

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auf das postoperative
Ergebnis am Beispiel von elektiven Leberresektionen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Felix Daniel Seattle Melchior
aus Seattle

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 07.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
2 Literaturdiskussion	7
2.1 Flüssigkeitssubstitution	7
2.1.1 Historischer Überblick.....	7
2.1.2 Kristalloide	10
2.1.3 Kolloide	10
2.1.4 Blutprodukte.....	12
2.2 Flüssigkeitsmanagement	13
2.2.1 Volumenassoziierte Komplikationen	14
2.2.2 Diagnose des Volumenmangels	16
2.2.3 Überwachung der Zirkulation mittels statischer und dynamischer Parameter	16
2.2.3.1 Frank-Starling-Mechanismus.....	17
2.2.3.2 Fluid challenge.....	17
2.2.3.3 Hypotension	19
2.2.4 Pharmakotherapie	20
2.3 Perioperative Infusionstherapie	21
2.3.1 Liberales Flüssigkeitsmanagement.....	21
2.3.1.1 Third space loss.....	21
2.3.2 Restriktives Flüssigkeitsmanagement.....	22
2.3.3 Goal-directed therapy	23
2.3.4 Evidenzbasiertes Flüssigkeitsmanagement – liberal versus restriktiv	24
2.3.4.1 Aktuelle S3-Leitlinien in Deutschland	26
2.4 Postoperative Komplikationen	27
2.4.1 Klassifikation nach Clavien-Dindo.....	27
2.5 Die Leberteilresektion	30
2.5.1 Indikationen	30
2.5.2 Operationstechnik.....	30
2.5.3 Komplikationen	32
2.5.4 Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement	33
3 Patienten, Material und Methoden	35
3.1 Studienkonzept	35
3.2 Datenerhebung	35
3.2.1 Ausschlusskriterien.....	35
3.3 Definitionen	36
3.3.1 ASA-Score	36
3.3.2 MAC-Wert	36
3.3.3 BMI.....	37
3.3.4 OPS-Codes.....	37
3.4 Datenerfassung und –auswertung	37
3.4.1 Präoperative Parameter	37
3.4.2 Operations- und Anästhesiezeiten	38
3.4.3 Anästhesie	38
3.4.3.1 Blutdruckregulierende Medikamente intraoperativ	38
3.4.3.2 Blutdruckparameter:	38
3.4.3.3 Flüssigkeitsersatzlösungen & -bilanzierung	39
3.4.3.4 BGA	40
3.4.4 Operationstechnik.....	40
3.4.5 Postoperatives Management.....	40
3.4.6 Postoperative Komplikationen.....	40
4 Statistik	42

5	Ergebnisse	44
5.1	Patientendaten	45
5.2	Intraoperative Daten	47
5.2.1	Operation und Anästhesie	47
5.2.2	Flüssigkeitsbilanz	48
5.2.3	intraoperative Messwerte	50
5.2.3.1	Hypotoniephasen	50
5.2.3.2	pharmakologische Kreislaufunterstützung	50
5.2.3.3	Blutgasanalyse	51
5.3	postoperative Daten	51
5.3.1	Mortalität	53
5.3.2	postoperative Komplikationen	53
5.3.2.1	weitere Risikofaktoren	55
5.3.3	postoperative Krankenhausverweildauer	56
5.3.4	Verlegung auf Intensivstation	56
6	Diskussion	57
6.1	Hauptergebnis	57
6.2	Methodik	58
6.2.1	Die Erfassung von Komplikationen mittels Clavien-Dindo-Score	59
6.3	Ergebnisdiskussion	61
6.3.1	Patientenkollektiv	61
6.3.2	intraoperative Messwerte	61
6.3.3	Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf postoperative Komplikationen	62
6.3.3.1	Die U-Kurventheorie im Flüssigkeitsmanagement	64
6.3.4	Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf postoperative Krankenhausverweildauer, Länge des intensivstationären Aufenthalts und Mortalitätsrate	65
6.3.5	anästhesiologische Risikofaktoren	68
6.3.5.1	intraoperatives Serumlaktat	68
6.3.5.2	intraoperative Hypotonie	69
6.3.6	Operationsdauer	70
6.4	Limitationen	72
6.5	Ausblick	73
7	Zusammenfassung	76
8	Literaturverzeichnis	78
9	Danksagung	88
10	Lebenslauf	89

Im Interesse der Lesbarkeit wird im Folgenden auf geschlechtsbezogene Formulierungen verzichtet. Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind immer alle Geschlechter gemeint, auch wenn explizit nur ein Geschlecht angesprochen wird.

Abkürzungsverzeichnis

ADH – antidiuretisches Hormon

AE – adverse events

AKI – acute kidney injury

ANP – atriales natriuretisches Peptid

ASA – American Society of Anesthesiologists

ATII – Angiotensin II

AVTC – Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BGA – Blutgasanalyse

Ca – Karzinom

CCC – cholangiocarcinoma

CCI® – comprehensive complication index

CD – Clavien-Dindo

DGAI – Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

DGAV – Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

EK – Erythrozytenkonzentrat

EMA – European Medicines Agency

ERAS – enhanced recovery after surgery, Synonym zu “fast track surgery”

ESA – European Society of Anesthesiology

ESICM – European Society of Intensive Care Medicine

EZR – Extrazellularraum

FFP – Fresh Frozen Plasma

FNH – fokale noduläre Hyperplasie

GD(F)T – Goal directed (fluid) therapy

GIST – Gastrointestinale Stromatumore

GIT – Gastrointestinaltrakt

GoR – grade of recommendation

HAES bzw. HES – Hydroxyethylstärke

Hb – Hämoglobin

HCC – hepatocellular carcinoma

HF – Herzfrequenz

HR – hazard ratio

HZV – Herzzeitvolumen

ICU – Intensive Care Unit

IMC – Intermediate Care Unit
IZR – Intrazellularraum
JCOG – Japan Clinical Oncology Group
kDa – Kilodalton
kg – Kilogramm
KG – Körpergewicht
KI – Konfidenzintervall
KOD – kolloidosmotischer Druck
MAP – mean arterial pressure
MI – Myokardinfarkt
NaCl – Natriumchlorid
NET – Neuroendokrine Tumore
OP – Operation
OPS – Operations- und Prozedurenschlüssel
OR – odds ratio
PACU – postoperative care unit
PAOP – pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PEEP – positive endexpiratory pressure
PHLF – post hepatectomy liver failure
PiCCO – pulse contour cardiac output
PLR – passive leg raise
PPV – pulse pressure variation
RCT – randomized controlled trial
SBP – Systolic blood pressure
ScvO₂ – central venous oxygen saturation
SD – standard deviance
SOP – standard operating procedures
SPV – systolic pressure variation
SVV – stroke volume variation
TGF – tubuloglomeruläres Feedback
TK – Thrombozytenkonzentrat
TVE – total vascular exclusion
ZVD – zentralvenöser Druck

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER DEGRADIERTE ENDOTHELIALEN GLYKOKALYX, MODIFIZIERT NACH REHM ET AL. (34).....	15
ABBILDUNG 2: ANZAHL DER ZITIERUNGEN DES CLAVIEN-DINDO-SCORES IN WISSENSCHAFTLICHEN ARBEITEN PRO JAHR, MODIFIZIERT NACH CLAVIEN, DINDO ET AL. (114).....	29
ABBILDUNG 3: FUNKTIONELLE UNTERTEILUNG DER LEBER IN SEGMENTE, MODIFIZIERT NACH CURLEY, GLAZER ET AL. (119).....	31
ABBILDUNG 4: DARSTELLUNG UNTERSCHIEDLICHER OPERATIVER VERFAHREN IN DER LEBERCHIRURGIE, MODIFIZIERT NACH CURLEY, GLAZER ET AL. (119).....	32
ABBILDUNG 5: CONSORT FLUSSDIAGRAMM DES PATIENTENKOLLEKTIVS	44
ABBILDUNG 6: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER ABSOLUTEN INTRAOPERATIVEN FLÜSSIGKEITSBILANZ UND DEM GESCHÄTZTEN BLUTVERLUST	49
ABBILDUNG 7: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER NORMIERTEN INTRAOPERATIVEN FLÜSSIGKEITSBILANZ UND DER OP-DAUER	49
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER NORMIERTEN INTRAOPERATIVEN KRISTALLOIDINFUSION UND DER OP-DAUER.....	50
ABBILDUNG 9: BOXPLOT, ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER NORMIERTEN INTRAOPERATIVEN FLÜSSIGKEITSBILANZ [ML/KG KG/H] UND DEM AUFTRETEN VON KOMPLIKATIONEN (CLAVIEN-DINDO > 0)	54
ABBILDUNG 10: BOXPLOT, ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER NORMIERTEN INTRAOPERATIVEN FLÜSSIGKEITSBILANZ UND DER SCHWERWIEGENDSTEN KOMPLIKATION.....	54
ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER HÖHE DER INTRAOPERATIV GEMESSENEN LAKTATWERTE UND DEM AUFTRETEN POSTOPERATIVER KOMPLIKATIONEN.....	56
TABELLE 1: HISTORISCHER ÜBERBLICK ÜBER VOLUMENERSATZPRODUKTE, MODIFIZIERT NACH KAMPMEIER ET AL. (25)	9
TABELLE 2: PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN, PHARMAKOKINETIK UND NEBENWIRKUNGEN VERSCHIEDENER SYNTHETISCHER KOLLOIDE, NACH HULDE ET AL. (30).....	12
TABELLE 3: HORMONELLE ANTWORT AUF OP-TRAUMA, MODIFIZIERT NACH HOLTE ET AL. (52)	23
TABELLE 4: KLASSIFIKATION CHIRURGISCHER KOMPLIKATIONEN, MODIFIZIERT NACH CLAVIEN, DINDO ET AL. (111).....	28
TABELLE 5: BEISPIELKLASSIFIKATION EINER PNEUMONIE, MODIFIZIERT NACH KATAYAMA ET AL. (113)	29
TABELLE 6: ASA-RISIKOKLASSIFIKATION, MODIFIZIERT NACH ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM (139).....	36
TABELLE 7: GEWICHTSKLASSEN, MODIFIZIERT NACH WHO-KLASSIFIKATION (141).....	37
TABELLE 8: EPIDEMIOLOGISCHE MERKMALE IN DER RESTRIKTIVEN UND DER LIBERALEN GRUPPE.....	46
TABELLE 9: ÜBERSICHT INTRAOPERATIVER DATEN.....	47
TABELLE 10: POSTOPERATIVE ERGEBNIS-PARAMETER IN DER RESTRIKTIVEN UND DER LIBERALEN GRUPPE.....	51
TABELLE 11: CLAVIEN-DINDO VERTEILUNGSMUSTER NACH ORGANSYSTEMEN	52
TABELLE 12: ODDS RATIOS IN LOGISTISCHER REGRESSIONSANALYSE UND HAZARD RATIOS IN COX-REGRESSIONSANALYSE FÜR DIE FLÜSSIGKEITSBILANZ. ALLE MODELLE SIND AN GESCHLECHT, ALTER UND OP-DAUER ADJUSTIERT	53
TABELLE 13: ODDS RATIOS FÜR VERSCHIEDENE RISIKOFAKTOREN UND DAS AUFTRETEN POSTOPERATIVER KOMPLIKATIONEN (CLAVIEN-DINDO-SCORE > 0) NACH SEPARATEN LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSEN. DIE REGRESSIONSMODELLE SIND ADJUSTIERT AN ALTER, GESCHLECHT UND OP-DAUER.....	55

1 Einleitung

Der menschliche Körper verfügt über verschiedene Regulationswege, um sich eigenständig an Veränderungen des intravasalen Volumens anzupassen. Dies beinhaltet die durstgesteuerte Flüssigkeitsaufnahme sowie die osmotisch und hormonell beeinflusste renale Ausscheidung. Intraoperativ werden diese Regulationswege aufgrund der für die Anästhesie notwendigen Medikamente jedoch gestört. Um dennoch ein optimales Flüssigkeitsmanagement sicherzustellen, werden beispielsweise Flüssigkeitsgaben und kardiovaskulär wirksame Medikamente eingesetzt. Auch postoperativ ist die Aufrechterhaltung der Homöostase, speziell in Bezug auf das intravasale Flüssigkeitsvolumen, von großer Bedeutung für die Therapie auf der Post Anesthesia Care Unit (PACU), der Intensivstation (ICU), Intermediate Care Unit (IMC) und Normalstation.

Es gilt, sowohl eine reduzierte Flüssigkeitsmenge im Gefäßsystem (Hypovolämie) als auch eine Flüssigkeitsüberladung (Hypervolämie) zu vermeiden. Mit Hypovolämie assoziierte postoperative Komplikationen umfassen eine generelle Organminderperfusion mit Gewebshypoxie sowie einen erhöhten Bedarf an Transfusionsprodukten. Hypervolämie hingegen kann zu pulmonalen Komplikationen, verzögerter Magenentleerung, kardialer Dysfunktion und Wundheilungsstörungen führen. Beide Zustände gehen mit einer längeren Krankenhausverweildauer und vermehrten operativen Revisionen einher. (1-4)

Es existieren verschiedene Methoden und Konzepte zur Diagnostik von Volumenmangel sowie zur Auswahl und Dosierung der Infusionstherapie. Trotz vorliegender Empfehlungen für das intraoperative Flüssigkeitsmanagement bei abdominalen Eingriffen besteht eine erhebliche Variabilität im therapeutischen Vorgehen der behandelnden Anästhesisten (5). Dies liegt zum Teil an widersprüchlichen Studienergebnissen, Zweifeln an der bisherigen pathophysiologischen Vorstellung des Flüssigkeitsmanagements und an der Validität diagnostischer Parameter (6).

Aktuelle Studien konzentrieren sich auf drei unterschiedliche Ansätze: Ein „restriktives“ (7, 8) und ein „liberales“ (9) Flüssigkeitsmanagement sowie eine „goal directed fluid therapy“ (GDFT). Restriktive und liberale Ansätze basieren auf einer festgelegten Flüssigkeitszufuhr pro Zeiteinheit in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten. Bei der GDFT wird die Flüssigkeitszufuhr anhand hämodynamischer Zielwerte reguliert. Allerdings sind bestimmte Parameter wie der zentrale Venendruck (ZVD) oder der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOD) nur bedingt aussagekräftig (10,

11) oder sie werden noch nicht standardmäßig verwendet. Dies gilt insbesondere für dynamische Parameter wie die Pulsdruckvariation (PPV) und die Schlagvolumenvariation (SVV).

Neben der Menge der verabreichten Flüssigkeit wird auch deren genaue Zusammensetzung diskutiert. Die Verwendung balancierter kristalloider Lösungen während der Operation wird von der "enhanced recovery after surgery" (ERAS)-Gesellschaft befürwortet. (12).

Die Vergleichbarkeit der Studien wird durch das Fehlen einer einheitlichen Definition der Grenzwerte für die verschiedenen Flüssigkeitsmanagement-Konzepte erschwert. Darüber hinaus muss das intraoperative Flüssigkeitsmanagement immer im Kontext der spezifischen Operation betrachtet werden. Aktuelle Studien zu abdominalen Eingriffen untersuchen hauptsächlich Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt, Pankreas und kolorektale Eingriffe (13-16).

Die Leberchirurgie ist eine zentrale Säule in der Therapie primärer Lebertumore und primär hepatisch metastasierter Tumorerkrankungen. Aufgrund der segmentalen Organanatomie mit komplexer Blutversorgung und Galleabfluss handelt es sich um ein hochspezialisiertes Fachgebiet. Patienten, die sich leberchirurgischen Eingriffen unterziehen, stellen aufgrund ihrer zugrunde liegenden Grunderkrankung, einschließlich Komorbiditäten, der intraoperativen hämodynamischen Beeinträchtigung und organspezifischer postoperativer Komplikationen eine spezielle Gruppe dar (12). Die Datenlage bezüglich geeigneter Flüssigkeitsmanagement-Strategien in dieser Patientengruppe ist derzeit begrenzt. Weinberg et al. zeigten 2019 bei Patienten (n = 48) nach offenen Lebereingriffen keine Überlegenheit einer restriktiven GDT (17). Weitere leberspezifische Informationen stammen vor allem von orthotopen Lebertransplantationen (18, 19).

Trotz kontinuierlicher Fortschritte im chirurgischen Verfahren und in der perioperativen Betreuung ist die Leberchirurgie weiterhin mit einer hohen postoperativen Morbidität (30 %) und Mortalität (3,6 %) verbunden (20, 21). Aufgrund ihrer Größe und Rolle im Stoffwechsel ist die Leber mit einem hohen Durchblutungsvolumen und einem bedeutenden Anteil am Herzzeitvolumen (HZV) ein wichtiger Akteur im Blutkreislauf. Im Vergleich zu anderen viszeralchirurgischen Eingriffen sind Leberoperationen häufig mit großem Blutverlust und einem erhöhten Flüssigkeitsumsatz verbunden. Zur Vorbeugung größerer Blutungen kann die Blutzufuhr zur Leber intermittierend unterbunden und der Leberabfluss in die untere Hohlvene abgeklemmt werden. Dabei kann die Kreislauffunktion des Patienten signifikant beeinträchtigt werden, weshalb eine optimale Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Anästhesie erforderlich ist.

Zur standardisierten Bewertung postoperativer Komplikationen nach viszeralchirurgischen Eingriffen wird üblicherweise der Clavien-Dindo-Score (CD-Score) verwendet, bei dem Komplikationen je nach Interventionsbedarf in fünf Schweregrade eingeteilt werden.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Einfluss eines restriktiven und eines liberalen intraoperativen anästhesiologischen Flüssigkeitsmanagements auf die postoperative chirurgische Komplikationsrate nach leberchirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Sekundär werden der Zusammenhang zur postoperativen Mortalität, zur Krankenhausverweildauer und zur ICU-Verweildauer untersucht.

Es wird auch explorativ geprüft, ob es eine Korrelation zwischen flüssigkeitstherapieabhängigen Parametern wie Hypotonie, Laktat- und Hämoglobinwerten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen gibt. Die Komplikationen werden dabei in der modifizierten CD-Klassifikation erfasst.

Für die Studie werden retrospektiv intraoperative und postoperative Daten elektiver leberchirurgischer Eingriffe ausgewertet, die im Zeitraum von Dezember 2014 bis Oktober 2018 im Krankenhausinformationssystem erfasst wurden.

Die Hypothese der Studie besagt, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten postoperativer Komplikationen zwischen einem restriktiven und einem liberalen Flüssigkeitsmanagement bei Leberresektionen gibt. Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen Hypotoniephasen, pathologischen Laktat- sowie Hb-Werten und den genannten Ergebnis-Parametern untersucht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Flüssigkeitssubstitution

Der menschliche Körper besteht größtenteils aus Wasser, das etwa 60 % des Gesamtgewichts ausmacht. Davon befinden sich etwa 60-65 % im Intrazellularraum (IZR) und 20-30 % im Extrazellularraum (EZR), der wiederum in den Intravasalraum (ca. 25 %) und den interstitiellen Raum (ca. 75 %) unterteilt ist. Ein weiterer Anteil besteht aus transzellulärer Flüssigkeit, wie der Flüssigkeit in den serösen Häuten der Körperhöhlen (Pleura, Perikard, Peritoneum) und dem Liquor cerebrospinalis. Insgesamt entspricht dies bei einem normalgewichtigen Erwachsenen (ca. 75 kg) rund 2-3 l Plasma und ca. 6,5-10 l interstitieller Flüssigkeit. Bei einem normalgewichtigen Erwachsenen (ca. 75 kg) entspricht dies etwa 2-3 l Plasma und 6,5-10 l interstitieller Flüssigkeit. Die vaskuläre Barriere lässt Ionen passieren, während kolloidale Makromoleküle wie Proteine und Kohlenhydrate diese nicht frei überwinden können. Freies Wasser verteilt sich je nach osmotischem und onkotischem Druck in den drei Kompartimenten (22, 23).

Um akute Blut- und Flüssigkeitsverluste zu kompensieren, hat der menschliche Körper im Laufe der Evolution verschiedene Mechanismen entwickelt. Dies umfasst vasoregulative Prozesse wie lokale Vasokonstriktion, die Gerinnungskaskade, intravasale Umverteilung und das tubuloglomeruläre Feedback. Hormonelle Rückkopplungsmechanismen, insbesondere die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH), spielen ebenfalls eine Rolle. ADH führt einerseits zu Vasokonstriktion über V1-Rezeptoren und andererseits zur vermehrten Bildung von Aquaporin-2-Kanälen im Sammelrohr der Niere, wodurch die renale Wasserrückresorption gesteigert wird. Beide Mechanismen erhöhen den Blutdruck. Trotz dieser körpereigenen Kompensationsmechanismen kann es intraoperativ zu einem Mangel an intravasaler und interstitieller Flüssigkeit kommen. Hier setzt die intravenöse Flüssigkeitstherapie in der Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin an.

2.1.1 Historischer Überblick

Erste Versuche intravenöser Infusionen wurden im 17. Jahrhundert an Hunden und Gefangenen unternommen, allerdings mit tödlichem Ausgang (24). Während der Choleraepidemien im 19. Jahrhundert in Europa wurden die ersten dokumentierten Therapieversuche mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr unternommen. In dieser Zeit sind insbesondere Thomas Aitchison Latta zu erwähnen, der verschiedene

Kochsalzlösungen in die Therapie einführte, und Sidney Ringer, der die nach ihm benannte Ringerlösung erfand. Etwa 50 Jahre später entwickelte Alexis Hartmann aus dieser Lösung die bis heute verwendete Ringer-Lactat-Lösung. Der Physiologe Hartog Jacob Hamburger entdeckte 1883 bei in-vitro-Experimenten an Erythrozyten, dass 0,9-prozentige Kochsalzlösung isoton zu menschlichem Blut ist, wodurch bis heute die therapeutische Gabe von "physiologischer Kochsalzlösung" begründet wird.

Im 20. Jahrhundert wurde die intravasale Flüssigkeitstherapie vor allem durch Kriegseinflüsse vorangetrieben. Während des Ersten Weltkriegs wurde erstmals mit kolloidalen Lösungen auf Basis von Gummi arabicum experimentiert (25), und im Zweiten Weltkrieg wurden weitere synthetische Kolloide entwickelt: Walter Reppe erfand Polyvinylpyrrolidon (Periston®), das jedoch seit den 1960er-Jahren aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr verwendet wurde. In den USA wurden gleichzeitig synthetische Volumenprodukte auf Gelatinebasis erforscht, und 1941 wurde erstmals aus Blutplasma gewonnenes Humanalbumin infundiert. 1944 wurde das Glukopolysaccharid Dextran erstmals klinisch angewendet. Aufgrund schwerwiegender anaphylaktischer und renaler Komplikationen wurden Dextranprodukte jedoch in Deutschland und anderen Ländern vom Markt genommen, obwohl sie weiterhin in verschiedenen Ländern, einschließlich Russland, China und Osteuropa, verwendet werden (26).

Im Vietnamkrieg griff das US-Militär aus Mangel an Alternativen gelegentlich auf direkte Transfusionen von Kokoswasser zurück, wobei keine unerwünschten Nebenwirkungen dokumentiert wurden (27).

1957 wurde erstmals das synthetische Polymer Hydroxyethylstärke (HES) auf Basis von Wachsmaisstärke hergestellt. Eine sechsprozentige HES-Lösung mit einer Molekülgröße von 130 kDa und einem Substitutionsgrad von 0,4 etablierte sich daraufhin hauptsächlich in Europa als das bevorzugte kolloidale Volumenersatzprodukt. Seit den 2000er-Jahren gibt es jedoch zunehmende Erkenntnisse über schwerwiegende Nebenwirkungen von HES, weshalb die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) seit 2013 den Gebrauch einschränken bzw. von der Nutzung in bestimmten Kontexten abraten (28, 29).

Tabelle 1: Historischer Überblick über Volumenersatzprodukte, modifiziert nach Kampmeier et al. (25)

Jahr	Ereignis	Hintergrund
1832	Erste therapeutische Anwendung	Thomas Aitchison Latta entwickelt verschiedene Lösungen zur Anwendung während der Cholerapandemie, erste dokumentierte erfolgreiche intravenöse Verabreichung.
1880	Entwicklung von Ringerlösung	Sidney Ringer entwickelt Ringerlösung durch Anwendung von Leitungswasser anstelle von destilliertem Wasser bei seinen Experimenten an isolierten Froschherzen.
1883	0,9% saline Lösung wird als „physiologisch“ betrachtet	Hartog Jacob Hamburger schätzt 0,9% saline Lösung nach seinen Experimenten an Erythrozyten als physiologisch ein (anstatt 0,6%).
1906	Erfolgreiche Versuche mit Gummi arabicum	Gummi arabicum erfolgreich als Kolloid erprobt und im ersten Weltkrieg eingesetzt.
1930er	Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann	Alexis Hartmann modifiziert Ringerlösung mit Lactat zur Rehydratation von Kindern mit Gastroenteritis.
1939	Entwicklung von Periston®	Walter Reppe entwickelt Polyvinylpyrrolidon, erstmaliger Einsatz im 2. Weltkrieg.
1941	Humanalbumin ist verfügbar	Durch die Technologie der Plasmafraktionierung ist erstmals isoliertes Humanalbumin verfügbar. Erste Anwendung nach der Attacke auf Pearl Harbor.
1942	Gelatine	Das US-Militär erforscht synthetische Volumenersatzprodukte zur Behandlung von Schockpatienten.
1944	Entwicklung von Dextran	Grönwall und Ingelmann erfinden Dextran, erste klinische Anwendung in Schweden.
1957	Entwicklung von HES	Entwicklung einer ersten Hydroxyethylstärkelösung (10% HES 450/0,7) auf Basis von Wachsmais.
1960–2000	Weiterentwicklung von HES	Nach mehreren Modifikationen etabliert sich 6% HES 130/0,4 als meistgebrauchtes Kolloid
2001–2018	Neue Erkenntnisse zu HES	Klinische Studien lassen auf Schädigungen der Nierenfunktion und ein schlechteres Überleben von kritisch kranken Patienten nach HES-Gabe schließen. 2013 schränkt die EMA den Einsatz von HES bei kritisch kranken, Verbrennungs- und Sepsispatienten ein.

2.1.2 Kristalloide

Kristalloide Infusionslösungen enthalten Elektrolyte oder Zucker und zeichnen sich durch schnelle und umfangreiche Diffusion in den Extrazellularraum (EZR) aus. Abhängig von ihrem Elektrolytgehalt im Vergleich zum Blutplasma werden sie als Vollelektrolytlösungen oder beispielsweise als $\frac{2}{3}$ -Elektrolytlösungen bezeichnet. Bezogen auf die Osmolarität können sie hypo-, iso- oder hyperton sein. Moderne "physiologische" Vollelektrolytlösungen sind nahezu isoton (ca. 290 mosmol/l) und dienen als Grundlage für die perioperative Infusionstherapie zur Kompensation der Urinausscheidung, der Perspiratio insensibilis (0,5-1,0 ml/kg Körpergewicht (KG)/h) und vorbestehender Flüssigkeitsdefizite. Allerdings können sie größere Blut- und Plasmaverluste nur unzureichend ausgleichen (30).

Nach intravasaler Verabreichung diffundieren kristalloide Lösungen abhängig von der Gefäßbarriere und dem Flüssigkeitsstatus rasch in den interstitiellen Raum und sind daher nur von kurzer Dauer hämodynamisch wirksam (31, 32). Daher wird in der klinischen Praxis oft die Faustregel angewandt, einen Liter Blutverlust mit 3-4 Litern kristalloiden Lösungen auszugleichen (33, 34). Bei der Kompensation großer Blutverluste mit Kristalloiden kann es jedoch zu einer iatrogenen Hypervolämie mit Flüssigkeitsverschiebungen kommen.

Isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) enthält 154 mmol/l Chlorid, was bei größeren Infusionen zu einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose führen und die Nierenfunktion akut beeinträchtigen kann. Aus diesem Grund werden heutzutage bevorzugt sogenannte balancierte kristalloide Lösungen verwendet (12). Diese Lösungen haben eine möglichst physiologische Natrium- und Chloridkonzentration (135-145 mmol/l bzw. 98-106 mmol/l).

2.1.3 Kolloide

Kolloidale Plasmaersatzmittel unterscheiden sich von kristalloiden Lösungen durch einen höheren kolloidosmotischen Druck (KOD) und eine längere Verweildauer im intravasalen Raum. Sie haben ein Molekulargewicht von über 10 kDa und können Wasser binden, jedoch nicht durch intakte Zellmembranen diffundieren. Ihr physiologischer Zweck besteht darin, den KOD aufrechtzuerhalten. Einige Substanzen ziehen zusätzlich Wasser aus dem Gewebe in den intravasalen Raum, was den Volumeneffekt verstärkt. Diese Kolloide werden als Plasmaexpander bezeichnet. Dieser Effekt ist insbesondere bei großen Blutverlusten von Bedeutung, da der KOD durch den einhergehenden Proteinverlust abfällt.

