden nach Zytoreduktion mit einer 60 Minuten dauernden HIPEC von 40 – 42 °C im geschlossenem Abdomen behandelt. Die Gesamtinterventionszeit betrug im Median 342 Minuten.

Es fiel unter anderem auf, dass durch die HIPEC der Puls von im Mittel 67,7 /min auf das Maximum von 82,2 /min während der HIPEC anstieg und anschließend bis zum

Ende erhöht blieb. Systolischer als auch diastolischer Blutdruck stiegen im Mittel während der HIPEC ebenfalls, allerdings nicht signifikant. Es fand sich eine signifikante Erhöhung des zentralvenösen Drucks. Dieser stieg durchschnittlich von 7,9 mmHg zum Zeitpunkt vor der HIPEC auf 10,8 mmHg während der HIPEC.

Mavroudes et al. befasste sich in einer 2015 veröffentlichten prospektiven Studie mit der Hämodynamik unter HIPEC (Mavroudis et al., 2015). Der Fokus lag hierbei auf dem Monitoring mittels FloTrac/ Vigileo System.

Es wurden Daten von 41 Patienten ausgewertet, die zwischen Mai 2011 und April 2012 eine zytoreduktive Operation mit HIPEC erhielten. Sie litten an Peritonealkarzinose und wurden nach Zytoreduktion mittels offener Abdomen-Technik 90 Minuten mit einer 42 °C warmen HIPEC behandelt. Die analysierten Parameter wurden mittels FloTrac/ Vigileo System zu Anfang, Mitte und Ende der HIPEC erhoben.

Unter anderem wurden folgende Ergebnisse vermerkt: Die mittlere Herzfrequenz zu Beginn der HIPEC betrug 75,1 /Minute und stieg signifikant bis zum Ende der HIPEC auf durchschnittlich 86 Schläge pro Minute an. Mittlerer arterieller und diastolischer Blutdruck zeigten keine signifikanten Veränderungen, wohingegen der systolische Blutdruck einen signifikanten Anstieg von durchschnittlich 134,4 mmHg auf 141,3 mmHg in der ersten Hälfte der HIPEC verzeichnete. Ebenfalls in der ersten Hälfte der HIPEC zeigte der zentralvenöse Druck eine signifikante Erhöhung von durchschnittlich 11,6 mmHg auf 13,7 mmHg. Auch der systemisch vaskuläre Widerstand veränderte sich signifikant in der ersten Hälfte der HIPEC. Von durchschnittlich $1203,2 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ sank dieser auf $1092,1 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$. Das Herzzeitvolumen betrug zu Anfang der HIPEC im Durchschnitt 6,1 L/min und stieg während der HIPEC kontinuierlich bis auf 7,1 L/min zum Endmesspunkt an.

Kajdi et al. veröffentlichte 2014 eine retrospektive Studie zum perioperativen Anästhesiemanagement (Kajdi et al., 2014). Analysiert wurden vor allem der Effekt der Volumentherapie und das generelle anästhesiologische Verhalten.

Es wurden die Daten von 54 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten zwischen 2009 und 2011 mit 57 zytoreduktiven Operationen mit HIPEC ausgewertet. Dafür wurden sämtliche Daten aus den Patientenakten und digitalen Kurven ohne Ausschlusskriterien

inkludiert. Die HIPEC erfolgte mit offenem Abdomen und dauerte 60 - 115 Minuten bei 41 – 42 °C. In 48 Fällen wurde ein erweitertes Monitoring mittels PiCCO durchgeführt. Die mediane Anästhesiezeit betrug 715 Minuten.

Der Puls stieg signifikant während der Operation und erreichte sein Maximum am Ende der HIPEC. Der mittlere arterielle Blutdruck weichte keine 10 % von dem Basalwert vor Start der Zytoreduktion ab und der zentralvenöse Druck stieg im Median signifikant während der Phase 30 Minuten vor und 60 Minuten nach Start der HIPEC an.

2. Die Respiration – Wie muss die Beatmung der Patientin verändert werden?

Auch die Respiration verlief während der Operation und vor allem während der HIPEC in weiten Teilen wie vorher angenommen. Atemminutenvolumen und Atemfrequenz mussten vom Anästhesieteam während der HIPEC erhöht werden. Dies geschah in Zusammenhang mit dem steigenden Stoffwechsel des Körpers, des daraus resultierenden erhöhten Kohlendioxids und aufgrund des erhöhten Herzzeitvolumens durch die HIPEC.

Lediglich der positive endexpiratorische Druck und der inspiratorische Druck verliefen anders als zuvor angenommen. Erwartet wurde eine Kompression des Thoraxes aufgrund des durch die HIPEC zu vermutenden steigenden intraabdominalen Drucks. Der erhöhte Druck würde sich auf das Zwerchfell und somit auf die Atmung auswirken. Der Beatmungsdruck als auch der positive endexpiratorische Druck würden theoretisch erhöht werden müssen.

Der endexpiratorische Druck konnte während der HIPEC jedoch konstant bei 5 mmHg gehalten werden und der inspiratorische Druck zeigte einen nur milden Anstieg von 16 mmHg auf 19 mmHg. Diese Ergebnisse sind zwar anders als erwartet, doch als positiv zu werten, da sie eine nur geringe Auswirkung der HIPEC auf die Respirationsdrücke nachweisen.

