

Aus dem Bereich Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. M. K. Schilling

**Reduktion der pulmonalen Komplikationen durch restriktives
Flüssigkeitsmanagement bei Ösophaguseingriffen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

Vorgelegt von Kerstin Mootz

Geb. am 14.09.1982 in Zweibrücken

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Universität des Saarlandes am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereiches

Humanmedizin der Universität des Saarlandes

Dekan:

Berichterstatter:

Datum der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Summary	1
2. Einleitung	3
2.1. Ösophaguseingriffe und im speziellen das Ösophaguskarzinom	3
2.1.1. Das Ösophaguskarzinom	3
2.1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie	3
2.1.1.2. Klinik	4
2.1.1.3. Diagnostik, Klassifikation und Prognose	4
2.1.1.4. Therapie	5
2.1.2. Benigne Ösophagustumore	7
2.1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie	7
2.1.2.2. Klinik	7
2.1.2.3. Diagnostik und Prognose	7
2.1.2.4. Therapie	7
2.2. Flüssigkeitsmanagement	8
2.2.1. Peri- und postoperatives Flüssigkeitsmanagement	8
2.2.2. Flüssigkeitsarten	9
2.2.2.1. Kristalloide	9
2.2.2.2. Kolloide	10
2.2.3. Entscheidung über Flüssigkeitsersatzmittel	12
2.3. Postoperative Komplikationen	13
2.4. Ziele der Arbeit	17
3. Patienten und Methodik	18
3.1. Patientengruppen	18
3.2. Allgemeine Methodik an der Uniklinik Homburg/Saar	18
3.2.1. Präoperative Vorbereitung	18
3.2.2. Operationsverfahren	19
3.2.3. Pulmonales Management	19
3.3. Methodik in dieser Studie	20
3.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.3.2. Datenerhebung	21
3.3.3. Pulmonale Komplikationen	26
3.3.4. Flüssigkeitsmanagement	26
3.4. Statistische Auswertung	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Epidemiologische Untersuchungen der Gruppen	30
4.1.1. Demographische Analysen	30
4.1.2. Geschlecht und Altersverteilung	30
4.1.3. Vorerkrankungen und präoperative Vorbereitung	31
4.1.4. Erstsymptome, Dauer der Erstsymptomatik und neoadjuvante Therapie	34

4.2.	Tumorlokalisation und Staging/Grading	35
4.3.	Intraoperative Daten	37
4.3.1.	Operationsdauer, Zugangswege, Resektion und Rekonstruktion	37
4.3.2.	Intraoperative Flüssigkeit	38
4.3.3.	Blutverlust, Katecholamingabe, Schmerztherapie und intraoperative Komplikationen	40
4.4.	Postoperativer Intensivaufenthalt	41
4.4.1.	Postoperative Flüssigkeitstherapie	41
4.4.2.	Katecholamingabe auf der Intensivstation	45
4.5.	Postoperative Beatmung	46
4.5.1.	Intubationsdauer	46
4.5.2.	Extubationszeitpunkt	47
4.5.3.	Reintubation	47
4.6.	Dauer des Intensivaufenthaltes	49
4.7.	Postoperative Komplikationen	51
4.7.1.	Pulmonale Komplikationen	51
4.7.1.1.	ARDS	53
4.7.1.2.	Pneumonie	56
4.7.2.	kardiale und renale Komplikationen	61
4.8.	Postoperatives Überleben	62
5.	Diskussion	64
5.1.	Epidemiologische Untersuchungen der Gruppen	64
5.1.1.	Geschlecht und Alter	64
5.1.2.	Vorerkrankungen und präoperative Vorbereitung	64
5.2.	Tumorstadium und Staging/Grading	65
5.3.	Intraoperative Daten	66
5.3.1.	OP-Dauer, Zugangswege und operative Daten	66
5.3.2.	intraoperative Flüssigkeit	68
5.4.	Postoperativer Intensivaufenthalt	71
5.4.1.	Postoperative Flüssigkeitstherapie	71
5.4.2.	Katecholamingabe auf der Intensivstation	73
5.5.	Postoperative Beatmung	73
5.5.1.	Intubationsdauer	73
5.5.2.	Extubationszeitpunkt	75
5.5.3.	Reintubation	76
5.6.	Dauer des Intensivaufenthaltes	76
5.7.	Postoperative Komplikationen	77
5.7.1.	Pulmonale Komplikationen	78
5.7.1.1.	ARDS	79
5.7.1.2.	Pneumonie	81
5.7.2.	kardiale und renale Komplikationen	83
5.8.	Postoperatives Überleben	84

5.9. Methodik der Studie	85
5.10. Schlussfolgerung	86
6. Abkürzungsverzeichnis	88
7. Literaturverzeichnis	90
8. Danksagung	95
9. Lebenslauf	96

1. Zusammenfassung und Summary

In den letzten Jahren hat sich in der Fast-Track-Kolon-Chirurgie ein restriktives Flüssigkeitsmanagement etabliert, da sich in zahlreichen Studien zeigte, dass eine geringere Flüssigkeitszufuhr zu einer verringerten postoperativen Komplikationsrate und einer verkürzten Liegezeit der Patienten führte. In wie fern eine perioperative und postoperative Flüssigkeitsrestriktion auch bei anderen Eingriffen den Krankheitsausgang der Patienten verbessert, ist allerdings noch nicht genügend evaluiert.