Kolloidale Plasmaersatzmittel können in natürliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, aus Spenderpools und synthetische Kolloide unterteilt werden. Aufgrund der Einführung kostengünstiger synthetischer Kolloidlösungen ist die Verwendung von Albumin stark zurückgegangen. Synthetische Kolloide werden als Lösungen auf Polysaccharidbasis (HES) oder Polypeptidbasis (Gelatine, Dextran) verwendet. Diese Makromoleküle imitieren die wasserbindende Funktion von Albumin. Balancierte isoonkotische Kolloide werden intravenös infundiert, um gemessene und geschätzte Blutverluste auszugleichen (32, 35).

Kolloide bestehen aus verschiedenen Molekülen und Molekülarten, die sich in Verzweigung und Molekulargewicht unterscheiden (polydisperse Mischung).

Dextrane haben ein hohes anaphylaktisches Potenzial und können lebensbedrohliche Reaktionen auslösen, da viele Menschen dextranreaktive Antikörper besitzen. Die Inzidenz solcher Zwischenfälle wurde nach Einführung einer Prophylaxe mit 0,3 % angegeben (36).

Gelatinepräparate (z. B. Gelafundin®) werden aus Kollagenabbauprodukten in Knochen, Sehnen usw. gewonnen. Ihr mittleres Molekulargewicht beträgt etwa 30 kDa, und ihre Wirkdauer liegt bei ungefähr 2-3 Stunden. Sie können selten klinisch relevante Wechselwirkungen mit dem Gerinnungssystem aufweisen (37). Sie werden zur Behandlung von Volumenmangel und zur normovolämischen Hämodilution eingesetzt.

HES basiert auf hydroxyethylierten Stärkemolekülen aus Mais, Getreide, Reis usw. Im Vergleich zu Gelatinepräparaten weist HES eine sehr hohe Wasserbindungskapazität auf und fungiert als Plasmaexpander. Die Wirkdauer der dritten HES-Generation beträgt etwa 4-6 Stunden. HES-Präparate (z. B. HAES-steril 6%®, Volulyte®) sind heutzutage in angepassten balancierten Lösungen erhältlich und werden zur Behandlung von akuten Blutverlusten bis zum Schock eingesetzt, die durch kristalloide Lösungen allein nicht ausgeglichen werden können. Der intensivmedizinische Einsatz von HES ist kontraindiziert. Negative Auswirkungen der HES-Anwendung werden hauptsächlich auf die Nierenfunktion beschrieben (38), zusätzlich kann es dosisabhängig zu Pruritus und einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung kommen.

Tabelle 2: physikochemische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen verschiedener synthetischer Kolloide, nach Hulde et al. (30)

Name	Molekulargewicht (kDa)	Wirkdauer (h)	Nebenwirkungen
Dextrane	40-70	2-8	Anaphylaxie
Gelatinepräparate	ca. 30	2-3	Anaphylaxie, Steigerung der Blutgerinnung
HES (3. Generation)	130	4-6	Beeinträchtigung der Blutgerinnung, Pruritus, Nierenversagen

2.1.4 Blutprodukte

Gespendetes Vollblut wird durch Zentrifugieren schnell in seine Bestandteile aufgeteilt: Erythrozytenkonzentrat (EK) und gefrorenes Frischplasma (FFP). Der "buffy coat", der aus Leukozyten und Thrombozyten besteht und nicht lange überlebensfähig ist, wird ebenfalls abgetrennt.

In Deutschland sind nur leukozytendepletierte Erythrozytenkonserven in additiver Lösung zugelassen (23, 39). Diese Konserven haben eine Lagerfähigkeit von 28-49 Tagen und haben ein Volumen von etwa 200-350 ml. EK müssen AB0- und Rhesus-Faktor-identisch bzw. -kompatibel transfundiert werden. Die Indikation zur Transfusion wird gemäß Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer je nach Situation bei einem Hämoglobinwert zwischen 7 und 9 g/dl gestellt (39). Ein EK erhöht den Hämoglobinwert um etwa 1 g/dl. (40). Vor der Operation werden Erythrozytenkonserven nach Bedarf in Absprache mit dem Operationsteam vorbestellt.

FFP wird unmittelbar nach der Gewinnung tiefgefroren, um seine Gerinnungsfähigkeit zu erhalten. Vor der Transfusion wird es langsam auf 37° C erwärmt. Eine FFP-Konserve enthält etwa 200-250 ml, wobei mindestens 15 ml/kg Körpergewicht transfundiert werden sollten, um die Wirksamkeit sicherzustellen (23). Das zu transfundierende FFP muss AB0-identisch oder -kompatibel sein. Die primäre Indikation für FFP ist der Ersatz von plasmatischen Gerinnungsfaktoren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass FFP bei hämorrhagischem Schock in der Lage ist, die beschädigte endotheliale Glykokalyx wiederherzustellen (41).

Thrombozytenkonzentrat (TK) wird aus Frischblut gewonnen, da es eine kurze Lagerfähigkeit von etwa 5 Tagen hat. Eine TK-Konserve besteht aus 4 bis 6 Einzelspenderkonzentraten oder einem Pool von TK. Dadurch kann die Thrombozytenzahl um etwa 30.000/ μ l erhöht werden (23). Die intraoperative Gabe von Thrombozyten wird bei einem Wert von weniger als 50.000/ μ l während großer chirurgischer Eingriffe empfohlen (39). TK müssen ebenfalls mindestens ABO-kompatibel oder idealerweise identisch sein.

Präoperativ wird die Blutgruppe bestimmt, wenn eine Transfusion zu erwarten ist. Eine serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) und ein Antikörpersuchtest werden ebenfalls durchgeführt. Unmittelbar vor der Transfusion wird ein Bedside-Test des Patientenblutes durchgeführt, um Transfusionszwischenfälle zu vermeiden. Trotz der verschiedenen Substitutionsprodukte ist ein hoher intraoperativer Blutverlust und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Transfusion mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis assoziiert (42, 43).

2.2 Flüssigkeitsmanagement

Perioperativ treten häufig hypovolämische Zustände auf. Diese entstehen einerseits durch den absoluten Flüssigkeitsverlust aufgrund von Urinproduktion, Perspiratio insensibilis und perioperativen Blutverlusten. Andererseits kann es auch zu einem relativen Mangel kommen, der durch Verschiebungen innerhalb oder zwischen den Kompartimenten verursacht wird, wie z.B. bei fehlendem Muskeltonus, vermindertem Vorlastvolumen oder gestörter Gefäßbarriere.

Um diese Verluste auszugleichen oder ihnen vorzubeugen, wird intravenös Flüssigkeit verabreicht. Jedoch können übermäßige Flüssigkeitsgaben zu Hypervolämie führen. Zudem zeigen nur etwa 50 % der kritisch kranken Patienten aufgrund fehlender Vorlastreserve eine angemessene kardiale Reaktion auf die Flüssigkeitsgabe (44). Daher muss neben dem Ausmaß des Mangels auch die Reaktionsfähigkeit des Patienten auf die Infusion berücksichtigt werden. Andernfalls kann es zu ineffektiver und potenziell schädlicher Flüssigkeitsüberladung kommen. Das Ziel der perioperativen Flüssigkeitstherapie besteht daher darin, eine angemessene Substitution sicherzustellen, um das quantitative und qualitative Gleichgewicht aller Kompartimente aufrechtzuerhalten.

2.2.1 Volumenassoziierte Komplikationen

Bei absolutem Volumenmangel, also einer Abnahme der zirkulierenden Blutmenge, spricht man von Hypovolämie (45). Es kommt zu einem Blutdruckabfall mit kompensatorischem Anstieg der Herzfrequenz und verminderter Harnproduktion. Typischerweise zeigt sich eine beginnende zentralisierte Durchblutung aufgrund der sympathisch vermittelten Reaktion, was zu einer unzureichenden peripheren Perfusion führt. Eine Tachykardie, gesteigerte Kontraktionskraft des Herzens und periphere Vasokonstriktion führen zu einem hyperdynamen Kreislaufzustand. Bei schweren Defiziten kann es zum hypovolämischen Schock kommen.

Der erhöhte Sauerstoffbedarf aufgrund der Tachykardie und der gleichzeitig schlechteren Gewebsperfusion kann zu myokardialer Dysfunktion führen. Aufgrund der schlechteren Durchblutung arbeitet der Körper anaerob, was zu einer Umwandlung von Pyruvat in Laktat führt. Abhängig von der Dauer der hypovolämischen Situation kann dies zu einer Laktatazidose führen. Eine solche Laktatazidose und die myokardiale Dysfunktion können Organdysfunktionen bis zum Multiorganversagen auslösen (46). Auch das postoperative Nierenversagen wird mit perioperativer Hypovolämie in Verbindung gebracht (47, 48).

Die oben genannten Kompensationsmechanismen funktionieren perioperativ nur eingeschränkt. Einerseits verringert die maschinelle Beatmung den venösen Rückfluss zum Herzen, wodurch weniger Blutvolumen verfügbar ist. Darüber hinaus hemmen Anästhetika und Sedativa das sympathische Nervensystem und können vasodilatierend oder kardiodepressiv wirken. Typischerweise tritt bei hypovolämischen Patienten nach der anästhesiologischen Einleitung ein deutlicher Blutdruckabfall auf (49).

Hypovolämische Zustände unterhalb der Transfusionsschwelle werden mit Kristalloiden und Kolloiden behandelt. Es ist wichtig, den extrazellulären Flüssigkeitsverlust auszugleichen und die Störungen in der Makrohämodynamik zu beheben.

Jedoch kann es dabei auch zu einer Volumenüberladung des Organismus mit begleitenden Flüssigkeitsverschiebungen („Shift“) kommen (50, 51). Das erhöhte Blutvolumen führt zu einer stärkeren Vorhofdehnung, was wiederum die Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) zur Folge hat. ANP kann direkt zu Schäden an der Glykokalyx des Gefäßendothels verursachen. Diese luminale Schicht aus Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen ist für den Erhalt des kolloidosmotischen Druckgradienten verantwortlich, da sie aufgrund ihrer Ladung z. B. Albumin aufnimmt und verdichtet. Wenn sie beschädigt ist, können die kolloidal

wirksamen Moleküle nicht mehr ihren Volumeneffekt ausüben, da sie nach extravasal ausströmen. Darüber hinaus wirkt das beschädigte Gefäßendothel thrombozytenadhäsiv, was das Risiko für postoperative Thrombosen erhöht (siehe Abbildung 1).

Eine starke Volumenüberladung führt durch die Flüssigkeitsverschiebung in den interstitiellen Raum zu Ödemen, z.B. im Gastrointestinaltrakt (GIT), was zu gestörter Darmmotilität, Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen führen kann. Kutane Ödeme können die Wundheilung beeinträchtigen (52). Darüber hinaus kann es generell zu einer unzureichenden Gewebsoxygenierung kommen (53).

Besonders betroffen sind Herz und Lunge (54, 55): Das erhöhte intravasale Volumen bedeutet eine größere Belastung des Herzens, was zu einer Dysfunktion bis hin zum Herzversagen führen kann. In der Lunge sammelt sich Flüssigkeit an, was zu Lungenüberlastung und Lungenödem führt (56). Dies erhöht auch das Risiko für Pneumonien und Atemversagen (52).

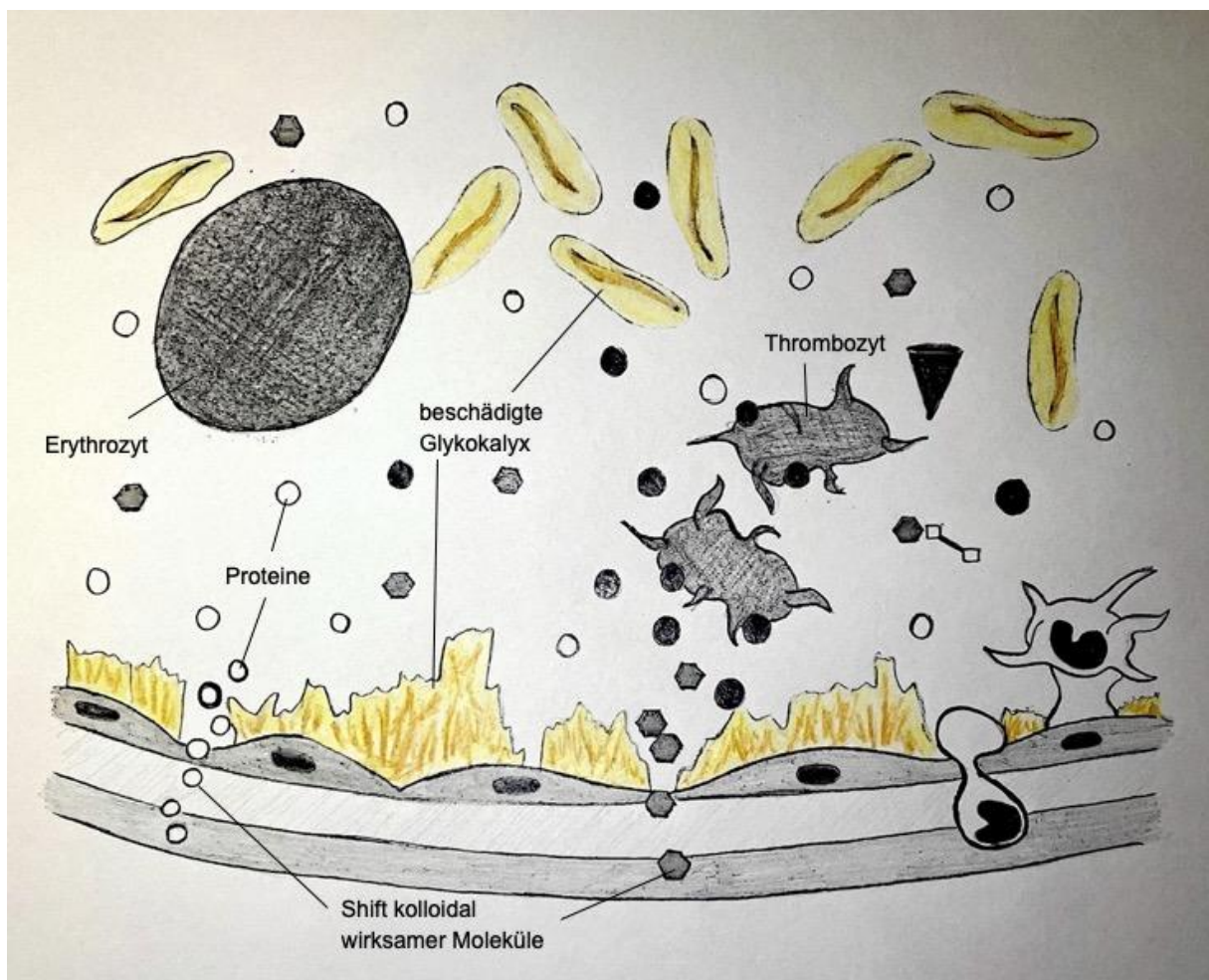


Abbildung 1: schematische Darstellung der degradierten endothelialen Glykokalyx, modifiziert nach Rehm et al. (34)

2.2.2 Diagnose des Volumenmangels

Um einen Volumenmangel im Allgemeinen festzustellen, bietet sich zunächst eine körperliche Untersuchung an. Dabei sollten Haut, Schleimhäute, Zunge sowie die Füllung der Halsvenen und Handrückeninspektion überprüft werden. Es kann auch ein Kapillarperfusionstest durchgeführt werden, bei dem die Hand auf Herzhöhe gehalten wird und durch Druck auf das Nagelbett das Blut aus der Fingerspitze gedrückt wird. Eine Reperfusionzeit von mehr als 2 Sekunden deutet auf eine schlechte periphere Zirkulation hin.

Aufgrund ihrer einfachen und schnellen Durchführbarkeit wird die Verwendung solcher klinischer Tests auch in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen (57). Es ist jedoch zu beachten, dass der positive Vorhersagewert begrenzt ist und die Ergebnisse vom Untersucher abhängen können (58). Zusätzlich wird die Urinproduktion überwacht und verschiedene Laborparameter wie Laktat, Hämoglobin, zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) und Base Excess (BE) in der Blutgasanalyse (BGA) erhoben. Erhöhte Laktatwerte und ein erniedrigter BE können auf eine Mikrozirkulationsstörung hinweisen, während eine niedrigere ScvO₂ mit einem Volumenmangel einhergehen kann. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass eine Hypovolämie anhand dieser Werte allein nicht sicher festgestellt werden kann, da einzelne oder mehrere Werte auch bei Zuständen wie Sepsis, Leberzirrhose oder Darmischämie verändert sein können (59).

Eine einfache klinische Überprüfung eines manifesten Volumenmangels ist das Anheben der Beine durch den Untersucher (Empfehlungsgrad (GoR) A, (57)). Beim standardisierten passiven Beinanheben (passive leg raise, PLR) wird getestet, ob der erhöhte Blutrückfluss (ca. 300-450 ml) zum Herzen eine Steigerung der linksventrikulären Vorlast oder des Herzzeitvolumens bewirken kann. Es müssen jedoch erschwerte Bedingungen (wie falsche Patientenlagerung) oder Kontraindikationen (wie instabile Beckenfraktur oder erhöhter Hirndruck) berücksichtigt werden.

Intraoperativ wird die Menge des Blutverlustes anhand des OP-Saugers und der verwendeten Bauchtücher abgeschätzt.

2.2.3 Überwachung der Zirkulation mittels statischer und dynamischer Parameter

Zur Abschätzung der kardiovaskulären Zirkulationssituation und damit einhergehend der Volumenreagibilität werden in der Anästhesiologie und Intensivmedizin verschiedene statische und dynamische Parameter erhoben.

2.2.3.1 Frank-Starling-Mechanismus

Beim gesunden Herz wird das Herzzeitvolumen hauptsächlich durch die periphere Zirkulation bestimmt, da das gesamte zurückfließende Blut wieder ins arterielle System gepumpt werden muss. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen der Füllung des Herzens und der Auswurfleistung. Das Schlagvolumen (SV) wird durch Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz reguliert. Wenn die Vorlast steigt, erhöht sich das Füllungsvolumen des Ventrikels in der Enddiastole. Dadurch überlappen sich die Aktin- und Myosinfilamente im Myokard stärker, was wiederum zu einer verbesserten Kontraktilität des Herzmuskels und einem höheren Schlagvolumen führt (60).

2.2.3.2 Fluid challenge

Die "fluid challenge" ist eine weitere Methode, die der behandelnde Anästhesist verwenden kann, um den Flüssigkeitsbedarf eines Patienten zu beurteilen. Ähnlich wie beim PLR-Test wird dabei untersucht, wie der Körper auf eine Flüssigkeitsgabe reagiert und ob eine weitere Flüssigkeitsgabe vorteilhaft wäre. Es werden ungefähr 200-250 ml oder 3 ml/kg Körpergewicht innerhalb von kurzer Zeit (5-10 Minuten) intravenös verabreicht, und anschließend wird untersucht, ob sich das Herzschlagvolumen vergrößert. Eine positive Reaktion wird normalerweise als eine Erhöhung des Schlagvolumens um $\geq 10-15\%$ definiert (61). Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass unnötigerweise Flüssigkeit verabreicht werden kann, wenn der Patient nicht positiv auf die Flüssigkeitsgabe reagiert. Je nach klinischem Kontext können kolloidale Lösungen, kristalloide Lösungen oder Blutprodukte verwendet werden (62).

Diese Methode identifiziert diejenigen Patienten, die aufgrund ihrer noch vorhandenen Vorlastreserve potenziell von einer weiteren Flüssigkeitsgabe profitieren könnten. Die Flüssigkeitsgabe kann so lange wiederholt werden, bis keine positive Reaktion mehr auftritt. Das Ziel besteht darin, die kardiale Auswurfleistung zu maximieren, wobei die "fluid challenge" gleichzeitig eine diagnostische und therapeutische Funktion erfüllt. Allerdings wurde in älteren Studien festgestellt, dass auch bei gesunden, normovolämischen Probanden ein positives Ergebnis erzielt werden kann (63). Daher benötigen nicht alle "Responder" tatsächlich zusätzliche Flüssigkeit (64).

Mittels statischer und dynamischer kardiovaskulärer Messwerte wird nun versucht, die Reagibilität (engl. fluid responsiveness) des Organismus abzuschätzen und somit den Flüssigkeitsbedarf vorherzusagen.

Mithilfe statischer und dynamischer kardiovaskulärer Messwerte wird versucht, die Flüssigkeitsreagibilität des Organismus abzuschätzen und somit den Flüssigkeitsbedarf vorherzusagen. Statische Parameter werden perioperativ regelmäßig zur Abschätzung des Volumenstatus gemessen. Der zentralvenöse Druck (ZVD) dient dabei zur Beurteilung der rechtsventrikulären Vorlast, während der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP) zur Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks verwendet wird. Eine Erhöhung des ZVD kann indirekt auf eine Zunahme des enddiastolischen rechtsventrikulären Volumens hinweisen.

Es ist bekannt, dass Veränderungen der statischen hämodynamischen Parameter nicht zuverlässig auf Veränderungen des intravaskulären Volumenstatus schließen lassen, da verschiedene individuelle Faktoren (wie das intravasale Volumen, der periphere Gefäßtonus, die rechtsventrikuläre Compliance, der pulmonale Gefäßwiderstand und die Beatmung) die Werte verfälschen können. Der zentrale Venendruck (ZVD) allein kann keine Aussage über die Volumenreagibilität treffen oder diese erklären (56). Ein Volumenmangel kann sich zwar durch einen niedrigen ZVD zeigen, jedoch schließt ein hoher ZVD einen Volumenmangel nicht automatisch aus (z. B. bei Rechtsherzversagen). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt daher sowohl perioperativ als auch in der Intensivmedizin von der Verwendung des ZVD zur Diagnose von Volumenmangel abzusehen (GoR A, (57)). Auch der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAOP) als Alternative bietet keinen Vorteil gegenüber dem ZVD.

Dynamische kardiovaskuläre Messparameter liefern im Vergleich zu den statischen Parametern bessere Vorhersagewerte in Bezug auf die Volumenreagibilität (GoR A bzw. B, (57)). Dazu gehören unter anderem die Variation des Schlagvolumens (SVV) und ihre Surrogatparameter, die Variation des systolischen Blutdrucks (SPV) und die Pulsdruckvariation (PPV). Während eines Beatmungszyklus kommt es zu vorübergehenden intrathorakalen Druckerhöhungen, die zu einer intermittierenden Senkung des venösen Rückflusses zum rechten Vorhof führen. Entsprechend ändert sich innerhalb eines Atemzugs auch das kardiale Schlagvolumen. Basierend auf diesen Beobachtungen wurden in verschiedenen klinischen Studien Grenzwerte für PPV, SPV und SVV identifiziert, die auf einen Flüssigkeitsbedarf hinweisen (44, 55, 65). Dieses kontinuierliche Monitoring kann mithilfe invasiver arterieller Druckmessung und entsprechender Monitoringsysteme (wie zum Beispiel PiCCO®) durchgeführt werden. Das PiCCO®-Verfahren handelt es sich um eine transkardiopulmonale Messung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels Thermodilutionstechnik und Pulskonturanalyse (66). Dieses Verfahren wird auch als funktionelles hämodynamisches Monitoring bezeichnet.

Jedoch stellten Landsorp et al. fest, dass diese Parameter nur unter strengen Bedingungen (kontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen > 7 ml/kg, keine Arrhythmien) aussagekräftig sind (67). Perioperativ werden diese Parameter noch nicht flächendeckend im klinischen Alltag eingesetzt. Erhöhte endexpiratorische Druckwerte (PEEP), intraabdominelle Hypertension (IAH), die Verabreichung von vasokonstriktiven Medikamenten und versuchte Spontanatmung können die Werte zusätzlich beeinflussen.

2.2.3.3 Hypotension

Ein weiterer wichtiger Bestandteil des perioperativen hämodynamischen Monitorings sind der systolische Blutdruck (SBP) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP). Der MAP wird häufig mithilfe des diastolischen Blutdrucks (DBP) berechnet: $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$ (66). Bei invasiven Blutdruckmessungen wird der MAP aus der gemessenen arteriellen Blutdruckkurve berechnet, was die genaueste Methode darstellt. Bei oszillometrischen Messverfahren (z. B. Verwendung einer Blutdruckmanschette) verwenden verschiedene Systeme und Hersteller unterschiedliche Formeln zur Berechnung, was zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der Werte führt.

Bereits vor der Operation treten aufgrund der Allgemeinanästhesie hypotone Phasen auf. Die Inzidenz intraoperativer Hypotonien wird auf etwa 25 % geschätzt (23). Ursachen dafür sind unter anderem eine Überdosierung von anästhesierelevanten Medikamenten und ein nicht ausreichend behandeltes Volumendefizit.

Sowohl relative als auch absolute Blutdruckabfälle sind mit postoperativen Komplikationen verbunden. Der niedrige Blutdruck führt zu einer unzureichenden Organperfusion, was zu typischen Komplikationen wie Myokard- und Nierenschäden führen kann (68). Allerdings gibt es in der Literatur keine einheitlichen Grenzwerte für klinisch relevante perioperative Hypotoniephasen. Lehrbuchwerte sind beispielsweise ein Abfall von > 30 % des SBP oder etwa 25 % des MAP (23). Vernooij et al. konnten in ihrer Kohortenstudie von 2018 keinen bestimmten Blutdruckwert als besten Parameter identifizieren (69).

In einer retrospektiven Kohortenstudie suchten Salmasi et al. im Jahr 2017 nach geeigneten MAP-Werten und stellten fest, dass sowohl relative (≥ 20 %) als auch absolute ($MAP < 65$ mmHg) Blutdruckabfälle gleichermaßen aussagekräftig waren und mit den genannten Komplikationen assoziiert wurden (70). Die VISION-Studie von

2018 ergab, dass intraoperative Hypotonie, insbesondere in Kombination mit Tachykardie, das Risiko für Myokardinfarkte erhöht (71).

Darüber hinaus wird auch der Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und Schlaganfällen untersucht. Die Arbeitsgruppe um Bijker schätzte 2013 Hypotonie als primären und sekundären Risikofaktor für perioperative Schlaganfälle ein, konnte jedoch keine genauen Schwellenwerte festlegen (72). Sun et al. identifizierten im Jahr 2018 Hypotonie als eigenständigen modifizierbaren Risikofaktor bei Herzoperationen (73).

Wesselink et al. berichten in ihrem systematischen Review von 2018, dass ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei MAP-Werten < 80 mmHg für ≥ 10 Minuten besteht und das Risiko bei niedrigeren Werten weiter steigt (74).

2.2.4 Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie intraoperativer Hypotonien umfasst den Einsatz verschiedener Wirkstoffe, insbesondere Sympathomimetika.

Für akute Blutdruckabfälle nach der Narkoseeinleitung wird in der Regel Akrinor[®] als intravenöse Bolusinjektion verwendet (23). Akrinor[®] enthält eine Kombination aus Theodrenalin (Theophyllin und Noradrenalin) und Cafedrin (Koffein und Norephedrin) im Verhältnis 1:20. Es führt zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens über β -Rezeptoren und in geringerem Maße auch des peripheren Gefäßwiderstands durch Vasokonstriktion.

Für die grundlegende und erweiterte Kreislaufunterstützung, wenn die Volumensubstitution allein nicht ausreicht, wird das natürliche Katecholamin Noradrenalin (auch als Norepinephrin bekannt) eingesetzt. Noradrenalin (z. B. Arterenol[®]) wirkt überwiegend über α -adrenerge Rezeptoren vasokonstriktiv an den Widerstands- und Kapazitätsgefäßen. Es hat auch eine geringfügige positive chronotrope Wirkung über β_1 -adrenerge Rezeptoren am Herzen. Noradrenalin kann intravenös entweder als fraktionierte Bolusinjektion (10-20 μg) oder über einen Perfusor (0,01-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) verabreicht werden.

Zusätzlich kann bei Kreislaufdepression und Bradykardie das Parasympatholytikum Atropin verabreicht werden (wiederholt 0,25-0,5 mg i. v. bis zu einer Maximaldosis von 3 mg).

