

**Pneumatische Kompression der Beine
reduziert den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf**

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

Judith Maria Gabriele Theis

aus Trier

2014

Anfertigung mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hoeft
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. Bootz

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.08.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
2. Material und Methoden	11
2.1 Patienten	11
2.1.1 Einschlusskriterien.....	11
2.1.2 Ausschlusskriterien	11
2.1.3 Abbruchkriterien.....	12
2.1.4 Gruppeneinteilung, Randomisierung und Verblindung.....	12
2.2 Studiendesign und geplante Fallzahl.....	13
2.3 Lympa Press Plus.....	14
2.4 Peristaltische Pneumatische Kompression.....	15
2.5 Masimo Set Radical® 7 Pulsoxymeter	16
2.6 Aspect EEG-BIS	17
2.7 Anästhesie.....	17
2.8 Protokollbasierte Flüssigkeitsgabe	18
2.9 Datenaufzeichnung.....	19
2.10 Statistik.....	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Patientenkollektiv.....	22
3.2 Blutverlust.....	24
3.3 Flüssigkeitstherapie	24
3.3.1 Flüssigkeitsreagibilität.....	24
3.3.2 Volumenmenge.....	24
3.3.3 Intraoperative Infusionsrate.....	25
3.3.4 Responder vs. Non-Responder.....	27
3.4 Hämodynamik.....	27
3.4.1 Blutdruckänderung nach Narkoseeinleitung.....	28
3.4.2 Intraoperativer Blutdruckverlauf	30
3.4.3 Niedrigster individueller Blutdruck.....	31
3.4.4 Blutdruckverhalten postoperativ	31
3.5 Ereignisse.....	32

4. Diskussion.....	36
4.1 Methodenkritik	36
4.1.1 Protokollerfüllung	36
4.1.2 Pneumatische Kompression	37
4.1.3 Kompressionszyklus	38
4.1.4 Flüssigkeitsprotokoll.....	38
4.1.4.1 Blutdruck und Herzfrequenz.....	39
4.1.4.2 Pleth Variability Index (PVI)	39
4.1.4.3 Elektroenzephalogramm	41
4.1.5 Anästhesie	42
4.2 Diskussion der Ergebnisse	43
4.2.1 Effekte der PPK auf den Flüssigkeitsbedarf.....	43
4.2.1.1 Autotransfusion	44
4.2.1.2 Erhöhung des peripheren Widerstands.....	46
4.2.1.3 Vaskulärer Filtrationsdruck.....	47
4.2.1.4 Einflüsse auf die Effizienz der PPK.....	48
4.2.2 Effekte der PPK auf die Hämodynamik.....	49
4.3 Unerwünschte Wirkungen durch PPK und Flüssigkeitsrestriktion	50
4.4 Limitationen der Studienvvalidität.....	52
4.5 Ausblick	53
4.6 Schlussfolgerung	53
5. Zusammenfassung.....	54
6. Literaturverzeichnis	57
7. Danksagung.....	66

Abkürzungsverzeichnis

π	osmotischer Druck
σ	Reflexionskoeffizienten
μg	Mikrogramm
a	außerhalb des Gefäßes
Abb	Abbildung
AC	alternating current
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
aHT	arterielle Hypertonie
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispektralindex
BMI	Body Mass Index
Ca^{2+}	Kalziumion
CI	Konfidenzintervall
Cl^-	Chlorion
cm	Zentimeter
CO_2	Kohlenstoffdioxyd
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
DC	direct current
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde
HCl	Chlorwasserstoff
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HZV	Herzzeitvolumen
i	innerhalb des Gefäßes

i.v.	intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation
IPK	intermittierende pneumatische Kompression
K ⁺	Kaliumion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Kontrolle	Kontrollgruppe
m/w	männlich/weiblich
m ²	Quadratmeter
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MAST	Medical Anti-Shock Trousers
mg	Milligramm
Mg ²⁺	Magnesiumion
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Fallzahl
Na ⁺	Natriumion
NNH	Nasennebenhöhle
OP	Operation
OPS	Operationssaal
p	geschätztes Maß der statistischen Signifikanz
P	hydrostatischer Druck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
P _{eff}	Filtrationsdruck
PI	Perfusionsindex
PI _{max}	maximaler Perfusionsindex
PI _{min}	minimaler Perfusionsindex
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PP	Pneumoperitoneum

PPK	peristaltische pneumatische Kompression
PPmax	maximaler Pulsdruck
PPmin	minimaler Pulsdruck
PPV	Pulsdruckvariation
PVI	Pleth Variability Index
r	Regressionskoeffizient
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
sec	Sekunden
SV	Schlagvolumen
Tab	Tabelle
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

Die Einleitung einer Vollnarkose führt regelmäßig zur Beeinträchtigung des Kreislaufs. Die Patienten reagieren mit Blutdruckabfall, Minderung des Herzzeit- und des Schlagvolumens (Dahlgren et al., 1993; Hoeft et al., 1994; Stowe et al., 1992; von Spiegel et al., 2002) sowie einer Abnahme des Gefäßtonus (Boer et al., 1990; Claeys et al., 1988). Dies ist auf die Hemmung der Sympathikusaktivität (Sellgren et al., 1992), die direkte negativ inotrope Wirkung der Anästhetika und eine zentrale Kreislaufregulationsstörung (Ebert et al., 1990) zurückzuführen. Es wird zudem angenommen, dass die präoperativ übliche Nahrungskarenz zu einem Flüssigkeitsdefizit führt, welches die kardiovaskulären Störungen verstärkt. Deshalb besteht die therapeutische Strategie häufig in der liberalen Flüssigkeitsgabe.

In jüngster Zeit sind Untersuchungen zu den negativen Effekten einer liberalen Flüssigkeitstherapie Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung. Eine Flüssigkeitsüberladung geht mit zahlreichen postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Mortalitätsrate einher (Bennett-Guerrero et al., 2001; Lowell et al., 1990; Moller et al., 2002). Im Einzelnen werden Organfunktionsstörungen und Infektionen, Wundheilungsstörungen, verzögerte Wiederaufnahme der Magendarmfunktion sowie verlängerte Krankenhausaufenthalte beobachtet (Brandstrup et al., 2003; de Aguilar-Nascimento et al., 2009; McArdle et al., 2009). Durch den Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsregimes kann schließlich die postoperative Mortalität gesenkt werden (Lobo et al., 2002; Nisanevich et al., 2005; Noblett et al., 2006).

Diese Erkenntnisse haben Interesse an einer intraoperativen Flüssigkeitsrestriktion hervorgerufen und führen zu der Frage: Wie können wir die intraoperative Flüssigkeitsgabe unter Erhaltung einer hämodynamischen Stabilität reduzieren? Bisher gibt es kein Verfahren, das den Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsregimes unterstützt.

In der Praxis wird eine intraoperative Hypotonie neben liberaler Volumenssubstitution regelhaft durch die Gabe von Katecholaminen therapiert. Dadurch wird eine Vasokonstriktion mit konsekutivem Blutdruckanstieg erzielt. Die Katecholamintherapie geht jedoch häufig mit Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und hypertonen Reaktionen einher (Lüllmann et al., 2006).

Betrachtet man die pathophysiologischen Veränderungen während der Allgemeinanästhesie, zeigen sich neben der medikamentösen Vasokonstriktion weitere Optionen zur Therapie der Hypotonie. Die Gabe von Hypnotika führt zu einer Reduktion des Gefäßwiderstandes und einem daraus resultierenden distributiven Schock mit einem relativen Volumenmangel durch Blutumverteilung in die venösen Kapazitätsgefäße (Muzi et al., 1992, Pensado et al., 1993). Legt man das gesamte Blutvolumen zugrunde, ist insgesamt ein ausreichendes Blutvolumen vorhanden, jedoch an falscher Stelle. Vor diesem Hintergrund stellt eine zusätzliche Volumengabe, wie sie im Alltag regelhaft praktiziert wird, keine kausale Therapie dar und geht mit den oben genannten Komplikationen einher. Aus physiologischer Sicht ist das einzig sinnvolle Verfahren das Blut an den Ort zu transportieren an dem es gebraucht wird und die Umverteilung zu antagonisieren. Hier eröffnet sich eine Therapiemöglichkeit an der wir ansetzen möchten. Wir verfolgen den Ansatz den Flüssigkeitsbedarf zu reduzieren, indem das Blutvolumen aus den venösen Kapazitätsgefäßen der Beine genutzt wird, um durch Autotransfusion die kardiale Vorlast zu steigern und so Herzzeit- und Schlagvolumen aufrecht zu erhalten.

Eine Autotransfusion kann durch passives Anheben der Beine oder Trendelenburglagerung (der Patient befindet sich in Rücklage mit Kopftieflagerung unterhalb Beckenniveaus) erzielt werden. Diese Lagerungsmanöver sind in der Regel jedoch nicht mit der vom Operateur geforderten Patientenlagerung vereinbar. Um diesen Konflikt zu umgehen, setzen wir eine Methode ein, die eine Blutumverteilung bewirkt ohne die Position des Patienten zu verändern. Dabei wird durch einen Pumpeffekt die Blutumverteilung nach zentral angestrebt. Der Pumpeffekt wird durch eine pneumatische Kompression der Beine von außen erzeugt. Wir verwenden ein Verfahren, das als intermittierende pneumatische Kompression (IPK) in der Therapie von Lymphödemen (Szolnoky et al., 2009) und in der Thromboseprophylaxe (Geerts et al., 2008; Hooker et al., 1999; Morris und Woodcock, 2004) etabliert ist. Die IPK wurde bereits während laparoskopischer Operationen eingesetzt, um die unerwünschten hämodynamischen Wirkungen des Pneumoperitoneums (PP) zu antagonisieren. Unter IPK wurden Steigerungen des Herzzeit- und des Schlagvolumens bei Laparoskopien beobachtet (Alishahi et al., 2001). Des Weiteren konnte die Perfusion im hepatischen und renalen Stromgebiet gesteigert (Bickel et al., 2007b) und oxidativer Stress während PP durch IPK reduziert werden

(Bickel et al., 2007a). An gesunden Probanden ohne PP führt die Anwendung der IPK ebenfalls zu einem Blutdruckanstieg, einem Herzfrequenzabfall und im Gegensatz zu den Beobachtungen von Bickel und Alishahi zur Reduktion des Herzindex (Fanelli et al., 2008). Möglicherweise sind diese Effekte der pneumatischen Kompression auch während Allgemeinanästhesie ohne PP mit einem optimierten Kompressionszyklus reproduzierbar. Die pneumatische Kompression könnte durch Aufrechterhaltung einer hämodynamischen Stabilität eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion ohne Störung kardiovaskulärer Funktionen unterstützen. Damit wäre eine Methode gefunden, die eine Flüssigkeitsüberladung und die damit einhergehenden Komplikationen verhindert. Die pneumatische Kompression stellt ein nebenwirkungs- und risikoarmes Verfahren dar, dessen Anwendung intraoperativ problemlos möglich ist.

In der vorliegenden Studie wurde eine pneumatische Kompression der unteren Extremitäten während kurzer Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Eingriffe durchgeführt. Ähnlich der etablierten IPK erfolgt die Kompression der Beine von außen durch luftgefüllte Manschetten. Das Verfahren unterschied sich aber in der zeitlichen Abfolge der Kompressionszyklen und den angewandten Drücken.

Fragestellung

Wir untersuchten, ob der Einsatz der pneumatischen Kompression ein restriktives Flüssigkeitsregime während operativer Eingriffe in Narkose unterstützen kann. Primärer Endpunkt war der Flüssigkeitsbedarf, sekundärer Endpunkt die hämodynamische Stabilität.

2. Material und Methoden

Die Untersuchung erfolgte nach den Empfehlungen zur Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation (ICH) (Wermeling, 1999), befand sich in Übereinstimmung mit der revidierten „Deklaration von Helsinki“ des Weltärztebundes von 1983 bzw. den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen und wurde durch die Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Die Ausführung wurde durch die unentgeltlich Leihgabe von Geräten durch die Firmen Villa Sana GmbH (Weiboldhausen) und Masimo Corporation (Neuchatel, Schweiz) unterstützt.

2.1 Patienten

Vom 18.02.2009 bis zum 15.06.2009 wurden Patienten, die sich einer HNO-ärztlichen Operation an der Universitätsklinik Bonn unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten zuvor nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr Einverständnis erklärt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Für die Studie wurden Eingriffe ausgewählt, die durchschnittlich 30-45 Minuten dauerten und bei denen kein hämodynamisch relevanter Blutverlust zu erwarten war. Außerdem wurden ausschließlich Patienten ohne oder mit einer nur leichten Grunderkrankung (Risikoklasse I oder II nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA)) eingeschlossen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

- kardiale Arrhythmien (absolute Arrhythmie, (supra-)ventrikuläre Extrasystolen > 2/min)
- chronisch venöse Insuffizienz, Thrombosen, postthrombotisches Syndrom
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Herzinsuffizienz, andere Kontraindikationen für eine pneumatische Kompression der Beine
- Drogenabhängigkeit
- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Teilnahme an einer anderen Studie

- ASA III, IV und V

2.1.3 Abbruchkriterien

Der Abbruch der Studie und Ausschluss des Patienten war vorgesehen, falls nach Einschätzung des behandelnden Anästhesisten eine weitere Volumengabe nach Studienprotokoll zu einer Volumenüberladung führen würde oder eine hämodynamische Instabilität vorlag und deshalb alternative Interventionen z.B. eine Katecholamingabe indiziert waren.

2.1.4 Gruppeneinteilung, Randomisierung und Verblindung

Die Einteilung der Patienten in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe erfolgte im Einleitungsraum unmittelbar vor Narkosebeginn. Dazu wurde aus anfangs 70 (Anzahl reduzierte sich nach jeder Patienteneinschleusung in die Studie um eins) Briefumschlägen, die je eine der beiden Gruppennummern enthielten, einer ausgelost (sealed envelope-Verfahren).

Gruppe 1: Kontrollgruppe (Kontrolle) (n = 35)

Gruppe 2: Interventionsgruppe mit peristaltischer pneumatischer Kompression (PPK) (n = 35)

Bei Patienten der Interventionsgruppe wurde während der Narkose die peristaltische pneumatische Kompression der unteren Extremität mit dem Gerät „Lympha Press Plus“ (Mego Afek, Kibbutz Afek, Israel) durchgeführt. In beiden Gruppen erfolgte die Volumensubstitution nach einem identischen zielgrößenorientierten Flüssigkeitsprotokoll.

Die Studie wurde für den narkoseführenden Anästhesisten verblindet. Dazu wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe die Kompressionsmanschetten neben die Beine auf den Operationstisch gelegt, das Lympha Press Plus-Gerät auch hier eingeschaltet und die Manschetten somit in der gleichen Weise aufgepumpt wie in der Interventionsgruppe. Über dem Operationstisch wurde eine Querstange montiert und darüber ein Tuch gespannt, um die untere Hälfte des Tisches zu verdecken (Abb. 1). Unabhängige Mitarbeiter des Anästhesieteams überprüften, ob die Verblindung dem Anästhesisten eine Zuordnung des Patienten zu einer der beiden Gruppen unmöglich machte. Weder optisch noch akustisch war ein Unterschied zu erkennen. Den Patienten war ihre Gruppenzugehörigkeit vor Narkosebeginn bekannt. Nach Ende der Operation und vor dem Transport in den Aufwachraum wurde dem verantwortlichen Anästhesisten die Grup-

penzugehörigkeit der Patienten mitgeteilt, damit er die Patienten auf das Auftreten lokaler unerwünschter Wirkungen der Kompression untersuchen konnte. Dieses Vorgehen hatte keinen Einfluss auf den Ausgang der Studie, da zu diesem Zeitpunkt bereits alle Entscheidungen, durch die der Anästhesist das Studienergebnis hätte beeinflussen können, getroffen waren.



Abb. 1: Verblindung der Gruppenzugehörigkeit für den narkoseführenden Anästhesisten

2.2 Studiendesign und geplante Fallzahl

Die Untersuchungen wurden in Form einer prospektiven, randomisierten, verblindeten Studie durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Ethikantrag lfd. Nr. 306/08, Clinical Trials Identifier NCT 01072305). Die Patienten wurden am Vortag durch einen Anästhesisten über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

Die Poweranalyse ergab, dass bei Einschluss von 32 Patienten pro Gruppe ein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % bei

einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erwarten ist. Diese Analyse basiert auf der konservativen Annahme von einer Flüssigkeitsdifferenz von 250 ml (500 ml mit Kompression bzw. 750 ml ohne Kompression mit einer Standardabweichung von 300 ml (Cohen`s $d = 0,72$)) zwischen den beiden Gruppen.

2.3 Lympha Press Plus

Zur peristaltischen pneumatischen Kompression der Beine verwendeten wir das Gerät „Lympha Press Plus“ (Mego Afek, Kibbutz Afek, Israel), das uns von der „Villa Sana GmbH“ (Medizinische Produkte KG, Hauptstraße 10, 91798 Weiboldshausen) für die Dauer der Studie zur Verfügung gestellt wurde.

„Lympha Press Plus“ besteht aus zwei Beinmanschetten, die vom Vorfuß bis zur Hüfte reichen und das Bein im gesamten Umfang umschließen. Die Manschetten sind größenverstellbar und können mittels Klettverschluss an den Beinumfang der Patienten angepasst werden. Jede Manschette enthält zwölf Luftkammern, die überlappend angeordnet und einzeln mit einem Kompressor verbunden sind (Abb. 2). Der Zieldruck in den einzelnen Kammern kann individuell gewählt werden, wobei der Druck einer Zelle nicht den der nächst distal gelegenen übersteigen kann.