Diese Arbeit analysiert retrospektiv die Patientendaten von 165 Ösophagusoperationen, die zwischen Januar 2001 und Dezember 2006 in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Homburg/Saar durchgeführt wurden. Der Schwerpunkt liegt auf der Betrachtung des Zusammenhangs eines restriktiv geführten Flüssigkeitsmanagements in einer Gruppe von 65 Patienten (2005-2006) und den postoperativ auftretenden pulmonalen Komplikationen im Vergleich einer liberalen Flüssigkeitsgruppe von 100 Patienten (2001-2004). Hinsichtlich der präoperativen Begleiterkrankungen traten keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich auf. Signifikante Unterschiede in der Flüssigkeitsgabe zeigten sich bei der intraoperativen Gesamtflüssigkeitszufuhr (restriktive Gruppe 12,36 ml/kg KG/h, liberale Gruppe 18,08 ml/kg KG/h) als auch bei der intra- und postoperativen Kristalloidgabe. Bei der postoperativen Gesamtflüssigkeitszufuhr ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche Operationsdauer war in der restriktiven Gruppe kürzer als in der liberalen Gruppe und ging zudem mit einem geringeren Blutverlust einher. Signifikant kürzer beatmet wurde die restriktiv behandelte Gruppe mit 7 Stunden im Vergleich zur liberal behandelten Gruppe mit 39 Stunden. Die Patienten der restriktiven Gruppe wurden im Vergleich zur liberalen Gruppe deutlich häufiger unmittelbar nach der Operation (46,2% versus 9%) und nach 24 Stunden (75,4% versus 54%) extubiert. Postoperativ zeigte sich, dass Pneumonien bzw. ein ARDS in der restriktiven Gruppe (10,08% bzw. 3,1%) weniger häufig auftraten als in der liberalen Gruppe (18% bzw. 7%). Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Ferner verließen bei der restriktiven Gruppe 15,8% mehr Patienten die Intensivstation vor dem 3.POD (33,8% versus 18%) im Vergleich zur liberalen Gruppe. Die Gesamtverweildauer wie auch die Mortalitätsrate ergaben keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein intraoperativ begonnenes restriktives Flüssigkeitsmanagement bei Ösophaguseingriffen die Beatmungsdauer und damit das Auftreten von postoperativen Komplikationen, insbesondere respiratorische Probleme, reduziert. Als

positiven Nebeneffekt kann durch Verkürzung der Beatmungszeit der perioperative Pflegeaufwand und somit auch der Krankenhausaufwand gesenkt werden.

Summary:

In the past few years a restrictive fluid management was established in the fast-track-colon-surgery, because many studies showed a decrease of the postoperative complications and a shorter hospitalization time of patients treated intraoperative with less fluid. So far it is uncertain if a perioperative and postoperative restrictive fluid management also improves the outcome of patients with thoracic operations.

The present retrospective study include 165 patients undergoing an oesophageal operation in the department of general, visceral, vascular and paediatric surgery of the university hospital from Homburg during the time period of January 2001 and December 2006. The focal point is the analysis of the interconnection of a restrictive fluid management and postoperative pulmonary complications in a group of 65 patients (2005-2006) in comparison with a liberal group of 100 patients (2001-2004). There were no significant differences in comparison of the preoperative accompanying diseases between the two groups. The analysis of the intraoperative fluid resuscitation (restrictive group 12.36 ml/kg KG/h, liberal group 18.08 ml/kg KG/h) and the intra- and postoperative crystalloid resuscitation showed significant differences. However there was no significant difference in the postoperative general fluid administration. The average time of surgery and the average blood loss was lower in the restrictive group than as in the liberal group. Significant differences of the fluid plan in favour of a restrictive management resulted in different of the median time, 39 hours in the liberal group and 7 hours in the restrictive group. The patients of the restrictive group were more often extubated immediately after the operation (46.2% versus 9%) and after 24 hours (75.4% versus 54%) compared to the liberal group. Postoperative pneumonia or a postoperative ARDS was found less frequently in the restrictive group (10.08% resp. 3.1%) in comparison with the liberal group (18% resp. 7%). However there was no significant. Moreover a significant number of patients (15.8%) from the restrictive group leaved the intensive care unit before the 3.POD (33.8% versus 18%). There were no significant differences between the general period of hospitalization or the mortality rate.

In the present study a restrictive fluid management, started intraoperative, reduces the time of mechanical ventilation and the occurrence of postoperative complications in particular the pulmonary complications in oesophageal surgery. As a positive secondary effect the reduced time of artificial respiration may decrease the perioperative in-patient care and the total hospital care.

2. Einleitung

Die Ösophagusresektion gehört zu den anspruchvollsten Eingriffen in der Chirurgie bedingt durch die Ausdehnung der Operation über zwei Körperhöhlen mit evtl. zervikaler Anastomosierung, den Rekonstruktionsproblemen und der differenzierten postoperativen Intensivtherapie [11,20,92]. Trotz Verbesserungen im perioperativen Staging, der operativen Technik und dem postoperativen Monitoring weisen heutzutage viele Patienten nach einem Ösophaguseingriff respiratorische Probleme auf. Die operative Behandlung bleibt vergesellschaftet mit einer beträchtlich hohen Mortalität und postoperativen Morbidität [11,89,129] und in Folge der malignen Erkrankung mit einer schlechten Prognose [11,20,50,92,116].

Die Flüssigkeitstherapie ist eines der meist diskutiertesten Themen des perioperativen Managements [113], deren Gabe für jeden Patienten individuell erfolgen muss, um einen Nutzen aus der Therapie zu ziehen und das Risiko von Komplikationen zu senken [85]. Es konnte bereits von *Holte K. et al.* [64] gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der operativen Mortalität und Morbidität bei abdominalen Operationen und der präoperativen Dehydratation, dem Elektrolythaushalt, der zugrunde liegenden Erkrankung und der intraoperativen bzw. postoperativen Flüssigkeitsgabe besteht.

2.1. Ösophaguseingriffe und im speziellen das Ösophaguskarzinom

Die Arbeit beschäftigt sich mit den postoperativen Komplikationen nach Ösophaguseingriffen, wobei in der Mehrzahl der Fälle, ein Ösophaguskarzinom die Indikation für eine Operation darstellte.