Bei therapierefraktärer intraoperativer Hypotonie, insbesondere bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, kann auch das Peptidhormon Vasopressin bzw. ADH (z. B. Haemopressin[®] 1 mg intravenös) zum Einsatz kommen (75).

2.3 Perioperative Infusionstherapie

Im klinischen Alltag werden oft nicht ausreichend evidenzbasierte Konzepte für die perioperative Flüssigkeitstherapie angewendet. Ein gängiger Ansatz war beispielsweise die „4-2-1“-Formel (76), bei der für die ersten 10 kg Körpergewicht 4 ml, für die nächsten 10 kg 2 ml und für jedes weitere kg 1 ml Infusionsflüssigkeit pro Stunde verabreicht werden. Ein anderes Konzept empfiehlt 6-8 ml bei kleineren Operationen, 8-10 ml bei mittleren und 10-12 ml bei großen Operationen pro kg Körpergewicht pro Stunde. Aufgrund dieser Ansätze erhalten viele Patienten während der perioperativen Phase große Mengen kristalloider Flüssigkeit.

Wichtige Prinzipien des prä- und postoperativen Flüssigkeitsmanagements umfassen die Vermeidung unnötiger Nüchternzeiten durch orale Flüssigkeitszufuhr bis 2 Stunden vor der Operation sowie eine kontrollierte parenterale Flüssigkeitsgabe mit frühzeitiger Umstellung auf orale Flüssigkeitszufuhr nach der Operation.

2.3.1 Liberales Flüssigkeitsmanagement

Lange Zeit erfolgte die perioperative Flüssigkeitstherapie nach dem Leitsatz „In doubt give volume!“ (77). In einer Studie aus den 1960er-Jahren, in der die Auswirkungen chirurgischer Eingriffe auf den extrazellulären Raum untersucht wurde, stellte Tom Shires die Hypothese auf, dass eine veränderte Natriumexkretion nach der Operation zu einer blutungsunabhängigen Verschiebung der extrazellulären Flüssigkeit führen könnte (78). Infolgedessen begann man ein liberales perioperatives Flüssigkeitsmanagement zu forcieren, das einer hypovolämischen Vasokonstriktion vorbeugen und eine optimale Gewebperfusion sicherstellen sollte.

2.3.1.1 Third space loss

Es herrschte und besteht die weitverbreitete Annahme, dass neben den bereits erwähnten perioperativen Flüssigkeitsverlusten auch ein insensibler Flüssigkeitsverlust auftritt, bekannt als "third space loss" oder Verlust in einen dritten Raum.

Der sogenannte „funktionelle“ Extrazellulärraum (fECV) wird einerseits vom Blutplasma, andererseits von pathologischen Flüssigkeitsansammlungen im interstitiellen Raum gebildet. Physiologischerweise verhindert das lymphatische Abflusssystem die Ausbildung interstitieller Ödeme, welches allerdings durch Flüssigkeitsüberladung, beispielsweise iatrogen bedingt, überlastet werden kann.

Daneben kann es nach dem „third space loss“-Modell zu einer Verschiebung von Flüssigkeit in einen separaten Teil des Extrazellulärtraums, dem sogenannten „nicht-

funktionellen“ Extrazellulärvolumen, kommen. Diese Verschiebung, die hauptsächlich durch Trauma oder Operationen verursacht werden soll, führt dazu, dass die "eingesperrte" Flüssigkeit nicht mehr für den Austausch mit der extrazellulären Flüssigkeit genutzt werden kann. In der Folge muss dem Körper eine erhöhte Menge an Flüssigkeit zugeführt werden, um das fECV aufrecht zu erhalten. Diese Denkweise bildete lange Zeit die Grundlage für das anästhesiologische Flüssigkeitsmanagement (50).

In einer Analyse gelangten Jacob et al. wurde jedoch festgestellt, dass der „dritte Raum“ lediglich ein fiktiver Raum im Körper ist. Stattdessen postulieren sie eine perioperative Flüssigkeitsverschiebung vom intravasalen in den interstitiellen Raum durch falsch gewählte oder übermäßig berechnete Infusionslösungen.

Die Barriere zwischen intravaskulärem und interstitiellem Raum wird vom Gefäßendothel gebildet. Sie besteht aus einer einzelligen physiologischen Schranke, die auf der luminalen Seite mit einer Glykokalyx ausgekleidet ist. Diese an Proteine oder Lipide gebundenen Kohlenhydratanteile dienen der Zell-Zell-Interaktion und dem Transport von Makromolekülen entlang des Endothels. Die Glykokalyx kann durch Ischämie, chirurgisches Trauma und durch akute Hypervolämie geschädigt werden (79). Unterschiedliche Studien identifizieren die Schädigung der Glykokalyx als Ursache für die Flüssigkeitsverschiebung nach interstitiell (50, 80, 81).

Aufgrund dieser Erkenntnisse unterstützen Jacob et al. einerseits die Verabreichung von Kristalloidlösungen zur Kompensation des insensiblen Flüssigkeitsverlusts und der Diurese sowie die Verabreichung von kolloidalen Lösungen zur Blutverlustkompensation unterhalb der Transfusionsgrenze.

2.3.2 Restriktives Flüssigkeitsmanagement

Entgegengesetzt zum liberalen Ansatz gibt es auch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement. Dabei wird versucht, einer Flüssigkeitsüberladung des Patienten durch begrenzte Volumenzufuhr entgegenzuwirken. Francis Moore argumentierte erstmals dafür, dass die Volumengabe nach operativem Trauma begrenzt werden sollte (82). Aufgrund der pathophysiologischen Reaktion des Organismus auf traumatische Ereignisse, die eine Wasser- und Elektrolytretention begünstigt (siehe Tabelle 2), wird empfohlen, die Flüssigkeitszufuhr im perioperativen Zeitraum einzuschränken (52). Allerdings wurden erst seit Beginn dieses Jahrhunderts vermehrt wissenschaftliche Arbeiten zum restriktiven Flüssigkeitsmanagement veröffentlicht. In klinischen Studien wird in der Regel ein restriktives Flüssigkeitsmanagement mit der Standardprozedur oder einem explizit liberalen

perioperativen Flüssigkeitsmanagement verglichen, um die Auswirkungen auf postoperative Komplikationen zu untersuchen.

Tabelle 3: Hormonelle Antwort auf OP-Trauma, modifiziert nach Holte et al. (52)

Hormon	Reaktion nach Trauma	Reaktion bei Volumenüberladung	Effekt auf Flüssigkeitshaushalt
Aldosteron	↑	↓	Natrium und Wasserretention, Kaliumexkretion
ADH	↑	↓	Wasserretention
Renin-Angiotensin II	↑	↓	Natrium und Wasserretention, Kaliumexkretion
ANP	↑ oder keine Veränderung	↑	Diuretisch und natriuretisch

2.3.3 Goal-directed therapy

Bei kritisch kranken Patienten besteht regelmäßig eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch. Die goal-directed fluid therapy (GDT) dient der schnellen hämodynamischen Stabilisierung der Patienten. Das Ziel besteht darin, gefährdete Patienten schnell zu identifizieren und kardiopulmonale Instabilität sowie eine durch Gewebhypoxie induzierte Entzündungskaskade zu verhindern (83). Darüber hinaus sollen Hypovolämie, vasoregulatorische Störungen und myokardiale Dysfunktionen korrigiert werden (84).

Der erste Schritt in der Therapie ist die Bewertung des Herzzeitvolumens (HZV) und der Vorlast basierend auf dem Frank-Starling-Mechanismus. Dabei werden sowohl statische volumetrische als auch dynamische Parameter erfasst.

Um eine ausreichende systemische Oxygenierung mittels GDT aufrechterhalten oder wiederherzustellen, ist ein spezifisches und gegebenenfalls invasives Monitoring von Vorlast, Nachlast und Inotropie erforderlich (85), z. B. mit Hilfe von PiCCO® oder einer transösophagealen Dopplersonde (86). Alternativ können endexpiratorische Verschlusstests oder ein passiver Beinlagerungsversuch angewendet werden. Die routinemäßige Erfassung der Vitalparameter (MAP, HF), die ZVD-Messung und das kontinuierliche Monitoring der Diurese sind für diese Zwecke unzureichend (86-88).

Bereits in den 1980er Jahren postulierten Shoemaker et al. die Überlegenheit der zielgerichteten perioperativen Flüssigkeitstherapie. Sie zeigten eine Verringerung der Mortalität bei angepasster Flüssigkeitsgabe, wobei supraphysiologische kardiorespiratorische Parameter angestrebt wurden (89). Später konnte nachgewiesen werden, dass ein zielgerichtetes perioperatives Flüssigkeitsmanagement das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen in unfallchirurgischen Eingriffen signifikant verbessern kann (90). In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde die Protokollgruppe mit Hilfe einer transösophagealen Dopplersonde und der Gabe von Kolloid-Boli zur Aufrechterhaltung eines optimierten Schlagvolumens behandelt.

Im Jahr 2002 wurde eine ähnlich konzipierte Studie an Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen durchgeführt, bei der eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer in der Gruppe mit der GDT im Vergleich zur konventionellen Flüssigkeitstherapie in der Kontrollgruppe festgestellt wurde (91). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 ergab jedoch, dass eine transösophageal gesteuerte GDT keinen Vorteil gegenüber der konventionellen Flüssigkeitstherapie zeigt (92).

2.3.4 Evidenzbasiertes Flüssigkeitsmanagement – liberal versus restriktiv

Selbst in einer Gesamtbetrachtung der verschiedenen Studien und aktuellen Erkenntnisse wird deutlich, dass es weder einen Konsens bezüglich der Definition von liberalem und restriktivem Flüssigkeitsmanagement gibt noch sind die Untersuchungsergebnisse und Handlungsempfehlungen eindeutig. Zusätzlich beeinflussen auch die persönliche Routine der behandelnden Anästhesisten (5, 93), sowie die Art des Eingriffs, die Anästhesietechnik, der präoperative Volumenstatus, Komorbiditäten, Geschlecht und Alter das Flüssigkeitsmanagement (94).

Verschiedene Studien mit kleinen Patientenkohorten haben daher abweichende Ergebnisse hinsichtlich der Überlegenheit eines bestimmten Flüssigkeitsmanagements gezeigt (95-97).

Lobo et al. unterteilten Patienten, die sich einer elektiven Kolonresektion unterzogen, in eine Kontrollgruppe (Standard Operation Procedure (SOP) mit ≥ 3 l Flüssigkeit pro Tag) und eine Versuchsgruppe mit restriktiver Zufuhr ein (≤ 2 l Flüssigkeit pro Tag). Die restriktive Gruppe zeigte eine signifikant frühere Wiederherstellung der normalen Magen-Darm-Funktion und eine kürzere Krankenhausverweildauer (8). Brandstrup et al. kamen 2003 zu einem ähnlichen Ergebnis: Nach kolorektaler Resektion hatten

Patienten, bei denen die Flüssigkeitszufuhr an das präoperative Gewicht angepasst wurde, signifikant weniger Komplikationen (98).

Im Jahr 2004 untersuchten Holte et al. die Auswirkungen von liberalem und restriktivem Flüssigkeitsmanagement auf die postoperative Erholung nach laparoskopischer Cholezystektomie (99). Sie stellten fest, dass die intraoperative Gabe von Ringer-Laktat-Lösung mit einer Rate von 40 ml/kg Körpergewicht versus 15 ml/kg zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion führte. Darüber hinaus wurde eine weniger ausgeprägte hormonelle Stressreaktion (Aldosteron, ADH, ATII) beobachtet, und es traten signifikant weniger Übelkeit, Durst, Verwirrtheit und Erschöpfung auf. Zudem wurden mehr Patienten am Operationstag entlassen.

In einer prospektiven Studie von 2005 wurden 152 Patienten mit American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikation I-III, die sich einem elektiven intraabdominalen Eingriff unterzogen, hinsichtlich des ersten postoperativen Stuhlgangs und der Krankenhausaufenthaltsdauer untersucht. Die liberale Flüssigkeitsgruppe hatte einen signifikant verzögerten ersten Stuhlgang, was auf eine verzögerte Magen-Darm-Motilität hinweist, und die Patienten blieben im Durchschnitt einen Tag länger im Krankenhaus (100).

2013 wurden in einer multizentrischen prospektiven Studie 479 Patienten untersucht, die nach der Operation intensivmedizinische Betreuung benötigten (101). Die Forschungsgruppe stellte fest, dass Patienten mit einem postoperativen Flüssigkeitsüberschuss von mehr als 2000 ml signifikant länger Intensivbehandlung benötigten und häufiger infektionsbedingte, neurologische, kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen auftraten.

Lavu et al. untersuchten 2014 den Zusammenhang zwischen restriktivem Flüssigkeitsmanagement bei Pankreatikoduodenektomien und dem postoperativen Ergebnis. Sie verglichen eine liberale Gruppe, die Ringer-Laktat-Lösung erhielt, mit einer restriktiven Gruppe, die eine dreiprozentige hypertone Salzlösung erhielt. Dabei zeigte sich nach Anpassung an Alter, Gewicht und Pankreasstruktur eine statistisch signifikante Reduktion der Komplikationen um 25 % (15).

Im Jahr 2017 konnten auch Kulemann et al. nachweisen, dass Patienten, die bei Pankreatikoduodenektomien intraoperativ mehr als 6000 ml Flüssigkeit erhielten, signifikant mehr Wundinfektionen hatten (3).

Straub et al. untersuchten 2014 den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsmanagement, postoperativen Schmerzen und Lungenfunktion bei gynäkologischen Laparoskopien. Die liberale Gruppe (30ml/kg Körpergewicht im Vergleich zu 10ml/kg in der restriktiven Gruppe) zeigte geringere postoperative

Schmerzen. Die Lungenfunktion und Sauerstoffsättigung unterschieden sich nicht signifikant (102).

2015 stellten Eng et al. in einer retrospektiven Untersuchung fest, dass eine erhöhte intraoperative Flüssigkeitsgabe bei transhiatalen Ösophagektomien mit einer erhöhten perioperativen Morbidität verbunden war (14). Patienten, die mehr Flüssigkeitsersatz erhielten als die durchschnittliche Menge, hatten signifikant mehr Komplikationen.

Eine systematische Metaanalyse von Schol et al. aus dem Jahr 2016 ergab ebenfalls, dass in den restriktiven Flüssigkeitsgruppen weniger Komplikationen auftraten, und das Risiko einer Infektion sowie die Notwendigkeit von Bluttransfusionen geringer waren (103). In die Analyse wurden 1397 Patienten mit ASA-Status I-III aus drei verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) einbezogen.

Eine im Jahr 2018 veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studie zeigte, dass ein kolloid-basiertes zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement bessere postoperative Ergebnisse erzielte als die Verwendung von kristalloiden Lösungen (104).

Ebenfalls 2018 fand eine australische Forschungsgruppe heraus, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement bei abdominalchirurgischen Eingriffen nicht zu einer verbesserten komplikationsfreier Überlebensrate führte, sondern mit einer höheren Rate an akutem Nierenversagen (AKI) einherging (9).

2.3.4.1 Aktuelle S3-Leitlinien in Deutschland

Die S3-Leitlinie für das intravasale Flüssigkeitsmanagement beim Erwachsenen, die von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) federführend entwickelt wurde und zuletzt im Jahr 2020 aktualisiert wurde, legt ihren Fokus auf die korrekte Indikationsstellung, Auswahl und Steuerung der Flüssigkeitstherapie, insbesondere im perioperativen Kontext (57).

Die Leitlinie empfiehlt, dass zur Diagnosestellung eines Volumenmangels der zentrale Venendruck (ZVD) nicht verwendet werden soll. Stattdessen wird die Durchführung standardisierter PLR-Manöver und die Messung von dynamischen Vorlastparametern und Schlagvolumen zur Testung der Volumenreagibilität befürwortet.

Bei der Auswahl der Ersatzmittel empfiehlt die Leitlinie generell die Verwendung von balancierten Lösungen. Sie bewertet Humanalbumin, Gelatine und 6 % HES 130 als gleichberechtigte Optionen zu Kristalloidlösungen (Grad der Empfehlung: 0) und stellt keine Assoziation mit einer Nierendysfunktion im perioperativen Kontext fest.

In Bezug auf das Flüssigkeitsmanagement selbst werden keine spezifischen Behandlungsalgorithmen empfohlen. Die DGAI unterstützt grundsätzlich Protokolle, die auf flussbasierten Zielvariablen basieren.

2.4 Postoperative Komplikationen

Postoperative chirurgische Komplikationen haben einen erheblichen Einfluss auf das einschränkungsfreie Überleben der Patienten (105). Zudem stellen sie eine bedeutende finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar (106). Daher besteht ein großes Interesse der chirurgischen Fachgebiete darin, diese Komplikationen zu erkennen, zu dokumentieren und zu klassifizieren.

Vor diesem Hintergrund ist eine allgemein akzeptierte Definition einer postoperativen Komplikation erforderlich. Basierend auf bereits vorhandenen Definitionen (107, 108), versuchten Sokol und Wilson im Jahr 2008 eine möglichst präzise Definition zu formulieren: „Eine chirurgische Komplikation ist jedwede unerwünschte, unabsichtliche, als unmittelbare Folge der Operation entstandene Auswirkung für den Patienten, welche nicht aufgetreten wäre, wenn die Operation so gut wie angemessenerweise zu erwarten verlaufen wäre“ (109). Demgegenüber stehen vorhersehbare OP-Folgen (englisch „sequelae“), wie beispielsweise Operationsnarben (110), oder hochwahrscheinliche Ereignisse, wie eine Ruptur bei einem komplizierten Aortenaneurysma.

2.4.1 Klassifikation nach Clavien-Dindo

Um Komplikationen angemessen zu stratifizieren, ist neben einer genauen Definition auch ein einheitliches Gradierungssystem erforderlich. Im Jahr 1992 entwickelten der Viszeralchirurg Pierre-Alain Clavien und sein Team eine erste Klassifizierung mit vier Schweregraden und drei Arten von negativen Ergebnissen (Komplikation, Fehlschlagen der Heilung und Folgeerkrankungen (108). Im Jahr 1994 erarbeiteten Clavien et al. eine darauf basierende Gradierung, um die Komplikationsrate bei orthotopen Lebertransplantationen zu bewerten (110). Diese Vorschläge konnten sich in der klinischen Praxis nicht durchsetzen.

Im Jahr 2004 veröffentlichten Clavien und Daniel Dindo in Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Zürich eine modifizierte Klassifikation (111). Diese neue Klassifikation umfasst fünf Schweregrade mit Unterkategorien in den Stufen drei und vier und dem Suffix „d“ für „Disability“ (siehe Tabelle 3). Die Einteilung in Schweregrade basiert dabei auf dem Bedarf an therapeutischen Interventionen.

Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen, modifiziert nach Clavien, Dindo et al. (111)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenteraler Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
IIIa	In Lokalanästhesie
IIIb	In Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen) die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Einzelne Organdysfunktion (inkl. Dialyse)
IVb	Multiorgandysfunktion
V	Tod des Patienten

Die modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation ermöglicht eine einfache, flexible und reproduzierbare Interpretation von Informationen zu chirurgischen Komplikationen. Aufgrund des breiten Spektrums des Scores kann er prinzipiell in allen chirurgischen Fachgebieten angewendet werden und schafft Vergleichbarkeit zwischen Behandlern oder Untersuchungszeiträumen im klinischen Alltag. Darüber hinaus bietet er die Möglichkeit, prä- und perioperative Risikofaktoren zu identifizieren und daraus mögliche Prognose-Scores zu entwickeln.

Die modifizierte Klassifikation hat sich daher weltweit in der klinischen Praxis etabliert und wird heute häufig verwendet (siehe Abbildung 2). Fünf Jahre nach der Veröffentlichung ihrer eigenen Studie evaluierten die Autoren ihre Publikation (112). In einer systematischen Literaturanalyse stellten sie fest, dass der Score seine Aufgabe erfüllt und für retrospektive und prospektive Studien empfohlen wird.

Aufgrund der breiten Einteilung des Scores hat der Chirurg in der Praxis einen gewissen Interpretationsspielraum. Im Jahr 2016 bildete die Japan Clinical Oncology Group (JCOG) daher ein Komitee aus neun verschiedenen chirurgischen Fachgebieten. Ihr Ziel war es, häufig auftretende unerwünschte Ereignisse ("adverse events") möglichst präzise zu definieren, um Missverständnisse zu vermeiden und die klinische Anwendung zu erleichtern (Beispiel: Pneumonie, siehe Tabelle 4). Die postoperativen Komplikationskriterien der JCOG umfassen insgesamt 72 chirurgische Komplikationen (113).

Tabelle 5: Beispielklassifikation einer Pneumonie, modifiziert nach Katayama et al. (113)

Grad	Definition
I	keine Intervention außer Verneblern, Physiotherapie und Expektorantien
II	Antibiotika
IIIa	Bronchoskopie-gesteuerte Aspiration
IIIb	Tracheotomie unter Allgemeinanästhesie, Sedierung oder Beatmung
IVa	Mechanische Beatmung
IVb	Sepsis oder Multiorgan-versagen
V	Tod
Suffix „d“	Persistierende Atemnot, gelegentliches Fieber

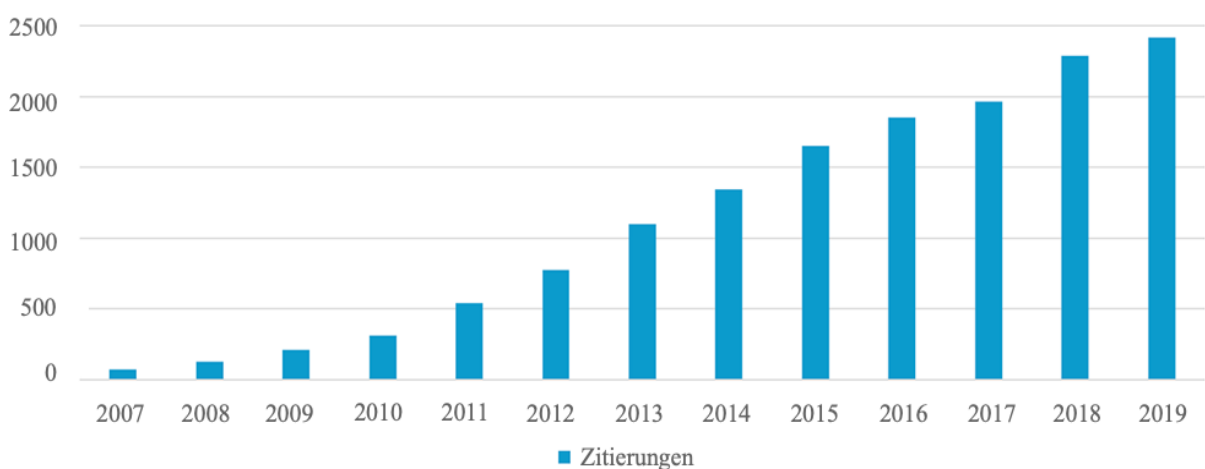


Abbildung 2: Anzahl der Zitierungen des Clavien-Dindo-Scores in wissenschaftlichen Arbeiten pro Jahr, modifiziert nach Clavien, Dindo et al. (114)

2.5 Die Leberteileresektion

Die erste geplante Resektion eines Leberlappens wurde 1888 von Langenbuch durchgeführt (115). Im Verlauf des 20. Jahrhunderts führten Fortschritte in den Methoden zur Blutstillung der Leber und die Einführung der funktionellen Segmentanatomie zu Verbesserungen in der Leberchirurgie. Im Jahr 2018 wurden deutschlandweit insgesamt 24.939 Leberteileresektionen durchgeführt (116).

2.5.1 Indikationen

Die Hauptindikation für eine Leber(teil-)resektion ist das Vorhandensein eines bösartigen Tumors. Unter den primären malignen Lebertumoren tritt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) am häufigsten auf, gefolgt vom cholangiozellulären Karzinom (CCC). Seltener kommen Angiosarkome, Hepatoblastome oder fibrolamelläre Karzinome. Im Jahr 2018 machten lebereigene Tumore mit 841.080 neu aufgetretenen Fällen weltweit etwa 4,7% aller neu diagnostizierten Malignome aus (117).

Darüber hinaus ist die Leber oft das Zielorgan von Metastasen solider Tumore. Dazu gehören hauptsächlich kolorektale Tumore, aber auch neuroendokrine Tumore (NET), gastrointestinale Stromatumore (GIST) und andere Tumorentitäten wie Melanome oder Mamma-Karzinome. Insgesamt sind Metastasen mit 45 % die häufigste Form von bösartigen Lebertumoren dar (118).

Bei gutartigen operablen Läsionen der Leber handelt es sich meist um einfache Leberzysten, Adenome, fokale noduläre Hyperplasien, Hämangiome oder Abszesse. In bestimmten Fällen kann auch bei schwereren Leberverletzungen eine Resektion angezeigt sein.

2.5.2 Operationstechnik

Prinzipiell gibt es zwei Arten von Leberresektionen: typische bzw. anatomische Resektionen und atypische bzw. nicht-anatomische Resektionen. Letztere werden hauptsächlich bei gutartigen Tumoren, diagnostischen Eingriffen oder als parenchymsparende Therapie bei kolorektalen Metastasen angewendet (94).

Die typische Resektion orientiert sich an der funktionellen Anatomie der Leber, die in Segmente unterteilt ist, bestehend aus arteriellen, biliären und venösen Gefäßen (siehe Abbildung 3). Dadurch ist es möglich, einzelne Untereinheiten zu entfernen, ohne die Funktion der umliegenden Bereiche zu beeinträchtigen.

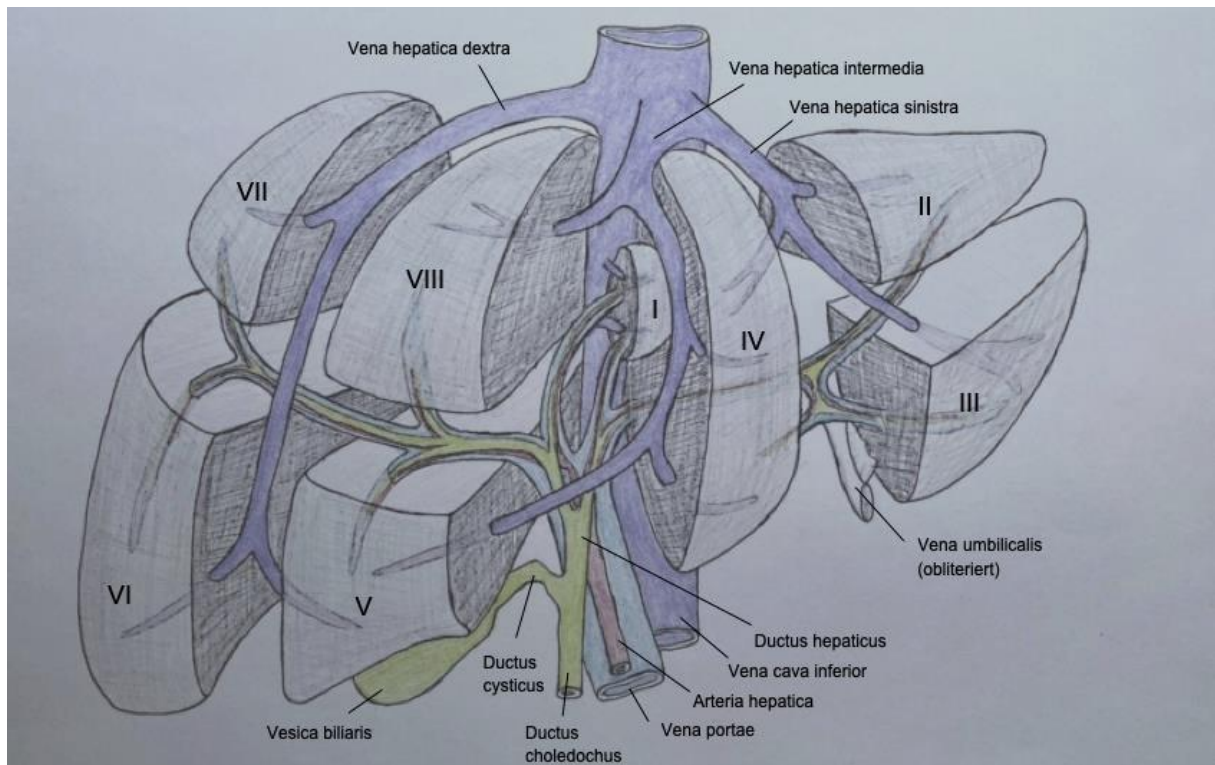


Abbildung 3: Funktionelle Unterteilung der Leber in Segmente, modifiziert nach Curley, Glazer et al. (119)

Der offene chirurgische Eingriff gliedert sich grob in drei Teile. Zunächst erfolgt die Mobilisierung der Leber und die Präparation relevanter Strukturen, wobei es selten zu hämodynamisch bedeutsamen Komplikationen kommt (119).

