

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

Einfluss der intraoperativen und direkt postoperativen Flüssigkeitszufuhr
auf die postoperativen Komplikationen nach Ösophaguschirurgie

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

Vorgelegt von

Jörgen Scheerer
aus Siegen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Serge Christian Friedrich Thal

2. Gutachter: - siehe Druckversion -

Tag der Promotion: 28. April 2025

Für [REDACTED] die mir täglich zeigen, was wichtig im Leben ist.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Diagrammverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
2 Grundlagen und Literaturdiskussion	1
2.1 Grundlagen des Flüssigkeitshaushalts	1
2.1.1 Flüssigkeitskompartimente	2
2.1.2 Kompartiment des dritten Raums	3
2.1.3 Physiologische Regulation des Flüssigkeitshaushalts	3
2.1.4 Flüssigkeitssubstitution	4
2.2 Perioperative Messgrößen des Volumenstatus und der Hämodynamik	8
2.2.1 Invasive Messmethoden	9
2.2.2 Nichtinvasive Messmethoden	9
2.3 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement	10
2.4 Grundlagen der Ösophaguschirurgie	11
2.4.1 Anatomie	11
2.4.2 Maligne Tumoren des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und der Kardia	11
2.4.3 Klassifikation und Einteilung	12
2.4.4 Allgemeine Prinzipien der Therapie des Ösophagus – und EGJ Karzinoms	12
2.4.5 Chirurgische Therapie der Ösophaguskarzinome	12
2.5 Komplikationen nach Ösophaguschirurgie	14
2.6 Komplikationserfassung / Clavien-Dindo-Score	16
3 Material und Methodik	18
3.1 Ethikantrag	18
3.2 Datenerhebung	18
3.2.1 Erhebung der Medikamente und Flüssigkeitsparameter	19
3.2.2 Erhebung und Berechnung der postoperativen Einfuhr	21
3.2.3 Erhebung der Laborparameter	21
3.3 Festlegung der Zeiten	21
3.4 Erfassung der postoperativen Komplikationen	22
3.4.1 Erhebung durch die Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (AVTC)	22
3.4.2 Erfassung des Clavien-Dindo-Scores	22
3.5 Statistische Auswertung	23
4 Ergebnisse.....	25

4.1	Patientenkollektiv	25
4.2	Epidemiologische Daten	25
4.3	Vorerkrankungen	27
4.4	Tumorart und Operationsmethode	27
4.5	Chronologische Daten	28
4.6	Flüssigkeitsbilanz	29
4.7	Perioperativer Laborparameter	33
4.7.1	Verlauf des Hämoglobinwerts	33
4.8	Komplikationen	33
4.8.1	Komplikationen gemäß modifiziertem Erfassungsbogen der AVTC	34
4.9	Zusammenhangsanalyse von Komplikationen und Flüssigkeitsgabe	35
4.9.1	Testung auf Normalverteilung	35
4.9.2	Zusammenhangsanalyse mit einer beliebigen Komplikation	37
4.9.3	Zusammenhangsanalyse mit spezifischen Komplikationen	47
4.9.4	Zusammenhangsanalyse des Ausprägungsgrades der Komplikationen	52
5	Diskussion	53
5.1	Diskussion zur deskriptiven Statistik	53
5.1.1	Betrachtung der allgemeinen deskriptiven Statistik	53
5.1.2	Einordnung der intraoperativen Flüssigkeitsmengen	53
5.1.3	Einordnung der auftretenden Komplikationen	54
5.2	Diskussion der Hauptergebnisse	54
5.3	Diskussion des Einflusses der Kovariaten auf die Komplikationen	59
5.4	Diskussion über den Einfluss der Flüssigkeitsgabe auf spezifische Komplikationen	61
5.5	Diskussion über die Bezugsgrößen der verabreichten Flüssigkeitsmengen	63
5.6	Ausblick und klinische Bedeutung	65
6	Limitation der Studie	66
7	Zusammenfassung	67
8	Danksagung	68
9	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	69
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

A

ADH	Anti Diuretisches Hormon
AEG	Adenokarzinom des gast-roösophagealen Übergangs
AjBW	adjustiertes Körpergewicht / adjusted Bodyweight
ANH	akute normovoläme Hämodilution
ANH#	angestrebt, Normovolämie wurde jedoch nicht erreicht
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AVTC	Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie

B

BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index

C

CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch-Obstruktive-Pulmonale-Erkrankung

E

ECCG	Esophageal Complications Consensus Group
EGJ	esophagogastric junction / Ösophagogastraler Übergang
EK	Erythrozytenkonzentrat, Erythrozytenkonzentrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESL	Endothelial Surface Layer
EXP(B)	Exponentialwert des Koeffizienten B

F

FFP	Fresh Frozen Plasma
-----	---------------------

H

HES	Hydroxyethylstärke
HZV	Herzzeitvolumen

I

IBW	ideales Körpergewicht
IDDM	Insulinpflichtiger-Diabetes-Mellitus

K

KfA	Klinik für Anästhesiologie Universitätsmedizin Mainz
-----	--

KIS	Krankenhausinformationssystem
KÖF	Körperoberfläche

M

MIE	Minimal invasiv esophagektomie / Minimalinvasive Ösophagusresektion
-----	---

N

NaCl	Natriumchlorid
NIDDM	nicht-insulinpflichtiger Diabetes Mellitus

P

PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
Picco	Pulse Contour Cardiac Output
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen

R

RAMIE	robotic assisted MIE, Robotic assisted Minimal invasiv esophagektomie / Robotisch Assistierte Minimalinvasive Ösophagusresektion
RBW	reales Körpergewicht

T

TEE	Transesophageal Echocardiography
TH	therapeutische Infusion nach Abfall des Blutvolumens
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNM	Tumor Nodus Metastasen

U

UICC	Union internationale contre le cancer
UM	Univeritätsmedizin Mainz

V

VEL	Vollelektrolytlösung
VL	volume loading

Z

ZR1	Zeitraum 1, 24 h (6-6 Uhr) Operationstag
ZR2	Zeitraum 2, streng perioperative Phase
ZR3	Zeitraum 3, direkt postoperative Phase
ZVD	Zentraler Venendruck

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Verteilung der Flüssigkeit innerhalb der Kompartimente, modifiziert nach Schwab et al. (3)	2
Abb. 2 - Aufteilung Extrazellarraum, modifiziert nach Schwab et al.(3)	2
Abb. 3 - "Altersspezifische Neuerkrankungsrate", modifiziert nach Luttmann et al. (59)	11
Abb. 4 - Schematische Darstellung der TNM-Klassifikation des Ösophagus und EGJ (7. Edition) (63)	12
Abb. 5 - Therapiealgorithmus des Adenokarzinoms des Ösophagus, modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie (65)	13
Abb. 6 - Therapiealgorithmus des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie (65)	14
Abb. 7 - Komplikationen Basis Plattform, modifiziert nach Low et al (72)	15
Abb. 8 - Narkoseprotokoll KfA, Version 2010	19
Abb. 9 - Komplikationserfassungsbogen AVTC der UM	22
Abb. 10 - Patientenkollektiv	25

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 - Geschlechterverteilung	25
Diagramm 2 - Anthropometrische Daten	26
Diagramm 3 - Verteilung der ASA Klassen	26
Diagramm 4 - Tumorart	28
Diagramm 5 - Operationsmethode	28
Diagramm 6 - Chronologische Parameter	29
Diagramm 7 - Flüssigkeitsgabe Realgewicht ZR1, ZR2, ZR2	30
Diagramm 8 - Flüssigkeitsgabe Idealgewicht ZR1, ZR2, ZR3	31
Diagramm 9 - Flüssigkeitsgabe adjustiertes Körpergewicht ZR1, ZR2, ZR3	31
Diagramm 10 - Flüssigkeitsgabe Körperoberfläche ZR1, ZR2, ZR3	32
Diagramm 11 - Darstellung Hämoglobinwerte (g/dl)	33
Diagramm 12 - Gesamtkomplikationen aufgeschlüsselt nach Organsystem	34
Diagramm 13 - Verteilung der schwersten Komplikation nach Organsystem	34
Diagramm 14 - Normalverteilungskurve Histogramm ZR1 ZR2 ZR3 Idealgewicht	36
Diagramm 15 - Q-Q-Diagramme Einfuhr ZR1 ZR2 ZR3 Idealgewicht	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Direkt gemessene Volumeneffekte (DLBV-Methode) (19)	4
Tabelle 2 - Übersicht „Vollelektrolytlösungen ohne Kohlenhydrate mit/ohne verstoffwechselbare Anionen.“ (19).....	5
Tabelle 3 - „Grundbestandteile von Kolloidpräparaten" (21)	6
Tabelle 4 - Nichtinvasive Messmethoden der Hämodynamik, modifiziert nach Pestel et al. (43).....	10
Tabelle 5 - Siewert Klassifikation (64)	12
Tabelle 6 - Übersicht Komplikationen, modifiziert nach Kuppusamy et al. (73).....	16
Tabelle 7 - Klassifikation chirurgischer Komplikationen, modifiziert nach Dindo et al (74)	17
Tabelle 8 - Erfasste Vorerkrankungen.....	18
Tabelle 9 - Erhobene Parameter	19
Tabelle 10 - Erfasste Flüssigkeitszufuhr	20
Tabelle 11 - Laborparameter	21
Tabelle 12 - Zeitpunkte Labor	21
Tabelle 13 - Test zur Modelgüte	23
Tabelle 14 - Kovariaten für logistische Regression	24
Tabelle 15 - Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen	27
Tabelle 16 - Anzahl Vorerkrankungen.....	27
Tabelle 17 - chronologische Parameter.....	29
Tabelle 18 - Hämoglobinwerte perioperativ (in g/dl).....	33
Tabelle 19 - Übersicht Komplikationen nach AVTC Komplikationserfassungsbogen	35
Tabelle 20 - Kolmogorov-Smirnov Test (mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) auf Normalverteilung (ZR2)	36
Tabelle 21 - Kolmogorov-Smirnov (a) Test auf Normalverteilung für ZR1 Idealgewicht und Körperoberfläche	36
Tabelle 22 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation Einfuhr ZR1	38
Tabelle 23 - Logistische Regression: Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow Einfuhr ZR1.....	39
Tabelle 24 - Logistische Regression: Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle Einfuhr ZR1	40
Tabelle 25 - Logistische Regression: Regressionskoeffizient / ODDs Ratio (Auszug) Einfuhr ZR1	41
Tabelle 26 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation ZR2	42
Tabelle 27 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation mittels Bootstrapping Flüssigkeitszufuhr ZR3.....	43
Tabelle 28 - Logistische Regression: Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow ZR3 (Postoperativ)	44
Tabelle 29 - Logistische Regression: Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle ZR3 (Postoperativ).....	45
Tabelle 30 - Logistische Regression: Regressionskoeffizient / Odds Ratio (Auszug) ZR3 (Postoperativ)	46
Tabelle 31 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow ZR1	47
Tabelle 32 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle ZR1.....	48
Tabelle 33 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen ZR1	49

Tabelle 34 - Logistische Regression: spezifischen Komplikationen, Omnibus und Hosmer-Lemeshow-Test ZR2	50
Tabelle 35 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow ZR3	50
Tabelle 36 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle ZR3	51
Tabelle 37 - Logistische Regressionen: Odds Ratio der spezifischen Komplikationen ZR3	52

1 Einleitung

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis machts, daß ein Ding kein Gift sei“ (1) ist eines der bekanntesten Zitate der Medizin. In den vergangenen Jahrzehnten hat die Medizin gelernt beziehungsweise lernen müssen, dass eben auch vermeintlich undifferenziert verabreichte Medikamente in Form von Infusionslösungen ein solches Gift im Sinne von Paracelsus darstellen können. Entsprechend ergibt sich bereits aus diesem fast 500 Jahre alten Zitat eine Frage: Was ist die richtige Dosis und wie können wir diese bestimmen?

In den letzten Jahren bildeten sich in der Anästhesie zwei Lager – zwischen denjenigen, die ein liberales Volumenmanagement und denjenigen, die ein restriktiveres Volumenmanagement bevorzugen, so dass sich die Notwendigkeit der wissenschaftlichen Aufarbeitung des Volumenmanagements ergab. Die vorliegende Arbeit ist Teil dieser Aufarbeitung, denn trotz zunehmender Anzahl an Publikationen sind weiterhin große Anteile der Flüssigkeitstherapie nicht evidenzbasiert.

Die Ösophaguschirurgie stellt innerhalb der Viszeralchirurgie ein hochkomplexes Teilgebiet dar. Insbesondere die Ösophagus- und Magen(teil)resektion mit der Gefahr für multiple und lebensbedrohliche peri- sowie postoperative Komplikationen, ist für das Operations- und Anästhesieteam eine besondere Herausforderung. Die Frage, ob ein fehlerhaftes oder unangepasstes Volumenmanagement das Auftreten von Komplikationen begünstigen oder eventuell herbeiführen kann, wird zunehmend intensiv diskutiert, konnte aber bisher nicht abschließend geklärt werden.

Daraus ergab sich die primäre Fragestellung dieser Dissertationsschrift: Beeinflusst eine vermehrte intra- und postoperative Zufuhr an Flüssigkeit das Auftreten von postoperativen Komplikationen? Ist eventuell sogar ein linearer Zusammenhang vorhanden, so dass mehr Flüssigkeit zu ausgeprägteren Komplikationen führt?

Immer wieder wird in der Viszeralchirurgie einigen Komplikationen, vor allem der Anastomosensuffizienz, aber auch der Pneumonie, ein Zusammenhang mit der Volumengabe zugesprochen, weshalb für einige spezifische Komplikationen der Ösophaguschirurgie der Zusammenhang mit der gegebenen Flüssigkeitsmenge separat untersucht wurde.

Aufgrund von mangelnder Standardisierung im Bereich der evidenzbasierten Aufarbeitung der Flüssigkeitsgaben wurden in der vorliegenden Untersuchung die genannten Analysen für verschiedene Bezugsgrößen durchgeführt, um den Einfluss eben dieser Größen auf die Ergebnisse zu überprüfen und eine Empfehlung für einen Standard aussprechen zu können.

2 Grundlagen und Literaturdiskussion

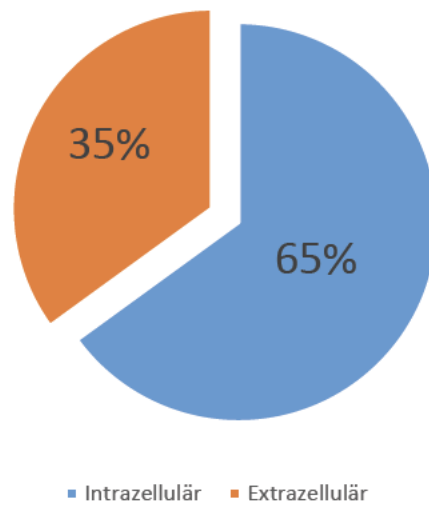
2.1 Grundlagen des Flüssigkeitshaushalts

Das Verständnis der Flüssigkeitsverteilung im Körper ist essenziell für das perioperative Flüssigkeitsmanagement. Die Regulation und Verteilung von Volumen und Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten unterliegen komplexen körpereigenen Homöostasemechanismen (2), die nachfolgend näher betrachtet werden sollen.

Neben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe sowie tageszeitlichen Schwankungen, spielen auch externe Einflussgrößen wie Temperatur, Flüssigkeitszufuhr und Flüssigkeits- sowie Blutverluste eine wesentliche Rolle. Da in der Untersuchung ausschließlich erwachsene Patienten aufgenommen wurden, werden nur die Grundlagen bei Erwachsenen erläutert.

2.1.1 Flüssigkeitskompartimente

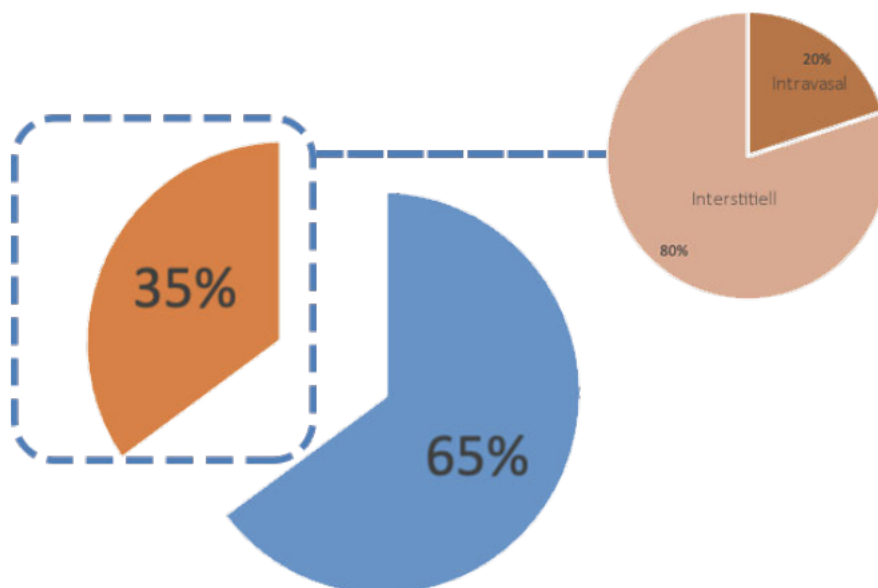
Abb. 1 - Verteilung der Flüssigkeit innerhalb der Kompartimente, modifiziert nach Schwab et al. (3)



Beim erwachsenen Menschen beträgt der Gesamtwasseranteil etwa 60 % des Körpergewichts. 65 % entfallen auf den intrazellulären und 35% auf den extrazellulären Raum (3). Während der intrazelluläre Anteil dem Bereich innerhalb der Zellmembranen zugeordnet wird, wird der extrazelluläre Raum in Unterkompartimente aufgeteilt.

Hierbei wird zwischen dem intravasalen Volumen - der Flüssigkeit innerhalb der Blut- und Lymphgefäße - sowie der interstitiellen Flüssigkeit unterschieden. Darüber hinaus wird meist das transzelluläre Volumen als drittes Kompartiment betrachtet, um pathologische Veränderungen wie Pleuraergüsse und Aszites genauer einzuordnen. Dieses Kompartiment umfasst beispielsweise Liquor, Drüsensekrete, Magen-Darm-Sekrete und die Flüssigkeiten in Pleura- und Peritonealspalten (3, 4).

Abb. 2 - Aufteilung Extrazellularraum, modifiziert nach Schwab et al.(3)



2.1.2 Kompartiment des dritten Raums

Im Jahr 1961 wurde erstmals ein funktioneller Extrazellularraum im Gegensatz zu einem physikalischen Extrazellularraum beschrieben, da die Anzahl experimentell bestimmter Isotope in den Flüssigkeitsräumen während Operationen nicht mit der berechneten und zu erwartenden Anzahl dieser Isotope übereinstimmte (5). Dieselben Autoren stellten 1964 im Tiermodell ähnliche Abweichungen fest, wodurch die Hypothese des dritten Raumes weitere Verbreitung fand (6). Seitdem wird das Vorhandensein dieses dritten Raumes wiederholt in der Literatur thematisiert und diskutiert (4, 7). Besonders bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen mit Sepsis wird dieser Raum wiederholt erwähnt, um Flüssigkeitsverluste und Verschiebungen und ein ausgleichendes Flüssigkeitsregime zu begründen.

Bisher konnte in modernen wissenschaftlichen Untersuchungen weder ein Nachweis dieses Raumes erbracht werden, noch existiert eine einheitliche Definition, was unter diesem dritten Raum zu verstehen ist. Zunehmend gilt der Raum als rein theoretisches Konstrukt, welches zur Erklärung von Flüssigkeitsverlusten und Verschiebungen innerhalb der Kompartimente diente, die durch die gängigen Messmethoden zum Zeitpunkt der jeweiligen Studien nicht erfasst oder durch die üblichen Erklärungsmodelle nicht hinreichend begründet werden konnten und der real nicht existiert (8, 9).

2.1.3 Physiologische Regulation des Flüssigkeitshaushalts

Die Regulation des Flüssigkeitshaushalts erfolgt durch hochkomplexe Regelkreise, die sowohl direkt auf Organebene wie durch den Filtrationsdruck und Dehnungsrezeptoren, aber auch mittels Hormone und Transmittern (ADH, Vasopressin, Angiotensin, ANP etc.) wirken. Das System hält die Flüssigkeitsbilanz im Gleichgewicht und das Verhältnis zwischen intra- und extrazellulären Flüssigkeitsräumen sowie zwischen intravasalem und extravasalem Volumen konstant, in dem vor allem die Konzentration der Elektrolyte in den Kompartimenten konstant gehalten wird.

2.1.3.1 Flüssigkeitsabgabe/-verlust

Flüssigkeiten werden primär über Nieren, Magen-Darm-Trakt, Lunge, Haut und Schleimhäute ausgeschieden. Die physiologischen Ausscheidungswege umfassen:

- Urin
- Fäzes
- Perspiratio insensibilis
- Perspiratio sensibilis.

Bei der Perspiratio insensibilis handelt es sich um nicht wahrnehmbare Flüssigkeitsverluste, die sowohl transdermal als auch transendodermal (vor allem bei chirurgischen Eingriffen und eröffnetem Situs) sowie durch die Atemluft auftreten. Im Gegensatz dazu bezeichnet die Perspiratio sensibilis sichtbare Flüssigkeitsverluste, wie sie durch Schwitzen entstehen (10, 11).

2.1.3.2 Verteilung der Flüssigkeiten innerhalb der Räume

Das intrazelluläre Milieu wird passiv durch Osmose und Diffusion und aktiv durch Ionen- und Transportkanäle reguliert (11). Die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Intravasal- gegenüber der Extravasalflüssigkeit wurde lange Zeit mittels des Konzepts der hydrostatischen, onkotischen und kolloidosmotischen Druckdifferenzen zwischen dem Intravasal- und Extravasalraum und der endothelialen Barriere basierend auf der Arbeit von Ernest Starling (sog. klassische Starling Formel) (12) und daraus resultierenden Flüssigkeitsverschiebungen erklärt. Neuere Untersuchungen mit der Möglichkeit, die genauen onkotischen und kolloidosmotischen Drücke und Zusammensetzung zu messen und zu beeinflussen, haben Zweifel an der alleinigen Begründung durch diese Theorie aufgeworfen. Trotz experimenteller Veränderung der Druckdifferenzen kam es zu deutlich geringeren, als den nach dem klassischen Modell zu erwartenden, Verschiebungen von Flüssigkeiten zwischen den Kompartimenten (13).

Im Rahmen weiterer Untersuchungen zeigte sich, dass der endoluminal auf dem Endothel befindlichen Glykokalyx-Schicht eine erhebliche Rolle bei der Beeinflussung der Barriere zwischen den

Kompartimenten zukommt (13). In dieser Schicht der Glykokalyx, bestehend aus Glykoproteinen, Glykolipiden und Proteoglykanen, lagern sich zusätzliche Kolloide und Plasmaproteine ein, wodurch eine Barriere entsteht (13, 14).

Dieser sogenannte Endothelial Surface Layer (ESL) gilt in der physiologischen Situation als entscheidende Barriere zur Aufrechterhaltung der Verteilungsverhältnisse (14, 15).

Die klassische Starling-Formel bleibt dennoch weiterhin relevant. Werden durch extrinsische Faktoren wie Infusionslösungen oder mechanische Traumata sowie durch intrinsische Schäden – etwa im Rahmen einer Sepsis oder immunologisch bedingte Schädigungen der Glykokalyx – die ESL zerstört, können die von Starling beschriebenen Flüssigkeitsverschiebungen und eine veränderte Flüssigkeitsverteilung auftreten (15).

2.1.4 Flüssigkeitssubstitution

Der britische Arzt O'Shaughnessy veröffentlichte 1831 eine Empfehlung zur Therapie der Cholera durch „Injektion von hochoxygenierten Salzen in das Venöse System“ (16) und gilt damit gemeinsam mit Thomas Latta, der 1832 eine Sammlung von Fallberichten über Patienten mit akuter Cholera ebenfalls im The Lancet veröffentliche, als Erstbeschreiber der Infusionstherapie. Latta berichtete: „5 Patienten therapierte ich [...] durch Injektion von Wasser, angereichert mit dem Protoxid von Nitro und mit einem dem Blut vergleichbaren Gehalt an Salzen, in die Vene“ (17). Latta erkannte bereits 1832, dass die Zusammensetzung der Infusionslösung entscheidend für den Therapieerfolg ist. Aus diesem frühen Konzept entwickelten sich die modernen Infusionslösungen mit ihren variablen Zusammensetzungen.

Es werden Kristalloide, zu denen auch glucosehaltige Infusionslösungen zählen, Kolloide und Blutprodukte unterschieden.

Aufgrund ihrer variablen Zusammensetzung verteilen sich die einzelnen Infusionslösungen innerhalb der Flüssigkeitskompartimente unterschiedlich und haben durch diese sogenannten Volumeneffekte unterschiedliche Indikationen. Diese Betrachtungen gelten nur im physiologischen Zustand. Ein parallel auftretender Blutverlust, chirurgische oder mechanische Traumata, Körpertemperaturschwankungen oder verschiedenste Grunderkrankungen führen zu Veränderungen des Verteilungsverhaltens (14, 18, 19).

Da bei den meisten medizinischen Interventionen, die eine Infusionstherapie erfordern, kein physiologischer Normalzustand vorliegt, sind diese rechnerischen Modelle nur begrenzt für eine adäquate Volumentherapie geeignet.

Eine Übersicht der Volumeneffekte unter verschiedenen Bedingungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 - Direkt gemessene Volumeneffekte (DLBV-Methode) (19)

	Infusionslösung	„Modell“	Volumeneffekt (%)
Kristalloide	Ringerlaktat	ANH#	18 ± 11
Kolloidale (synthetisch)	6 % HES 200/0,5	ANH	90 ± 18
		VL	43 ± 26
		ANH	98 ± 12
Kolloidale (aus Blutprodukten)	5 % Humanalbumin	ANH	85 ± 16
		ANH	87 ± 14
		VL	38 ± 12
	20 % Humanalbumin	TH	185 ± 63
Mittelwerte ± Standardabweichung			
ANH akute normovoläme Hämodilution; VL volume loading; TH therapeutische Infusion nach Abfall des Blutvolumens; ANH# angestrebt, Normovolämie wurde jedoch nicht erreicht			

2.1.4.1 Kristalloide Infusionslösungen

Kristalloide Infusionslösungen sind Infusionslösungen, denen neben Wasser Elektrolyte oder Glucose zugesetzt wurden. Die bekannteste ist die 0,9 % Natriumchlorid Lösung. Diese Lösung geht auf die Untersuchungen des Physiologen Hartog Jacob Hamburger an Experimenten mit wässrigen Lösungen und Erythrozyten zurück und wird häufig als physiologische Kochsalzlösung betitelt.

Studien der letzten Jahrzehnte zeigten jedoch, dass diese Lösung aufgrund ihrer unphysiologischen Zusammensetzung zu erheblichen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt führen kann und damit Morbidität und Mortalität negativ beeinflusst (20). Daher werden heute vor allem Vollelektrolytlösungen (VEL) verwendet, die Natrium, Chlorid und weitere Elektrolyte in plasmaähnlichen Konzentrationen enthalten. Es gibt Varianten mit und ohne metabolisierbare Anionen. Eine Übersicht der Zusammensetzung der üblichen Vollelektrolytlösungen liefert Tabelle 2 (19).

Da Plasma und interstitielle Flüssigkeit eine ähnliche Zusammensetzung haben, verteilen sich diese Lösungen nach Infusion beim Gesunden entsprechend dem physiologischen Verhältnis (siehe 2.1.3.2).

Tabelle 2 - Übersicht „Vollelektrolytlösungen ohne Kohlenhydrate mit/ohne verstoffwechselbare Anionen.“ (19)

Vollelektrolytlösung ohne Kohlenhydrate		Elektrolyte [mmol/l]						
Fertigarzneimittel	Hersteller	Kationen			Anionen			
		Kalzium	Kalium	Magnesium	Natrium	Azetat/Malat	Chlorid	Laktat
Deltajonin	AlleMan Pharma	2,5	4	1	140	45	106	-
Elektrolytinfusionslösung 153	Serumwerk Bernburg	2,5	5	1,5	140	50	104,5	-
Elektrolytinfusionslösung 153 N Berlin-Chemie	Berlin-Chemie	2,5	5	1,5	140	50	103	-
Jonosteril	Fresenius Kabi	1,65	4	1,25	137	36,8	110	-
Jonosteril Malat	Fresenius Kabi	0,9	5,4	1	129,9	13,6	111,9	-
Ringer-Acetat-Lösung	Baxter	0,9	5,4	1	130	27	112	-
Ringer-Acetat-Lösung AlleManPharma	AlleMan Pharma	0,9	5,4	1	130	27	112	-
Ringer-Acetat-Lösung Bernburg	Serumwerk Bernburg	0,9	5,4	1	130	27	112	-
Ringer Baxter Infusionslösung	Baxter	2,25	4	-	147	-	155,5	-
Ringer-Infusionslösung B. Braun	B. Braun	2,2	4	-	147	-	156	-
Ringer-Lactat-Lösung	Berlin-Chemie	1,8	5,5	-	131	-	112	28
Ringer-Lactat-Lösung AlleMan Pharma	AlleMan Pharma	1,8	5,5	-	131	-	112	28
Ringer-Lactat-Lösung Infusionslösung	Fresenius Kabi	1,84	5,36	-	131	-	112	28,3
Ringer-Lactat nach Hartmann	Serumwerk Bernburg	0,91	5,4	1	130	-	112	27
Ringer-Lactat- nach Hartmann B. Braun	B. Braun	1,8	5,4	-	131	-	112	28
Ringer-Lactat Baxter Infusionslösung	Baxter	2	5	-	131	-	111	29
Ringer-Lösung	Berlin-Chemie	2,25	4	-	147	-	156	-
Ringer-Lösung Bernburg	Serumwerk Bernburg	2,25	4	-	147	-	156	-
Ringer-Lösung AlleMan Pharma	AlleMan Pharma	2,25	4	-	147	-	156	-
Ringer-Lösung Fresenius	Fresenius Kabi	2,25	4	-	147,2	-	155,7	-
Sterofundin	B. Braun	2,5	4	1	140	-	106	45
Sterofundin ISO	B. Braun	2,5	4	1	145	24	127	5
Tutofusin	Baxter	2,5	5	1,5	140	-	153	-

2.1.4.2 Kolloidale Infusionslösungen

Kolloidale Infusionslösungen bestehen aus Makromolekülen in einer Trägerflüssigkeit. Ihre Polarität und große Oberfläche ermöglichen es diesen Molekülen Wasser zu binden und damit das intravasale Volumen zu erhöhen. Daher werden sie auch als Volumenexpander bezeichnet. Aufgrund ihrer Größe können die Makromoleküle die intakte Gefäßmembran nicht durchdringen, sodass ein größerer Anteil der kolloidalen Infusionslösungen intravasal verbleibt und somit den kolloidosmotischen Druck innerhalb der Gefäße steigern kann (21, 22).

Innerhalb der kolloidalen Infusionslösungen kann man zwei Gruppen unterscheiden, deren Zusammensetzungen in Tabelle 3 aufgeführt sind.

- Körpereigene Kolloide (Humanalbumin, FFP)
- Synthetische-/Halbsynthetische Kolloide (Gelatine-, Dextrane- und Stärkelösungen)

Tabelle 3 - „Grundbestandteile von Kolloidpräparaten“ (21)

Rohstoff	Grundsubstanz	Chemische Zusammensetzung	Herstellung
Humanalbumin	gepooltes Humanplasma		Separierung des Albumins durch Filtration
Hydroxyethylstärke	Wachsmaisstärke Kartoffelstärke	99 % Amylopektin 80 % Amylopektin + 20 % Amylose	Polysaccharide aus α -1,4-glykosidisch verbundener D-Glukose (bei Amylopektin zusätzlich α -1,6-glykosidische Verzweigungen)
Gelatine	bovines Kollagen		Polypeptid Succinylierung oder Harnstoffvernetzung

2.1.4.2.1 Körpereigene Kolloide

Eine Volumentherapie mit Fresh Frozen Plasma ist gemäß der aktuell Querschnitts-Leitlinien zur Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten kontraindiziert. Daher ist FFP zur Therapie eines Volumenmangels oder zur Flüssigkeitstherapie nicht empfohlen (23).

Humanalbumin ist in Konzentrationen von 5 % sowie 20 % erhältlich. Der Einsatz von Humanalbumin im perioperativen Bereich ist einigen wenigen Ausnahmen vorbehalten und findet überwiegend im Bereich der Intensivmedizin Anwendung.

Auch im Bereich der Intensivmedizin wird der Einsatz bei kritisch kranken Patienten und Patientinnen diskutiert. Studien von Caironi et al. an 1818 Sepsis-Patienten (24) und Finfer et al. an 6997 Patienten (25) zeigten keinen Vorteil gegenüber herkömmlichen Infusionslösungen.

Aufgrund der knappen Verfügbarkeit, aufwendigen Herstellung und hohen Kosten sowie der im Vergleich zu regulären Infusionslösungen höheren Gefahr für Infektionen und allergischen Reaktionen bei dem Einsatz von Albumin, wird der routinemäßige Einsatz von Albumin ebenfalls nicht empfohlen. Der Einsatz von Albumin bleibt speziellen Krankheitsbildern und Situationen vorbehalten (22).

2.1.4.2.2 Synthetische-/Halbsynthetische Kolloide

Die aus nicht-menschlichen Stoffen hergestellten synthetischen und halbsynthetischen Kolloide werden entweder aus pflanzlichen Polysacchariden (HES) oder aus tierischem Polypeptiden (Gelatine) synthetisiert. Es gibt Lösungen, die mit NaCl 0,9 % dispergiert wurden und Lösungen auf Basis von Vollelektrolytlösungen. Im klinischen Gebrauch sind typischerweise Präparate mit Vollelektrolytlösungen.

Kolloidale Infusionslösungen übernehmen keine biologischen Funktionen wie dies bei Plasmaproteinen der Fall ist. Insbesondere haben sie keine gerinnungsfördernden oder beeinflussenden Eigenschaften. Sie verändern den kolloidosmotischen Druck und können dadurch Wasser intravasal binden (26). Die mittlere Wirkdauer des Volumeneffekts der HES-Lösungen liegt im Bereich von 3-4 Stunden (21).