2.1.1. Das Ösophaguskarzinom

2.1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die auf die Weltbevölkerung bezogene altersstandardisierte Inzidenzrate für Ösophaguskarzinome beträgt für Männer 6,8 Fälle und für Frauen 0,84 Fälle pro 100.000 Einwohner [19]. 80% aller Ösophaguskarzinome sind Plattenepithelkarzinome und 20% sind Adenokarzinome [99]. 90% der Adenokarzinome entstehen auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus. Ein hoher Body-Mass-Index (BMI >30 kg/m²) korreliert mit der Wahrscheinlichkeit eines Refluxes und stellt damit eine mögliche Ursache für die Zunahme des Anteils der Adenokarzinome in den westlichen Ländern [19,29,92,99] dar. Im Vergleich zum

Adenokarzinom fehlen beim Plattenepithelkarzinom klinische und endoskopisch zu erhebende Parameter. Festzustellen ist, dass in den westlichen Kulturen etwa 87% der Plattenepithelkarzinome Alkohol und Nikotin als Ursache begründen [82,133]. Hierbei haben speziell Alkoholiker ein 18-fach erhöhtes Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, welches in Kombination mit einem Nikotinabusus nochmals verdoppelt wird [85,142]. Dieser Zusammenhang ist hauptsächlich in Europa und Amerika festzustellen, während in den Hochinzidenzgebieten, Iran und China, andere Faktoren die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms begünstigen (z.B. heiße Getränke, scharfes Essen) [2,92]. Daneben werden aber auch genetische Faktoren und chronische Entzündungen als mögliche Ursachen für Plattenepithelkarzinome diskutiert [92,99].

Das vorwiegende Erkrankungsalter liegt im Bereich des 50.-60. Lebensjahres. Während Patienten mit Adenokarzinom ein höheres Alter und einen höheren BMI aufweisen, sind Patienten mit Plattenepithelkarzinom häufiger untergewichtig als Folge des jahrelang bestehenden Alkoholkonsums [92].

2.1.1.2. Klinik

Aufgrund der uncharakteristischen Symptome wird die Erkrankung häufig erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium entdeckt. Daher sollte bei Patienten nach dem 40. Lebensjahr bei einer Dysphagie immer ein Ösophaguskarzinom ausgeschlossen werden. Die prozentuale Häufigkeit von Symptomen, die bei der Erstdiagnose angegeben werden, sind zu 87% Dysphagie, 71% Gewichtsverlust, 46% retrosternale Schmerzen, 30% Regurgitation, 7% Heiserkeit und zu 3% Husten [99].

2.1.1.3. Diagnostik, Klassifikation und Prognose

Eine exakte Diagnosestellung und die Beurteilung des Tumorstadiums können durch verschiedene diagnostische Methoden wie z.B. Endoskopie mit Biopsie, Ultraschallendoskopie, Röntgenbreischluck, Röntgen-Thorax, Computertomographie des Abdomens und des Thorax sowie Magnetresonanztomographie erhoben werden [81].

Die optimale Therapieplanung erfolgt in Abhängigkeit vom klinischen Tumorstadium (TNM nach Maßgabe der UICC/AJCC von 1987 bzw. die jüngste Aktualisierung von 2001/2002) sowie den patientenspezifischen Risikofaktoren. Die pathologische (histopathologische) Klassifikation (pTNM) dient der Analyse des Therapieergebnisses und der Schätzung der

Prognose [92]. Gültig ist die Klassifikation für alle Karzinome des Ösophagus mit Ausnahme der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs [61].

Stadium	T- Klassifikation	N- Klassifikation	M- Klassifikation
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T2-3	N0	M0
II B	T1-2	N1	M0
III	T3	N1	M0
	T4	jedes N	M0
IV A	jedes T	jedes N	M1a
IV B	jedes T	jedes N	M1b

Tab. 1: TNM-Klassifikation

Entsprechend der UICC wird die anatomische Ausbreitung nach erfolgter Therapie durch die Residualtumor-(R)-Klassifikation beurteilt. Sie ist nach chirurgischer Therapie aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung unerlässlich. Ferner werden zur Bestimmung des Tumorgewebes gemäß den Vorgaben der UICC von 1987 verschiedene histopathologische Differenzierungsgrade unterschieden [92].

Die R-Klassifikation und das TNM/pTNM-Stadium gelten als gesicherte unabhängige Faktoren für die Prognose. Von Bedeutung sind auch die Lokalisation und der histologische Typ des Karzinoms. Bei allen Patienten mit Ösophaguskarzinom beträgt die 5-Jahresüberlebensrate etwa 10-20% [92] und nach einer stattgefundenen R0-Resektion 20-40% [39,92]. Insgesamt sind 60% der Tumore operabel, wobei nur bei 25% eine R0-Resektion möglich ist. Ein komplikationsloser Verlauf der Ösophagusresektion ist nur in 30% der Fälle zu erwarten [92]. Eine günstige Prognose haben Patienten mit infrabifurkalen Karzinomen, da sie häufig kurativ resektabel sind. Zudem weist die Ösophagusresektion beispielsweise im Vergleich zur Pankreatektomie oder Hepatektomie eine höhere operative Mortalität der Patienten auf [15,42,97]. Die Klinikletalität beträgt je nach Zentrum zwischen 3 und 15% und hängt auch von der ASA-Klassifikation ab [120].

2.1.1.4. Therapie

Unter kurativer Zielsetzung folgt man multimodalen Konzepten, bei denen sich, je nach Tumorstadium und klinischem Gesamtbild, operative Verfahren mit Bestrahlung und systemischer Chemotherapie ergänzen. Bei kurativer Indikation das heißt (d.h.) einem Tumor im UICC-Stadium I oder II ohne Fernmetastasen oder bei Tumoren in distaler Lokalisation stellt