Im zweiten Schritt erfolgt die Resektion des Lebergewebes. Das Absetzen größerer Gefäße während dieser Phase kann die Hämodynamik des Patienten stark beeinflussen. Häufig treten Blutungen in dieser Phase häufig auf.

Um intraoperative Blutungen zu kontrollieren oder zu verhindern, werden verschiedene chirurgische Techniken angewendet, wie das Pringle-Manöver oder die teilweise oder vollständige Abklemmung der unteren Hohlvene (TVE). Beim Pringle-Manöver wird vorübergehend der arteriell-portalvenöse Blutfluss zur Leber durch Abklemmen des Ligamentum hepatoduodenale mittels Tourniquet unterbrochen (120). In der Regel wird dies bis zu insgesamt 60 Minuten toleriert. Dadurch kann der Blutrückfluss zum Herzen signifikant sinken, was zu einem Abfall des MAP führen kann (121). Dennoch tritt der akute hämodynamisch relevante Blutverlust dank dieser Fortschritte in der Operationstechnik heute wesentlich seltener auf, als noch vor einigen Jahrzehnten (122). Im letzten Schritt erfolgt die Entnahme des Resektats, gefolgt von der Blutstillung, der Abdeckung der Resektionsfläche und dem Verschluss der Laparoskopische Leberresektionen werden seit 1991 durchgeführt (123). Diese Operationsmethode ist im Allgemeinen mit geringerem Blutverlust, weniger

Schmerzen sowie kürzeren Aufenthalten auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbunden (124). Offene Operationen machen jedoch immer noch den größten Teil der Leberresektionen aus. Der Ablauf des Eingriffs und die Anästhesiemethode unterscheiden sich im Vergleich zum offenen Verfahren nicht wesentlich voneinander. Es gibt verschiedene operative Verfahren, darunter die Segmentektomie (Mono-, Bi- oder Mehrsegmentektomien), die zentrale Leberresektion (Segmente IV, V und VIII), die Hemihepatektomie (rechts: V-VIII; links: I-IV) und die erweiterte Hemihepatektomie (rechts: V-VIII + IVa/b; links: I-IV + V). Siehe hierfür Abbildung 4:

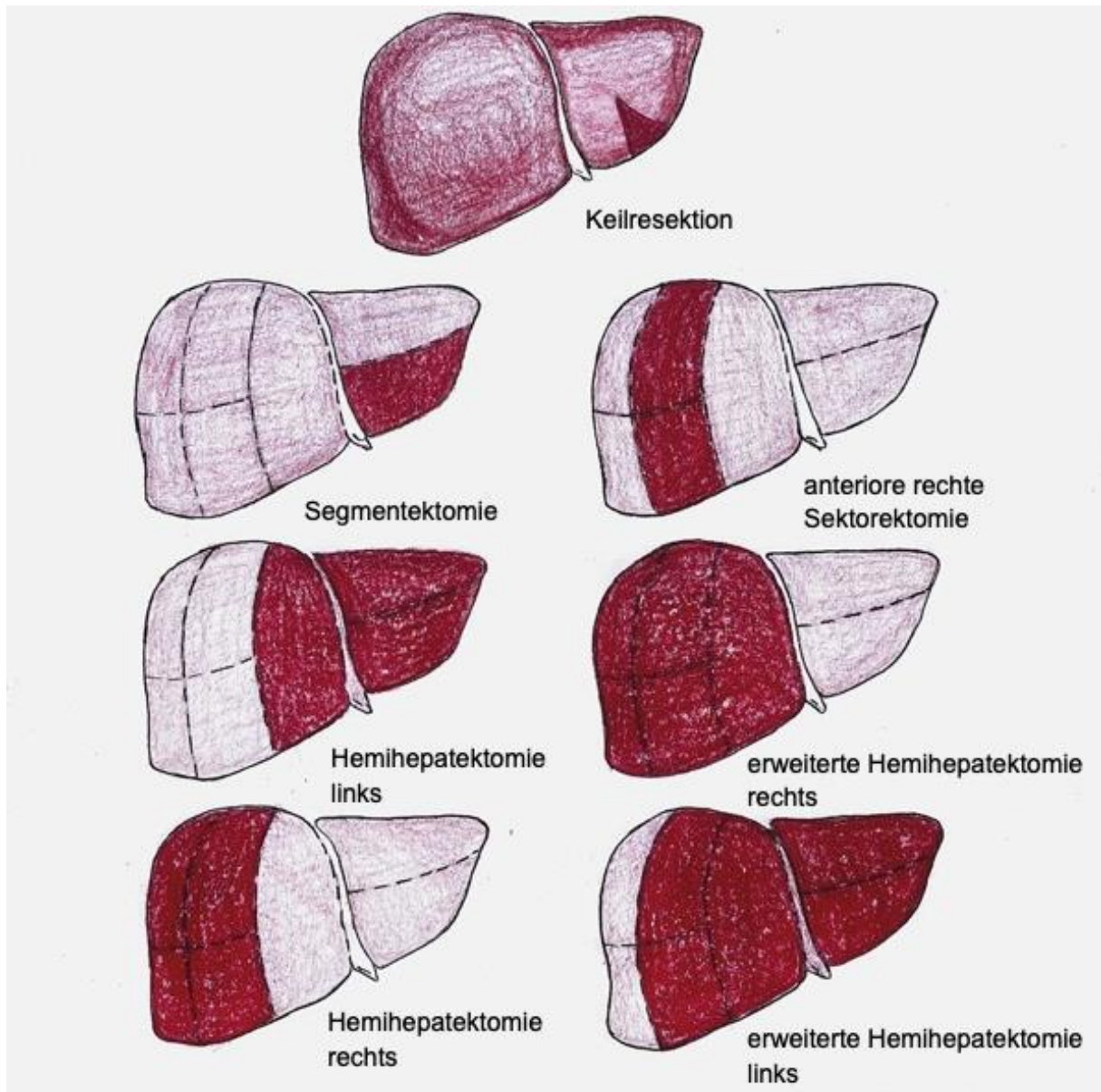


Abbildung 4: Darstellung unterschiedlicher operativer Verfahren in der Leberchirurgie, modifiziert nach Curley, Glazer et al. (119)

2.5.3 Komplikationen

Trotz der Fortschritte sowohl auf chirurgischer als auch auf intensivmedizinischer Ebene konnten in der Vergangenheit perioperative Komplikationen bei

Leberresektionen verbessert werden. Dennoch kommt es noch in etwa 30% der Fälle zu Komplikationen, wobei schwerwiegende Komplikationen bei etwa 10-20% auftreten (125). Die Krankenhausmortalität wird in Deutschland auf ca. 3-4,5 % in leberchirurgischen Zentren und bis 7,5 % in nicht spezialisierten Kliniken geschätzt (126, 127).

Typische Komplikationen nach Leberresektion können wie folgt unterteilt werden: Fieber und Infektionen, Aszites, pulmonale Komplikationen, Blutungen und Koagulopathien, akute Nierenschädigung, Galleleckage und perihepatische Abszesse sowie Leberversagen (128, 129).

Infektionen können entweder unmittelbar an der Inzisionswunde oder um den standardmäßig gelegten ZVK auftreten. Es können auch subphrenische Abszesse oder Harnwegsinfektionen auftreten. Pulmonale Komplikationen umfassen Atelektasen, Pneumonitiden und Pleuraergüsse. Intraperitoneale, gastrointestinale oder Gallengangsblutungen können ebenfalls auftreten. Die Gerinnungsfunktion kann durch das funktionelle Versagen des Lebergewebes beeinträchtigt sein, aber es kann auch zu Thrombosen der Pfortader oder der Leberarterie kommen. Die schwerwiegendste postoperative Komplikation ist das sogenannte Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF). Dabei ist das verbleibende Lebergewebe nicht mehr in der Lage, die Synthese-, Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktionen des Organs auszuüben. Die postoperative Mortalität in diesem Fall kann bis zu 70% betragen (130, 131).

Jones et al. konnten 2013 in einer Studie mit 91 Patienten, die einer offenen Leberresektion unterzogen wurden, zeigen, dass ERAS-Protokolle sicher und effektiv sind. Patienten, die nach einem speziellen ERAS-Algorithmus behandelt wurden, hatten weniger Komplikationen und konnten früher aus dem Krankenhaus entlassen werden. (132)

2.5.4 Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement

Der Anästhesist sollte immer in Absprache mit dem Chirurgen vorgehen, um seine Herangehensweise an die Art der Resektion, die Beschaffenheit des Lebergewebes (wie Fettleber, Cholestase, Zirrhose usw.) und den operativen Ablauf (insbesondere Gefäßabsetzungen) individuell anzupassen (94).

Um den Blutverlust während des Eingriffs so gering wie möglich zu halten, stehen der Anästhesie verschiedene Methoden zur Verfügung, die darauf abzielen, den Blutfluss in der Leber zu reduzieren. Dazu gehören beispielsweise die Anti-Trendelenburg-Lagerung, ein niedriger ZVD, venöse Vasodilatation usw. (94, 133).

Die Aufrechterhaltung eines niedrigen ZVD geht mit einem signifikant geringeren Blutverlust im Falle einer Verletzung der Lebervenen, einer niedrigeren Mortalität sowie besserer postoperativer Nierenfunktion einher (134). Neuere Studien deuten darauf hin, dass dynamische Messparameter die Funktion des ZVD ersetzen könnten (135).

Das Ziel der intraoperativen Flüssigkeitstherapie besteht darin, das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten und eine ausreichende Organperfusion durch den Einsatz von Volumenersatzprodukten und vasoaktiven inotropen Substanzen sicherzustellen, ohne jedoch eine Hypervolämie oder eine Hypovolämie zu verursachen.

In Bezug auf die Auswahl bestimmter Volumenersatzprodukte wurden Studien zu deren Auswirkungen auf die Nierenfunktion durchgeführt. McCluskey et al. stellten 2013 in einer retrospektiven Kohortenstudie bei nicht kardio- oder transplantationschirurgischen Eingriffen fest, dass eine Hyperchlorämie, die durch die Verabreichung von 0,9%-iger isotoner Kochsalzlösung verursacht wurde, signifikant mit einer renalen Dysfunktion assoziiert ist (136). Daher empfiehlt die ERAS-Gesellschaft streng die Verwendung von balancierten kristalloiden Lösungen, um einer hyperchlorämischen Azidose vorzubeugen (12).

Untersuchungen zu kolloidalen Volumenersatzprodukten wurden bisher nur bei Lebertransplantationen durchgeführt. Dabei zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse: Während Zhou et al. im Jahr 2015 keinen Zusammenhang mit akuten Nierenschädigungen feststellen konnten (137), war das Risiko für eine AKI bei Hand et al. im gleichen Jahr signifikant erhöht (138).

Derzeit gibt es nur wenige evidenzbasierte Verfahrensprotokolle für den Einsatz von Kolloiden bei leberchirurgischen Eingriffen. Einzelne Studien haben die Auswirkung verschiedener Volumenersatzprodukte speziell bei leberchirurgischen Eingriffen untersucht (17).

Es gibt keine gezielten Untersuchungen zu den Auswirkungen perioperativer Transfusionen auf das postoperative Ergebnis bei leberchirurgischen Eingriffen. Die Verwendung von Blutprodukten in der Leberchirurgie im Falle erheblicher perioperativer Blutverluste mit Transfusionspflichtigkeit ist jedoch allgemein mit einem ungünstigeren postoperativen Ergebnis assoziiert (42, 43).

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienkonzept

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde das intraoperative anästhesiologische Flüssigkeitsmanagement bei leberchirurgischen Patienten analysiert, um seine Auswirkungen auf die postoperative Morbidität und Mortalität zu untersuchen. Sekundär wurden Hypotensionsphasen, blutdrucksteigernde Medikamente sowie Laktat- und Hb-Werte als potenzielle Einflussfaktoren betrachtet. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Dezember 2014 bis September 2018.

3.2 Datenerhebung

Zunächst wurden mithilfe des Suchthesaurus der elektronischen Patientendokumentation alle Patienten identifiziert, die im oben genannten Zeitraum einer Leberresektion (OPS 5-501, 5-502, 5-503) unterzogen wurden. Der OPS wird zur systematischen Erfassung aller durchgeführten Behandlungsmaßnahmen verwendet.

Im nächsten Schritt wurden die intra- und perioperativen Anästhesiedokumentationen (Prämedikationsbogen, Narkoseprotokoll, BGA-Chart, perioperative Transfusionsdokumentation, 24-Stunden PACU Aufnahmeblatt), der OP-Bericht sowie der intensivmedizinische Verlegungsbericht und der chirurgische Entlassbrief ausgewertet. Die relevanten Parameter für die Studie wurden in einer Übersichtsdatenbank (Microsoft Excel 2011, Microsoft Corporation) zusammengetragen.

Die Erfassung aller perioperativen Daten einer Anästhesie erfolgt in der Universitätsmedizin Mainz handschriftlich auf Formblättern. Diese Originale werden gescannt und im Archiv der digitalen Patientendokumentation gespeichert. Operationsberichte und Arztbriefe sind bereits in digitaler Form verfügbar und werden verwendet.

3.2.1 Ausschlusskriterien

Im ersten Schritt wurden von der Analyse alle Eingriffe ausgeschlossen, die keine primären Leberresektionen waren, einschließlich Leberresektionen im Rahmen einer geplanten Transplantation (OPS 5-503). Ebenfalls ausgeschlossen wurden notfallmäßige Eingriffe, Folgeeingriffe und Operationen an Patienten unter 18 Jahren.

Nach der primären Datensammlung wurden zusätzlich Patienten mit einer Operationsdauer von unter 70 Minuten sowie unvollständige oder fehlerhafte Datensätze ausgeschlossen. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten schließlich 710 Patienten in die Auswertung einbezogen werden.

3.3 Definitionen

3.3.1 ASA-Score

Die American Society of Anesthesiologists schätzt das perioperative Risiko von Patienten anhand von systemischen Erkrankungen ab.

Tabelle 6: ASA-Risikoklassifikation, modifiziert nach ASA physical status classification system (139)

Klassifikation	Definition
ASA I	Normaler gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer systemischer, konstant lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA V	Multimorbider Patient, der erwartungsgemäß nicht ohne die Operation überlebt
ASA VI	Für Hirntod erklärter Patient, dessen Organe für Spenderzwecke entfernt werden

3.3.2 MAC-Wert

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC-Wert) ist definiert als diejenige alveoläre Konzentration eines inhalativen Anästhetikums, bei der 50% der Patienten einer definierten Altersgruppe nicht mehr auf einen Schmerzreiz (z. B. Hautschnitt) reagieren. Sie beschreibt damit die anästhetische Wirkstärke von Inhalationsanästhetika und dient dem Anästhesisten als Maß für die Narkosetiefe (140).

3.3.3 BMI

Die Einteilung in Gewichtsklassen erfolgt nach der internationalen Klassifikation der World Health Organisation (WHO) aufgrund des Body-Mass-Index (BMI = Körpergewicht [kg]/quadrierte Körpergröße [m²]).

Tabelle 7: Gewichtsklassen, modifiziert nach WHO-Klassifikation (141)

Klassifikation	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad I	30-34,9
Adipositas Grad II	35-39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

3.3.4 OPS-Codes

OPS 5-501: Der Patient hat eine Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber (atypische Leberresektion) erhalten.

OPS 5-502: Beschreibung einer anatomischen, typischen Leberteilektomie.

3.4 Datenerfassung und –auswertung

3.4.1 Präoperative Parameter

Während des ausgewerteten Zeitraums wurden alle Allgemeinanästhesien gemäß der hausinternen Standardarbeitsanweisung (standard operating procedure, SOP) durchgeführt. Es wurden keine operationspezifischen präoperativen Maßnahmen durchgeführt. Zur präoperativen Phase gehörten die Identifikation des Patienten, die Überprüfung der Aufklärung über Anästhesie und Operation, die Berücksichtigung von relevanten Vorerkrankungen und die Einteilung der Patienten nach der ASA-Risikoklassifikation. Darüber hinaus wurden erschwerende Bedingungen für die Einleitung der Anästhesie und die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) dokumentiert. Alle Patienten waren entsprechend der chirurgischen Vorbereitung oder mindestens sechs Stunden vor der Anästhesieeinleitung nüchtern. Die Prämedikation erfolgte 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung mit 3,75 bis 7,5 mg Midazolam

(Dormicum[®], Roche) oral. Vorbestellungen von Blutprodukten wurden bei der internen Transfusionszentrale durchgeführt. Bei der Auswertung der Daten wurden Größe, Gewicht und der ASA-Score aus dem Prämedikationsbogen übernommen, wobei der BMI-Wert automatisch berechnet wurde.

3.4.2 Operations- und Anästhesiezeiten

In der Klinik wurde der Beginn der Anästhesieeinleitung als Zeitpunkt der ersten Medikation definiert und im Narkoseprotokoll festgehalten. Schnitt- und Nahtzeitpunkt sowie das Ende der Anästhesie wurden ebenfalls dokumentiert. Das Operationsdatum und die genannten Zeitpunkte wurden für die Analyse übernommen. Die Operations- und Anästhesiedauer wurden automatisch berechnet.

3.4.3 Anästhesie

Die durchgeführte Anästhesie bestand entweder aus einer balancierten Anästhesie, bei der intravenöse Medikamente und Inhalationsanästhetika kombiniert wurden, oder aus einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA). Zur Schmerzlinderung wurde Sufentanil bolusweise oder Remifentanil über einen Perfusor verabreicht. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Propofol. Als Muskelrelaxantien wurden Atracurium, Rocuronium oder Succinylcholin verwendet. Falls die Narkose als TIVA fortgesetzt wurde, wurde die intravenöse Verabreichung von Propofol über einen Perfusor (mg/kg/h) gesteuert. Herzfrequenz, Blutdruck, Flüssigkeitszufuhr und Diurese wurden intraoperativ fortlaufend dokumentiert.

Ein restriktives Flüssigkeitsmanagement mit Euvolämie und niedrigem intraoperativem zentralvenösen Druck (ZVD) wurde generell angestrebt. Blutdruckabfälle auf unter 80 % des Ausgangswertes sollten vermieden werden. Es lag kein spezielles SOP für das Flüssigkeitsmanagement vor, intraoperative Entscheidungen lagen im Kompetenzbereich des behandelnden Anästhesisten.

3.4.3.1 Blutdruckregulierende Medikamente intraoperativ

Die intravenösen Infusionsraten folgender vasoaktiver Substanzen wurden für die Untersuchung erfasst: Noradrenalin (2mg/50ml oder 5mg/50ml), Arterenol[®], Atropin und Akrinor[®].

3.4.3.2 Blutdruckparameter:

Das perioperative Blutdruckmonitoring erfolgte üblicherweise durch kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung während der Anästhesie. Wenn kein arterieller

Zugang vorhanden war, wurden die Blutdruckwerte alle fünf Minuten mithilfe einer am Oberarm angelegten Blutdruckmanschette gemessen.

Im Narkoseprotokoll wurden fünfminütig die Blutdruckwerte dokumentiert. Um perioperative Hypotoniephasen zu erfassen, wurden absolute systolische und mittlere Blutdruckabfälle sowie Abfälle in Bezug auf den individuellen Ausgangswert berücksichtigt. Die ersten im Narkoseprotokoll verzeichneten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wurden dabei als Ausgangswerte verwendet.

Absolute Hypotonie wurde definiert als systolischer Blutdruck unter 100 mmHg und mittlerer arterieller Druck (MAP) unter 65 mmHg. Relative systolische Hypotonie wurde als ein Druckabfall auf unter 80 % des Ausgangswerts definiert und erfasst.

3.4.3.3 Flüssigkeitsersatzlösungen & -bilanzierung

Das perioperative anästhesiologische Flüssigkeitsmanagement basierte auf der Verabreichung von balancierten kristalloiden und kolloidalen Lösungen sowie bei Bedarf Blutersatzprodukten. Folgende Infusionsprodukte wurden verwendet und dokumentiert: Sterofundin ISO[®], Gelafundin[®] ISO 40 mg/ml und Hämohe[®] 6% (alle von B. Braun AG, Melsungen, Deutschland), Hydroxyethylstärke (Volulyte[®], Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland), Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK; alle von der krankenhausesinternen Blutbank).

Eine Bilanzierung des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements erfolgte anhand der zugeführten Kristalloide und Volumenprodukte einerseits sowie der intraoperativen Diurese und des Blutverlusts andererseits. Die Anzahl der intraoperativ verabreichten EK wurde ebenfalls dokumentiert. Die Menge der EK lag zwischen 220 und 330 ml pro Konserve, mit einem Hämatokrit von 50 bis 70 % und einer tolerierbaren Abweichung von 5 %. Allerdings wurden Blutprodukte (EK, FFP, TK) aufgrund ihres unterschiedlichen Volumens in jedem Konzentrat nicht in der Bilanzierung berücksichtigt. Da die Volumina nicht standardisiert waren, konnten hier Abweichungen von 25 bis 30 % auftreten. Der intraoperative Blutverlust und die Diurese wurden üblicherweise am Ende des Eingriffs im Narkoseprotokoll festgehalten. Zudem wurde eine normierte Bilanz [ml/kg KG/h] berechnet, um die Flüssigkeitszufuhr zu standardisieren.

Folgende Formel wurde zur Berechnung der totalen intraoperativen Flüssigkeitsbilanz verwendet [ml]:

(Kristalloidinfusion + Kolloidinfusion) - (geschätzter Blutverlust + Diurese)

Hieraus wurde die normierte Flüssigkeitsbilanz mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{totale intraoperative Flüssigkeitsbilanz [ml]}}{\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Anästhesiedauer [h]}}$$

3.4.3.4 BGA

Im Rahmen des perioperativen Monitorings wurden regelmäßige arterielle oder zentralvenöse Blutgasanalysen durchgeführt und die Ergebnisse protokolliert. In die Datenerhebung wurden der letzte intraoperativ gemessene Hb-Wert und der höchste intraoperativ gemessene Laktatwert aufgenommen.

3.4.4 Operationstechnik

Die Durchtrennung des Leberparenchyms erfolgte routinemäßig mechanisch mittels Schere oder Clamp-Crushing-Technik. Hiläre Strukturen sowie die Lebervenen wurden mit Gefäßklemmen abgetrennt und anschließend mit Prolene verschlossen. Bei Bedarf wurde intraoperativ ein Pringle-Manöver durchgeführt, bei dem die Leberarterie und das Pfortadersystem intermittierend abgeklemmt wurden, um die Blutung während der Resektion zu kontrollieren.

3.4.5 Postoperatives Management

Postoperativ wurden die Patienten routinemäßig eine Nacht lang im Aufwachraum mit Monitoring überwacht. Je nach Allgemeinzustand des Patienten und Operationsverlauf erfolgte möglicherweise die Verlegung auf die intermediate care unit (IMC) oder die Intensivstation. Bei einem unauffälligen postoperativen Verlauf wurden die Patienten am Folgetag auf die Normalstation verlegt. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte standardmäßig mit Metamizol oder Piritramid.

3.4.6 Postoperative Komplikationen

Zur standardisierten Erfassung dieser Komplikationen wurde die modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet, welche fünf Schweregrade von postinterventionellen Komplikationen unterscheidet.

In der Studie wurde eine vereinfachte Variante dieser Klassifikation ohne Unterscheidung in Subgrade und das Suffix „disability“ angewendet. Zur genaueren

Bewertung wurden ebenfalls die Komplikationskriterien der JCOG herangezogen. Komplikationen in Bezug auf die Leber und das Operationsgebiet, den Gastrointestinaltrakt, den Urogenitaltrakt und den Respirationstrakt, das kardiovaskulären Systems, Infektionen und neurologische Komplikationen einschließlich postoperativem Delir wurden ausgewertet.

Postoperative Komplikationen wurden von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie routinemäßig dokumentiert. Zusätzlich wurden retrospektiv Informationen über aufgetretene Komplikationen aus intensivmedizinischen Verlegungsbriefen und chirurgischen Entlassbriefen entnommen, um eine vollständige Beurteilung vornehmen zu können. Neben der höchsten Clavien-Dindo-Wertung wurde die Anzahl der von Komplikationen betroffenen Organsysteme errechnet.

Primäre Endpunkte der Untersuchung waren darüber hinaus die Gesamtmortalität, sowie die postoperative Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Wenn ein Patient mehrere Aufenthalte auf der Intensivstation hatte oder erneut wegen operationsbedingter Komplikationen im Krankenhaus vorstellig wurde, wurden die Aufenthaltstage kumulativ erfasst.

4 Statistik

Der Umfang der Studienkohorte entsprach den verfügbaren Datensätzen im genannten Untersuchungszeitraum. Es wurde keine vorherige Power-Analyse durchgeführt.

Die erstellte Datenbank wurde mehrfach durch vier unabhängige Mitarbeitende auf Eingabefehler hin überprüft.

Für die Datenanalyse wurde das Statistikprogramm R Version 4.0.2. (R Core Team 2020: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Stetige Variablen der deskriptiven Charakteristika sind in der Folge als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median angegeben, kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeiten.

Nach der Analyse der durchschnittlichen normierten intraoperativen Flüssigkeitsbilanz wurden zwei Vergleichsgruppen erstellt. Patienten mit einer intraoperativen Flüssigkeitsbilanz < 10 ml/kg KG/h wurden als Gruppe „restriktives Flüssigkeitsmanagement“ definiert, Patienten mit einer Bilanz ≥ 10 ml/kg KG/h als „liberales Flüssigkeitsmanagement“.

Mit der logistischen Regressionsanalyse wurden liberales und restriktives Flüssigkeitsmanagement als Risikofaktoren für das Auftreten mindestens einer postoperativen Komplikation untersucht. Hierbei wurde an die Einflussfaktoren Geschlecht, Alter und OP-Dauer angepasst.

Der Zusammenhang zwischen postoperativem Krankenhausaufenthalt und intraoperativem Flüssigkeitsmanagement wurde mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht, wobei an Alter, ASA-Status I/II vs. III/IV, Flüssigkeitsbilanz, letzten intraoperativen Hämoglobinwert < 10 vs. ≥ 10 , höchsten intraoperativen Laktatwert $< 1,5$ vs. $\geq 1,5$ mmol/l und Operationsdauer adjustiert wurde.

Für Patienten, die postoperativ auf die Intensivstation verlegt wurden, wurde der Zusammenhang zwischen Liegedauer auf Intensivstation und intraoperativer Flüssigkeitsbilanz ebenfalls mittels Cox-Regressionsanalyse und den gleichen Kovariablen untersucht.

Um die Assoziation zwischen der Verabreichung vasoaktiver Pharmaka und der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz zu untersuchen, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit dem log der auf Patientengewicht und Anästhesiedauer

normierten verabreichten Noradrenalinmenge durchgeführt. Hierbei wurde an das Patientenalter adjustiert.

In einer nachfolgenden wurde das Patientenkollektiv in sieben nach intraoperativer Flüssigkeitsbilanz getrennte größenäquivalente Gruppen eingeteilt ($\leq 4,8$; $> 4,8 - 6,9$; $> 6,9 - 8,2$; $> 8,2 - 9,7$; $> 9,7 - 11,6$; $> 11,6 - 14,3$; $> 14,3$ ml/kg/h). Für diese Gruppen erfolgte eine deskriptive Analyse, um den Zusammenhang zwischen intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und Clavien-Dindo-Score genauer beschreiben zu können. Es wurden keine Regressionsanalysen durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde immer ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

5 Ergebnisse

820 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien umfasste das finale Kollektiv 710 Patienten (Abbildung 5). Die durchschnittliche normierte intraoperative Flüssigkeitsbilanz ($9,72 \pm 5,72$ ml/kg/h) wurde als Richtwert für die Einteilung in die restriktive und die liberale Gruppe herangezogen. Durch den verwendeten Cut-off-Wert von 10 ml/kg/h wurden die Patienten einer restriktiven Gruppe ($n = 420$) oder einer liberalen Gruppe ($n = 290$) zugeteilt.