Gelatinelösungen aus Rinderkollagen (vgl. Tabelle 3) weisen einen dem Albumin vergleichbaren Volumeneffekt und eine Plasmahalbwertszeit von etwa 5 Stunden auf, wobei die intravasale Wirksamkeit auf etwa 2 Stunden begrenzt ist. Die Ausscheidung erfolgt primär renal. In der Literatur wird teils angegeben, dass Gelatine kein oder nur ein geringes nephrotoxisches Potenzial besitzt. Tierstudien zeigten jedoch, dass Gelatine ein vergleichbares, eventuell sogar höheres nephrotoxisches Potenzial aufweist (27). Die Datenlage zum Einsatz von Gelatinelösungen ist insgesamt gering. Thomas-Rueddel et al. kamen in ihrer systemischen Analyse 2012 zu dem Ergebnis, dass „despite over 60 years of clinical practice, the safety and efficacy of gelatin can not be reliably assessed in at least some settings in which it is currently used.“(28).

Die am häufigsten verwendeten kolloidalen Infusionslösungen basieren auf Hydroxyethylstärke (HES), einem hydroxylierten Abkömmling des Maisstärkemoleküls (20). Die Hydroxyethylierung verlangsamt den enzymatischen Abbau durch das Enzym Amylase und verlängert dadurch die intravasale Wirkdauer.

Der Substitutionsgrad variiert bei den verfügbaren Produkten und liegt zwischen 40 und 70 % (0,4–0,7) (z.B. HES 130/0,4) (35). Anhand der mittleren Molekülgröße unterscheidet man zwischen Kolloiden der 2. Generation (120 kD) und der 3. Generation (130 kD). Kolloide der 1. Generation (450 kD) sind in Deutschland nicht mehr verfügbar (21).

Nach Studien, die einen negativen Einfluss von HES-Lösungen bei kritisch kranken Intensivpatienten zeigten (29, 30), wurde der Einsatz von HES-Lösungen durch ein Verfahren nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG reglementiert, einschließlich eines zeitweiligen Aussetzens der Zulassung. Die Kontraindikationen wurden daraufhin erweitert, wodurch die Nutzung stark eingeschränkt wurde.

HES darf aktuell in der Europäischen Union nur in Kliniken verwendet werden, wenn das ärztliche Personal ein Hydroxyethylstärke-Schulungszertifikat besitzt (31, 32). Gemäß den BfArM-Schulungsunterlagen ist die einzige Indikation die „Behandlung einer Hypovolämie bei akutem Blutverlust, wenn Kristalloide nicht ausreichen“ (33). Die angegebenen Kontraindikationen stellen kritisch kranke Personen sowie Patienten und Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen und Sepsis dar (33, 34). Studien vor 2022 waren von diesen Einschränkungen nicht betroffen, weshalb dort eine vermehrte Gabe von HES-Infusionslösungen erfolgte.

2.1.4.2.3 Blutprodukte

Blutprodukte werden aus menschlichem Vollblut, Plasma oder aus Blutbestandteilen gewonnen. In Deutschland ist die Herstellung, Handhabung und Anwendung von Blutprodukten durch das Transfusionsgesetz geregelt und die Überwachung erfolgt durch das Paul-Ehrlich-Institut.

Bei operativen Eingriffen werden vor allem Erythrozytenkonzentrate (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und deutlich seltener Thrombozytenkonzentrate (TK) eingesetzt, letztere vor allem bei ausgeprägten Blutungssituationen oder spezifischen Krankheitsbildern. In diesen Situationen können auch spezifisch aufbereitete Blutbestandteile (Faktorenkonzentrate, Fibrinogenkonzentrat etc.) zur Anwendung kommen.

2.1.4.2.3.1 Erythrozytenkonzentrate

Bis vor einigen Jahren wurden Erythrozytenkonzentrate (EK) noch deutlich häufiger transfundiert. Aufgrund zahlreicher Studien, die nachweisen konnten, dass ein restriktives Transfusionsregime mit geringerer Letalität und Komplikationsrate assoziiert ist (35, 36), finden heute fremdblutsparende Maßnahmen unter dem Begriff Patienten Blood Management in den meisten Kliniken Anwendung. Insgesamt ging dadurch die Häufigkeit und Indikationsstellung der Transfusion deutlich zurück (35, 36).

Die Indikationsstellung gemäß der Querschnittsleitlinie zur perioperativen Transfusion ergeben sich durch die Vorerkrankungen des Patienten und durch physiologischen Transfusionstrigger als Zeichen einer anämischen Hypoxie (23). Bei starken Blutverlusten ist es notwendig, angepasste Transfusionsregime anzuwenden, die auf hämodynamischen und metabolischen Parametern beruhen und den zu erwartenden weiteren Blutverlust abschätzen (23).

Erythrozytenkonzentrate werden entweder aus Vollblut oder durch maschinelle Zellseparatoren gewonnen (23). In Deutschland sind ausschließlich leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate zur Transfusion zugelassen, um die Risiken für allergische Reaktionen und Virusübertragungen zu reduzieren (23). Für bestimmte Patientengruppen sind spezielle Anforderungen an Erythrozytenkonzentrate bei der Transfusion zu beachten (bestrahlt oder kryokonserviert).

Das Volumen eines Erythrozytenkonzentrats (EK) liegt zwischen 200 und 350 ml. Die Gabe eines EK führt zu einem durchschnittlichen Anstieg der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dl sowie des Hämatokrits um 3 - 4 % (37).

Mehrere Studien belegen, dass das Alter eines Erythrozytenkonzentrats (EK) signifikanten Einfluss auf physiologische Prozesse beim Empfänger hat (38). Dies gilt insbesondere für kritisch kranke Patienten und Patientinnen (38). Koch et al. zeigten, dass bei kardiochirurgischen Patienten die Transfusion von

EKs mit einem Alter von über 14 Tagen zu einer Zunahme postoperativer Komplikationen und der Mortalität führte (39). Dennoch ist die Lagerung gesetzlich bis zu 49 Tage erlaubt (23).

In älteren Erythrozytenkonzentraten (EK) nimmt die Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat mit der Zeit kontinuierlich ab, was zu einer 48 - 72 Stunden anhaltende Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve der enthaltenen Erythrozyten und damit zu einer schlechteren Gewebeoxygenierung im Vergleich zu körpereigenen Erythrozyten führt (40). Die klinische Relevanz dieser Veränderungen ist bisher nicht abschließend erforscht.

Eine Sonderform stellen die durch maschinelle Autotransfusionssysteme hergestellten EK dar. Bei diesem Verfahren wird Blut aus dem Operationsgebiet über ein Doppelschlauchsystem abgesaugt, mit Heparin versetzt und gesammelt. Nach ausreichender Sammlung erfolgt die Separation der Erythrozyten durch Zentrifugation mit anschließender Waschung, bevor das Konzentrat dem Patienten retransfundiert werden kann. Aufgrund des Risikos der Tumorzellverschleppung wird die Autotransfusion bei onkologischen Eingriffen in der Regel nicht angewandt (41).

2.1.4.2.4 Fresh Frozen Plasma (FFP)

Frischplasma (FFP) besteht aus 250 - 350 ml Plasma, das aus Einzelblut durch Zentrifugation gewonnen und innerhalb von 8 Stunden nach Entnahme tiefgefroren wurde. Nach dem Auftauen enthält es sämtliche Bestandteile des Spenderplasmas, insbesondere alle Gerinnungsfaktoren, Cofaktoren und Proteine, einschließlich aller Enzyme.

Die Indikation zur Transfusion von FFP wurde ebenso in den letzten Jahren zunehmend eingeschränkt. Perioperativ stellt der schwere akute Blutverlust die wesentliche Indikation dar. Ziel der Therapie ist die Substitution von Gerinnungsfaktoren. Der Einsatz zur Volumentherapie ist gemäß Querschnittsleitlinie ausdrücklich kontraindiziert (23). Bei massivem Blutverlust empfiehlt die Leitlinie ein EK zu FFP Verhältnis von 1:1 oder 1:2. Weitere Indikationen umfassen spezielle Vorerkrankungen, wie Leberfunktionsstörungen, hereditäre Gerinnungsfaktormängel sowie die disseminierte intravasale Gerinnung.

2.1.4.2.5 Thrombozytenkonzentrate (TK)

Thrombozytenkonzentrate (TK) können durch Pooling aus Vollblut oder durch periphere Apherese gewonnen werden. Ein TK hat typischerweise 200 bis 350 ml und enthält durchschnittlich $200-400 \times 10^9$ Thrombozyten. Die Präparate sind bei mindestens 22°C bis zu fünf Tage haltbar, dürfen jedoch nicht gekühlt oder eingefroren werden. Um die Funktion der Thrombozyten aufrechtzuerhalten, ist eine kontinuierliche Bewegung erforderlich (42).

Die perioperative Indikation zur Thrombozytentransfusion besteht gemäß Leitlinie bei ausgeprägter Blutungsneigung in Verbindung mit einer Thrombozytopenie $<50.000/\mu\text{l}$. Prophylaktische Gaben vor der Operation sind nur bei speziellen Erkrankungen und Thrombozytopenie vorgesehen (23).

2.2 Perioperative Messgrößen des Volumenstatus und der Hämodynamik

In der intraoperativen Phase ist es für den Anästhesisten und die Anästhesistin wichtig, Veränderungen der Hämodynamik frühzeitig zu erkennen, um passende therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Insbesondere stellt sich die Frage, ob eine Volumengabe oder die Gabe von Katecholaminen sinnvoll ist. Dazu sind Kenntnisse über die kardiale Vor- und Nachlast notwendig.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Verfahren zur Einschätzung der Hämodynamik entwickelt. Diese lassen sich in zwei Kategorien unterteilen: invasive und nichtinvasive Messmethoden. Aufgrund der geringeren Komplikationsrate sind nichtinvasive Verfahren besonders für den routinemäßigen Einsatz wünschenswert. Allerdings schränken die Hersteller-Vorgaben zur Validierung häufig den perioperativen Einsatz ein, sodass diese Methoden primär auf der Intensivstation genutzt werden (z.B. Picco®-Messsystem der Firma Getinge).

Derzeit existiert kein etabliertes, nichtinvasives perioperatives Messverfahren, das eine präzise Beurteilung des aktuellen Flüssigkeitshaushalts oder der Hämodynamik eines Patienten ermöglicht (43). Selbst langjährig verwendete Parameter wie der Zentrale Venendruck (ZVD), haben sich in Studien als unzuverlässig erwiesen. Daher empfiehlt die aktuelle Leitlinie zur Infusionstherapie ausdrücklich, den ZVD nicht zur Steuerung der Volumentherapie heranzuziehen (44).

2.2.1 Invasive Messmethoden

Zur perioperativen Hämodynamikbestimmung galt der von Jeremy Swan und William Ganz entwickelte Pulmonalarterienkatheter als Standard. Mittels Thermodilution kann das Herzzeitvolumen ermittelt werden und weitere Parameter wie der PCWP-Druck ermöglichen Rückschlüsse auf die enddiastolischen Drücke im linken Vorhof und Ventrikel und den systemischen Widerstand. Diese Werte dienen der Einschätzung der kardialen Vor- und Nachlast, um damit die Volumentherapie zu steuern. Jedoch konnten Untersuchungen den erwarteten Vorteil statistisch nicht belegen (45, 46), einige Studien verzeichneten sogar eine erhöhte Mortalität (47). Zusätzlich ist die Anwendung des Katheters durch hohe Komplikationsraten und eine schwierige Handhabung eingeschränkt.

Navas-Blanco et al. wiesen den deutlichen Rückgang des Einsatzes des Katheters im klinischen Alltag nach. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein routinemäßiger Einsatz weder im operativen Setting noch auf der Intensivstation sinnvoll ist, da kein nachweisbarer Vorteil für das Outcome der Patienten besteht (48).

Als Alternative stehen mittlerweile deutlich weniger invasive Messmethoden des Herzzeitvolumens zur Verfügung. Die meisten dieser Systeme (z.B. Picco®, Getinge; FloTrac®, Edwards Lifescience) basieren auf der Thermodilutionsmethode und/oder Pulskonturanalysen. Sie erfordern einen zentralen Venenkatheter (ZVK) und/oder eine spezielle invasive arterielle Blutdruckmessung. Je nach Hersteller und System liefern diese Messmethoden Werte für das HZV, extravasales Lungenwasser und den systemischen Gefäßindex und weitere hämodynamische Parameter.

Diese Verfahren waren bislang jedoch nur für maschinell beatmete Patienten und Patientinnen mit einem Tidalvolumen von mindestens 8 ml/kg KG, stabiler Atemfrequenz und Sinusrhythmus validiert, was den Einsatz insbesondere bei thorakalen Eingriffen einschränkte (49). Mit Version 4.0 des FloTrac®-Systems behauptet Edwards Lifesciences, dass ihr Gerät nun auch unter variierenden Bedingungen wie bei Patienten und Patientinnen mit Arrhythmien, Vasodilatation oder mit unterschiedlichen Beatmungsvolumina zuverlässige Messwerte des Herzzeitvolumens liefern kann (50). Ebenfalls soll die Analyse an spontan atmenden Patienten möglich sein. Daher wird die perioperative Überwachung mittels FloTrac® für kompliziertere chirurgische Eingriffe, darunter explizit auch die Ösophagektomie, seitens des Herstellers empfohlen (50). Zum Zeitpunkt dieser Publikation liegen keine hochwertigen objektive Studien oder Analysen vor, die die Leistungsfähigkeit der aktualisierten Software bestätigen oder einen routinemäßigen Einsatz empfehlen. Veröffentlichungen mit kleinen Fallzahlen im Bereich der Herzchirurgie konnten die Verlässlichkeit des Systems nicht belegen (51).

Eine minimalinvasive Methode zur Messung der perioperativen Hämodynamik, die ein geringes Komplikationsrisiko aufweist, ist die Untersuchung mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Diese Methode setzt allerdings viel Erfahrung seitens der untersuchenden Person voraus und ist derzeit noch mit hohen Kosten verbunden (52). Die TEE bietet eine kontinuierliche, direkte Überwachung der kardialen Hämodynamik, insbesondere des ventrikulären Füllungszustands - im Gegensatz zur Pulmonalarterienmessung, die lediglich Druckverhältnisse erfasst (52). Bei Eingriffen im Bereich des Ösophagus ist die Verwendung der TEE jedoch aufgrund der Überschneidung mit dem Operationsgebiet nicht möglich.

2.2.2 Nichtinvasive Messmethoden

Nichtinvasiv können anhand klassischer klinischer Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, EKG (insbesondere ST-Veränderungen), Kapnographie und körperlicher Untersuchung (z.B. Rekapillarierungszeit, Hautturgor) sowie anhand funktioneller Tests nicht-quantitative Rückschlüsse auf die Hämodynamik

gezogen werden. Diese Parameter sind fehleranfällig, abhängig von zahlreichen Einflussfaktoren und während einer Operation oft nur eingeschränkt erhebbar.

Deshalb wurden verschiedene nichtinvasive Verfahren entwickelt, mittels elektronischer oder mechanischer Analyse quantitative Parameter der Hämodynamik perioperativ zu messen. Auch die aktuelle S3-Leitlinie zur Volumentherapie empfiehlt eine Messung des Schlagvolumens bzw. die Erhebung dynamischer Vorlastparameter (44). Eine klare Abgrenzung zwischen invasiven und nichtinvasiven Verfahren existiert nicht und die Einordnung minimal-invasiver Methoden, etwa bei bestehender invasiver Blutdruckmessung, variiert.

Die nichtinvasiven Verfahren versuchen durch verschiedene Messmethoden und Algorithmen das Herzzeitvolumen oder das Schlagvolumen zu berechnen. Pestel et al. untersuchten in einer Metaanalyse die publizierten Daten zu den gängigsten Systemen (43). Zusammenfassend stellten die Autoren fest, dass keines dieser Verfahren aktuell die jeweiligen Referenzverfahren ersetzen könne und stellten gleichzeitig aber die Vorgehensweise in Frage, sich an eben jenen Referenzverfahren messen lassen zu müssen (43). Sie schlugen vor in weiteren Untersuchungen zu überprüfen, ob diese Verfahren trotz fehlender Genauigkeit für ein ausreichendes Abschätzen der Hämodynamik - insbesondere in einem dynamischen Geschehen - klinisch sinnvoll eingesetzt werden können (43).

Tabelle 4 - Nichtinvasive Messmethoden der Hämodynamik, modifiziert nach Pestel et al. (43)

Endotracheale Bioimpedanz	Radialarterientonometrie
Suprasternaler Dopplerultraschall	Thorakale Bioimpedanz
modifizierte Windkesselfunktion	Bioreaktanz
Pulswellentransitzeit	Partielle CO ₂ -Rückatmung

2.3 Perioperatives Flüssigkeitsmanagement

Die Überwachung und Wahl des passenden Flüssigkeitsmanagements ist Bestandteil jeder Narkoseführung. Neben der Berücksichtigung der Vorerkrankungen und der aktuellen Verfassung des Patienten oder der Patientin, sind auch operationsspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen. Da eine direkte Messung des Volumenstatus bisher nicht möglich ist, ist auch die Festlegung der notwendigen Menge an Infusionslösungen erschwert.

Es existiert bisher kein evidenzbasiertes Flüssigkeitsregime mit genauen Handlungsempfehlungen. Es wird häufig zwischen einem liberalen und einem restriktiven Flüssigkeitsmanagement unterschieden, allerdings ohne einheitliche Definition der zwei Varianten (53).

Ältere Fachliteratur basiert meist auf liberalen Flüssigkeitsregimen (54). Es werden statische Infusionsregime, wie die Dosierung nach der 4-2-1-Regel, empfohlen, bei der 4 ml Infusionslösung für die ersten 10 kg, 2 ml für die darauffolgenden 10 kg und danach jeweils 1 ml pro kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden sollen (4). Ebenso wird darauf hingewiesen, dass sich ein zusätzlicher Flüssigkeitsbedarf aus der präoperativen Nüchternheit von 6 Stunden für Nahrung und Flüssigkeiten ergibt. Jacob et al. zeigten hingegen 2008, dass eine verlängerte Nüchternheit kein relevantes intravasculäres Volumendefizit verursacht (55).

Perioperativ bietet die ältere Fachliteratur entsprechende Empfehlungen, operationsbedingte Flüssigkeitsverluste großzügig durch Flüssigkeitsgabe auszugleichen. Dies wird begründet durch Verdunstung aus dem eröffneten Situs oder durch eine Verschiebung in den dritten Raum oder ins Interstitium (15). Campbell et al. empfahlen 1990 auf Basis ihrer Studien, die hauptsächlich auf kardiovaskulärer Stabilität und ausreichender Urinausscheidung beruhten, 10-15 ml/kgKG/h zu verabreichen (56).

Neuere Publikationen empfehlen differenziertere Regime, welche die maximal 2-stündige Flüssigkeitskarenz sowie die veröffentlichten Daten zu den Folgen eines zu liberalen aber auch eines zu restriktiven Flüssigkeitsregimes (42, 57) berücksichtigen. Jacobs et al. rieten 2009, bei regelhafter

Urinausscheidung intraoperativ lediglich 1 – 1,5 ml/kgKG/h zu verabreichen (54) und wenn möglich moderne hämodynamische Überwachungsverfahren zu berücksichtigen.

Intraoperative Hypotonie sollte nach diesen Empfehlungen nicht durch Flüssigkeitszufuhr behandelt werden und es wird stattdessen der Einsatz von Vasopressoren empfohlen (54).

Die aktuelle Empfehlung sieht ein auf qualifizierten Parametern beruhendes ausgewogenes Infusionskonzept vor, welches Verluste gezielt ausgleicht und dadurch die physiologische Homöostase sowohl intravasal als auch interstitiell erhält (58).

2.4 Grundlagen der Ösophaguschirurgie

2.4.1 Anatomie

Der Ösophagus wird anatomisch in drei Abschnitte unterteilt: enoral, die an den Pharynx anschließende pars cervicalis gefolgt von der pars thoracalis und nach dem Durchtritt durch das Diaphragma die pars abdominalis, welche schließlich in die Kardia des Magens mündet. Histologisch besteht der Ösophagus aus einem mehrschichtigen Wandaufbau bestehend aus Tunica mucosa, submucosa, muscularis und adventitia. Als Z-Linie bezeichnet man den Übergang des unverhornten Plattenepithels des Ösophagus zum hochprismatischen Epithel des Magens.

2.4.2 Maligne Tumoren des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs und der Kardia

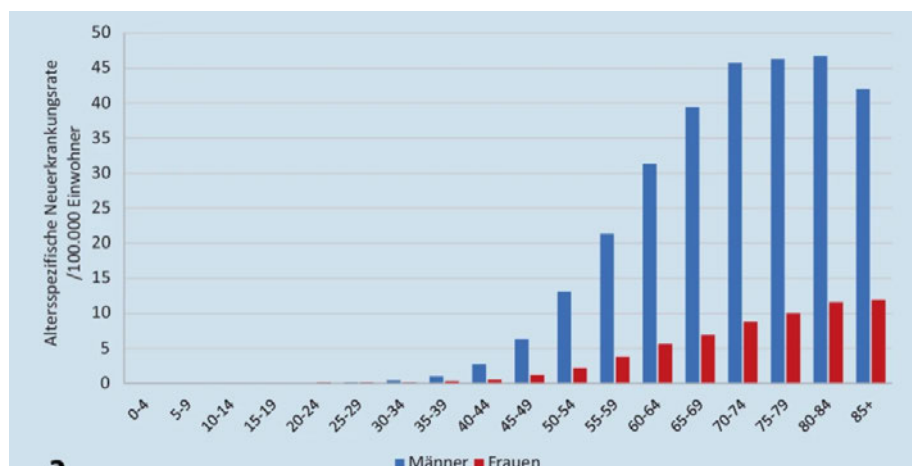
Die Häufigkeit für maligne Tumore des Ösophagus, des ösophagogastralen Übergangs (EGJ) und der Kardia haben in den letzten Jahren in Deutschland zugenommen (59). Verglichen mit anderen gastrointestinalen Tumoren, bei denen die Mortalität zurückging, ist die des Ösophaguskarzinoms nahezu gleichbleibend und bei Tumoren im Bereich des EGJ und der Kardia sogar steigend (59).

Die meisten der malignen Tumore des Ösophagus und des EGJ gehören zu den epithelialen Tumoren. Es wird je nach Histologie zwischen den aus hochprismatischem Epithel entstehenden Adenokarzinomen und den Plattenepithelkarzinomen unterschieden (60). Darüber hinaus können Sarkome, Lymphome oder Metastasen und weitere seltene Tumore vorkommen (60).

Das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom machen rund 90 % aller Ösophaguskarzinome aus. 82 % der Ösophaguskarzinome treten bei Männern auf (59), bei denen der Anteil des Plattenepithelkarzinoms bei 43 % und der Anteil des Adenokarzinoms bei 48 % liegt (61). Bei Frauen sind es etwa 56 % Plattenepithelkarzinome und 34 % Adenokarzinome.

Die altersabhängige Inzidenzrate des Ösophaguskarzinoms (siehe Abb. 3) zeigt einen Anstieg ab dem 40. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel um das 75. Lebensjahr bei Männern und ab dem 85. Lebensjahr bei Frauen (62).

Abb. 3 - "Altersspezifische Neuerkrankungsrate", modifiziert nach Luttmann et al. (59)



2.4.3 Klassifikation und Einteilung

Die Einteilung der Ösophaguskarzinome ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich. Die Tumoren werden nach ihrer anatomischen Lage in zervikale, thorakale und ösophagogastrale Übergangs-Tumoren (EGJ) unterteilt. Im thorakale Bereich wird zusätzlich zwischen einem oberen, mittleren und unteren Abschnitt unterschieden (63). Die Einteilung am ösophagogastralen Übergang erfolgt gemäß der Siewert-Klassifikation basierend auf der anatomischen Lage der Haupttumorlast relativ zur Z-Linie (siehe Tabelle 5) (64).

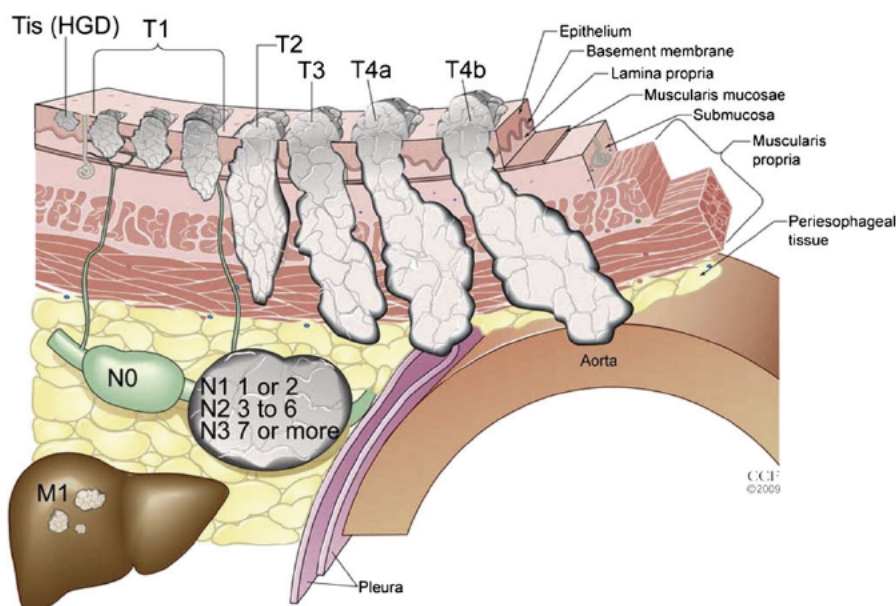
Tabelle 5 - Siewert Klassifikation (64)

Bezeichnung	Lokalisation	Lokalisation zur Z-Linie
AEG	Typ I	Distaler Ösophagus
	Typ II	Kardia
	Typ III	Subkardialer Magen

Bei der Klassifikation maligner Tumoren des Ösophagus wird ebenfalls die TNM-Klassifikation gemäß der UICC angewandt.

Abb. 4 zeigt eine Übersicht der TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms, wie sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Institut für Allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz angewendet wurde.

Abb. 4 - Schematische Darstellung der TNM-Klassifikation des Ösophagus und EGJ (7. Edition) (63)



2.4.4 Allgemeine Prinzipien der Therapie des Ösophagus – und EGJ Karzinoms

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms erfolgt anhand der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ (65). Diese Leitlinie betont, dass „Therapieempfehlungen [...] in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden [sollen]. Als Grundlage für die Therapieempfehlung sollen Staging-Informationen, Patientenkomorbiditäten, der Ernährungsstatus und die Patientenpräferenz berücksichtigt werden.“ (65).

2.4.5 Chirurgische Therapie der Ösophaguskarzinome

Es existieren verschiedene Operationstechniken zur Ösophagektomie. Ursprünglich erfolgte die Ösophagusresektion offen durch Eröffnung von Thorax und Abdomen. Zunehmend wird inzwischen die

minimalinvasive Ösophagektomie (MIE) durchgeführt. Es konnte in Studien belegt werden, dass die MIE im Vergleich zur offenen Operationsmethode eine niedrigere Komplikationsrate aufweist, insbesondere bezüglich des Auftretens von Anastomoseninsuffizienzen und Pneumonien (62, 66), weshalb die aktuelle Leitlinie daher die MIE als primäre Operationsmethode empfiehlt (65). Eine Weiterentwicklung der MIE stellt die robotisch assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE) dar. Die RAMIE weist je nach Studie eine mit der MIE vergleichbare Komplikationsrate (67) und in einigen Untersuchungen sogar eine Reduktion der Komplikationsraten im Vergleich zur MIE auf (68). Weitere Operationsverfahren bestehen aus Hybridtechniken, die eine Kombination der verschiedenen Verfahren darstellen. Eine abschließende Beurteilung, welches dieser Verfahren zu bevorzugen ist, konnte bisher nicht erbracht werden (68).

Primäres Ziel der chirurgischen Operation stellt die kurative Therapie mit vollständiger Resektion des Tumors dar (R0-Resektion). Die Wahl des Resektionsausmaßes richtet sich nach verschiedenen Faktoren, darunter die Lage und Histologie des Tumors sowie die TNM-Klassifikation (65). Hinzu kommt eine entsprechende Lymphadenektomie je nach Lokalisation des Tumors (65). Die Therapie des Adenokarzinoms unterscheidet sich von der Therapie des Plattenepithelkarzinoms. Die Übersicht zur Therapie der Karzinome sind in Abb. 5 und Abb. 6 dargestellt.

Abb. 5 - Therapiealgorithmus des Adenokarzinoms des Ösophagus, modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie (65)

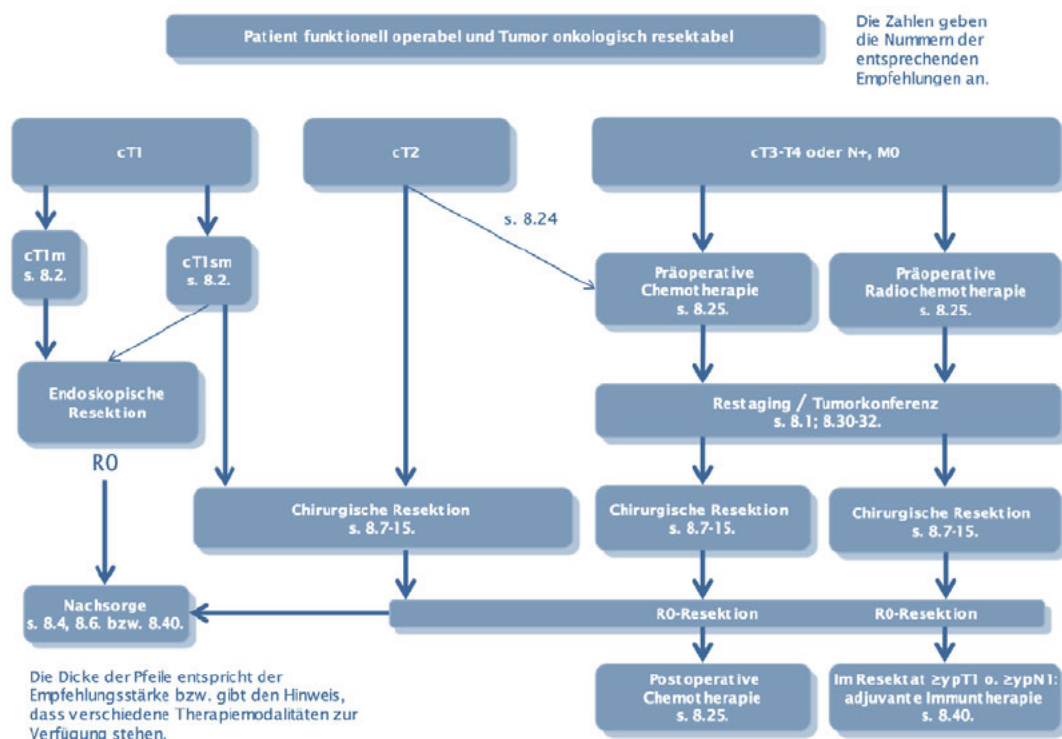
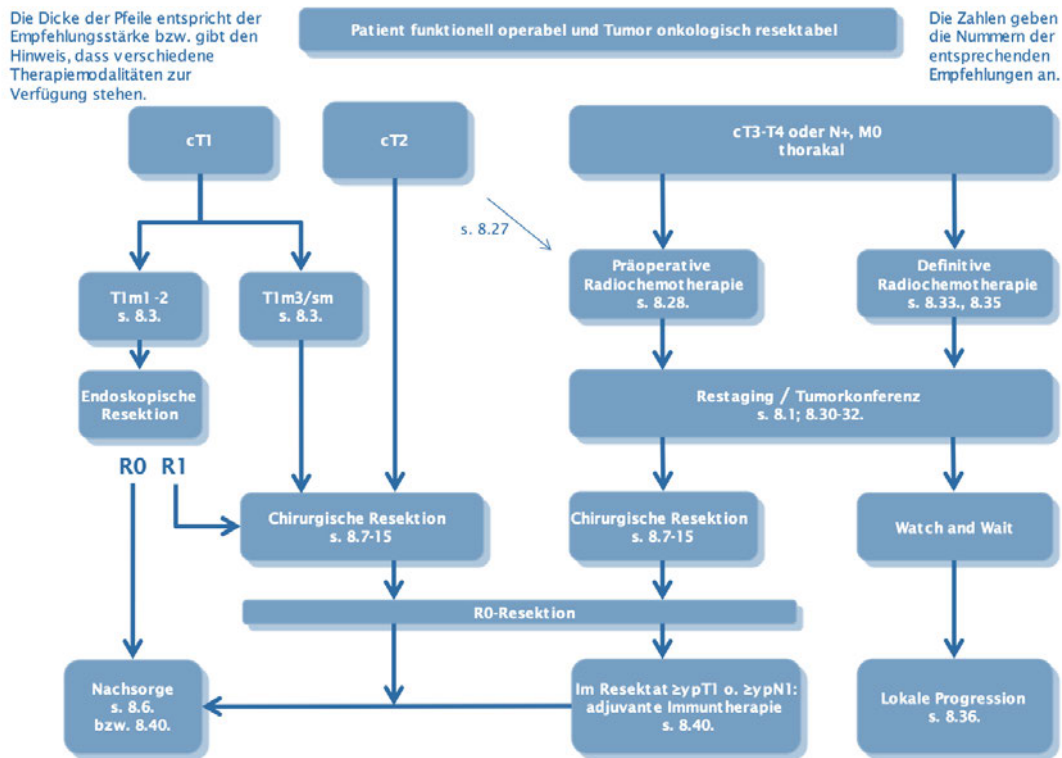


Abb. 6 - Therapiealgorithmus des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, modifiziert nach Leitlinienprogramm Onkologie (65)



2.5 Komplikationen nach Ösophaguschirurgie

Die Ösophaguschirurgie ist als Zwei-Höhlen-Chirurgie ein komplexes und technisch anspruchsvolles Teilgebiet der Allgemeinchirurgie, wodurch ein hohes Risiko für Komplikationen nach diesen Eingriffen besteht.

In älteren Publikationen zur Ösophaguschirurgie existiert keine einheitliche Klassifikation der postoperativen Komplikationen. Ebenso sind die Definitionen einzelner Komplikationen uneinheitlich (69) und die Häufigkeitsangaben der einzelnen Komplikationen variieren stark zwischen den verschiedenen Operationszentren, was eine einheitliche Darstellung erschwert (70). Eine Meta-Analyse von Blencowe et al. mit 57.299 Patienten identifizierte insgesamt 220 verschiedene Komplikationen, die in den Studien zur Ösophagektomie erfasst wurden (69). Angesichts dieser Vielfalt ist eine vollständige Auflistung und statistische Analyse aller Komplikationen kaum möglich.

Häufig werden allgemeine Klassifikationssysteme, wie die Classification of Surgical Complications nach Clavien-Dindo (71), verwendet, um ein hohes Maß an Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Dies hat den Nachteil, dass operations-spezifische Komplikationen nicht gesondert betrachtet werden.