Die Beatmungsdrücke und die Änderungen der Kohlendioxidkonzentration während zytoreduktiver Operationen mit HIPEC haben unter anderem folgende Studien untersucht:

Reis et al. untersuchte in einer Studie, welche 2020 veröffentlicht wurde, die Auswirkungen von unterschiedlichen intraabdominalen Drücken während einer HIPEC auf die Hämodynamik und Respiration (Reis et al., 2020). Die hier zitierte Analyse war Teil einer prospektiven Studie, welche den Effekt eines erhöhten intraabdominalen Druckes auf die Pharmakokinetik und Gewebeaufnahme von Cisplatin während einer HIPEC evaluierte. Die 33 in dieser Studie behandelten Patientinnen und Patienten litten an Pseudomyxoma peritonei oder peritonealer Metastasierung kolorektaler Karzinome und wurden zytoreduktiv mit geschlossener, 60 minütiger, 42 – 43 °C warmer HIPEC operiert. Es wurden randomisiert zwei Gruppen unterschiedlicher intraabdominaler Drücke, 8 – 12 mmHg und 18 – 22 mmHg, gebildet und hämodynamische und respiratorische Parameter gesammelt. Der intraabdominale Druck wurde über einen Katheter in der Harnblase und die hämodynamischen Parameter via „EV1000“ und „FloTrac“ System sowie zentralvenösem Katheter gemessen. Beatmet wurde mit 8 ml/kg Idealkörpergewicht, einem positiven endexpiratorischen Druck von 5 cmH₂O, einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0,5 – 0,6 und einer Atemfrequenz zwischen 12 und 15, um ein endtidales Kohlendioxid von 30 - 40 mmHg aufrecht zu erhalten. Die mittlere Operationszeit betrug 527 Minuten, der mittlere intraabdominale Druck in den jeweiligen Gruppen 11,5 mmHg und 18,2 mmHg.

Als Ergebnis stellte sich eine grundlegende Stabilität der Hämodynamik und Respiration in beiden Gruppen heraus. Lediglich der zentralvenöse Druck und der inspiratorische Spitzendruck waren im Vergleich der beiden Gruppen in dem experimentellen Studienarm mit dem höheren intraabdominalen Druck signifikant erhöht. Sowohl der positive endexpiratorische Druck und die inspiratorische Sauerstofffraktion als auch das Tidalvolumen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und auch keine großen Schwankungen innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Kamal et al. erforschte in einer 2013 veröffentlichten retrospektiven Studie die perioperativen Reaktionen zytoreduktiver Operationen mit HIPEC (Kamal et al., 2013). Speziell thematisiert wurden die Flüssigkeits- und Blutverluste sowie Volumentherapie, hämodynamische, metabolische als auch Beatmungsparameter und postoperative Komplikationen.

Es wurden die Daten von 13 Patienten mit Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs aus dem Zeitraum März 2011 bis Januar 2012 ausgewertet. Operiert wurde

in geschlossener Technik mit einer HIPEC-Dauer von 60 – 90 Minuten bei 42 – 43 °C. Die gesamte Operationsdauer betrug im Mittel 8,45 Stunden.

Es stiegen mit Beginn des verschlossenen Abdomens der inspiratorische Druck signifikant von durchschnittlich 17,5 cmH₂O auf 26,3 cmH₂O sowie der arterielle Kohlendioxidpartialdruck von 32,7 mmHg auf 39,4 mmHg an.

Balakrishnan und Survesan analysierten in einer 2018 publizierten retrospektiven Studie 24 Patienten, welche von Januar 2016 bis Januar 2017 eine zytoreduktive Operation mit HIPEC aufgrund einer Peritonealkarzinose erhielten (Balakrishnan und Survesan, 2018). Die HIPEC wurde in geschlossener Technik zwischen 30 und 90 Minuten durchgeführt und auf 42 °C erhitzt. Ab einer Körperkerntemperatur von 39°C wurden die Patienten aktiv gekühlt.

Die Studie wies bezüglich der Respiration unter HIPEC die Ergebnisse auf, dass der Beatmungsdruck und das Kohlendioxid während einer HIPEC im Vergleich zum zytoreduktiven Part der OP ansteigen und nach Beendigung der HIPEC zum Ende der OP wieder fallen.

Die bereits oben vorgestellte Studie von Schmidt et al. bekräftigt die Respiration betreffend die Ergebnisse der Vergleichsstudien und die in vorliegender Arbeit gewonnenen Daten (Schmidt et al., 2008).

Der inspiratorische Druck und das expiratorische Kohlendioxid stiegen während der HIPEC bei etwa gleichbleibendem positiven endexpiratorischen Druck an. Dabei stieg der maximale Beatmungsdruck signifikant von 17,7 cmH₂O im Mittel während der zytoreduktiven Phase auf 22,3 cmH₂O während der HIPEC an.

3. Die Temperatur – Wie wirkt sich die Hyperthermie auf die Patientin aus?

Der Verlauf der Körpertemperatur entspricht den Erwartungen. Eine Erhöhung der Kerntemperatur im Verlauf der HIPEC war höchstwahrscheinlich, da sie logisch nachvollziehbar ist und bereits in anderen HIPEC-Studien beobachtet wurde.

Doch es wurden im Vorhinein vor allem mögliche Auswirkungen dieser erhöhten Temperatur diskutiert. Es wurde erwartet, dass der periphere Widerstand durch die

Hyperthermie sinkt. Dies hätte einen Blutdruckabfall durch die Volumenverschiebung zur Folge haben und eventuell den Kreislauf destabilisieren können. Der systemisch vaskuläre Widerstand ist tatsächlich während der HIPEC abgesunken, doch ein Kreislaufzusammenbruch blieb aus. Dies deutet darauf hin, dass die Volumenverschiebung, auch durch Katecholamin- und Volumengabe, gut kompensiert werden konnte. Zu erklären ist dies unter anderem durch den Anstieg des Herzzeitvolumens zu Beginn der HIPEC und einen möglichen vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen, wie der zentralvenöse Druckverlauf vermuten lässt. Auch die verbesserten Werte der Volumenreagibilitätsparameter können durch das Volumenmanagement erklärt werden.