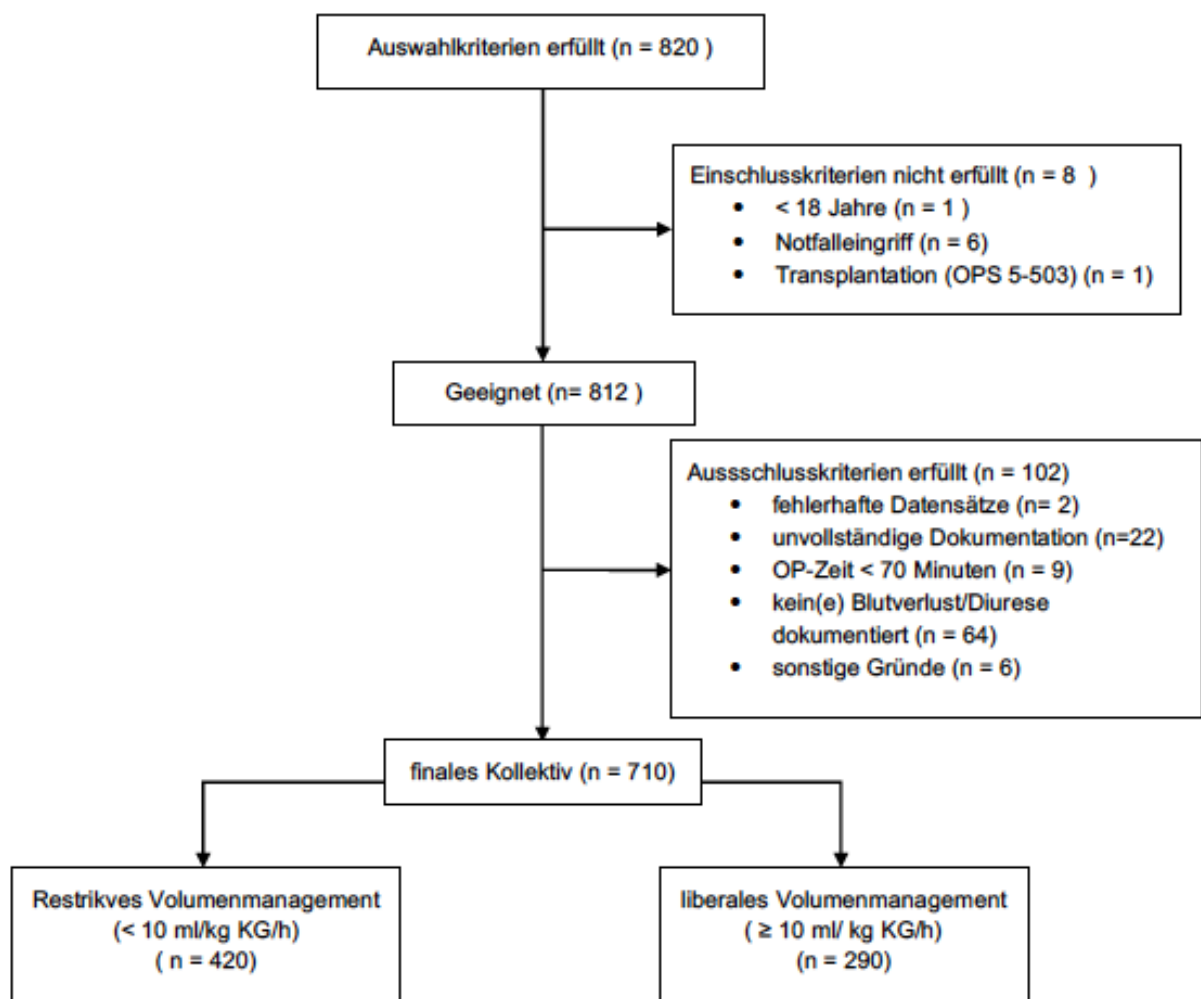


Abbildung 5: CONSORT Flussdiagramm des Patientenkollektivs

5.1 Patientendaten

In die Auswertung wurden 276 (38,9 %) Frauen und 434 (61,1 %) Männer im Alter von 20 bis 87 Jahren eingeschlossen.

Hinsichtlich des physischen Allgemeinzustandes nach ASA-Klassifikation der Patienten zeigte sich eine homogene Verteilung zwischen schwer (III-IV) und nicht bis leichtgradig (I-II) vorerkrankten Patienten. Die Patienten der restriktiven Gruppe waren im Vergleich zur liberalen Gruppe mehrheitlich schwerer vorerkrankt. Im Mittel waren die Patienten leicht übergewichtig (BMI = 26,8).

Operationsindikation war in der Regel ein malignes Geschehen. Kolorektale Karzinome stehen mit 41,1 % an erster Stelle, gefolgt von lebereigenen (21,4 %) und Gallengangstumoren (18,8 %). Die restriktive Gruppe setzt sich aus mehr Gallengangskarzinomen und weniger Kolon-Karzinomen zusammen.

90 % der Operationen wurden offen laparotomisch und 10 % laparoskopisch durchgeführt, wobei die meisten laparoskopischen Eingriffe der restriktiven Gruppe zugeteilt wurden. Am häufigsten waren dabei typische Leberresektionen (55,5 %). In der restriktiven Gruppe ist der Anteil typischer Leberresektionen gegenüber der liberalen Gruppe leicht erhöht.

Die deskriptiven und epidemiologischen Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: epidemiologische Merkmale in der restriktiven und der liberalen Gruppe

	Gesamt	< 10 ml/kg KG/h	≥ 10 ml/kg KG/h
Studienpopulation	710	420 (59,15 %)	290 (40,85 %)
Alter (Jahre)	61,8 ± 13,0	61,9 ± 13,0	61,8 ± 13,0
Gewicht (kg)	80,3 ± 17,5	85,1 ± 16,9	73,2 ± 15,9
BMI	26,8 ± 4,96	28,1 ± 4,92	24,8 ± 4,35
ASA I-IIa	358 (50,4 %)	190 (45,2 %)	168 (57,9 %)
ASA III-IVa	352 (49,6 %)	230 (54,8 %)	122 (42,1 %)
HCCa	125 (17,6 %)	73 (17,38 %)	52 (17,93 %)
Andere lebereigene Tumorea	27 (3,8 %)	16 (3,81 %)	11 (3,79 %)
Extrahepatisches CCCa	65 (9,2 %)	50 (11,91 %)	15 (5,17 %)
Intrahepatisches CCCa	68 (9,6 %)	40 (9,52 %)	28 (9,66 %)
Metastasiertes Sigma-Caa	71 (10,0 %)	41 (9,76 %)	30 (10,34 %)
Metastasiertes Rektum-Caa	105 (14,8 %)	66 (15,71 %)	39 (13,45 %)
Metastasiertes Kolon-Caa	116 (16,3 %)	60 (14,29 %)	56 (19,31 %)
Sonstige Tumorea	105 (14,8 %)	62 (14,76%)	43 (14,83 %)
Sonstige Leberresektiona	28 (3,9 %)	12 (2,86 %)	16 (5,52 %)
Laparoskopischer Eingriffa	71 (10,0 %)	52 (12,4 %)	19 (6,6 %)
offener Eingriffa	639 (90,0 %)	368 (87,6 %)	271 (93,5 %)
OPS 5-501a	204 (28,7 %)	111 (26,43 %)	93 (32,07 %)
OPS 5-502a	394 (55,5 %)	241 (57,38 %)	153 (52,76 %)
OPS 5-501 + 5-502a	112 (15,8 %)	68 (16,19 %)	44 (15,17 %)
a angegebene Prozentwerte beziehen sich auf die Verteilung innerhalb der Tabellenspalte			

5.2 Intraoperative Daten

Tabelle 9: Übersicht intraoperativer Daten

	Gesamt (n=710)	< 10 ml/kg KG/h (n=420)	≥ 10 ml/kg KG/h (n=290)
Operationsdauer (h)	4,35 ± 1,8	4,76 ± 1,82	3,74 ± 1,59
Anästhesiedauer (h)	5,85 ± 1,89	6,27 ± 1,92	5,24 ± 1,68
Bilanzierung			
Normierte Flüssigkeitsbilanz (ml/kg KG/h)	9,72 ± 5,72	-	-
Sterofundinbilanz (ml/kg/h)	15 ± 6,29	11,7 ± 3,62	19,7 ± 6,35
Sonstige Kristalloide/Kolloide	325 (45,8 %)	188 (44,76 %)	137 (47,2 %)
Geschätzter Blutverlust (ml)	1172 ± 1010	1292 ± 1070	998 ± 889
EK-Transfusion	184 (25,9 %)	118 (28,1 %)	66 (22,76 %)
Anzahl EK-Transfusionen	3,68 ± 2,86	3,86 ± 3,15	3,36 ± 2,24
FFP-Transfusion	42 (5,9 %)	33 (7,9 %)	9 (3,1 %)
Anzahl FFP-Transfusionen	4,43 ± 3,01	4,61 ± 3,32	3,78 ± 1,3
Blutdruck			
Relative Hypotension (min)	139 ± 123	154 ± 128	118 ± 111
Sys. RR < 100 mmHg (min)	41,5 ± 49,3	40,0 ± 49,1	43,7 ± 49,7
Katecholamine			
Noradrenalin (µg/kg*min)	0,043 ± 0,043	0,042 ± 0,040	0,045 ± 0,047
Blutgasanalyse			
Höchster Laktatwert (mmol/l)	2,13 ± 1,37	2,27 ± 1,49	1,92 ± 1,15
Letzter Hämoglobinwert (g/dl)	10,7 ± 1,79	10,9 ± 1,84	10,5 ± 1,69

5.2.1 Operation und Anästhesie

Die durchschnittliche Anästhesiedauer lag bei 351 min (± 113), die Operationsdauer betrug dabei 261 min (± 108). Sowohl Operation als auch Anästhesie dauerten in der restriktiven Gruppe im Durchschnitt rund eine Stunde länger an als in der liberalen Gruppe.

5.2.2 Flüssigkeitsbilanz

Die durchschnittliche intraoperative Flüssigkeitsbilanz betrug 3039 ± 1562 ml. Auf die Operationszeit und das Körpergewicht normiert ergibt sich ein Durchschnittswert von $9,72 \pm 5,27$ ml/kg/h (Verteilungsbreite - 2,71-57,4 ml/kg/h).

Intraoperativ erhielten Patienten der liberalen Gruppe deutlich mehr Sterofundin ISO® ($19,7 \pm 6,35$ ml/kg/h) als die Patienten der restriktiven Gruppe ($11,7 \pm 3,62$ ml/kg/h). Durchschnittlich erhielt fast jeder zweite Patient (ca. 45 %) weitere Kristalloide oder Kolloide zur Ergänzung der Flüssigkeitstherapie.

Der durchschnittliche geschätzte intraoperative Blutverlust belief sich auf 1172 ± 1010 ml, wobei der Blutverlust in der restriktiven Gruppe gegenüber der liberalen Gruppe um fast 25 % erhöht war. Der geschätzte Blutverlust war statistisch signifikant mit der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz assoziiert ($p < 0,001$, Abbildung 6). Es zeigte sich hierbei keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der verabreichten Menge Sterofundin ISO® und dem geschätzten Blutverlust ($R^2 = 0,15$).

Patienten in der restriktiven Gruppe wurden ebenfalls häufiger und in größeren Mengen EK oder FFP transfundiert. Allerdings zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Erythrozytentransfusion und liberaler oder restriktiver Gruppe ($p = 0,1$).

In Abbildung 7 ist der Zusammenhang zwischen normierter Flüssigkeitsbilanz und der Operationsdauer dargestellt. Es zeigt sich, dass die Flüssigkeitsbilanz bei kürzeren Eingriffen (< 3 Stunden) hoch ist, dann abfällt und in längeren Eingriffen einen recht konstanten Level erreicht. Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang zwischen der Infusion von Sterofundin ISO® und Operationsdauer für zwei Untergruppen (Blutverlust > bzw. ≤ 900 ml). Bei kleineren Operationen erhalten die Patienten viel Sterofundin ISO®, wobei die Kurve mit zunehmender OP-Dauer steil abfällt. Anschließend flacht die Kurve bei weiter zunehmender OP-Dauer ab, die Sterofundin ISO®-Bilanzen nähern sich an. Es sind geringfügige Unterschiede in den nach Blutverlust getrennten Untergruppen zu erkennen. Bei kürzeren Operationen (< 3 Stunden) hatten die Patienten im Durchschnitt in Relation zur OP-Dauer mehr Kristalloide erhalten und eine positivere normierte Flüssigkeitsbilanz.

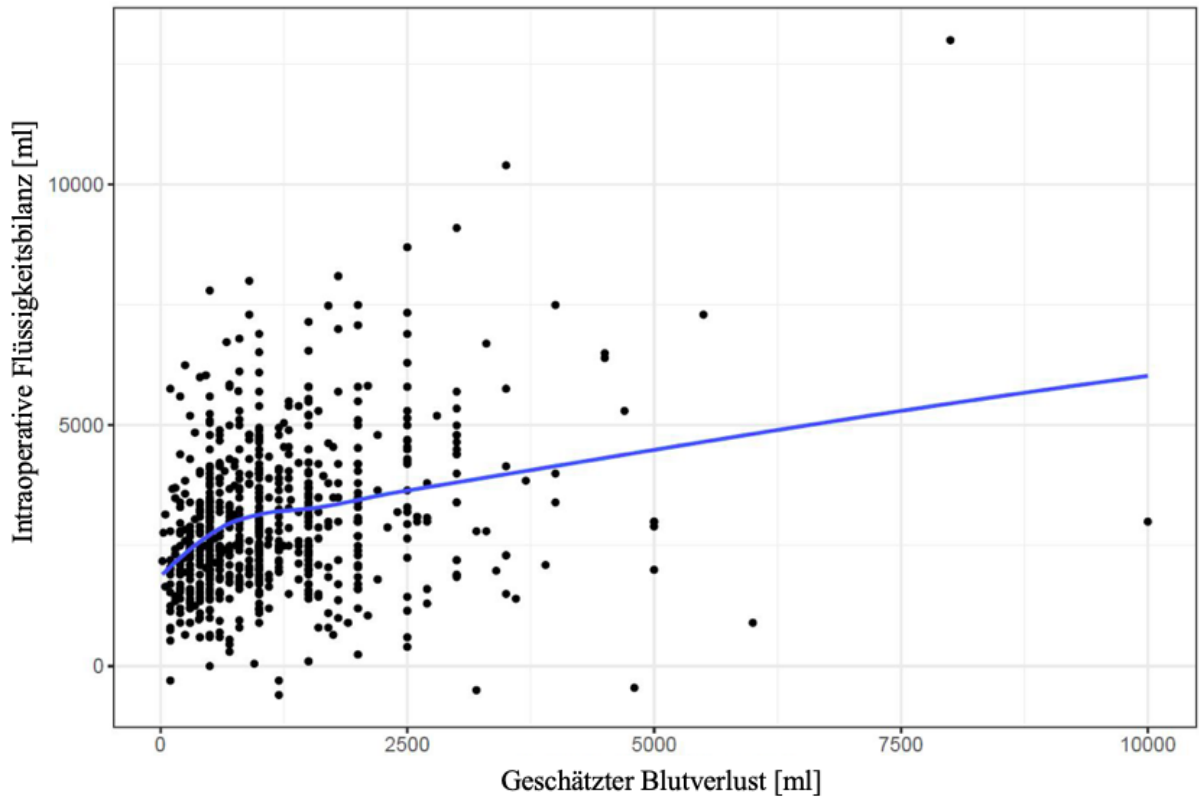


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der absoluten intraoperativen Flüssigkeitsbilanz und dem geschätzten Blutverlust

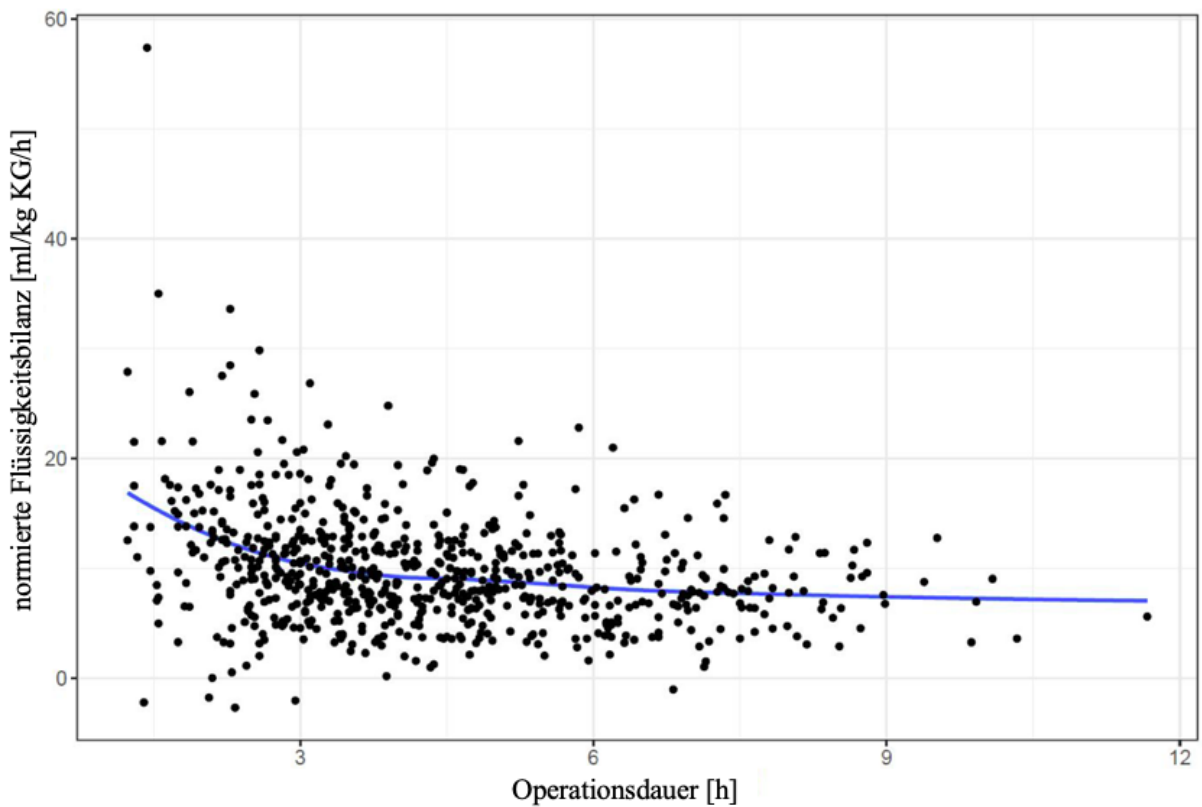


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen der normierten intraoperativen Flüssigkeitsbilanz und der OP-Dauer

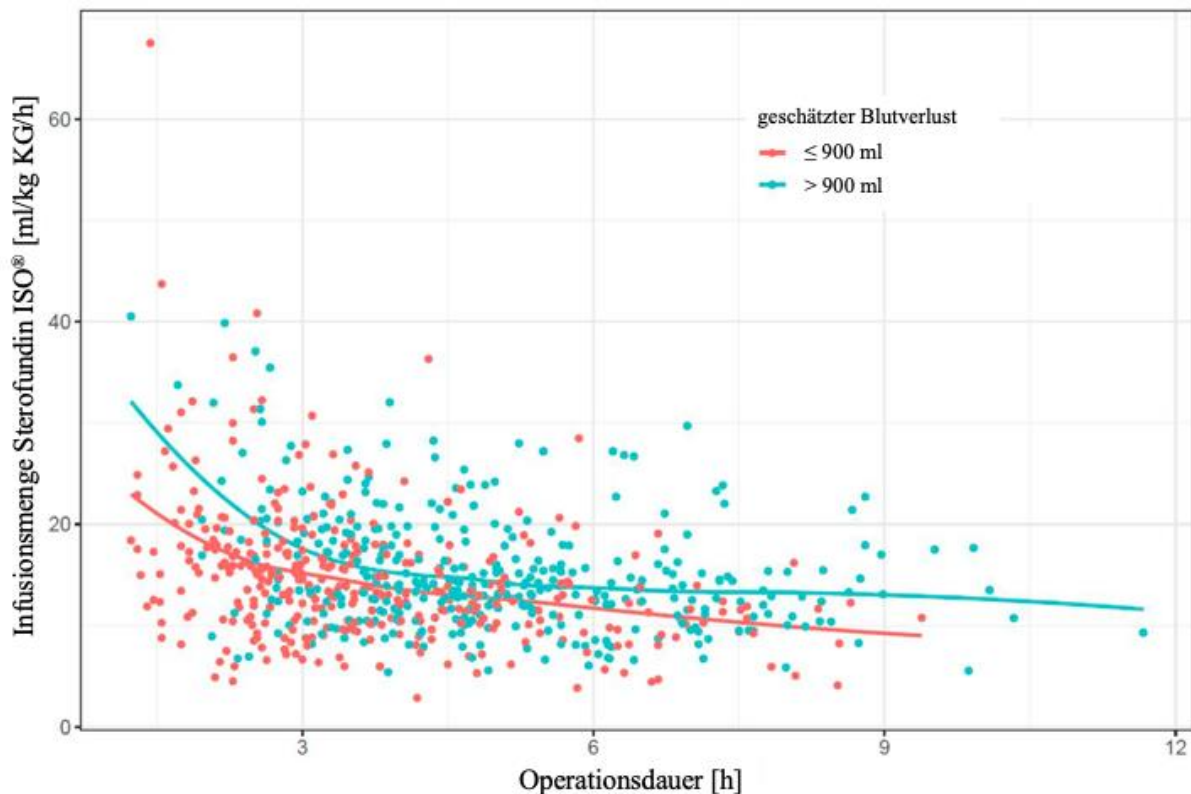


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der normierten intraoperativen Kristalloidinfusion und der OP-Dauer

5.2.3 intraoperative Messwerte

5.2.3.1 Hypotoniephasen

Die Phasen relativer systolischer Hypotonie (Abfall auf $\leq 80\%$ des systolischen Blutdrucks zum Ausgangswert) waren in der restriktiven Gruppe deutlich länger als in der liberalen Gruppe (154 ± 128 vs. 118 ± 111 Minuten).

Demgegenüber waren Phasen absoluter systolischer Hypotonie (systolischer Blutdruck < 100 mmHg) in der liberalen Gruppe im Mittel etwas länger ($43,7 \pm 49,7$ vs. $40,0 \pm 49,1$ Minuten). Die Phasen absoluter Hypotonie unterlagen dabei einer Schwankungsbreite von 0-360 Minuten.

5.2.3.2 pharmakologische Kreislaufunterstützung

Zur vasoaktiven Unterstützung bei Hypotonie erhielten die Patienten während der Anästhesie durchschnittlich $0,043 \pm 0,043$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ Noradrenalin pro Minute. Dies entspricht einer Gesamtmenge von $16,2 \pm 18,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}$. Hierbei erhielt die liberale Gruppe pro Minute geringfügig mehr Katecholamine zur Kreislaufunterstützung.

Die intraoperative Flüssigkeitsbilanz war positiv, allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,64$) mit der Gabe kreislaufunterstützender Medikamente assoziiert. Statistisch

signifikante Zusammenhänge fanden sich zwischen Noradrenalin-Gabe und Alter der Patienten ($p = 0,001$) und geschätztem Blutverlust ($p < 0,001$)

5.2.3.3 Blutgasanalyse

Die höchsten intraoperativ gemessenen Serumlaktatwerte waren in der restriktiven Gruppe gegenüber der liberalen Gruppe im Durchschnitt erhöht. In der restriktiven Gruppe war der höchste intraoperativ gemessene Serumlaktatwert $2,27 \pm 1,49$ mmol/l, in der liberalen Gruppe $1,92 \pm 1,15$ mmol/l.

Mit $10,7 \pm 1,79$ g/dl als letzte intraoperativ gemessene Hb-Konzentration verließen die Patienten den OP in leichter Anämie. Die Hb-Konzentration unterschied sich in den beiden Gruppen geringfügig voneinander. In der restriktiven Gruppe betrug der Hb $10,9 \pm 1,84$ g/dl, in der liberalen Gruppe $10,5 \pm 1,69$ g/dl.

5.3 postoperative Daten

Tabelle 10: postoperative Ergebnis-Parameter in der restriktiven und der liberalen Gruppe

	Gesamt	< 10 ml/kg KG/h	≥ 10 ml/kg KG/h
Mortalität	31 (4,4 %)	21 (5,0 %)	10 (3,5 %)
Intensivpflichtig	428 (60,3 %)	265 (63,1 %)	163 (56,2 %)
Verweildauer Intensivstation (Tage)	2,89 ± 5,19	3,2 ± 5,84	2,38 ± 3,89
Postoperative Verweildauer (Tage)	16,3 ± 14,8	17,5 ± 16,2	14,5 ± 12,4
Clavien-Dindo Score = 0	339 (47,75 %)	184 (43,8 %)	155 (53,45 %)
Clavien-Dindo Score > 0	371 (52,25 %)	236 (56,2 %)	135 (46,55 %)

Tabelle 11: Clavien-Dindo Verteilungsmuster nach Organsystemen

	0	I	II	III	IV	V ^b
Schwerwiegendste Komplikation Gesamt (n = 710) ^a	339 (47,7 %)	69 (9,7 %)	90 (12,7 %)	155 (21,8 %)	26 (3,7 %)	31 (4,4 %)
Leber/OP-Gebiet	499 (70,3 %)	35 (4,9 %)	21 (3,0 %)	126 (17,7 %)	22 (3,1 %)	7 (1,0 %)
GIT	632 (89,0 %)	31 (4,4 %)	20 (2,8 %)	21 (3,0 %)	6 (0,8 %)	0
Uro	663 (93,4 %)	11 (1,6 %)	15 (2,1 %)	7 (1,0 %)	13 (1,8 %)	1 (0,1 %)
Infektion	549 (77,3 %)	22 (3,1 %)	93 (13,1 %)	32 (4,5 %)	13 (1,8 %)	2 (0,2 %)
Atemwege	621 (87,5 %)	13 (1,8 %)	11 (1,6 %)	43 (6,0 %)	22 (3,1 %)	0
Herz	657 (92,5 %)	9 (1,3 %)	21 (3,0 %)	8 (1,1 %)	11 (1,6 %)	4 (0,6 %)
Kreislauf	612 (86,2 %)	21 (3,0 %)	35 (4,9 %)	10 (1,4 %)	13 (1,8 %)	19 (2,7 %)
neurologisch	669 (94,2 %)	13 (1,8 %)	17 (2,4 %)	5 (0,7 %)	6 (0,8 %)	0

^a traten postoperativ mehrere Komplikationen auf, so wurde die jeweils schwerwiegendste postoperative Komplikation in die Auswertung einbezogen

^b Die Differenz in dieser Spalte ergibt sich, da einige Patienten in mehreren Kategorien in Grad V klassifiziert wurden

Tabelle 12: Odds Ratios in logistischer Regressionsanalyse und Hazard Ratios in Cox-Regressionsanalyse für die Flüssigkeitsbilanz. Alle Modelle sind an Geschlecht, Alter und OP-Dauer adjustiert

Endpunkte	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
Clavien-Dindo-Score > / 0	1,01	0,98 – 1,04	0,64
Mortalität	0,87	0,77 – 0,98	0,02
	Hazard Ratio	95 % KI	p-Wert
Postoperative Krankenhausverweildauer	1,05	1,02 – 1,08	0,0009
Verweildauer Intensivstation	1,05	1,01 – 1,09	0,013

5.3.1 Mortalität

Postoperativ verstarben im Krankenhaus insgesamt 4,4 % der Patienten, dabei 5,0 % in der restriktiven Gruppe und 3,5 % in der liberalen Gruppe. (s. Tabelle 10)

Die logistische Regressionsanalyse zeigte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen höherer intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und niedrigerer postoperativer Mortalität (OR 0,87, 95 % KI 0,77 – 0,98, $p = 0,02$).

5.3.2 postoperative Komplikationen

In fast der Hälfte aller Fälle traten keine postoperativen Komplikationen auf (47,7 %). Leichte Komplikationen (CD-Score I/II) machten 42,8 % aller Zwischenfälle aus, schwerere Komplikationen (CD-Score III/IV) 48,8 %. Die häufigste Komplikation entsprach dem CD-Score III. (21,8 % insgesamt bzw. 41,8 % aller Komplikationen), Ein CD-Score von III entspricht operativem, endoskopischem oder radiologisch gesteuertem Interventionsbedarf. (s. Tabelle 11)

Am häufigsten von Komplikationen betroffen war das Operationsgebiet bzw. dessen unmittelbare Umgebung (bei 29,7% aller Patienten). 59,7 % davon mussten interventionell, 10,9 % intensivmedizinisch behandelt werden.

Am seltensten erlitten Patienten neurologische Komplikationen (5,8 % aller Patienten). Die logistische Regressionsanalyse konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (CD-Score > 0) zeigen (OR 1,01, 95 % KI 0,98 – 1,04, $p = 0,64$, s. Abbildung 9).