Low et al. veröffentlichten im Jahr 2015 einen von einem internationalen Konsortium spezialisierter Ösophaguschirurgen und -chirurginnen ("The Esophageal Complications Consensus Group (ECCG)") entwickelten Ansatz zur internationalen Standardisierung von Komplikationen (72). Das Hauptziel war es, die Vergleichbarkeit der Studien zu erhöhen und gleichzeitig operationsspezifische Komplikationen zu erfassen. In einer als "Basisplattform für Komplikationen" (11) bezeichneten Datenbank präsentierten Low et al. die in Abb. 7 dargestellte Auswahl an besonders relevanten Komplikationen (72).

Abb. 7 - Komplikationen Basis Plattform, modifiziert nach Low et al (72)

<i>Pulmonary</i>	<input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Pleural effusion requiring additional drainage procedure <input type="checkbox"/> Pneumothorax requiring treatment <input type="checkbox"/> Atelectasis mucous plugging requiring bronchoscopy <input type="checkbox"/> Respiratory failure requiring reintubation <input type="checkbox"/> Acute respiratory distress syndrome <input type="checkbox"/> Acute aspiration <input type="checkbox"/> Tracheobronchial injury <input type="checkbox"/> Chest tube maintenance for air leak for > 10 d
<i>Cardiac</i>	<input type="checkbox"/> Cardiac arrest requiring CPR <input type="checkbox"/> Myocardial infarction <input type="checkbox"/> Dysrhythmia atrial requiring treatment <input type="checkbox"/> Dysrhythmia ventricular requiring treatment <input type="checkbox"/> Congestive heart failure requiring treatment <input type="checkbox"/> Pericarditis requiring treatment
<i>Gastrointestinal</i>	<input type="checkbox"/> Coolineros teal roscoemions Trebine, or localized conduit necrosis <input type="checkbox"/> Ileus defined as small bowel dysfunction preventing or delaying enteral feeding <input type="checkbox"/> Small bowel obstruction <input type="checkbox"/> Feeding J-tube complication <input type="checkbox"/> Pyloromyotomy/pyloroplasty complication <input type="checkbox"/> Clostridium difficile Infection <input type="checkbox"/> Gastrointestinal bleeding requiring intervention or transfusion <input type="checkbox"/> Delayed conduit emptying requiring intervention or delaying discharge or requiring maintenance of NG drainage >7 d postoperatively <input type="checkbox"/> Pancreatitis <input type="checkbox"/> Liver dysfunction
<i>Urologic</i>	<input type="checkbox"/> Acute renal insufficiency (defined as doubling of baseline creatinine) <input type="checkbox"/> Acute renal failure requiring dialysis <input type="checkbox"/> Urinary tract infection <input type="checkbox"/> Urinary retention requiring reinsertion of urinary catheter, delaying discharge, or discharge with urinary catheter
<i>Thromboembolic</i>	<input type="checkbox"/> Deep venous thrombosis <input type="checkbox"/> Pulmonary embolus <input type="checkbox"/> Stroke (CVA) <input type="checkbox"/> Peripheral thrombophlebitis
<i>Neurologic/psychiatric</i>	<input type="checkbox"/> Recurrent nerve injury <input type="checkbox"/> Other neurologic injury <input type="checkbox"/> Acute delirium <input type="checkbox"/> Delirium tremens
<i>Infection</i>	<input type="checkbox"/> Wound infection requiring opening wound or antibiotics <input type="checkbox"/> Central IV line infection requiring removal or antibiotics <input type="checkbox"/> Intrathoracic/intra-abdominal abscess <input type="checkbox"/> Generalized sepsis <input type="checkbox"/> Other infections requiring antibiotics
<i>Wound/diaphragm</i>	<input type="checkbox"/> Thoracic wound dehiscence <input type="checkbox"/> Acute abdominal wall dehiscence/hernia <input type="checkbox"/> Acute diaphragmatic hernia
<i>Other</i>	<input type="checkbox"/> Chyle leak <input type="checkbox"/> Reoperation for reasons other than bleeding, anastomotic leak, or conduit necrosis <input type="checkbox"/> Multiple organ dysfunction syndrome

Kuppusamy et al. veröffentlichten 2022 einen Überblick über die in Tabelle 6 dargestellten Komplikationshäufigkeiten und deren Entwicklung seit 2015 (73). In den Jahren 2015/16 waren pulmonale Komplikationen mit 29 % am häufigsten, gefolgt von gastrointestinalen Komplikationen (22,6 %) und kardialen Komplikationen (17 %). Bis 2018 näherten sich die Häufigkeiten pulmonaler (25,3 %) und gastrointestinaler Komplikationen (24,6 %) an, während kardiale Komplikationen nahezu unverändert bei etwa 16,8% bzw. 16,7% lagen (10).

Bei detaillierter Betrachtung dieser Datenbank zeigt sich, dass von 2015 bis 2018 Anastomoseninsuffizienzen von 11,7% auf 13,1% stiegen, während Pneumonien von 15,3% auf 12,8% abnahmen. Vorhofflimmern, als häufigste kardiale Komplikation, verzeichnete kaum Veränderungen mit 14,8% gegenüber 14,7% (73).

Insgesamt zeigt sich, dass es lediglich geringgradige Verschiebungen zwischen der Verteilung der Häufigkeiten, aber keine wesentliche Abnahme der Gesamthäufigkeit gab.

Tabelle 6 - Übersicht Komplikationen, modifiziert nach Kuppusamy et al. (73)

N, % (95% CI)	2015–2016	2017–2018	All Patients	P
Gastrointestinal—Overall Incidence	610 (22.6%)	815 (24.6%)	1425 (23.7%)	0.069
Esophagoenteric leak from anastomosis, staple line, or localized conduit necrosis	317, 11.7% (10.2–12.6)	433 (13.1)	750, 12.5% (11.6–13.3)	0.121
Conduit necrosis/failure requiring surgery	33 (1.2%)	41 (1.2%)	74, 1.2% (1.0–1.5)	0.957
Ileus defined as small bowel dysfunction preventing or delaying enteral feeding	49, (1.8%)	36 (1.1%)	85, 1.4% (1.1–1.7)	0.017
Small bowel obstruction	15 (0.6%)	12 (0.4%)	27, 0.5% (0.3–0.7)	0.265
Feeding J-tube complication	33 (1.2%)	70 (2.1%)	103, 1.7% (1.4–2.1)	0.008
Pyloromyotomy/pyloroplasty complication	4 (0.2%)	5 (0.2%)	9, 0.2% (0.1–0.3)	0.978
<i>Clostridium difficile</i> infection	27 (1.0%)	29 (0.9%)	56, 0.9% (0.7–1.2)	0.617
Pancreatitis	9 (0.3%)	5 (0.2%)	14, 0.2% (0.1–0.4)	0.144
GI bleeding requiring intervention or transfusion	28 (1.0%)	16 (0.5%)	44, 0.7% (0.5–1.0)	0.012
Liver dysfunction	7 (0.3%)	14 (0.4%)	21, 0.4% (0.2–0.5)	0.286
Delayed conduit emptying requiring intervention or delaying discharge or requiring maintenance of NG drainage >7 days post-op	159 (5.9%)	221 (6.7%)	380, 6.3% (5.7–7.0)	0.215
Pulmonary	784 (29.0%)	838 (25.3%)	1622 (26.9%)	0.001
Pneumonia	414 (15.3%)	424 (12.8%)	838 (13.9%)	0.005
Pleural effusion requiring additional drainage procedure	264 (9.8%)	263 (7.9%)	527 (8.8%)	0.012
Pneumothorax requiring intervention	92 (3.4%)	85 (2.6%)	177 (2.9%)	0.055
Atelectasis mucous plugging requiring bronchoscopy	86 (3.2%)	74 (2.2%)	160 (2.7%)	0.023
Respiratory failure requiring reintubation	190 (7.0%)	214 (6.5%)	404 (6.7%)	0.373
Acute respiratory distress syndrome	57 (2.1%)	69 (2.1%)	126 (2.1%)	0.939
Acute aspiration	22 (0.8%)	40 (1.2%)	62 (1.0%)	0.134
Tracheobronchial injury	13 (0.5%)	6 (0.2)	19 (0.3%)	0.039
Chest drain requirement for air leak for >10 days post-op	12 (0.4%)	17 (0.5%)	29 (0.5%)	0.702
Cardiac	459 (17.0%)		1013 (16.8%)	
Cardiac arrest requiring CPR	24, 0.9% (0.6–1.3)	24 (0.7%)	48 (0.8%)	0.476
Myocardial infarction	15 (0.6%)	16 (0.5%)	31 (0.5%)	0.696
Atrial dysrhythmia requiring intervention	400 (14.8%)	487 (14.7%)	887 (14.7%)	0.900
Ventricular dysrhythmia requiring intervention	23 (0.9%)	32 (1.0%)	55 (0.9%)	0.644
Congestive heart failure requiring intervention	11 (0.4%)	15 (0.5%)	26 (0.4%)	0.790
Pericarditis requiring intervention	3 (0.1%)	9 (0.3%)	12 (0.2%)	0.165
Thromboembolic	67 (2.5%)	94 (2.8%)	161 (2.7%)	0.395
DVT	26 (0.9%)	31 (0.9%)	57 (1.0%)	0.914
PE	33 (1.2%)	55 (1.7)	88 (1.5%)	0.160
Stroke	4 (0.2%)	8 (0.2%)	12 (0.2%)	0.420
Peripheral thrombophlebitis	5 (0.2%)	9 (0.3%)	14 (0.2%)	0.489
Urologic	234 (8.7%)		421 (7.0%)	
Acute renal insufficiency (defined as doubling of baseline creatinine)	40 (1.5%)	45 (1.4%)	85 (1.4%)	0.687
Acute renal failure requiring dialysis	26 (1.0%)	13 (0.4%)	39 (0.7%)	0.006
Urinary tract infection	78 (2.9%)	51 (1.5%)	129 (2.1%)	<0.001
Urinary retention requiring reinsertion of urinary catheter, delaying discharge, or discharge w/urinary catheter	102 (3.8%)	86 (2.6%)	188 (3.1%)	0.009
Infection	172 (6.4%) 14.2%	297 (9.0%)	469 (7.8%)	<0.001
Wound infection requiring opening wound or antibiotics	9 (0.3%)	153 (4.6%)	162, 2.7%	<0.001
Central IV line infection requiring removal or antibiotics	52 (1.9%)	34 (1.0%)	86 (1.4%)	0.003
Intrathoracic/intra-abdominal abscess	64 (2.4%)	56 (1.7%)	120 (2.0%)	0.061
Generalized sepsis	59 (2.2%)	76 (2.3%)	135 (2.2%)	0.777
Other infections requiring antibiotics	212 (7.8%)	202 (6.1%)	414 (6.9%)	0.008
Neurologic/Psychiatric	275 (10.2%)	258 (7.8%)	533 (8.9%)	0.001
Recurrent nerve injury	131 (4.8%)	133 (4.0%)	264, 4.4%	0.115
Other neurologic injury	38 (1.4%)	6 (0.2%)	44 (0.7%)	<0.001
Acute delirium	105 (3.9%)	118 (3.6%)	223 (3.7%)	0.504
Delirium tremens	15 (0.6%)	6 (0.2%)	21 (0.4%)	0.014
Wound/Diaphragm	82 (3.0%)	58 (1.8%)	140 (2.3%)	0.001
Thoracic wound dehiscence	43 (1.6%)	27 (0.8%)	70 (1.2%)	0.005
Acute abdominal wall dehiscence/hernia	34 (1.3%)	25 (0.8%)	59 (1.0%)	0.048
Acute diaphragmatic hernia	8 (0.3%)	8 (0.2%)	16 (0.3%)	0.681
Other Complications	194 (7.2%)	212 (6.4%)	406 (6.7%)	0.227
Chyle leak	137 (5.1%)	141 (4.3%)	278 (4.6%)	0.133
Reoperation for reasons other than anastomotic leak or conduit necrosis	40 (1.5%)	46 (1.4%)	100 (1.7%)	0.762
Multiple organ dysfunction syndrome	26 (1.0%)	19 (0.6%)	45 (0.8%)	0.081

2.6 Komplikationserfassung / Clavien-Dindo-Score

Die strukturierte Erfassung postoperativer Komplikationen trägt nachweislich zur Verbesserung der Patientenversorgung bei. Clavien et al. versuchten im Jahr 1992 eine einheitliche Methode zur Erfassung postoperativer Komplikationen zu etablieren. Der zentrale Aspekt war, den Schweregrad anhand der erforderlichen Maßnahmen zur Behandlung einer Komplikation festzulegen (74). 2004 entwickelten Dindo et al diese Klassifikation weiter, wobei die grundlegende Idee, den Schweregrad anhand des Ausmaßes der therapeutischen Intervention festzulegen, beibehalten wurde (71). Sie verzichteten jedoch auf das Kriterium der Krankenhausverweildauer und passten die Einstufung der einzelnen Kriterien an, um eine präzise Differenzierung zu ermöglichen. Zur Überprüfung des eigenen Scores führten die

Autoren parallel mit dem neuen Score eine Studie durch und erfassten in einer Umfrage die Akzeptanz unter chirurgischen Kollegen und Kolleginnen (71).

Fünf Jahre nach der Erstveröffentlichung des modifizierten Clavien-Dindo-Scores zeigte eine Literaturrecherche durch Clavien et al. weitreichende Akzeptanz und eine signifikante Korrelation zwischen der klinisch subjektiv wahrgenommenen Schwere einer Komplikation und deren systematischer Einstufung mithilfe des Scores (75). Gleichzeitig zeigte sich eine Abnahme der Verwendung zuvor genutzter, unpräzise definierter Komplikationsscores (75).

Der Clavien-Dindo-Score basiert auf fünf ansteigenden Schweregraden (I-V), gemessen anhand des Ausmaßes der Interventionsnotwendigkeit, wobei die Schweregrade III und IV nochmals in ‚a‘ und ‚b‘ unterteilt werden (siehe Tabelle 7). Die Bewertung unabhängig von der initialen chirurgischen Maßnahme macht den Clavien-Dindo-Score universell einsetzbar und ermöglicht den Vergleich auch zwischen verschiedenen chirurgischen Disziplinen und Zentren, operationsspezifische Komplikationen können hingegen nicht erfasst werden. Aufgrund der hohen Akzeptanz des Scores findet dieser inzwischen breite Anwendung und wurde in multiplen Publikationen und Studien zur Erfassung der Komplikationen eingesetzt.

Tabelle 7 - Klassifikation chirurgischer Komplikationen, modifiziert nach Dindo et al (74)

Grade	Description/Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
	a Intervention not under general anesthesia
	b Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications) requiring IC/ICU management
	a Single organ dysfunction (including dialysis)
	b Multiorgan dysfunction
Grade V	Death
Suffix d	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability" is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

3 Material und Methodik

3.1 Ethikantrag

Für die vorliegende Studie wurde unter der Antragsnummer 2020-15084 ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz gestellt und genehmigt.

3.2 Datenerhebung

Die für die Auswertung notwendigen Daten wurden dem digitalen Krankenarchiv des Klinik-Informationssystems (KIS) der Universitätsmedizin Mainz (SAP, SAP SE) sowie aus der COPRA Intensivakte (COPRA PDMS, Copra Systems GmbH) und dem LAURIS Laborinformationssystem (LAURIS OCS, Nexus AG) entnommen und anschließend anonymisiert in eine für diese Arbeit erstellte Datenbank (FileMaker Pro Advanced 16, Claris, Apple Inc) übertragen. Es lag für alle Patienten und Patientinnen eine schriftliche Einwilligung zur Datenerhebung zu Forschungszwecken vor. Die Auswahl der erfassten Vorerkrankungen orientierte sich am Narkoseprotokoll (Abb. 8) der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz. Die Erhebung dieser Vorerkrankungen erfolgte anhand des ausgefüllten Narkoseprotokolls, des chirurgischen Entlassungsbriefs sowie des internen Verlegungsberichts der anästhesiologischen Intensivstation. Bei Unklarheiten bezüglich der Eintragungen wurden, sofern vorhanden, zusätzliche Arztbriefe und Berichte hinzugezogen. Die Klassifizierung anhand der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation) erfolgte anhand der Maßgabe auf der offiziellen Website der American Society of Anesthesiologists (7) und wurde, falls von der initialen Einschätzung während des Prämedikationsgesprächs abweichend, korrigiert. Dabei wurde die onkologische Grunderkrankung der Patienten und der Patientinnen nicht in der ASA-Klassifikation berücksichtigt.

Tabelle 8 - Erfasste Vorerkrankungen

Koronare Herzkrankheit	Herzinsuffizienz
Hypertonus	periphere Verschlusskrankheit
COPD/Emphysem	NIDDM/IDDM
Stoffwechselstörungen	Reflux/Gastritis
Lungenembolie	Sonstige schwerwiegende Erkrankung
Vitium	Vorhofflimmern/ EKG Veränderungen
Cerebro-vaskuläre Erkrankung	Asthma
Sonstige neurologische Vorerkrankung	Niereninsuffizienz
Nikotinabusus	Drogen-/Alkoholabusus
PONV	

Tabelle 9 - Erhobene Parameter

Patientendaten	OP-/Anästhesiedaten	OP-Bilanz	Intensivstation	Laborwerte	Komplikationen
Alter	Einleitungsdauer	Einfuhr	Einfuhr	Prä-OP	Interner Komplikations-score
Geschlecht	Operationsdauer	Kristalloide-Infusionslösungen	Kristalloide-Infusionslösungen	Intra-OP	Clavien-Dindo-Score
Gewicht	Operationsart	Kolloidale-Infusionslösungen	Kolloidale-Infusionslösungen	Post-OP (5 Zeit-punkte)	
Körpergröße	Narkoseart	Transfusionsprodukte	Transfusionsprodukte		
Vorerkrankungen	Narkosemedikamente	Ausfuhr	Ausfuhr		
ASA-Klassifikation	Antibiotikaart und Anzahl	Diurese	Diurese		
Aufnahme-/Entlassstag	Zusätzliche Narkoseverfahren (z.B. PDK)	Blutverlust	Blutverlust		
Aufnahme-/Entlassstag Intensivstation			Drainagen		
Tumorlokalisation und Entität					
Neoadjuvante-therapie					

Abb. 8 - Narkoseprotokoll KfA, Version 2010

The image shows two pages of a detailed anesthesia protocol form. The left page is the header section, containing fields for patient identification, medical history, and medication lists. The right page is the main recording area, featuring a large grid for tracking vital signs (heart rate, blood pressure, oxygen saturation) and drug administration (anesthetics, analgesics) over time. The form includes various checkboxes and input fields for recording specific clinical events and laboratory values.

3.2.1 Erhebung der Medikamente und Flüssigkeitsparameter

Die verwendeten Medikamente wurden aus den digital archivierten handschriftlichen Narkoseprotokollen übertragen. Die verabreichte Menge der Medikamente wurde anhand der im Narkoseprotokoll eingezeichneten 15-Minuten-Abschnitte (Abb. 8) und der dokumentierten Laufrate berechnet. Narkosen

mittels inhalativen Narkotika wurden als ‚balancierte Anästhesie‘, Narkosen ausschließlich durch intravenöse Verabreichung eines Narkotikums als ‚TIVA‘ und kombinierte Verfahren als ‚Kombiniert‘ erfasst.

Tabelle 10 - Erfasste Flüssigkeitszufuhr

Kristalloide Infusionen	Kolloidale Infusionen	Transfusionsprodukte
Sterofundin	Hydroxyethylstärke 6 % (HES)	Erythrozytenkonzentrat
Natriumchlorid 0,9%	Gelafundin	FreshFrozenPlasma (FFP)
		Thrombozytenkonzentrat

Die intraoperative Flüssigkeitszufuhr wurde den digitalisierten Narkoseprotokollen entnommen. Dabei wurden die in Tabelle 10 dargestellten Infusionslösungen separat erfasst. Die Volumina der Transfusionsprodukte unterliegen produktionsbedingten Volumenschwankungen und das genaue Volumen wurde nicht in den Narkoseprotokollen dokumentiert. Daher wurden die durchschnittlichen Standard-Volumina gemäß der Angabe der Blutbank der UM verwendet. Gemäß dem abteilungsspezifischen Standard (SOP) wurden die Kurzinfusionen der Antibiotika und Metamizol-/Paracetamol-Infusionen jeweils mit 100 ml Natriumchlorid 0,9 % berücksichtigt.

Die Einfuhrvolumina wurden durch die Datenbanksoftware automatisiert addiert und durch die Dauer des Aufenthalts im Operationsbereich in Stunden (Erfasst anhand der Zeitangabe „Beginn Anästhesie und Ende Anästhesie“ auf dem Narkoseprotokoll) dividiert. Dieses Volumen wurde sowohl auf das reale Körpergewicht des Patienten bzw. der Patientin gemäß Formel 1 umgerechnet, als auch auf das nach Formel 2 berechnete ideale Körpergewicht.

Formel 1 – Berechnung der Einfuhr Bezogen auf Körpergewicht und Zeit

$$\frac{\text{Einfuhr [ml]}}{\text{Dauer [h]} * \text{Körpergewicht [kg]}}$$

Als Berechnungsgrundlage des Idealgewichts wurde die WHO Empfehlung für Normalgewicht (76) mit einem BMI von 22 kg / m² berücksichtigt und entsprechend Formel 2 umgerechnet.

Formel 2 – Idealgewicht nach BMI

$$\text{Idealgewicht}_{(BMI)} = 22 * (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Zusätzlich wurde die für Medikamentengaben empfohlene Formel zur Berechnung des adjustierten Körpergewichts (AjBW) gemäß Formel 3 verwendet und die entsprechenden applizierten Flüssigkeitsmengen analog zu Formel 1 auf dieses Gewicht bezogen.

Formel 3 - Berechnung des adjustiertes Körpergewicht nach Winter et al.(77)

$$\text{Adjusted Bodyweight} = \text{Idealgewicht}_{Dev} + 0,4 * (\text{Realgewicht} - \text{Idealgewicht}_{Dev})$$

Da für die Berechnung des adjustierten Körpergewichts das ideale Körpergewicht anhand der Berechnung nach Devine (78) und nicht nach WHO-Empfehlung erfolgt, wurde zusätzlich das Idealgewicht nach Devine anhand Formel 4 berechnet.

Formel 4 - Idealgewicht nach Devine (78)

$$\text{Idealgewicht}_{Dev}(\text{Männer}) = 50 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg} * (\text{Körpergröße in cm} - 152,4)$$

$$\text{Idealgewicht}_{Dev}(\text{Frauen}) = 45,5 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg} * (\text{Körpergröße in cm} - 152,4)$$

Darüber hinaus fand die Berechnung nach Formel 5 für die Einfuhr bezogen auf die Gesamtkörperoberfläche nach Du Bois (79) Anwendung.

Formel 5 - Berechnung Einfuhr auf Körperoberfläche (79)

$$\frac{\text{Einfuhr [ml]}}{\text{Dauer [h]} * 0,007184 * \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} * \text{Körpergewicht [kg]}}$$

3.2.2 Erhebung und Berechnung der postoperativen Einfuhr

Die postoperative Einfuhr wurde dem COPRA Intensivdokumentationssystem entnommen. Die Gesamteinfuhr und -bilanz wird durch COPRA automatisch berechnet, basierend auf den verabreichten Medikamenten, Infusionen und den von der Intensivpflege dokumentierten Verlusten wie Diurese, Blutverlust, Drainagen oder sonstigen Verlusten (z.B. übermäßiges Schwitzen). Zusätzlich wird in der KfA die Perspiratio insensibilis zur Bilanz hinzugefügt und von COPRA in die Gesamtbilanz einbezogen. Die im COPRA berechnete Bilanz bezieht sich grundsätzlich auf einen 24 Stunden Zeitraum, der auf der Intensivstation täglich um 6 Uhr morgens bilanziert wird.

Da alle Operationen am Vormittag begannen, war aufgrund der präoperativen Nüchternheitsbedingungen keine relevante Flüssigkeitszufuhr nach 6 Uhr zu erwarten. Anhand der Kombination der erfassten intraoperativen Einfuhr und der Einfuhr aus COPRA ließ sich die Einfuhr über 24 Stunden am Tag der Operation berechnen.

3.2.3 Erhebung der Laborparameter

Während des stationären Aufenthalts fanden routinemäßige Laborkontrollen statt. Perioperativ erfolgte eine laborchemische Überwachung mittels Blutgasanalyse. Die dabei erhobenen Parameter gemäß Tabelle 11 wurden entsprechend aus der OP-Dokumentation bzw. der LAURIS Laborsoftware übernommen.

Tabelle 11 - Laborparameter

Präoperativ:	Hämoglobinwert	Leukozytenzahl	CRP
Intraoperativ:	Hämoglobinwert (BGA)		
Postoperativ:	Hämoglobinwert	Leukozytenzahl	CRP

Die in Tabelle 12 genannten Zeitpunkte wurden anhand der häufigsten Zeitpunkte der Laborkontrollen auf der allgemeinchirurgischen Station der UM ausgewählt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte der Untersucher keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der prä- und postoperativen Laborkontrollen nehmen. Daher wurde, falls zu den in Tabelle 12 definierten Zeitpunkten keine Blutentnahme stattfand, die zeitlich nächstgelegene Blutentnahme berücksichtigt. Dabei wurde eine Abweichung von maximal 1 Tag toleriert.

Tabelle 12 - Zeitpunkte Labor

Präoperativ	Perioperativ	Postoperativ
i.d.R. Aufnahme- tag bzw. Prästationäre Vorbereitung	Blutgasanalyse (minimum)	Zeitpunkt 1: Aufnahmelabor Intensivstation (direkt postoperativ)
	Blutgasanalyse (durschnitt)	Zeitpunkt 2: 1. Postoperativer Tag
		Zeitpunkt 3: 3. Postoperativer Tag
		Zeitpunkt 4: 5. Postoperativer Tag
		Zeitpunkt 5: 8. Postoperativer Tag

3.3 Festlegung der Zeiträume

Im Rahmen der Studie wurden verschiedene Zeiträume genauer betrachtet und analysiert, welche sich wie folgt definieren:

- *Zeitraum 1 (ZR1): 24 h Operationstag:* Zeitraum von 6 Uhr morgens des Operationstags bis zur 6 Uhr Bilanz auf der Intensivstation am unmittelbaren Folgetag der Operation, entsprechend 24 h Gesamtdauer
- *Zeitraum 2 (ZR2): intraoperativ (inkl. Anästhesiemaßnahmen):* Zeitraum von ‚Beginn Anästhesiemaßnahmen‘ bis ‚Ende Anästhesiemaßnahmen‘ gemäß den Angaben auf dem Narkoseprotokoll
- *Zeitraum 3 (ZR3): direkt postoperativ:* Zeitraum von Ende Anästhesiemaßnahmen bis zur 6 Uhr Bilanz auf der Intensivstation am unmittelbaren Folgetag der Operation

3.4 Erfassung der postoperativen Komplikationen

3.4.1 Erhebung durch die Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (AVTC)

Die AVTC der UM erhebt bei allen Patienten und Patientinnen postoperative Komplikationen anhand des in Abb. 9 dargestellten Bogens. Dieser wird am Tag der Entlassung durch den Stationsarzt ausgefüllt und digital archiviert. Der Bogen basiert auf der Clavien-Dindo-Klassifikation (74), wurde jedoch um spezifische Komplikationen nach allgemeinchirurgischen Operationen erweitert (Abb. 9). Es zeigte sich im Rahmen der Datenerhebung, dass der Bogen teils unvollständig oder nicht korrekt ausgefüllt wurde. Es erfolgte daher eine Nachklassifikation anhand der Entlassungsbriefe und des Verlegungsberichts der Intensivstation sowie der Verlaufseinträge in der COPRA Intensivakte der anästhesiologischen Intensivstation.

Abb. 9 - Komplikationserfassungsbogen AVTC der UM

The image shows two pages of a form titled 'Komplikationserfassung AVTC' from the University of Medicine (UM). The left page contains a header with a logo and a table for 'Komplikationsgrad' with columns for severity levels (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, V) and rows for various complications such as Gallenlektage, Bilion, Leberfunktionsstörung, etc. The right page shows a list of complications with checkboxes and severity levels, including Applikation, Myocardinfarkt, Aspiration, Atelektase, Pneumonie, etc.

3.4.2 Erfassung des Clavien-Dindo-Scores

Die Clavien-Dindo-Scores (vgl. 2.6) wurden anhand der digital archivierten Patientenakten im KIS der UM nachträglich erhoben. Die Klassifizierung wurde Anhand der chirurgischen Verlegungs- und Entlassungsberichten, Berichten der Intensivstation, der COPRA-Akte sowie dem von der AVTC erstellten Komplikationsdokumentationsbogen vorgenommen.

Die Erfassung der Schweregrade IV und V des Clavien-Dindo-Scores erfolgte anhand des im KIS gespeicherten Verlegungsvermerks für die Intensivstation und Intermediate Care Station. Radiologische, endoskopische und operative Interventionen sowohl mit als auch ohne Vollnarkose konnten im KIS

nachvollzogen und in die Schweregradeinteilung gemäß Clavien-Dindo einbezogen werden. Dies ermöglichte eine einheitliche Klassifikation der Patienten.

3.5 Statistische Auswertung

Die Erstellung der deskriptiven Statistik erfolgte mit Excel für Mac (Version 16, Microsoft Corporation). Für numerische Variablen wurde der Mittelwert, die Standardabweichung sowie das erste bis dritte Quartil berechnet. Bei ordinalen und nominalen Variablen wurden absolute bzw. relative Häufigkeiten angegeben. Die weiterführenden statistischen Berechnungen der Daten erfolgte mittels SPSS Statistics (Version 29, IBM Corporation).

Zur Prüfung der Hypothese, dass eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr zu einem Anstieg von Komplikationen führt, wurde das allgemeine Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit der verabreichten Flüssigkeitsmengen zu den Zeitpunkten ZR1, ZR2 und ZR3 (absolut und relativ zum Körpergewicht, Idealgewicht, adjustiertes Körpergewicht sowie zur Körperoberfläche) nach Durchführung von Normalverteilungstest mittels punktbiserialer bivariater Korrelationsanalyse nach Pearson mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 untersucht. Das Auftreten von Komplikationen wurde anschließend durch eine binär logistische Regressionsanalyse weitergehend untersucht. Dabei wurden die in Tabelle 14 genannten Kovariaten berücksichtigt und ein Signifikanzniveau von 0,05 sowie ein 95%-Konfidenzintervall angewandt. Spezifische Komplikationen wurden zusätzlich durch eine logistische Regressionsanalyse bezogen auf die verabreichte Flüssigkeitsmenge und die Kovariaten untersucht. Zur Validierung der Ergebnisse wurden die in Tabelle 14 aufgeführten Tests zur Modellgüte durchgeführt und ausgewertet. Für Parameter, bei denen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden konnte, wurde mittels multinomialer logistischer Regression geprüft, ob auch der Schweregrad der Komplikation mit der Flüssigkeitsmenge assoziiert war.

Tabelle 13 - Test zur Modellgüte

Durchgeführte Tests zur Modellgüte / Validität der binär logistischen Regressionsanalysen	
Ominibus Test der Modellkoeffizienzen (Chi Quadrat)	Cox & Snell R-Quadrat
Hosmer-Lemeshow-Test	Nagelkerkes R-Quadrat
-2-Log-Likelihood	Klassifizierungstabellen

Tabelle 14 - Kovariaten für logistische Regression

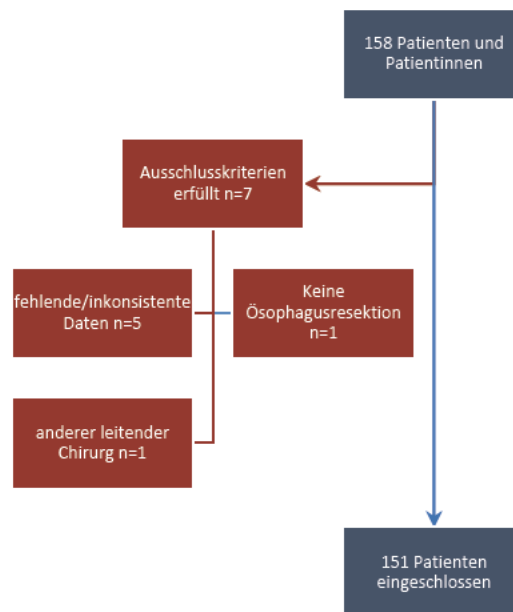
Applizierte Flüssigkeitsmenge Bezugsgrößen	
+	
Alter	Alkohol-/Drogenabusus
Geschlecht	Asthma
BMI	Cerebrovasculäre Vorerkrankungen
Vorerkrankungen	COPD
Tumorart	Epilepsie
OP-Dauer (Schnitt-Naht)	Hepatopathie
OP-Methode	Herzinsuffizienz
Leukozyten Präoperativ	Hypertonus
Hämoglobin Präoperativ	IDDM
CRP Präoperativ	KHK
Lokalisation des Tumors	Lungenembolie
Tumorausbreitung nach TNM	Neurologische Vorekrankungen
Lymphknotenmetastasen nach TNM	NIDDM
	Nikotinabusus
	Niereninsuffizienz
	pAVK
	PONV
	Reflux
	Sonstige relevante Erkrankung
	Stoffwechselerkrankungen
	Vitium
	Vorhofflimmern

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 158 Patienten, die an der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum Mai 2015 bis August 2018 durch die Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie eine Magen- teil- oder Ösophagusresektion erhielten, retrospektiv ausgewertet. Ausgeschlossen wurden Patienten oder Patientinnen unter 18 Jahren, Notfalleingriffe und Magenresektionen ohne Ösophagusbeteiligung. Zur Reduktion eines zusätzlichen Einflussfaktors wurden ausschließlich Operationen ausgewertet, an denen der Sektionsleiter der Ösophaguschirurgie der UM teilnahm. Aufgrund dieser Ausschlusskriterien mussten 2 und aufgrund fehlender Daten 5 weitere Patienten und Patientinnen ausgeschlossen werden, sodass 151 Patienten und Patientinnen eingeschlossen werden konnten.