Bezüglich des Temperaturverlaufs während einer zytoreduktiven Operation mit direkt angeschlossener HIPEC sollen exemplarisch die folgenden Studien vorgestellt werden. Diese analysieren jedoch nicht das Verhältnis des Temperaturverlaufs und den erhobenen Parametern der Hämodynamik, sondern beschreiben diese einzeln.

Rubio-López et al. beschreiben in einer 2023 veröffentlichten Studie die intraoperativen metabolischen Veränderungen während einer zytoreduktiven Operation mit HIPEC (Rubio-López et al., 2023). Es wurde retrospektiv ausgewertet, welche metabolischen Änderungen bei den 219 zytoreduktiv mit HIPEC Operierten zwischen Januar 2018 und Dezember 2020 auftraten. Es wurden vorwiegend Ovarialkarzinome, Kolonkarzinome und Pseudomyxoma peritonei sowohl in geschlossener als auch offener HIPEC-Technik operiert. Die Körpertemperatur wurde mittels eines ösophagealen Katheters vor und nach der HIPEC gemessen. Die mittlere Operationsdauer betrug 383,4 min.

Die Temperatur stieg im Mittel von 35,5 °C vor der HIPEC auf 37,8 °C nach der HIPEC. Dabei wurde ein Unterschied zwischen offener und geschlossener Technik beschrieben, wobei die Temperatur in der geschlossenen Abdomen Technik signifikant höher war als in der offenen Technik.

Kim et al. beschreibt in oben vorgestellter Studie den Temperaturverlauf durch Messung der Temperatur in einer Femoralarterie mit sowohl wärmenden als auch kühlenden Maßnahmen (Kim et al., 2021). Vor Beginn der Operation lag die Körperkerntemperatur

im Mittel bei 36,3 °C, stieg während der HIPEC auf bis zu 38,0 °C im Mittel an und sank zum Ende der Operation auf 36,8 °C.

Mavroudes et al. haben in oben bereits beschriebener Studie folgende Ergebnisse veröffentlicht (Mavroudis et al., 2015): Die im Ösophagus gemessene Temperatur stieg während der Dauer der HIPEC kontinuierlich und signifikant an. Von durchschnittlich 34,4 °C zu Anfang erhöhte sie sich auf 37,8 °C zum Ende der HIPEC.

Kamal et al. stellen in oben genannter Studie nachfolgendes zum Temperaturverlauf fest (Kamal et al., 2013): Es erfolgte eine signifikante Erhöhung der Körperkerntemperatur von anfänglich durchschnittlich 36,5 °C auf 38,2 °C während der HIPEC und persistierte bei 38,0 °C zum Ende der OP.

4. Der intraabdominale Druck – Wie wirkt sich der Druck auf die Patientin aus?

Der intraabdominale Druck verlief nicht wie erwartet beziehungsweise befürchtet.

Vermutet wurde, dass sich der intraabdominale Druck bei dem angestrebten geschlossenen Verfahren und bei einer Menge von drei Litern Chemotherapielösung stark erhöhen könnte. Nicht nur die bereits angesprochenen erwarteten Beatmungsschwierigkeiten durch die Kompression des Thoraxes waren Thema der Überlegungen, sondern vor allem eine pathologische intraabdominale Druckerhöhung, die bis zum abdominalen Kompartmentsyndrom hätte führen können. Eine sekundäre Organschädigung aufgrund eines anhaltenden intraabdominalen Drucks von mehr als 20 mmHg wäre, wie in der Einleitung beschrieben, per Definition ein abdominales Kompartmentsyndrom gewesen.

Wegen des erwarteten erhöhten intraabdominalen und -thorakalen Drucks hätte theoretisch der zentralvenöse Druck steigen, das Herzzeitvolumen sinken und der systemisch vaskuläre Widerstand steigen können.

Durch Kompression der unteren Vena cava und der Vena portae, welches einen verminderten venösen Rückfluss bedeutet hätte, wurde zusammen mit dem erhöhten Widerstand, zum Beispiel in den Darmarterien, eine intestinale Minderperfusion befürchtet.

Entgegen der Überlegungen traten jedoch keine pathologischen Erhöhungen des intraabdominalen Drucks auf und wie bereits erwähnt stieg das Herzzeitvolumen zum Start der HIPEC an und der systemisch vaskuläre Widerstand nahm ab.

Unbeantwortet bleibt, ob die geringe Erhöhung des zentralvenösen Drucks aufgrund einer eventuellen Thoraxkompression gemessen wurde oder ob die Verschiebung des Volumens in das venöse Gefäßsystem durch den durch die Hyperthermie herbeigeführten Abfall des peripheren Widerstandes und des erhöhten Herzzeitvolumens zustande kommt.

Es scheint jedoch so, dass die hyperthermen Auswirkungen der HIPEC die des erhöhten intraabdominalen Druckes übersteigen.

Ein Vergleich mit anderen Studien zu dieser Thematik ist nur eingeschränkt möglich, weshalb die folgende Veröffentlichung lediglich als grober Anhalt aufzufassen ist.

Die bereits oben vorgestellte Studie von Reis et al. hatte die Analyse des erhöhten intraabdominalen Druckes und seine Auswirkungen auf Hämodynamik und Respiration zur Aufgabe (Reis et al., 2020). Der intraabdominale Druck betrug in der Gruppe mit dem niedrigeren Druck im Mittel 11,5 mmHg und in der Gruppe mit dem höheren intraabdominalen Druck 18,2 mmHg. In den zwei Gruppen wurden keine Unterschiede bezüglich der postoperativen Komplikationen, der Krankenhausverweildauer und der 30-Tage-Mortalität gefunden.