Abb. 2: Lympha Press Plus zur Anwendung der PPK

2.4 Peristaltische Pneumatische Kompression

Den Patienten der Interventionsgruppe wurde zusätzlich zu den Antithrombosestrümpfen Klasse 1, die alle untersuchten Patienten trugen, an jedes Bein die Kompressionsmanschette des Lympa Press Plus-Gerätes angelegt. Mit Beginn der Narkoseeinleitung startete die pneumatische Kompression und dauerte bis zum Ende der Operation an. In der hier beschriebenen Studie wurde eine peristaltische pneumatische Kompression (PPK) angewendet (Abb. 3). Bei dem gewählten Kompressionszyklus wurden die Kammern der Manschetten nacheinander von distal nach proximal aufgepumpt. Die erste (distale) Zelle wurde mit Luft gefüllt bis sie einen Druck von 60 mmHg erreichte, nach proximal hin nahm der Druck pro Kammer um 2 mmHg ab, bis schließlich die letzte Zelle einen Druck von 38 mmHg erreichte. Das Aufpumpen aller Kammern dauerte ca. 40-60 Sekunden. Dann wurden die Zellen zeitgleich entlüftet und nach einer Pause von 4 Sekunden startete ein neuer Zyklus durch Aufpumpen der distalen Zellen.

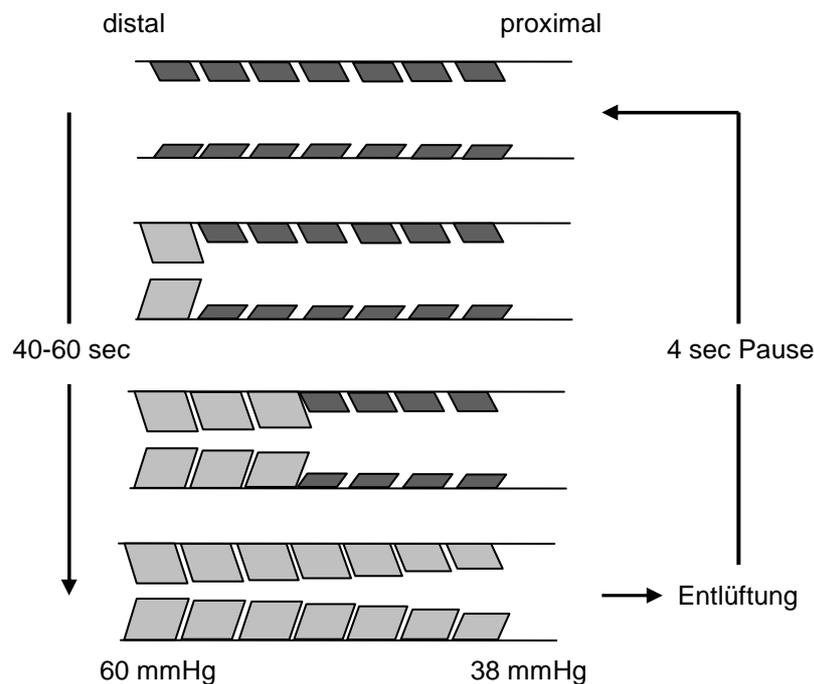


Abb. 3: Graphische Darstellung des Kompressionszyklus zur PPK

2.5 Masimo Set Radical® 7 Pulsoxymeter

Zusätzlich zu einem Standardpulsoxymeter wurde das Masimo Set Radical® 7 Pulsoxymeter (Masimo Corp., Neuchatel, Schweiz) eingesetzt. Über einen Einmal-Klebesensor, der am Zeige- oder Mittelfinger des Patienten angebracht wurde, konnte durch eine nichtinvasive, kontinuierliche Messung der Blutflussschwankungen der Perfusionsindex (PI) photoplethysmographisch ermittelt werden. Eine konstante Menge an Licht wird durch die Haut, andere Gewebe und nicht pulsierendes Blut absorbiert („direct current“, DC signal). Eine variable Menge an Licht wird durch den pulsierenden Blutfluss absorbiert („alternating current“, AC signal). Zur Berechnung des PI wird das pulsatile Signal des Infrarotlichtes durch die Menge an nicht pulsierendem Signal dividiert und in Prozent ausgedrückt (1).

$$(1) \quad PI = \frac{AC}{DC} * 100\%$$

Der PI reflektiert also die Perfusion des Messortes, die atemzyklischen Schwankungen unterworfen ist.

Aus dem PI lässt sich der Pleth Variability Index (PVI) ableiten (2).

$$(2) \quad PVI = \left(\frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}} \right) * 100\%$$

Der PVI ist der einzige verfügbare nicht invasiv zu messende Parameter, von dem gezeigt wurde, dass er die Volumenreagibilität, analog zu der invasiv gemessenen Pulsdruckvariation (PPV) (3), vorhersagen kann (Cannesson et al., 2008a).

$$(3) \quad PPV = \frac{(PP_{max} - PP_{min})}{(PP_{max} + PP_{min}) / 2}$$

Ein PVI > 14 % kann prädiktiv sein für eine Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV) um > 15 % nach intravenöser Gabe von 500 ml Flüssigkeit (Cannesson et al., 2008b). In der hier dargelegten Studie war der PVI Teil des Algorithmus zur Steuerung der Volumentherapie. Moderne Flüssigkeitsregime basieren auf der frühen Erkennung einer Hypovolämie und der Vorhersage der Flüssigkeitsreagibilität. Durch die Aufzeichnung des PVI erlangen die Ergebnisse dieser Studie auch Bedeutung für zurzeit verwendete Flüssigkeitsregime.

2.6 Aspect EEG-BIS

Die Aufzeichnung des EEG-Bispectral Index (BIS) mit dem BIS 1000 Monitor (Aspect, Norwood, Massachusetts, USA) diente zur Überwachung der Narkosetiefe. Der BIS ist ein aus verschiedenen Elektroenzephalogramm (EEG)-Qualitäten berechneter Wert, der auf einer arbiträren Skala von 0 (Koma) bis 100 (vollkommene Wachheit) angegeben wird. Ein Wert zwischen 40 und 60 gilt als adäquate Narkosetiefe. Das EEG wird mit drei Elektroden, eine frontal und die anderen beidseits temporal angebracht, sowie einer Neutralelektrode abgeleitet.

2.7 Anästhesie

Nach Etablierung des Standardmonitoring, bestehend aus nicht invasiv gemessenem Blutdruck, 5-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Herzfrequenz und Pulsoxymetrie (Datex S/5, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland), erfolgte die Narkoseeinleitung mit der Gabe von 1 µg/kg KG Remifentanil (Ultiva[®], Glaxo Smith Kline, London, Großbritannien) über eine Spritzenpumpe (Braun Perfusor FM, B.Braun, Melsungen) über 2 Minuten und einem Bolus von 2,5 mg/kg KG Propofol (Propofol 1 % Fresenius Kabi, Bad Homburg). Die endotracheale Intubation (Innendurchmesser 7,5 mm bei Frauen, 8 mm bei Männern, Mallinckrodt/Covidien, Hazelwood, USA) wurde mit 0,4 mg/kg KG Rocuromium (Esmeron[®], Merck, Whitehouse Station, USA) erleichtert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte BIS gesteuert entweder mit Propofol als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) oder mit volatilen Anästhetika (Isofluran/Forene[®], Abbot, Abbot Park, USA oder Desfluran/Suprane[®], Baxter, Deerfield, USA). Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) (Risikoscore nach Apfel > 2) sowie bei Nasennebenhöhlen-Operationen wurde auf Wunsch der Operateure die TIVA gewählt. Die Patienten wurden volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 8-10 ml/kg KG beatmet (Cato, Drägerwerke, Lübeck), die Atemfrequenz wurde so gewählt, dass ein endtidaler CO₂-Partialdruck von 35-40 mmHg erreicht wurde. Alle Patienten erhielten Piritramid (Dipidolor[®], Janssen-Cilag, Neuss) und/oder Metamizol (Novalgine[®], Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich) zur postoperativen Schmerztherapie. Patienten mit PONV-Risiko bekamen zur Prophylaxe 4 mg Ondansetron und 4 mg Dexamethason (Zofran[®], Glaxo Smith Kline, London, Großbritannien; Fortecortin[®], Merck, Whitehouse Station, USA). Dexamethason wurde erst zum Ende der Operation gegeben, um einen Einfluss auf den intravaskulären Volumenstatus zu vermeiden.

2.8 Protokollbasierte Flüssigkeitsgabe

Alle Patienten durften nach Standard der Universitätsklinik Bonn ab 1.30 Uhr keine feste Nahrung und ab 5.30 Uhr auch kein Wasser oder Tee zu sich nehmen. Vor Narkoseeinleitung erhielten die Patienten einen peripheren venösen Zugang, in der Regel mit einer 18 Gauge Verweilkanüle auf dem rechten Handrücken. Das Protokoll zur Flüssigkeitsgabe sah eine Basalrate von 2 ml/kg/h kristalloider Flüssigkeit (Jonosteril[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland, Bestandteile in mmol/l: Na⁺ 137, K⁺ 4, Ca²⁺ 1,65, Mg²⁺ 1,25, Cl⁻ 110, Azetat 36,8; weitere Bestandteile: Wasser, HCl zur Titration zu pH von 5,0-7,0) von Narkoseeinleitung bis zur Narkoseausleitung vor. Eine zusätzliche Volumengabe wurde durch ein ereignisgesteuertes Protokoll vorgeschrieben (Abb. 4). Ein Ereignis war durch das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien definiert

- systolischer Blutdruck (SAP) < 90 mmHg
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) < 60 mmHg
- Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um 20 % gegenüber dem Ausgangswert unmittelbar vor Hautschnitt
- Herzfrequenz (HF) > 90 Schläge pro Minute
- PVI > 14 %

Die Überprüfung dieser Kriterien erfolgte alle 2,5 Minuten. Bei Eintritt eines Ereignisses und gleichzeitigem Vorliegen einer stabilen und adäquaten Narkosetiefe (BIS zwischen 40-60) wurden 250 ml Jonosteril über 5 Minuten mit Hilfe eines Druckbeutels infundiert. Die Menge an Flüssigkeitsboli war auf 2000 ml/h limitiert, um eine Volumenüberladung zu vermeiden. Da die postoperative Versorgung der Patienten stark von der Art des HNO-Eingriffs abhängig ist, beinhaltet das Protokoll keine Angaben zur postoperativen Flüssigkeitstherapie. Blutverluste von 500 ml oder mehr wurden im Verhältnis 1:1 mit Hydroxyethylstärke (HES) 6 % (Voluven Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) ersetzt. Im Aufwachraum erhielten die Patienten beider Gruppen maximal 500 ml Jonosteril. Die Patienten durften, soweit es von Seiten der Operateure keine Einschränkungen gab, unmittelbar nach Verlassen des Aufwachraumes wieder oral Flüssigkeiten zu sich nehmen.

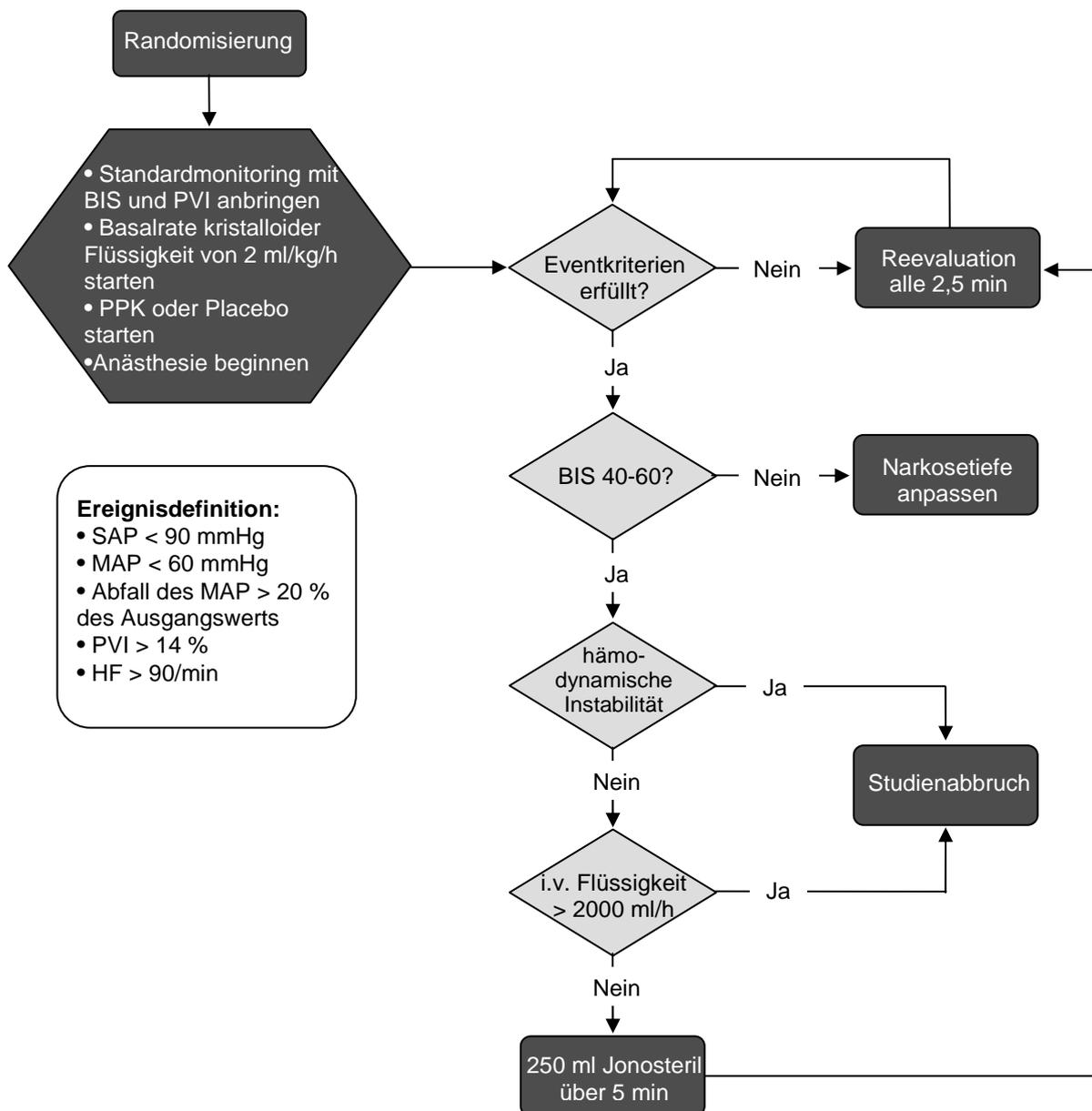


Abb. 4: Protokoll zur ereignisgesteuerten Flüssigkeitstherapie

BIS = Bispektralindex, HF = Herzfrequenz, i.v. = intravenös, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, PPK = peristaltische pneumatische Kompression, PVI = Pleth Variability Index, SAP = systolischer arterieller Blutdruck

2.9 Datenaufzeichnung

Bei Einschluss in die Untersuchung wurden Angaben zu Geschlecht, Alter, Körpergewicht und –größe sowie Art des Eingriffs und ASA-Status erhoben. Während der Operation wurden die Daten der Patientenüberwachung (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) als Trenddaten alle 2,5 Minuten digital aufgezeichnet, dazu wurde die

Software der Hersteller verwendet. PI und PVI, BIS-Wert, infundierte Flüssigkeitsmenge und Details der Narkoseführung (Beatmungsparameter, Medikamentengabe) wurden manuell im Abstand von 10 Minuten protokolliert. Falls die vom Netzwerk abgeleiteten elektronischen Daten nicht verfügbar waren, wurden die manuell notierten Messwerte verwendet. Die Uhrzeiten von Operationsbeginn und -ende wurden ebenfalls manuell dokumentiert und dienen zur Berechnung von Nüchternheitszeit und Operationsdauer. Signifikante Blutverluste von 250 ml oder mehr wurden intra- bzw. postoperativ registriert. Vorerkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahmen, Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und zusätzliche Volumengaben im Aufwachraum, die die vorgeschriebenen 500 ml Jonosteril überschritten, entnahmen wir dem Narkoseprotokoll.

2.10 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS (Version 17 SPSS Inc, Chicago, USA). Stetig verteilte demographische Daten und Gruppencharakteristika wurden mit einem t-Test für unabhängige Stichproben, kategoriale Variablen mit einem Chi-Quadrat-Test ausgewertet und sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. In Anbetracht der Studiengröße und unter der Annahme, dass alle anderen auszuwertenden Parameter nicht normalverteilt sind, wurde ein nicht parametrischer Test zur Signifikanzprüfung gewählt. Auf eine Testung auf Normalverteilung wurde, wegen des Risikos der zunehmenden Fehlerwahrscheinlichkeit, verzichtet. Der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test ist ein für kleine Stichproben empfohlener Test und wurde aus diesem Grund hier angewendet. Die Studienergebnisse sind als Medianwert (Interquartilbereich) dargestellt. Das Konfidenzintervall der medianen Differenz wurde durch ein SPSS Makro, das von Marta García-Granero, Ph.D. (Associate Professor, Department of Genetics, University of Navarra, Pamplona, Spain) zur Verfügung gestellt wurde, ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und im Falle mehrfacher Testungen wurde eine Bonferronie-Korrektur durchgeführt. Um die beobachteten Effekte im Hinblick auf die Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren zu ermitteln, wurde die Infusionsrate als abhängige Variable im generalisierten linearen Modell mit der Gruppenzugehörigkeit, dem Geschlecht, der Art der Narkose als feste Faktoren und Alter, Operationsdauer, präoperative Nüchternheitsdauer, BIS und Body-Mass-Index (BMI) als Covarianten als ANCOVA mit der SPSS UNI ANOVA Procedure geprüft. Zusätzlich wurde eine ANCOVA durchgeführt um Unterschiede in den oben ge-

nannten Variablen innerhalb der Interventionsgruppe zwischen „Respondern“ auf die PPK, definiert als Patienten, die zusätzlich zur Basalrate keinen weiteren Flüssigkeitsbolus mehr bekamen und „Non-Respondern“ zu testen. Es wurde eine Subgruppenanalyse mit Patienten > 55 Jahren durchgeführt, um die Differenz in der Flüssigkeitsgabe zwischen PPK und Kontrollgruppe in dieser Altersklasse darzustellen. Für jede Gruppe wurde die durchschnittliche intraoperative Infusionsrate ermittelt. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Infusionsrate während der letzten 20 Minuten eines Eingriffs ausgerechnet („steady state“), um die beiden Gruppen vergleichen zu können, ohne den immens hohen Flüssigkeitsbedarf in der Stabilisierungsphase zu Operationsbeginn mit einzubeziehen. Im sog. „steady state“ sind keine großen Änderungen der Narkosetiefe mit Auswirkungen auf die Hämodynamik, wie sie bei Narkoseeinleitung beobachtet werden, zu erwarten. Um den Einfluss des, zeitweise unzuverlässigen, PVI auf das Studienergebnis auszublenden, wurde eine Subgruppenanalyse unter Ausschluss derjenigen Patienten, die eine oder mehrere Flüssigkeitsgaben aufgrund eines alleinigen PVI-Anstiegs erhielten, durchgeführt.