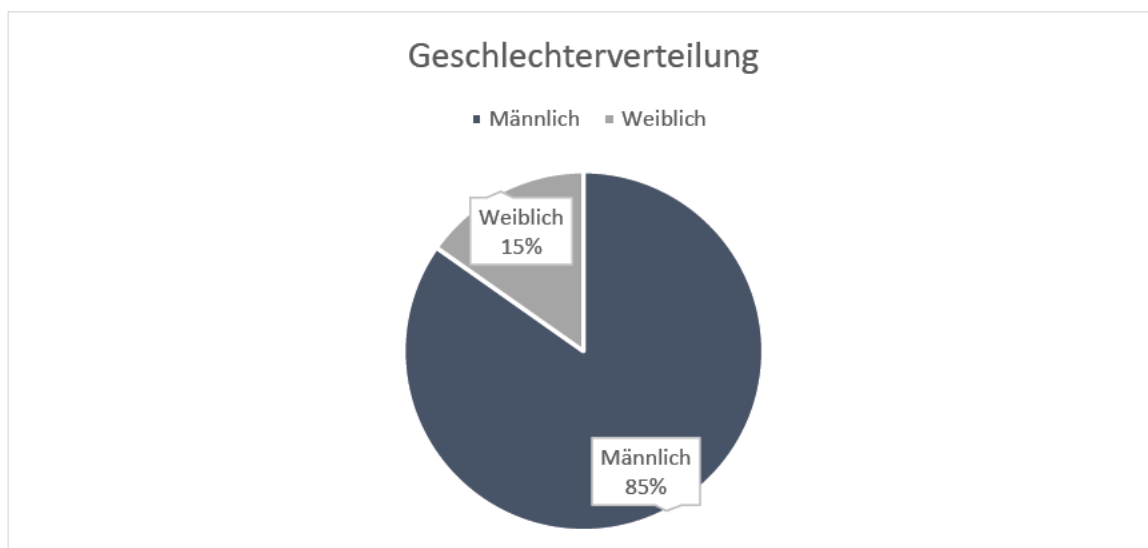
Abb. 10 - Patientenkollektiv



4.2 Epidemiologische Daten

Von den insgesamt 151 Patienten und Patientinnen waren 128 männlich (85 %) und 23 weiblich (15 %).

Diagramm 1 - Geschlechterverteilung



Das Alter dieser Gruppe erstreckte sich von 25 bis 86 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter bei 62 ± 10 Jahren lag. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Kohorte betrug $25,64 \pm 4,45$ bei einem mittleren Gewicht von $79,2 \text{ kg} \pm 16,8 \text{ kg}$.

Diagramm 2 - Anthropometrische Daten

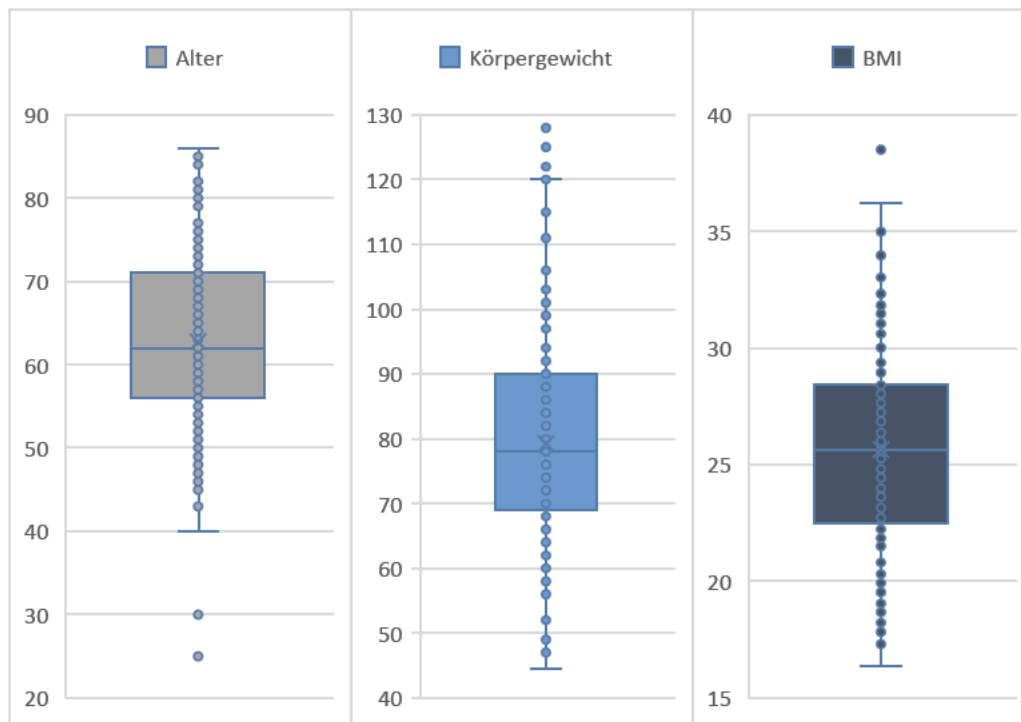
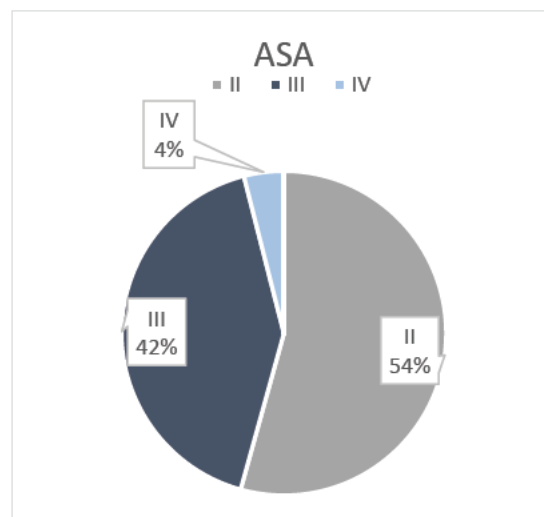


Diagramm 3 - Verteilung der ASA Klassen



ASA	I	II	III	IV	V
Anzahl	0	82	63	6	0
Anteil	0%	54%	42%	4%	0%

Die Mehrheit der Patienten und Patientinnen gehörte der ASA-Klassifikation II an (54 %), gefolgt von ASA-Klasse III (42 %), während nur 4 % in die ASA-Klasse IV eingestuft wurden. Keiner der betrachteten Patienten oder Patientinnen konnte als ASA I klassifiziert werden.

4.3 Vorerkrankungen

Die Häufigkeitsverteilung der erfassten Vorerkrankungen ist in Tabelle 15 angegeben. Die Anzahl der jeweiligen Vorerkrankungen pro Patienten und Patientin gibt Tabelle 16 wieder.

Tabelle 15 - Häufigkeitsverteilung der Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Asthma	6	4%
Cerebrovaskuläre Erkrankung	13	9%
COPD/Emphysem	19	13%
Drogen-/Alkoholabusus	27	18%
Hepatopathie	14	9%
Herzinsuffizienz	10	7%
Hypertonus	76	50%
Koronare Herzkrankheit	20	13%
Lungenembolie	7	5%
NIDDM/IDDM	20	13%
Niereninsuffizienz	10	7%
Nikotinabusus	31	21%
periphere Verschlusskrankheit	13	9%
PONV	3	2%
Reflux/Gastritis	48	32%
Sonstige neurologische Vorerkrankung	3	2%
Sonstige schwerwiegende Erkrankung	36	24%
Stoffwechselstörungen	10	7%
Vitium	18	12%
Vorhofflimmern/ EKG Veränderungen	17	11%

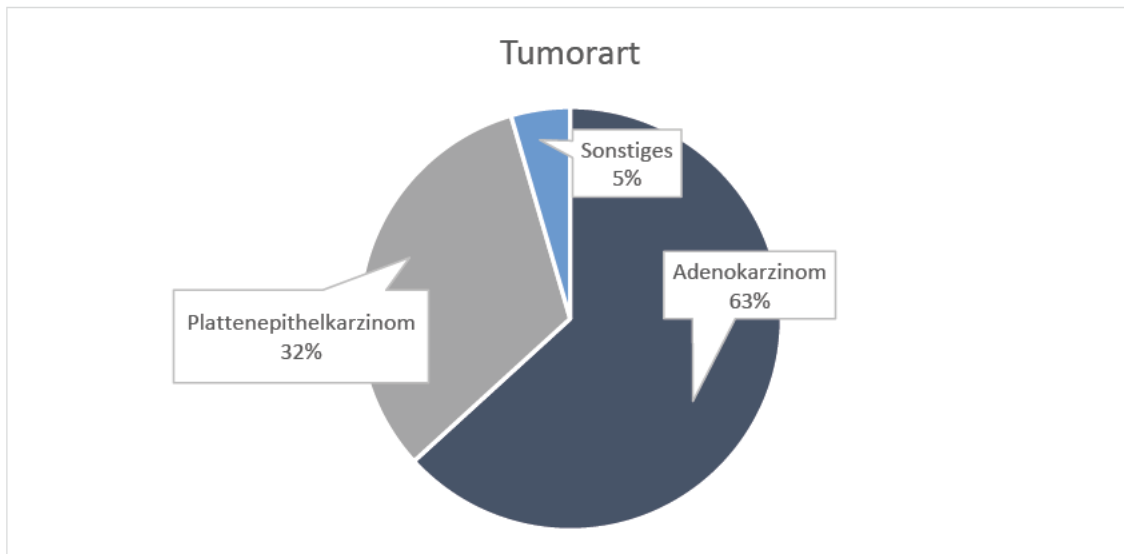
Tabelle 16 - Anzahl Vorerkrankungen

Anzahl Vorerkrankungen /Patient	Absolut	Relativ (%)
0	5	3%
1	35	23%
2	41	27%
3	31	21%
4	20	13%
5	8	5%
>5	11	7%

4.4 Tumorart und Operationsmethode

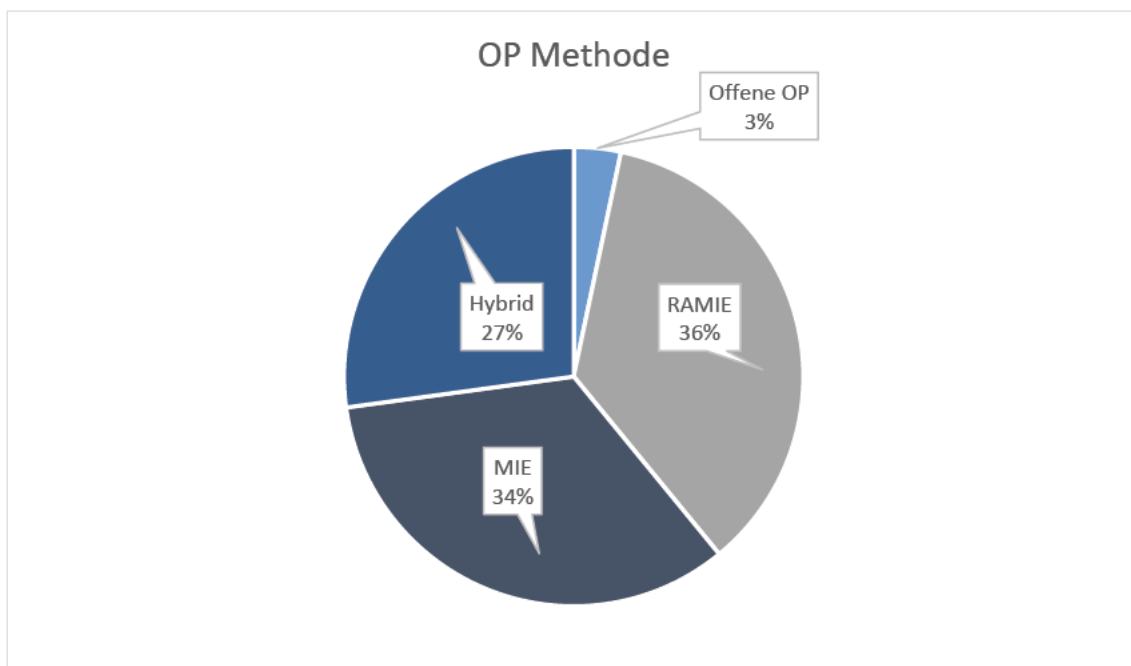
Im Anschluss an die Operation erfolgte eine pathologische Untersuchung des Resektats und entsprechende Klassifizierung durch das Institut für Pathologie der UM. Insgesamt wurden 98 Personen mit Adenokarzinom diagnostiziert, 50 wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf und bei 7 Personen konnte kein Tumor (mehr) oder ein anderer Tumor festgestellt werden. 109 (82 %) der Patienten und Patientinnen erhielten präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie.

Diagramm 4 - Tumorart



Nur 3 % der Operierten wurden mittels konventionell offener Operationsmethode operiert, während 51 Personen (34 %) durch minimalinvasive Operationstechniken (MIE) operiert wurden. Bei 54 Patienten und Patientinnen (36 %) erfolgte die Operation robotisch-assistiert-minimal-invasiv (RAMIE) und in 41 Fällen (27 %) wurde eine Kombination verschiedener Operationstechniken (Hybrid) angewandt.

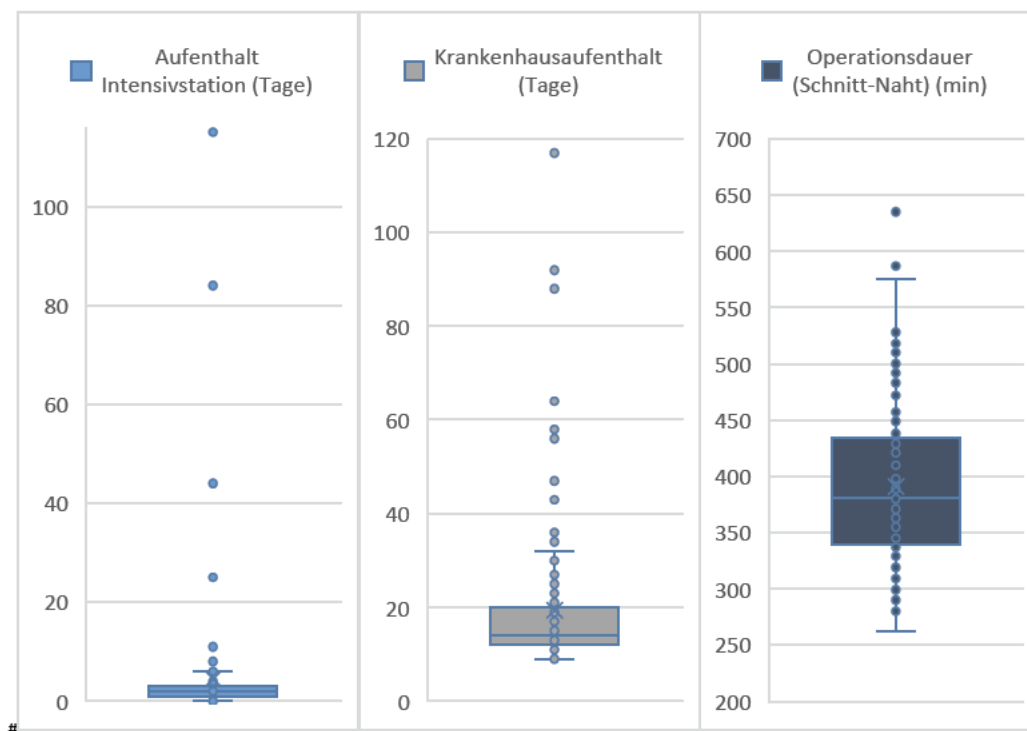
Diagramm 5 - Operationsmethode



4.5 Chronologische Daten

Die Patienten und Patientinnen waren durchschnittlich 19 ± 15 Tage (Median: 14 Tage) im Krankenhaus aufgenommen und verbrachten davon $4,59 \pm 12$ Tage (Median: 2 Tage) auf der Intensivstation.

Diagramm 6 - Chronologische Parameter



Die durchschnittliche Operationsdauer betrug $390 \pm 65,27$ Minuten, die Vorbereitung durch die Anästhesie dauerte durchschnittlich $52,9 \pm 21,87$ Minuten, sodass sich eine mittlere Verweildauer inklusive Ein- und Ausleitung im OP-Bereich von $512,78 \pm 65,7$ Minuten ergab.

Tabelle 17 - chronologische Parameter

	Mittelwert	Q1	Q2	Q3
Krankenhausverweildauer (d)	19 ± 14	12	14	20
Aufenthalt Intensivstation (d)	$4,59 \pm 12$	1	2	3
Operationsdauer (min)	390 ± 65	340	381	434
Einleitungsdauer (min)	53 ± 65	35	54	65
Gesamtaufenthaltsdauer OP Bereich (min)	513 ± 66	465	510	555

4.6 Flüssigkeitsbilanz

Die im ZR2 intravenös verabreichte Gesamtmenge aller Flüssigkeiten betrug im Mittel 4912 ± 1475 ml. Pro Kilogramm Körpergewicht und OP-Stunde erhielten die Patienten und Patientinnen durchschnittlich $7,65 \pm 2,79$ ml/kgKG/h_{OP}. Unter Berücksichtigung des idealen Körpergewichts (BMI = 22) erhielt die untersuchte Patientengruppe $8,56 \pm 2,47$ ml/kgKG_{ideal}/h_{OP}. Bezogen auf die Körperfläche nach DuBois (79) und OP-Dauer erhielten die Patienten $300,85 \pm 90,94$ ml/m²_{KÖF}/h_{OP}.

Intraoperativ erfolgten 92 % des Infusionsvolumens mittels Sterofundin (4520 ± 1373 ml). Weitere 5 % entfielen auf Natriumchlorid-Kurzinfusionen (255 ± 120 ml), die vor allem zur Applikation von Medikamenten verwendet wurden (Antibiotika, Metamizol etc.). Kolloidale Lösungen machten einen Anteil von 2 % (105 ± 227 ml) aus.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgte bei 5 % der Operationen und in einem einzelnen Fall war die Gabe von zwei Thrombozytenkonzentraten notwendig. Es erfolgte keine Gabe von FFP im Rahmen dieser Untersuchung. Insgesamt hatten Transfusionsprodukte daher nur einen sehr geringen Anteil an der Flüssigkeitsbilanz der Patienten und Patientinnen.

In dieser Studie wurden alle Patienten und Patientinnen postoperativ für mindestens eine Nacht auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie überwacht.

Nach Aufnahme auf die Intensivstation erhielten die Operierten durchschnittlich 2349 ± 926 ml. Bezogen auf das reale Körpergewicht und pro Stunde erhielten die Patienten und Patientinnen durchschnittlich $2,38 \pm 1,19$ ml/kgKG/h. Bei Berechnung anhand des Idealgewichts (BMI 22) ergab sich eine durchschnittliche Zufuhr von $2,66 \pm 1,12$ ml/kgKG_{ideal}/h bzw. bei Umrechnung auf das adjustierte Körpergewicht $2,49 \pm 1,13$ ml/kgKG_{AjBW}/h.

Da die Flüssigkeitsbilanzierung jeweils von 6 bis 6 Uhr am folgenden Tag erfolgte, ließ sich die Gesamtflüssigkeitszufuhr am Operationstag bestimmen. Innerhalb dieses Zeitraums erhielten die Patienten durchschnittlich $4,02 \pm 1,38$ ml/kgKG/h bzw. $4,51 \pm 1,14$ ml/kgKG_{ideal}/h bzw. $4,21 \pm 1,22$ ml/kgKG_{AjBW}/h (Grafische Darstellung in Diagramm 7-Diagramm 10).

Diagramm 7 - Flüssigkeitsgabe | Realgewicht | ZR1, ZR2, ZR2

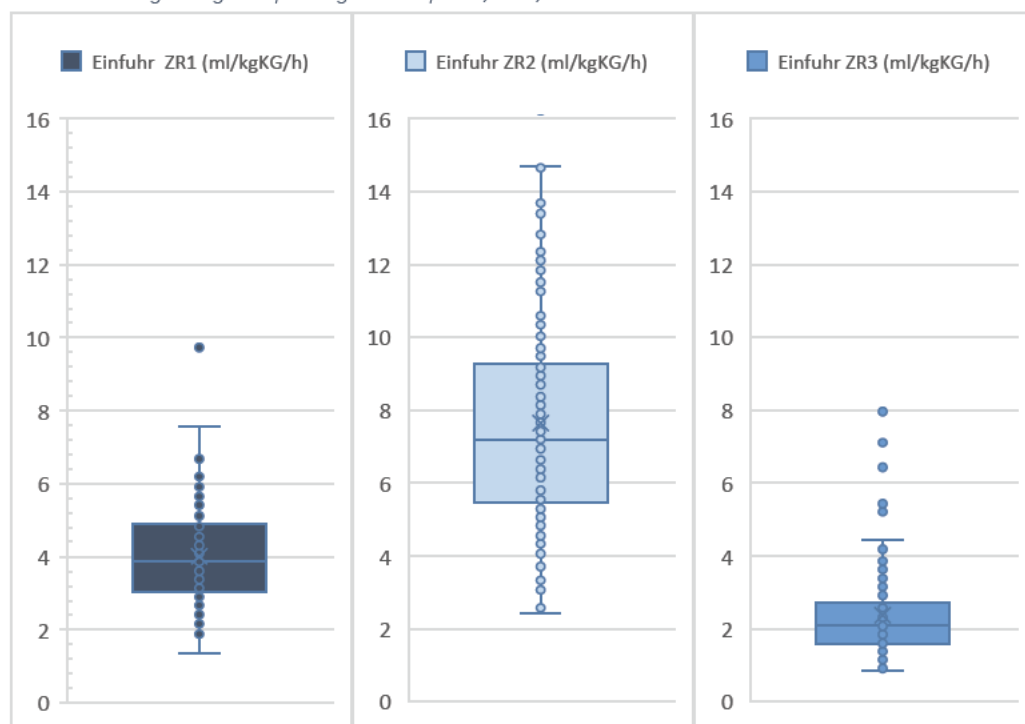


Diagramm 8 - Flüssigkeitsgabe | Idealgewicht | ZR1, ZR2, ZR3

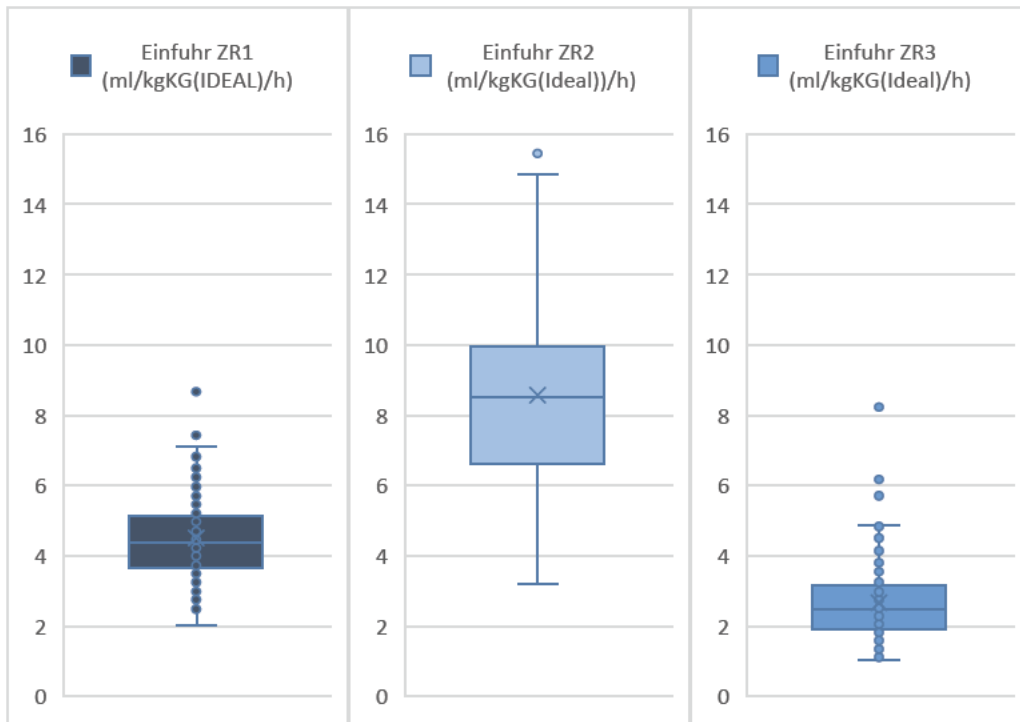


Diagramm 9 - Flüssigkeitsgabe | adjustiertes Körpergewicht | ZR1, ZR2, ZR3

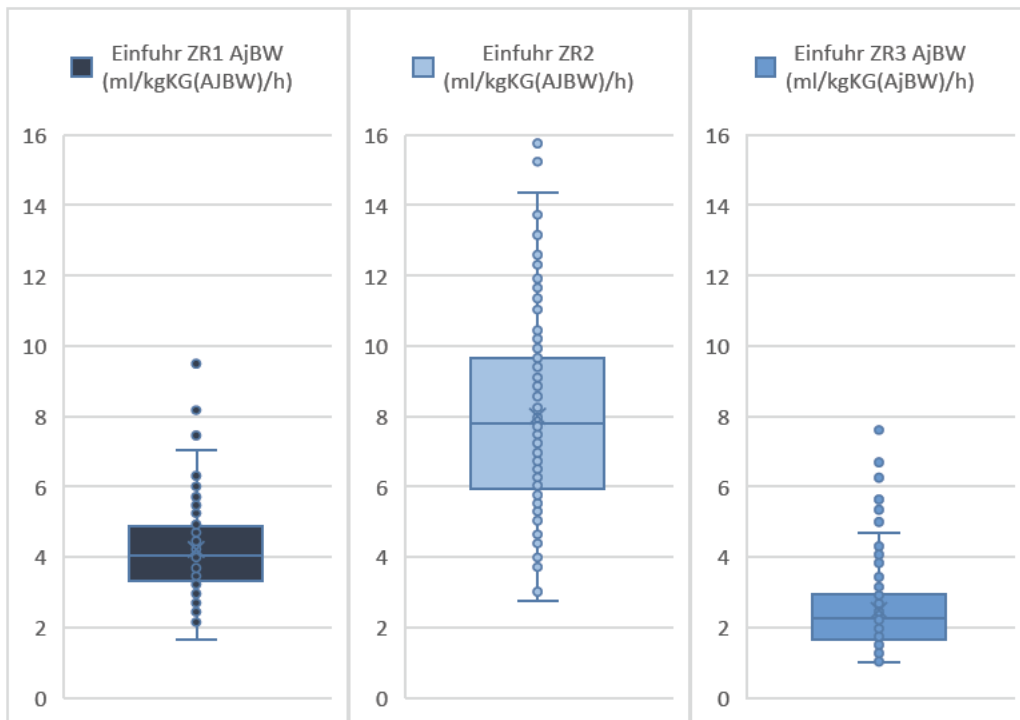
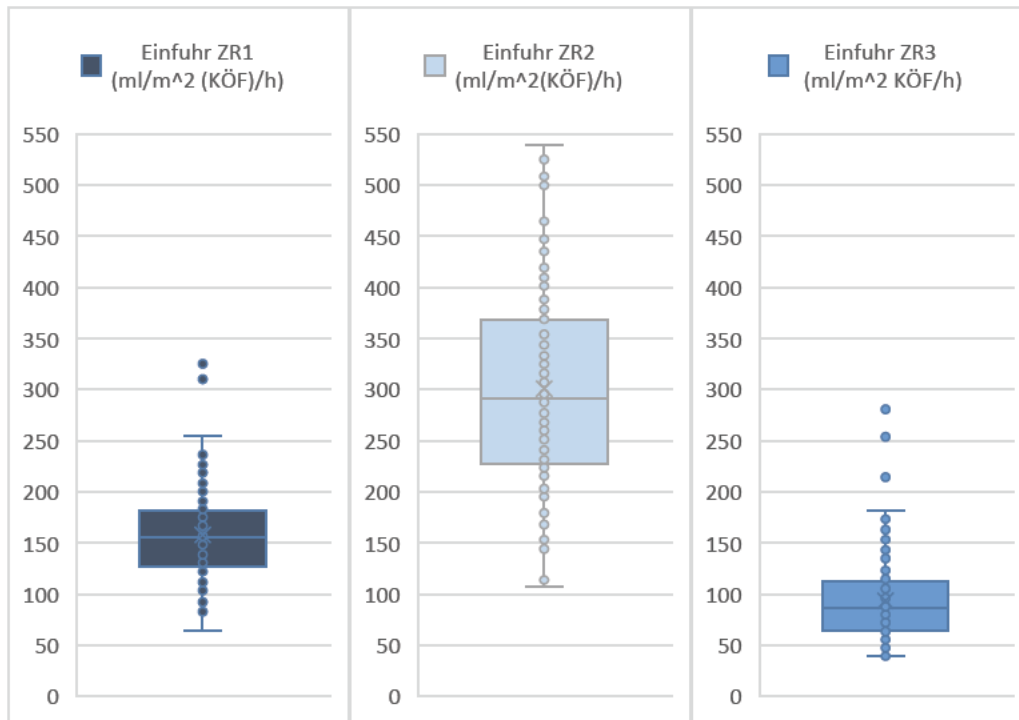


Diagramm 10 - Flüssigkeitsgabe | Körperoberfläche | ZR1, ZR2, ZR3



4.7 Perioperativer Laborparameter

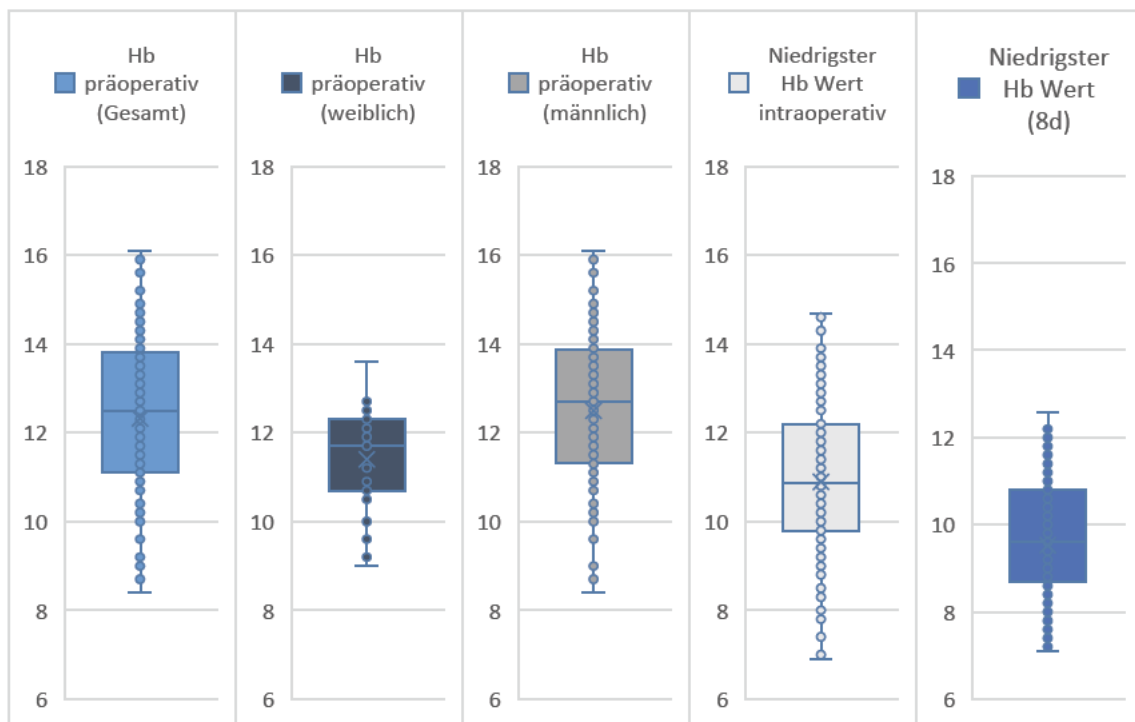
4.7.1 Verlauf des Hämoglobinwerts

Wie unter 3.2.3 beschrieben, wurden bei allen Patienten die Hämoglobinwerte perioperativ erhoben. Es zeigten sich die in Tabelle 18 und Diagramm 11 dargestellten Daten für die Hämoglobinwerte (in g/dl).

Tabelle 18 - Hämoglobinwerte perioperativ (in g/dl)

	Anzahl	Durchschnitt	±	Q1	Q2	Q3
Gesamt	151	12,33	1,96	11,1	12,5	13,8
Frauen	23	11,39	1,17	10,7	11,7	12,3
Männer	128	12,49	2,02	11,3	12,7	13,9
Niedrigster Hb (perioperativ)	151	10,89	1,66	9,78	10,85	12,2
Maximaler Abfall Hb (perioperativ)	151	1,51	0,90	1	1,5	2,1
Niedrigster Hb (8d)	151	9,54	1,79	8,7	9,6	10,8
Maximaler Abfall Hb (8d)	151	2,80	1,24	2	2,7	3,4

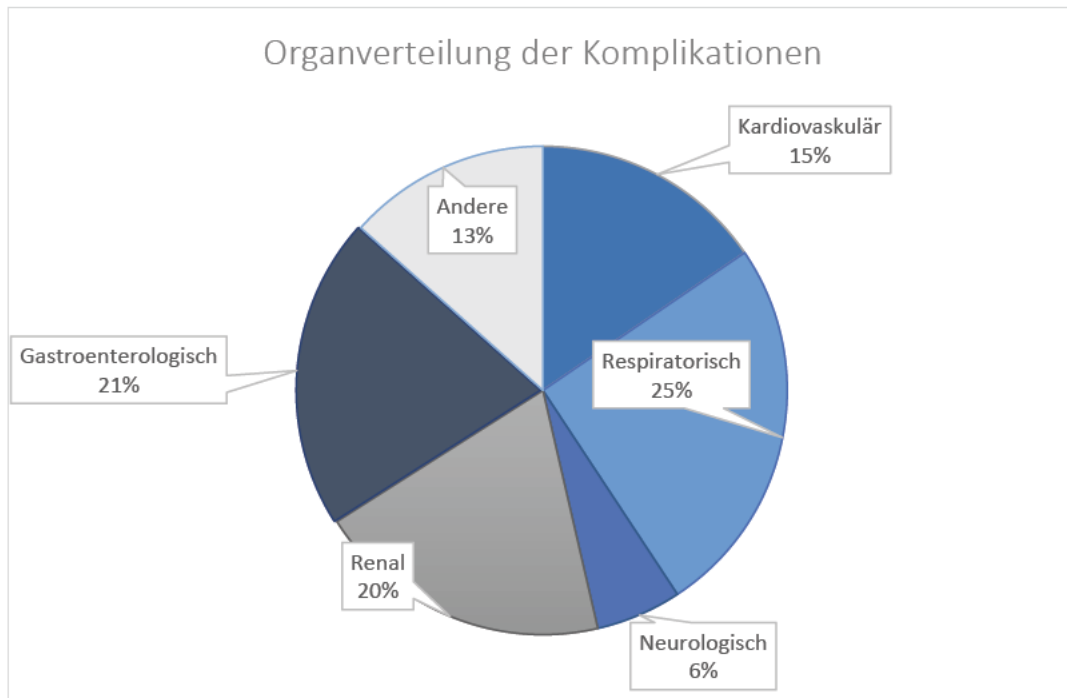
Diagramm 11 - Darstellung Hämoglobinwerte (g/dl)



4.8 Komplikationen

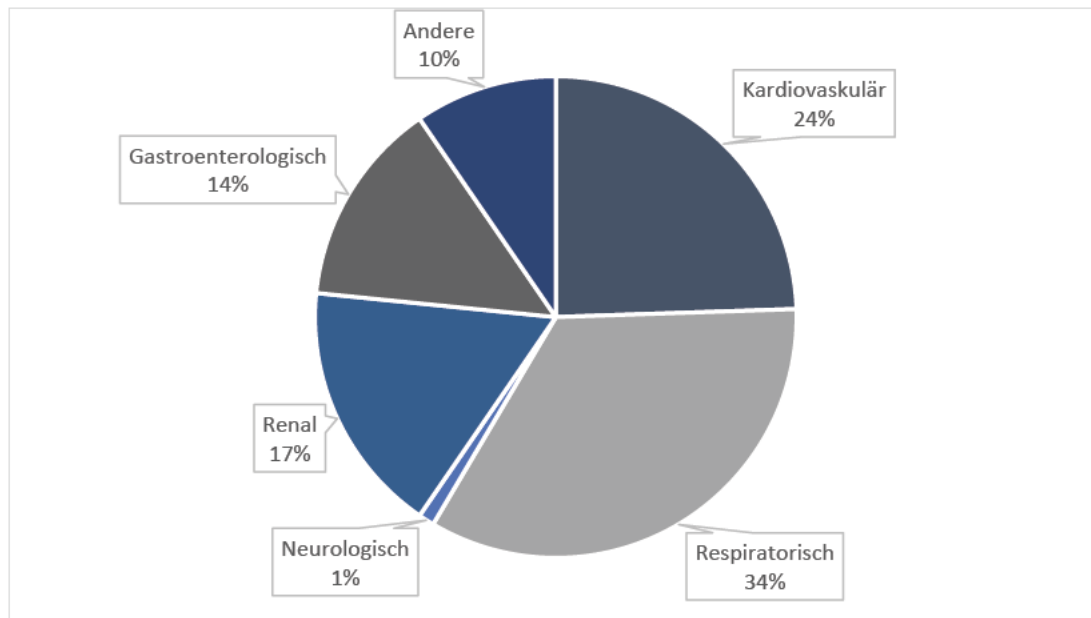
Bei den 151 Patientinnen und Patienten wurde mittels Clavien-Dindo-Score (71) in 94 Fällen eine Abweichung des normalen postoperativen Verlaufs festgestellt. Ein letaler Verlauf wurde bei 5 Patientinnen und Patienten verzeichnet, was einer Mortalität von 3,3 % entspricht. Diagramm 12 zeigt die Verteilung der aufgetretenen Komplikationen nach Organsystem. Im Falle mehrerer Komplikationen wurden diese separat erfasst und einzeln in die Auswertung aufgenommen. Es ist demnach jede Komplikation als separates Ereignis dargestellt, auch wenn sie bei identischem Patienten aufgetreten ist.