die wesentliche Säule die operative Therapie dar [92]. Abhängig von der Tumorlokalisation ist die Methode der Wahl zum einen die thorako-abdominale Resektion von rechts (Zwei-Höhleneingriff) mit abdominellem Operationsbeginn und intrathorakaler Anastomosenlokalisation sowie einer 2 Feld-Lymphadenektomie (abdominelle und mediastinale Lymphknoten) und zum anderen die abdomino-thorako-zervikale en bloc Resektion bei Tumoren im mittleren Drittel mit einem Sicherheitsabstand von proximal 8-10 cm und distal 5-7 cm mit thorakalem Operationsbeginn und zervikaler Anastomosenlokalisation. Bei distal gelegenen Tumoren sollte eine abdomino-thorako-zervikale en bloc Resektion mit unterer mediastinaler und abdomineller Lymphknotendissektion erfolgen. Generell sollte die Ösophagektomie selbst immer en bloc d.h. mit Entfernung des umgebenden Fett- und Lymphgewebes einschließlich der Pleura mediastinalis und fakultativ der V. azygos und des Ductus thoracicus durchgeführt werden [123]. Ist ein thorakaler operativer Zugangsweg nötig, so wird unter Verwendung eines Doppellumentubus die einseitige Lungenventilation durchgeführt [127]. Die entsprechende Ein-Lungen-Ventilations-Zeit (ELV-Zeit) dient dann dazu, Zusammenhänge zwischen der postoperativen Beatmungssituation und möglich auftretenden pulmonalen Komplikationen festzustellen. Eine Alternative bei Tumoren im distalen Bereich ist die transhiatale (transmediastinale) Resektion mit Verzicht auf eine Thorakotomie. Hierbei erfolgt eine transmediastinale Dissektion der Speiseröhre durch Mobilisation von abdominal und zervikal. Der Nachteil ist eine eingeschränkte Lymphadenektomie, da diese sich hierbei auf das untere Mediastinum und den Truncus coeliacus beschränkt. Die Transposition des Ersatzorgans zum Anschluss an der linken Halsseite erfolgt vorzugsweise von retrosternal. Durch dieses Verfahren werden eine kürzere Operationsdauer und eine geringere kardiopulmonale Belastung der Patienten erreicht. [99]. Beim Barrett-Ösophagus mit hochgradigen Dysplasien erfolgt eine lokoregionäre Resektion des distalen Ösophagus und des proximalen Magens mit Interponat [123]. Bei nicht möglicher R0-Resektion erfolgt eine abdomino-thorakale ggf. auch zervikale Resektion des Ösophagus mit Magenhochzug [81]. Methode der Wahl bei den Rekonstruktionsmöglichkeiten stellt der Magenhochzug unter Entfernung der oberen Magengefäße dar. Alternativen sind das Kolon (Kolon ascendens oder transversum) bzw. Dünndarminterponat sowie die Fundusrotationsplastik. Um spätere Komplikationen zu vermeiden, sollte eine spannungsfreie Adaptation der Anastomosen erfolgen [99]. Integraler Bestandteil der En-bloc-Ösophagektomie ist die Lymphadenektomie. Diese beinhaltet die periösophagealen Lymphknoten, die Lymphknoten im Bereich der Trachealbifurkation, die Lymphknoten entlang des linken N. recurrens und paratracheal sowie das abdominelle suprapankreatische Lymphabflusskompartiment um den Truncus coeliacus. Dies entspricht einer D2-

Lymphadenektomie. Eine sog. Drei-Feld-Lymphadenektomie mit zusätzlicher Entfernung der zervikalen Lymphknoten wie sie häufiger in Japan durchgeführt wird, erhöht deutlich die Morbidität des Eingriffs ohne Prognoseverbesserung [123].

Viele Patienten werden erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium d.h. im UICC-Stadium III und IV erkannt, weshalb sich hier multimodale Therapieansätze bewährt haben. Eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie hat zum einen eine präoperative Reduktion der Tumormasse als Ziel, damit das Ziel der Operation, den Tumor im Gesunden zu entfernen, möglich ist als auch zum anderen die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs zu reduzieren [99]. Bei nicht mehr resektablen Tumoren ist ein palliatives Vorgehen indiziert.

2.1.2. Benigne Ösophagustumore

2.1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Auftreten von benignen Ösophagustumoren ist mit 0,5-2% selten. Sie treten in $\frac{3}{4}$ der Fälle in Form von Leiomyomen auf. Der verbleibende Rest sind Fibrome, Lipome, Adenome und Hämangiome [14,119].

2.1.2.2. Klinik

Wie beim Ösophaguskarzinom ist die Dysphagie das häufigste Symptom und tritt in 50% der Fälle auf. In den restlichen 50% der Fälle treten keine Symptome auf.

2.1.2.3. Diagnostik und Prognose

An diagnostischen Untersuchungen werden eine Röntgenuntersuchung, Sonographie (endoluminal) und eine Endoskopie durchgeführt. Eine Prognoseeinschätzung ist schwierig, da es nur wenige Daten hinsichtlich benignen Ösophagustumore gibt. Insgesamt sind die Ergebnisse nach der Operation gut, da die Tumore meist extramukös liegen.

2.1.2.4. Therapie

Bei benignen Ösophagustumoren wird je nach Höhe eine Thorakotomie mit nachfolgender Myotomie und Ausschälung des intramuralen Tumors mit anschließender Übernähung durchgeführt.

2.2. Flüssigkeitsmanagement

Unter Flüssigkeitsmanagement versteht man die Gabe von Flüssigkeit, die sich am Patienten, an präexistenten Vorerkrankungen, an perioperativ auftretenden Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes und am operativen Eingriff orientiert. Die Menge an Flüssigkeit und die Flüssigkeitsart wirken sich wiederum auf verschiedene Krankheitsbilder, auf präexistente kardiale und pulmonale Funktionseinschränkungen und den operativen Eingriff aus [144]. Da der Flüssigkeits- und Volumenbedarf bei vielen Eingriffen allein empirisch kalkuliert wird, kommt es häufig auf Grund einer fehlerhaften Einschätzung zu einer ungenügenden oder viel zu hohen Flüssigkeitssubstitution [69]. Daher ist es wichtig ein Gleichgewicht hinsichtlich der infundierten Flüssigkeitsmenge zu finden und bereits präoperativ die Flüssigkeitstherapie mit Vollelektrolytlösungen zu beginnen. Hierdurch kann ein ausreichend hoher arterieller Mitteldruck erreicht werden, um einer Hypotension und damit einer inadäquaten Gewebeoxygenierung sowie einer unzureichenden Organperfusion, welche unter anderem in einer Niereninsuffizienz resultieren kann, entgegenzusteuern [24]. Allerdings sollte es auch nicht zu einer Flüssigkeitsüberbelastung kommen, da diese zu interstitiellen Ödem und vermehrten kardiopulmonalen Komplikationen führen kann.