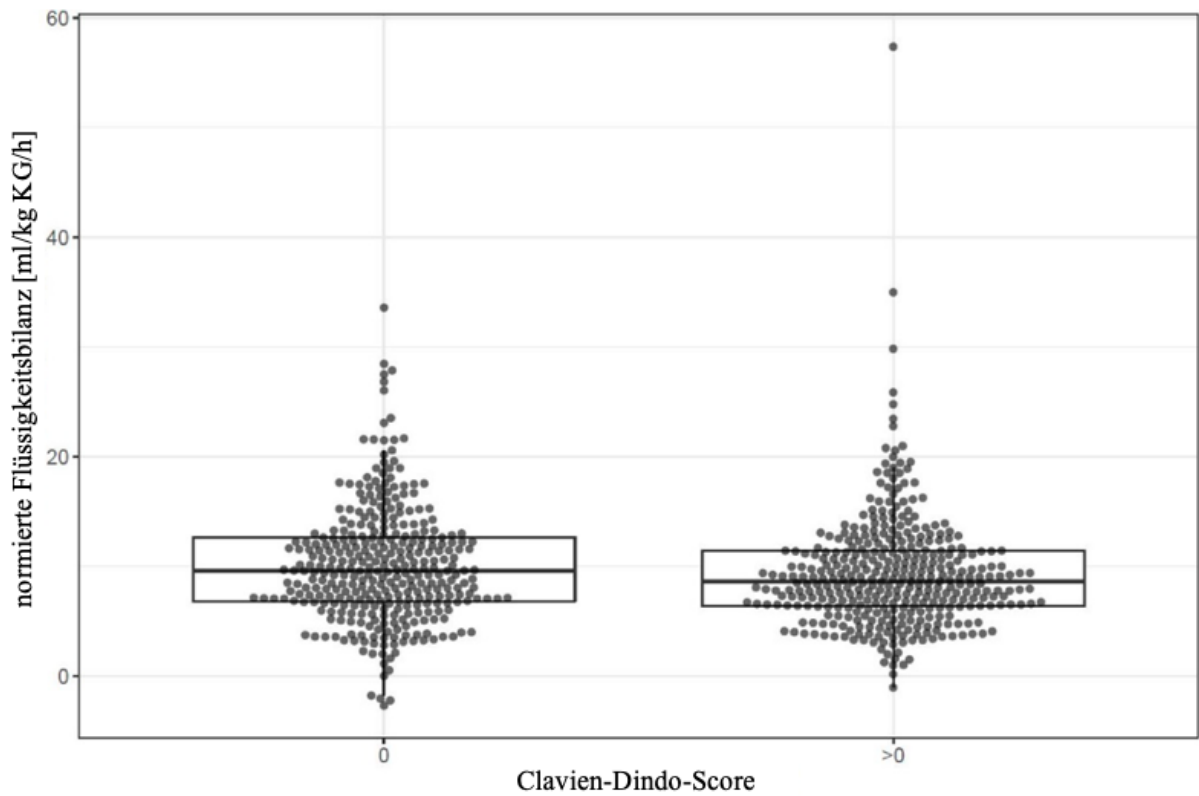


Abbildung 9: Boxplot, Zusammenhang zwischen der normierten intraoperativen Flüssigkeitsbilanz [ml/kg KG/h] und dem Auftreten von Komplikationen (Clavien-Dindo > 0)

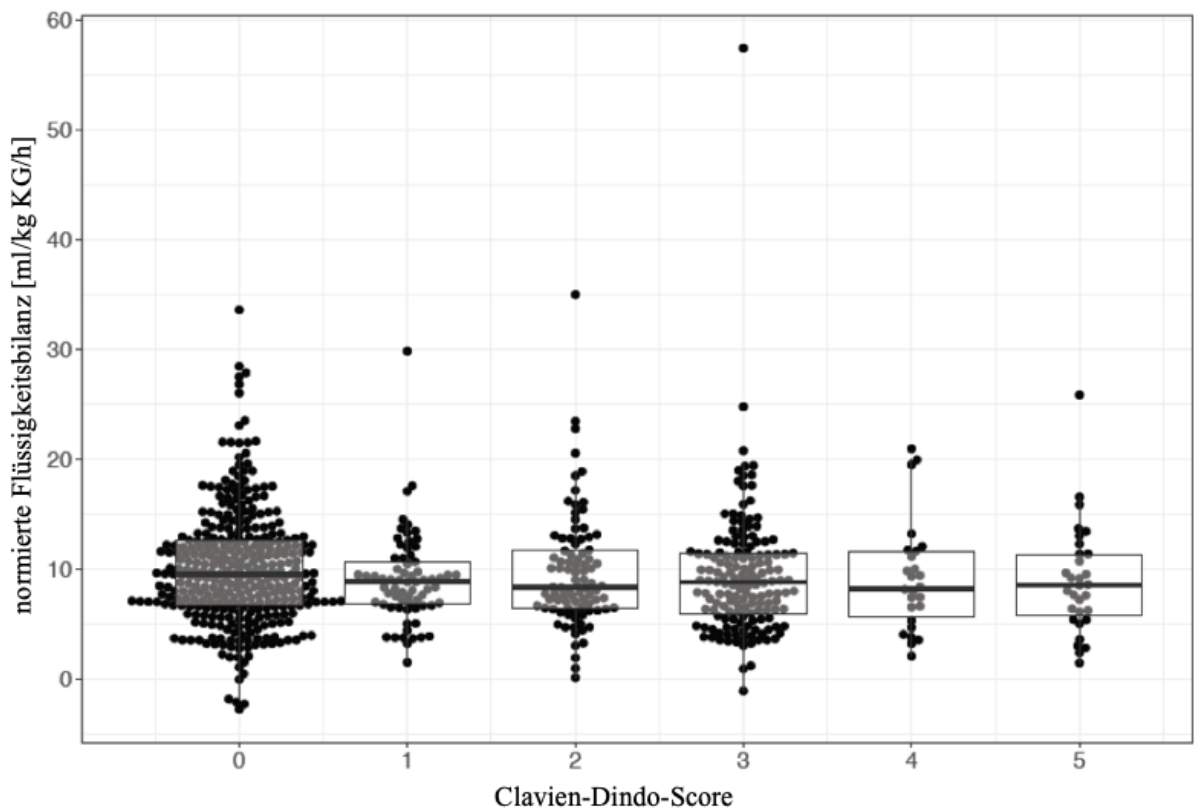


Abbildung 10: Boxplot, Zusammenhang zwischen der normierten intraoperativen Flüssigkeitsbilanz und der schwerwiegendsten Komplikation

5.3.2.1 weitere Risikofaktoren

Zur genaueren Analyse wurde die Assoziation verschiedener intraoperativer Risikofaktoren mit dem Auftreten von Komplikationen mittels logistischer Regressionsmodelle untersucht. Hierbei zeigte sich, dass höhere intraoperative Laktatwerte (OR 1,18, 95 % KI 1,04 – 1,36, $p = 0,014$, Abbildung 9) und eine längere Operationsdauer (OR 1,48, 95 % KI 1,34 – 1,64, $p < 0,001$) statistisch signifikant mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen zusammenhängen. Die in den Abbildungen 9 und 10 dargestellten Boxplots zeigen, dass komplikationslose Verläufe mit höheren Flüssigkeitsbilanzen korrelieren.

Im Gegensatz dazu ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (OR 1,06, 95% KI 0,98 – 1,17, $p = 0,17$), dem letzten intraoperativ gemessenen Hämoglobinwert ($p = 0,13$) oder der Dauer relativer Hypotension (OR 1,0, 95 % KI 0,99 – 1,0, $p = 0,98$) und dem Auftreten postoperativer Komplikationen feststellen. Ein Zusammenhang zwischen der Gabe kreislaufunterstützender Medikamente und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen konnte ebenfalls nicht festgestellt werden ($p = 0,35$).

Tabelle 13: Odds Ratios für verschiedene Risikofaktoren und das Auftreten postoperativer Komplikationen (Clavien-Dindo-Score > 0) nach separaten logistischen Regressionsanalysen. Die Regressionsmodelle sind adjustiert an Alter, Geschlecht und OP-Dauer

Risikofaktor	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
EK-Transfusion	1,06	0,98 – 1,17	0,17
Geschätzter Blutverlust	1,00	1,00 – 1,00	0,074
Relative Hypotension	1,00	0,99 – 1,0	0,98
Serumlaktat	1,18	1,04 – 1,36	0,014
Operationsdauer	1,48	1,34 – 1,64	< 0,001

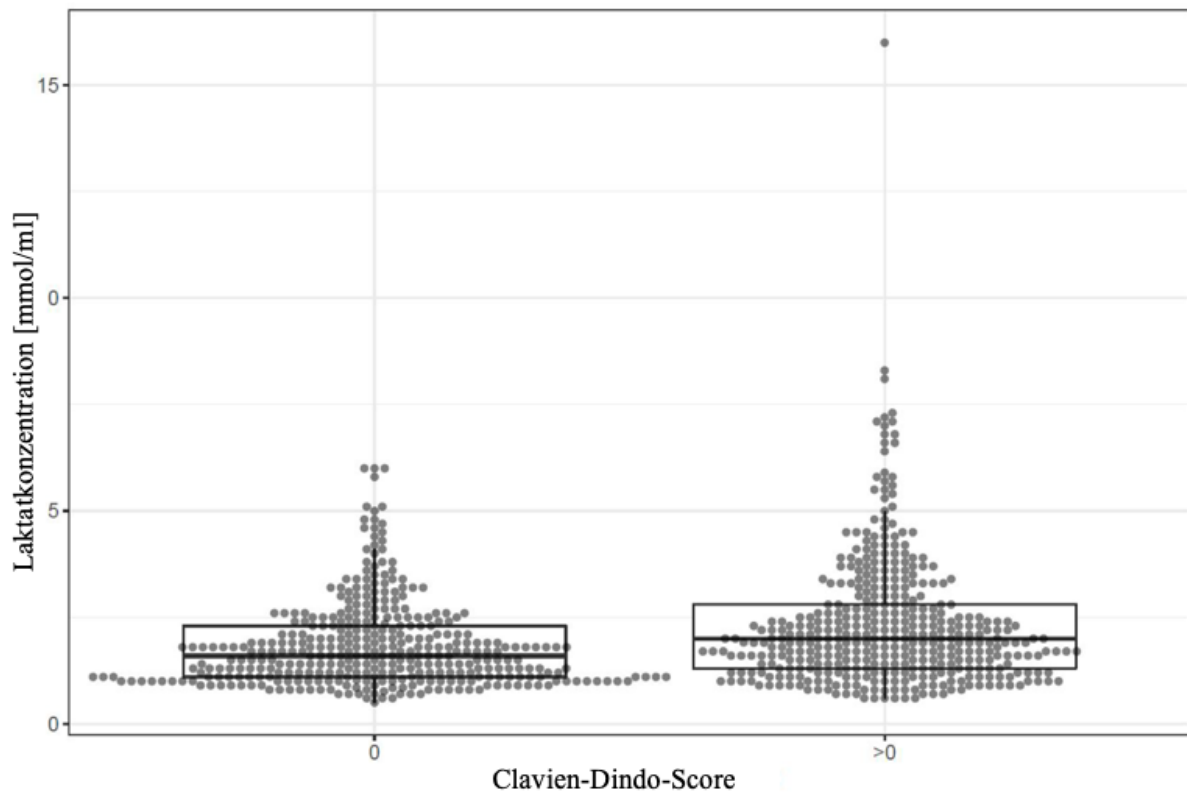


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Höhe der intraoperativ gemessenen Laktatwerte und dem Auftreten postoperativer Komplikationen

5.3.3 postoperative Krankenhausverweildauer

Die der restriktiven Gruppe zugeordneten Patienten verbrachten im Durchschnitt drei Tage mehr im Krankenhaus ($17,5 \pm 16,2$) als Patienten der liberalen Gruppe ($14,5 \pm 12,4$).

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höherer Flüssigkeitsbilanz und kürzerer postoperativer Verweildauer im Krankenhaus (HR 1,05, 95 % KI 1,02 – 1,08, $p = 0,0009$).

5.3.4 Verlegung auf Intensivstation

Postoperativ mussten 60,3 % aller Patienten intensivmedizinisch versorgt werden, im Durchschnitt verbrachten diese drei Tage auf Intensivstation.

Die durchgeführte Cox-Regressionsanalyse zeigte hierbei ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen höherer intraoperativer Flüssigkeitsbilanz und einer kürzeren intensivmedizinischen Behandlung (HR 1,05, 95 % KI 1,01 – 1,09, $p = 0,013$).

6 Diskussion

Das intraoperative Flüssigkeitsmanagement in der Anästhesiologie hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten grundlegende Veränderungen erfahren. Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass eine übermäßige intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität einhergehen kann. Vice versa kann ein zu restriktives Flüssigkeitsmanagement aufgrund der damit verbundenen Hypovolämie negative Auswirkungen auf das postoperative Ergebnis haben. Der Zusammenhang wurde bereits in verschiedenen Studien, insbesondere bei kolorektalen Operationen, untersucht, mit dem Ergebnis, dass ein eher restriktives Flüssigkeitsmanagement prognostisch vorteilhaft erscheint (100, 142). Allerdings gibt es bisher nur begrenzte Erkenntnisse zu dieser Thematik im Bereich der Leberchirurgie.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer retrospektiven, monozentrischen Studie an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz der Einfluss des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auf das postoperative Ergebnis bei leberchirurgischen Eingriffen untersucht. Dabei wurde ein restriktives Flüssigkeitsmanagement angewendet, wobei ein niedriger zentraler Venendruck (ZVD) als Zielwert angestrebt wurde.

6.1 Hauptergebnis

Die Studie umfasste 710 Teilnehmer im Alter von 20 bis 87 Jahren, die elektive Leberresektionen unterzogen wurden, wobei überwiegend tumorchirurgische Eingriffe (96,1% aller Operationen) durchgeführt wurden. Die Patienten wurden in eine restriktive Gruppe (weniger als 10 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde) und eine liberale Gruppe eingeteilt (mehr als 10 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde).

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem liberalen oder einem restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsmanagement und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.

Weiterhin wiesen andere Ergebnis-Parameter wie eine verkürzte postoperative Krankenhausverweildauer, kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation und eine niedrigere Mortalitätsrate eine statistisch signifikante Korrelation mit einem liberaleren Flüssigkeitsmanagement auf.

Darüber hinaus erwiesen sich in der logistischen Regressionsanalyse erhöhte Laktatwerte sowie eine längere Operationsdauer als unabhängige Risikofaktoren für Auftreten postoperativer Komplikationen. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Transfusionsbedarf oder kumulativ längeren Phasen relativer Hypotonie (< 80% des systolischen Ausgangswerts) während der Narkose und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen festgestellt werden.

6.2 Methodik

Die 710 Patienten wurden mithilfe des hausinternen klinischen Informationssystem anhand der OPS-Codes (5-501 – 5-503) identifiziert. Relevante Informationen aus den archivierten Narkoseprotokollen und Arztbriefen wurden erfasst und in einer Übersichtsdatenbank zusammengeführt. Um statistische Verzerrungen zu minimieren, wurden Patienten mit fehlerhaften Datensätzen, Operationszeiten unter 70 Minuten, minderjährige Patienten, Notfalloperationen und Lebertransplantationen (OPS 5-503) von der Studie ausgeschlossen.

Darüber hinaus konnten aufgrund der ausreichenden Größe der Kohorte mehrere potenzielle Störfaktoren als Kovariablen in den Regressionsanalysen berücksichtigt werden, darunter der ASA-Status, das Alter und das Geschlecht. Diese Parameter gelten als allgemeine Risikofaktoren für postoperative Komplikationen sind und zudem mit postoperativer Intensivpflichtigkeit assoziiert (143).

Aufgrund der Anerkennung der Universitätsmedizin Mainz als zertifiziertes Exzellenzzentrum für Leberchirurgie durch die DGAV seit 2015 kann eine durchgehend hohe chirurgische Operationsqualität angenommen werden (144). Daher wurden Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher operativer Fähigkeiten der Chirurgen in Bezug auf die untersuchten Eingriffe als geringfügig eingestuft.

Generell wurden alle Narkosen und Operationen gemäß dem hausinternen Standard durchgeführt, während des Studienzeitraums wurde ein modifiziertes ERAS-Protokoll für leberchirurgische Eingriffe angewendet. Das ERAS-Konzept wurde erstmals 2016 von der ERAS-Gesellschaft im World Journal of Surgery publiziert (12) und 2019 von Divatia et al. kritisch überprüft (135). Die hausinterne Vorgehensweise entspricht weitgehend dem ERAS-Konzept in der Leberchirurgie (12): Generell wurde intraoperativ eine Euvolämie angestrebt. Dafür wurden primär balancierte kristalloide Lösungen zur Flüssigkeitstherapie verwendet. Blutdruckabfälle um mehr als 20 % des Ausgangswertes wurden vermieden. Zusätzlich wurde in Anlehnung an das ERAS-Konzept ein niedriger ZVD während des Eingriffs angestrebt, um den Blutverlust möglichst gering zu halten.

Bei der Auswahl der zu untersuchenden volumenassoziierten Parameter wurden bereits publizierte Studien zum intraoperativen Flüssigkeitsmanagement in anderen Operationskontexten herangezogen (5, 145, 146). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurden keine dynamischen Messparameter zur perioperativen Abschätzung des Volumenstatus in die Datenanalyse berücksichtigt. Dynamische kardiovaskuläre Parameter wie PPV, SPV und SVV, die dazu beitragen können, die Volumenreagibilität besser abzuschätzen (147), werden insbesondere im Rahmen einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie (GDT oder GDFT) verwendet (148, 149). Landsorp et al. schätzen sie unter optimalen Bedingungen als die einzigen zuverlässigen Prädiktoren der Volumenreagibilität ein. Sie geben jedoch zu bedenken, dass sie im klinischen Alltag bei suboptimalen Konditionen nur eingeschränkt aussagekräftig sind (67). Obwohl diese Parameter zunehmend im operativen Setting gemessen werden, werden sie noch nicht flächendeckend zur Optimierung des Flüssigkeitsmanagements eingesetzt.

Ein Ziel des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements sollte es sein, den Operateur bei der Minimierung des intraoperativen Blutverlusts zu unterstützen. Bei komplexen Eingriffen wie der Leberresektion besteht aus anästhesiologischer Sicht häufig die Indikation zur Anlage eines zentralen Venenkatheters, der auch zur Messung des ZVD verwendet werden kann. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung des ZVD zur Diagnose eines Volumenmangels jedoch nicht (57). Der ZVD wurde daher als statischer Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Vorlast routinemäßig zwar miterfasst, floss aber nicht in die Auswertung ein. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise, dass ein niedriger ZVD < 5 mmHg in der Leberchirurgie dazu beitragen kann, Blutverluste zu minimieren (150).

Da die anästhesiologische Dokumentation während des Studienzeitraums anhand eines analogen Narkoseprotokolls erfolgte, wurde der gesamte Datensatz von vier unabhängigen Prüfern mehrfach auf Eingabe- und Übertragungsfehler kontrolliert. Unvollständig oder fehlerhaft dokumentierte Anästhesieverfahren wurden von der Analyse ausgeschlossen (siehe Abbildung 5).

6.2.1 Die Erfassung von Komplikationen mittels Clavien-Dindo-Score

Jeder chirurgische Eingriff birgt grundsätzlich das Risiko postoperativer Komplikationen. Um diese effektiv zu analysieren, ist ein standardisiertes und vergleichbares Messinstrument erforderlich. Die europäischen Fachgesellschaften ESA und ESICM haben 2015 gemeinsam die perioperativen Outcomescores (EPCO)

evaluiert und das Klassifikationssystem nach Clavien-Dindo aufgrund seiner Methodik und Genauigkeit als bevorzugtes Grading-Instrument für individuelle Komplikationen vorgeschlagen (151). Das modifizierte Clavien-Dindo-System, das 2004 erstmals veröffentlicht wurde, ermöglicht eine schnelle, einfache und reproduzierbare Dokumentation postoperativer Komplikationen in allen chirurgischen Fachbereichen. Daher hat sich der Clavien-Dindo-Score in vielen chirurgischen Abteilungen, und so auch in der allgemein- und viszeralchirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, etabliert. Neuere klinische Studien zum Flüssigkeitsmanagement bei anderen viszeralchirurgischen Eingriffen nutzten ebenfalls den Score zur Beurteilung der Komplikationen (13, 16). In der anästhesiologischen Literatur wird der Clavien-Dindo-Score noch nicht regelmäßig angewendet.

Als Alternativen zum Clavien-Dindo-Score wurden das Toronto 92 Severity Grading System (T92) und das Accordion Severity Grading System von den Fachgesellschaften empfohlen (152). Diese wurden in der vorliegenden Studie jedoch nicht berücksichtigt.

Methodisch findet eine Graduierung der Komplikationen im Clavien-Dindo-Score nach dem Ausmaß der therapeutisch notwendigen Behandlungsmaßnahme statt. Grad I erfordert supportive Maßnahmen, Grad II spezielle medikamentöse Therapie, Grad III eine interventionelle Therapie, Grad IV eine intensivmedizinische Behandlung. In der vorliegenden Studie wurden jeweils die schwerwiegendste Komplikation jedes Patienten sowie die Gesamtzahl der verschiedenen Komplikationen wurden dokumentiert und ausgewertet.

Bei Patienten, die mehrere Komplikationen in verschiedenen Organsystemen erleiden, kann dies jedoch zur einer unübersichtlichen Situation führen. Aus diesem Grund wird im klinischen Alltag häufig nur die schwerwiegendste Komplikation dokumentiert. Dritt- und viertgradige Komplikationen sind in aller Regel aufgrund des Interventionsbedarfs vollständig erfasst. Erst- und zweitgradige Komplikationen werden dagegen aufgrund ihrer vergleichsweise geringen Invasivität nicht immer als Komplikationen dokumentiert. Dies führt wiederum zu einer Unterschätzung der postoperativen Komplikationen in wissenschaftlichen Untersuchungen. Um diese Ungenauigkeiten zu minimieren, wurden die verschiedenen Komplikationen noch einmal durch die manuell erfasst und mit den vorliegenden Daten abgeglichen.

6.3 Ergebnisdiskussion

6.3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt zeigt sich ein für die Untersuchung gut geeignetes Patientenkollektiv in Bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung, gesundheitlichen Allgemeinzustand, die Art des operativen Eingriffs und vorliegende Grunderkrankungen.

Rund die Hälfte der Patienten wies bereits vor dem Eingriff eine schwere begleitende systemische Grunderkrankung gemäß der ASA-Klassifikation (ASA III und ASA IV) auf. Darüber hinaus hatten die Patienten im Durchschnitt ein leichtes Übergewicht (BMI $26,8 \pm 4,96$). Die Patienten in der Gruppe mit restriktivem Flüssigkeitsmanagement wiesen mit 54,8 % einen höheren Anteil an ASA III- oder IV-Patienten im Vergleich zur Gruppe mit liberalem Flüssigkeitsmanagement auf (42,1 %). Zudem hatten sie im Durchschnitt einen höheren BMI ($28,1 \pm 4,92$ vs. $24,8 \pm 4,35$), und die Anästhesie sowie die Operation dauerten insgesamt etwa eine Stunde länger. Es ist bekannt, dass schwere Grunderkrankungen und Übergewicht das peri- und postoperative Komplikationsrisiko erhöhen können. Dabei ist jedoch wichtig zu beachten, dass schwer vorerkrankte Patienten mit ASA III-IV mitunter dem „typischen“ Patienten in der Leberchirurgie entsprechen. Die Ergebnisse dieser Studie können daher gerade für diese spezielle Patientengruppe relevant sein.

6.3.2 intraoperative Messwerte

In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv retrospektiv in eine restriktive und eine liberale Gruppe eingeteilt. Die Einteilung basierte auf der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz, die auf das Körpergewicht normiert wurde. Der Grenzwert zwischen den Gruppen wurde in der Nähe der durchschnittlichen normierten Flüssigkeitsbilanz ($9,72 \pm 5,27$ ml/kg/h) bei 10 ml/kg/h festgelegt.

Es gibt keine einheitliche Definition für ein liberales oder restriktives Flüssigkeitsmanagement in der Literatur, wodurch der Vergleich zwischen den Studien eingeschränkt ist. Unterschiedliche Studien haben unterschiedliche Grenzwerte für ein restriktives oder liberales Flüssigkeitsmanagement verwendet.

Kabon et al. definierten eine restriktive Kristalloidgabe als 8 ml/kg/h und liberal als 16–18 ml/kg/h (153), Nisanevich et al. als 4 ml/kg/h bzw. 12 ml/kg/h + 10 ml/kg in Bolusform (100). Die Arbeitsgruppe Holte et al. teilte die Gruppen in 5-7 ml/kg/h und 18 ml/kg/h Kristalloidinfusion mit zusätzlichen 7 ml/kg/h an Kolloidinfusion ein (154). Muller et al. wiederum gliederten in 5 und 10 ml/kg/h Kristalloidgabe (155). Kim et al. konnten auch bei Leberresektionen eine große Variabilität bezüglich der

Kristalloidzufuhr nachweisen, die sowohl vom klinischen Zustand des Patienten als auch vom jeweiligen Behandlungsteam abhängt (156).

Insgesamt zeigt sich also für die hier vorliegende Studie, dass bei einer durchschnittlichen Flüssigkeitsbilanz von weniger als 10 ml/kg/h ein eher restriktives Flüssigkeitsmanagement angewendet wurde. Im Vergleich zu anderen Studien sind die Grenzwerte für ein liberales Flüssigkeitsmanagement oft höher als der hier ermittelte Durchschnittswert. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu Kim et al., die ebenfalls das Flüssigkeitsmanagement bei Leberresektionen untersuchten und wesentlich höhere durchschnittliche Bilanzen errechneten. Obwohl es zum Untersuchungszeitpunkt keine festgelegtes Flüssigkeitsprotokoll gab, ist also von einem restriktiven Ansatz auszugehen.

6.3.3 Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf postoperative Komplikationen

Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Flüssigkeitsmanagement und dem postoperativen Ergebnis bei leberchirurgischen Eingriffen. Bezogen auf das Gesamtkollektiv traten bei rund der Hälfte der Patienten postoperative Komplikationen auf (52,25 %), wobei die Rate innerhalb der restriktiven Gruppe gegenüber der liberalen Gruppe erhöht war (56,2 % vs. 46,55 %). Die meisten Komplikationen traten im unmittelbaren Operationssitus auf (vorwiegend Nachblutungen, Gallenleckage und Wundinfektionen). Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativem Flüssigkeitsmanagement und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo nachgewiesen werden (OR 1,01, 95 % KI 0,98 – 1,04, $p = 0,64$).

Es wurden bereits andere Studien zitiert, die den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis untersucht haben. Einige Untersuchungen konnten dabei zeigen, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement verglichen mit dem liberalen Ansatz bei abdominal- und gefäßchirurgischen Eingriffen von Vorteil ist.

Nisanevich et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis in einer prospektiv angelegten Studie mit 152 Patienten, die sich elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen unterzogen (100). Die Patienten wurden dabei in eine restriktive Gruppe (4 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde) und eine liberale Gruppe (initialer Bolus von 10 ml pro kg, anschließend 12 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde). Infektionsbedingte, kardiovaskuläre, gastrointestinale, pulmonale und renale Komplikationen wurden

berücksichtigt. Es erfolgte keine systematische Auswertung mit Hilfe eines Scoring-Systems. Nisanevich et al. kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die Patienten in der restriktiven Gruppe weniger postoperative Komplikationen erlitten sowie signifikant kürzere postoperative Krankenhausaufenthalte hatten.

Adesanya et al. verglichen retrospektiv das Flüssigkeitsmanagement bei 41 Patienten, die sich großen gefäßchirurgischen Eingriffen unterzogen (142). Die Einteilung erfolgte in eine restriktive Gruppe (weniger als 3 l Flüssigkeitszufuhr intraoperativ) und eine liberale Gruppe (mehr als 3 l Flüssigkeitszufuhr intraoperativ). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Patienten in der restriktiven Gruppe signifikant kürzer beatmet wurden und signifikant kürzer auf Intensivstation lagen.