Diagramm 12 - Gesamtkomplikationen aufgeschlüsselt nach Organsystem



Bei einer isolierten Betrachtung der schwerwiegendsten Komplikation dominierten mit einer Inzidenz von 34 % pulmonale Komplikationen gefolgt von 24 % kardiovaskulären Ereignissen, während gastroenterologische Probleme in 17 % als schwerwiegendste Komplikation registriert wurden.

Diagramm 13 - Verteilung der schwersten Komplikation nach Organsystem



4.8.1 Komplikationen gemäß modifiziertem Erfassungsbogen der AVTC

Zusätzlich zur Erfassung des Clavien-Dindo-Scores, der nur nach Organsystemen und nicht nach spezifischen Komplikationen differenziert, wurde der in der AVTC implementierte Komplikationsbogen evaluiert. Die Analyse ergab, dass mit 22 Fällen (14,5%) die Anastomosensuffizienzen die häufigsten postoperativen Komplikationen darstellten, gefolgt von 21 Fällen (13,9 %) mit Rhythmusstörungen und 17

Fällen (11,2%) mit Pneumonien. Die gesamten Häufigkeiten der Komplikationen gemäß AVTC-Komplikationsbogen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19 - Übersicht Komplikationen nach AVTC Komplikationserfassungsbogen

Komplikation	Absolute Häufigkeit (Relative H. %)	Häufigkeit nach Schweregrad						
		I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
Anastomosensuffizienz	22 (14,5)	0	0	7	4	7	4	0
Rhythmusstörungen	21 (13,9)	1	4	0	0	16	0	0
Pneumonie	17 (11,2)	0	7	0	0	7	1	2
Delayed gastric emptying	11 (7,2)	1	0	10	0	0	0	0
Erbrechen/Subileus	8 (5,2)	0	1	7	0	0	0	0
Delir	8 (5,2)	0	7	0	0	0	0	1
Sepsis	6 (4,0)	0	0	1	0	4	0	1
Chylusfistel	6 (4,0)	2	2	1	1	0	0	0
Wundinfekt	6 (4,0)	2	0	3	1	0	0	0
Nachblutung	3 (2,0)	0	1	1	1	0	0	0
Embolie	3 (2,0)	0	1	0	0	1	0	1
Atelektase	3 (2,0)	0	0	0	1	2	0	0
Rekurrensparese	2 (1,3)	2	0	0	0	0	0	0
HWI (Harnwegsinfekt)	2 (1,3)	0	2	0	0	0	0	0
Thrombose	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0
Apoplex	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0
Myocardinfarkt	1 (<1)	1	0	0	0	0	0	0
Aspiration	1 (<1)	0	0	0	0	0	1	0
Gallenleckage	0	0	0	0	0	0	0	0
Biliom	0	0	0	0	0	0	0	0
Leberfunktionsstörung	0	0	0	0	0	0	0	0
Pankreasfistel	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalzämie	0	0	0	0	0	0	0	0
Abszess	0	0	0	0	0	0	0	0

4.9 Zusammenhangsanalyse von Komplikationen und Flüssigkeitsgabe

4.9.1 Testung auf Normalverteilung

Zur Auswahl des geeigneten Testverfahrens wurden die Daten zunächst auf Normalverteilung überprüft. Anhand des Kolmogorov-Smirnov Test zeigte sich eine Normalverteilung für die intraoperative und für die 24h Einfuhr bezogen auf das Idealgewicht und die Körperoberfläche. Nur knapp ausreichend war der Test auf Normalverteilung für die absolute Einfuhr. Nicht ausreichend zeigte sich der Test für die Einfuhr bezogen auf das Realgewicht und die Parameter zur Flüssigkeitszufuhr auf der Intensivstation sowie die Tests nach Shapiro-Wilk. Nach Field et al. ist bei der Größe dieser Stichprobe das Testen nach Smirnov und Shapiro Wilk fehleranfällig (80), weshalb für die entsprechenden Parameter Q-Q Diagramme erstellt wurden. Diese zeigten, dass eine Normalverteilung für die Werte der Flüssigkeitszufuhr bezogen auf die 24h- und intraoperative Flüssigkeitsgabe sowohl für Ideal-, Real- als auch angepasstes Körpergewicht angenommen werden kann. Für die Flüssigkeitsgabe auf der Intensivstation zeigte sich allerdings sowohl im Kolmogorov-Smirnov-Test als auch in den Q-Q-Diagrammen (siehe Diagramm 14), dass keine Normalverteilung vorlag, weshalb bei der Korrelationsanalyse eine Analyse mittels Bootstrapping durchgeführt wurde.

Tabelle 20 - Kolmogorov-Smirnov Test (mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) auf Normalverteilung (ZR2)

	Statistik	df	Signifikanz
Einfuhr (absolut)	,072	151	,054*
Einfuhr (Realgewicht)	,086	151	,008
Einfuhr (Idealgewicht)	,060	151	,200*
Einfuhr (KÖF)	,063	151	,200*

Diagramm 14 - Normalverteilungskurve Histogramm|ZR1|ZR2|ZR3| Idealgewicht

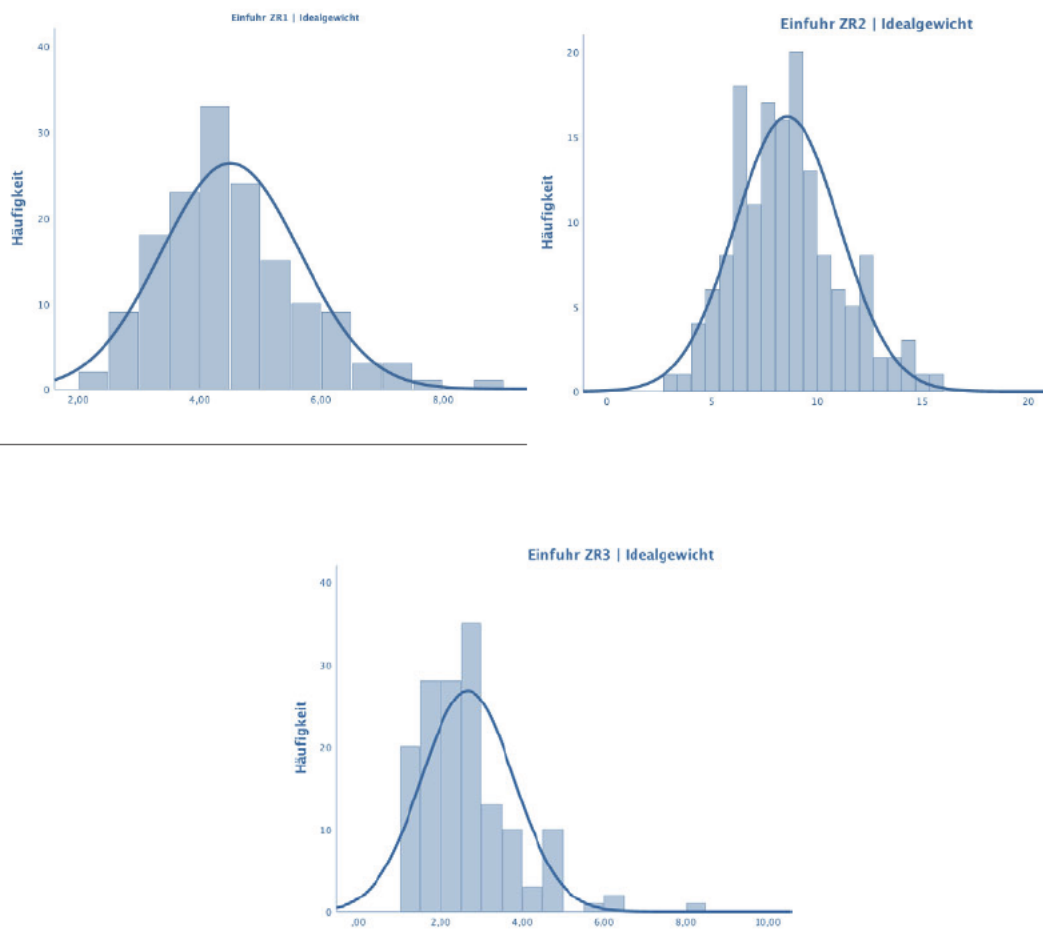
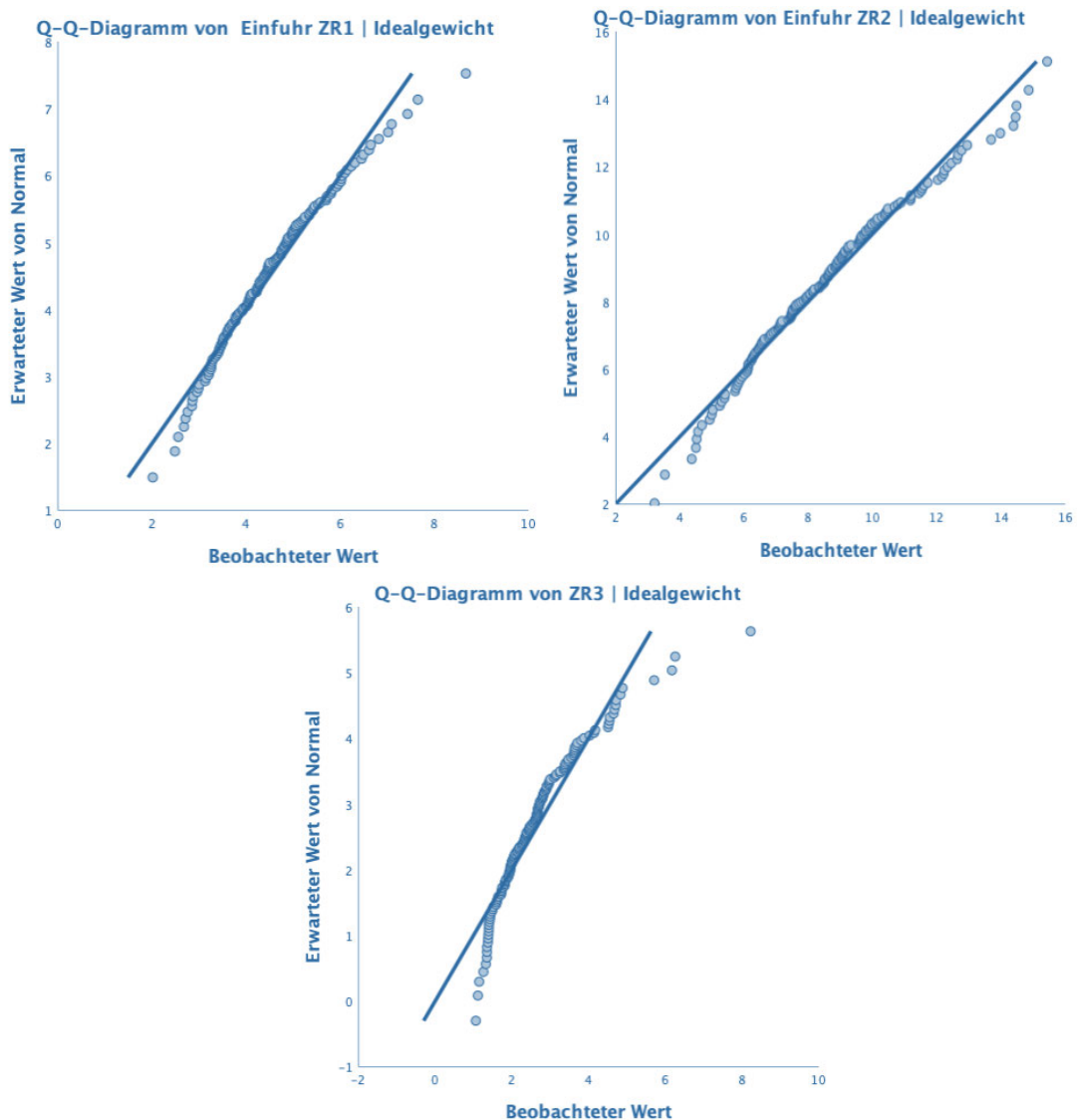


Tabelle 21 - Kolmogorov-Smirnov (a) Test auf Normalverteilung für ZR1 Idealgewicht und Körperoberfläche

	Statistik	df	Signifikanz
Einfuhr ZR1 (24h) Idealgewicht	,071	151	,058
Einfuhr ZR1 (24h) KÖF	,069	151	,078
(a) Signifikanzkorrektur nach Lilliefors			

Diagramm 15 - Q-Q-Diagramme Einfuhr ZR1|ZR2|ZR3|Idealgewicht



4.9.2 Zusammenhangsanalyse mit einer beliebigen Komplikation

Da in diesem Teil der Untersuchung ausschließlich dichotom das Auftreten einer Komplikation berücksichtigt wurde, konnte der Pearson-Korrelationskoeffizient mittels punkt-biserialer Korrelationsanalyse bestimmt werden. Diese Analyse wurde sowohl für die ersten 24 Stunden (ZR1) als auch für die intraoperative Phase (ZR2) durchgeführt. Für die postoperative Phase (ZR3) auf der Intensivstation wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient nach vorherigem Bootstrapping erhoben.

Bei allen Korrelationsanalysen wurden die verabreichten Flüssigkeitsmengen jeweils in Bezug auf das tatsächliche Körpergewicht, das Idealgewicht, das adjustierte Körpergewicht und die Körperoberfläche analysiert. Zusätzlich zu dieser Analyse wurde für ZR2 das absolute Volumen ohne Bezug auf das Körpergewicht oder die Dauer der Verabreichung analysiert.

Danach wurden diese Parameter mittels logistischer Regressionsanalyse weitergehend betrachtet. Es wurden die in Tabelle 14 genannten Kovariaten in der logistischen Regressionsanalyse berücksichtigt. In den tabellarischen Übersichten wurden jeweils nur die signifikanten oder klinisch relevanten Parameter aufgeführt.

Für die geringe Anzahl an letalen Verläufen ließ sich weder in der Korrelationsanalyse noch in der logistischen Regression ein Zusammenhang zwischen der verabreichten Flüssigkeitsmenge oder den ausgewählten Parametern nachweisen, weshalb eine weitere Untersuchung nicht erfolgte.

4.9.2.1 Zusammenhangsanalyse der Flüssigkeitszufuhr für ZR 1 (24 h)

Zunächst erfolgte die Analyse für die Beziehung zwischen der Einfuhr innerhalb des Zeitraums 1 (ZR1, 24h) und dem Auftreten einer Komplikation. Aufgrund der Fragestellung wurde lediglich eine einseitige Signifikanzprüfung durchgeführt. Die in Tabelle 22 aufgeführte Korrelation zwischen der Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten von Komplikationen zeigte signifikante positive Korrelationskoeffizienten, unabhängig von der jeweiligen Bezugsgröße.

Tabelle 22 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation | Einfuhr ZR1

		Einfuhr ZR1 RBW	Einfuhr ZR1 IBW	Einfuhr ZR1 AjbW	Einfuhr ZR1 KÖF
Auftreten einer Komplikation	Pearson-Korrelation	,157*	,176*	,170*	,168*
	Sig. (1-seitig)	,027	,016	,018	,020
	N	151	151	151	151

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

Für eine detaillierte Analyse wurde eine logistische Regressionsanalyse unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren (Tabelle 14) durchgeführt. Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zeigte, dass die Modelle für das Auftreten von Komplikationen, unabhängig von der Bezugsgröße, aufgrund der hohen Chi-Quadrat-Werte und sehr niedrigen p-Werte (<0,001) eine ausreichende Signifikanz aufwiesen.

Die Ergebnisse des Hosmer-Lemeshow-Tests bestätigten, dass das Modell zur 24-Stunden-Flüssigkeitszufuhr (für RBW, IBW, AjbW, KÖF) und dem Auftreten von Komplikationen annäherungsweise mit den realen Daten übereinstimmt. Diese Übereinstimmung wird durch die nicht signifikanten p-Werte ($p > 0,05$) verdeutlicht, da statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beobachteten und den vorhergesagten Werten festgestellt wurden.

Tabelle 23 - Logistische Regression: Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow | Einfuhr ZR1

Omnibus Test der Modellkoeffizienten		Chi-Quadrat	df	Sig.
Einfuhr ZR1 RBW	Schritt	83,522	44	<,001
	Block	83,522	44	<,001
	Modell	83,522	44	<,001
Einfuhr ZR1 IBW	Schritt	82,324	44	<,001
	Block	82,324	44	<,001
	Modell	82,324	44	<,001
Einfuhr ZR1 AjBW	Schritt	82,750	44	<,001
	Block	82,750	44	<,001
	Modell	82,750	44	<,001
Einfuhr ZR1 KÖF	Schritt	82,602	44	<,001
	Block	82,602	44	<,001
	Modell	82,602	44	<,001

Hosmer-Lemeshow-Test	Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
Einfuhr ZR1 RBW	1	6,911	8	0,546
Einfuhr ZR1 IBW	1	3,125	8	0,926
Einfuhr ZR1 AjBW	1	5,076	8	0,749
Einfuhr ZR1 KÖF	1	3,123	8	0,926

Bei der Betrachtung der Modellzusammenfassung mittels Log-Likelihood, Cox & Snell R-Quadrat und Nagelkerkes R-Quadrat zeigt sich ebenfalls, dass alle Erklärungsmodelle unabhängig von der Bezugsgröße, das Auftreten einer Komplikation ausreichend gut vorhersagen. Die Unterschiede der Ergebnisse bezogen auf die Bezugsparameter sind minimal und innerhalb der Klassifizierungstabelle sind ebenfalls nur minimale Abweichungen feststellbar.

Tabelle 24 - Logistische Regression: Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle | Einfuhr ZR1

Modellzusammenfassung	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Einfuhr ZR1 RBW	120,204	0,425	0,574
Einfuhr ZR1 IBW	121,403	0,420	0,568
Einfuhr ZR1 AjBW	120,976	0,422	0,570
Einfuhr ZR1 KÖF	121,124	0,421	0,569

Klassifizierungstabelle			Vorhergesagt			
Einfuhr ZR1 RBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	47	14	77,0
			Ja	15	75	83,3
			Gesamtprozentsatz			80,8
Einfuhr ZR1 IBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	15	75	83,3
			Gesamtprozentsatz			80,1
Einfuhr ZR1 AjBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	15	75	83,3
			Gesamtprozentsatz			80,1
Einfuhr ZR1 KÖF	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	15	75	83,3
			Gesamtprozentsatz			80,1

Zusammenfassend konnte aufgrund dieser Betrachtungen festgestellt werden, dass die erstellten Modelle insgesamt eine valide Modellgüte und Vorhersagekraft für die Analyse des Auftretens einer Komplikation aufwiesen, sodass die entsprechende weitere Untersuchung der einzelnen Variablen durchgeführt werden konnte.

In der Regressionsanalyse erwiesen sich mehrere der untersuchten Parameter als signifikant und zeigten innerhalb des Konfidenzintervalls für EXP(B) eine verlässliche Assoziation mit dem Auftreten von Komplikationen. Die Resultate sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Die aufgrund der Fragestellung primär betrachtete Flüssigkeitszufuhr zeigte in allen Bezugseinheiten (RBW, IBW, AJBW, KÖF) signifikante Beziehungen mit dem Auftreten einer Komplikation. Das Odds Ratio für das Auftreten einer Komplikation beim Betrachten der in den ersten 24h verabreichten Flüssigkeitsmenge (ZR1) betrug für das Realgewicht 2,142 ($p=0,012$, CI 1,183 – 3,878), für das Idealgewicht 1,865 ($p=0,018$, CI 1,112-3,130), für das adjustierte Körpergewicht 1,986 ($p=0,015$, CI 1,142 -3,455) und für die Körperoberfläche 1,019 ($p=0,016$; CI 1,003-1,035).

In der logistischen Regression zeigten die Kovariaten Reflux, nicht-insulinpflichtiger Diabetes Mellitus (NIDDM) und Asthma jeweils ein deutlich signifikantes Odds Ratio, allerdings mit einem breiten Konfidenzintervall. Auch das Alter und die präoperativen Leukozyten zeigten sich als schwach signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten einer Komplikation. Für das Tumorstadium T=3 der TNM-Klassifikation mit der Kategorie 0 als Referenzvariabel ließ sich ebenfalls ein signifikantes Odds Ratio von 25,479

($p= 0,027$, CI 1,773 – 537,812) nachweisen, allerdings erneut mit sehr breitem Konfidenzintervall und damit fraglicher Relevanz.

Tabelle 25 - Logistische Regression: Regressionskoeffizient / ODDs Ratio (Auszug) | Einfuhr ZR1

Variablen der Gleichung							95 % Konfidenzintervall		
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert	
Realgewicht	Einfuhr ZR1	0,762	0,303	6,331	1	0,012	2,142	1,183	3,878
	Alter	-0,071	0,33	4,681	1	0,030	0,932	0,874	0,993
	Reflux (VE)	1,812	0,641	7,992	1	0,005	6,123	1,743	21,506
	NIDDM (VE)	2,350	0,946	6,170	1	0,013	10,483	1,641	66,938
	Asthma	3,028	1,305	5,387	1	0,020	20,658	1,601	266,475
	T(NM) = 1	4,974	2,245	4,907	1	0,027	144,586	1,773	11787,7
	T (NM) =3	3,238	1,556	4,330	1	0,037	25,478	1,207	537,812
	Leukozyten (Präoperativ)	-0,340	0,148	5,273	1	0,022	0,712	0,532	0,951
A/BW	Einfuhr ZR1	0,686	0,282	5,903	1	0,015	1,986	1,142	3,455
	Alter	-0,072	0,032	4,936	1	0,026	0,931	0,873	0,992
	Reflux (VE)	1,824	,641	8,107	1	0,004	6,198	1,766	21,761
	NIDDM (VE)	2,347	,945	6,167	1	0,013	10,455	1,640	66,649
	Asthma	3,051	1,306	5,459	1	0,019	21,131	1,635	273,125
	T(NM) = 3	1,847	0,912	4,099	1	0,043	6,341	1,061	37,909
	Leukozyten (Präoperativ)	-0,327	0,147	4,952	1	0,026	0,721	0,540	0,962
	Idealgewicht	Einfuhr ZR1	0,623	0,264	5,576	1	0,018	1,865	1,112
Alter		-0,072	0,032	4,974	1	0,026	0,931	0,874	0,991
Reflux (VE)		1,840	0,640	8,264	1	0,004	6,296	1,796	22,076
NIDDM (VE)		2,349	0,945	6,181	1	0,013	10,475	1,644	66,739
Asthma		3,047	1,306	5,442	1	0,020	21,053	1,627	272,357
T(NM) = 3		1,846	0,912	4,095	1	0,043	6,334	1,060	37,855
Leukozyten (Präoperativ)		-0,320	0,146	4,786	1	0,029	0,726	0,545	0,967
Körperoberfläche		Einfuhr ZR1	0,019	0,008	5,792	1	0,016	1,019	1,003
	Alter	-0,071	0,032	4,807	1	0,028	0,931	0,874	0,992
	Reflux (VE)	1,849	0,640	8,343	1	0,004	6,355	1,812	22,290
	NIDDM (VE)	2,367	0,942	6,309	1	0,012	10,665	1,682	67,627
	Asthma	3,026	1,302	5,404	1	0,020	20,610	1,608	264,231
	T(NM) = 3	1,819	0,909	4,003	1	0,045	6,166	1,038	36,630
	Leukozyten (Präoperativ)	-0,325	0,147	4,907	1	0,027	0,723	0,542	0,963

4.9.2.2 Zusammenhangsanalyse für die intraoperative Phase

Um herauszufinden, ob die intra- (ZR2) oder die postoperative Phase (ZR3) der Flüssigkeitstherapie innerhalb der ersten 24 Stunden (ZR1) eine stärkere Auswirkung auf das Auftreten der Komplikationen hatte, wurden diese Zeiträume separat überprüft. Dazu wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe (ZR2) und dem Auftreten einer Komplikation durchgeführt.

Tabelle 26 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation | ZR2

		Einfuhr ZR2 RBW	Einfuhr ZR2 IBW	Einfuhr ZR2 AjBW	Einfuhr ZR2 KÖF
Auftreten einer Komplikation	Pearson- Korrelation	,110	,101	,109	,199
	Sig. (1-seitig)	,089	,108	,092	,112
	N	151	151	151	151

Wie Tabelle 26 zu entnehmen ist, zeigte sich keinerlei Korrelation zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Menge der intraoperativen Flüssigkeit, unabhängig von der Bezugsgröße der Flüssigkeit. Zur Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren wurde zusätzlich eine logistische Regressionsanalyse dieser Daten durchgeführt.

In der logistischen Regression, methodisch analog zu den Berechnungen für ZR1, zeigte sich, dass die intraoperative Flüssigkeitsgabe keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Auftreten der Komplikation hatte ($p > 0,05$). Die bereits zuvor hervorgetretenen Vorerkrankungen (NIDDM, Reflux und Asthma) zeigten sich weiterhin als signifikante Einflussfaktoren. Das Konfidenzintervall der jeweiligen Odds Ratios für das Tumorstadium und das Alter umschloss bei Betrachtung der intraoperativen Flüssigkeitsgabe die 1, womit für diese Variablen Unsicherheit bezüglich des tatsächlichen Effekts auf die Komplikation bestand.

4.9.2.3 Zusammenhangsanalyse für die postoperative Phase (ZR3)

Aufgrund der nachgewiesenen Korrelation und den Ergebnissen der logistischen Regressionsanalyse für ZR 1 und der fehlenden Korrelation für die rein intraoperative Flüssigkeitstherapie (ZR2) wurde die direkte postoperative Phase (ZR3) genauer betrachtet.

Hierfür wurde die in Tabelle 27 dargestellte punkt-biseriale Pearson Korrelation berechnet. Abweichend zu den vorherigen Korrelationsanalysen musste aufgrund der fehlenden Normalverteilung zusätzlich ein Bootstrapping durchgeführt werden.

Tabelle 27 - Punkt-Biseriale Pearson Korrelation mittels Bootstrapping | Flüssigkeitszufuhr ZR3

		Einfuhr ZR3 RBW	Einfuhr ZR3 IBW	Einfuhr ZR3 AjBW	Einfuhr ZR3 KÖF	
Auftreten einer Komplikation	Pearson- Korrelation (boottrap)	,175*	,199*	,186*	,192*	
	Sig. (1-seitig)	,016	,007	,011	,009	
	N	151	151	151	151	
Bootstrap	Verzerrung	,000	0,01	0,01	0,000	
	Std-Fehler	0,075	0,074	0,076	0,074	
	95% Kon- fidenzin- tervall	oberer	0,23	0,051	0,029	0,036
		unterer	0,323	0,343	0,333	0,335

Wie aufgrund der bereits erfolgten Analysen zu erwarten, zeigte sich eine positive Korrelation für die postoperative Flüssigkeitszufuhr aller Bezugsgrößen (RBW, IBW, AjBW und KÖF), allerdings auch hier mit leicht schwankender Ausprägung in Abhängigkeit der Bezugsgröße. Das Bootstrapping führte gemäß der Analyse zu keiner relevanten Verzerrung und die Schätzungen können aufgrund der engen Konfidenzintervalle als präzise angesehen werden.

Zur weiteren Bewertung wurden auch diese Daten einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen, wobei die intraoperative Flüssigkeitsgabe als weitere Kovariate hinzugenommen wurde, um deren Einfluss zu berücksichtigen.

Tabelle 28 - Logistische Regression: Modelkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow | ZR3 (Postoperativ)

Omnibus Test der Modellkoeffizienten		Chi-Quadrat	df	Sig.
ZR3 Einfuhr RBW	Schritt	85,283	45	<,001
	Block	85,283	45	<,001
	Modell	85,283	45	<,001
ZR3 Einfuhr IBW	Schritt	86,040	45	<,001
	Block	86,040	45	<,001
	Modell	86,040	45	<,001
ZR3 Einfuhr AjBW	Schritt	85,343	45	<,001
	Block	85,343	45	<,001
	Modell	85,343	45	<,001
ZR3 Einfuhr KÖF	Schritt	85,808	45	<,001
	Block	85,808	45	<,001
	Modell	85,808	45	<,001
ZR3 Einfuhr AV	Schritt	85,701	45	<,001
	Block	85,701	45	<,001
	Modell	85,701	45	<,001

Hosmer-Lemeshow-Test	Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
ZR3 Einfuhr RBW	1	4,713	8	,788
ZR3 Einfuhr IBW	1	9,477	8	,304
ZR3 Einfuhr AjBW	1	5,164	8	,740
ZR3 Einfuhr KÖF	1	8,389	8	,396
ZR3 Einfuhr AV	1	2,870	8	,942

Tabelle 29 - Logistische Regression: Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle | ZR3 (Postoperativ)

Modellzusammenfassung	-2 Log-Likelihood	Cox & R-Quadrat	Snell	Nagelkerkes R-Quadrat
ZR3 Einfuhr RBW	118,443	,432		,583
ZR3 Einfuhr IBW	117,686	,434		,587
ZR3 Einfuhr AjBW	118,383	,432		,583
ZR3 Einfuhr KÖF	117,918	,433		,585
ZR3 Einfuhr AV	118,025	,433		,585

Klassifizierungstabelle			Vorhergesagt			
ZR3 Einfuhr RBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	16	74	82,2
			Gesamtprozentsatz			79,5
ZR3 Einfuhr IBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	47	14	77,0
			Ja	16	74	82,2
			Gesamtprozentsatz			80,1
ZR3 Einfuhr AjBW	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	47	14	77,9
			Ja	16	74	82,2
			Gesamtprozentsatz			80,1
ZR3 Einfuhr KÖF	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	16	74	82,2
			Gesamtprozentsatz			79,5
ZR3 Einfuhr Absolutes Volumen	Auftreten einer Komplikation	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	46	15	75,4
			Ja	16	74	82,2
			Gesamtprozentsatz			79,5

Analog der Untersuchung zu ZR 1 erwiesen sich die Regressionsmodelle anhand der entsprechenden Testverfahren (Tabelle 28 und Tabelle 29) als geeignete Vorhersagemodelle für das Auftreten von Komplikationen, weshalb eine Variablenanalyse durchgeführt wurde (Tabelle 30).

Die Analyse der postoperativen Flüssigkeitstherapie (ZR3) zeigte insgesamt ein stärker ausgeprägtes Odds Ratio für den Zusammenhang zwischen verabreichten Flüssigkeitsvolumina und dem Auftreten von Komplikationen verglichen mit den Ergebnissen des ZR1. Für alle gewichtsbezogenen Bezugsgrößen ergaben sich Odds Ratios > 2,1 mit Signifikanzen $p < 0,02$, mit leichten Variationen je nach betrachteter Gewichtseinheit. Das Modell, das auf die Körperoberfläche bezogen ist, zeigte ein Odds Ratio von 1,022 ($p = 0,009$, CI 1,005 – 1,039).

NIDDM, Reflux und Asthma als Vorerkrankungen zeigten sich bei der Betrachtung der postoperativen Flüssigkeitstherapie als Einflussfaktoren mit guten Signifikanzwerten für das Auftreten einer Komplikation. Auch in diesem Falle ist zu beachten, dass bei den Kovariaten teils große 95% Konfidenzintervalle für das jeweilige Odds Ratio auftraten. Negative Regressionskoeffizienten ließen sich für die

präoperativen Leukozyten und für das Alter der Patienten und Patientinnen mit einem Odds Ratio von 0,735 ($p=0,037$, CI 0,551 – 0,982) bzw. 0,921 ($p=0,014$, CI 1,151 - 3,781) ermitteln.