Des Weiteren wurde erläutert, dass der intraabdominale Druck und der zentralvenöse Druck in zeitlichem Zusammenhang anstiegen, dass jedoch zusammenfassend ein erhöhter intraabdominaler Druck in vorgestellter Studie sicher und ohne signifikanten Effekt auf Hämodynamik und Respiration war.

Schluermann et al. publizierten 2016 eine prospektive Arbeit über 10 Patienten mit zytoreduktiver Operation und HIPEC, welche in geschlossener Technik über eine Dauer von 90 Minuten bei einer Temperatur von 42°C durchgeführt wurde (Schluermann et al., 2016). Fokus in der Analyse waren der intraabdominale Druck, die hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen während einer HIPEC. Der intraabdominale Druck wurde über eine direkte Druckmessung im Abdomen nach Beendigung der

zytoreduktiven Phase der Operation über einen einlumigen zentralen Venenzugang gemessen.

Die Studie zeigte, dass der intraabdominale Druck nach Befüllen der platzierten abdominalen HIPEC-Katheter, jedoch vor Start der HIPEC-Maschine im Mittel bei 10,7 mmHg lag. Nach Start der HIPEC erreichte der Druck sein signifikantes Maximum von 14,9 mmHg und sank nach Ablassen der Flüssigkeit aus dem Abdomen auf 8,4 mmHg.

Ein Vergleich vorliegender Arbeit mit den beschriebenen Studien ist aus vorbenannten Gründen lediglich annähernd möglich. Es zeigt sich jedoch, dass in allen Veröffentlichungen viele ausgewertete Parameter weitestgehend übereinstimmen und diese Trends in vorliegender Arbeit bestätigt werden können. Dies beinhaltet zum Beispiel den Anstieg der Körperkerntemperatur in klinisch akzeptablem Maß und eine durchgehende Stabilität des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks. Des Weiteren stimmen die aus der Forschung erhaltenen Ergebnisse zu Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens während der HIPEC mit denen in vorliegender Arbeit überein. Ähnlich verhält es sich mit dem inspiratorischen Druck, positiven endexpiratorischen Druck und dem gemessenen Kohlendioxid. Auch der Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes während der HIPEC konnte festgestellt werden.

Was jedoch den intraabdominalen Druckverlauf betrifft, hat von den in dieser Arbeit vorgestellten Studien lediglich die vorliegende Arbeit eine vollständige Beschreibung und Analyse der Werte über den Verlauf einer zytoreduktiven Operation mit HIPEC vorgenommen.

4.2 Korrelationen

Die Ergebnisse der induktiven Statistik weisen einen engen Zusammenhang zwischen mehreren Parametern nach. Zum Beispiel korreliert die Körpertemperatur sowohl mit der Hämodynamik als auch mit der Respiration. Die durch die Hyperthermie der HIPEC bedingte Steigerung der Körpertemperatur hatte einen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz als physiologische Kompensation zur Folge. Auch das Atemminutenvolumen musste bei erhöhter Kerntemperatur, als Reaktion auf den körperlichen Stress und den gesteigerten Metabolismus, erhöht werden.

Die Korrelationen des intraabdominalen Drucks mit dem Herzzeitvolumen der Pulskonturanalyse ist ebenfalls nachgewiesen worden. Der Anstieg des Herzzeitvolumens in zeitlichem Zusammenhang mit dem Anstieg des intraabdominalen Drucks während der HIPEC muss jedoch nicht bedeuten, dass der intraabdominale Druck die Änderungen des Herzzeitvolumens bedingt. In Anbetracht der Korrelation der Körpertemperatur mit kardiovaskulären und respiratorischen Anteilen ist es möglich, dass die Hyperthermie einen noch größeren Effekt auf die Hämodynamik als der intraabdominale Druck ausübt.

Entgegen der Erwartung eines stark erhöhten zentralvenösen Drucks während der HIPEC konnte allenfalls ein schwacher Zusammenhang mit dem abdominalen Druck nachgewiesen werden. Dies ist ein Ergebnis, das in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien, auf einen nur geringen Einfluss des intraabdominalen Druckes auf den zentralvenösen Druck bei niedrigeren intraabdominalen Drücken, wie sie in vorliegender Arbeit festgestellt wurden, vermuten lässt (Reis et al., 2023).

Auch bleibt zu berücksichtigen, dass es sowohl durch eine niedrige Anzahl an Werten zu den jeweiligen Messzeitpunkten als auch den insgesamt niedrigen intraabdominalen Drücken zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse und somit zu nur einer schwachen Korrelation kommen kann.

4.3 Friedman-Test und Bonferroni-Korrektur

In der Interferenzstatistik wurde der zeitliche Verlauf einzelner Parameter näher untersucht. Der Fokus dieser Verlaufsstatistik lag auf der Hämodynamik und den zwei entscheidenden Einflussfaktoren der Operation: der Temperatur und dem intraabdominalen Druck.

Angemerkt sei, dass durch die Auswahl des Friedman-Tests mit Rängen und nicht mit Messwerten getestet wird. Absolute Abstände zwischen den Werten werden demnach nicht berücksichtigt. Außerdem wurde mit der Bonferroni-Korrektur ein in Fachkreisen als recht konservatives Post-hoc-Testverfahren angesehenes Testungsverfahren gewählt (Daniela Keller, Statistik und Beratung, 2015). Desweiteren konnte aufgrund der unvollständigen Datensätze der einzelnen Patientinnen lediglich ein Teil des operativen Verlaufes untersucht werden.