Obwohl es in der Literatur also Hinweise darauf gibt, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement vorteilhaft sein könnte, konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen restriktivem und liberalem Ansatz festgestellt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den zitierten Studien sehr kleine Patientenkohorten untersucht wurden (n=152 beziehungsweise n=41). Die geringe Stichprobengröße könnte eine mögliche Erklärung für das abweichende Ergebnis sein. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass es sich um gefäßchirurgische Eingriffe handelte. Diese Erkenntnisse können daher nicht ohne weiteres auf leberchirurgische Eingriffe angewendet werden

Eine der größten Studien, die restriktives und liberales Flüssigkeitsmanagement bei rund 3000 abdominalchirurgischen Eingriffen prospektiv miteinander verglich, war die im Jahr 2018 publizierte RELIEF-Studie (9). Die liberale Gruppe erhielt intraoperativ 8 ml/kg/h Kristalloide plus zusätzliche prä- und postoperative Flüssigkeitsinfusionen. Ziel der Flüssigkeitszufuhr in der restriktiven Gruppe war eine intraoperativ ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz von maximal 5 ml/kg/h. Primärer Endpunkt war ein behinderungsfreies Überleben nach einem Jahr. Übereinstimmend zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung konnte kein Unterschied zwischen restriktiver und liberaler Gruppe nachgewiesen werden. Im Gegenteil korrelierten das Auftreten einer AKI oder die Behandlung mittels Nierenersatzverfahren mit dem restriktiven Management. Allerdings wurden Leberresektionen in der Studie ausgeschlossen. Daher sind die Erkenntnisse der RELIEF-Studie trotz des prospektiven Studiendesigns nicht uneingeschränkt auf Patienten übertragbar, die sich einer Leberresektion unterziehen.

Weinberg et al. untersuchten 2019 in einer multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie den Effekt eines restriktiven GDT-Algorithmus auf die Krankenhausverweildauer und perioperative volumenassoziierte Komplikationen bei

leberchirurgischen Eingriffen (17). Die perioperative Behandlung verlief nach ERAS-Schema. Schwellenwert für die Flüssigkeitsgabe in der restriktiven Gruppe war eine Abweichung des SVV um $\geq 20\%$. In der (liberalen) Kontrollgruppe erfolgte die Flüssigkeitstherapie ohne Protokoll. Das postoperative Ergebnis wurde ebenfalls mittels Clavien-Dindo-Score evaluiert. Bei keinem der Ergebnis-Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. In der Studie wurden allerdings nur großflächige offene Leberresektionen an 48 Patienten verglichen. Außerdem waren die durchschnittlichen Flüssigkeitsbilanzen in beiden Gruppen deutlich niedriger als in dieser Studie.

6.3.3.1 Die U-Kurventheorie im Flüssigkeitsmanagement

2018 untersuchten Shin et al. in einer großangelegten retrospektiven Datenanalyse das intraoperative Flüssigkeitsmanagement bei rund 92.000 Patienten, die sich nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen. Die Autoren beschreiben in ihrer Studie eine U-förmige Kurve, in der sowohl restriktives als auch liberales Flüssigkeitsmanagement mit erhöhter Morbidität einhergehen (22).

Primärer Endpunkt der Studie war das 30-Tage-Überleben. Sekundär wurde der Einfluss auf pulmonale und renale postoperative Ereignisse als typische mit Volumenüberladung bzw. -mangel assoziierten Komplikationen untersucht. Explorativ wurden postoperative Krankenhausverweildauer und die Kosten analysiert. Analog zu dieser Studie wurden für die Bilanz kristalloide und kolloidale Flüssigkeiten (diese allerdings mit dem Faktor 1,5) einberechnet. Anschließend wurde das Patientenkollektiv nach Gesamtbilanz in fünf ähnlich große Quintile eingeteilt. Die Studie fand heraus, dass das Risiko für pulmonale Komplikationen (Lungenödem, Pneumonien, Reintubation, respiratorische Insuffizienz) umso höher wird, je liberaler die Flüssigkeitszufuhr ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sowohl sehr restriktive als auch sehr liberale Ansätze mit akuten Nierenschädigungen assoziiert sind.

Die Studie umfasste nicht nur leberchirurgische Eingriffe und die Patienten waren im Mittel weniger stark vorerkrankt (27,4 % ASA III/IV vs. 49,6 % ASA III/IV). Bei weniger stark vorerkrankten Patienten gibt es weniger patienteneigene Einflussfaktoren auf die individuelle Volumenreagibilität. Insofern liefern Shin et al. wichtige Erkenntnisse.

Die Untersuchung von Shin et al. zeigt methodisch einerseits große Ähnlichkeiten mit der hier vorliegenden Arbeit. Dazu gehören die Ausschlusskriterien, die Methodik der Bilanzierung und die statistische Analyse. Andererseits gilt es zu bedenken, dass

gerade leberchirurgische Patienten häufig schon schwerer vorerkrankt sind, weshalb die Erkenntnisse von Shin et al. nur bedingt auf diese Patientengruppe zu übertragen sind. Außerdem fokussierte sich die Studie auf pulmonale und renale Ereignisse, andere möglicherweise volumenassoziierte Komplikationen (z. B. kardiale Dysfunktion, verzögerte Magenentleerung oder Wundheilungsstörung) wurden nicht berücksichtigt. Hier erweist sich der von uns verwendete Clavien-Dindo-Score als geeignetes Messverfahren, um alle Komplikationen zu erfassen.

6.3.4 Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf postoperative Krankenhausverweildauer, Länge des intensivstationären Aufenthalts und Mortalitätsrate

Als sekundäre Endpunkte wurden die postoperative Mortalität sowie die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation herangezogen. Nebst der Mortalität, die ebenfalls durch den Clavien-Dindo-Score (Grad V) miterfasst wird, dienen eine lange Verweildauer im Krankenhaus und eine intensivmedizinische Behandlung als Indikatoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf. Lange Krankenhausaufenthalte sind zudem von hoher ökonomischer Relevanz, da aus komplizierten postoperativen Verläufen signifikant höhere Kosten für das Gesundheitssystem resultieren. Daher wird die Krankenhausverweildauer regelmäßig in Studien als Ergebnis-Parameter verwendet (8, 13, 14, 16). Da es sich bei leberchirurgischen Operationen um komplizierte Eingriffe an mitunter schwer vorerkrankten Patienten handelt, ist die Einbeziehung der intensivmedizinischen Behandlung in die Analyse ebenfalls von Bedeutung.

In dieser Untersuchung zeigte sich, dass das liberale Flüssigkeitsmanagement im Vergleich zum restriktiven Flüssigkeitsmanagement mit einer geringeren Mortalität und einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation verbunden war. Mehrere Faktoren könnten hierauf Einfluss haben.

Einerseits war der geschätzte intraoperative Blutverlust in der liberalen Gruppe geringer als in der restriktiven Gruppe (siehe Tabelle 8). Der geschätzte Blutverlust wurde aus der Summe der Flüssigkeit im OP-Sauger sowie der Anzahl der verwendeten Bauchtücher abgeschätzt und in die Berechnung der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz einbezogen. Dementsprechend ist die in Abbildung 6 dargestellte Korrelation zwischen Flüssigkeitsbilanz und geschätztem Blutverlust zu interpretieren. Es zeigt sich durch einen steilen Anstieg in der Kurve, dass eine niedrigere Summe der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz (restriktive Gruppe) mit einem höheren

geschätzten Blutverlust assoziiert ist. Umso höher die Summe der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz (liberale Gruppe), desto mehr flacht die Kurve ab.

Andererseits waren Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in der restriktiven Gruppe im Vergleich zur liberalen Gruppe erhöht. Es wurde jedoch keine signifikante Korrelation zwischen EK-Transfusionen und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen festgestellt.

Andere Studien haben bereits gezeigt, dass der intraoperative Blutverlust ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Mortalität und längeren Krankenhausaufenthalt sein kann.

Chikamoto et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen intraoperativem Blutverlust und postoperativem Ergebnis an 301 Patienten, die sich Leberresektionen aufgrund eines HCC unterzogen. Sie konnten zeigen, dass ein intraoperativer Blutverlust von mindestens 700 ml mit einer höheren Mortalität und einem schlechteren krankheitsfreien Überleben korreliert (157).

Liang et al. konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nachweisen. Sie untersuchten retrospektiv 845 Patienten mit Magenkarzinom, die sich einer kurativen Gastrektomie unterzogen. Die Patienten wurden in drei Gruppen nach intraoperativem Blutverlust eingeteilt (kleiner als 200 ml, 200-400 ml, größer als 400 ml). Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass der intraoperative Blutverlust ein unabhängiger Risikofaktor für das Langzeitergebnis nach kurativer Gastrektomie bei Magenkarzinom ist (158).

Margonis et al. untersuchten diesen Zusammenhang retrospektiv bei 433 Patienten, die sich einer Leberresektion aufgrund kolorektaler Metastasen unterzogen (159). Sie kamen zu dem Schluss, dass sich ein höherer intraoperativer Blutverlust in Abhängigkeit von der Tumorbilologie und dem Ausmaß der Operation negativ auf das Patientenüberleben auswirkt.

Die vorliegende Studie untersuchte den intraoperativen Blutverlust jedoch nicht als unabhängigen Risikofaktor, sondern als Teil der Flüssigkeitsbilanz. Das erklärt möglicherweise die widersprüchlichen Ergebnisse.

Der Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf die sekundären Endpunkte dieser Studie wurde in der Literatur unterschiedlich bewertet. Weinberg et al. stellten keinen statistisch signifikanten Unterschied der Krankenhausverweildauer zwischen restriktivem und liberalem Flüssigkeitsmanagement fest. Shin et al. fanden wiederum heraus, dass sowohl restriktives als auch liberales Flüssigkeitsmanagement die Morbidität und Mortalität sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts erhöhen

können. Die Charakteristika beider Studien im Vergleich zu dieser wurden bereits unter Punkt 6.3.3 erörtert.

Die U-förmige Kurve, die sich nach Einschätzung von Shin et al. ergibt, wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben. Bellany schlug bereits im Jahr 2006 in einem Editorial des British Journal of Anesthesia eine J-förmige oder eine U-förmige Kurve als Modell für den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis vor (160).

Doherty und Buggy wiesen in einem im Jahr 2012 veröffentlichten Review darauf hin, dass vor allem Patienten, die sich ambulanten Eingriffen unterziehen, von einem liberalen Flüssigkeitsmanagement profitieren (81). In größeren chirurgischen Eingriffen sei dagegen ein restriktives Flüssigkeitsmanagement vorteilhaft. Dabei verwiesen die Autoren auf in dieser Arbeit ebenfalls zitierte Untersuchungen von Holte et al. (154), Lobo et al. (161) und Bundgaard-Nielsen et al (1). Diese Arbeitsgruppen untersuchten den Zusammenhang zwischen restriktivem Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis vorrangig bei kolorektalen und orthopädischen Eingriffen. Doherty und Buggy betonten jedoch, dass es noch unklar sei, welche Infusionslösungen in welchem Verhältnis am besten für das postoperative Ergebnis sind.

Thacker et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis in einer groß angelegten retrospektiven Studie an über 600.000 Patienten, die sich kolorektalen oder primären Hüft- oder Knieoperationen unterzogen (162). Sie fanden heraus, dass ein liberales Flüssigkeitsmanagement mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer sowie daraus resultierenden erhöhten Gesamtkosten korrelierte. Außerdem war das Auftreten eines postoperativen Darmverschlusses nach kolorektalen Eingriffen in der liberalen Gruppe erhöht. Ein sehr restriktives Flüssigkeitsmanagement korrelierte ebenfalls mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer. Das erhöhte Risiko für einen postoperativen Ileus nach kolorektalen Eingriffen mit liberalem Flüssigkeitsmanagement könnte auf eine ödematöse Schwellung der Darmschleimhaut infolge exzessiver Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen sein (163).

Die zitierten Studien deuten alle darauf hin, dass sowohl Hypo- als auch Hypervolämie negative Auswirkungen haben können. Die Arbeitsgruppe Bundgaard-Nielsen et al. argumentierte vor diesem Hintergrund, dass ein im Vorhinein fixes Flüssigkeitsmanagement kontraproduktiv wäre, um Hypo- als auch Hypervolämie vorzubeugen (164). Die Art der Operation, die Vorerkrankungen der Patienten, das prä- und postoperative Flüssigkeitsmanagement, die Anästhesietechnik und viele

weitere Faktoren beeinflussen den Volumenstatus der Patienten entscheidend und müssen daher berücksichtigt werden.

Während die vorliegende Untersuchung also keinen Zusammenhang zwischen einem restriktiven oder liberalen Flüssigkeitsmanagement und postoperativen Komplikationen feststellen konnte, haben andere Arbeiten gezeigt, dass ein restriktives Flüssigkeitsmanagement bei anderen chirurgischen Eingriffen mit postoperativen Komplikationen assoziiert sein kann.

6.3.5 anästhesiologische Risikofaktoren

Um das Flüssigkeitsmanagement genauer zu bewerten, wurden noch weitere mögliche Risikofaktoren erhoben und analysiert. Dazu gehörten intraoperative Laktat- und Hämoglobinwerte, absolute und relative Hypotoniephasen, sowie die Verabreichung von katecholaminergen Substanzen zur Kreislaufunterstützung. Diese Parameter werden im klinischen Alltag standardmäßig verwendet, um den intraoperativen Volumenmangel einzuschätzen (62). Die Aussagekraft der einzelnen Parameter variierte stark. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen konnte in der logistischen Regressionsanalyse nur für das intraoperative Serumlaktat nachgewiesen werden.

6.3.5.1 intraoperatives Serumlaktat

Laktat ist ein bekannter Surrogatparameter, der Aufschluss über eine unzureichende Gewebperfusion geben kann und bei kritisch kranken Patienten häufig als Indikator für das Behandlungsergebnis verwendet wird. Es wurde eine statistisch signifikante Verbindung zwischen erhöhten Serumlaktatwerten und dem Auftreten von Komplikationen (Clavien-Dindo-Score > 0) festgestellt.

Die medianen Laktatwerte waren in der restriktiven Gruppe im Vergleich zur liberalen Gruppe höher, was auf den höheren intraoperativen Blutverlust und die niedrigeren Infusionsraten von Kristalloiden zurückzuführen sein könnte. Beides führt zu einer beeinträchtigten Gewebs- und Organperfusion, was wiederum zu einem Anstieg des Serumlaktatwerts führt.

Veličjović et al. kamen in ihrer prospektiven Studie zu ähnlichen Ergebnissen (165). Sie stellten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten Laktatwerten (gemessen 4, 12 und 24 Stunden postoperativ) und dem Auftreten von Komplikationen nach elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen fest. Sie verwendeten die EPCO-Definitionen zur Klassifizierung der Komplikationen (151).

Wiggans et al. konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen unmittelbar postoperativ gemessenen Laktatwerten und postoperativer Morbidität (Leber- und Nierenschäden) sowie Mortalität nach Leberresektionen nachweisen (146).

In Bezug auf das intra- und perioperative Flüssigkeitsmanagement untersuchten Wenkui et al. prospektiv die Aussagekraft des Serumlaktats als Zielparameter bei elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen. Sie verglichen einen restriktiven Ansatz gemäß hausinternem „fast track“-Schema mit einem zielgerichteten Flüssigkeitsmanagement, das sich am Serumlaktat orientierte. Je nach Laktatspiegel wurden Flüssigkeitsboli mit HAES 6% verabreicht, bis das Serumlaktat wieder in den Normbereich gelangte ($\leq 1,6$ mmol/l). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das intraoperative Serumlaktat, ähnlich wie bei anderen GDT-Therapieschemata, ein geeigneter Parameter ist, um das postoperative Ergebnis zu verbessern. (166)

Ein fortlaufendes Monitoring des intraoperativen Serumlaktats ist in anästhesiologischen Abteilungen klinischer Standard. Aus diesem Grund wäre eine Orientierung des Flüssigkeitsmanagements am intraoperativen Serumlaktat möglicherweise ein geeignetes Verfahren, um gerade Komplikationen durch Hypovolämie vorzubeugen.

6.3.5.2 intraoperative Hypotonie

Im Rahmen einer Vollnarkose treten bei Patienten regelmäßig hypotone Phasen auf. Um Organschäden zu vermeiden, reagiert der Anästhesist unter anderem durch die Gabe von Katecholaminen, Flüssigkeitstherapie oder eine Anpassung der Hypnotika- oder Analgetika-Dosis (167).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass intraoperative Hypotonie das Auftreten postoperativer Komplikationen, insbesondere von Myokardinfarkten und akutem Nierenversagen, begünstigt.

Monk et al. untersuchten diesen Zusammenhang im Jahr 2015 in einer retrospektiven Kohortenstudie an rund 18.000 Patienten, die sich nicht-herzchirurgischen Operationen unterzogen (168). Sie konnten zeigen, dass intraoperative Hypotonie mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert ist. Diesen Zusammenhang stellten sie für systolische Blutdruckwerte < 70 mmHg sowie MAP-Werte < 50 mmHg fest.

Salmasi et al. führten im Jahr 2017 ebenfalls eine retrospektive Kohortenstudie an rund 57.000 Patienten durch (70). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Hypotonie und dem Auftreten von Myokardinfarkten oder akutem Nierenversagen. Zur

Definition der Hypotonie verwendeten sie verschiedene absolute und relative MAP-Schwellenwerte. Die Autoren konnten zeigen, dass sowohl relative als auch absolute Hypotonie ($\leq 80\%$ des Ausgangswerts oder $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$) mit Organkomplikationen assoziiert sind. Außerdem stieg das Risiko für Organkomplikationen mit zunehmender Dauer der Hypotonie an.

Die vorliegende Arbeit zeigte im Gegensatz dazu, dass relative Hypotonie während Leberresektionen statistisch nicht signifikant mit postoperativen Komplikationen assoziiert ist.

Dies könnte unter anderem auf die Vielzahl unterschiedlicher Definitionen von intraoperativer Hypotonie in der Literatur zurückzuführen sein. Beim Vergleich mit den zitierten Arbeiten wird deutlich, dass es weder eine einheitliche Definition von relativer noch von absoluter Hypotonie gibt.

In dieser Studie wurde der Grenzwert für Phasen intraoperativer Hypotonie bei $\leq 80\%$ des Ausgangswertes festgelegt. Dieser Grenzwert ist hausinterner Standard bei nicht-kardiochirurgischen Patienten und gehört auch in der entsprechenden Literatur zu den am häufigsten verwendeten Grenzwerten. Klöhr et al. fanden in einer systematischen Literaturrecherche in 63 verschiedenen Publikationen insgesamt 15 verschiedene Definitionen von Hypotonie (169). Am häufigsten wurde Hypotonie dabei als Abfall auf $\leq 80\%$ des Ausgangswertes oder als Abfall auf $< 100 \text{ mmHg}$ definiert.

Die Erkenntnisse dieser Studie sind aufgrund der Vielzahl an Definitionen nur eingeschränkt mit anderen Arbeiten vergleichbar, die Hypotonie als Ergebnis-Parameter untersuchen. Ein im Jahr 2019 im British Journal of Anesthesia veröffentlichtes Konsenspapier wies darauf hin, dass trotz einer wachsenden Zahl an Studien weiterhin nach geeigneten Schwellenwerten zur Definition intraoperativer Hypotonie geforscht werden muss (145).

6.3.6 Operationsdauer

In dieser Studie wurden sowohl typische als auch atypische Leberresektionen aus anästhesiologischer Perspektive untersucht, basierend auf den verwendeten OPS-Codes für die Datenerhebung. Es erfolgte keine weitere Differenzierung nach dem Ausmaß und der Komplexität der chirurgischen Eingriffe. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Operationsdauer als Surrogatparameter für das Ausmaß des Eingriffs herangezogen. Eingriffe, die weniger als 70 Minuten dauerten, wurden hierfür aus der Studie ausgeschlossen.

In der logistischen Regression wurde festgestellt, dass die Operationsdauer ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen ist. Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass längere operative Eingriffe komplexer sind, was wiederum die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen erhöht. Die grafische Auswertung zeigte, dass kürzere operative Eingriffe mit einer höheren normierten Flüssigkeitsbilanz einhergingen, die mit zunehmender Operationsdauer abnahm. Mit zunehmender Operationsdauer näherten sich die normierten Flüssigkeitsbilanzen tendenziell einander an (siehe Abbildung 7). Unterstützt wird diese Hypothese durch die relativ zur Operationsdauer höheren Infusionsraten von Kristalloiden in kürzeren Eingriffen. Hier ergab sich analog zur Flüssigkeitsbilanz ein ähnliches grafisches Bild (siehe Abbildung 8). Die zugrundeliegende Ursache könnte das sogenannte „Frontloading“ sein: im klinischen Alltag werden standardmäßig während und unmittelbar nach der Einleitung kristalloide Infusionslösungen in größerer Menge infundiert. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinien zur intravasalen Volumentherapie (57) sollen zuvor bestehende Flüssigkeitsdefizite (zum Beispiel durch präoperatives Fasten) auch präinterventionell ausgeglichen werden. Bei kürzeren Operationen beeinflussen diese Infusionen die Flüssigkeitsbilanz in höherem Maße.

Um mögliche Verzerrungen durch das Frontloading in der Auswertung zu minimieren, wurden Operationen, die kürzer als 70 Minuten waren, nicht berücksichtigt. Dennoch kann ein Einfluss des Frontloading nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die hohe Verteilungsbreite, die in den Abbildungen erkennbar ist, könnte einerseits auf die in der Literatur mehrfach beschriebene sogenannte „provider variability“, das individuelle Vorgehen des behandelnden Anästhesisten, zurückzuführen sein.

Lilot et al. konnten in einer retrospektiven Untersuchung an über 5000 Patienten aus dem Jahr 2015 zeigen, dass je nach Anästhesist zwischen 2,3 und 14 ml pro kg Körpergewicht intraoperativ verabreicht wurden (5).

In der MILESTONE-Studie wurden im Jahr 2019 weltweit 913 Anästhesisten und Chirurgen aus Leberzentren zu ihrem Flüssigkeitsmanagement bei leberchirurgischen Eingriffen befragt (170). Dabei zeigte sich eine große Heterogenität unter den behandelnden Ärzten: 66 % strebten einen niedrigen ZVD an, 22 % verwendeten ein GDT-Schema und 6 % hatten eine Normovolämie zur Minimierung des Blutverlusts zum Ziel.

Andererseits müssen auch patientenabhängige Faktoren während der Operation beachtet werden (171).

6.4 Limitationen

In dieser Studie lag der Fokus auf der Untersuchung der Auswirkungen eines liberalen oder restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auf das Ergebnis von Leberresektionen. Es konnte kein Unterschied im postoperativen Ergebnis zwischen dem liberalen und dem restriktiven Flüssigkeitsmanagement festgestellt werden. Es gibt jedoch einige limitierende Faktoren, die berücksichtigt werden müssen.

Da der dokumentierte intraoperative Blutverlust sowie das exakt verbliebene Volumen einer intraoperativ nicht vollständig geleerten Flüssigkeitsinfusion immer eine Schätzung des diensthabenden Anästhesisten darstellten, können Eingabefehler und daraus resultierende Ungenauigkeiten im Datensatz nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die zugrunde liegenden Daten wurden aus manuell dokumentierten Narkoseprotokollen extrahiert. Unaufmerksamkeiten beim Protokollieren oder unleserliche Handschriften könnten zu Fehlern bei der Erfassung relevanter Informationen geführt haben. Zudem besteht ein Präselektionsbias aufgrund unvollständiger oder fehlerhafter Anästhesieprotokolle. 88 von 820 Patienten wurden bereits im Vorfeld von der Analyse ausgeschlossen.

Der Clavien-Dindo-Score erfasst das Ausmaß jeder einzelnen Komplikation durch eine Einteilung nach den erforderlichen Behandlungsmaßnahmen. Dadurch ist jedoch die Vergleichbarkeit von Patienten mit mehr als einer Komplikation eingeschränkt. In der vorliegenden Untersuchung wurde zur vereinfachten Analyse auf die Gesamtzahl der verschiedenen Komplikationen, unabhängig vom Schweregrad, zurückgegriffen. Diese Vereinfachung geht jedoch mit einem Informationsverlust einher. Komplikationen, die nach Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus auftraten, konnten aufgrund des Studiendesigns nicht berücksichtigt werden.

Die durchgeführte Studie wurde aus anästhesiologischer Perspektive durchgeführt. Es erfolgte keine Differenzierung nach dem Ausmaß und der Komplexität des chirurgischen Eingriffs. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der OPS-Codes 5-501 & 5-502. Da die OPS-Codes entwickelt wurden, um alle durchgeführten Behandlungsmaßnahmen systematisch zu erfassen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Leberresektionen bei primär anderer Operationsindikation in die Studie aufgenommen wurden. Darüber hinaus wurde die Tumorlast nicht als eigenständiger Risikofaktor für intra- und postoperative Komplikationen erhoben.

6.5 Ausblick

Die jüngeren Studien zur Therapie des perioperativen Flüssigkeitsmanagements in verschiedenen chirurgischen Kontexten haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Weder ein restriktives noch ein liberales Flüssigkeitsmanagement konnten sich als klar vorteilhaft erweisen. Gleichzeitig sind GDT-Protokolle, die sich an dynamischen Messwerten orientieren, komplexer als liberale oder restriktive Strategien. Während kleinere Studien in der Vergangenheit die GDT unterstützten (172, 173), ergab eine im Jahr 2019 veröffentlichte Metaanalyse keinen signifikanten Vorteil des zielgerichteten Flüssigkeitsmanagements (92). Obwohl dynamische Zielparameter für eine gezielte Therapie befürwortet werden, besteht in der aktuellen Studienlage kein Konsens darüber, welche Parameter am besten geeignet sind.

Die DGAI empfiehlt in ihrer aktuellen, im Jahr 2020 veröffentlichten, S3-Leitlinie zum perioperativen Flüssigkeitsmanagement weder ein spezifisches Flüssigkeitsmanagement noch einen GDT-Algorithmus bevorzugt (57).

Die gewonnenen Erkenntnisse in dieser Studie sind rein retrospektiv, daher können sie den Kausalzusammenhang zwischen intraoperativem Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis nicht endgültig klären. Sie dienen vielmehr als Grundlage für die Hypothesenbildung und können zur Entwicklung zukünftiger prospektiver klinischer Studien beitragen. Im klinischen Alltag ist ein einfach anwendbarer Algorithmus für das Behandlungsteam empfehlenswert. Das Ziel einer notwendigen prospektiven Studie sollte daher sein, konkrete Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis zu ermitteln.

Dafür könnte das Studiendesign von Shin et al. (174) mit der Methodik der vorliegenden Arbeit kombiniert werden, um eine optimale Versuchsanordnung zu erstellen. Restriktives, liberales und zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement sollten in zukünftigen Studien prospektiv miteinander verglichen werden.

Der komplexe Zusammenhang zwischen Flüssigkeitsgabe und postoperativer Morbidität und Mortalität wurde von Shin et al. als U-Kurven-Modell beschrieben. Eine Euvolämie ist demnach am besten für den Patienten und sowohl Hypervolämie als auch Hypovolämie gehen mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis einher.

Insgesamt deutet die vorliegende Studie darauf hin, dass der gewählte Grenzwert von 10 ml/kg/h für die Unterscheidung zwischen restriktivem und liberalem Flüssigkeitsmanagement in der Nähe des Scheitelpunktes, als des optimalen Punktes

der U-Kurve, zu verorten ist. Er könnte daher als Richtwert für zukünftige Untersuchungen dienen. Die GDT sollte ebenfalls berücksichtigt werden, um einen umfassenderen Vergleich zwischen den verschiedenen Flüssigkeitsmanagementansätzen zu ermöglichen.

Zudem ist es weiterhin unklar, ob Kristalloide, Kolloide oder eine Mischung aus beiden Flüssigkeitslösungen am besten für das postoperative Ergebnis nach Leberresektionen sind.

In zukünftigen Untersuchungen sollte eine elektronische Anästhesiedokumentation als Datenquelle verwendet werden. Sowohl statische als auch dynamische kardiovaskuläre Parameter sollten zur Abschätzung des Volumenstatus miteinander verglichen werden. Die Validität der Parameter und deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis sollten untersucht werden.

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass ein niedriger ZVD bei leberchirurgischen Eingriffen vorteilhaft sein könnte. Daher sollte dieser statische Parameter trotz fehlender Empfehlung in der S3-Leitlinie zum intraoperativen Flüssigkeitsmanagement berücksichtigt werden. Generell sollte in einer Folgestudie zur besseren Vergleichbarkeit ein standardisiertes ERAS-Protokoll verwendet werden, um Verzerrungen durch Unterschiede im perioperativen Vorgehen zu minimieren.