Tabelle 30 - Logistische Regression: Regressionskoeffizient / Odds Ratio (Auszug) | ZR3 (Postoperativ)

Variablen der Gleichung								95 % Konfidenzintervall	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Unterer Wert	Oberer Wert
Realgewicht	Einfuhr ZR3	,736	,303	5,878	1	,015	2,087	1,151	3,781
	Alter	-,082	,033	6,020	1	,014	,921	,863	,984
	Reflux (VE)	1,780	,642	7,682	1	,006	5,929	1,684	20,872
	NIDDM (VE)	2,607	,975	7,153	1	,007	13,559	2,007	91,617
	Asthma	2,752	1,329	4,289	1	,038	15,677	1,159	212,026
	Leukozyten (präoperativ)	-,307	,147	4,349	1	,037	,735	,551	,982
Idealgewicht	Einfuhr ZR3	,781	,300	6,801	1	,009	2,184	1,214	3,928
	Alter	-,086	,033	6,713	1	,010	,917	,859	,979
	Reflux (VE)	1,770	,645	7,530	1	,006	5,868	1,658	20,768
	NIDDM (VE)	2,690	,979	7,549	1	,006	14,725	2,162	100,295
	Asthma	2,655	1,354	3,844	1	,050	14,230	1,001	202,320
	Leukozyten (präoperativ)	-,293	,146	4,022	1	,045	,746	,560	,993
AI/BW	Einfuhr ZR3	,757	,302	6,297	1	,012	2,131	1,180	3,848
	Alter	-,085	,033	6,484	1	,011	,919	,861	,981
	Reflux (VE)	1,781	,643	7,666	1	,006	5,934	1,682	20,929
	NIDDM (VE)	2,638	,976	7,308	1	,007	13,980	2,065	94,635
	Asthma	2,707	1,342	4,070	1	,044	14,983	1,080	207,846
	Leukozyten präoperativ)	-,295	,146	4,083	1	,043	,744	,559	,991
KÖF	Einfuhr ZR3	,022	,008	6,677	1	,010	1,022	1,005	1,039
	Alter	-,085	,033	6,481	1	,011	,919	,861	,981
	Reflux (VE)	1,786	,644	7,694	1	,006	5,963	1,689	21,058
	NIDDM (VE)	2,687	,976	7,586	1	,006	14,692	2,171	99,436
	Asthma	2,665	1,340	3,956	1	,047	14,371	1,040	198,661
	Leukozyten (präoperativ)	-,295	,146	4,072	1	,044	,745	,559	,992
Absolutes Volumen	Einfuhr ZR3	,001	,000	7,073	1	,008	1,001	1,000	1,002
	Alter	-,087	,034	6,712	1	,010	,916	,858	,979
	Rhythmusstörungen (VE)	1,786	,644	7,694	1	,006	5,963	1,689	21,058
	NIDDM (VE)	2,850	,977	8,519	1	,004	17,290	2,550	117,221
	Reflux (VE)	1,897	,643	8,710	1	,003	6,663	1,891	23,478

4.9.3 Zusammenhangsanalyse mit spezifischen Komplikationen

Nach der Analyse der Zusammenhänge mit allgemeinen Komplikationen wurde im Anschluss untersucht, ob Korrelationen zwischen der Flüssigkeitsgabe und spezifischen Komplikationen existieren, um konkrete Zusammenhänge aufzudecken.

Dafür wurde der Zusammenhang für die Komplikationen Anastomoseninsuffizienz, Rhythmusstörungen und Pneumonie genauer betrachtet. Dies erfolgte mittels binär logistischer Regressionsanalyse der genannten Komplikationen bezogen auf das ideale Körpergewicht und entsprechend der vorherigen Vorgehensweise für die Zeiträume 24h (ZR1), streng intratoperativ (ZR2) und postoperativ (ZR3).

Zunächst wurde mittels der bereits in 4.9.2 angewandten Testverfahren die Modellgüte überprüft und es zeigte sich für die 24h Einfuhr (ZR1) eine ausreichende Modellgüte.

Tabelle 31 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow / ZR1

Omnibus Test der Modellkoeffizienten		Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	Schritt	66,388	44	,016
	Block	66,388	44	,016
	Modell	66,388	44	,016
Rhythmusstörungen IBW	Schritt	67,405	44	,013
	Block	67,405	44	,013
	Modell	67,405	44	,013
Pneumonie IBW	Schritt	61,511	44	,042
	Block	61,511	44	,042
	Modell	61,511	44	,042

Hosmer-Lemeshow-Test	Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	1	5,435	8	,710
Rhythmusstörungen IBW	1	6,079	8	,638
Pneumonie IBW	1	4,572	8	,802

Tabelle 32 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle | ZR1

Modellzusammenfassung	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Anastomoseninsuffizienz IBW	66,388	44	,016
Rhythmusstörungen IBW	57,976	,360	,638
Pneumonie IBW	44,757	,335	,662

Klassifizierungstabelle		Vorhergesagt				
Anastomoseninsuffizienz IBW	Anastomoseninsuffizienz	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	125	3	97,7
			Ja	7	16	69,6
			Gesamtprozentsatz			93,4
Rhythmusstörungen IBW	Rhythmusstörungen	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	127	2	98,4
			Ja	8	14	63,6
			Gesamtprozentsatz			93,4
Pneumonie IBW	Pneumonie	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	131	3	97,8
			Ja	6	11	64,7
			Gesamtprozentsatz			94,0

Tabelle 33 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen | ZR1

Variablen der Gleichung								95 % Konfidenzintervall	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)/Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
Anastomoseninsuffizienz	Einfuhr ZR1 IBW	1,533	,588	6,797	1	,009	4,630	1,463	14,654
	T(NM) =1	4,974	2,245	4,907	1	,027	144,586	1,773	11787,731
	T(NM) =3	3,238	1,556	4,330	1	,037	25,478	1,207	537,812
	Rhythmusst.	,055	,058	,874	1	,350	1,056	,942	1,184
	pAVK	4,663	1,783	6,837	1	,009	105,984	3,215	3493,732
Rhythmusstörungen	Einfuhr ZR1 IBW	1,088	,409	7,095	1	,008	2,970	1,333	6,615
	Rhythmusst.	3,580	1,599	5,013	1	,025	35,874	1,562	823,852
	Leukozyten# (Präoperativ)	,463	,238	3,775	1	,052	1,589	,996	2,536
Pneumonie	Einfuhr ZR1 IBW*	,431	,739	,341	1	,560	1,539	,362	6,553
	Alter	-0,081	0,033	5,933	1	,015	0,922	0,865	0,984
	Asthma	7,115	3,333	4,555	1	,033	1229,831	1,788	845898,8
	Niereninsuff.	8,494	4,240	4,013	1	,045	4885,419	1,202	19855433
	CRP# (Präoperativ)	2,601	1,336	3,790	1	0,052	13,482	0,982	185,010

*nicht signifikant # knapp außerhalb der Signifikanzgrenze

Für die Flüssigkeitszufuhr in ZR1 bezogen auf das Idealgewicht konnte ein signifikanter Zusammenhang für Anastomoseninsuffizienzen (Odds Ratio 4,63, $p=0,09$, CI 1,463-14,65) und Rhythmusstörungen (Odds Ratio 2,970, $p=0,008$, CI 1,333 – 6,615) nachgewiesen werden. Kein Zusammenhang war für das Auftreten einer Pneumonie nachweisbar ($p=0,56$). Als weitere signifikante Einflussfaktoren waren die Vorerkrankungen pAVK und Rhythmusstörungen mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz signifikant assoziiert. Auch der Schweregrad T3 der TNM-Klassifikation war signifikant. Zwar zeigte sich T1 ebenfalls signifikant, es lag allerdings ein so breites Konfidenzintervall des Odds Ratios vor, dass eine Bewertung nicht sinnvoll war. Präoperativ bestehende Rhythmusstörungen standen mit postoperativen Rhythmusstörungen in Verbindung (Odds Ratio 35,874, $p=0,025$, CI 1,56-823,85). Trotz signifikanter Beziehung zwischen dem Auftreten der Komplikation Pneumonie und den Vorerkrankungen Asthma und Niereninsuffizienz wurde keine weitere Betrachtung vorgenommen, da die Konfidenzintervalle der entsprechenden Odds Ratio zu breit waren.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der streng intraoperativen (ZR2) Flüssigkeitszufuhr und der Komplikation der Anastomoseninsuffizienz zeigte aufgrund mangelnder Modellgüte (nicht signifikanter Omnibus-Test und stark signifikanter Hosmer-Lemeshow-Test) (siehe Tabelle 34) keine statistisch

verwertbaren Ergebnisse. Bei den Rhythmusstörungen waren die Tests zur Modellgüte nur knapp ausreichend. In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse war kein Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten von Rhythmusstörungen nachweisbar. Dasselbe galt für das Auftreten einer Pneumonie, bei der trotz ausreichender Modellgüte kein signifikanter ($p=0,964$) Zusammenhang mit der intraoperativen Flüssigkeitsgabe nachweisbar war.

Tabelle 34 - Logistische Regression: spezifischen Komplikationen, Omnibus und Hosmer-Lemeshow-Test | ZR2

Omnibus Test der Modellkoeffizienten		Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	Schritt	56,640	44	,096
	Block	56,640	44	,096
	Modell	56,640	44	,096
Rhythmusstörungen IBW	Schritt	61,332	44	,043
	Block	61,332	44	,043
	Modell	61,332	44	,013
Pneumonie IBW	Schritt	61,166	44	,044
	Block	61,166	44	,044
	Modell	61,166	44	,044

Hosmer-Lemeshow-Test	Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	1	21,956	8	,050
Rhythmusstörungen IBW	1	13,711	8	,090
Pneumonie IBW	1	4,572	8	,816

Nach der Analyse der Flüssigkeitsgabe für den Zeitraum ZR1 und ZR2 in Bezug auf spezifische Komplikationen wurde im Anschluss der direkte postoperative Abschnitt ZR3 betrachtet. Dabei wurde methodisch analog vorgegangen, indem die Flüssigkeitsgabe auch in dieser Phase hinsichtlich ihrer möglichen Zusammenhänge mit den zuvor betrachteten Komplikationen mittels logistischer Regression ausgewertet wurde.

Tabelle 35 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellkoeffizienten und Hosmer-Lemeshow | ZR3

Omnibus Test der Modellkoeffizienten		Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	Schritt	76,774	45	,002
	Block	76,774	45	,002
	Modell	76,774	45	,002
Rhythmusstörungen IBW	Schritt	78,389	45	,002
	Block	78,389	45	,002
	Modell	78,389	45	,002
Pneumonie IBW	Schritt	70,009	45	,010
	Block	70,009	45	,010
	Modell	70,009	45	,010

Hosmer-Lemeshow-Test	Schritt	Chi-Quadrat	df	Sig.
Anastomoseninsuffizienz IBW	1	9,439	8	,307
Rhythmusstörungen IBW	1	3,123	8	,926
Pneumonie IBW	1	,311	8	1,000

Tabelle 36 - Logistische Regression: spezifische Komplikationen, Modellzusammenfassung und Klassifizierungstabelle | ZR3

Modellzusammenfassung	-2 Log-Likelihood	Cox & R-Quadrat	Snell	Nagelkerkes R-Quadrat
Anastomosensuffizienz IBW	52,092	,399		,694
Rhythmusstörungen IBW	46,992	,405		,718
Pneumonie IBW	70,009	45		,010

Klassifizierungstabelle		Vorhergesagt				
Anastomosensuffizienz IBW	Anastomosensuff.	Beobachtet#		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	125	3	97,7
			Ja	6	17	73,9
			Gesamtprozentsatz			94
Rhythmusstörungen IBW	Rhythmusstörungen	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	126	3	97,7
			Ja	6	16	72,7
			Gesamtprozentsatz			94,0
Pneumonie IBW	Pneumonie	Beobachtet		Nein	Ja	Proz. Richtige
			Nein	132	2	98,5
			Ja	4	13	76,5
			Gesamtprozentsatz			96,0

Tabelle 35 und Tabelle 36 zeigen die durchgeführten Tests zur Überprüfung der Modellgüte für die Flüssigkeitsgabe in der postoperativen Phase (ZR3) und die Komplikationen Anastomosensuffizienzen, Rhythmusstörungen und Pneumonien. Die Modellgüte war ausreichend und zeigte eine hohe Vorhersagekraft.

Postoperativ bestand eine hoch signifikante Verbindung zwischen der in diesem Zeitraum gegebenen Flüssigkeitszufuhr und dem Auftreten von Anastomosensuffizienzen (Odds Ratio 22,438, $p=0,007$, CI 2,300 – 218,898) sowie dem Auftreten von Rhythmusstörungen (Odds Ratio 29,502; $p=0,024$ CI 1,559 – 557,306). Das Auftreten einer Pneumonie war nicht mit der postoperativen Flüssigkeitszufuhr assoziiert. Zu beachten sind die höheren Konfidenzintervalle, die in dieser Untersuchung festgestellt wurden.

Tabelle 37 - Logistische Regressionen: Odds Ratio der spezifischen Komplikationen |ZR3

Variablen der Gleichung								95 % Konfidenzintervall	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)/Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
Anastomoseninsuffizienz	Einfuhr ZR3 IBW	3,111	1,162	7,165	1	,007	22,438	2,300	218,898
	T(NM) =1	7,286	3,294	4,892	1	,027	1460,03	2,292	930137,91
	VE Rhythmusst.	5,055	2,308	4,798	1	,028	156,847	1,702	14453,256
	Lokalisation d Tumors	6,208	2,555	5,904	1	,015	496,839	3,321	74322,884
	OP Dauer	,025	,012	4,485	1	,034	1,025	1,002	1,049
	pAVK	6,321	2,436	6,732	1	,009	556,059	4,693	65879,232
Rhythmusstörungen	Einfuhr ZR3 IBW	3,384	1,500	5,089	1	,024	29,502	1,559	558,306
	VE Rhythmusst.	5,055	2,308	4,798	1	,028	156,847	1,702	14453,256
	pAVK	6,321	2,436	6,732	1	,009	556,059	4,693	65879,232
	T(NM) = 1	7,286	3,294	4,892	1	,027	1460,038	2,292	930137,918
	Lokalisation d Tumors	6,208	2,555	5,904	1	,015	496,839	3,321	74322,884
	OP Dauer	,025	,012	4,485	1	,034	1,025	1,002	1,049
Pneumonie	Einfuhr ZR3 IBW*	4,701	2,514	3,496	1	0,062	110,06	0,797	15196
	NIDDM [§]	15,655	7,922	3,905	1	0,048	Sehr hoch	0,865	>100000,000

*nicht signifikant # nur knapp außerhalb der Signifikanzgrenze § Aufgrund des extrem breiten Konfidenzintervalls nicht verwertbar

4.9.4 Zusammenhangsanalyse des Ausprägungsgrades der Komplikationen

Neben der Fragestellung, ob die Flüssigkeitsgabe generell einen Einfluss auf das Entstehen allgemeiner oder spezifischer Komplikationen besaß, wurde die Fragestellung dahingehend erweitert, ob eine größere Menge an Flüssigkeitsgabe auch zu einer stärkeren Ausprägung der Komplikation führte.

Sowohl für das Auftreten jeglicher Form der Komplikation (jeweils höchster Wert des Clavien-Dindo-Scores unabhängig von der spezifischen Komplikation) als auch für die spezifischen Komplikationen wurde dazu mittels multinomialer logistischer Regression der Ausprägungsgrad des modifizierten Clavien-Dindo-Scores auf einen Zusammenhang mit der verabreichten Menge an Flüssigkeit untersucht.

Für keine der genannten Komplikationen konnte ein ausreichend valides Modell mittels multinomialer logistischer Regression erzeugt werden. Die Likelihood-Quotienten-Tests zeigten mit einem p-Wert > 0,05 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vorhersagemodellen und dem Modell ohne Einflussfaktoren. Daher war eine weitergehende Analyse dieses Zusammenhangs nicht sinnvoll möglich.

5 Diskussion

5.1 Diskussion zur deskriptiven Statistik

5.1.1 Betrachtung der allgemeinen deskriptiven Statistik

Die in dieser Studie festgestellte Geschlechterverteilung von 85 % männlichen Patienten entsprach den in der Literatur angegebenen 82 % bei dieser Grunderkrankung (59). Das Durchschnittsalter der Patientengruppe war mit 62 ± 10 Jahren jünger als der typische Häufigkeitsgipfel (59). Insbesondere das Alter der Frauen der untersuchten Gruppe lag im Durchschnitt deutlich unterhalb des geschlechtsspezifischen Gipfels von 85 Jahren (59). In 63 % der Fälle wurde durch das Institut für Pathologie ein Adenokarzinom festgestellt. Dies ist deutlich häufiger als die offizielle statistische Häufigkeit von 48 % bei Männern und 34 % bei Frauen (59). Diese Differenz kann durch die Auswahl ausschließlich operationswürdiger Fälle in dieser Untersuchung begründet werden, da sich die allgemeine histologische Verteilung auf alle Ösophaguskarzinome bezieht. Ein Vergleich mit anderen Untersuchungen zur Ösophaguschirurgie zeigt, dass die in dieser Studie beobachteten Häufigkeiten sowohl bezüglich des Alters als auch der Histologie des Tumors, weitgehend mit den veröffentlichten Daten übereinstimmen. Dies gilt gleichermaßen für die ASA-Klassifikation der Patienten und Patientinnen (68, 81).

Die Krankenhausverweildauer von 19 ± 15 Tagen (Median: 14 Tage) entsprach der vorgegebenen Krankenhausverweildauer der gesetzlichen Krankenkassen und den Ergebnissen vergleichbarer Publikationen (68, 81).

Die Operationsdauer von 390 ± 65 Minuten lag im Mittel der angegebenen Daten anderer Studien, wobei die Schwankungsbreite innerhalb der Studien hoch ist, so dass teils kürzere Operationsdauern (290 Minuten) (62) und in anderen Studien hingegen deutlich längere Operationsdauern (463-501 Minuten je nach Gruppe) angegeben wurden (82). Die Dauer der Operation steht im direkten Zusammenhang mit der Erfahrung des Operateurs, der angewandten Operationstechnik und dem Ausprägungsgrad der Erkrankung (83). Besonders komplexe Krankheitsfälle oder die Einführung neuer OP-Methoden wie der RAMIE können zu verlängerten Operationszeiten führen (68).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die erhobenen Daten sowohl mit den offiziellen Statistiken als auch mit den bereits publizierten Studien näherungsweise übereinstimmen und daher eine gute Übertrag- und Vergleichbarkeit der Daten anzunehmen ist.

5.1.2 Einordnung der intraoperativen Flüssigkeitsmengen

Zur Einordnung der Ergebnisse in den Kontext bereits veröffentlichter Untersuchungen stellt sich die Frage, ob die in dieser Studie erhobenen Flüssigkeitsmengen der typischen Verteilung bei derartigen Operationen entsprachen und in vergleichbaren Studien ähnlich vorlagen.

Es wurden durchschnittlich $8,56 \pm 2,47$ ml/kgKG_{ideal}/h Flüssigkeit intraoperativ verabreicht. Im Vergleich zu den Empfehlungen von Jacobs et al. ist dies eine deutlich höhere Dosis als die empfohlene Menge von 1–1,5 ml/kgKG/h intraoperativer Flüssigkeitsgabe (54). Im Vergleich zu Studien, die ein liberales gegenüber einem restriktiven Flüssigkeitsregime untersucht haben, ergibt sich kein einheitliches Bild:

Nach der von Kabon et al. vorgenommenen Einteilung gehörten die verabreichten Flüssigkeitsmengen dieser Studie der restriktiven Gruppe (8-10 ml/kgKG/h) an, während die liberale Gruppe mit 16-18 ml/kgKG/h deutlich höhere Mengen als in dieser Studie erhielt (84). Im Gegensatz dazu wurde die restriktive Gruppe von Gao et al. mit lediglich 7 ml/kgKG in der ersten Stunde und danach 5 ml/kgKG/h definiert, sodass die hier erhobenen Daten der Standardtherapie entsprächen (85). Nisanévich et al. legten 4 ml/kgKG/h als Grenze für die restriktive Gruppe fest, während 10 ml/h initial und danach 12 ml/h als liberaler Studienarm definiert wurden (86). Ähnlich legte McArdle et al. ebenfalls 4 ml/kgKG/h für die restriktive Gruppe fest (87). Holte et al. definierten hingegen 5 ml/kgKG/h + 7 ml/kg Gelatinelösung als restriktiv (88). Vergleicht man die Daten mit der Flüssigkeitsgabe in Untersuchungen spezifisch zur Ösophaguschirurgie, so gaben Takahashi et al. in einer aktuellen Publikation aus 2024 eine mittlere

perioperative Infusionsmenge von 5,48 (4,42-673) ml/kgKG/h an, wohingegen in der Publikation von Glatz et al aus 2017 eine mittlere Infusionsmenge von 13 ml/kgKG/h angegeben wurde.

Diese Bandbreite an Definitionen zeigt die Schwierigkeit, die Flüssigkeitsmengen der vorliegenden Untersuchung zu beurteilen. Weder ist die Einteilung in liberal oder restriktiv aufgrund mangelnder einheitlicher Definition möglich, noch ist ein direkter Vergleich mit der durchschnittlichen Gabe in anderen Publikationen sinnvoll. Aus diesem Grund wurde bewusst auf die Bildung liberaler und restriktiver Gruppen und auf eine vergleichende Analyse verzichtet. Es besteht die Gefahr, dass ohne eine Standardisierung der Kategorien, die Gruppen passend zum gewünschten Ergebnis ausgewählt werden. Chapel et al kamen 2008 ebenso zu dem Ergebnis, dass die Wahl und Einteilung in diese Gruppen weder eindeutig definiert noch standardisiert ist (89). Patienten könnten trotz gleicher Menge an verabreichter Flüssigkeit je nach Studie unterschiedlichen Gruppen (liberal/restriktiv) zugeteilt werden.

5.1.3 Einordnung der auftretenden Komplikationen

Postoperative Komplikationen stellen eine Herausforderung in der Chirurgie dar und beeinflussen die Morbidität und Mortalität. Eine Untersuchung an 470.000 Personen in den USA stellte 2016 fest, dass nach allgemeinchirurgischen operativen Eingriffen 15 % der Patienten und Patientinnen irgendeine Komplikation erlitten. Bei rund 6 % aller Patienten und Patientinnen traten sogar multiple Komplikationen auf (90). Betrachtet man Hochrisiko-Operationen wie die Ösophagusresektion, steigt der Anteil der postoperativen Komplikationen an. In der vorliegenden Untersuchung erlitten 62,3 % der Patienten und Patientinnen irgendeine Form der Komplikation. Schwerwiegende Komplikationen (Definiert als Clavien-Dindo >3) traten bei 39 % und letale Komplikationen bei 3,3 % der Patienten und Patientinnen auf. Diese hohen Komplikationsraten erscheinen im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen anderer Autoren jedoch nicht außergewöhnlich und liegen im Bereich der in der Literatur dokumentierten Werte für die Ösophaguschirurgie. So gaben Deana et al für rund 54 % der Patienten und Patientinnen ein Auftreten von Komplikationen nach minimal invasiver Ösophagektomie an (91). Glatz et al. gaben eine Komplikationsrate von 75 % im Clavien-Dindo-Score an (92). Takahashi et al. stellten bei 25 % der untersuchten Patienten und Patientinnen Anastomoseninsuffizienzen, bei 23 % Pneumonien und bei 5 % Arrhythmien als postoperative Komplikationen fest (93). Die Auswertung der ECCG-Datenbank von Low et al. für das Jahr 2015/2016 mit 2704 Ösophagektomien wies eine Komplikationsrate von 59 % mit den drei häufigsten Komplikationen Pneumonie (14,6%), Vorhofflimmern (14,5%) und Anastomoseninsuffizienz (11,4 %) auf (94).

Die Analyse innerhalb dieser Studie zeigte ebenfalls diese drei Komplikationen als die häufigsten Komplikationen, allerdings mit veränderter Rangfolge. Anastomoseninsuffizienzen stellten mit 14,5 % die häufigste Komplikation dar, direkt gefolgt von Rhythmusstörungen mit 13,9 % und der Pneumonie mit 11,2 %.

Die leicht erhöhte Komplikationsrate und die veränderte Rangfolge könnten zum einen durch den deutlich kleineren Stichprobenumfang, zum anderen durch das selektive Patientenkollektiv einer Universitätsklinik mit fortgeschrittener Erkrankung und stärker ausgeprägten Begleiterkrankungen begründet sein. Die Vorerkrankungen wurden in der Publikation von Low et al. nicht angegeben, weshalb ein detaillierter Vergleich nicht möglich war.

Eine weitere mögliche Ursache für diese veränderte Häufigkeitsverteilung kann in der fehlenden Betrachtung des direkt postoperativen Zeitraums liegen, da dieser in den Daten von Low nicht miterfasst wurden.

5.2 Diskussion der Hauptergebnisse

Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass die erhobenen Daten dieser Studie in den gängigen Kategorien und Parametern sowohl mit den offiziellen Häufigkeiten als auch mit vergleichbaren Studien übereinstimmen.

Da die Angabe ‚perioperativ‘ in der Literatur nicht präzise definiert ist, wurde dieser grobe Zeitraum ‚perioperativ‘ in die Zeiträume ZR1 – 24 h, ZR2 intraoperativ (inkl. Anästhesievorbereitung) und ZR 3 direkt postoperativ zur weiteren Analyse unterteilt und die Fragestellung für diese Zeiträume getrennt betrachtet.

Dazu wurde mittels Pearson Korrelationsanalyse und weiterführend mit logistischer Regressionsanalyse die verabreichten Volumina in diesen Zeiträumen auf ihren Einfluss auf postoperative Komplikationen analysiert.

Es bestand eine signifikante geringe Korrelation zwischen Flüssigkeitsgabe und Komplikationen für den Zeitraum ZR1 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,176 ($p=0,016$). Dies ließ sich gleichermaßen für die Flüssigkeitseinfuhr pro Stunde bezogen auf das Realgewicht, adjustiertes Körpergewicht und auf die Körperoberfläche nachweisen.

Die anschließend durchgeführte logistische Regression bestätigte dieses Ergebnis und zeigte ebenfalls den Zusammenhang zwischen Komplikationen und Flüssigkeitsgabe. Unter Berücksichtigung des Einflusses anderer Parameter zeigte sich in der logistischen Regression, dass eine Erhöhung der Flüssigkeitsmenge um eine Einheit innerhalb dieses Zeitfensters mit einem Odds Ratio von 1,865 ($p=0,018$, CI 1,112 – 3,130) einhergeht.

Im klinischen Alltag kommt es häufig zu zusätzlichen Gaben von Infusionslösungen, sei es intraoperativ als Reaktion auf akute Blutverluste oder intra- wie auch postoperativ als Reaktion auf veränderte Parameter der Hämodynamik. Postoperativ kommt es außerdem zu Gaben durch freilaufende Infusionen im Rahmen von Transporten (beispielhaft Transport des Patienten vom Operationsbereich zur Intensivstation, Kontrolluntersuchungen etc.) oder zu Beginn der Aufnahme auf der Intensivstation, um Zugänge offen zu halten. Insbesondere diese letztgenannten Gaben werden ohne große Abwägung durch das Personal verabreicht und bieten potenziell ein hohes Einsparpotential an Flüssigkeiten.

Eines der Ziele dieser Untersuchung war herauszufinden, zu welchem Zeitpunkt (ZR2 oder ZR3) der größte Einfluss der Flüssigkeitsgabe bestand, um einen Ansatzpunkt für zukünftige Flüssigkeitskonzepte zu erhalten.

Daher wurde der Einfluss der intraoperativen (ZR2) und der postoperativen Phase (ZR3) getrennt analysiert. Bei der direkt postoperativen Phase wurde die intraoperative Flüssigkeitsgabe ebenfalls als Kovariate mit berücksichtigt, da zum postoperativen Zeitpunkt diese Gabe bereits erfolgt ist, wohingegen bei der intraoperativen Phase die postoperative Flüssigkeitsgabe noch keinen Einfluss gehabt haben kann.

Bei der Analyse der intraoperativen Flüssigkeitsgabe (ZR2) zeigte sich, dass keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer postoperativen Komplikation und der applizierten intraoperativen Flüssigkeitsmenge nachweisbar war. Auch mittels der durchgeführten Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Kovariaten konnte kein ausreichend signifikanter Einfluss der intraoperativen Flüssigkeitsgabe auf das Auftreten einer Komplikation belegt werden. Demnach besteht in der analysierten Patientengruppe kein Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten von Komplikationen.

Bei Betrachtung der postoperativen Flüssigkeitsgabe zeigte sich in der Korrelationsanalyse und in der logistischen Regressionsanalyse ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsmenge und dem Auftreten von Komplikationen. Das Odds Ratio der postoperativen Flüssigkeitsgabe bezogen auf das Idealgewicht betrug 2,184 ($p = 0,009$, CI 1,214 – 3,781).

Bei der Bewertung der Ergebnisse gilt es, die hohe Wahrscheinlichkeit des generellen Auftretens von Komplikationen zu berücksichtigen, weshalb eine direkte Umrechnung der Odds Ratio in ein relatives Risiko nur eingeschränkt möglich ist, da eine Überschätzung des Risikos anzunehmen ist.

Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist aufgrund der fehlenden Standardisierung der Zeiträume und Flüssigkeitseinheiten schwierig. Auch weichen insbesondere bei älteren Studien die verwendeten Infusionslösungen von den modernen Infusionsregimen ab.

Wei et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie den Einfluss der Flüssigkeitstherapie auf das Auftreten von Komplikationen bei 100 Ösophagusresektionen und teilten die Flüssigkeitsgaben in intraoperativ und die frühe postoperative Phase auf (95). Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung wurde die Gesamtbilanz der Patienten und Patientinnen als absolutes Volumen analysiert. Die Autoren gaben ein Odds Ratio für die Flüssigkeitsgabe von 1,000 ($p=0,014$, CI 1,000-1,001) für den gesamten Zeitraum von intraoperativ bis zum 2. postoperativen Tag an. Demnach bestand statistisch kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern für diesen Zeitraum. Aufgrund der Analysen der Subgruppen mit Komplikationen argumentieren die Autoren, dass dennoch ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsbilanz und dem Auftreten von Komplikationen im Sinne eines Prädiktors anzunehmen ist. Auffallend im direkten Vergleich dieser Studie ist, dass eine deutlich kürzere Operationsdauer von lediglich $236 \pm 70,4$ Minuten gegenüber 390 ± 65 Minuten vorlag, was bei Nutzung absoluter Volumina bereits abweichende Ergebnisse begründen kann. Zusammenfassend kamen Wei et. al zwar argumentativ zu ähnlichem Ergebnis, konnten dies aber statistisch nicht eindeutig bestätigen. Dies war in der vorliegenden Untersuchung anhand der signifikanten Beziehung zwischen der Flüssigkeitsgabe und postoperativen Komplikationen (ODDs Ratio 2,184) möglich.

Glatz et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der postoperativen Flüssigkeitsgabe auf das Auftreten von Komplikationen nach Ösophagektomie (92). Es zeigte sich in der multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang für schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Dindo >3) und der postoperativ verabreichten Flüssigkeitsmenge (ODDs Ratio 2,03, CI 1,29-3,19, $p=0,001$). Zur Analyse wurde die Kohorte in zwei Gruppen eingeteilt und analysiert. In der Hauptanalyse wurden absolute Infusionsvolumina verwendet. Es ist anzunehmen, dass die auf Körpergewicht und Zeit berechneten Flüssigkeitsgaben in der schrittweisen Auswahl eliminiert wurden, obwohl sie ursprünglich von den Autoren erfasst wurden. Aufgrund der angewandten statistischen Methodik der schrittweisen multivariaten Analyse besteht die Gefahr der Überanpassung und für inkonsistente Ergebnisse. Die von Glatz et al. veröffentlichten Ergebnisse zeigten im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit bereits für die intraoperativen Volumina einen Zusammenhang zu den Komplikationen. Ebenfalls fanden die Autoren einen hohen Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifizierung und dem Auftreten von Komplikationen. Die Autoren schlussfolgerten, dass primär pulmonale Prozesse durch höhere Flüssigkeitsgaben beeinflusst werden und dadurch die festgestellten Komplikationen begünstigt werden. Die Analyse der spezifischen Komplikationen der vorliegenden Untersuchung konnte keinen Zusammenhang zwischen pulmonalen Komplikationen und der verabreichten Menge an Flüssigkeit feststellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Takahashi et al., die in ihrer Untersuchung an 272 Patienten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsgabe bezogen auf Körpergewicht und Stunde und dem Auftreten pulmonaler Komplikationen nachweisen konnten (93).

In der Studie von van Dessel et al. wurde der Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsgabe innerhalb der ersten 24h bei Ösophaguschirurgie ($n=113$) und dem Auftreten postoperativer pulmonaler Komplikationen untersucht (82). Dabei verglich die Studie die Patienten allerdings nach von den Autoren festgelegten Gruppen. Es zeigte sich ein entsprechender Zusammenhang zwischen der Gruppe mit höherer Flüssigkeitsmenge und dem Auftreten pulmonaler Komplikationen. Die Autoren gaben ein Odds Ratio für die Gruppen mit höherer Volumengabe von 9,22 ($p=0,005$, 95 % CI: 1,96-43,29) an. Limitierend wurden in dieser Untersuchung die Vorerkrankungen der Patienten und Patientinnen nur durch die ASA-Klassifizierung und demnach eingeschränkt berücksichtigt. Zu beachten ist ebenfalls, dass die Gruppe mit dem geringeren Volumen durchschnittlich 6700 ± 1458 ml erhielt. Dies entspricht bereits einem höheren Volumen als es die durchschnittlichen Patienten oder Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung erhielten (82).

Zusammenfassend decken sich die Grundaussagen von Wei, Glatz und van Dessel et al. mit dem Gesamtergebnis der durchgeführten Studie. In allen Studien lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten von Komplikationen nachweisen, wenngleich es Abweichungen bei dem genauen Zeitpunkt der relevanten Flüssigkeitsgabe und dem Ausmaß des Einflusses gibt. Zum exakten Vergleich müssten die Rohdaten in identischer Weise aufbereitet und die Zeitpunkte der Flüssigkeitsgabe genauer betrachtet werden.

In den meisten Studien wird der Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten einer Komplikation festgestellt. Dieses konnte in der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Weder die Korrelationsanalyse noch die logistische Regressionsanalyse konnten für die intraoperative Flüssigkeitstherapie einen ausreichend signifikanten Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitstherapie und dem Auftreten einer Komplikation nachweisen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist die unmittelbare postoperativen Phase entscheidend für den Entstehungsprozess der Komplikationen. Dies wurde in den meisten bisherigen Publikationen nicht berücksichtigt oder explizit untersucht.

Basierend auf den bisherigen Veröffentlichungen, die einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten einer Komplikation vermuten, wurden verschiedene Methoden empfohlen, um eine patientenspezifische, zielgerichtete Flüssigkeitstherapie zu ermöglichen (vgl. 2.2). Im Bereich der Ösophaguschirurgie untersuchten Veelo et al., inwieweit eine zielgerichtete (GDT: goal-directed-therapy) Flüssigkeitstherapie Effekte auf das Outcome hatte (96). Die Autoren stellten in ihrer Arbeit fest, dass die angewandte Form der zielgerichteten Therapie keinen Einfluss auf die Morbidität oder Mortalität der Patienten und Patientinnen hatte, spezifische Risiken (u.a. Pneumonie, Mediastinalabszesse) jedoch reduziert werden konnten (96). Allerdings endete in dieser Studie die GDT im Operationssaal und das weitere postoperative Flüssigkeitsmanagement wurde den nachbehandelnden Kollegen und Kolleginnen der Intensivstation überlassen.