Abgebildet durch die Testung lässt sich gleichwohl ein Einfluss der HIPEC auf die Parameter Herzfrequenz, Pulsdruck-Variation, systemisch vaskulärer Widerstand und Bluttemperatur nachweisen. Im Gegenzug konnte kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf bei den Parametern zentralvenöser und intraabdominaler Druck, mittlerer Blutdruck, globales enddiastolisches Volumen und den Herzzeitvolumina durch Thermodilution und Pulskonturanalyse gefunden werden.

Ein nicht-signifikanter intraabdominaler Druckverlauf erklärt den geringen Einfluss auf den zentralvenösen Druck und damit die schwache Korrelation.

Auch der oben benannte zeitliche Zusammenhang zwischen Temperatur und Steigerung der Herzfrequenz wird durch die Ergebnisse aus der Testung untermauert. Der gleich mehrfach signifikant unterschiedliche Verlauf der Temperatur bestätigt die Ergebnisse aus dem deskriptiven Statistikteil und daran anknüpfend ist auch der signifikante Unterschied im Verlauf des systemisch vaskulären Widerstandes von vor der HIPEC bis zum Ende der HIPEC in zeitlichen Zusammenhang mit der HIPEC zu nennen.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigen die Ergebnisse aus anderen Studien, wie z.B. Kim et al. (2021).

Durch diese Ergebnisse wird die Vermutung, dass die Hyperthermie der HIPEC einen möglicherweise größeren Einfluss als die Druckbelastung auf die Physiologie des Körpers hat, bestärkt und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.4 Limitierung

Bei dieser Arbeit bleiben einige Punkte bezüglich der Aussagekraft zu beachten.

Eine eingeschränkte Aussagekraft ist unter anderem durch das in dieser Arbeit analysierte Patientenkollektiv bedingt.

Aufgrund der Anzahl der Patientinnen ist es schwierig generelle Aussagen über die Effekte einer HIPEC auf den Körper zu tätigen. Ein größeres Patientenkollektiv wäre sehr wünschenswert gewesen und sollte in zukünftigen Studien unbedingt beachtet werden.

Außerdem sollte in weiterführenden Studien auf die Homogenität des Patientenkollektivs geachtet werden. Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patientinnen unterscheiden sich in mehreren für das perioperative Verhalten relevanten Faktoren. Hierunter fallen unter anderem das Alter zum Zeitpunkt der Operation, die verschiedenen Vorerkrankungen, das Stadium des Ovarialtumors und die individuellen Vorbehandlungen bezüglich Chemotherapie und Operationen.

Bei allen in einer zukünftigen Studie zu beobachtenden Patientinnen und Patienten sollte auch auf die Homogenität der anzuwendenden Therapie und Therapiekonzepte geachtet werden.

Im Zuge der HIPEC-ROC-I-Studie wurden HIPECs mit unterschiedlicher Cis-Platindosis durchgeführt (Zivanovic et al., 2014).

Hinzu kommen die verschiedenen Therapiekonzepte, die im Tumorboard für jede Patientin individuell empfohlen wurden.

In weiterführenden Studien wäre ein Patientenkollektiv mit gleichen Ausgangsbedingungen, gleichen Therapiekonzepten und gleicher Therapiedurchführung wünschenswert.

Des Weiteren wird die Aussagekraft dieser Arbeit durch die Durchführung und Qualität der Datenerhebung eingeschränkt.

Das Anästhesieteam ist im klinischen Alltag nicht immer fähig sämtliche Daten und Geschehnisse zeitnah zu dokumentieren. Dies ist zwar menschlich, aber leider ein weitreichender negativer Einflussfaktor bezüglich der Qualität dieser und anderer Arbeiten. Es kann dadurch zu fehlender oder fehlerreicher Dokumentation von

Messwerten oder perioperativ verabreichten Medikamenten kommen. So ist auch diese Arbeit vom Faktor „Mensch“ betroffen, was sich zum Beispiel in fehlenden Messwerten in den auszuwertenden Daten zeigt.

Beispielsweise war eine Auswertung der Katecholamintherapie, der medikamentösen Analgesie und Sonstigem, wie etwa die Relaxometrie, mit den vorliegenden Daten nicht möglich.

Für die Zukunft wäre deshalb ein einheitliches und automatisches Dokumentationssystem wünschenswert. Ein erster Schritt in diese Richtung sind beispielsweise elektronische Anästhesieprotokolle, die es jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit erst in wenigen Kliniken gibt. So könnten zumindest alle zu jedem Zeitpunkt gemessenen Parameter lückenlos dokumentiert werden. Bis diese Technik jedoch flächendeckend genutzt wird und als Standard in allen Kliniken gilt, bleibt trotz aller Bemühungen der Faktor „Mensch“ ein großer Einfluss auf die Datenerhebung.

Außerdem anzumerken ist, dass diese Arbeit sich auf die kurzfristigen Auswirkungen der HIPEC auf den Körper bezieht. Die Auswertung beschränkt sich auf die intraoperativ erhobenen Daten. Aussagen über mittel- oder gar langfristige Effekte sind somit nicht möglich. Für Informationen über den weiteren Verlauf beispielsweise der Hämodynamik würde sich in zukünftigen Studien eine Datenerhebung und Analyse der postoperativen Phase anbieten. Dies könnte zum Beispiel die Zeit von der Nachbeobachtung auf der Intensivstation bis zum Zeitpunkt der Entlassung umfassen.