2.2.1. Peri- und postoperatives Flüssigkeitsmanagement

Für eine individuelle perioperative Flüssigkeitstherapie sollte zunächst eine systemische Erhebung des Flüssigkeitsstatus mit umfassender Protokollierung der Flüssigkeitsbilanz erfolgen [144]. Abhängig von Alter und Geschlecht beträgt das Gesamtkörperwasser durchschnittlich 50-60% des Gesamtkörpergewichts. $\frac{2}{3}$ des Körperwassers befinden sich im Intrazellularraum (IZR) und $\frac{1}{3}$ im Extrazellularraum (EZR). Der EZR teilt sich weiter auf in Plasmakompartiment, Interstitium und transzelluläres Kompartiment [58]. Aufgrund des kolloidosmotischen Drucks (KOD) bleibt Flüssigkeit intravasal, da dort der KOD 5-mal höher ist als im Interstitium. Der KOD ist also der Anteil des osmotischen Drucks, der durch die Kolloide einer Lösung bewirkt wird. Aus pathomechanischer Sicht entsteht durch transkapillären Flux von Makromolekülen in das Interstitium ein Gewebsödem. Dadurch nimmt das intravasale Volumen und der kolloidosmotische Druck ab, der interstitielle osmotische Druck erhöht sich [58].

Der normale Flüssigkeitsbedarf eines Erwachsenen beträgt 25-40 ml/kg Körpergewicht (KG)/Tag bei einer durchschnittlichen Urinausscheidung von 600-1600 ml/24 h [84]. Eine Beeinflussung des Flüssigkeitshaushaltes ist speziell intraoperativ durch die Operation, die Wahl der chirurgischen Technik und des chirurgischen Zugangsweges gegeben [46,110]. Ziel der intraoperativen Flüssigkeitstherapie ist die Deckung des normalen Erhaltungsbedarfes von 1,5-2

ml/kg KG/h sowie die Verluste der Operation zu ersetzen [84]. Daher werden während großen abdominellen Eingriffen bis zu 8-10 ml/kg KG/h an Flüssigkeit verabreicht. Dies geschieht anhand einer in der Anästhesie verwendeten Standardformel, der 4-2-1 Regel. Diese beschreibt die Gabe in ml pro kg KG/h d.h. 4 ml für die ersten 10 kg KG, 2 ml für die zweiten 10 kg KG und 1 ml für die folgenden kg KG [93]. Eine Überwachung des Patienten erfolgt intra- und postoperativ anhand klinischer Parameter wie Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck, zentralvenösem Druck (ZVD) und Urinausscheidung [83].

Die postoperative Flüssigkeitstherapie gestaltet sich aufgrund verschiedener Einflussparameter schwierig und es existiert bislang noch kein einheitliches Konzept. Prinzipiell sollte die Flüssigkeitsbilanz postoperativ am KG des Patienten festgesetzt werden und eine Modifikation durch Flüssigkeits- oder Diuretikagabe erfolgen [13,24], wobei eine orale Gabe einer intravenösen Gabe vorgezogen werden sollte. Es konnte nämlich in einigen Studien eine postoperative Gewichtszunahme bei exzessiver intraoperativer Volumengabe mit teils positiver Flüssigkeitsbilanz festgestellt werden [65,88,108,112]. Erschwerte Bedingungen für ein postoperatives Flüssigkeitsmanagement stellen z.B. Nachblutungen, Drainageverluste, Fistelbildung und postoperatives Nierenversagen dar [4,60].

2.2.2. Flüssigkeitsarten

Bei der Flüssigkeitstherapie ist mit Entscheidung des Flüssigkeitsersatzes die komplementäre Strategie wichtig d.h. Kristalloide restriktiv und Kolloide individualisiert sowie zielgerichtet zu verabreichen [126]. Ob Kristalloide oder Kolloide gegeben werden, ist in der klinischen Praxis oft abhängig von der persönlichen Präferenz, den Kosten, aber auch der individuellen physiologischen Evaluation [113]. Dennoch sollte immer gegenwärtig sein, dass die Volumentherapie, die auf die Stabilisierung der Hämodynamik abzielt mit kolloidalen Lösungen durchgeführt werden sollte. Dementsprechend sollte die Therapie mit Kristalloiden dem Ausgleich eines Flüssigkeitsmangels und dem Ersatz von Elektrolyten dienen [58].

2.2.2.1. Kristalloide

Kristalloide sind definitionsgemäß Elektrolytlösungen oder niedermolekulare Kohlenhydratlösungen, die frei durch die Kapillarmembran permeieren. Dabei verteilen sie sich hauptsächlich im interstitialen und/oder intrazellulären Kompartiment, wobei 25% im Gefäßsystem und 75% im Interstitium verbleiben [18,84]. Angeboten werden die kristalloiden Lösungen als **isotone, hypertone oder hypotone Lösungen** zum Plasma. Die Auswahl erfolgt

immer anhand des zugrunde liegenden Elektrolytstatus des Patienten [17,84]. Indikationsstellungen für den Einsatz von Kristalloiden sind als Erhaltungsbedarf und zur Korrektur von Elektrolytentgleisungen. Zu den Verlusten gehören Flüssigkeitsverschiebungen in den dritten Raum bei Operationen zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Plasmavolumens oder als kurzfristige Behandlung von mittleren Blut- oder Plasmaverlusten. Bei größeren Blutverlusten sind sie allerdings ungeeignet, da sie den intravasalen Raum zu schnell verlassen [72,84]. Auch zur Behandlung der Hypovolämie im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks in Folge eines größeren chirurgischen Eingriffs oder Traumas werden sie eingesetzt, wobei bei dieser akuten Volumentherapie die Gefahr der generalisierten Ödembildung und der Transsudationen durch signifikante Abnahme des Hämatokrit (HKT) und des KOD bestehen [16]. Mit **Glukose 5%** werden Kalorien zugeführt und die elektrolytfreien insensiblen Verluste ersetzt [84]. Insgesamt muss bei Kristalloiden aufgrund einer Hyperkoagulabilität [115,116] auf ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthrombose geachtet werden. Zudem führen Kristalloide in hoher Menge zu einer Überwässerung, beeinträchtigen damit das linksventrikuläre Schlagvolumen (SV) [64] und die Gewebeoxygenierung [83]. Sie kommen allerdings aus Kostengründen und signifikant weniger Nebenwirkungen bevorzugt zum Einsatz.