Neben dem Flüssigkeitsmanagement haben sekundäre Risikofaktoren wie erhöhte Serumlaktatwerte, intraoperativer Blutverlust und eine lange Operationszeit ebenfalls Einfluss auf das postoperative Ergebnis. Ausschlusskriterien wie eine zu kurze Operationsdauer sollten noch streng festgelegt werden, um den Einfluss des Frontloading zu minimieren. Dadurch könnten potenzielle Verzerrungen in der Auswertung reduziert werden. Außerdem wäre es empfehlenswert, eine Kohorte zu bilden, in der die Flüssigkeitstherapie anhand der intraoperativ gemessenen Serumlaktatwerte angepasst wird.

Es wird empfohlen, den modifizierten Clavien-Dindo-Score zur Erfassung und Dokumentation von postoperativen Komplikationen in zukünftigen Studien zu verwenden. Dadurch kann die Vergleichbarkeit multizentrischer Untersuchungen und Metaanalysen verbessert werden. Da das Scoring-System im klinischen Alltag bereits vielfach Anwendung findet, können die von chirurgischer Seite dokumentierten Komplikationen unmittelbar statistisch ausgewertet werden.

Um Patienten mit mehreren Komplikationen besser vergleichen zu können, wird unter anderem der comprehensive complication index (CCI®) vorgeschlagen (175). Der CCI® fasst alle Komplikationen eines Patienten nach Clavien-Dindo zusammen und gewichtet sie nach Schweregrad mit einem Wert zwischen 0 (keine Komplikation) und 100 (Tod). Diese Einteilung basiert auf einer Bewertung der Komplikationen durch die behandelnden Ärzte und Patienten mittels visueller Analogskala (0-100). Auf diese Weise lassen sich auch Patienten mit mehreren aufgetretenen Komplikationen miteinander vergleichen. Ein zusätzlicher Informationsgewinn durch den CCI® im Vergleich zur reinen Komplikationserfassung mittels Clavien-Dindo-Score konnte durch die Entwickler nachgewiesen werden (176).

In der vorliegenden Studie wurden die postoperative Krankenhausverweildauer, die Länge des Aufenthalts auf Intensivstation sowie die Mortalität als sekundäre Endpunkte untersucht. In zukünftigen prospektiven Studien sollten diese berücksichtigt werden, um die bestmöglichen Grenzwerte für das Flüssigkeitsmanagement zu ermitteln und damit eine mögliche U-förmige Kurve in den Komplikationen besser zu verstehen. Zudem sind diese Ergebnis-Parameter von hoher ökonomischer Relevanz.

Anästhesiologisches Flüssigkeitsmanagement muss immer im chirurgisch-operativen Kontext betrachtet werden, insbesondere bei hämodynamisch relevanten Eingriffen an der Leber. Zukünftige Studien sollten daher auch das Ausmaß des operativen Eingriffs berücksichtigen. Hierzu zählen eine Differenzierung nach Anzahl der resezierten Segmente sowie nach zusätzlichen Maßnahmen an der Portalvene oder an den Gallengängen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein starres Flüssigkeitsmanagement in der Leberchirurgie nicht die Lösung auf die Frage der Flüssigkeitsstrategie darstellt. Intra- und perioperatives Flüssigkeitsmanagement sollten immer individuell auf den Patienten abgestimmt und bestmöglich innerhalb des Behandlungsteams kommuniziert werden. Einflussfaktoren wie die klinische Erfahrung des Anästhesisten, die Art der Operation, das Anästhesieverfahren, der präoperative Volumenstatus, die postoperative Überwachung, Komorbiditäten, das Geschlecht und das Alter müssen stets mit in die Überlegungen mit einbezogen werden (22, 94) und sollten daher auch in zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

7 Zusammenfassung

Intra- und perioperatives Flüssigkeitsmanagement stellen einen grundlegenden Bestandteil jeder Narkose dar. Allerdings existieren weiterhin Unklarheiten bezüglich der optimalen Vorgehensweise, was zu Unsicherheit unter den behandelnden Ärzten führt. Auch die vorhandene wissenschaftliche Literatur liefert derzeit widersprüchliche Handlungsempfehlungen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss eines liberalen gegenüber eines restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsmanagements auf das postoperative Ergebnis von 710 Patienten nach Leberresektionen retrospektiv zu untersuchen.

Zur Bewertung postoperativer Komplikationen wurde der in der Chirurgie weit verbreitete und bewährte Clavien-Dindo-Score herangezogen. Darüber hinaus wurde der Einfluss auf die postoperative Verweildauer im Krankenhaus und gegebenenfalls auf der Intensivstation untersucht. Sekundär wurden explorativ Zusammenhänge zwischen typischen volumenassoziierten Risikofaktoren, Hypotonie, Laktat, Transfusionspflichtigkeit und Operationsdauer, und dem postoperativen Ergebnis untersucht.

In dieser Studie konnte keine Assoziation zwischen einem liberalen oder einem restriktiven intraoperativen Flüssigkeitsmanagement bei Leberresektionen und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo festgestellt werden. Die postoperative Krankenhausverweildauer, die Länge der intensivmedizinischen Behandlung und die Mortalität waren in der Regressionsanalyse jedoch günstig mit einem liberalen Flüssigkeitsmanagement assoziiert. Die Operationsdauer und erhöhte Laktatwerte erwiesen sich als statistisch signifikante prädiktive Parameter für postoperative Komplikationen.

Unklar ist nach wie vor, wie das optimale Flüssigkeitsmanagement genau zu definieren ist. Beispielsweise entspricht die Definition eines liberalen Flüssigkeitsmanagements in der vorliegenden Studie häufig einem restriktiven Vorgehen in der Literatur, während das restriktive Flüssigkeitsmanagement einem sehr restriktiven Flüssigkeitsmanagement in der Literatur entspricht.

Die große Variabilität im Flüssigkeitsmanagement während leberchirurgischer Eingriffe ist multifaktoriell bedingt und hängt von patientenindividuellen, chirurgischen und anästhesiologischen Besonderheiten ab. Aufgrund dieser mannigfaltigen Einflüsse wird es mit großer Wahrscheinlichkeit schwierig bleiben, einen exakten Schwellenwert für das Flüssigkeitsmanagement zu ermitteln.

Diese Arbeit liefert wichtige Erkenntnisse über die komplexe Beziehung zwischen optimalem Flüssigkeitsmanagement und postoperativem Ergebnis in der Leberchirurgie. Dennoch sollten auch in Zukunft geeignete Messparameter identifiziert und evaluiert werden, um das intraoperative Flüssigkeitsmanagement weiter zu optimieren. Die Ergebnisse legen in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage nahe, dass weiterhin prospektive, randomisierte klinische Studien erforderlich sind, um eine geeignetere Entscheidungsgrundlage mit klaren Handlungsempfehlungen für das Flüssigkeitsmanagement bei Leberresektionen zu erarbeiten. Die vorliegende Arbeit hat dafür wertvolle methodische Vorarbeit geleistet.

8 Literaturverzeichnis

1. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(3):331-40.
2. Wuethrich PY, Burkhard FC. New perioperative fluid and pharmacologic management protocol results in reduced blood loss, faster return of bowel function, and overall recovery. *Curr Urol Rep*. 2015;16(4):17.
3. Kulemann B, Fritz M, Glatz T, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, et al. Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amounts of intra- and postoperative fluid therapy: A single center retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;16:23-9.
4. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest*. 1999;115(5):1371-7.
5. Lilot M, Ehrenfeld JM, Lee C, Harrington B, Cannesson M, Rinehart J. Variability in practice and factors predictive of total crystalloid administration during abdominal surgery: retrospective two-centre analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114(5):767-76.
6. Al-Ghamdi AA. Intraoperative fluid management: Past and future, where is the evidence? *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):311-7.
7. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg*. 2005;101(2):601-5.
8. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9320):1812-8.
9. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-74.
10. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134(1):172-8.
11. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004;32(3):691-9.
12. Melloul E, Hubner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(10):2425-40.
13. Andrianello S, Marchegiani G, Bannone E, Masini G, Malleo G, Montemezzi GL, et al. Clinical Implications of Intraoperative Fluid Therapy in Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(12):2072-9.
14. Eng OS, Arlow RL, Moore D, Chen C, Langenfeld JE, August DA, et al. Fluid administration and morbidity in transhiatal esophagectomy. *J Surg Res*. 2016;200(1):91-7.
15. Lavu H, Sell NM, Carter TI, Winter JM, Maguire DP, Gratch DM, et al. The HYSLAR trial: a prospective randomized controlled trial of the use of a restrictive fluid regimen with 3% hypertonic saline versus lactated Ringers in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2014;260(3):445-53; discussion 53-5.
16. Boland MR, Reynolds I, McCawley N, Galvin E, El-Masry S, Deasy J, et al. Liberal perioperative fluid administration is an independent risk factor for morbidity and is associated with longer hospital stay after rectal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):113-6.
17. Weinberg L, Ianno D, Churilov L, McGuigan S, Mackley L, Banting J, et al. Goal directed fluid therapy for major liver resection: A multicentre randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;45:45-53.

18. Lekerika N, Gutierrez Rico RM, Arco Vazquez J, Prieto Molano L, Arana-Arri E, Martinez Indart L, et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing orthotopic liver transplantation: effects on intraoperative blood transfusion and postoperative complications. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3087-91.
19. Carrier FM, Chassé M, Sylvestre MP, Girard M, Legendre-Courville L, Massicotte L, et al. Effects of Intraoperative Fluid Balance During Liver Transplantation on Postoperative Acute Kidney Injury: An Observational Cohort Study. *Transplantation.* 2020;104(7):1419-28.
20. Vasavada B, Patel H. Postoperative morbidity after liver resection- A Systemic review, meta-analysis, and metaregression of factors affecting them. *medRxiv.* 2021:2021.04.06.21254984.
21. Vasavada B, Patel H. Recent trends in postoperative mortality after liver resection- A systemic review and metanalysis of studies published in last 5 years and metaregression of various factors affecting 90 days mortality. *medRxiv.* 2021:2021.03.26.21254407.
22. von der Forst M, Weiterer S, Dietrich M, Loos M, Lichtenstern C, Weigand MA, et al. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement bei großen viszeralchirurgischen Eingriffen. *Der Anaesthesist.* 2021;70(2):127-43.
23. Striebel H. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin.* Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
24. Tucker H. *Blood work: A tale of medicine and murder in the scientific revolution:* WW Norton & Company; 2011.
25. Kampmeier T, Rehberg S, Ertmer C. Evolution of fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(3):207-16.
26. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):193-212.
27. Campbell-Falck D, Thomas T, Falck TM, Tutuo N, Clem K. The intravenous use of coconut water. *Am J Emerg Med.* 2000;18(1):108-11.
28. (BfArM) BfAuM. Hydroxyethylstärke (HES): Empfehlung des PRAC. [Pressemitteilung]. Zitiert am 18.11.2020. URL: <https://archive.vn/20130701063319/http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2013/RI-hes2.html>. 2013.
29. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee EMA. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl starch. [Pressemitteilung] Zitiert am 17.11.2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-marketing-authorisations-infusion-solutions-containing-hydroxyethyl>. 2013.
30. Hulde NSMRM. Volumenersatzlösungen. [Internet] Zuletzt aktualisiert 2020. Aufgerufen am 02.12.2020. URL: www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/volumenersatzloesungen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_26&searchTerm=kristalloide#Sec5: Springer Medizin; 2020.
31. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Critical Care.* 2012;16(3):R86.
32. Hulde N, Schwarz M, Rehm M. *Volumenersatzlösungen.* Springer Medizin Verlag GmbH Berlin; 2016. p. 1-31.
33. László I, Demeter G, Öveges N, Érces D, Kaszaki J, Tánczos K, et al. Volume-replacement ratio for crystalloids and colloids during bleeding and resuscitation: an animal experiment. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2017;5(1):52.
34. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. State of the art in fluid and volume therapy. *Der Anaesthesist.* 2019;68(1):1-14.
35. Jacob M, Chappell D, Rehm M. *Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement.* 2016. p. 1-13.
36. Laubenthal H. [BSE and heparin and gelatin preparations]. *Anaesthesist.* 1997;46(3):253-4.

37. Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L, et al. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth.* 1998;80(2):204-7.
38. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):Cd007594.
39. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020: Bundesärztekammer; 2020 [Available from: <https://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapietransfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>].
40. AMBOSS. Transfusionen. [Internet]. Aufgerufen am 11.12.2020. URL: <https://next.amboss.com/de/article/2M0TLg#Z767b4dd8f6cd3a3391eff37ac8f88833>. Berlin: AMBOSS GmbH; 2020.
41. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1289-95.
42. Aramaki O, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Ohkubo T, Midorikawa Y, et al. Decreased blood loss reduces postoperative complications in resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(8):585-91.
43. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1992;216(4):493-504; discussion -5.
44. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):159-71.
45. Online P. Hypovolämie [Internet]. Zitiert am 09.12.2020. URL: <https://www.psychyrembel.de/Hypovolämie/K0AG8>: Walter de Gruyter GmbH; 2020.
46. Kreimeier U. Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care.* 2000;4 Suppl 2:S3-7.
47. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):20-32.
48. Vaara ST, Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(5):440-6.
49. JH B. Die Anästhesiologie. Hypovolämie und traumatische Kreislaufinsuffizienz [Internet] Aufgerufen am 09.12.2020. URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/hypovolaemie-und-traumatische-kreislaufinsuffizienz?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_132: Springer Medizin Verlag GmbH Berlin; 2020.
50. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space'--fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):145-57.
51. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
52. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002;89(4):622-32.
53. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1928-48.
54. 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(1):57-62.
55. Renner J, Cavus E, Meybohm P, Gruenewald M, Steinfath M, Scholz J, et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(3):374-80.
56. Magder S. Fluid status and fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(4):289-96.

57. Intensivmedizin DGfAu. Intravasale Volumetherapie beim Erwachsenen. AWMF-Leitlinien-Registernummer 001-020. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale-Volumetherapie-Erwachsene_2020-10.pdf. 2020.
58. Saugel B, Kirsche SV, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Schmid RM, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care*. 2013;28(4):537 e1-9.
59. Janisch T; Marg GMP. Perioperatives Volumenmanagement - Genauestes Abwägen. [Internet] Aufgerufen am 16.12.2020. URL: <https://www.bbraun.de/de/magazin/perioperatives-volumenmanagement0.html>: B. Braun Melsungen AG; 2017.
60. M SRLFH. Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. XXII, 979 p.
61. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
62. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(3):290-5.
63. Nixon JV, Murray RG, Leonard PD, Mitchell JH, Blomqvist CG. Effect of large variations in preload on left ventricular performance characteristics in normal subjects. *Circulation*. 1982;65(4):698-703.
64. Cherpanath TG, Aarts LP, Groeneveld JA, Geerts BF. Defining fluid responsiveness: a guide to patient-tailored volume titration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):745-54.
65. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M, et al. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med*. 2009;37(2):650-8.
66. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
67. Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJ, de Keijzer A, van der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):395-401.
68. Sessler DI, Khanna AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):811-22.
69. Vernooij LM, van Klei WA, Machina M, Pasma W, Beattie WS, Peelen LM. Different methods of modelling intraoperative hypotension and their association with postoperative complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):1080-9.
70. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017;126(1):47-65.
71. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-45.
72. Bijker JB, Gelb AW. Review article: the role of hypotension in perioperative stroke. *Can J Anaesth*. 2013;60(2):159-67.
73. Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, van Diepen S, Weinberger J, Bourke M, et al. Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(3):440-7.
74. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706-21.

75. Hedman KF, Mann CL, Spulecki C, Castner J. Low-Dose Vasopressin and Analogues to Treat Intraoperative Refractory Hypotension in Patients Prescribed Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Undergoing General Anesthesia: A Systematic Review. *AANA J*. 2016;84(6):413-9.
76. Toubekis E FA, Erb J, et al. . Monitoring of perioperative fluid management in children. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 2007;42:644-54.
77. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS, Hofmann-Kiefer K. [State of the art in fluid and volume therapy : A user-friendly staged concept]. *Anaesthesist*. 2017;66(3):153-67.
78. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg*. 1961;154:803-10.
79. Chappell D, Heindl B, Jacob M, Annecke T, Chen C, Rehm M, et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2011;115(3):483-91.
80. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Peter K, Rehm M. [Determinants of insensible fluid loss. Perspiration, protein shift and endothelial glycocalyx]. *Anaesthesist*. 2007;56(8):747-58, 60-4.
81. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012;109(1):69-79.
82. Moore F. *Metabolic care of the surgical patient*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1959.
83. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997;78(2):201-19.
84. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA*. 1991;266(4):548-54.
85. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*. 1994;271(3):226-33.
86. Aditjaningsih D, George YW. Guiding principles of fluid and volume therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(3):249-60.
87. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996;14(2):218-25.
88. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care*. 2011;15(2):214.
89. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med*. 1982;10(6):398-403.
90. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;315(7113):909-12.
91. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(4):820-6.
92. Rollins KE, Mathias NC, Lobo DN. Meta-analysis of goal-directed fluid therapy using transoesophageal Doppler monitoring in patients undergoing elective colorectal surgery. *BJS Open*. 2019;3(5):606-16.
93. Weinberg L, Faulkner M, Tan CO, Liu DH, Tay S, Nikfarjam M, et al. Fluid prescription practices of anesthesiologists managing patients undergoing elective colonoscopy: an observational study. *BMC Res Notes*. 2014;7:356.
94. Yoshino O, Perini MV, Christophi C, Weinberg L. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(5):458-69.

95. Niescery J, Huhmann N, Dasch B, Bullmann V, Weber TP, Bellgardt M, et al. Effects of liberal vs. conventional volume regimen on pulmonary function in posterior scoliosis surgery. *Middle East J Anaesthesiol.* 2013;22(2):165-71.
96. Mandee S, Butmangkun W, Aroonpruksakul N, Tantemsapya N, von Bormann B, Suraseranivongse S. Effects of a restrictive fluid regimen in pediatric patients undergoing major abdominal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):530-7.
97. Karaman Ilic M, Madzarac G, Kogler J, Stancic-Rokotov D, Hodoba N. Intraoperative volume restriction in esophageal cancer surgery: an exploratory randomized clinical trial. *Croat Med J.* 2015;56(3):290-6.
98. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238(5):641-8.
99. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, et al. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann Surg.* 2004;240(5):892-9.
100. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(1):25-32.
101. Silva JM, Jr., de Oliveira AM, Nogueira FA, Vianna PM, Pereira Filho MC, Dias LF, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care.* 2013;17(6):R288.
102. Straub BD, Aslani A, Enohumah K, Rahore R, Conrick-Martin I, Kumar D, et al. Evaluation of the effect of intra-operative intravenous fluid on post-operative pain and pulmonary function: a randomized trial comparing 10 and 30 ml kg(-1) of crystalloid. *Ir J Med Sci.* 2014;183(4):549-56.
103. Schol PB, Terink IM, Lance MD, Scheepers HC. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016;35:26-39.
104. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, Touihri K, Stany I, Barvais L, et al. Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology.* 2018;128(1):55-66.
105. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-28.
106. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254(6):907-13.
107. Veen MR, Lardenoye JW, Kastelein GW, Breslau PJ. Recording and classification of complications in a surgical practice. *Eur J Surg.* 1999;165(5):421-4; discussion 5.
108. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111(5):518-26.
109. Sokol DK, Wilson J. What is a surgical complication? *World J Surg.* 2008;32(6):942-4, selbst übersetzt aus dem Englischen.
110. Clavien PA, Camargo CA, Jr., Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg.* 1994;220(2):109-20.
111. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
112. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.

113. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today*. 2016;46(6):668-85.
114. Dindo DCPADN. The Clavien-Dindo Classification [Internet]. Aufgerufen am 21.12.2021. URL: <https://www.assessurgery.com/clavien-dindo-classification/>: Assess Surgery GmbH; 2019.
115. Reith HB. Historisches zum Lebertrauma. *Visceral Medicine*. 1995;11(suppl 1)(Suppl. 1):11-7.
116. (Destatis) SB. Fallpauschalbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) 2018. [Internet] Zuletzt aktualisiert: 18.09.2019. Aufgefrugen am 30.11.2020. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.pdf?__blob=publicationFile. 2019.
117. Liver cancer, number of new cases 2018. [Internet]. Zitiert am 30.11.2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>. : WHO; 2018.
118. Spangenberg HCT, Robert; Blum, Hubert E. Der Leberrundherd. *Deutsches Ärzteblatt CME Kompakt*. 2007, aktualisiert 2009.
119. Curley SAGES. Open hepatic resection techniques. [Internet]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/open-hepatic-resection-techniques#H93284019>. In: Ashley SWCW, editor. Uptodate, Waltham, MA, Aufgerufen am 21.12.2021: UpToDate; 2021.
120. Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie*. 2012(Thieme):478-83.
121. Howdieshell TR, Wood M, Swayne MC, Duvall RC, Mooney SC, Stark N. Effects of intraluminal and extracorporeal inferior vena caval bypass on canine hemodynamics. *Critical Care Medicine*. 1996;24(4):631-4.
122. Sucher R, Seehofer D, Pratschke J. Management intra- und postoperativer Blutungen in der Leberchirurgie. *Der Chirurg*. 2015;86(2):114-20.
123. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol*. 1991;78(5 Pt 2):956-8.
124. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg*. 2011;146(3):348-56.
125. Kneuert PJ, Pitt HA, Bilimoria KY, Smiley JP, Cohen ME, Ko CY, et al. Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(9):1727-35.
126. Hoffmann K, Hinz U, Stravodimos C, Knoblich T, Schön MR, Büchler MW, et al. Risk assessment for liver resection. *Surgery*. 2018;164(5):998-1005.
127. Filmann N, Walter D, Schadde E, Bruns C, Keck T, Lang H, et al. Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg*. 2019;106(11):1523-9.
128. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983-91.
129. Curley SAGES. Overview of hepatic resection [Internet]. Aufgerufen am 28.11.2020. URL: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hepatic-resection?topicRef=88319&source=see_link#H93291889. In: W. ASWC, editor. Uptodate: Uptodate, Waltham, MA; 2020.
130. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249(1):124-8.
131. Hyder O, Pulitano C, Firoozmand A, Dodson R, Wolfgang CL, Choti MA, et al. A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2013;216(6):1049-56.

132. Jones C, Kelliher L, Dickinson M, Riga A, Worthington T, Scott MJ, et al. Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *Br J Surg*. 2013;100(8):1015-24.
133. RD M. Miller's anesthesia. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
134. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg*. 1998;187(6):620-5.
135. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(2):119-29.
136. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg*. 2013;117(2):412-21.
137. He B, Xu B, Xu X, Li L, Ren R, Chen Z, et al. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2015;19:92.
138. Hand WR, Whiteley JR, Epperson TI, Tam L, Crego H, Wolf B, et al. Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation: a single-center retrospective review. *Anesth Analg*. 2015;120(3):619-26.
139. Committee ASoAHoDE. ASA Physical Status Classification System [Internet] Letzte Aktualisierung: 23.10.2019. Zitiert am 16.11.20. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system2019>.
140. Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965;26(6):756-63.
141. Europe WROf. Body mass index - BMI. [Internet] Zitiert am 16.11.2020. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi2020>.
142. Adesanya A, Rosero E, Timaran C, Clagett P, Johnston WE. Intraoperative fluid restriction predicts improved outcomes in major vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(6):531-6.
143. Onwochei DN, Fabes J, Walker D, Kumar G, Moonesinghe SR. Critical care after major surgery: a systematic review of risk factors for unplanned admission. *Anaesthesia*. 2020;75(S1):e62-e74.
144. Mainz U. <https://www.unimedizin-mainz.de/avtc/startseite/aktuelles/pressemitteilungen-und-tv-beitraege/newsdetails/article/deutschlandweit-erstes-exzellenzzentrum-der-dgav-fuer-leberchirurgie-an-der-universitaetsmedizin-mainz.html>: Universitätsmedizin Mainz; 2021 [
145. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74.
146. Wiggins MG, Starkie T, Shahtahmasebi G, Woolley T, Birt D, Erasmus P, et al. Serum arterial lactate concentration predicts mortality and organ dysfunction following liver resection. *Perioper Med (Lond)*. 2013;2(1):21.
147. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642-7.
148. Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1935-40.

149. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):194-9.
150. Behem CR, Gräßler MF, Trepte CJC. Der zentrale Venendruck in der Leberchirurgie. *Der Anaesthesist.* 2018;67(10):780-9.
151. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(2):88-105.
152. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg.* 2009;250(2):177-86.
153. Kabon B, Akca O, Taguchi A, Nagele A, Jebadurai R, Arkilic CF, et al. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1546-53.
154. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study†. *British Journal of Anaesthesia.* 2007;99(4):500-8.
155. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N, Zurich Fast Track Study G. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology.* 2009;136(3):842-7.
156. Kim Y, Ejaz A, Gani F, Wasey JO, Xu L, Frank SM, et al. Crystalloid administration among patients undergoing liver surgery: Defining patient- and provider-level variation. *Surgery.* 2016;159(2):389-98.
157. Chikamoto A, Beppu T, Masuda T, Otao R, Okabe H, Hayashi H, et al. Amount of operative blood loss affects the long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(116):1213-6.
158. Liang YX, Guo HH, Deng JY, Wang BG, Ding XW, Wang XN, et al. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(33):5542-50.
159. Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, et al. Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Res.* 2016;202(2):473-80.
160. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth.* 2006;97(6):755-7.
161. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care.* 2011;15(5):R226.
162. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen MG. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Annals of Surgery.* 2016;263(3):502-10.
163. Shim JS, Noh TI, Ku JH, Lee S, Kwon TG, Kim TH, et al. Effect of intraoperative fluid volume on postoperative ileus after robot-assisted radical cystectomy. *Sci Rep.* 2021;11(1):10522.
164. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):843-51.
165. Velickovic J, Palibrk I, Milicic B, Velickovic D, Jovanovic B, Rakic G, et al. The association of early postoperative lactate levels with morbidity after elective major abdominal surgery. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19(1):72-80.
166. Wenkui Y, Ning L, Jianfeng G, Weiqin L, Shaoqiu T, Zhihui T, et al. Restricted perioperative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. *Surgery.* 2010;147(4):542-52.
167. Meidert A. [Under pressure-Avoid hypotension]. *Anaesthesist.* 2020;69(9):609-10.

168. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(2):307-19.
169. Klohr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(8):909-21.
170. Mungroop TH, Geerts BF, Veelo DP, Pawlik TM, Bonnet A, Lesurtel M, et al. Fluid and pain management in liver surgery (MILESTONE): A worldwide study among surgeons and anesthesiologists. *Surgery*. 2019;165(2):337-44.
171. Wijesundera DN, Austin PC, Beattie WS, Hux JE, Laupacis A. Variation in the practice of preoperative medical consultation for major elective noncardiac surgery: a population-based study. *Anesthesiology*. 2012;116(1):25-34.
172. Benes J, Haidingerova L, Pouska J, Stepanik J, Stenglova A, Zatloukal J, et al. Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:148.
173. Weinberg L, Banting J, Churilov L, McLeod RL, Fernandes K, Chao I, et al. The effect of a surgery-specific cardiac output-guided haemodynamic algorithm on outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy in a high-volume centre: a retrospective comparative study. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(5):569-80.
174. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg*. 2018;267(6):1084-92.
175. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258(1):1-7.
176. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, Slankamenac K, Mehra T, Graf R, et al. The Comprehensive Complication Index (CCI(R)): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". *Ann Surg*. 2017;265(6):1045-50.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] und [REDACTED] für die engagierte Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Für die zahlreichen Besprechungen, Durchsichten und Anregungen in den letzten Jahren bin ich sehr dankbar. Ohne Ihre Expertise, Ihre präzise Kritik und Ihre konstruktiven Diskussionen wäre die Fertigstellung meiner Forschungsarbeit nicht möglich gewesen. Zudem danke ich [REDACTED] für die hilfsbereite wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Darüber hinaus möchte ich [REDACTED] meinen Dank aussprechen. Ihre statistische Expertise und Ihre Fähigkeit, komplexe Daten zu analysieren und zu interpretieren, waren von größtem Wert für diese Arbeit.

Abschließend möchte ich mich herzlich bei meiner ganzen Familie, insbesondere aber meinen Großeltern, bedanken. Ihr alle habt mich während meiner bisherigen akademischen Reise unterstützt und ermutigt, mir die Kraft gegeben, meine Ziele zu erreichen.

Diese Doktorarbeit ist ein symbolischer Meilenstein in meinem Leben, und ich bin stolz, sie Euch, meine lieben Großeltern, zu widmen. Euer Einfluss auf mich ist kaum zu ermessen, und ich hoffe, dass ich Euch durch meine Leistung stolz machen kann. Die bedingungslose Liebe zu euern Enkeln hat mir schon von klein auf gezeigt, was man mit Freude am Wissen im Leben erreichen kann.