4.5 Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit, ihren Limitationen und im Vergleich mit bereits vorhandenen wissenschaftlichen Publikationen lässt sich Folgendes schlussfolgern:

Eine zytoreduktive Operation mit integrierter HIPEC ist eine Stresssituation für den Körper. Die hämodynamischen und respiratorischen Reaktionen auf die HIPEC finden in physiologischem Rahmen statt.

Die in dieser Arbeit analysierten Parameter indizieren zu jeder Zeit Kreislaufstabilität.

Die respiratorischen Parameter mussten während der Operation und im Speziellen während der HIPEC geringfügig verändert werden.

Die Körpertemperatur erhöhte sich durch die HIPEC, nahm danach wieder ab und verläuft insgesamt in den Grenzen, die für das Anästhesieteam tolerierbar sind.

Der intraabdominale Druck steigt während der HIPEC, jedoch ist es ein akzeptabler Anstieg ohne pathologische Auswirkungen.

Diese Ergebnisse sind wertvolle Informationen für die anästhesiologische Betreuung zukünftiger HIPEC-Patientinnen und -Patienten. Sie zeigen, dass zytoreduktive Operationen mit HIPEC bei Ovarialkarzinom möglich und körperlich gut verträglich sind.

Trotz der Signifikanz und Relevanz der dargelegten Ergebnisse ist die Aussagekraft dieser aufgrund der geringen Patientinnenanzahl, der unvollständigen Datenerhebung, der Inhomogenität des Patientinnenkollektivs und der unterschiedlichen Cis-Platindosen während der HIPEC-Anwendungen eingeschränkt.

Es leuchtet daher ein, dass weiterführende Studien nicht nur sinnvoll, sondern nötig sind, um den weiteren Informationsgewinn voran zu treiben und die bisherigen Ergebnisse zu verifizieren oder zu widerlegen. Dabei sollte insbesondere auf ein homogenes, ausreichend großes Patientenkollektiv und die qualitativ und quantitativ bestmögliche Datendokumentation geachtet werden.

Die körperlichen Reaktionen und anästhesiologischen Risiken bei zytoreduktiven Operationen mit HIPEC werden in vorliegender Arbeit sowie bisherigen wissenschaftlichen Publikationen deutlich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit steuern weitere wichtige Informationen zu dieser Thematik bei, doch sind weiterführende Studien auf diesem Gebiet der Anästhesie für ein umfangreiches Verständnis unerlässlich.

5. Zusammenfassung

Die Erhaltung des physiologischen Grundzustandes eines operierten Menschen während einer Operation ist die Hauptaufgabe des Anästhesieteams. Ein wichtiges Element ist dabei die Hämodynamik. Diese muss während eines operativen Eingriffs stetig kontrolliert werden. Dies ist vor allem nötig, wenn eine HIPEC, eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie, während einer tumorentfernenden Operation stattfindet. Da zu den anästhesiologischen Herausforderungen einer solchen HIPEC vor allem in Bezug auf die Hämodynamik lediglich wenige Ergebnisse aus der Forschung existieren, war es das Ziel dieser Arbeit weitere Informationen hierzu zu erhalten. Fokus wurde dabei auf die Kreislaufstabilität, die Körpertemperatur, die Veränderung der Beatmung und den Verlauf des Druckes in der Bauchhöhle während einer HIPEC gelegt.

Dazu wurden die Daten von 12 Patientinnen ausgewertet, die im Rahmen der „HIPEC ROC I Studie“ aufgrund von wiederaufgetretenem Eierstockkrebs eine tumorreduzierende Operation mit direkt angeschlossener HIPEC erhielten. Die Überwachung der Patientinnen erfolgte hierbei mit erweitertem Monitoring durch Nutzen des PiCCO-Systems. Dieses lieferte dem Anästhesieteam zusätzliche Informationen zum Beispiel zur Hämodynamik.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Kreislauf der Patientinnen während der Operation und im Speziellen während der HIPEC stabil blieb. Die Körperkerntemperatur nahm zwar aufgrund der HIPEC zu, doch fand dies im physiologischen Rahmen und für das Anästhesieteam tolerierbar statt. Die Beatmung musste während der HIPEC angepasst werden, wodurch sich leicht erhöhte Druckwerte bei der Einatmung ergaben. Der Druck in der Bauchhöhle nahm aufgrund der HIPEC zu, doch blieb dieser Anstieg ohne Gefahr für die Durchblutung der Bauchraumorgane.

Zu ähnlichen Ergebnissen, welche vor dem Hintergrund der geringen auszuwertenden Datenanzahl betrachtet werden müssen, kommen auch die bedingt vergleichbaren Studien, die in dieser Arbeit vorgestellt werden.