3. Ergebnisse

Alle 70 Studienpatienten haben die Untersuchung vollständig abgeschlossen und alle erhobenen Daten konnten zur Auswertung verwendet werden.

3.1 Patientenkollektiv

Die demographischen Daten der Patienten der Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant von denen der Interventionsgruppe (Tab. 1). Die Kontrollgruppe bestand aus zehn Frauen und 25 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 44 ± 18 Jahren. Die Körpergröße der Patienten lag im Schnitt bei 176 ± 8 cm und das Körpergewicht bei 83 ± 17 kg. Bei vier Patienten war eine arterielle Hypertonie (aHT) bekannt und ein Patient nahm regelmäßig β -Blocker ein. Die Interventionsgruppe schloss zwölf Frauen und 23 Männer ein. Hier lag das mittlere Alter bei 45 ± 15 Jahren, die mittlere Körpergröße bei 173 ± 9 cm und das mittlere Körpergewicht bei 77 ± 16 kg (Tab. 1). Drei Patienten litten an arterieller Hypertonie. Ein Patient gab eine regelmäßige Einnahme von ACE-Hemmern an und drei Patienten nahmen regelmäßig β -Blocker ein. Keiner der 70 Patienten litt an arterieller Hypotonie oder Diabetes mellitus.

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
Geschlecht m/w	25/10	23/12	0,60
Alter [Jahre]	44 ± 18	45 ± 15	0,18
Körpergewicht [kg]	83 ± 17	77 ± 16	0,58
Körpergröße [cm]	176 ± 8	173 ± 9	0,57
BMI [kg/m ²]	$26,5 \pm 4,3$	$25,5 \pm 3,7$	0,29
ASA-Status I/II	23/12	24/11	0,62
SAP präoperativ	123 ± 11	$126,7 \pm 17$	0,39
Prävalenz einer aHT	4	3	0,71
Einnahme von β -Blocker	0	1	0,31
Einnahme von ACE-Hemmern	1	3	0,30

Tab. 1: Darstellung der *demographischen Daten* von Kontroll- und Interventionsgruppe als Mittelwert \pm Standardabweichung

ACE = Angiotensin converting enzyme; aHT = arterielle Hypertonie; ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = Body Mass Index; Kontrolle = Kontrollgruppe; m/w = männlich/weiblich; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Operationsdauer, der präoperativen Nüchternheitszeit und der Hypnosetiefe (BIS) beobachtet (Tab. 2). Der angestrebte BIS-Zielbereich von 40-60 wurde in insgesamt 72,7 % (PPK: 68,7 %, Kontrolle: 76,2 %) der aufgezeichneten Daten erreicht. Die eingesetzten Narkoseverfahren (TIVA vs. Inhalationsnarkose), die Menge der verabreichten Medikamente und die Art des Eingriffs unterschieden sich nicht signifikant zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (Tab. 2). Bei einigen Patienten wurden zwei operative Maßnahmen (z.B. Nasennebenhöhlenoperation und Septumplastik) während eines Eingriffs vorgenommen, sodass die in Tabelle 2 aufgeführten Operationsarten in der Summe die Anzahl der Patienten einer Gruppe übersteigt. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Aufwachraum lag bei 30 ± 15 Minuten in der Kontrollgruppe und 30 ± 10 Minuten in der Interventionsgruppe, $p = 0,16$. Keiner der 70 Patienten hat im Aufwachraum erbrochen.

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
Operationsdauer [min]	44,5 ± 27,5	38,3 ± 25,4	0,25
Nüchternheitszeit [min]	808,7 ± 125,5	799,7 ± 127,8	0,67
Anästhesieverfahren (TIVA/Inhalationsnarkose)	12/23	18/17	0,15
Propofol [mg/kgKG]	7,4 ± 2,2	9,0 ± 6,3	0,50
MAC _{mean}	0,53 ± 0,07	0,55 ± 0,1	0,77
Remifentanyl [µg/kg/min]	0,24 ± 0,15	0,25 ± 0,13	0,61
BIS	44 ± 5	44 ± 6	0,77
Art des Eingriffs *			
NNH-OP	10	14	0,24
Septumplastik	11	5	0,11
Tonsillektomie	5	2	0,26
Tympanoplastik	6	7	0,68
Sonstige (Abszess- drainage, Halszystenent- fernung, Tränengangsope- ration, Lymphknoten- exstirpation, Tumorre- sektion)	5	7	0,46
Patienten mit signifikanter Blutung #	1	2	0,54
Aufenthaltsdauer im AWR [min]	30 ± 15	30 ± 10	0,16
Zusätzliche Infusion im AWR	3	2	0,67

Tab. 2: Die *Operations- und Narkosecharakteristika* der beiden Untersuchungsgruppen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

AWR = Aufwachraum; BIS = Bispektralindex; KG = Körpergewicht; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAC = minimale alveoläre Konzentration; NNH-OP = Nasennebenhöhlenoperation; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; TIVA = totale intravenöse Anästhesie; * incl. kombinierter Eingriffe; # Blutverlust > 250 ml

3.2 Blutverlust

Nach Studienprotokoll sollten intraoperative Blutverluste, die 500 ml übersteigen 1:1 mit Hydroxyethylstärke (HES) 6 % ersetzt werden. In der Interventionsgruppe wurde bei zwei Patienten ein Blutverlust von je 500 ml mit jeweils 500 ml HES therapiert. Bei einem Patienten der Kontrollgruppe wurde entgegen der Protokollvorgabe ein Blutverlust von 400 ml durch 250 ml HES ersetzt.

3.3 Flüssigkeitstherapie

Die im Studienprotokoll definierte ereignisgesteuerte Volumentherapie wurde bei allen Patienten streng eingehalten. Fünf Patienten (drei in der Kontrollgruppe, zwei in der Interventionsgruppe, $p = 0,67$) erhielten im Aufwachraum zusätzlich zur vorgeschriebenen Infusion weitere 500 ml kristalloider Flüssigkeit entgegen der Vorgaben des Studienprotokolls.

3.3.1 Flüssigkeitsreagibilität

Flüssigkeitsreagibilität ist definiert als Normalisierung der kritisch veränderten hämodynamischen Parameter (Blutdruck oder PVI) nach Infusion von 500 ml kristalloider Flüssigkeit. Sie dient zur Beurteilung, ob die infundierten Flüssigkeitsbolie zur Stabilisierung der Hämodynamik führen und ob dieser Effekt durch die PPK unterstützt wird. Eine Flüssigkeitsreagibilität wurde bei insgesamt 78 % aller Ereignisse beobachtet. Bei Patienten mit PPK trat sie signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (94 % vs. 66,7 %, $p < 0,001$).

3.3.2 Volumenmenge

Primäre Endgröße der Untersuchung ist die intraoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge, die zum einen unter peristaltischer pneumatischer Kompression der unteren Extremität und zum anderen an Patienten in einer Kontrollgruppe ohne Kompression gemessen wurde. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Größe der Volumengabe zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3). In der Kontrollgruppe wurden im Me-

dian 921 ml (900 ml) pro Patient verabreicht. Unter PPK wurde pro Patient 286 ml (499 ml) kristalloider Flüssigkeit infundiert ($p < 0,001$) (Abb. 5). Das entspricht einer Differenz von 693 ml (95 % Konfidenzintervall, 495-922 ml).

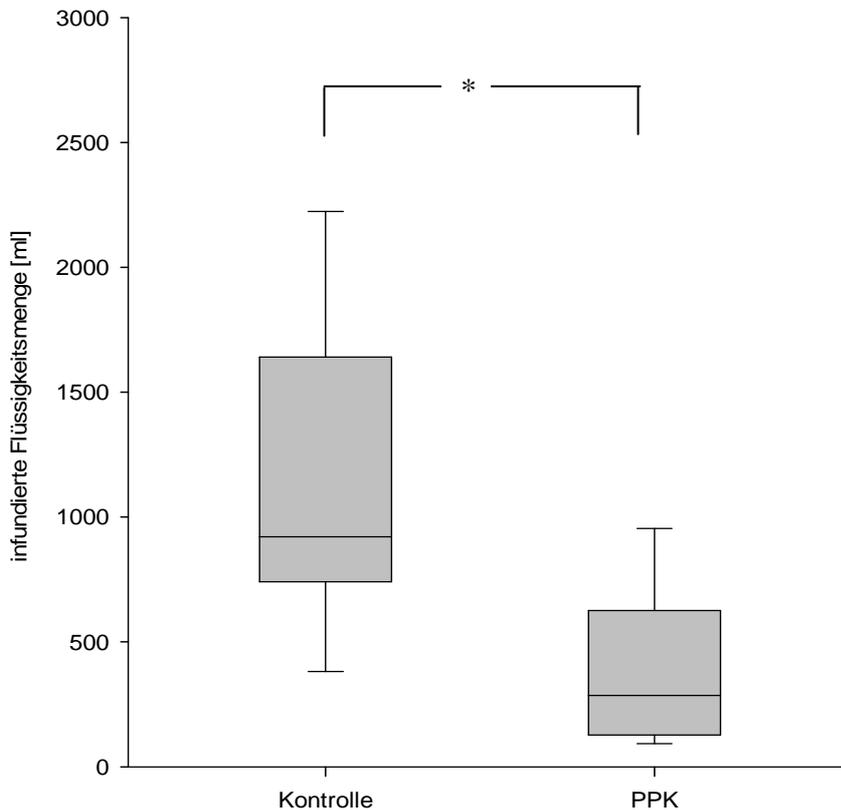


Abb. 5: *Box Plot* der infundierten Flüssigkeitsmenge unter Kompression und in der Kontrollgruppe. Dargestellt sind Median, die 10., 25., 75., sowie 90. Perzentile
Kontrolle = Kontrollgruppe, PPK = peristaltische pneumatische Kompression, * $p < 0,001$

3.3.3 Intraoperative Infusionsrate

Die durchschnittliche intraoperative Infusionsrate, ermittelt aus der durchschnittlichen Volumengabe und Operationsdauer pro Patient einer Gruppe, zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abb. 6, Tab. 3). Die Infusionsrate in der Kontrollgruppe lag bei 19,2 (22,8) ml/kg/h während in der Interventionsgruppe die Rate 5,7 (10,3) ml/kg/h betrug ($p < 0,001$). Dieser Unterschied blieb auch nach multivariater Analyse zur Korrektur von Narkosedauer und -art und den demographischen Daten bestehen. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von BMI, Alter und Operationsdauer auf die Höhe der Infusionsrate. Hoher BMI und niedriges Alter korrelieren mit niedriger Infu-

sionsrate ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$), während eine kurze Operationsdauer mit einer hohen Infusionsrate einhergeht ($p < 0,05$). Der Flüssigkeitsbedarf unter konstanten Bedingungen während der letzten 20 Minuten der Operation war bei Patienten der Interventionsgruppe signifikant geringer als bei den Patienten der Kontrollgruppe (1,9 (0,4) ml/kg/h vs. 12,2 (14,1) ml/kg/h, $p < 0,001$).

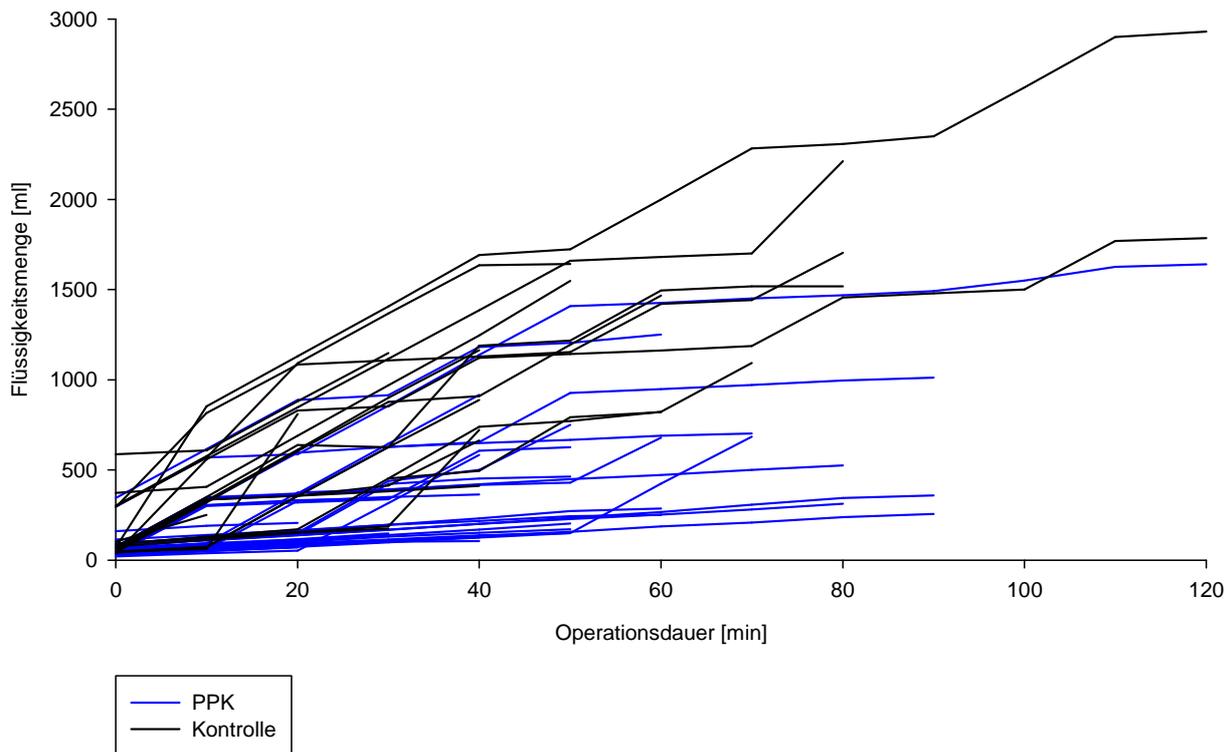


Abb. 6: *Multiple Straight Lines* der infundierten Flüssigkeitsmenge in Bezug auf die Operationsdauer von Kontroll- und Interventionsgruppe
Kontrolle = Kontrollgruppe, PPK = peristaltische pneumatische Kompression

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
Kristalloide [ml]	921 (900)	286 (499)	< 0,001
Mediane Differenz [ml] (95 % CI)		693 (495-922)	<0,001
Infusionsrate [ml/kg/h]	19,2 (22,8)	5,7 (10,3)	<0,001
Infusionsrate _{steady state} [ml/kg/h]	12,2 (14,1)	1,9 (0,4)	<0,001

Tab. 3: Darstellung der *Flüssigkeitstherapie* unter PPK und in der Kontrollgruppe als Median (Interquartilbereich)
CI = Konfidenzintervall; Kontrolle = Kontrollgruppe; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; steady state = die letzten 20 Minuten einer Operation

3.3.4 Responder vs. Non-Responder

In der Kontrollgruppe bekamen bis auf zwei Patienten alle (94,3 %) eine oder mehrere zusätzliche Volumengaben in Form von 250 ml Jonosteril. Dagegen wurden in der Interventionsgruppe 17 von 35 Patienten ($p < 0,001$) eine oder mehrere zusätzliche Bolusinfusionen verabreicht („Non-Responder“). Das betraf acht Frauen und neun Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 53 ± 11 Jahren. 18 Patienten (51,4 % der Kompressionsgruppe) erhielten unter PPK kein zusätzliches Volumen zu der Basalrate von 2 ml/kg/h („Responder“). Unter den Respondern waren vier Frauen und 14 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 37 ± 13 Jahren. In Bezug auf Geschlecht, Größe, Gewicht, ASA-Status, Operationsdauer und Nüchternheitszeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern (Tab. 4). Die ANCOVA zeigte das Alter als einzige signifikante Einflussgröße auf den Responderstatus ($p = 0,002$). In der daraufhin durchgeführten Subgruppenanalyse bei Patienten über 55 Jahren blieb der Unterschied im absoluten Flüssigkeitsbedarf zwischen den Gruppen identisch (PPK > 55 Jahre: 246 (40) ml, Kontrolle > 55 Jahre: 738 (801,5) ml, $p = 0,046$).