Im Rahmen der Intensivtherapie wird im klinischen Alltag eine erweiterte Überwachung und ein gezieltes Flüssigkeitsmanagement (z.B. PiCCO System) erst initiiert, wenn drohende Kreislaufdysregulationen im Rahmen von auftretenden Komplikationen (v.a. Sepsis, hoher Katecholaminbedarf etc.) vorliegen. Die Daten dieser Untersuchung legen nahe, dass – insbesondere sollte bereits ein GDT intraoperativ angewandt worden sein – eine entsprechende Fortsetzung dieser zielgerichteten Therapie für die frühe postoperative Phase und ein frühzeitiger Beginn eines gezieltes Flüssigkeitsmanagements auf der Intensivstation empfehlenswert ist.

Die große Streuweite der intraoperativen Flüssigkeitst Mengen, die zwischen $3,20 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$ und $15,44 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$ (MW: $8,56 \pm 2,47 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$) variierte, kann in den durchgeführten Analysen dazu geführt haben, dass die Häufigkeit der einzelnen Ausprägungen bei $n=151$ zu gering ist, um einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationen der intraoperativen Flüssigkeitsgabe darzustellen, obwohl ein solcher Zusammenhang bestand.

Im Gegensatz dazu wies die postoperativ verabreichte Flüssigkeitsmenge eine geringere Streubreite von $1,1 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$ bis $8,23 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$ auf (MW: $2,66 \pm 1,12 \text{ ml/kgKG}_{(\text{ideal})}/\text{h}$), wodurch ein Einfluss bei diesem Stichprobenumfang potenziell statistisch leichter nachweisbar ist.

Eine weitere Überlegung, die den fehlenden Einfluss der intraoperativen und den signifikanten Einfluss der direkt postoperativen Flüssigkeitsgabe erklären kann, liegt in dem Ablauf der Ösophagusresektion. Der überwiegende Teil der Operation besteht aus der Präparation und Freilegung des zu resezierenden Magen-/Ösophagusanteils und vorbereitenden Maßnahmen. Erst im letzten Drittel der Operation erfolgen die hoch kritischen Schritte der Anastomosennaht und Entfernung des eigentlichen Resektats. Es ist anzunehmen, dass die Ausschüttung von lokalen, aber auch systemisch wirksamen Entzündungsmediatoren (Beispielsweise $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6 und IL-8) vermehrt im Rahmen dieser OP-Phase stattfindet und in der direkten postoperativen Phase ihr Maximum erreicht. Mezzasoma et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass $\text{TNF-}\alpha$ direkten Einfluss auf natriuretische Peptide, Brain Natriuretisches Peptid und Aquaporine von bronchialem Epithel haben und schlussfolgerten, dass $\text{TNF-}\alpha$ direkten Einfluss auf die Flüssigkeitsretention im Körper und Gewebe hat (97). Rhee et al. zeigten in ihrer Untersuchung an kritisch kranken Patienten, dass eine höhere kristalloide Flüssigkeitsgabe mit einer verstärkten Aktivierung von neutrophilen Zellreihen mit verstärkter Immunreaktion einhergeht (98). Demnach kann eine verstärkte Aktivierung durch Flüssigkeitsgabe in Kombination mit den durch das operative Trauma ausgeschütteten Mediatoren in der direkten postoperativen Phase zu einer vermehrten Flüssigkeitsverschiebung

insbesondere in das Interstitium (im Sinne eines beginnenden capillary leak) führen, wodurch das Auftreten von Komplikationen begünstigt wird und ein gesteigerter intravasaler Flüssigkeitsbedarf entsteht.

Die bisherige Bewertung der Ergebnisse setzt voraus, dass ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang bedeutet, dass eine erhöhte Flüssigkeitsgabe das Auftreten von Komplikationen begünstigt. Diese Schlussfolgerung wird auch in den zu diesem Thema publizierten und genannten Studien bei entsprechender Korrelation oder signifikanter Regression zumeist angenommen. Ein weiterer Erklärungsansatz ist allerdings, dass bereits frühzeitig in der direkten postoperativen Phase aufgrund von unentdeckten oder gerade entstehenden Komplikationen eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr notwendig ist. Bei ausgeprägten Komplikationen und kritisch kranken Patienten und Patientinnen kommen Flüssigkeitsgaben regelhaft supportiv zur Kreislaufstabilisierung oder zur Aufrechterhaltung der Homöostase zur Anwendung, daher kann ein höherer Flüssigkeitsbedarf bereits ein frühes Anzeichen einer solchen Komplikation im Entstehungsprozess sein. Dies bedeutet, dass die Flüssigkeitszufuhr lediglich als ein Symptom einer bereits beginnenden Komplikation und nicht ursächlich zu werten ist. Oya et al. konnten 2019 mittels Impedanzmessung zeigen, dass bei Patienten mit postoperativen Infektionen bereits frühzeitig ein Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit zu verzeichnen ist (99). Allerdings zeigte sich bei Oya et al. der Höhepunkt der extrazellulären Flüssigkeit am 2. postoperativen Tag in der Gruppe mit Komplikationen und am 1. postoperativen Tag bei der Gruppe ohne Komplikationen (99) und läge damit außerhalb des in dieser Untersuchung betrachteten Zeitraums. Inwieweit der Status der extrazellulären Flüssigkeit sich auf die intravenöse Flüssigkeitszufuhr auswirkt, wurde in der Untersuchung nicht analysiert.

Ob eine sich entwickelnde Komplikation bereits so frühzeitig postoperativ anhand des Flüssigkeitsbedarfs detektierbar ist, wurde bisher nicht belegt. Es erscheint möglich, dass aufgrund der Freisetzung oder des Abfalls einzelner Zytokine im Rahmen der Immunantwort auf das operative Trauma zunächst ein erhöhter Flüssigkeitsbedarf und im weiteren Verlauf aufgrund dieser veränderten Mediatoren die Entstehung von Komplikationen begünstigt wird. Die Annahme, dass die veränderten Zytokine demnach gleichermaßen zu einem erhöhten Flüssigkeitsbedarf als auch zu der Entstehung von Komplikationen führen, lässt sich anhand publizierter Studien herleiten. So zeigte eine Untersuchung von Cira et al. eine erhöhte Komplikationsrate (Odds Ratio 1,23, $p=0,02$) bei Patienten und Patientinnen unter anti-TNF- α Therapie (100). Ebenso konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei Patienten und Patientinnen mit Barrett-Ösophagus, eine der häufigen Vorstufen des Ösophaguskarzinoms, erhöhte Werte für TNF- α vorliegen. In welcher Weise und wie schnell sich die Höhe der TNF- α -Spiegel verändern, wenn durch Ösophagektomie der auslösende Faktor entfällt, ist bisher nicht erforscht.

Auch für weitere Immunmodulatoren konnten ähnliche Zusammenhänge aufgezeigt werden. Oka et al. zeigten bereits 1992, dass Interleukin 6 Level bei Patienten und Patientinnen nach Ösophagus- und Magenoperationen stärker erhöht sind, wenn diese im Verlauf eine Komplikation entwickeln und schlussfolgerten, dass Interleukin 6 ein Marker zur Früherkennung von postoperativen Komplikationen ist (101). Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass Interleukin 6 Signalwege im Zellmodell für eine Abnahme der endothelialen Barrierefunktion verantwortlich sind (102) und damit eine Flüssigkeitsverlust nach extravasal mit daraus resultierendem intravasalen Volumenmangel begünstigen können.

Die Effekte von Zytokinen auf die Flüssigkeitsverteilung und endotheliale Barriere im Körper wurden bereits mehrfach festgestellt (100, 102-105).

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich bei Patienten und Patientinnen, die Komplikationen entwickeln, frühzeitig veränderte Zytokinwerte nachweisen lassen. Diese veränderten Zytokinwerte wiederum verändern die endotheliale Barriere, was sich klinisch durch erhöhten Flüssigkeitsbedarf und konsekutiv durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr äußert. Diese Zusammenhänge lassen sich allerdings ohne laborchemische Überprüfung der Zytokinwerte und Aufnahme in das Regressionsmodell nicht untersuchen.

Das komplexe Zusammenspiel der Zytokine insbesondere im Zusammenhang mit operativen Eingriffen und Tumorerkrankungen ist Bestandteil aktueller Forschung. Eine abschließende Beurteilung des Einflusses dieser Zytokine ist aufgrund fehlender Daten im Zusammenhang mit der peri- und

postoperativen Flüssigkeitstherapie bisher nicht möglich, erscheint aber bei Berücksichtigung der vorhandenen Studien als relevanter Faktor und sollte im Rahmen weiterer Untersuchungen genauer beleuchtet werden.

Es ist denkbar, dass eine auf der klinischen Erfahrung des Personals oder auf nicht erfassten klinischen Tests (Capillary refill time, Passive Leg Raise Test) beruhende Einschätzung, dass ein Patient oder eine Patientin zusätzliche Flüssigkeitsgaben oder höhere Infusionsraten benötigt, sich objektiv im Verlauf durch das Auftreten einer Komplikation bestätigt. Eine empirische Aufarbeitung dieser komplexen Entscheidungsfindung des Personals, die von stark interindividuellen Präferenzen geprägt ist, stellt eine besonders anspruchsvolle und schwierige Aufgabe dar, da die Vielschichtigkeit der individuellen Einflussfaktoren und die Dynamik der Entscheidungsprozesse eine systematische Analyse erheblich erschweren.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die aufgestellte Hypothese, eine höhere intraoperative Flüssigkeitszufuhr führe zu vermehrten postoperativen Komplikationen, zu verwerfen ist. Betrachtet man allerdings die direkt postoperative Phase oder betrachtet den gesamten perioperativen Zeitraum, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Komplikation und der zugeführten Flüssigkeitsmenge. Dieses Ergebnis eröffnet multiple Möglichkeiten der Interpretation, welche anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend zu beantworten sind. Es ist insbesondere zu beachten, dass sich durch den aufgezeigten Zusammenhang keine Kausalität belegen lässt. Vor allem die innerhalb dieser Studie nachgewiesene Relevanz der direkten postoperativen Phase, deutet auf die Möglichkeit einer alternativen Hypothese hin, in der die erhöhte Flüssigkeitsmenge als ein Frühwarnzeichen einer bereits begonnen oder parallel entstehenden Komplikation anzusehen ist.

5.3 Diskussion des Einflusses der Kovariaten auf die Komplikationen

Die logistische Regression konnte weitere Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Komplikationen und den Kovariaten aufzeigen. Diese Ergebnisse bestätigten dadurch bereits bekannte Untersuchungen, werfen jedoch auch neue Fragen auf, die bisher nicht untersucht wurden und Möglichkeiten für weitere Studien bieten.

Keine der durchgeführten Analysen konnte einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und den untersuchten Parametern der Untersuchung aufzeigen. Dabei gilt es zu beachten, dass es insgesamt eine sehr geringe Anzahl an letalen Verläufen innerhalb der Studie gab und demnach auch der Nachweis eines statistischen Zusammenhangs begrenzt ist.

Für alle untersuchten Zeiträume (24 Stunden, intraoperativ und direkt postoperativ) erwiesen sich die Vorerkrankungen NIDDM, Asthma und vorbestehender Reflux als signifikante Einflussfaktoren auf das Auftreten von Komplikationen. Beim ZR1 zeigte sich das Tumorstadium T3 als knapp signifikanter Parameter. Ein leichter umgekehrter Zusammenhang war außerdem für das Alter und die Höhe der präoperativen Leukozyten nachweisbar.

Der Einfluss eines Nicht-Insulinpflichtigen Diabetes erscheint bei Berücksichtigung der vorhandenen Studienlage nicht überraschend. Eine 2021 veröffentlichte Meta-Analyse von Tan et al. an insgesamt über 600.000 Patienten und Patientinnen zeigte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für allgemeine Komplikationen, Wiederaufnahmen ins Krankenhaus, Wundinfektionen und Anastomoseninsuffizienzen bei Vorliegen eines nicht-insulinpflichtigen Diabetes. Keinen Zusammenhang hingegen konnten die Autoren für pulmonale Komplikationen und die 30-Tage-Sterblichkeit nachweisen (106).

Für die 151 Patienten und Patientinnen dieser Analyse ließ sich ein identischer Zusammenhang für das allgemeine Auftreten von Komplikationen nachweisen. Kein Zusammenhang hingegen war für die häufigsten spezifischen Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie und Rhythmusstörungen) und dem Vorhandensein eines NIDDM feststellbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Subgruppen, bei denen diese Komplikationen auftraten, deutlich kleiner waren als in der Untersuchung von Tan et al. Darüber hinaus wurden keine Daten erhoben, die den genauen präoperativen Status des NIDDM der Patienten und Patientinnen erfasst haben. Es ist daher empfehlenswert, in zukünftigen Untersuchungen

den präoperativen HbA1c-Wert zu berücksichtigen, um gegebenenfalls eine Optimierung der Diabetesbehandlung vor dem Eingriff empfehlen zu können.

Ebenso kann keine Aussage über den Einfluss eines insulinpflichtigen Diabetes getroffen werden, da mit $n=3$ das Vorkommen dieser Vorerkrankung zu selten für eine statistische Auswertung war.

Asthmatische Vorerkrankungen zeigten ebenfalls eine Beziehung zu dem Auftreten von Komplikationen mit einem Odds Ratio von 20,658 ($p=0,02$, CI 1,641 – 66,938) für ZR1 und 14,233 ($p=0,050$, CI 1,001 – 202,320) ZR3. Die breiten Konfidenzintervalle der beiden Odds Ratio schränken die Aussagekraft allerdings ein.

Bei der Betrachtung der speziellen Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pneumonie und asthmatischen Erkrankungen. Auch hier zeigte die statistische Auswertung ein deutlich verbreitertes Konfidenzintervall für das Odds Ratio von Asthma, wodurch ein Zusammenhang aus den Daten nicht sicher abgeleitet werden kann. Medizinisch wäre dieser Zusammenhang nachvollziehbar, da ein vorbestehendes Asthma auf multiplen Wegen die Entstehung einer Pneumonie begünstigen könnte und die Pneumonie die dritthäufigste Komplikation im Rahmen der Studie darstellte.

Eine weitere Überlegung über die Ursache des festgestellten Zusammenhangs, stellt die bei Asthma chronisch erhöhte Aktivität an Entzündungszellen und Immunmodulatoren dar, die in Kombination mit den operativ bedingten Entzündungsmediatoren ein verstärktes Auftreten von Komplikationen begünstigen kann.

Es ließ sich eine deutliche Verbindung zwischen vorbestehendem Reflux und dem Auftreten von Komplikationen mit einem Odds Ratio von 6,29 ($p=0,004$) für die 24 h Flüssigkeitszufuhr (ZR1) und mit einem Odds Ratio von 5,868 ($p=0,006$) für die postoperative Phase (ZR3) nachweisen. Ein vorbestehender Reflux betraf 48 der untersuchten Patienten und Patientinnen und ist eine der häufigeren Vorerkrankungen in diesem Patientenkollektiv, was in Anbetracht der Tatsache, dass chronischer Reflux eine der Hauptursachen für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms darstellt, eine logische Folge ist.

Möglicherweise kommt es durch die vermehrte Säureproduktion des Restmagens bei vorbestehender chronisch vermehrter Säureproduktion zu einer direkten Schädigung im Operationsgebiet und dadurch zu einer gesteigerten Gefahr für postoperative Komplikationen. Es lagen aufgrund des retrospektiven Designs dieser Untersuchung keine Daten über den Ausprägungsgrad des vorbestehenden Refluxes vor, wodurch eine genauere Analyse der Beziehung nicht möglich war. Weiterführende Untersuchungen, beispielhaft mit einer pH-Metrie nach Ösophagusresektion und Erfassung des präoperativ bestehenden Refluxes könnten diesen Zusammenhang genauer untersuchen und Hinweise auf Therapieansätze liefern. Sollte sich dieser Zusammenhang auch in weiteren Untersuchungen bestätigen, so sollte der Einfluss einer strikten präoperativen Refluxtherapie zur Risikoreduktion für Komplikationen untersucht werden.

Eine weitere Erklärung könnte eine durch den Reflux und die daraus resultierende chronische Entzündung ausgelöste veränderte Zusammensetzung oder Dysbalance an Zytokinen und Immunmodulatoren liefern. Bereits in 5.2 wurde auf die erhöhten TNF- α -Werte bei Patienten und Patientinnen mit Barrett-Ösophagus als Folge eines chronischen Refluxes hingewiesen. Der Einfluss auf die Entstehung von Komplikationen und Entzündungsreaktionen bei einer Störung dieses komplexen Zusammenspiels der einzelnen Zytokine wurde im Rahmen von Studien bereits nachgewiesen (107, 108) und kann daher auch im Zusammenhang mit operativen Eingriffen vergleichbare Effekte haben. Demnach liegt auch bei dieser Komplikation die Vermutung nahe, dass insbesondere der Einfluss immunologischer Prozesse entscheidend zu der Entstehung der Komplikation beiträgt.

Bei der Betrachtung des negativen Zusammenhangs zwischen präoperativen Leukozyten und dem Auftreten von Komplikationen ist zu beachten, dass Patienten mit einer ausgeprägten präoperativen Leukozytose in der Regel nicht für einen elektiven operativen Eingriff freigegeben werden. Dies lässt sich auch in der Untersuchungsgruppe Anhand des Mittelwerts der präoperativen Leukozyten mit $6,51 /n\text{l} \pm$

2,57/nl bei einem Referenzwert von 3,5-10 /nl zeigen. Dadurch, dass nahezu alle Patienten normwertige Leukozyten präoperativ aufwiesen, erscheint eine Bewertung des gefundenen Zusammenhangs wenig sinnvoll.

Aus klinischer Sicht sind weitere Kovariaten anzunehmen, die aufgrund der Daten in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt wurden. Wie bereits diskutiert, ist die Entscheidung zur Gabe von Flüssigkeit stark durch das behandelnde Personal geprägt. Die Einflüsse, die sowohl peri- aber auch postoperativ dazu bewegen, ein individuelles Flüssigkeitsregime festzulegen, können anhand der retrospektiven Daten (Narkoseprotokoll, digitale Intensivkurve), wenn überhaupt, nur vermutet werden.

Aufgrund von fehlenden und inkonsistenten Daten erfolgte keine Auswertung und dementsprechend auch keine Berücksichtigung einer durchgeführten Katecholamintherapie und deren Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Komplikationen, ebenso wenig wurde der Blutdruckverlauf beachtet. Beides sind Parameter, die eine gewählte Flüssigkeitstherapie mitbestimmen und beeinflussen.

5.4 Diskussion über den Einfluss der Flüssigkeitsgabe auf spezifische Komplikationen

Bei der Analyse der spezifischen Komplikationen wurden lediglich die drei häufigsten Komplikationen mittels logistischer Regressionsanalyse untersucht. Die Fallzahlen der anderen Komplikationen waren zu gering, um eine statistisch valide Analyse durchführen zu können. Es wurden demnach anhand der unter 4.8.1 festgestellten Verteilung die Komplikationen Anastomoseninsuffizienzen, Rhythmusstörungen und Pneumonie berücksichtigt. Da in der vorherigen Betrachtung über das Auftreten der allgemeinen Komplikationen gezeigt werden konnte, dass die Berechnungsgrundlagen (RBW, IBW, AjbW und KÖF) insgesamt keine großen Unterschiede in den Modellen aufweisen, wurde für die Analysen der speziellen Komplikationen lediglich die Flüssigkeitsgaben bezogen auf das Idealgewicht berücksichtigt.

Es zeigte sich für ZR1 ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen und der Einfuhr mit einem Odds Ratio von 4,630 ($p=0,009$, CI 1,1463 – 14,654) und für ZR3 ergab sich ein Odds Ratio von 22,438 ($p=0,007$, CI 2,300 – 218,898). Für ZR2 war kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern nachweisbar.

Die in der Analyse festgestellte Beobachtung über den Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienzen und vermehrter Flüssigkeitsgabe finden sich vergleichbar bei anderen Untersuchungen.

Beispielsweise schlussfolgerten Boesen et al. anhand ihrer Daten für Rektumresektionen mit Anlage einer Anastomose, dass eine höhere perioperative Flüssigkeitszufuhr einen direkten Einfluss auf das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz habe. Dabei stellten sie fest, dass ab einer Gabe von 8 oder mehr Litern vermehrt Komplikationen auftreten (109). Die Autoren legten dafür einen über 72h definierten perioperativen Zeitraum fest. Dieser Zeitraum wurde von den Autoren nicht differenziert aufgeschlüsselt, so dass nicht überprüfbar ist, ob ebenfalls die direkte postoperative Phase der primär relevante Zeitraum war. Vergleicht man dieses Ergebnis allerdings mit der 24h Flüssigkeitsgabe, die in dieser Untersuchung betrachtet wurde, so berichten Boesen et al. für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ein Odds Ratio von 3,20 ($p = 0,049$, CI 1,10 – 9,31) (109). Es zeigt sich demnach ein vergleichbarer Zusammenhang zu dem für die 24h Gabe berechneten Odds Ratio von 4,630 ($p=0,009$, CI 1,463 – 14,654) der vorliegenden Untersuchung. In der Bewertung ihres Ergebnisses vermuten die Autoren, dass eine vermehrte Ödembildung im Bereich der Anastomose zu einer schwächeren Anastomose und dadurch zur erhöhten Gefahr einer Anastomoseninsuffizienz führt (109).

Zu ähnlichem Ergebnis kamen Brandstrupp et al., die in Ihrer Untersuchung feststellten, dass Patienten, die nach dem in dieser Studie festgelegten restriktiven Flüssigkeitsregime behandelt wurden, insgesamt geringere Komplikationsraten und insbesondere ein reduziertes Risiko für Anastomoseninsuffizienzen aufwiesen (110).

In dieser Untersuchung variierte allerdings nicht nur die Menge der verabreichten Infusionslösungen, sondern die liberale Gruppe erhielt unterschiedliche Infusionsprodukte (HAES, NaCl, Ringer) im

Vergleich zur restriktiven Gruppe (nur HAES). Somit wurden nicht nur die reine Menge, sondern vor allem auch unterschiedliche Arten an Infusionsprodukten verglichen, ohne deren Einfluss zu berücksichtigen.

Beiden genannten Studien liegt die in der Diskussion zum generellen Auftreten von Komplikationen bereits erwähnte Annahme zugrunde, dass eine größere Flüssigkeitsmenge zu einer höheren Anzahl von Komplikationen führt. Die alternative Überlegung, dass es sich um einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf aufgrund einer bereits beginnenden Komplikation oder aufgrund eines bislang unentdeckten weiteren Einflussfaktors handeln könnte, bleibt von den Autoren unberücksichtigt.

Die vorliegenden Ergebnisse, dass ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsgabe in der direkten postoperativen und nicht in der intraoperativen Phase und der Entstehung von Komplikationen besteht, unterstützt die Theorie, dass die Flüssigkeitsgabe nicht ursächlich, sondern vielmehr als Symptom eines erhöhten Flüssigkeitsbedarfs zu betrachten ist, deren Ursache unklar ist. Es wurden in dieser Untersuchung teils erhebliche Flüssigkeitsmengen intraoperativ verabreicht, wodurch es zu der von Boesen et al. beschriebenen Ödembildung hätte kommen können. Dennoch ließ sich kein Zusammenhang für die intraoperative Flüssigkeitsgabe und dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nachweisen.

Eine klare Schlussfolgerung lässt sich anhand der vorliegenden, rein retrospektiven Daten nicht ziehen. Es ist ebenfalls denkbar, dass beide Theorien partiell zutreffend sind und sich gegenseitig beeinflussen oder verstärken.

Für das Auftreten von Rhythmusstörungen zeigte sich eine Beziehung zwischen der Flüssigkeitsgabe in ZR1 bzw. ZR3 mit einem Odds Ratio von 2,970 ($p=0,08$, CI 1,333 – 6,615) bzw. 156,847 ($p=0,028$, CI 1,70 – 14453). Die genaue Art der Rhythmusstörungen war nicht angegeben, da der Komplikationsbogen lediglich das allgemeine Auftreten von Rhythmusstörungen erfasst, ohne diese genauer zu benennen. Aus klinischer Erfahrung in der Behandlung dieser Patientengruppe ist die häufigste auftretende Rhythmusstörung Vorhofflimmern. Aufgrund des sehr großen Konfidenzintervalls für den postoperativen Zeitraum (ZR3) wird der in ZR1 nachweisbare Zusammenhang vor allem durch den intraoperativen Zeitraum ZR2 beeinflusst.

Es gibt multiple Entstehungsmechanismen für Vorhofflimmern und im Rahmen großer operativer Eingriffe gibt es verschiedene mögliche Ursachen: Regelmäßig kommt es bei diesen Eingriffen zu Verschiebungen der Elektrolyte, es treten gehäuft hypotone Phasen auf, es werden durch chirurgische Manipulation an vaskulären Strukturen Phasen der Gewebhypoxie mit konsekutiver Reperfusion ausgelöst und durch mechanische Traumata Zytokine freigesetzt. Alle diese Faktoren können die Entstehung von Rhythmusstörungen begünstigen.

Im Rahmen der Ösophagusresektion kommen spezifische Risikofaktoren hinzu: Es werden Anteile des Nervus vagus reseziert, wodurch trotz versuchter Schonung der kardialen Anteile des Nervus vagus durch Rückkopplungsmechanismen oder mechanische Beeinträchtigung eine Beeinflussung des Herz-Reizleitungssystems denkbar ist. Eine notwendige Einlungenventilation in Kombination mit der Eröffnung und Manipulation im Bereich des Thorax mit veränderten Druckverhältnissen und mechanischen Traumata stellen zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung von Rhythmusstörungen dar.

Die durch das Auftreten von Herz-Rhythmusstörungen hervorgerufenen hämodynamischen Veränderungen können durch die Gabe von Flüssigkeit abgefangen werden. Der festgestellte Zusammenhang kann daher durch eine Flüssigkeitsgabe als therapeutische Maßnahme erklärt werden und nicht als auslösender Faktor. Dies lässt sich jedoch anhand der logistischen Regressionsanalyse nicht beantworten.

Gleichermaßen werden die genannten Einflussfaktoren durch die Gabe größerer Flüssigkeitsmengen zusätzlich beeinflusst und verstärkt. Diese erhöhte Flüssigkeitszufuhr kann über kardiale Dehnungsrezeptoren weitere proarrhythmogene Effekte zur Folge haben.

Aufgrund der genannten multiplen Einflussfaktoren und den ausgeprägten Wechselwirkungen untereinander, aber auch mit der zugeführten Flüssigkeit, ist eine abschließende Beurteilung des Entstehungswegs nicht möglich.

Für die Pneumonie als dritthäufigste Komplikation ließ sich keine signifikante Beziehung zwischen der Flüssigkeitsgabe und der Eintrittswahrscheinlichkeit nachweisen. Auch die sonstigen analysierten Kovariaten zeigten keinen signifikanten Zusammenhang. Die Pneumonie tritt bei visceralchirurgischen Patienten und Patientinnen in vielen Fällen im Rahmen weiterer Komplikation auf und stellt selten eine alleinstehende Komplikation dar. Dies kann den fehlenden Zusammenhang erklären. Analysiert man die Patienten und Patientinnen dieser Untersuchung mit aufgetretener pulmonaler Komplikation, so zeigte sich, dass auch bei der Mehrheit dieser Patienten und Patientinnen gleichzeitig weitere Komplikationen bestanden. Lediglich 1 der 151 Patienten und Patientinnen zeigte ausschließlich eine pulmonale Komplikation. Casado et al. konnten im Rahmen ihrer Untersuchung an 45 Patienten und Patientinnen mit Ösophagusresektion eine schwache Wechselwirkung zwischen der verabreichten Flüssigkeit und dem Auftreten von respiratorischen Komplikationen nachweisen (111). Dieser Zusammenhang fiel allerdings bei der durchgeführten Analyse mit einem Odds Ratio von 1,001 ($p=0,005$) sehr gering aus, so dass das Ergebnis dieser Studie nicht als Widerspruch zu den gefundenen Ergebnissen gewertet wird. Dies gilt insbesondere aufgrund der geringen Patientenzahl, der Betrachtung lediglich absoluter Flüssigkeitsmengen und aufgrund der Tatsache, dass sämtliche respiratorischen Komplikationen gemeinsam in der Studie betrachtet wurden und nicht ausschließlich die Pneumonie.

Einige der gefundenen Zusammenhänge im Rahmen der Regressionsanalyse zeigten sich zwar statistisch signifikant, die Konfidenzintervalle der berechneten Odds Ratios erlaubten allerdings aufgrund ihrer Breite keine weitere Analyse. Insbesondere diese Parameter sollten in einer weiteren Analyse mit einem höheren Stichprobenumfang erneut untersucht werden.

Für die spezifischen Komplikationen kann zusammengefasst werden, dass eine Verbindung der postoperative Flüssigkeitsgabe und Anastomoseninsuffizienzen und mit Einschränkung Rhythmusstörungen nachgewiesen werden konnten, wohingegen die Pneumonie unabhängig von der verabreichten Flüssigkeitsmenge erschien.

5.5 Diskussion über die Bezugsgrößen der verabreichten Flüssigkeitsmengen

Wenn man sich mit den Publikationen zu dem Thema perioperative Flüssigkeitstherapie auseinandersetzt, lässt sich feststellen, dass die Angaben über die verabreichten Flüssigkeitsmengen nicht standardisiert sind.

Eine nicht unerhebliche Anzahl veröffentlichter Untersuchungen berücksichtigt in ihren Analysen lediglich die absolute Menge an verabreichter Flüssigkeit (110, 112). Die Analyse der absoluten Flüssigkeitsmenge ohne Berücksichtigung von Körpergewicht oder Zeiteinheit ist für eine zielführende Analyse nicht sinnvoll. Es ist klinisch nicht nachvollziehbar, dass die Verabreichungsdauer keine Rolle spielt. Weitergehend erscheint die Betrachtungsweise, das absolute Volumen lediglich auf die Zeiteinheit und nicht auf patientenspezifische Parameter (Gewicht oder Körperoberfläche) zu beziehen, ebenfalls wenig sinnvoll, da der Verteilungsraum der Flüssigkeit bei einer sehr kleinen und leichten Person vollkommen anders gestaltet ist, als dies bei einer sehr großen oder übergewichtigen Person der Fall ist. Diese Annahmen konnte anhand des nur sehr schwach nachweisbaren Zusammenhangs mit einem Odds Ratio von 1,001 ($p=0,008$, CI 1,000 – 1,002) bei Betrachtung der absoluten Flüssigkeitsgabe, verglichen mit den deutlich nachweisbaren Zusammenhängen bei Bezug auf Körpergewicht und Zeit, bestätigt werden.

Bei Bezug des Volumens auf das Körpergewicht stellt sich allerdings weitergehend die Frage, ob das Realgewicht, das Idealgewicht oder das bei Medikamentengaben gebräuchliche adjustierte Körpergewicht zu berücksichtigen ist. Es ist daher notwendig, den Einfluss des Körpergewichts auf die Verteilung der Flüssigkeiten innerhalb des Körpers zu betrachten. Gersh et al. zeigten bereits 1945 in Tieruntersuchungen, dass Fettgewebe geringer vaskularisiert ist als anderes Gewebe (113). Das deutet darauf hin, dass Berechnungen anhand des absoluten Körpergewichts nicht empfehlenswert sind. Dies wird

unterstützt durch die Untersuchung von Taylor et al., die in ihrer Untersuchung aufzeigen konnten, dass bei , Patienten auf der Intensivstation eine Flüssigkeitstherapie anhand der Formel für das adjustierte Körpergewicht für Medikamentengaben mit geringerer Mortalität einherging als die Therapie nach Real- oder Idealgewicht (114). Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation auf das perioperative Setting ist allerdings nur eingeschränkt möglich.

Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, bedarf es einer Standardisierung der Maßeinheit. Daher wurden in dieser Untersuchung die entsprechenden Analysen jeweils getrennt für das reale, ideale und adjustierte Körpergewicht sowie auf die Körperoberfläche bezogen durchgeführt, um die sinnvollste Standardbezugsgröße festlegen zu können.

Es zeigte sich, dass in der direkt postoperativen Phase, welches die Phase mit der stärksten Korrelation darstellte, die Berechnungen auf Grundlage des idealen Körpergewichts sowohl für die reine Korrelationsanalyse als auch in der logistischen Regression den größten Vorhersagewert liefern konnte. Während in der Pearson Korrelation der Bezug auf die Körperoberfläche die zweitstärkste Korrelation aufwies, zeigte das Odds Ratio der KÖF bei der logistischen Regression die geringste Ausprägung. Dieser vermeintliche Widerspruch ist aber durch den Einfluss der zugrunde liegenden Maßeinheit zu erklären. Während eine Steigerung der Flüssigkeitsgabe um 1 ml/kgKG beispielhaft bei idealgewichtigen Patienten zu einer Zunahme der verabreichten Flüssigkeit von 75 ml führt, würde die Erhöhung um 1 ml/m² (KÖF) bei identischem Patienten mit 1,84 m² KÖF zu der Gabe von lediglich zusätzlichen 2 ml führen. Demnach ist die Auswirkung der Erhöhung einer einzelnen Einheit, somit auch die Ausprägung des Odds Ratios, bei der Körperoberfläche deutlich geringer als dies bei den anderen Bezugsgrößen der Fall ist.

Die durchschnittliche Flüssigkeitsmenge basierend auf dem Idealgewicht wich nur um 10 % von der Menge die auf Basis des Realgewichts berechnet wurde ab. Noch geringer waren die Abweichungen zwischen dem Idealgewicht und dem adjustierten Körpergewicht, wo die Differenz lediglich 6 % betrug. Der durchschnittliche BMI von 25 liegt nahe am Idealgewicht. In einer Studienpopulation mit deutlich über- oder untergewichtigen Patienten könnte der Einfluss der Bezugsgröße stärker ausfallen als in dieser Untersuchung und damit die Wahl der richtigen Bezugsgröße von größerer Bedeutung sein. Positiv ist der Trend, dass in neueren Publikationen zunehmend das Körpergewicht und die Zeiteinheit berücksichtigt werden, während die Verwendung absoluter Volumina abnimmt.