2.2.2.2. Kolloide

Kolloide sind laut Definition hochmolekulare Substanzen, die als Plasmaersatzmittel bzw. zum Ausgleich intravasaler Volumenverluste zum Einsatz kommen. Sie können im Gegensatz zu Kristalloiden nicht frei durch die Gefäßmembran diffundieren und verweilen länger im Gefäßsystem. Zudem können sie einen KOD ausüben und verfügen damit über eine entsprechende Wasserbindungskapazität [58]. Wichtig für ihre Volumenwirksamkeit und Verweildauer sind Molekülgröße, Dispersion der Lösung und Abbau oder Ausscheidung. Man unterscheidet hierbei zwischen den körpereigenen Kolloiden, zu denen Humanalbumin (HA), Plasmaproteinlösung und gefrorenes Frischplasma (FFP) gehören und die für den perioperativen Volumenersatz eingesetzten künstlichen Kolloiden, denen man Hydroxyäthylstärke (HAES), Dextrane und Gelatine zurechnet. Hierbei müssen aber in der Wirkung die Plasmaexpander wie HAES, Dextrane und 20% HA von den Plasmaersatzmitteln Gelatine und 5% HA unterschieden werden. Unterschied in dieser Unterteilung ist, dass sich der Volumeneffekt bei den Expandern erhöht, während bei den Ersatzmitteln der Volumeneffekt der zugeführten Menge entspricht.

HAES ist das am besten verträglichste Kolloid [132]. Seine Volumenwirkung ist abhängig von der Anzahl der kolloid-osmotisch wirksamen Moleküle im Blut. Es findet sich keine

Beeinträchtigung der Blutgerinnung, solange die zugeführte Menge <20 ml/kg oder <1500 ml/Tag ist. Bei vorbestehender Nierenerkrankung besteht die Möglichkeit eines vorübergehenden Nierenversagens durch eine Zunahme der Urinviskosität mit gleichzeitiger Abnahme des Urinflusses [84]. **Dextrane** können während verschiedenen Typen des Schocks den Kreislauf aufrechterhalten. Hämodynamisch gesehen führen Dextrane wie auch HAES zur Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens, SV, rechtem Vorhofdruck und ZVD und damit zur Auslösung einer Diurese durch Hypervolämie. Ferner verbessern sie den Blutfluss in der Mikrozirkulation. Allerdings existieren eine beträchtliche Anzahl von Nebenwirkungen bei den Dextranen wie anaphylaktische Reaktionen, Nierenfunktionsstörungen, hämostasiologische Abnormitäten mit Gerinnungsproblemen aufgrund von Coating, Thrombenbildung sowie beeinträchtigter Thrombozytenbildung [16,18]. Beachtet werden muss zudem die gleichzeitige Infundierung von Vollelektrolytlösungen, um einer Dehydrierung des Extrazellulärraumes und einer Nierenfunktionsstörung entgegenzuwirken [84]. Bei **Gelatinen** besteht die höchste Nebenwirkungsrate aller Kolloide aufgrund einer Histaminliberation durch den Gehalt an Vernetzungsmitteln. Ferner haben sie aufgrund eines geringen Molekulargewichts und der niedrigeren Konzentration einen geringeren Volumeneffekt und eine kürzere Wirkdauer im Vergleich zu HAES und Dextranen. Daher kommen sie nur für einen kurzfristigen Blutverlustersatz in Frage [41,84]. **HA** ist für den akuten Volumenersatz bei schwerer Hypovolämie nicht geeignet, da es nur mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit von 3-5 ml/min infundiert werden darf. Diese Infusions-Geschwindigkeitsbegrenzung wurde, um die Clearancekapazität des Empfängerplasmas nicht zu überfordern, vorgeschrieben. Insgesamt gesehen ist HA nebenwirkungsarm [18]. Bei zu rascher intravenöser Gabe besteht allerdings die Gefahr einer Hypotension mit Entwicklung eines „Hypotensive-Syndroms“ bedingt durch den in der HA-Lösung enthaltenen Prä-Kallikrein-Aktivator [41]. Ferner ist die Kreislaufsituation des kritisch Kranken neben der Hypovolämie oftmals durch ein „Capillary Leak“ kompliziert. Durch eine systemische Entzündungsreaktion mit generell gesteigerter Leukozytenadhärenz nach Schock, Ischämie und Reperfusion oder unter dem Einfluss von Toxinen und Mediatoren kommt es zu einer Ausbildung generalisiert undichter Kapillaren mit Hypalbuminämie. Grund hierfür ist die fehlende Barrierefunktion des Endothels. Der Ausstrom von Albuminmolekülen führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium mit Abfall des plasmaonkotischen Drucks [98].

2.2.3. Entscheidung über Flüssigkeitsersatzmittel

Bisherige Studien konnten die optimale perioperative Flüssigkeitsmenge nicht ermitteln. Ziel einer adäquaten Flüssigkeitstherapie ist es Schwankungen der Hypo- und Hypervolämie zu vermeiden, da beide erwiesenermaßen mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert sind [144].