	Responder (n = 18)	Non-Responder (n = 17)	p
Alter [Jahre]	37 ± 13	53 ± 11	0,002*
Geschlecht m/w	14/4	9/8	0,219
Größe [cm]	175 ± 8	171 ± 10	0,207
Gewicht [kg]	78 ± 14	76 ± 17	0,684
BMI [kg/m ²]	$25,4 \pm 3,2$	$25,6 \pm 4,3$	0,935
ASA I/II	15/3	9/8	0,126
OP-Dauer [min]	$35,3 \pm 23,7$	$41,5 \pm 27,4$	0,318
Nüchternheit [min]	$789,1 \pm 119,3$	$814,3 \pm 138,3$	0,386
BIS	46 ± 11	46 ± 7	0,153

Tab. 4: Demographische Daten sowie Narkosecharakteristika von *Responder und Non-Responder* sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

ASA = American Society of Anesthesiologists; BIS = Bispektralindex; BMI = Body Mass Index; m/w = männlich/weiblich; OP = Operation; * statistisch signifikant

3.4 Hämodynamik

In den folgenden Abschnitten werden die Änderungen der hämodynamischen Parameter unter PPK im Gegensatz zur Kontrollgruppe beschrieben (Abb. 7). Zur Überwachung

der Hämodynamik wurden nicht invasiv gemessener Blutdruck, Herzfrequenz und PVI verwendet.

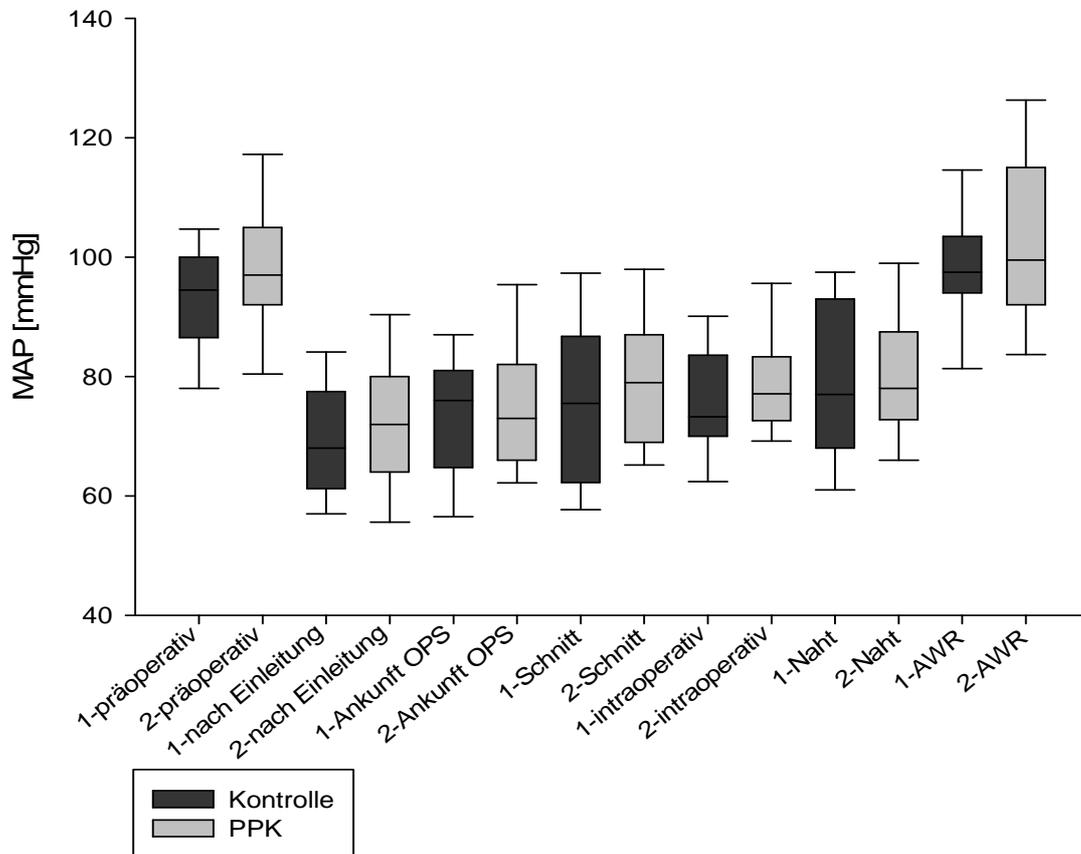


Abb. 7: Darstellung des perioperativen Blutdruckverlaufs von Kontroll- und Interventionsgruppe als *box plot and whisker plot* mit Median, 10., 25., 75., und 90. Perzentile. Auf der x-Achse sind die Messzeitpunkte aufgetragen.

AWR = Aufwachraum, Kontrolle = Kontrollgruppe, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, OPS = Operationssaal, PPK = peristaltische pneumatische Kompression, 1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

3.4.1 Blutdruckänderung nach Narkoseeinleitung

Das Ausmaß des Blutdruckabfalls nach Narkoseeinleitung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abb. 8, Tab. 5). In der Kontrollgruppe beobachtete man einen Abfall des systolischen Wertes von 19,9 (14,4) % (mittlerer arterieller Blutdruck (MAP): 24,0 (12,8) %, diastolischer arterieller Blutdruck (DAP): 24,8 (11,6) %), während unter PPK der systolische arterielle Blutdruck um 23,5 (16,4) % (MAP: 25,0 (13,5) %, DAP: 24,8 (11,6) %) vom Ausgangswert gesunken ist (Abb. 8). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p_{SAP} = 0,77$, $p_{MAP} = 0,94$, $p_{DAP} = 0,95$). Es zeigt sich

aber eine leicht stärkere Blutdrucksenkung bei Patienten ohne pneumatische Kompression.

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
SAP [%]	19,9 (14,4)	23,5 (16,4)	0,77
MAP [%]	24,0 (12,8)	25,0 (13,5)	0,94
DAP [%]	24,8 (11,6)	24,8 (11,6)	0,95

Tab. 5: Die Tabelle zeigt den *Blutdruckabfall nach Narkoseeinleitung* unter PPK sowie in der Kontrollgruppe als Median (Interquartilbereich).

DAP = diastolischer arterieller Blutdruck; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

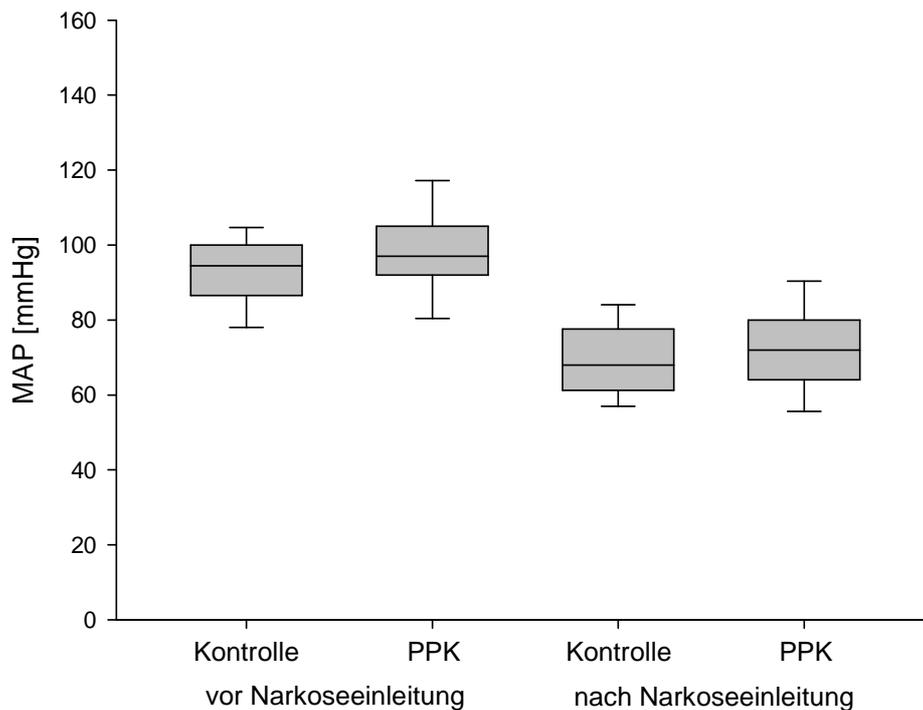


Abb. 8. *Box plot and whisker plot* des mittleren arteriellen Blutdrucks. Die Abbildung zeigt die Werte von Kontroll- und Interventionsgruppe jeweils vor und nach Narkoseeinleitung. Darstellung von Median, 10., 25., 75., und 90. Perzentile

Kontrolle = Kontrollgruppe, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, PPK = peristaltische pneumatische Kompression

3.4.2 Intraoperativer Blutdruckverlauf

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen Blutdruckwerten beider Gruppen nachgewiesen (Tab. 6). In der Kontrollgruppe lagen die Blutdruckwerte im Median bei 98 (15) mmHg systolisch zu 62 (12) mmHg diastolisch und einem mittleren arteriellen Druck von 73 (13) mmHg. Unter PPK wurden Werte von 98 (15) mmHg zu 62 (10) mmHg mit einem mittleren arteriellen Druck von 77 (9) mmHg gemessen, $p_{SAP} = 0,11$, $p_{MAP} = 0,19$, $p_{DAP} = 0,76$. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu etwas höheren Werten in der Interventionsgruppe (Abb. 9).

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
SAP [mmHg]	98 (15)	98 (15)	0,11
MAP [mmHg]	73 (13)	77 (9)	0,19
DAP [mmHg]	62 (12)	62 (10)	0,76

Tab. 6: Darstellung der *durchschnittlichen intraoperativen Blutdruckwerte* als Median (Interquartilbereich)

DAP = diastolischer arterieller Blutdruck; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

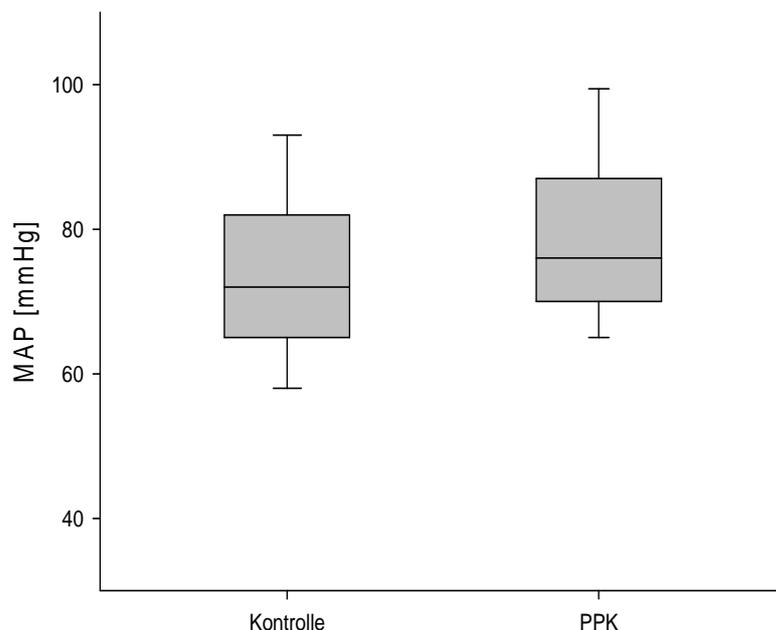


Abb. 9: *Box plot* der durchschnittlichen intraoperativen Blutdruckwerte von Kontroll- und Interventionsgruppe. Darstellung von Median, 10., 25., 75., und 90. Perzentile
Kontrolle = Kontrollgruppe, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, PPK = peristaltische pneumatische Kompression

3.4.3 Niedrigster individueller Blutdruck

Die niedrigsten individuellen Blutdruckwerte eines Patienten ohne pneumatische Kompression lagen im Durchschnitt bei 85 (18) mmHg systolisch, 48 (13) mmHg diastolisch und einem arteriellen Mitteldruck von 61 (16) mmHg. Ein Patient in der Interventionsgruppe wies Werte von 92 (8) mmHg zu 53 (11) mmHg bei einem mittleren arteriellen Druck von 67 (9) mmHg als niedrigsten individuellen Blutdruck auf. Die niedrigsten systolischen arteriellen Blutdruckwerte (SAP) und die arteriellen Mitteldrücke (MAP) waren ohne PPK signifikant kleiner als in der Interventionsgruppe, während sich die diastolischen arteriellen Drücke (DAP) nicht signifikant unterschieden, $p_{\text{SAP}} = 0,005$, $p_{\text{DAP}} = 0,140$, $p_{\text{MAP}} = 0,022$ (Tab. 7).

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
SAP [mmHg]	85 (18)	92 (8)	0,005
MAP [mmHg]	61 (16)	67 (9)	0,022
DAP [mmHg]	48 (13)	53 (11)	0,140

Tab. 7: Die Tabelle zeigt den *niedrigsten individuellen Blutdruck* von Kontroll- und Interventionsgruppe. Die Daten sind als Median (Interquartilbereich) angegeben.

DAP = diastolischer arterieller Blutdruck; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

3.4.4 Blutdruckverhalten postoperativ

Der postoperative Blutdruckwert wurde im Aufwachraum gemessen und es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (Kontrolle: SAP: 133 (21) mmHg, MAP: 97 (19) mmHg, DAP: 80 (15) mmHg vs. PPK: SAP: 130 (24) mmHg, MAP: 99 (19) mmHg, DAP: 81 (18) mmHg, Tab. 8). Wir beobachteten in der Interventionsgruppe einen Blutdruckanstieg nach Beenden der Kompression im Vergleich zu den durchschnittlichen intraoperativen Werten (SAP: + 48 (30) mmHg, MAP: + 36 (25) mmHg, DAP: + 28 (17) mmHg). In der Kontrollgruppe gab es ebenfalls einen Blutdruckanstieg (SAP: + 50 (32) mmHg, MAP: + 32 (26) mmHg, DAP: + 26 (31) mmHg), der sich nicht signifikant von dem der Interventionsgruppe unterschied, $p_{\text{SAP}} = 0,45$, $p_{\text{MAP}} = 0,90$, $p_{\text{DAP}} = 0,82$. Der postoperativ gemessene Blutdruck nach Kompression ist minimal gesunken im Vergleich zu den Ausgangswerten eines Patienten vor Narkosebeginn (SAP: - 4 (38) mmHg, MAP: - 2 (29) mmHg, DAP: - 2 (24) mmHg) und auch bei Patienten der

Kontrollgruppe wurde kaum eine Änderung zwischen prä- und postoperativen Blutdruckwerten gemessen (SAP: - 2,5 (25) mmHg, MAP: 0 (16) mmHg, DAP: + 0,5 (15) mmHg, $p_{SAP} = 0,85$, $p_{MAP} = 0,95$, $p_{DAP} = 0,90$).

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
Postoperativer Blutdruck			
SAP [mmHg]	133 (21)	130 (24)	0,68
MAP [mmHg]	97 (19)	99 (19)	0,31
DAP [mmHg]	80 (15)	81 (18)	0,26
Blutdruckanstieg postoperativ			
SAP [mmHg]	50 (32)	48 (30)	0,45
MAP [mmHg]	32 (26)	36 (25)	0,90
DAP [mmHg]	26 (31)	28 (17)	0,82
Blutdruckdifferenz zwischen prä- und postoperativ			
SAP [mmHg]	- 2,5 (25)	- 4 (38)	0,85
MAP [mmHg]	0 (16)	- 2 (29)	0,95
DAP [mmHg]	0,5 (15)	- 2 (24)	0,90

Tab. 8: *Postoperatives Blutdruckverhalten* dargestellt als Median (Interquartilbereich) DAP = diastolischer arterieller Blutdruck; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

3.5 Ereignisse

Ereignisse, die laut Studienprotokoll zu einer zusätzlichen Volumengabe führen (SAP < 90 mmHg, MAP < 60 mmHg oder 20 % unter dem Ausgangswert vor Hautschnitt, PVI > 14 % oder Herzfrequenz > 90/min), wurden unter PPK signifikant seltener beobachtet als in der Kontrollgruppe (39 vs. 137, $p < 0,001$), (Abb. 10, Tab. 9). Pro Patient der Kontrollgruppe trat ein Ereignis durchschnittlich 3,9-mal auf. Es gab 110 Episoden mit Hypotonie, 46 Ereignisse mit PVI-Anstieg über 14 %, darunter 19 Ereignisse, bei denen beide Kriterien gleichzeitig eintraten. Der systolische arterielle Blutdruck lag pro Patient im Mittel 15 (22,5) Minuten unter 90 mmHg. Ein arterieller Mitteldruck kleiner 60 mmHg wurde während eines Eingriffs durchschnittlich über 2,5 (7,5) Minuten gemessen. Insgesamt lag der PVI bei einem Patient 10 (7,5) Minuten über 14 %. Eine Tachykardie (HF > 90/min) wurde bei keinem Patienten beobachtet. In der Interventionsgruppe hingegen traten 39 Ereignisse ein. Es wurde bei nur 34 % der Patienten ein Blutdruckabfall beobachtet, im Vergleich zur Kontrollgruppe, wo bei 77 % der Patienten

eine Hypotonie auftrat. Im Mittel wurden 1,1 zusätzliche Volumengaben pro Patient der Interventionsgruppe gezählt. 31 Episoden mit Blutdruckabfall, 14 mit PVI-Anstieg, davon sechs kombinierte Ereignisse. Die Dauer der hypotonen Phase und die des PVI-Anstiegs waren hier signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe. Unter PPK lag der systolische Blutdruckwert nur 0 (12,5) Minuten ($p = 0,003$) unter 90 mmHg und der arterielle Mitteldruck 0 (0) Minuten ($p = 0,006$) unter 60 mmHg. Der PVI war im Median 0 (10) Minuten ($p = 0,001$) größer 14 %. Die durchschnittliche Herzfrequenz unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($64,8 \pm 16,6$ (Kontrollgruppe) vs. $59,9 \pm 8,7$ (PPK) Schläge pro Minuten, $p = 0,16$).