Bei der Betrachtung der statistischen Ergebnisse zeigte sich gleichermaßen, dass der Einfluss der Bezugsgrößen eher gering ausfiel, so lange nicht das absolute Volumen betrachtet wurde. So unterschied sich der Pearson-Korrelationskoeffizient für die Bezugsgröße RBW mit dem geringsten Einfluss nur um 12 % von der stärksten Bezugsgröße IBW. In der logistischen Regression betrug die Differenz zwischen diesen beiden Größen lediglich 4,5 %. Ein Vergleich der Ergebnisse zur Körperoberfläche in der logistischen Regression ist nur durch Berechnung eines Beispielpatienten möglich.

Eine Erhöhung der verabreichten Flüssigkeitsmenge um 1 ml/kgKG/h bei einem idealgewichtigen Patienten steigert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Komplikation um das 2,08-Fache, berechnet auf das Idealgewicht pro Stunde. Bei gleicher Volumenzugabe, berechnet auf die Körperoberfläche, erhöht sich das Risiko um das 2,34-Fache. Somit zeigt die Berechnung auf Grundlage der Körperoberfläche im Vergleich zu den gewichtsbasierten Berechnungen die höchste Aussagekraft, auch wenn dies anhand des Odds Ratios nicht sofort ersichtlich ist.

Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Daten feststellen, dass die Wahl der Bezugsgrößen RBW, IBW, AjBW oder KÖF nur einen untergeordneten Einfluss auf das Ausmaß des Ergebnisses hat. Aufgrund des geringen Vorteils des IBW und der KÖF, ist anhand der vorliegenden Daten bei weiteren Untersuchungen der Bezug auf das ideale Körpergewicht oder die Körperoberfläche zu empfehlen oder analog zu der vorliegenden Studie jeweils vergleichend die verschiedenen Bezugsgrößen zu berücksichtigen. Dies würde bestenfalls, insbesondere bei größerem Stichprobenumfang, ermöglichen, eine eindeutige Empfehlung für die Wahl einer Bezugsgröße auszusprechen.

5.6 Ausblick und klinische Bedeutung

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lassen sich unterschiedliche Empfehlungen und Anpassungen entwickeln.

Als klare Empfehlung für weitere Untersuchungen und Studien geht hervor, dass eine standardisierte auf das Körpergewicht und Zeiteinheit bezogene Bewertung der Flüssigkeitsparameter erfolgen sollte. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass in dieser Untersuchung eine Berechnung auf Grundlage des Idealgewichts oder der Körperoberfläche die validesten Ergebnisse liefern. Dies sollte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden und die Daten vorhandener Studien sollten dahingehend neu berechnet und ausgewertet werden, so dass ein einheitlicher Standard festgelegt werden kann und Studienergebnisse besser verglichen werden können.

Der Erklärungsansatz, dass aufgrund immunologischer Prozesse erhöhter Volumenbedarf und Komplikationen miteinander korrelieren, ohne eine kausale Beziehung zueinander aufzuweisen, sollte durch immunologische Studien überprüft werden. Dazu empfiehlt es sich eine genaue Erhebung von relevanten Zytokinen und deren Verlauf während und nach der Operation mit auftretenden Komplikationen und erhöhter Flüssigkeitsgabe zu vergleichen. Sollte sich in einer solchen Untersuchung der Erklärungsansatz bestätigen, muss dieser Ansatz auf andere Operationen erweitert werden und könnte mitunter die Interpretation einer Vielzahl von bereits durchgeführten Studien verändern. Sollte es gelingen, die immunologischen Prozesse auf eine überschaubare Anzahl an laborchemisch nachweisbaren Zytokinen zu begrenzen, bestünde die Möglichkeit, ein prä-, peri und postoperatives laborchemisches Screening zu ermöglichen und so frühzeitig erweiterte Diagnostik und Therapiemaßnahmen zu beginnen.

Parallel sollte die klassische Betrachtungsweise ebenfalls weiter untersucht werden. Eine spezielle Betrachtung des direkten postoperativen Zeitraums sowohl für die Ösophaguschirurgie an anderen Zentren als auch für andere Operationen erscheinen notwendig, um die gefundenen Ergebnisse und die Bedeutung der direkt postoperativen Phase zu bestätigen. Ein prospektives Design mit in Studienprotokollen festgelegten Flüssigkeitsgaben bezogen auf das Körpergewicht als Reaktion auf definierte Ereignisse sollte dabei gegenüber der Gabe von absoluten Volumina und erfahrungsbasierter Volumengabe bevorzugt werden.

Die gefundenen Zusammenhänge zwischen präoperativ bestehendem Reflux und dem Auftreten von Komplikationen bieten die Möglichkeit einer Risikoreduktion für das Auftreten von Komplikationen durch konsequente präoperative Refluxtherapie. Dies sollte in weiteren Untersuchungen genauer untersucht werden.

Bei Berücksichtigung der gefundenen Ergebnisse im klinischen Alltag muss dem postoperativen Flüssigkeitsmanagement mehr Beachtung geschenkt werden, als dies bisher der Fall ist. Aufgrund der nachgewiesenen hohen Beziehung der Flüssigkeitsgaben in diesem Zeitraum muss eine konsequente Bewertung der Flüssigkeitsgabe und kontinuierliche Anpassung der Flüssigkeitszufuhr durch das behandelnde Personal in diesem Zeitraum erfolgen.

Neuere Prinzipien der Flüssigkeitstherapie mittels GDT sind überwiegend auf die intraoperative Phase begrenzt oder kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation vorbehalten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass im Rahmen der Ösophaguschirurgie die intraoperative Phase nicht der entscheidende Zeitpunkt für einen relevanten Einfluss dieser Therapie ist, sondern vielmehr die direkte postoperative Phase berücksichtigt werden sollte und eine Erprobung der verschiedenen Modelle der GDT in eben dieser Phase angeraten ist.

Neben der Fragestellung über die Menge der Infusionslösung kommt die in den letzten Jahren wiederholte Neubewertung der kolloidalen Infusionslösungen als weitere Variable hinzu und begrenzt damit die Vergleichbarkeit insbesondere älterer Studien aufgrund des häufigeren Einsatzes kolloidaler Infusionslösungen. Dies gilt es in neueren Studien zu berücksichtigen und in der Bewertung bereits vorhandener Studien zu beachten.

Insgesamt ist die intra- und postoperative Flüssigkeitstherapie trotz inzwischen multipler vorliegender Untersuchungen weiterhin ein wenig standardisierter Bereich mit einem hohen Maß an durch die individuellen Entscheidungen der Behandelnden geprägter Flüssigkeitsmenge. Diese Studie erweitert durch ihre Ergebnisse den zu betrachtenden Zeitraum auf die direkte postoperative Phase und unterstreicht die Notwendigkeit einer durchgehenden empirischen Flüssigkeitstherapie. Weitere Untersuchungen zur Flüssigkeitstherapie in der direkt postoperativen Phase sind notwendig, um zwischen einer prädiktiven und einer kausalen Bedeutung der Flüssigkeitstherapie in dieser Phase zu unterscheiden.

6 Limitationen der Studie

Die durchgeführte Studie unterliegt aufgrund des rein retrospektiven Designs einigen Limitationen, die insbesondere einen Transfer auf andere (Teil-)Gebiete oder Zentren erschweren. Dadurch, dass ausschließlich bereits vorhandene Dokumente zur Auswertung herangezogen wurden, besteht keine Möglichkeit, die Genauigkeit der Daten zu überprüfen oder eine Überprüfung der korrekten Erfassung der untersuchten Parameter vorzunehmen.

Es zeigte sich im Rahmen der Datenerhebung, dass Komplikationen die beispielhaft im Intensiv-Verlegungsbrief korrekt dokumentiert waren, schließlich nicht im Komplikationsbogen erfasst wurden. Auch wurden einige Komplikationen, die als Registereintrag in der Intensivkurve vermerkt waren, schließlich nicht in den Verlegungsbrief und dadurch ebenfalls nicht in den Komplikationsbogen übernommen. Diese Inkonsistenzen der Daten wurden, soweit möglich, nachträglich korrigiert, zeigen allerdings dennoch eine gewisse Fehleranfälligkeit der zugrundeliegenden Daten auf.

Ebenfalls zeigte sich bei der Auswertung verschiedener standardisierter Scores (u.a. ASA, Clavien-Dindo), dass bei der durch das behandelnde Personal dokumentierten Klassifizierung der Patienten und Patientinnen von der offiziell aufgrund der Parameter zu wählenden Kategorisierung abgewichen wurde. Eine bei prospektiven Studien vorgenommene Unterweisung und Schulung des teilnehmenden Personals bezüglich der Definitionen fehlt im retrospektiven Setting und kann zu fehlerhaften Einschätzungen führen. Insbesondere wenn eine Weiterverarbeitung der Scores erfolgt (Summationseffekte). Soweit dies anhand der vorhandenen Dokumente ersichtlich war, erfolgte eine Re-Kategorisierung entsprechend der offiziellen, zum Zeitpunkt der Erstellung geltenden Definitionen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten aufgrund unbemerkt falscher Klassifizierung nur unvollständig erfasst wurden.

Die Dokumentation einzelner Parameter erfolgte in identischen Protokollen, jedoch häufig mit geringfügigen Abweichungen aufgrund der individuellen Dokumentationsweise und Genauigkeit des behandelnden Teams, wodurch es zu einem unbewussten Einfluss auf die erhobenen Daten kommen kann. Nicht dokumentierte Parameter und Ereignisse bleiben in der Untersuchung und Analyse unberücksichtigt.

Angesichts der gefundenen Zusammenhänge wäre die Erhebung spezifischer Laborparameter (z.B. HbA1c, Zytokine) sowie die Erfassung des Schweregrads und der Art einzelner Vorerkrankungen (z.B. Reflux, Asthma, Rhythmusstörungen) für die Auswertung von Interesse gewesen. Die Berücksichtigung der Gesamtbilanz könnte das vorgestellte Ergebnis beeinflussen. Aufgrund fehlender Daten zur perioperativen Diurese konnte dies jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht durchgeführt werden. Eine detaillierte Analyse des Einflusses der Flüssigkeitsbilanz im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der Einfuhr wäre notwendig, um die vorgestellten Ergebnisse fundiert zu bestätigen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der unizentrischen Datenquelle. Alle erhobenen Daten stammen aus der Universitätsmedizin Mainz. Potenziell vorhandene Einflussfaktoren, die aus regionalen Besonderheiten oder ortstypischen Vorgehensweisen resultieren, können in der Datenanalyse nicht identifiziert und berücksichtigt werden. Während dies beispielhaft dazu führen kann, dass Einflussfaktoren durch den gleichbleibenden Operateur minimiert werden, besteht das Risiko, dass bei dem Versuch, die Ergebnisse auf andere Operateure oder Operationsmethoden zu übertragen, bisher nicht bekannte Wechselwirkungen der Parameter zu abweichenden Ergebnissen führen.

Aufgrund der Prävalenz der Grunderkrankung und möglicher alternativer Behandlungsmethoden ergibt sich eine sehr begrenzte Anzahl an erhebenden Patienten und Patientinnen, wodurch vorhandene Korrelationen, die bei kleinem Stichprobenumfang nicht erkannt werden, unentdeckt bleiben oder gefundene Korrelationen in großen Stichproben nicht mehr nachweisbar sind.

Die geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung der Erkrankung erschwert eine geschlechtsgetrennte Analyse aufgrund des Mangels an Daten für weibliche Patientinnen. Die Anzahl von 23 weiblichen Patientinnen in dieser Untersuchung ist nicht ausreichend, um entsprechende Schlussfolgerungen spezifisch für Patientinnen zu ziehen und geschlechtsgetrennte Empfehlungen auszusprechen.

Die durchgeführte logistische Regression wies aufgrund des Einschlusses der kategorialen Vorerkrankungen 44 bzw. 45 Freiheitsgrade auf, wodurch die Schätzung des Modells der Gefahr eines Overfittings unterliegt. Diese Gefahr könnte mittels Ausschlusses einzelner Vorerkrankungen zugunsten der ASA-Klassifizierung, wie dies in vergleichbaren Studien durchgeführt wurde, reduziert werden. Durch die fehlende Berücksichtigung der einzelnen Vorerkrankungen fällt allerdings die Bewertung therapeutisch beeinflussbarer Risikofaktoren weg, weshalb sich trotz dieser Gefahr für eine Analyse mit den einzelnen Vorerkrankungen und für dieses Modell entschieden wurde.

Bei der Bewertung der Ergebnisse für das allgemeine Auftreten von Komplikationen ist die Analyse durch die hohe Grundhäufigkeit dieses Ereignisses (ca. 60 %) limitiert. Dadurch ist eine direkte Übertragbarkeit der festgestellten Odds Ratios auf das relative Risiko nicht möglich, da es sonst zu einer Überschätzung des relativen Risikos kommt.

Aufgrund des Zeitraums der Datenerhebung und den inzwischen veränderten und im klinischen Alltag angepassten Nüchternheitsempfehlungen insbesondere für Flüssigkeiten, ergibt sich ein veränderter präoperativer Flüssigkeitsstatus. Diese Veränderung ist in der hier vorliegenden, wie auch in den meisten der bisherigen Untersuchungen, noch nicht abgebildet, so dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf aktuelle Patienten und Patientinnen eingeschränkt ist und weitere Untersuchungen unter Anwendung der neueren Nüchternheitsempfehlungen die bisherigen Ergebnisse bestätigen müssen.

Zusammenfassend unterliegt die vorliegende Untersuchung einigen Limitationen, konnte aber dennoch für die direkte postoperative Phase valide statistische Ergebnisse liefern.

7 Zusammenfassung

„Alles was sein Maß überschreitet, bringt Verderben.“ – so wird der bereits in der Einleitung erwähnte Paracelsus ebenfalls zitiert (Quelle nicht überliefert). Diese banal klingende Aussage beinhaltet aber bereits einen Bestandteil, der auch für die Fragestellung dieser Arbeit relevant ist: Paracelsus spricht von „sein' Maß“ – nicht etwa von dem Maß oder einem Maß, sondern explizit von einem individuellen Maß.

Es war sicherlich nicht die moderne Flüssigkeitstherapie in der Anästhesiologie mit dem Ausspruch gemeint, dennoch steht man dort weiterhin genau vor diesem Problem: Welches ist das richtige Maß?

Die Untersuchung basierte auf der Hypothese, dass ein höheres intraoperatives und postoperatives Volumen das Auftreten postoperativer Komplikationen beeinflusst. Daraus wurde die ergänzende Hypothese abgeleitet, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Volumen und dem Schweregrad der Komplikationen besteht. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit mit vorhandenen Studien wurde die Analyse um verschiedene Bezugsgrößen (Realgewicht, Idealgewicht, Adjustiertes Körpergewicht und Körperoberfläche) sowie unterschiedliche Zeiträume (intraoperativ, postoperativ und 24 Stunden) erweitert.

Anhand der 151 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen mit statistisch gesehen homogener Verteilung ihrer spezifischen Eigenschaften (Alter, Vorerkrankungen, Tumorart etc.), verglichen mit den in anderen Publikationen analysierten Personen, konnte anhand logistischer Regressionsanalyse ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Flüssigkeitszufuhr innerhalb von 24h (ZR1) und vor allem direkt postoperativ (ZR3) festgestellt werden. Kein Zusammenhang ließ sich für

die intraoperative Flüssigkeitszufuhr feststellen. Die Flüssigkeitsgabe in der direkt postoperativen Phase hatte die größte Beziehung zu dem Auftreten von Komplikationen und ist gleichzeitig die Phase, die in bisherigen Untersuchungen selten gesondert analysiert wurde. Dieser Zusammenhang legt nahe, dass die Flüssigkeitsgabe eher als Symptom einer bereits bestehenden Komplikation zu bewerten ist oder dass sowohl Komplikation als auch Flüssigkeitsbedarf durch einen gemeinsamen Auslöser bedingt sind.

Es zeigte sich, dass die Berücksichtigung der Flüssigkeitsgabe bezogen auf das Idealgewicht oder die Körperoberfläche die stärkste Aussagekraft hatte, insgesamt die Unterschiede durch die einzelnen Bezugsgrößen allerdings gering ausgeprägt waren. Lediglich die Betrachtung der absoluten Menge zeigte einen deutlich schwächeren Zusammenhang und sollte für zukünftige Untersuchungen nicht verwendet werden.

Als Konsequenz der gefundenen Zusammenhänge sollten dringend weitere Untersuchungen mit Einbezug von immunologischen Prozessen in prospektiven Studiendesigns erfolgen. Die unbedarfte Gabe von Flüssigkeiten in der direkt postoperativen Phase muss kritisch überdacht und angepasst werden. Die deutlichen Beziehungen zwischen Flüssigkeitsgabe und Komplikationen unterstreichen die Wichtigkeit, Flüssigkeitsgabe wie jedes andere Medikament bezüglich seiner Indikation, Dosierung und seines Nutzens kritisch zu hinterfragen und kontinuierlich neu zu bewerten.

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre ohne die Unterstützung und Rücksicht durch meine Familie nicht möglich gewesen. Insbesondere danke ich meiner Frau, die mir in der anstrengenden Zeit stets den Rücken freihielt und so manche Stunde als hervorragende Alleinunterhalterin für unsere Kinder auftreten musste. Ebenso bedanke ich mich bei meinen Kindern Levi, Lenni und Lili, die, obwohl sie keine Vorstellung hatten, warum ich häufig nicht an ihren Aktivitäten teilhaben konnte, dies trotzdem stets akzeptierten. Dies gab mir die Möglichkeit, diese Arbeit fertigzustellen und ich weiß dies sehr zu schätzen.

Mein Dank gebührt Prof. Dr. med. Serge Thal für seine wertvolle Unterstützung während der langjährigen Entwicklung dieser Arbeit. Er stand mir stets für Fragen, Anregungen und bei Zweifeln zur Verfügung und war trotz zunehmender räumlicher Distanz stets kurzfristig erreichbar. Ebenso bedanke ich mich bei [REDACTED] für seine Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit, insbesondere bei der initialen Auswahl und der Evaluation der Patienten und Patientinnen und dem uneingeschränkten Zugriff auf die chirurgische Komplikationserfassung.

Ebenso gilt mein Dank den unzähligen Kollegen und Kolleginnen der KfA und der Klinik für AVTC der Universitätsmedizin Mainz, die mir durch ihre detaillierte und gewissenhafte Dokumentation die Auswertung ermöglicht haben und für die vielen fachlichen Diskussionen und Gespräche, die mir vor allem einen spannenden Einblick in die vielfältigen Entscheidungsfindungen zur Flüssigkeitstherapie ermöglicht haben.

Ebenso bedanke ich mich bei [REDACTED] für die Unterstützung beim Erstellen, Einreichen und dem Bewältigen der bürokratischen Hürden des Ethikantrags.

Ich bedanke mich bei [REDACTED] für die wertvolle Unterstützung beim Korrekturlesen.

Darüber hinaus danke ich [REDACTED] für die hilfreiche Beratung zur Auswahl der korrekten statistischen Methodik und für seine unzähligen Tutorials und veröffentlichten Erklärungen, die mir die eigenständige statistische Auswertung mit SPSS ermöglicht haben.

9 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Paracelsus. Labyrinthus und Irrgang der vermeinten Artzet, 1574. 88.
2. Renner R, Haller M. Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Wasser- und Elektrolythaushalt.[eBook] Book Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Wasser- und Elektrolythaushalt: Springer, Berlin, Heidelberg; 2019; Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-662-54507-2_10.pdf.
3. Schwab A, Oberleithner H. Körperwasser.[eBook] In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Book Körperwasser: Georg Thieme Verlag KG; 2019; Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468__27D45461_C41A_4C1B_A343_FF4CC791CF55.
4. Striebel HW. Perioperative Flüssigkeits- und Volumentherapie mit Infusionslösungen.[eBook] In: Striebel HW, editor. Book Perioperative Flüssigkeits- und Volumentherapie mit Infusionslösungen: Georg Thieme Verlag KG; 2019; Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10016545#/ebook_cs_10016545_lf2_b1k_hgb.
5. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961;154:803-10.
6. SHIRES T, COLN D, CARRICO J, LIGHTFOOT S. Fluid Therapy in Hemorrhagic Shock. *Archives of Surgery* 1964;88:688-93.
7. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:265-83.
8. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space' – fact or fiction? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2009;23:145-57.
9. Frost EA. The rise and fall of the third space: appropriate intraoperative fluid management. *J Med Assoc Thai* 2013;96:1001-8.
10. Ackermann H, Aden K, Aurich M, Becker G, Bley C-H, Centgraf M, et al. Wasser- und Elektrolythaushalt.[eBook] In: Ackermann H, et al., editors. AllEx - Alles fürs Examen: Georg Thieme Verlag KG; 2014 Available from: https://medone.thieme.com/ebooks/1147861#/ebook_1147861_SL48356184.
11. Hartig W. Grundlagen des Wasser-, Elektrolyt und Säuren-Basen-Haushalts. In: Hartig W, et al., editors. Ernährungs- und Infusionstherapie: Georg Thieme Verlag KG; 2003
12. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896;19:312-26.
13. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004;557:704.
14. Chappell D, Jacob M, Becker BF, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. Expedition glycocalyx. A newly discovered "Great Barrier Reef". *Der Anaesthesist* 2008;57:959-69.
15. Rehm M, Zahler S, Lötsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004;100:1211-23.
16. O'Shaughnessy WB. PROPOSAL OF A NEW METHOD OF TREATING THE BLUE EPIDEMIC CHOLERA BY THE INJECTION OF HIGHLY-OXYGENISED SALTS INTO THE VENOUS SYSTEM.: Read before the Westminster Medical Society, Saturday, Dec. 3rd. *The Lancet* 1831;17:366-71.
17. Latta T. SALINE VENOUS INJECTION IN CASES OF MALIGNANT CHOLERA, PERFORMED WHILE IN THE VAPOUR-BATH. *The Lancet* 1832;19:208-09.
18. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1993-9.
19. Hulde N, Schwarz M, Rehm M. Volumenersatzlösungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
20. Hammond NE, Zampieri FG, Tanna GLD, Garside T, Adigbli D, Cavalcanti AB, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults — A Systematic Review with Meta-Analysis. *NEJM Evidence* 2022;1:EVIDoa2100010.
21. Thiel H, Roewer N. Kolloidale Plasmaersatzmittel. In: Thiel H, Roewer N, editors. Anästhesiologische Pharmakotherapie: Georg Thieme Verlag KG; 2021
22. Martin L, Marx G. Kolloidale Plasmaersatzlösungen. In: Weigand M, et al., editors. Intensivmedizin compact: Georg Thieme Verlag KG; 2021
23. Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen B. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020, 2021, Deutscher Ärzteverlag: Köln.
24. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.

25. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
26. Striebel HW. Kolloidale Lösungen.[eBook] In: Striebel HW, editor. Book Kolloidale Lösungen: Georg Thieme Verlag KG; 2019; Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10016545#/ebook_cs_10016545__Ref512675946.
27. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:541-8.
28. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012;38:1134-42.
29. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
30. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
31. Dr. Bettina Jung A. Ab 17. April: Hydroxyethylstärke-Infusionen nur durch geschultes Personal. 2019.
32. Reifferscheid E [Internet]. Website: Gelbe Liste Online; c2019 [cited 28.09.2023]. Available from: <https://www.gelbe-liste.de/nachrichten/hydroxyethylstaerke-hes-programm-kontrollierter-zugang>.
33. Medizinprodukte BfAu. BfArM - Risikoinformationen - Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen, in Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen, Medizinprodukte BfAu, Editor. 2019.
34. Bundesministerium für Arzneimittel und M [Internet]. Website: c2019 [cited 28.09.2023]. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/g-l/hes_blaue-hand-brief.pdf?__blob=publicationFile.
35. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018;200:96-101.
36. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:Cd002042.
37. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of Hemoglobin Concentration after Transfusion in Medical Inpatients Not Actively Bleeding. *Annals of Internal Medicine* 1994;121:278-80.
38. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17063-8.
39. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihajljevic T, et al. Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1229-39.
40. Högman CF, Meryman HT. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfusion Medicine Reviews* 1999;13:275-96.
41. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995;130:387-93.
42. Habler O. Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:1-37.
43. Pestel G, Fukui K, Higashi M, Schmidtman I, Werner C. Metaanalysen zur Messgenauigkeit nichtinvasiver hämodynamischer Überwachungstechnologien bei Erwachsenen. *Der Anaesthetist* 2018;67.
44. Intensivmedizin DGfAu. S3-Leitlinie: Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen, in AWMF-Registernummer 001 - 020, Intensivmedizin DGfAu, Editor. 2020: awmf.
45. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:Cd003408.
46. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, et al. The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients. *JAMA* 1996;276:889-97.
47. Chiang Y, Hosseinian L, Rhee A, Itagaki S, Cavallaro P, Chikwe J. Questionable benefit of the pulmonary artery catheter after cardiac surgery in high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:76-81.
48. Navas-Blanco JR, Vaidyanathan A, Blanco PT, Modak RK. CON: Pulmonary artery catheter use should be forgone in modern clinical practice. *Ann Card Anaesth* 2021;24:8-11.
49. Getinge [Internet]. [cited 05.11.2023]. Available from: https://www.getinge.com/dam/hospital/documents/german/picco_haemodynamisches_monitoring_br oschuere-de-non_us.pdf.

50. John A Frazier FH [Internet]. Edwards Lifesciences; c2022 [cited 05.11.2023]. Available from: <https://assets-us-01.kc-usercontent.com/6239a81e-8f0f-0040-a1df-b4932a10f6ae/c0fb0fb8-aa29-483e-bb2b-4ea33a2a996f/flotrac%20algorithm%20white%20paper.pdf>.
51. Kusaka Y, Ohchi F, Minami T. Evaluation of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System in Comparison With the Intermittent Bolus Thermodilution Method in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:953-60.
52. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Der Anaesthesist* 2009;58:764-86.
53. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-86.
54. Jacob M, Chappell D. Mythen und Fakten der perioperativen Infusionstherapie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2009;50:358-76.
55. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Finsterer U, Rehm M. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:522-9.
56. Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE, Taylor GT, Keens SJ. I.V. FLUIDS DURING SURGERY. *British Journal of Anaesthesia* 1990;65:726-29.
57. Annecke T. Kapitel 27 - Perioperative Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie. In: Larsen R, Annecke T, Fink T, editors. *Anästhesie (Zwölfte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2022:603-21.
58. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019:995-1007.
59. Luttmann S, Eberle A, Hübner J. Epidemiologie der Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. *Die Onkologie* 2023;29:470-78.
60. Kleinberg L, Kelly R, Yang S, Wang JS, Forastiere AA. 74 - Cancer of the Esophagus. In: Niederhuber JE, et al., editors. *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014:1207-39.e7.
61. Krebsregisterdaten Zf [Internet]. Robert Koch Institut; c2022 [cited 12.10.2023]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html#:~:text=Bei%20den%20M%C3%A4nnern%20liegt%20der,deutlich%20%C3%BCber%20dem%20Oder%20Plattenepithelkarzinome.&text=Das%20%C3%96sophaguskarzinom%20geh%C3%B6rt%20mit%20relativen,den%20Krebserkrankungen%20mit%20ung%C3%BCnstigen%20%C3%9Cberlebensaussichten.
62. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-92.
63. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. A cancer staging primer: Esophagus and esophagogastric junction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010;139:527-29.
64. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-9.
65. Onkologie L, AWMF. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion, Deutsche Krebsgesellschaft DK, Editor. 2022.
66. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg* 2017;266:232-36.
67. Tagkalos E, Goense L, Hoppe-Lotichius M, Ruurda JP, Babic B, Hadzijusufovic E, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) compared to conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for esophageal cancer: a propensity-matched analysis. *Diseases of the Esophagus* 2020;33:doz060.
68. Merboth F, Hasanovic J, Stange D, Distler M, Kaden S, Weitz J, et al. Change of strategy to minimally invasive esophagectomy-Results at a certified center. *Chirurgie (Heidelb)* 2022;93:694-701.
69. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:658-66.
70. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Phillips JD, DeCamp MM, Sherman KL, et al. Short-term outcomes after esophagectomy at 164 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program hospitals: effect of operative approach and hospital-level variation. *Arch Surg* 2012;147:1009-16.
71. 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;240:205-13.

72. Low DE, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Annals of Surgery* 2015;262.
73. Kuppusamy MK, Low DE, On Behalf of the International Esodata Study G. Evaluation of International Contemporary Operative Outcomes and Management Trends Associated With Esophagectomy: A 4-Year Study of >6000 Patients Using ECCG Definitions and the Online Esodata Database. *Annals of Surgery* 2022;275.
74. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* 2004;240.
75. 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. *Annals of Surgery* 2009;250:187-96.
76. Organisation WH [Internet]. World Health Organisation; c1995 [cited 16.11.2023]. Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/malnutrition-in-women#:~:text=BMI%2018.5%2D24.9%3A%20normal%20weight,BMI%20%E2%89%A530.0%3A%20obesity>.
77. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
78. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies:Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1974;8:650-55.
79. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989;5:303-11; discussion 12-3.
80. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics. Los Angeles: Sage; 2018:248.
81. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/drg/drg_2024/Fallpauschalenkatalog_2024_14.11.2023.pdf: GKV Spitzenverband; c2024 [cited 08]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/drg/drg_2024/Fallpauschalenkatalog_2024_14.11.2023.pdf.
82. Van Dessel E, Moons J, Nafteux P, Van Veer H, Depypere L, Coosemans W, et al. Perioperative fluid management in esophagectomy for cancer and its relation to postoperative respiratory complications. *Diseases of the Esophagus* 2021;34:doaa111.
83. Dolan D, White A, Lee DN, Mazzola E, Polhemus E, Kucukak S, et al. Short and Long-term Outcomes Among High-Volume vs Low-Volume Esophagectomy Surgeons at a High-Volume Center. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2022;34:1340-50.
84. Kabon B, Akça O, Taguchi A, Nagele A, Jebadurai R, Arkilic CF, et al. Supplemental Intravenous Crystalloid Administration Does Not Reduce the Risk of Surgical Wound Infection. *Anesthesia & Analgesia* 2005;101.
85. Gao T, Li N, Zhang J-j, Xi F-c, Chen Q-y, Zhu W-m, et al. Restricted Intravenous Fluid Regimen Reduces the Rate of Postoperative Complications and Alters Immunological Activity of Elderly Patients Operated for Abdominal Cancer: A Randomized Prospective Clinical Trial. *World Journal of Surgery* 2012;36:1.
86. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32.
87. McArdle GT, McAuley DF, McKinley A, Blair P, Hoper M, Harkin DW. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 2009;250:28-34.
88. 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. *Br J Anaesth* 2007;99:500-8.
89. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.
90. Tevis SE, Cobian AG, Truong HP, Craven MW, Kennedy GD. Implications of Multiple Complications on the Postoperative Recovery of General Surgery Patients. *Annals of Surgery* 2016;263:1213-18.
91. Deana C, Vetrugno L, Stefani F, Basso A, Matellon C, Barbariol F, et al. Postoperative complications after minimally invasive esophagectomy in the prone position: any anesthesia-related factor? *Tumori* 2021;107:525-35.
92. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg* 2017;17:6.

-
93. Takahashi M, Toyama H, Takahashi K, Kaiho Y, Ejima Y, Yamauchi M. Impact of intraoperative fluid management on postoperative complications in patients undergoing minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective single-center study. *BMC Anesthesiol* 2024;24:29.
 94. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Annals of Surgery* 2019;269.
 95. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of Perioperative Fluid Balance and Adverse Surgical Outcomes in Esophageal Cancer and Esophagogastric Junction Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008;86:266-72.
 96. Veelo DP, van Berge Henegouwen MI, Ouwehand KS, Geerts BF, Anderegg MC, van Dieren S, et al. Effect of goal-directed therapy on outcome after esophageal surgery: A quality improvement study. *PLoS One* 2017;12:e0172806.
 97. Mezzasoma L, Cagini L, Antognelli C, Puma F, Pacifico E, Talesa VN. TNF- α regulates natriuretic peptides and aquaporins in human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Mediators Inflamm* 2013;2013:159349.
 98. Rhee P, Wang D, Ruff P, Austin B, DeBrau S, Wolcott K, et al. Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation fluids. *Crit Care Med* 2000;28:74-8.
 99. Oya S, Yamashita H, Iwata R, Kawasaki K, Tanabe A, Yagi K, et al. Perioperative fluid dynamics evaluated by bioelectrical impedance analysis predict infectious surgical complications after esophagectomy. *BMC Surg* 2019;19:184.
 100. Cira K, Weber MC, Wilhelm D, Friess H, Reischl S, Neumann PA. The Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy within 12 Weeks Prior to Surgery on Postoperative Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11.
 101. Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, et al. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992;4:298-304.
 102. Alsaffar H, Martino N, Garrett JP, Adam AP. Interleukin-6 promotes a sustained loss of endothelial barrier function via Janus kinase-mediated STAT3 phosphorylation and de novo protein synthesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;314:C589-c602.
 103. Dutcher JP, Schwartzentruber DJ, Kaufman HL, Agarwala SS, Tarhini AA, Lowder JN, et al. High dose interleukin-2 (Aldesleukin) - expert consensus on best management practices-2014. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2014;2:26.
 104. Norlander AE, Madhur MS. Inflammatory cytokines regulate renal sodium transporters: how, where, and why? *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F141-f44.
 105. Tselepis C, Perry I, Dawson C, Hardy R, Darnton SJ, McConkey C, et al. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's oesophagus: a potential novel mechanism of action. *Oncogene* 2002;21:6071-81.
 106. Tan DJH, Yaow CYL, Mok HT, Ng CH, Tai CH, Tham HY, et al. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2021;25:267-78.
 107. Dekker AB, Krijnen P, Schipper IB. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J Crit Care Med* 2016;5:187-200.
 108. Vial T, Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995;105:31-57.
 109. Boesen AK, Maeda Y, Rørbæk Madsen M. Perioperative fluid infusion and its influence on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: implications for prevention strategies. *Colorectal Disease* 2013;15:e522-e27.
 110. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens: A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. *Annals of Surgery* 2003;238:641-48.
 111. Casado D, López F, Martí R. Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus* 2010;23:523-8.
 112. Buise MP. Proper volume management during anesthesia for esophageal resection. *J Thorac Dis* 2019;11:S702-s06.
 113. Gersh I, Still MA. BLOOD VESSELS IN FAT TISSUE. RELATION TO PROBLEMS OF GAS EXCHANGE. *Journal of Experimental Medicine* 1945;81:219-32.
 114. Taylor SP, Karvetski CH, Templin MA, Heffner AC, Taylor BT. Initial fluid resuscitation following adjusted body weight dosing is associated with improved mortality in obese patients with suspected septic shock. *Journal of Critical Care* 2018;43:7-12.

10 Tabellarischer Lebenslauf

S. 74 nur in gedruckter Version vorhanden

S.75 nur in gedruckter Version vorhanden