Es wird deutlich, dass diese Arbeit zusätzliche Informationen zur Hämodynamik unter HIPEC liefert, jedoch noch weitere Studien zu den anästhesiologischen Risiken einer HIPEC benötigt werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschlussenes Abdomen mit perkutanen Einfluss- und Ausflusskathetern für die HIPEC	20
Abbildung 2: Das HIPEC System ThermoChem™ HT-1000 verbunden mit einer Patientin während einer zytoreduktiven Operation mit HIPEC	21
Abbildung 3: ThermoChem™ HT-1000 System für die HIPEC	22
Abbildung 4: PiCCOplus-Modul mit Wertanzeige	24
Abbildung 5: Diagramm zur Normalverteilung der Variable „Herzfrequenz“	29
Abbildung 6: Friedman-Test des Herzzeitvolumens der Thermodilution über 5 Messzeitpunkte	31
Abbildung 7: Medianer systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruckverlauf während einer Operation mit HIPEC	35
Abbildung 8: Medianer Herzfrequenzverlauf während einer Operation mit HIPEC	36
Abbildung 9: Friedman-Test der Herzfrequenz über 5 Messzeitpunkte	37
Abbildung 10: Medianer Verlauf der Pulsdruck-Variation und Schlagvolumen-Variation während einer Operation mit HIPEC	40
Abbildung 11: Medianer Temperaturverlauf während einer Operation mit HIPEC, gemessen an Stirn, in Speiseröhre, in Harnblase und im Blut	45
Abbildung 12: Streudiagramm zur Korrelation von Bluttemperatur und Atemminutenvolumen	47
Abbildung 13: Medianer Verlauf des inspiratorischen Drucks und des expiratorischen Kohlendioxids zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	51
Abbildung 14: Medianer intraabdominaler Druckverlauf während einer Operation mit HIPEC	52
Abbildung 15: Streudiagramm zur Korrelation von intraabdominalem Druck und zentralvenösem Druck	53
Abbildung 16: Friedman-Test des intraabdominalen Druckes über 5 Messzeitpunkte	54

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrelationstabelle von IBM® SPSS Statistics® Version 24 zu den Parametern Herzfrequenz und Temperatur im Blut	30
Tabelle 2: Signifikanz-Testung des Herzzeitvolumens der Thermodilution über 5 Messzeitpunkte durch FriedmanTest mit Bonferoni-Korrektur	32
Tabelle 3: Deskriptive Werte zu Alter, BMI, Narkosedauer, Operationsdauer und Blutverlust während einer Operation mit HIPEC	33
Tabelle 4: Signifikanz-Testung der Herzfrequenz über 5 Messzeitpunkte durch Friedman-Test mit Bonferroni-Korrektur	38
Tabelle 5: Anzahl (n), Median und Interquartilsabstand (IQR) von zentralvenösem Druck, Pulsdruck-Variation und Schlagvolumen-Variation zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	39
Tabelle 6: Anzahl (n), Median und Interquartilsabstand (IQR) von systemisch vaskulärem Widerstand, globaler Auswurffraktion und enddiastolischem Volumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	42
Tabelle 7: Anzahl (n), Median und Interquartilsabstand (IQR) von extravaskulärem Lungenwasser und Thermodilutions-Herzzeitvolumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	43
Tabelle 8: Deskriptive Werte zur Volumentherapie während einer Operation mit HIPEC	44
Tabelle 9: Signifikanz-Testung der Temperatur über 5 Messzeitpunkte durch Friedman-Test mit Bonferroni-Korrektur	48
Tabelle 10: Anzahl (n), Median und Interquartilsabstand (IQR) von Atemfrequenz, inspiratorischer Sauerstofffraktion, expiratorischem Kohlendioxid und expiratorischem Isoflurananteil zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	49
Tabelle 11: Anzahl (n), Median und Interquartilsabstand (IQR) von inspiratorischem Druck, positivem endexpiratorischen Druck, Minutenvolumen und Tidalvolumen zu verschiedenen Messzeitpunkten während einer Operation mit HIPEC	50

8. Literaturverzeichnis

Abramian A, Zivanovic O, Kuhn W, Weber S, Schaefer N, Keyver-Paik MD, Kiefer N. Introducing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy into Gynecological Oncology Practice – Feasibility and Safety Considerations: Single-Center Experience. *Oncol Res Treat* 2016; 39: 178-184

Al-Shammaa HAH, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1159-1166

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2019: AWMFonline. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2022: AWMFonline. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2022-06.pdf (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43

Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *J Visc Surg* 2014; 151: 347-353

Balakrishnan KP, Survesan S. Anaesthetic management and perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Anaesth* 2018; 62: 188-196

Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1943–1950

Cascales-Campos P, Gil J, Feliciangeli E, Parrilla P. HIPEC in ovarian cancer: Treatment of a new era or is it the end of the pipeline?. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 363-368

Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion with High-Dose Oxaliplatin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 535-541

Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 413–422

Coccolini F, Corbella D, Finazzi P, Brambillasca P, Benigni A, Prussiani V, Ceresoli M, Manfredi R, Poiasina E, Bertoli P, Catena F, Bianchetti A, Bontempelli M, Lorini LF, Sonzogni V, Ansaloni L. Time course of cytokines, hemodynamic and metabolic parameters during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82: 310-319

Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of Clinical Hyperthermia. *Acta Oncologica* 1999; 38: 863-873

Das AK, Sharma A, Kothari N, Choudhary R. Refractory Hypotension and Rapid Onset AKI: Deadly Complication After Doxorubicin and Mitomycin-C HIPEC Therapy. *Indian J Surg Oncol* 2023; 14: 189-191

Dudenredaktion (o. J.): „Dynamik“ auf Duden online, 2022: Duden.
<https://www.duden.de/rechtschreibung/Dynamik> (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Dudenredaktion (o. J.): „hämo-“ auf Duden online , 2022: Duden.
https://www.duden.de/rechtschreibung/haemo_ (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, Malka D, Boige V, Ducreux M. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50: 332-340

El-Kareh AW, Secomb TW. A Theoretical Model for Intraperitoneal Delivery of Cisplatin and the Effect of Hyperthermia on Drug Penetration Distance. *Neoplasia* 2004; 6: 117-127

Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009; 7: Article number 5

González-Moreno S. Peritoneal Surface Oncology: A progress report. *EJSO* 2006; 32: 593-596

Helm CW. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer. *The Oncologist* 2009; 14: 683-694

Hoefl A, Metzler H, Pasch T, Kiefer N. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer, 2008

Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *EJSO* 2015; 41: 1578-1589

Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer A Systematic Literature Review. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 661-670

Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang DO, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5 fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55: 130–138

Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol* 2014; 12: Article number 136

Kamal JM, Elshaikh SM, Nabil D, Mohamad AM. The perioperative course and anesthetic challenge for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013; 29: 311-318

Kanakoudis F, Petrou A, Michaloudis D, Chortaria G, Konstantinidou A. Anaesthesia for intra-peritoneal perfusion of hyperthermic chemotherapy Haemodynamic changes, oxygen consumption and delivery. *Anaesthesia* 1996; 51: 1033-1036

Kim MH, Yoo YC, Bai SJ, Lee K-Y, Kim N, Lee KY. Physiologic and hemodynamic changes in patients undergoing open abdominal cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Int Med Res* 2021; 49: 1-14

Königsrainer I, Beckert S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Where are we?. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5317-5320

Landon CD, Benjamin SE, Ashcraft KA, Dewhirst MW. A role for the copper transporter Ctr1 in the synergistic interaction between hyperthermia and cisplatin treatment. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 528-538

Los G, van Vugt MJH, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 1994; 69: 235-241

National Center for Biotechnology Information, 2024: PubMed.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28%28HIPEC%29+AND+%28ovarian+cancer%29%29+AND+%28anesthesiology%29%29+AND+%28%28%201900%2F01%2F01%29%29%5BDate+-+Publication%5D+%3A+%2023%2F12%2F31%29%29%5BDate+-+Publication%5D%29%29> (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Neumann P. Problematik der intraabdominellen Druckmessung. *Anaesthesist* 2009; 58: 527-531

Oren-Grinberg A. The PiCCO Monitor. *International Anesthesiology Clinics* 2010; 48: 57-85

Pelz JOW, Vetterlein M, Grimmig T, Kerscher AG, Moll E, Lazariotou M, Matthes N, Faber M, Germer C-T, Waaga-Gasser AM, Gasser M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: Role of Heat Shock Proteins and Dissecting Effects of Hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1105-1113

Piché N, Leblond FA, Sidéris L, Pichette V, Drolet P, Fortier LP, Mitchell A, Dubé P. Rationale for Heating Oxaliplatin for the Intraperitoneal Treatment of Peritoneal Carcinomatosis A Study of the Effect of Heat on Intraperitoneal Oxaliplatin Using a Murine Model. *Ann Surg* 2011; 254: 138-144

Pretto GP, Grando M, Chella Junior N, Bergold RA, Couto de Castro RA, Santiago A. Anesthesia for Peritonectomy with Hyperthermic Intraoperative Peritoneal Chemotherapy. Case Report. *Rev Bras Anesthesiol* 2010; 60: 551-557

Raspé C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M,. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 348-355

Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, Menenakos C, Hartmann J. Volume Therapy and Cardiocircular Function during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Eur Surg Res* 2009; 43: 365-372

Reis ACV, Kusamura S, Azmi N, Fumagalli L, Piccioni F, Valenza F, Baratti D, Guaglio M, Cavalleri A, Garrone G, Barretta F, Deraco M. Hemodynamic and respiratory implications of high intra-abdominal pressure during HIPEC. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46: 1896-1901

Robert Koch-Institut, 2020: Krebs in Deutschland 2019/2020.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c56_eierstoecke.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum 29.07.2024)

Roviello F, Roviello G, Petrioli R, Marrelli D. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer: A brief overview of recent results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 297-305

Rubio-López JD, Durán-Martínez M, Moreno-Blázquez A, Rodríguez-Ortiz L, Rufián-Andújar B, Valenzuela-Molina F, Adam AC, Sánchez-Hidalgo JM, Rufián-Pena S, Romero-Ruiz A, Briceno-Delgado J, Arjona-Sánchez A. Intraoperative metabolic changes associated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408 (1): 34

Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 347-353

Schluermann CN, Hoepfner J, Benk C, Schmidt R, Loop T, Kalbhenn J. Intra-abdominal pressure, Cardiac Index and vascular resistance during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82: 160-169

Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008; 63: 389-395

Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic Peritoneal Perfusion System in Canines. *Cancer Res* 1980; 40: 253-255

Thix CA, Königsrainer I, Kind R, Wied P, Schroeder TH. CASE REPORT Ventricular tachycardia during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2009; 64: 1134-1136

Thong SY, Chia CS, Ng O, Tan G, Ong ET, Soo KC, Teo M. A review of 111 anaesthetic patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Singapore Med J* 2017; 58: 488-496

Webb CA-J, Weyker PD, Moitra VK, Raker RK. An Overview of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for the Anesthesiologist. *Anesth Analg* 2013; 116: 924-931

World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, 2021: WSACS Consensus Guidelines Summary. <https://www.wsacs.org/education/436/wsacs-consensus-guidelines-summary/> (Zugriffsdatum: 10.08.2024)

Ye H, Karim AA, Loh XJ. Current treatment options and drug delivery systems as potential therapeutic agents for ovarian cancer: A review. *Mat Sci Eng C* 2014; 45: 609-619

Yurttas C, Hoffmann G, Tolios A, Haen SP, Schwab M, Königsrainer I, Königsrainer A, Beckert S, Löffler MW. Systematic Review of Variations in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *J Clin Med* 2018; 7: Article number 567

Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, Ruehs H, Keyver-Paik MD, Rudlowski C, Weber S, Kiefer N, Poelcher ML, Thiesler T, Rostamzadeh B, Mallmann M, Schaefer N, Permantier M, Latten S, Kalff J, Thomale J, Jaehde U, Kuhn WC. HIPEC ROC I: A phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2014; 136: 699-708