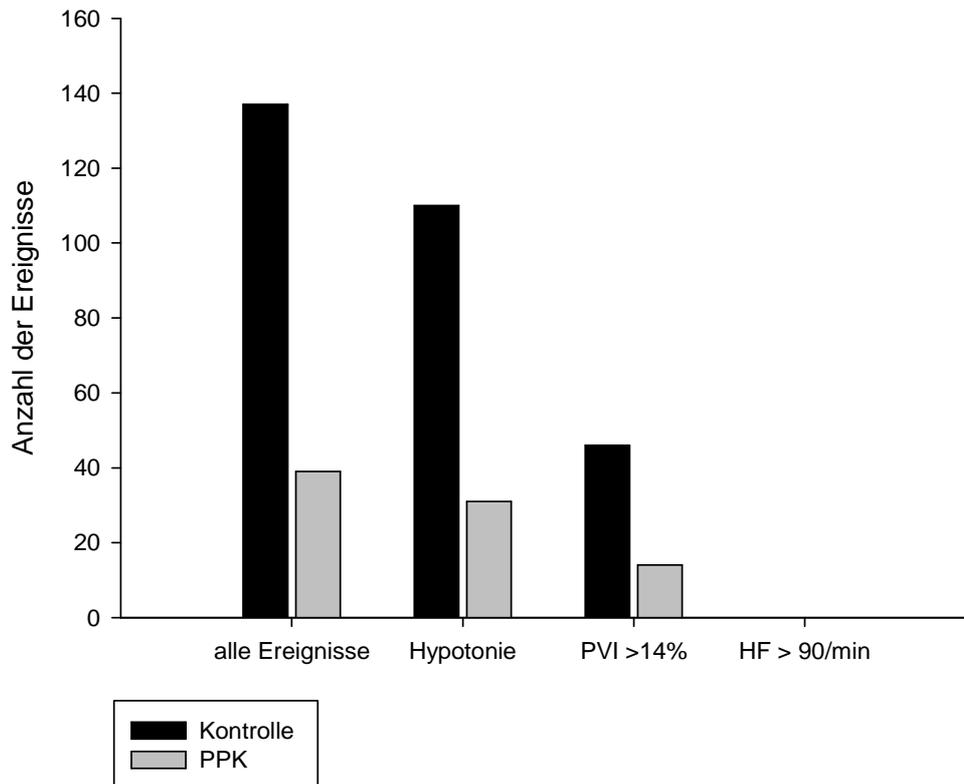


Abb. 10: *Bar chart* der Anzahl der im Flüssigkeitsprotokoll definierten Ereignisse insgesamt, Ereignisse mit Hypotonie oder Tachykardie oder Ereignisse, bei denen ein PVI über 14 % gemessen wurde. Die Ereignisse sind als absolute Zahlen im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe dargestellt.

HF = Herzfrequenz, Kontrolle = Kontrollgruppe, PPK = peristaltische pneumatische Kompression, PVI = Pleth Variability Index

	Kontrolle (n = 35)	PPK (n = 35)	p
<i>Ereignisse – insgesamt</i>			
Anzahl pro Gruppe	137	39	< 0,001
Anzahl pro Patient	3,9	1,1	< 0,001
<i>Ereignisse – Hypotonie</i>			
Anzahl pro Gruppe [kombiniert]	110 [19]	31 [6]	<0,001
Anzahl pro Patient	2 (4)	0 (1,5)	<0,001
<i>Ereignisse – hoher PVI</i>			
Anzahl pro Gruppe	46	14	<0,001
Anzahl pro Patient	1 (1)	0 (1)	<0,001
<i>Gesamtdauer der Hypotonie</i>			
SAP < 90 mmHg [min]	15 (22,5)	0 (12,5)	0,003
MAP < 60 mmHg [min]	2,5 (7,5)	0 (0)	0,006
<i>Gesamtdauer eines hohen PVI</i>			
PVI > 14 % [min]	10 (7,5)	0 (10)	0,001

Tab. 9: Die Tabelle zeigt die Anzahl der eingetretenen *Ereignisse*, die durch das Studienprotokoll definiert wurden. Zusätzlich sind die Dauer von Hypotonie und hohem PVI im Gruppenvergleich als Median (Interquartilbereich) dargestellt.

Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; PVI = pleth variability index; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

Während der Datenerhebung zeigte sich, dass der PVI zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie nur bedingt geeignet war. Der PVI normalisierte sich nach Flüssigkeitsgaben häufig nur verzögert im Vergleich zum Blutdruck und in einigen Fällen konnten auch mehrere Bolusgaben zu keiner Normalisierung des PVI führen. Deshalb führten wir eine Subgruppenanalyse durch, bei der alle Patienten, die einen oder mehr Flüssigkeitsbolie auf Grund eines alleinigen PVI-Anstiegs ohne gleichzeitiges Vorliegen eines anderen Ereignisses erhielten, ausgeschlossen wurden. Für diese Analyse blieben 16 Patienten der Kontroll- und 29 Patienten der Interventionsgruppe (Tab. 10). Der Unterschied in der intraoperativen Flüssigkeitsgabe lag hier bei 766,5 ml (95 % Konfidenzintervall 560-1299 ml, PPK: 206,0 (252) ml, Kontrollgruppe: 992,5 (887) ml, $p < 0,001$) und blieb somit unverändert zur Auswertung der Gesamtdaten. Auch die Differenz in der mittleren Infusionsrate blieb in dieser Analyse unverändert (Kontrolle: 18,9 (22,4) ml/kg/h vs. 4,9 (10,6)

ml/kg/h unter PPK, $p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen Blutdruckwerten sowie bei dem niedrigsten individuellen Blutdruck, während sich bei der Auswertung der Gesamtdaten zwar ein Trend zu etwas höheren Blutdruckwerten unter Kompression darstellte, aber kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte.

	Kontrolle (n = 16)	PPK (n = 29)	p
Intraoperative Flüssigkeitsgabe [ml]	992,5 (887)	206,0 (252)	< 0,001
Mediane Differenz [ml] (95 % CI)	766,5 (560-1299)		< 0,001
Intraoperative Infusionsrate [ml/kg/h]	18,9 (22,4)	4,9 (10,6)	< 0,001
Durchschnittlicher intraoperativer Blutdruck			
SAP [mmHg]	97 (12)	106 (13)	0,005
MAP [mmHg]	71 (7)	77 (9)	0,014
Niedrigster individueller Blutdruck			
SAP [mmHg]	81 (22)	93 (8)	< 0,001
MAP [mmHg]	55 (13)	67 (10)	< 0,001

Tab. 10: *Subgruppenanalyse ohne PVI-Ereignisse*. Die Daten sind als Median (Interquartilbereich) angegeben.

CI = Konfidenzintervall; Kontrolle = Kontrollgruppe; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck; PPK = peristaltische pneumatische Kompression; SAP = systolischer arterieller Blutdruck

4. Diskussion

Die PPK der unteren Extremität führt in Kombination mit einem ereignisgesteuerten Flüssigkeitsprotokoll zur Reduktion des intraoperativen Flüssigkeitsbedarfs und verbessert die hämodynamische Stabilität. Im Folgenden werden die Validität der Studienergebnisse sowie die möglichen Mechanismen, die diesen Beobachtungen zugrunde liegen, diskutiert.

4.1 Methodenkritik

Im folgenden Abschnitt wird geprüft, in wie weit das verwendete Studienprotokoll geeignet war die Fragestellung zu beantworten und welche Gültigkeit den Ergebnissen zugeschrieben werden kann.

4.1.1 Protokollerfüllung

Die für die Probandenauswahl festgelegten Kriterien ermöglichten die Untersuchung eines großen Patientenkollektivs mit hoher Standardisierung in einem relativ kurzen Zeitraum. Dementsprechend war die Streuung der Eingriffsdauer gering (Kontrollgruppe: $44,5 \pm 27,5$ min vs. PPK: $38,3 \pm 25,4$ min, $p = 0,25$) und es traten nur bei drei Patienten behandlungsbedürftige Blutungen auf. Bei 16 Patienten waren die elektronisch aufgezeichneten Daten von Blutdruck und Herzfrequenz aus dem klinikinternen Netzwerk nicht verfügbar, sodass die im Abstand von 10 Minuten manuell erfassten Daten zur Auswertung verwendet wurden. Die Daten über Vorerkrankungen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum und zusätzliche Volumengabe über die vorgeschriebenen 500 ml im Aufwachraum lagen bei vier Patienten nicht vor. Durch die Gabe von 250 ml HES 6 % bei einem Blutverlust von 400 ml, statt des vorgeschriebenen 1:1 Volumenersatzes ab 500 ml Blutverlust wurde das Studienprotokoll ebenfalls verletzt. Fünf Patienten (drei Kontrollgruppe, zwei PPK) erhielten im Aufwachraum entgegen des Studienprotokolls zusätzliche Infusionen neben den vorgeschriebenen 500 ml. Ein Problem war die Steuerung der Flüssigkeitsgabe anhand des PVI. Dies wird in einem eigenen Abschnitt (4.1.3 Flüssigkeitsprotokoll) diskutiert. Insgesamt resultiert jedoch eine sehr gute Protokollerfüllung, 63 % der Patienten beendeten die Untersuchung ohne jegliche Protokollverletzung. Die zuverlässige Verblindung der Gruppenzugehörigkeit für den narkoseführenden Anästhesisten wurde bei jedem einzelnen Patienten durch unabhängige Mitglieder des Anästhesieteams bestätigt.

4.1.2 Pneumatische Kompression

In dieser Studie soll durch das Verfahren der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) ein restriktives Flüssigkeitsregime unterstützt werden. Die IPK wird bisher als Bestandteil der Therapie von Lymphödemen empfohlen (Szolnoky et al., 2009). Des Weiteren ist ihre Wirksamkeit als intraoperative Thromboseprophylaxe und in der Therapie des postthrombotischen Syndroms vielfach belegt (Hooker et al., 1999; Pitto et al., 2004). In den USA ist die IPK Bestandteil von Leitlinien zur Thromboembolieprophylaxe (Geerts et al., 2008). Die verwendeten Geräte sind einfach und nebenwirkungsarm anzuwenden. Sie sind mittlerweile auch als Heimtherapieverfahren etabliert. Der intraoperative Einsatz des hier verwendeten Geräts Lympha Press Plus stellte sich in unserer Studie als einfaches Verfahren dar, das weder den chirurgischen noch den anästhesiologischen Arbeitsablauf stört. Bisher wurde die IPK während laparoskopischer Operationen eingesetzt, mit dem Ziel, die durch das Pneumoperitoneum (PP) entstehenden unerwünschten hämodynamischen Wirkungen zu kompensieren. Es wurde ein Wiederanstieg des Herzzeit- und des Schlagvolumens sowie eine Reduktion des Gefäßwiderstandes unter IPK auf Werte vor Anlage des PP beobachtet (Alishahi et al., 2001). Des Weiteren konnte die Perfusion im hepatischen und renalen Stromgebiet gesteigert und oxidativer Stress während PP durch IPK reduziert werden (Bickel et al., 2007a; Bickel et al., 2007b). An gesunden Probanden ohne PP führt die Anwendung der IPK zur Steigerung des systemischen Gefäßwiderstandes, zu einem moderaten Blutdruckanstieg, einem Herzfrequenzabfall und im Gegensatz zu vorherigen Beobachtungen zu einer Reduktion des Herzindex (Fanelli et al., 2008).

Wie stark die Hämodynamik durch die Kompression beeinflusst wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen spielen das Verhältnis von In- zu Deflation, zum anderen die Zyklusdauer, die Anzahl der Zellen einer Manschette und damit die Verteilung des Drucks über der unteren Extremität, der maximale Druck, der in einer Zelle erreicht wird und die Anordnung der Zellen (überlappend oder nicht überlappend) eine Rolle. Janssen et al. (1993) haben mittels Dopplersonographie der Vena femoralis profunda während sequentieller Kompression eine höhere Blutflussgeschwindigkeit sowie die Mobilisation eines größeren Blutvolumens nach zentral im Vergleich zu Ein-Kammer-Kompressionsgeräten gemessen. Nicolaidis et al. (1983) fanden ebenfalls eine höhere

venöse Flussgeschwindigkeit unter sequentieller Kompression mit sechs Kammern im Gegensatz zur nicht sequentiellen Kompression.

4.1.3 Kompressionszyklus

In der hier dargelegten Studie wurde eine peristaltische pneumatische Kompression (PPK) angewandt. Zur Abgrenzung gegenüber der typischen IPK zur Lymphdrainage nennen wir Zyklen, die zur Steigerung des venösen Rückflusses konzipiert sind, PPK. Die verwendeten Manschetten erfassen jedes Bein im ganzen Umfang und bestehen aus zwölf Luftkammern, die überlappend angeordnet sind. Während bei den IPK-Zyklen in den Untersuchungen von Alishahi et al. (2001) und Bickel et al. (2004a; 2007a; 2007b) alle Luftkammern mit dem gleichen Druck aufgepumpt wurden (Alishahi et al.: 55 mmHg, Bickel et al.: 50 mmHg bzw. 10 mmHg höher als der Druck des PP), haben wir für jede der zwölf Zellen einen individuellen Wert vorgegeben. Der Druck in den einzelnen Kompartimenten nimmt von distal (60 mmHg) nach proximal (38 mmHg) ab. So wird durch die zeitliche Abfolge der Kompression und durch den aufgebauten Druckgradienten ein Pumpeffekt von peripher nach zentral erzeugt.

Die Einstellung unseres Kompressionszyklus und der Drücke basiert auf den Arbeiten von Janssen und Nicolaidis sowie physiologischen Überlegungen, um bestmögliche therapeutische Effekte ohne unerwünschte Wirkungen zu erzielen. Dazu muss eine effektive Kompression und ein suffizienter Druckgradient aufgebaut werden, bei gleichzeitig gesicherter Perfusion der unteren Extremität. Zur Vermeidung einer Minderperfusion durch Gefäßkompression übersteigen die Kammerdrücke nie den mittleren arteriellen Blutdruck. Die Kammern werden nach Erreichen der Zieldrücke zeitgleich entlüftet. Ein Zyklus dauert 40 bis 60 Sekunden, wobei die Entlüftung 4 Sekunden beträgt. Das Zeitintervall ist so gewählt, um eine erneute Volumenspeicherung in den Kapazitätsgefäßen zu verhindern. Gleichzeitig ist durch eine komplette Druckentlastung eine ungestörte Blutzirkulation und damit eine adäquate Füllung der Beinvenen ohne Speicherung des Blutes möglich und es kann erneut ein Druckgradient aufgebaut werden. Aus dieser Einstellung des Kompressionszyklus resultiert eine peristaltische pneumatische Kompression.

4.1.4 Flüssigkeitsprotokoll

Der folgende Abschnitt diskutiert die Steuerung der Flüssigkeitsgabe anhand von Blutdruck, Herzfrequenz und PVI sowie die Bedeutung der BIS-Aufzeichnung.

4.1.4.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Mit dem verwendeten Studienprotokoll wurde die Anwendung eines restriktiven Flüssigkeitsregimes angestrebt, indem neben der relativ geringen Basalrate von 2 ml/kg/h, nur bei Hinweisen auf eine hämodynamische Instabilität eine zusätzliche Bolusgabe von 250 ml kristalloider Flüssigkeit vorgesehen war. Eine hämodynamische Instabilität wurde hier definiert durch Hypotonie (SAP < 90 mmHg, MAP < 60 mmHg, Abfall des MAP > 20 % des Ausgangswertes) oder Tachykardie (HF > 90/min). Es besteht keine generelle Einigkeit darüber, wie niedrig Blutdruckwerte sein dürfen, um noch ohne therapeutisches Eingreifen toleriert zu werden. In einer Untersuchung von Bijker et al. (2007) wurden aus 130 wissenschaftlichen Arbeiten 140 verschiedene Definitionen einer Hypotonie herausgearbeitet und die Inzidenz der intraoperativen Hypotonie je nach verwendeter Definition ermittelt. Die Autoren fanden weder einen einheitlichen Grenzwert, noch fanden sie feste Kriterien, die in allen Definitionen einer Hypotonie berücksichtigt wurden. Entsprechend der unterschiedlichen Definitionen variiert die Inzidenz der intraoperativen Hypotonie zwischen 5 und 99 %. Ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg gilt in 3,6 % der Studien als Grenzwert und ist damit nach einem SAP < 80 mmHg (7,1 % der Studien) der am zweithäufigsten verwendete absolute Grenzwert zur Diagnose einer Hypotonie. Als relativer Grenzwert wurde ein Abfall des SAP um mehr als 20 % im Vergleich zum Ausgangswert am häufigsten (12,9 % der Studien), vor dem von uns verwendeten Kriterium „Abfall des MAP um mehr als 20 %“ (in 5 % der Studien Definition der Hypotonie), festgelegt. Damit wählten wir relativ gebräuchliche Kriterien zur Definition einer intraoperativen Hypotonie.

4.1.4.2 Pleth Variability Index (PVI)

Neben Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg wurde im Flüssigkeitsprotokoll ein PVI > 14 % als Kriterium für die Gabe einer Bolusinfusion festgelegt. Der Pleth Variability Index (PVI) stellt ein Pendant zu der invasiv ermittelten Pulsdruckvariation (PPV) dar und wird durch eine photoplethysmographische Messung der Blutflussschwankung in der Endstrombahn ermittelt (Cannesson et al., 2008a). Der PVI wird von Cannesson et al. als ein valider Parameter zur Beurteilung der Volumenreagibilität bei beatmeten, narkotisierten Patienten beschrieben und kann eine zielgrößenorientierte Volumengabe unterstützen. In einer Studie an 25 Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, untersuchten Cannesson et al. (2008b) die Veränderung von HZV, MAP,

ZVD, PCWP sowie des PVI nach der intravenösen Gabe von 500 ml HES 6 % über 10 Minuten. Sie fanden einen Abfall des PVI von 14 ± 7 % auf 9 ± 3 % nach Volumengabe ($p < 0,001$). Weiterhin unterschieden Cannesson et al. Patienten, die auf die Volumengabe mit einer Zunahme des HZV von mehr als 15 % reagierten, so genannte „responder“, von solchen, die eine weniger starke oder keine Steigerung des HZV zeigten, die „non responder“. Es zeigten sich signifikant höhere PVI-Ausgangswerte vor Volumengabe bei den Patienten mit Volumenreagibilität („responder“) (18 ± 6 % vs. 8 ± 4 %, $p < 0,01$) sowie eine signifikante Korrelation zwischen PVI vor Volumengabe und Änderung des Herzzeitvolumens nach Volumengabe ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Die Grenzwertoptimierungsanalyse zeigte einen PVI > 14 % vor Volumengabe als den Schwellenwert mit dem höchsten prädiktiven Wert für eine Zunahme des Herzzeitvolumens um mehr als 15 % nach Gabe von 500 ml HES 6 % (Cannesson et al., 2008b). Bei Verwendung dieses Grenzwertes liegen die Sensitivität bei 81 % und die Spezifität bei 100 %. Dieses Ergebnis ist Grundlage des in dieser Studie festgelegten Grenzwertes im Algorithmus zur Steuerung der Volumentherapie. Der PVI ist laut Beobachtungen von Cannesson et al. (2008b) abhängig vom Gefäßwandtonus, welcher den pulsierenden Blutfluss und damit die variable Menge an Lichtabsorption („alternating current“, AC signal) beeinflusst. Der Tonus der Gefäßwände kann durch nozizeptive Reize beeinflusst werden und ist damit vom operativen Vorgehen abhängig. Die Messungen von Cannesson et al. wurden unter stabilen Bedingungen mit Vermeidung jeglicher Stimuli 5 Minuten vor, sowie während der Datenaufzeichnung und während der Volumengabe erhoben und sind nur unter diesen Voraussetzungen gültig. Zudem wurden bisher wenige andere Untersuchungen zur Verwendung des PVI publiziert und es wurde keine Verbesserung des Behandlungserfolges bei PVI-gesteuerter Narkose gezeigt (Forget et al., 2010). Die Anwendung des PVI kann aktuell nicht als klinische Routine betrachtet werden.

Auch in der praktischen Anwendung stellte sich der PVI als problematisch heraus. Insbesondere besteht offenbar durch unterschiedliche nozizeptive Sensibilität eine Abhängigkeit zwischen PVI und der Narkosetiefe. Dieser Zusammenhang wurde auch während der Datenerhebung beobachtet. Da das Protokoll für eine Quantifizierung dieses Zusammenhanges nicht geeignet war, erfolgt in dieser Arbeit keine weitergehende Analyse. Allerdings mussten wir, um derartige Interaktionen zu vermeiden, kurz nach

Beginn der Untersuchung das Protokoll dahingehend erweitern, dass das Kriterium „PVI-Anstieg“ nur bei stabiler Narkose als Trigger zur Volumengabe benutzt wurde. Eine stabile Narkose wurde definiert als konstanter BIS, im Sinne einer Schwankung von weniger als 10 innerhalb einer Minute mit einem BIS im Zielbereich von 40-60. Zudem konnten wir die von Cannesson et al. (2008b) gezeigte hohe Spezifität des PVI zur Vorhersage der Volumenreagibilität, zumindest im Sinne eines Blutdruckanstiegs, nicht reproduzieren. Der PVI reagierte auf eine Volumengabe verzögert im Vergleich zur Blutdruckänderung. In einigen Fällen beeinflussten auch wiederholte Volumengaben einen hohen PVI nicht, sodass bei diesen Patienten trotz eines hohen PVI offenbar keine Volumenreagibilität vorlag. Wir konnten die angegebenen 100 % Spezifität des PVI, bezogen auf die Vorhersage der Volumenreagibilität, nicht bestätigen. Insgesamt muss man somit festhalten, dass der PVI nur bedingt geeignet war, im Rahmen dieses Protokolls die Flüssigkeitstherapie zu steuern. Wir führten deshalb eine Subgruppenanalyse durch, bei der die Patienten, die ein oder mehr Flüssigkeitsboli auf Grund eines alleinigen PVI-Anstiegs ohne gleichzeitiges Vorliegen anderer Ereignisse erhielten, ausgeschlossen wurden. Für diese Subgruppenanalyse standen in der Interventionsgruppe 29 Patienten, und in der Kontrollgruppe 16 Patienten zur Verfügung. Auch hier fanden wir einen signifikanten Unterschied der intraoperativ verabreichten Volumenmenge von 767 ml im Median (PPK: 206 (244) ml, Kontrollgruppe: 992,5 (865) ml, $p < 0,001$). Die Volumendifferenz blieb somit unverändert zur Auswertung der Gesamtdaten. Demzufolge hatte die Verwendung des PVI keinen Einfluss auf den primären Endpunkt dieser Untersuchung.

4.1.4.3 Elektroenzephalogramm

Da die Narkosetiefe einen erheblichen Einfluss auf die intraoperative Hämodynamik hat, wurde diese mittels EEG überwacht. Als Parameter wurde der Bispektralindex (BIS) ausgewählt. Der BIS ist ein seit langem verwendeter Parameter, der in der Anästhesiesteuerung gut validiert ist. Es besteht eine enge Korrelation zwischen BIS und klinisch objektivierbarer Narkosetiefe (Glass et al., 1997; Smith et al., 1996). In einer Untersuchung von Chernik et al. (1990) wurden bei einem BIS von 50, in Narkose mit Isofluran und Midazolam, bei 95 % der Probanden klinisch eine Bewusstlosigkeit beobachtet. Flaishon et al. (1997) zeigten an Patienten in Propofol- oder Thiopentalnarkosen, dass kein Patient bei einem BIS kleiner 58 erweckbar war, und dass bei einem BIS von 65 ein Anteil von 5 % der Patienten erweckbar waren. Allgemein gilt ein BIS zwischen 40-65

als Ziel für eine Vollnarkose, während bei höheren Werten das Risiko für intraoperative Awareness steigt (Johansen und Sebel, 2000). Die kumulative Dauer von Episoden mit einem BIS < 45 ist ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte perioperative Sterblichkeit. Obwohl nicht geklärt ist, ob es sich hierbei lediglich um ein Epiphänomen einer schwereren Grunderkrankung handelt, oder ob ein spezifischer Pathomechanismus hinter dieser Beobachtung steht, wird allgemein ein BIS von > 40 angestrebt (Leslie et al., 2010; Monk et al., 2005). BIS-Werte kleiner 40 sprechen für eine relative Hypnotikaüberdosierung (Johansen und Sebel, 2000). Gan et al. (1997) zeigten, dass bei einer BIS-gesteuerten Narkose mit einem Zielbereich von 45-60 signifikant weniger Propofol verabreicht wurde, die Zeit zur Extubation kürzer und die Patienten bei Ankunft im Aufwachraum besser orientiert waren als in der Kontrollgruppe ohne BIS-gesteuerte Narkose. Ähnliche Beobachtungen machten Song et al. (1997) während Inhalationsnarkosen mit Desfluran bzw. Sevofluran. In einer BIS-gesteuerten Gruppe (BIS 60) wurden signifikant kleinere Mengen volatiler Anästhetika verwendet, die Zeit zur Extubation und die Zeit bis zur ersten verbalen Antwort waren kürzer als in der Kontrollgruppe mit durchschnittlichem BIS von 40. Entsprechend dieser Untersuchungsergebnisse legten wir für unsere Studie ein BIS-Zielbereich von 40-60 fest. Der angestrebte Zielbereich wurde in insgesamt 72,7 % der aufgezeichneten Daten erreicht und die durchschnittlichen BIS-Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Folglich ist der Einfluss einer, zwischen den Untersuchungsgruppen unterschiedlichen, Narkosetiefe auf die Flüssigkeitstherapie unwahrscheinlich.

4.1.5 Anästhesie

Die Anästhesie erfolgte nach den Standards der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Bonn und wurde lediglich zu Zwecken der Vergleichbarkeit protokollbasiert durchgeführt. Auf Wunsch der Operateure wurde bei Eingriffen an Nasennebenhöhlen eine TIVA angewendet, da diese die Operationsbedingungen verbessert (Wormald et al., 2005). Patienten mit erhöhtem Risiko für PONV (Risikoscore nach Apfel > 2) bekamen ebenfalls eine TIVA (Apfel et al., 2007). Die Häufigkeitsverteilung zwischen TIVA und Narkose mit volatilen Anästhetika unterscheidet sich nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ($p = 0,15$), sodass wir davon ausgehen können, dass das Narkoseverfahren keinen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Patienten mit PPK erhielten deutlich weniger Flüssigkeit, reagierten stärker auf die Gabe von Flüssigkeitsboli, Episoden arterieller Hypotonie waren seltener und die Dauer der arteriellen Hypotonie war insgesamt kürzer. All diese Beobachtungen sind von hoher klinischer Relevanz und bestätigen die Hypothese, dass die PPK eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion unterstützen kann.

4.2.1 Effekte der PPK auf den Flüssigkeitsbedarf

Der intraoperative Flüssigkeitsbedarf konnte durch PPK in Kombination mit einem zielgrößenorientierten Flüssigkeitsprotokoll signifikant reduziert werden. Patienten mit PPK erhielten nur ungefähr ein Drittel der Flüssigkeitsmenge, die die Patienten der Kontrollgruppe bekamen. Damit wurde eine klinisch relevante Flüssigkeitsreduktion von ungefähr 700 ml erzielt. Die Reduktion des Flüssigkeitsbedarfs wird auch bei der Betrachtung der Infusionsraten deutlich. Unter PPK konnte die mittlere Infusionsrate um 61,7 % im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden. In vorherigen Studien, die die positiven Effekte eines restriktiven Flüssigkeitsregimes im Gegensatz zu einer liberalen Flüssigkeitsgabe beschreiben, wurden Infusionsraten von 4,41 ml/kg/h mit 13,6 ml/kg/h verglichen (Nisanevich et al., 2005) bzw. 10 ml/kg/h vs. 26,7 ml/kg/h (Holte et al., 2004) eingesetzt. Die Infusionsrate der Interventionsgruppe unserer Studie (5,7 (10,3) ml/kg/h) liegt also im mittleren Bereich der bisher angewendeten restriktiven Regime, während wir in der Kontrollgruppe (19,2 (22,8) ml/kg/h) ein eher liberales Vorgehen im Vergleich zu neueren Studien (Nisanevich et al., 2005) anwendeten. Die relativ hohen Infusionsraten lassen sich durch die kurze Operationsdauer erklären. Denn der hohe Flüssigkeitsbedarf zu Narkosebeginn, der auf die vasodilatatorische Wirkung der Anästhetika zurückzuführen ist, wird bei der Berechnung der Flüssigkeitsgabe pro Stunde bei kurzer Beobachtungsdauer stark gewichtet. Um diesen Einflussfaktor zu reduzieren, wurde die Infusionsrate der letzten 20 Minuten eines Eingriffs isoliert betrachtet. In diesem stabilen Zustand lag die Flüssigkeitsgabe pro Stunde unter Kompression bei 1,9 (0,4) ml/kg/h vs. 12,2 (14,1) ml/kg/h in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$. In dieser Phase der Operation wurde somit eine noch strengere Flüssigkeitsrestriktion, als sie bisher beschrieben wurde, durchgeführt.

Die hier gemessene Flüssigkeitsreduktion von ungefähr 700 ml war wesentlich höher als im Vorfeld erwartet, denn das rekrutierbare Blutvolumen in den Beinen ist geringer als

die hier gemessene Differenz. Das in beiden Beinen enthaltene Blutvolumen beträgt ca. 1000 ml, davon befindet sich etwa die Hälfte in den venösen Kapazitätsgefäßen (Bivins et al., 1985). Bivins et al. untersuchten durch Messung radioaktiv markierter Erythrozyten den Effekt der Trendelenburglagerung. Darunter versteht man eine Kopftieflagerung, wobei der Proband in Rücklage so geneigt wird, dass der Kopf unterhalb des Körperschwerpunkts, also unterhalb Beckenniveaus zu liegen kommt. Sie stellten fest, dass nach Positionsänderung von horizontaler Lagerung zur Trendelenburglagerung mit einem Winkel von 15° das Blutvolumen in den unteren Extremitäten um 3,2 % abnahm, während im abdominalen Kompartiment, von der Hüfte bis zum Zwerchfell, eine Zunahme von 1,7 % zu messen war. Im Bereich oberhalb des Zwerchfells konnte ein Anstieg des Volumens um 1,8 % festgestellt werden. In dieser Untersuchung lag das mittlere Blutvolumen bei 5462 ml. Somit resultiert eine Autotransfusion von ca. 175 ml nach zentral. Rutlen et al. (1981) untersuchten ebenfalls durch Messung radioaktiv markierter Erythrozyten die Veränderung des intravasalen Volumens bei Anwinkeln der Bein um 20° , ohne jedoch absolute Blutvolumina anzugeben. Sie fanden nach Flexion im Hüftgelenk von 0° auf 20° eine Abnahme des Blutvolumens in den unteren Extremitäten um 34 %. Legt man das von Bivins et al. gemessene, in den Beinen enthaltene Blutvolumen zu Grunde, entspricht dies einer Verschiebung von ca. 350 ml. Allerdings fanden nicht alle Arbeitsgruppen einen ähnlich großen Effekt von Lagerungsmanövern. Gaffney et al. (1982) untersuchten an 10 gesunden Probanden die Wirkung des passiven Anhebens der Beine um 60° . Ein initialer relevanter Effekt zeigte sich nur bei den Patienten, die vor Anheben der Beine 3 Minuten in flacher Rückenlage waren. Er fand bei diesen Patienten nach 20 Sekunden einen Anstieg des HZV um 8-10 %, Blutdruck und Herzfrequenz blieben unverändert. Dieser Effekt war nur vorübergehend zu beobachten. Waren die Beine der Probanden bereits 45 Minuten horizontal gelagert, wurde nach Positionsänderung keine Änderung von HZV, SV oder Herzfrequenz gemessen, der beobachtete Blutdruckanstieg betrug lediglich 4 mmHg.

4.2.1.1 Autotransfusion

Der mutmaßlich relevanteste Wirkmechanismus der PPK ist die Reduktion des in den venösen Kapazitätsgefäßen gespeicherten Blutvolumens. Hieraus resultiert eine Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens und eine Erhöhung der rechtskardialen Vorlast. Die Höhe der Vorlast bestimmt die Dehnung des Herzmuskels und damit die Ventrikel-

wandspannung. Die Steigerung des enddiastolischen Volumens und der damit einhergehenden Steigerung der Vordehnung führt zur Erhöhung des Schlagvolumens. Bei gleich bleibender Herzfrequenz resultiert daraus eine Steigerung des HZV. (Frank-Starling Mechanismus). Dieser Wirkung liegen wahrscheinlich mehrere molekulare Mechanismen zu Grunde, wie z.B. eine passiv-elastische Dehnung der Titinstruktur (Fukuda et al., 2009) und eine dehnungsabhängige Empfindlichkeitsänderung der Myofilamente für Kalziumionen (Campbell, 2011). Wie die Studien von Bivins et al. und Rutlen et al. zeigen, führt die Trendelenburglagerung oder passives Anheben der Beine zu einer Autotransfusion nach zentral. Daneben kann eine äußere Kompression der Beine ebenfalls zu einer Erhöhung des venösen Rückstroms und damit zur Steigerung der kardialen Vorlast führen. Studien zeigten, dass eine Erhöhung des Umgebungsdrucks durch Lagerung in einer mit Wasser gefüllten Wanne zu einer Steigerung des Schlagvolumens um 50 % und des HZV um 30 % führt. Die Untersucher vermuteten als Ursache einen vermehrten venösen Rückstrom (Weston et al., 1987). Unter körperlicher Anstrengung durch Knieextension in thermoneutralem Wasser fanden Fujisawa et al. (1996) eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers, während bei der Durchführung der Übung ohne Wasser der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser abnimmt.

Ähnlich wie der Effekt durch Wasser kann auch einer pneumatischen Kompression den Umgebungsdruck erhöhen und zur Steigerung des venösen Rückflusses führen. In ihren Untersuchungen an Patienten während laparoskopischer Eingriffe fanden Millard et al. (1993) und Schwenk et al. (1998) bei dopplersonographischen Messungen eine Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit in der Vena femoralis nach Anlage des PP und einen Wiederanstieg der Blutflussgeschwindigkeit unter pneumatischer Kompression der Beine auf die Werte vor Anlage des PP. Alishahi et al. (2001) beobachteten ebenfalls in einer dopplersonographischen Messung, dass die pneumatische Kompression der Beine unter PP zu einer Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit der Vena femoralis führt, wobei die systolische Blutflussgeschwindigkeit um 129 % und die diastolische um 55 % zunahm. Neben der Steigerung des venösen Rückflusses wird bei IPK unter PP auch eine Normalisierung der eingeschränkten Perfusion im hepatischen und renalen Stromgebiet (Bickel et al., 2007b) sowie eine Reduktion des oxidativen Stresses beobachtet (Bickel et al., 2007a). In der Bewertung dieser Arbeiten ist zu beachten,

dass die Anlage eines PP eine physiologisch spezielle Situation mit deutlich erhöhtem intraabdominellen Druck als Hindernis für den venösen Rückstrom aus der unteren Extremität darstellt. Unter PP beobachtet man regelmäßig eine Abnahme des HZV (Alishahi et al., 2001; Marathe et al., 1996; Williams und Murr, 1993). Dabei spielt ein verminderter venöser Rückstrom durch den Druckgradienten zwischen dem Pneumoperitoneum und dem infrainguinalen Stromgebiet eine Rolle. Die pneumatische Kompression der Beine kann diesem Druckgradienten entgegenwirken, was die besondere Bedeutung der IPK in dieser speziellen Situation erklärt. Die Kompression der unteren Extremitäten ist also eine effiziente Methode zur Erhöhung des venösen Rückstroms sowohl als kontinuierliche Kompression bei wachen und gesunden Probanden als auch als intermittierende Kompression während Narkose und PP. Der durch die intermittierende sequentiell angewendete Kompression erzeugte Pumpeffekt trägt vermutlich ebenfalls zu den positiven Effekten bei. Inwieweit der Effekt von den Parametern des Kompressionszyklus abhängt, wird in Kapitel 4.1.2 diskutiert.

Die positiven hämodynamischen Effekte der PPK wurden in der vorliegenden Studie über einen durchschnittlichen Operationszeitraum von 41 Minuten beobachtet. Gaffney et al. (1982) fanden bei passivem Anheben der Beine um 60° einen Anstieg des Herzindex um 8-10 % nach 20 Sekunden. Dieser Effekt war nach 7 Minuten jedoch nicht mehr nachweisbar. Bivins et al. sowie Rutlen und Mitarbeiter geben in ihren Veröffentlichungen keinen Zeitverlauf ihrer Befunde an. Der hier beobachtete Effekt übersteigt nicht nur die bei einer Transfusion von 170-350 ml Blut zu erwartende hämodynamische Wirkung, sondern diese ist weitaus länger andauernd als aufgrund der Untersuchungen von Gaffney et al. zu erwarten. Es ist deshalb zu vermuten, dass zusätzliche Mechanismen neben der Steigerung des venösen Rückstroms durch Autotransfusion vorliegen.

4.2.1.2 Erhöhung des peripheren Widerstands

Fanelli et al. (2008) untersuchten die Wirkung der sequentiellen pneumatischen Kompression der Beine über 30 Minuten an elf gesunden, wachen Probanden in Rückenlage. Sie beobachteten einen signifikanten Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes und des MAP mit gleichzeitiger Reduktion der Herzfrequenz und des HZV. Die Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes kann die Zunahme des MAP erklären. Ein erhöhter Blutdruck kann wiederum über Stimulation der Barorezeptoren zu einer parasympathisch vermittelten Abnahme der Herzfrequenz führen. Bickel et al. (2004b) fan-

den bei Anwendung der IPK während laparoskopischen Eingriffen durch Messung der Herzfrequenzvariabilität mittels Spektralanalyse ein Überwiegen der Parasympathikusaktivität gegenüber dem Sympathikus. Als Ursache wird eine Steigerung des venösen Rückflusses mit Anstieg des Herzzeitvolumens durch die IPK vermutet. Daraus resultiert eine Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen. Folglich kommt es zur Steigerung des Parasympathiko- und Abnahme des Sympathikotonus, was jedoch im Gegensatz zu den Beobachtungen von Fanelli et al. zu einer Abnahme des Gefäßwiderstandes führt. Ob das von uns gewählte Kompressionsschema zu einer relevanten Erhöhung des peripheren Widerstandes im Gefäßbett der Beine führt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden. Die von uns gewählten Kompressionsdrücke lagen überwiegend unterhalb des diastolischen Druckes. In 34,7 % überstieg der Kompressionsdruck in den beiden distalen Kammern, das heißt nur vom Vorfuß bis zum Sprunggelenk, den diastolischen Druck. Aufgrund des nach proximal abnehmenden Kompressionsdruckes lagen oberhalb des Sprunggelenkes die gemessenen diastolischen Drücke jederzeit über dem jeweiligen Kammerdruck. Zudem spielt die untere Extremität für den totalen peripheren Widerstand nur eine untergeordnete Rolle. Der totale periphere Widerstand setzt sich aus den Einzelwiderständen aller Gefäßbettabschnitte zusammen. Haut und Muskulatur der Beine machen dabei weniger als 10 % aus. Die Durchblutung der Knochen spielt bei dieser Betrachtung keine Rolle, da diese nicht durch Kompression zu beeinflussen ist. Der weitaus überwiegende Teil des peripheren Widerstandes in den Beinen entfällt auf Bereiche, in denen der Manschetten- druck zu 100 % kleiner war als der diastolische Druck. Somit ist ein relevanter Einfluss einer möglichen Erhöhung des peripheren Widerstandes in den Beinen nicht wahrscheinlich. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu den sog. „MAST-Hosen“ (Medical Anti-Shock Trousers), deren Wirkmechanismus in erster Linie auf einer Erhöhung des peripheren Widerstandes durch kontinuierliche Kompression der Beine mit Drücken zwischen 60 und 80 mmHg beruht (Gaffney et al., 1981; McSwain, Jr., 1988).

4.2.1.3 Vaskulärer Filtrationsdruck

Durch die Änderung des transmuralen Druckgradienten hat die pneumatische Kompression vermutlich Einfluss auf den vaskulären Filtrationsdruck (4).

$$(4) \quad P_{eff} = \Delta P - \Delta \pi = (P_i - P_o) - \sigma(\pi_i - \pi_o)$$

Der effektive Filtrationsdruck (P_{eff}) ist die Differenz von hydrostatischen (P) und osmotischen (π) Drücken innerhalb (i) und außerhalb (o) des Gefäßes, wobei die osmotische Druckdifferenz mit dem Reflexionskoeffizienten (σ) korrigiert wird, um die Gefäßwandpermeabilität für verschiedene Stoffe zu berücksichtigen. Das Verhältnis dieser Drücke bestimmt die Richtung des Filtrationsdruckes und damit die Nettoflüssigkeitsverschiebung zwischen intra- und extravasal. Eine externe Kompression durch eine Manschette führt zu einer Reduktion des transmuralen Drucks um den Betrag des Infiltrationsdrucks (Zheng und Murray, 2011). Durch die äußere pneumatische Kompression wird daher bei primär unveränderten osmotischen Druckverhältnissen der Gewebedruck erhöht, und somit der transmurale Druckgradient reduziert, bzw. möglicherweise sogar umgekehrt. Dadurch resultiert eine verminderte Nettoextravasation oder sogar eine Resorption von interstitieller Flüssigkeit. Das Ausmaß dieses Effektes wird in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da wir keine Messungen bezüglich des intravasalen Flüssigkeitsstatus durchgeführt haben.

4.2.1.4 Einflüsse auf die Effizienz der PPK

Bei ungefähr der Hälfte (51,4 %) der Patienten der Interventionsgruppe wurde ein Ansprechen auf die PPK beobachtet. Diese Patienten benötigten keine zusätzliche Bolusgabe zur verabreichten Basalrate von 2 ml/kg/h („responder“). Bei allen anderen Patienten (48,6 %) mit PPK wurden eine oder mehrere Volumengaben von je 250 ml Jono-steril verabreicht („non-responder“). „Responder“ und „non-responder“ unterschieden sich lediglich im Alter signifikant, alle anderen demographischen Parameter waren gleich. Wir vermuteten ausgangs, dass die PPK bei älteren Patienten mit einem vermutlich größeren, rekrutierbarem Blutvolumen in varikösen Kapazitätsgefäßen oder einer größeren Flüssigkeitsmenge im Interstitium bei einer höheren Prävalenz für subklinische Herzinsuffizienz in höherem Alter effektiver sei. Dies konnte nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, jüngere Patienten boten ein besseres Ansprechen auf die PPK und der Flüssigkeitsbedarf bei älteren Patienten war generell größer. Eine Subgruppenanalyse von Patienten über 55 Jahre zeigt, dass die PPK in dieser Altersgruppe genauso effektiv ist wie in der durchschnittlichen Bevölkerung, denn der Unterschied im absoluten Flüssigkeitsbedarf zwischen PPK und Kontrollgruppe blieb in dieser Auswertung identisch mit den Ergebnissen der Gesamtdaten.

4.2.2 Effekte der PPK auf die Hämodynamik

Die PPK führt zur Verbesserung der Hämodynamik, gemessen an weniger Episoden mit Blutdruckabfall bzw. PVI-Anstieg und kürzerer Dauer der hypotonen Phasen in der Interventionsgruppe. Dies ermöglicht den Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsprotokolls unter Erhalt einer hämodynamischen Stabilität während PPK.

Bei Narkoseeinleitung kommt es, als Folge einer Vasodilatation, durch die Wirkung der Anästhetika, zu einem Blutdruckabfall. Wir erwarteten, dass die PPK den initialen Blutdruckabfall verhindert oder zumindest reduziert. Die Höhe des Druckabfalls unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen PPK und Kontrollgruppe. Man kann lediglich von einem Trend zu einem stärkeren Blutdruckabfall bei Patienten ohne PPK sprechen. Wenn eine Volumenumverteilung bei der Hypotonie während Narkoseeinleitung eine Rolle spielen sollte, kann dieser offensichtlich nicht mit Kompression der Beine entgegengewirkt werden. Möglicherweise ist die Wirkung der Narkoseeinleitung auf die Hämodynamik so stark, dass sie durch die PPK nicht verhindert werden kann. Die PPK begann unmittelbar vor der Einleitung der Vollnarkose. Das bedeutet, die Kompression wurde erst wenige Minuten angewendet, bevor ein initialer Blutdruckabfall beobachtet wurde. Möglicherweise benötigt der Effekt der PPK aufgrund der oben diskutierten Sekundäreffekte länger um einzusetzen. Die Beobachtung, dass mittel- und langfristige Effekte der PPK stärker betont sind als kurzfristige Effekte während Narkoseeinleitung, hebt noch einmal mehr die potenzielle Rolle der Rekrutierung interstitieller Flüssigkeit oder einen präventiven Effekt auf Flüssigkeitsverluste ins Interstitium hervor.

Die durchschnittlichen intraoperativen Blutdruckwerte lagen in der Interventionsgruppe etwas höher, ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht. Im Gegensatz dazu waren die niedrigsten individuellen Blutdruckwerte in der Gruppe mit PPK signifikant höher, die hypotonen Ereignisse seltener und insgesamt kürzer. Dieser Beobachtung liegt wahrscheinlich die anhand des Blutdrucks gesteuerte Flüssigkeitstherapie zu Grunde. Diese bestand darin, bei niedrigen Blutdruckwerten zu intervenieren, mit dem Ziel, eine Normotonie zu erreichen. Deshalb wurden in der Kontrollgruppe niedrige Blutdruckwerte zwar häufiger gemessen und diese lagen tiefer als in der Interventionsgruppe, in der Betrachtung der durchschnittlichen Werte werden diese Unterschiede aber durch die Effizienz des Volumenprotokolls relativiert.

Nach Beenden der PPK könnte man, durch den Wegfall der Kompression, einen direkten Blutdruckabfall vermuten. Bickel et al. (2004a) untersuchten während laparoskopischer Cholezystektomie die Blutdruckänderungen unter nicht sequentieller pneumatischer Kompression der Beine mit einem Kompressionsdruck, der dem Druck des erzeugten Pneumoperitoneums entsprach. Es wurde nur ein leichter, statistisch nicht signifikanten Blutdruckabfall von $94,9 \pm 8,2$ mmHg mittlerer arterieller Druck auf $92,5 \pm 7,9$ mmHg nach Beenden der Kompression im Vergleich zu den durchschnittlichen intraoperativen Werten beobachtet. Alishahi et al. (2001) fanden jedoch, in Untersuchungen während laparoskopischer Eingriffe unter intermittierender pneumatischer Kompression, nach Beenden der Kompression einen nicht signifikanten Blutdruckanstieg (SAP: $7 (0,58)$ mmHg, DAP: $- 2 (- 7,20)$ mmHg) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Kompression. In unserer Studie wurde ebenfalls ein Blutdruckanstieg nach Beenden der Kompression im Vergleich zu den Werten unter Kompression beobachtet (SAP: $+ 48 (30)$ mmHg, MAP: $+ 36 (25)$ mmHg, DAP: $+ 28 (17)$ mmHg). Hier ist zu beachten, dass die Blutdruckwerte nach Kompression am wachen Patienten direkt nach Ankunft im Aufwachraum gemessen wurden und mit den durchschnittlichen intraoperativen Blutdruckwerten in Vollnarkose verglichen wurden. Diese Tatsache kann den relativ starken Blutdruckanstieg im Vergleich zu vorherigen Studien erklären. In der Kontrollgruppe beobachteten wir ebenfalls einen Blutdruckanstieg, der sich nicht signifikant von dem der Interventionsgruppe unterschied. Die Kompression hat also keinen Einfluss auf den beobachteten Blutdruckanstieg. Die postoperativen Blutdruckwerte entsprechen jedoch nahezu den Ausgangswerten vor Kompression und Narkoseeinleitung. Auch bei Patienten der Kontrollgruppe wurde kaum eine Änderung zwischen prä- und postoperativen Blutdruckwerten gemessen.

Die beobachtete hämodynamische Stabilisierung beruht vermutlich nicht auf der alleinigen Erhöhung des Umgebungsdrucks, sondern auf den daraus resultierenden mittel- und längerfristigen Sekundäreffekten. Erhöhte kardiale Vorlast, Rekrutierung von Lymphflüssigkeit sowie Reduktion der Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extravasal könnten für die Wirkung der PPK verantwortlich sein.

4.3 Unerwünschte Wirkungen durch PPK und Flüssigkeitsrestriktion

Die Anwendung der PPK führt zur Stabilisierung der Hämodynamik ohne relevante Nebenwirkungen, wie sie bei anderen Maßnahmen zur Reduktion des Flüssigkeitsbedarfs

auftreten. Die Therapie mit Katecholaminen zum Beispiel kann mit tachykarden Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern, Angina pectoris oder hypertonen Reaktionen einhergehen (Lüllmann et al., 2006).

Die intermittierende pneumatische Kompression kann zur Aktivierung der Fibrinolyse und Reduktion der Hämostase führen (Chen et al., 2001). Jacobs et al. (1996) fanden in ihrer Untersuchung an gesunden Probanden unter intermittierender Kompression eine Steigerung der Fibrinolyse, gemessen an einer Reduktion von Plasminogenaktivatorinhibitor, sowie einer erhöhten Konzentration an Fibrinabbauprodukten im Blut. Chouhan und Mitarbeiter (1999) zeigten, dass die IPK an Gesunden sowie bei Patienten mit postthrombotischer Venenerkrankung durch Reduktion der Faktor-VIIIa-Aktivität und Zunahme des „Tissue-Faktor-Pathway-Inhibitors“ den extrinsischen Weg der Blutgerinnung hemmt. Diese Beobachtungen lassen ein erhöhtes potenzielles Risiko einer intraoperativen Blutung vermuten. In unserer Studie wurde unter PPK jedoch kein vermehrter Blutverlust beobachtet. Die durch PPK induzierte Fibrinolyse und Hemmung des Gerinnungssystems kann zur Thromboseprophylaxe genutzt werden, führte aber bei operativen Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich nicht häufiger zu signifikanten Blutungen (> 250 ml Blutverlust) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Restriktive Flüssigkeitsregime wurden mit einem erhöhten Vorkommen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen in Verbindung gebracht. Nach laparoskopischen Cholezystektomien unter Vollnarkose wurde seltener postoperative Nausea (11 vs. 76, $p < 0,05$) unter einem liberalen Flüssigkeitsregime (26,7 ml/kg/h) im Vergleich zu einem restriktiven Vorgehen (10 ml/kg/h) beobachtet (Holte et al., 2004). In der zitierten Studie wurden alle Narkosen als TIVA sowie eine PONV-Prophylaxe mit Dexamethason und Ondansetron durchgeführt. In einer neueren Studie zeigten Holte et al. (2007), dass unter einem restriktiven Flüssigkeitsregime (18,7 ml/kg/h) im Vergleich zu einer liberalen Flüssigkeitsgabe (41,4 ml/kg/h) während Kniearthroplastik in kombinierter Spinal- und Epiduralanästhesie signifikant häufiger Erbrechen (0 (0-14) vs. 2 (0-9), $p < 0,05$) auftritt. Literaturangaben zur Inzidenz von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen liegen bei 30 % während einer Vollnarkose mit volatilen Anästhetika ohne PONV-Prophylaxe (Rusch et al., 2010). Durch Anwendung einer TIVA statt Narkosegas und Luft statt Lachgas kann das relative Risiko um 31 % reduziert werden (Apfel et al., 2004). Eine PONV-Prophylaxe aus Dexamethason, Ondansetron und Droperidol reduziert das relative Risiko um

26 %, in Kombination mit einer TIVA addiert sich die Risikoreduktion (Apfel et al., 2004). In unserer Studie trat im Beobachtungszeitraum bei keinem Patienten Nausea oder Emesis auf, was möglicherweise durch die großzügige Indikationsstellung zur Durchführung einer TIVA bei erhöhtem Risiko für PONV und einer zusätzlichen Prophylaxe mit Ondansetron und Dexamethason zu erklären ist. Es wurde allerdings keine systemische Nachbefragung durchgeführt.

Diese Untersuchung war nicht darauf ausgelegt, Effekte auf die Blutgerinnung oder postoperative Übelkeit zu quantifizieren.

4.4 Limitationen der Studienvolidität

Das untersuchte Kollektiv war nicht geeignet, den Einfluss der PPK auf die Reduktion postoperativer Komplikationen zu untersuchen. Ein positiver Einfluss auf das Operationsergebnis durch Flüssigkeitsrestriktion wurde bisher hauptsächlich bei Eingriffen in der Viszeralchirurgie beobachtet. Wir führten diese Studie an gesunden Patienten (ASA I oder II) während kurzer HNO-Eingriffe durch. Das Studiendesign wurde im Sinne einer Pilotstudie so gewählt, dass die Untersuchung unter möglichst konstanten und vergleichbaren Bedingungen durchgeführt werden konnte. Des Weiteren erwarteten wir bei diesen elektiven Eingriffen keinen klinisch relevanten Blutverlust, sodass keine größeren externen Einflüsse auf den Flüssigkeitshaushalt zu erwarten waren.

Während die kardiovaskulären Effekte durch Trendelenburgposition nur für 7 Minuten anhalten, konnten sie in dieser Studie unter PPK während der gesamten Operationsdauer (durchschnittlich 41 Minuten) beobachtet werden. Es ist jedoch nicht sicher, ob der positive Effekt der PPK auch während länger dauernder Eingriffe, wie sie in der Viszeralchirurgie vorkommen, anhalten wird.

Eine weitere Limitation dieser Untersuchung ist die fehlende Beobachtung im Hinblick auf die postoperative Entwicklung der Flüssigkeitsbilanz. Bei dem untersuchten Kollektiv ist zu erwarten, dass sich Unterschiede in der perioperativen Flüssigkeitsgabe in einem relativ kurzen Zeitraum durch Trinkverhalten und renale Exkretion ausgleichen.

Ob die PPK eine Flüssigkeitsrestriktion während Eingriffen anderer operativer Disziplinen unterstützt und ob die in vorherigen Untersuchungen von Brandstrup et al. (2003), Gan et al. (2002), Lobo et al. (2002) und Nisanevich et al. (2005) beschriebenen Vorteile eines restriktiven Regimes durch PPK erreicht werden, kann nur in weiteren Studien beantwortet werden.

4.5 Ausblick

Zukünftige Untersuchungen sollten einen systematischen Vergleich verschiedener Kompressionszyklen beinhalten, um die effizientesten Funktionsparameter zu identifizieren. Zur weiteren Klärung der physiologischen Grundlagen wäre die Durchführung der PPK während einer kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens von großem Interesse. Dadurch könnten zwischen PPK induzierten Alterationen des peripheren Widerstandes und Effekten auf den intravasalen Volumenstatus unterschieden werden. Eine genauere Quantifizierung des Effektes auf den intra- und extravasalen Volumenhaushalt könnte ebenfalls durch eine Messung volumetrischer Kreislaufparameter erfolgen, wie z.B. durch die Messung des globalen enddiastolischen Volumens oder des intrathorakalen Blutvolumens. Der nächste Schritt wird sein, den Nutzen der PPK in Populationen, für die eine Flüssigkeitsrestriktion als vorteilhaft beschrieben wurde, zu untersuchen. Dies gilt bisher für kolorektale Resektionen (Brandstrup et al., 2003; Khoo et al., 2007; Lobo et al., 2002) sowie für Lungenresektionen (Holte et al., 2002). Die Vorteile eines restriktiven Regimes konnten außerdem für Hochrisikopatienten mit durchschnittlich vier Komorbiditäten und einem mittleren Alter von 70 Jahren, die sich größeren Operationen in Vollnarkose unterzogen, gezeigt werden (Lobo et al., 2011). Patienten mit gefäßchirurgischen Eingriffen profitieren ebenfalls von einer restriktiven Flüssigkeitstherapie (McArdle et al., 2009). Außerdem sollte in solchen Patientenkollektiven die Flüssigkeitsbilanz auch nach Beendigung der Kompression erfasst werden.

4.6 Schlussfolgerung

Die dargelegte Studie zeigt, dass die PPK während kurzer HNO-Eingriffe den Flüssigkeitsbedarf signifikant reduziert und zu einer Stabilisierung der Hämodynamik beiträgt. Die PPK ist somit potentiell geeignet, perioperative, restriktive Flüssigkeitsregime zu unterstützen. Welche Effekte hieraus für den Behandlungserfolg resultieren, muss in zukünftigen Studien geprüft werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie wurde der Einfluss der peristaltischen pneumatischen Kompression (PPK) der unteren Extremität auf den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf und die Hämodynamik untersucht.

Die Einleitung einer Vollnarkose führt regelmäßig zu einer Vasodilatation, was in einer Abnahme der kardialen Vorlast mit konsekutivem Blutdruckabfall, Herzfrequenzanstieg und Reduktion des Herzzeitvolumens resultiert (Dahlgren et al., 1993; Hoeft et al., 1994; Stowe et al., 1992). Dieser hämodynamischen Beeinträchtigung wird mit der intravenösen Gabe von zum Teil großer Mengen Flüssigkeit entgegengesteuert. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass eine großzügige Flüssigkeitsgabe mit unerwünschten Wirkungen einhergeht und mit einer erhöhten postoperativen Mortalitätsrate korreliert (Bennett-Guerrero et al., 2001; Brandstrup et al., 2003; Lowell et al., 1990). Deshalb wurden in den letzten Jahren sogenannte restriktive Flüssigkeitsregime empfohlen. Eine perioperative Flüssigkeitsrestriktion kann jedoch zu Hypotonie, Tachykardie und Reduktion des Herzzeitvolumens führen. Um ein restriktives Flüssigkeitsregime unter Erhalt einer stabilen Hämodynamik einzusetzen, bedarf es deshalb therapeutischer Maßnahmen. In der Regel kommen vasoaktive Substanzen zum Einsatz, die aber mit Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder hypertonen Reaktionen einhergehen können (Lüllmann et al., 2006). Lagerungsmanöver wie passives Anheben der Beine oder Trendelenburglagerung, als Therapie einer Hypotonie, sind oft nicht mit der vom Operateur gewünschten Patientenlagerung in Einklang zu bringen.

Wir prüften, ob die pneumatische Kompression der unteren Extremität den Flüssigkeitsbedarf reduziert und gleichzeitig die Hämodynamik stabilisiert. Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war die intraoperativ verabreichte Volumenmenge. Sekundär wurde untersucht wie sich Blutdruck und Herzfrequenz unter PPK verändern.

70 anderweitig gesunde Patienten, die sich kurzen, elektiven Hals-Nasen-Ohren Eingriffen unterzogen, wurden in diese randomisierte und kontrollierte Studie eingeschlossen. Bei 35 Patienten wurde eine pneumatische Kompression der unteren Extremität von Narkoseeinleitung bis Operationsende durchgeführt. Beide Beine wurden mit Kompressionsmanschetten, aus je zwölf Luftkammern bestehend (Lympa Press Plus, Mego Afek, Kibbutz Afek, Israel), sequentiell komprimiert. Der Druck in den Kammern nahm

von distal (60 mmHg) nach proximal (38 mmHg) ab, daraus resultierte eine peristaltische pneumatische Kompression vom Fuß bis zur Hüfte. 35 weitere Patienten stellten die Kontrollgruppe ohne Kompression der Beine dar. Für den zuständigen Anästhesisten wurde die Studie verblindet. In beiden Untersuchungsgruppen wurde ein ereignisgesteuertes Protokoll mit einem restriktiven Vorgehen in der Flüssigkeitstherapie angewendet. Alle Patienten erhielten eine Basalrate kristalloider Flüssigkeit von 2 ml/kg/h. Bei Eintritt definierter Ereignisse (PVI > 14 %, SAP < 90 mmHg, MAP-Abfall um mehr als 20 % des Ausgangswertes, HF > 90/min) und gleichzeitigem Vorliegen einer stabilen, adäquaten Narkosetiefe (BIS 40-60) war eine Bolusgabe von 250 ml Jonosteril mittels Druckbeutel vorgesehen.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der intraoperative Flüssigkeitsbedarf durch die PPK unter gleichzeitigem Erhalt einer stabilen Hämodynamik signifikant gesenkt werden konnte. Patienten der Interventionsgruppe benötigten ca. 700 ml weniger kristalloide Flüssigkeit als die Patienten der Kontrollgruppe. Die mittlere Infusionsrate im sogenannten „steady-state“ Zustand, während der letzten 20 Minuten eines Eingriffs, betrug unter Kompression nur ungefähr ein Drittel der Infusionsrate der Kontrollgruppe. Phasen einer Hypotonie oder eines PVI-Anstiegs traten unter Kompression seltener ein und die Dauer der Hypotonie war bei den Patienten mit PPK kürzer. Insgesamt hat die PPK also einen günstigen Einfluss auf die Hämodynamik.

Der Effekt der PPK auf den Flüssigkeitshaushalt kann durch Autotransfusion von Blut aus den Kapazitätsgefäßen der Beine nach zentral teilweise erklärt werden. Durch Trendelenburglagerung oder passives Anheben der Beine ist bisher eine Volumenmobilisation von maximal 175-350 ml aus den venösen Gefäßen der Beine beobachtet worden. Die enorme Reduktion des Flüssigkeitsbedarfs, wie sie hier beobachtet wurde, ist also nicht alleine durch Autotransfusion zu erklären. Der in dieser Studie angewandte Kompressionsdruck lag proximal des Sprunggelenks, und damit in den für den peripheren Widerstand relevanten Bereichen, stets unter dem diastolischen Blutdruck. Somit werden die Effekte auf die Hämodynamik nicht durch eine Erhöhung des systemischen Widerstandes durch PPK erzielt. Die hier gemessene Flüssigkeitsreduktion ist deshalb auch durch eine Abnahme oder sogar Umkehrung des vaskulären Filtrationsdrucks zu erklären. Bisher beschriebene Nebenwirkungen einer restriktiven Flüssigkeitstherapie wie Übelkeit und Erbrechen wurden in unserer Untersuchung nicht beobachtet. Es kam

auch nicht zu vermehrten intraoperativen Blutungen, wie sie unter IPK aufgrund von Fibrinolysesteigerung und Hemmung der Hämostase zu vermuten sind.

Die vorliegende Studie schließt keine Beobachtungen bezüglich der postoperativen Effekte eines restriktiven Flüssigkeitsregimes ein und die Ergebnisse gelten nur für kurze Eingriffe im HNO-Bereich. Daher gilt es, in zukünftigen Studien die hier dargestellten Effekte der PPK während Operationen zu untersuchen, bei denen Patienten, laut den Erkenntnissen vergangener Studien, von einem restriktiven Flüssigkeitsregime profitieren (Brandstrup et al., 2003; Lobo et al., 2002; Lobo et al., 2011; McArdle et al., 2009). Des Weiteren muss die postoperative Wirkung der Flüssigkeitsrestriktion durch PPK in folgenden Untersuchungen erfasst werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, die PPK der unteren Extremität während kurzer HNO-Eingriffe reduziert den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf und stabilisiert die Hämodynamik. Die PPK kann ein restriktives Flüssigkeitsprotokoll unterstützen.

6. Literaturverzeichnis

Alishahi S, Francis N, Crofts S, Duncan L, Bickel A, Cuschieri A. Central and peripheral adverse hemodynamic changes during laparoscopic surgery and their reversal with a novel intermittent sequential pneumatic compression device. *Ann Surg* 2001; 233: 176-182

Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441-2451

Apfel CC, Kranke P, Piper S, Rusch D, Kerger H, Steinfath M, Stocklein K, Spahn DR, Mollhoff T, Danner K, Biedler A, Hohenhaus M, Zwissler B, Danzeisen O, Gerber H, Kretz FJ. Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy. *Anaesthesist* 2007; 56: 1170-1180

Bennett-Guerrero E, Feerman DE, Barclay GR, Parides MK, Sheiner PA, Mythen MG, Levine DM, Parker TS, Carroll SF, White ML, Winfree WJ. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg* 2001; 136: 1177-1183

Bickel A, Arzomanov T, Ivry S, Zveibl F, Eitan A. Reversal of adverse hemodynamic effects of pneumoperitoneum by pressure equilibration. *Arch Surg* 2004a; 139: 1320-1325

Bickel A, Drobot A, Aviram M, Eitan A. Validation and reduction of the oxidative stress following laparoscopic operations: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2007a; 246: 31-35

Bickel A, Loberant N, Bersudsky M, Goldfeld M, Ivry S, Herskovits M, Eitan A. Overcoming reduced hepatic and renal perfusion caused by positive-pressure pneumoperitoneum. *Arch Surg* 2007b; 142: 119-124

Bickel A, Yahalom M, Roguin N, Ivry S, Breslava J, Frankel R, Eitan A. Improving the adverse changes in cardiac autonomic nervous control during laparoscopic surgery, using an intermittent sequential pneumatic compression device. *Am J Surg* 2004b; 187: 124-127

Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007; 107: 213-220

Bivins HG, Knopp R, dos Santos PA. Blood volume distribution in the Trendelenburg position. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 641-643

Boer F, Ros P, Bovill JG, van Brummelen P, van der Krogt J. Effect of propofol on peripheral vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1990; 65: 184-189

Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238: 641-648

Campbell KS. Impact of myocyte strain on cardiac myofilament activation. *Pflugers Arch* 2011; 462: 3-14

Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attouf Y, Bastien O, Lehot JJ. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg* 2008a; 106: 1189-1194

Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, Lehot JJ. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmo-

graphic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008b; 101: 200-206

Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent pneumatic compression devices - physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 383-392

Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-251

Chouhan VD, Comerota AJ, Sun L, Harada R, Gaughan JP, Rao AK. Inhibition of tissue factor pathway during intermittent pneumatic compression: A possible mechanism for antithrombotic effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2812-2817

Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9

Dahlgren G, Settergren G, Ribeiro A, Brodin LA. Changes in left ventricular diameter during intravenous induction of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 399-401

de Aguiar-Nascimento JE, Diniz BN, do Carmo AV, Silveira EA, Silva RM. Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations. *World J Surg* 2009; 33: 925-930

Ebert TJ, Kanitz DD, Kampine JP. Inhibition of sympathetic neural outflow during thio-pental anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1990; 71: 319-326

Fanelli G, Zasa M, Baciarello M, Mazzani R, Di Cianni S, Rossi M, Casati A. Systemic hemodynamic effects of sequential pneumatic compression of the lower limbs: a prospective study in healthy volunteers. *J Clin Anesth* 2008; 20: 338-342

Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613-619

Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg* 2010; 111: 910-914

Fujisawa H, Kamimura H, Ohtsuka Y, Nanbu T, Yabunaka N, Agishi Y. Continuous measurement of blood pressure, heart rate and left ventricular performance during and after isometric exercise in head-out water immersion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996; 72: 548-552

Fukuda N, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Titin and troponin: central players in the frank-Starling mechanism of the heart. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 119-124

Gaffney FA, Bastian BC, Thal ER, Atkins JM, Blomqvist CG. Passive leg raising does not produce a significant or sustained autotransfusion effect. *J Trauma* 1982; 22: 190-193

Gaffney FA, Thal ER, Taylor WF, Bastian BC, Weigelt JA, Atkins JM, Blomqvist CG. Hemodynamic effects of Medical Anti-Shock Trousers (MAST garment). *J Trauma* 1981; 21: 931-937

Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815

Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820-826

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847

Hoeft A, Sonntag H, Stephan H, Kettler D. The influence of anesthesia on myocardial oxygen utilization efficiency in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 857-866

Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann Surg* 2004; 240: 892-899

Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Foss NB, Husted H, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2007; 105: 465-474

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

Hooker JA, Lachiewicz PF, Kelley SS. Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 690-696

Jacobs DG, Piotrowski JJ, Hoppensteadt DA, Salvator AE, Fareed J. Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression: preliminary results. *J Trauma* 1996; 40: 710-716

Janssen H, Trevino C, Williams D. Hemodynamic alterations in venous blood flow produced by external pneumatic compression. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1993; 34: 441-447

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-1344

Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 867-872

Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 816-822

Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1818

Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandao PG, Froes A, Cunrath GS, Nishiyama KG, Netinho JG, Lobo FR. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care* 2011; 15: R226

Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistran BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990; 18: 728-733

Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Der Sympathikus. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006; 82-103

Marathe US, Lilly RE, Silvestry SC, Schauer PR, Davis JW, Pappas TN, Glower DD. Alterations in hemodynamics and left ventricular contractility during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1996; 10: 974-978

McArdle GT, McAuley DF, McKinley A, Blair P, Hoper M, Harkin DW. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 2009; 250: 28-34

McSwain NE, Jr. Pneumatic anti-shock garment: state of the art 1988. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 506-525

Millard JA, Hill BB, Cook PS, Fenoglio ME, Stahlgren LH. Intermittent sequential pneumatic compression in prevention of venous stasis associated with pneumo-peritoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1993; 128: 914-918

Moller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A. Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: the impact of excess fluid balance. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 57-62

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10

Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg* 2004; 239: 162-171

Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg* 1992; 74:877-883

Nicolaidis AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helmis E, Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21-25

Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25-32

Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006; 93: 1069-1076

Pensado A, Molins N, Alvarez J. Haemodynamic effects of propofol during coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1993; 71:586-588

Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 639-642

Rusch D, Eberhart LH, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 733-741

Rutlen DL, Wackers FJ, Zaret BL. Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity: a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man. *Circulation* 1981; 64: 146-152

Schwenk W, Bohm B, Fugener A, Muller JM. Intermittent pneumatic sequential compression (ISC) of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1998; 12: 7-11

Sellgren J, Ponten J, Wallin BG. Characteristics of muscle nerve sympathetic activity during general anaesthesia in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 336-345

Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 38-51

Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848

Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992; 74: 547-558

Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A, Kemeny L. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphology* 2009; 42: 188-194

von Spiegel T, Giannaris S, Schorn B, Scholz M, Wietasch GJ, Hoeft A. Effects of induction of anaesthesia with sufentanil and positive-pressure ventilation on the intra- to extrathoracic volume distribution. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 428-435

Wermeling DP. Clinical research: regulatory issues. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 252-256

Weston CF, O'Hare JP, Evans JM, Corrall RJ. Haemodynamic changes in man during immersion in water at different temperatures. *Clin Sci (Lond)* 1987; 73: 613-616

Williams MD, Murr PC. Laparoscopic insufflation of the abdomen depresses cardiopulmonary function. *Surg Endosc* 1993; 7: 12-16

Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005; 19: 514-520

Zheng D, Murray A. Peripheral arterial volume distensibility: significant differences with age and blood pressure measured using an applied external pressure. *Physiol Meas* 2011; 32: 499-512

7. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. A. Hoeft für die Überlassung des interessanten Themas und für die Möglichkeit, die Studienergebnisse auf dem Hauptstadtkongress für Anästhesie und Intensivmedizin 2009 in Berlin zu präsentieren.

Ich danke Herrn Dr. med. N. Kiefer für die hervorragende Betreuung bei der Datenerhebung und Erstellung dieser Arbeit. Danke für die tolle Zusammenarbeit, die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit und die hilfreichen Denkanstöße.

Ich danke der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. Bootz und dem Team der Anästhesiepflege für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Ausdauer während des langen Weges des Studiums und dieser Arbeit.