Die endokrinen Reaktionen des Körpers auf exogenen Stress sind Folge einer inflammatorischen Gewebsantwort. So führen die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems und die Zunahme von Aldosteron zu einer verstärkten Natriumretention sowie das antidiuretische Hormon zu einer erhöhten Flüssigkeitsretention. Zudem kommt es durch das Gewebstrauma zu einer Veränderung des Elektrolythaushaltes mit Erhöhung der Kaliumausscheidung. Durch die damit verbundene Volumenverschiebung in das Interstitium und die Abnahme des intravasalen Volumens ist der Patient in dieser Phase der Stressreaktion als hypovoläm und somit als volumenpflichtig anzusehen. Wesentliche klinische Zeichen der Hypovolämie sind Gewebsödeme, Bedarfstachykardie und Hypotonie. Verstärkt werden diese Effekte durch Nüchternheit, präoperative Darmvorbereitung, Diarrhoe, Polyurie, Schwitzen und Fieber [58].

Eine Hypervolämie entsteht pathophysiologisch dem gegenübergestellt aufgrund eines Flüssigkeitsexzess durch unangepasste Infusion von Flüssigkeit insbesondere Kristalloiden. Bereits beim Gesunden und insbesondere bei Älteren reagiert die Lunge auf 1 Liter Flüssigkeit mit einer Abnahme der Residualkapazität und kann bedingt durch eine Natriumretention im Stoffsstoffwechsel mit erhöhten Mengen nachfolgender Flüssigkeit zu einem alveolären Lungenödem, Atelektasen, Pneumonien und respiratorischem Versagen führen [111]. Daneben kommt es zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung ausgelöst durch eine verminderte Gewebeoxygenierung [64]. Über die vermehrte Flüssigkeitszufuhr wird auch die renale Ausscheidung erhöht. Durch inhibierende Effekte von Analgetika und Anästhetika auf die Blasenfunktion kann es zu Urinretention kommen. Durch exzessive Flüssigkeitszufuhr wird zudem die gastrointestinale Motilität beeinflusst und kann daher zu einem verlängerten postoperativen Ileus als auch zur Entwicklung eines Darmwandödems (Flüssigkeitsverlagerung von intravasal in das Interstitium der Darmschleimhaut) mit der Folge eines abdominellen Kompartmentsyndroms führen [22,58,126]. Durch reine Kristalloidgabe kommt es zur Verdünnung der kolloid-osmotisch-aktiven Albuminmoleküle und somit zu einer Wasserverschiebung von intravasal nach interstitiell bedingt durch einen abnehmenden KOD. Im Gegenzug dazu kommt es bei reiner Kolloidgabe zu einer Erhöhung des KOD und damit zu einer Verringerung der Flüssigkeitsextravasation [16,18,134].

Besteht eine Indikation für Kolloide, sollte HAES als Mittel der Wahl angesehen werden, da es zum einen bezüglich Sicherheit, Nebenwirkungen und Effektivität keine Unterschiede zu HA oder Gelatinen bestehen und es zum anderen am kostengünstigsten ist [16]. Insbesondere kolloidale Präparate mit hohem und mittlerem Molekulargewicht haben als positiven Effekt einen lang anhaltenden Volumeneffekt auf intravasaler Ebene [16]. Um suffiziente und ähnliche Effekte der Kristalloide im Vergleich zu den Kolloiden zu erreichen, sind hier die 4- bis 5-fachen Mengen erforderlich insbesondere zur Wiederherstellung der Hämodynamik [17] bzw. zum Ausgleich von Plasmaverlusten [132].

Im Rahmen neuer Konzepte in der kolorektalen Chirurgie wie z.B. der Fast-Track-Chirurgie wurde der Vorteil einer Infusion mit einer Kombination aus Kristalloiden und Kolloiden gezeigt. Fast-Track (übersetzt Überholspur) ist ein Verfahren, um Prozesse zu beschleunigen und ökonomischer zu gestalten. Fast-track-Chirurgie bedeutet in diesem Sinne, dass die Patienten unmittelbar nach der Operation wieder frei essen und trinken dürfen, was die postoperative intravenöse Flüssigkeitsgabe minimiert und dadurch zu einer schnelleren Erholung der Patienten führt. Falls eine intravenöse Flüssigkeitsgabe notwendig ist, bietet die kombinierte Gabe von Kristalloiden und Kolloiden den Vorteil, dass die Kolloide dem Abfluss des Wassers und der damit der Ödembildung durch Kristalloide entgegenwirken. Ferner besteht durch die Kombination eine verringerte Komplikationsrate, eine verkürzte Liegezeit gegenüber Patienten, die nur mit Kristalloiden behandelt werden und eine schneller wiederkehrende Darmtätigkeit. [13,41,77,96,110,141].

2.3. Postoperative Komplikationen

Die am häufigsten auftretenden Komplikationen können eingeteilt werden in allgemeine/medizinische und in chirurgische intra- und postoperative Komplikationen.

Allgemeine Komplikationen [49,92,139]:

- **Pulmonal**: Pneumonie (16,2%), Ateminsuffizienz (15%) mit ggf. Reintubation, akutes respiratorisches Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom, ARDS) (10-20%), punktionwürdiger Pleuraerguss (5,4%), Atelektasen (0,8%), eitrige Tracheobronchitis (2,7%)
- **Kardiovaskulär**: Arrhythmien (9,2%), Herzinsuffizienz mit Dekompensation (4,2%), Thrombose (1,5%), Myokardinfarkt (0,8%), Perikarderguss (0,4%), Verwendung inotroper Substanzen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks und der Perfusion
- **Hepatogen**: Gerinnungsstörungen, Transaminasenanstieg, Lebersversagen

- Renal: akute/chronische Niereninsuffizienz, renale Dekompensation bei Vorschädigung (3,8%)
- Septisch: Wundinfekt, Kathetersepsis, systemic inflammatory response syndrom (SIRS) mit ggf. bakterieller Superinfektion
- Neurologisch: hirnorganisches Psychosyndrom (5-15%), cerebrale Ischämie (1,2%)
- Multiorganversagen (3,5%)

Chirurgische Komplikationen:

- Intraoperativ: Milzverletzung (3,5%), Pankreasverletzung (0,8%), Pneumothorax (0,8%), Trachealverletzung (0,4%), mediastinale Blutung (0,4%) und ungenügende Interponatlänge oder –durchblutung
- Postoperativ: Anastomoseninsuffizienz (16,5%) und –stenose (10,8%), Nachblutung (3,1%), Nekrose des Ersatzorgans (1,2-2,3%), Chylothorax (0,5-2%), Ileus (0,4%), funktionelle Störung mit Aspiration oder Dysphagie (3,5%), Rekurrensparese (20-30%), Mediastinitis (1,8%), Pleuraempyem (1,5%), Peritonitis (1,2%), Pankreatitis (1,2%), ösophago-tracheale Fistel

Pulmonale Komplikationen sind die wesentliche Ursache für die operationsbedingte Mortalität von Ösophaguseingriffen und treten in etwa 20-30% der Fälle auf [9,10]. Die transthorakale Ösophagusresektion hat einen beträchtlichen Effekt auf die pulmonale Funktion und geht einher mit Störungen des Atemantriebes, inklusive Lunge- und Thoraxwandcompliance-Reduktion, Reduktion der ventilatorischen Funktion mit gestörtem Gasaustausch und erhöhtem Sauerstoffverbrauch [121].

Die häufigsten respiratorischen Komplikationen nach der Operation sind Pneumonie und respiratorische Insuffizienz [49]. Pneumonische Infiltrate treten mit einer Häufigkeit von 5-20% auf und stellen die häufigste Todesursache nach Ösophagusresektion dar [8,50,86,92,101]. Eine respiratorische Insuffizienz tritt als alleinige postoperative Komplikation zu ca. 15% auf, wobei in 25% der Fälle marginale Blutgaswerte in den frühen postoperativen Tagen zu finden sind. Die Inzidenzangaben für respiratorisches Versagen schwanken je nach Literaturangabe zwischen 6,5% [33] und 27% [97]. Ein akutes respiratorisches Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom, ARDS) tritt in etwa 10-20% auf [9] und ist assoziiert mit einer Mortalität von bis zu 50% [1,50]. Für die angesprochene perioperative respiratorische Morbidität sind das Alter und die Vorerkrankungen sowie die Fortschritte im perioperativen Management verantwortlich [121]. Sie liegt zwischen 15,9% [87] und 33% [9,59,75].

Eine wichtige Rolle bei respiratorischen Problemen spielen zum anderen Risikofaktoren und Komorbiditäten. Hierbei sind bzw. waren ungefähr 80% der Patienten starke Raucher und >50% der Patienten leiden an einer COPD mit einer Einsekundenkapazität (FEV_1) < 65% [9,121,129]. Auch Voroperationen, Thorax- und Wirbelsäulendeformitäten, Adipositas und das Alter >60 Jahre stellen Risikofaktoren für respiratorische Probleme dar [87,121]. Alleine ein Alter von >70 Jahren erhöht das Risiko für pulmonale Komplikationen in der Studie von *Law et al.* [87] um den Faktor 2 und für ein postoperatives Versterben um den Faktor 4. Ähnliches findet sich in der Studie von *Kinugasa et al.* [78]. Zudem betreiben oder betrieben etwa 30% der Patienten einen exzessiven Alkoholabusus mit der Folge von Leberzirrhose und Leberversagen [121].

Die **renalen postoperativ auftretenden Komplikationen** wie z.B. die kompensierte Retention finden sich in der Literatur bei bis zu 6,5% der Patienten v.a. bei restriktiver Flüssigkeitsgabe zur Vermeidung pulmonaler Komplikationen in den ersten postoperativen Tagen (POD). Von einer postoperativ dialysepflichtigen Niereninsuffizienz kann bei bis zu 3,8% der Fälle bei vorbestehender kompensierter Niereninsuffizienz ausgegangen werden [92].

Ältere Patienten sind aufgrund ihrer Komorbiditäten prädisponiert für intra- und postoperative kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen sowie für das letal endende Multiorganversagen [109]. Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 3-17% und ist bedingt durch das Alter, internistische Grunderkrankungen, schlechte präoperative Lungenfunktion und das fortgeschrittene Tumorstadium [33,48,101]. Insgesamt wird je nach Literaturangabe eine postoperative Gesamtmorbidität von etwa 30-70% beschrieben [11,89,129].

Die unter den **chirurgisch aufgeführten Komplikationen** zu findende Anastomoseninsuffizienz tritt mit einer Häufigkeit von 3-30% auf [3,63,75]. Patienten, bei denen zur Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz kommt, erleiden in der Folge vielfach weitere Komplikationen mit dadurch bedingter steigender Mortalität [87,92]. Zur Vermeidung dieser Komplikation dienen modifizierte Nahttechniken und Nahtmaterialien sowie die Entscheidung der Anastomosenwahl [92]. Sie stellt zudem den größten Risikofaktor für die Entstehung einer Anastomosenstenose dar. Im Vergleich chirurgischer Komplikationen und Langzeitüberleben konnte kein Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten festgestellt werden [109].

Casado et al. [32] konnten zeigen, dass die intra- und postoperative Flüssigkeitsgabe einen beitragenden Faktor in der Entwicklung von respiratorischen Komplikationen nach Ösophagus-Operationen darstellen. Vergleicht man die verschiedenen Flüssigkeitsregime, so besteht keine

einheitliche Definition, welche Flüssigkeitsmenge restriktiv oder liberal ist. Bedingt durch verschiedene Nüchternheitskonzepte und Abführmaßnahmen besteht ein unterschiedlicher präoperativer Volumenstatus, der auch einen direkten Vergleich der Behandlungsmaßnahmen erschwert. Es besteht lediglich die Annahme, dass es durch präoperatives Fasten, Transpiration und perioperatives Verschieben von Flüssigkeit zu ausgeprägten Flüssigkeitsdefiziten kommt. Daher wurde bei abdominalen Eingriffen bisher einer liberalen d.h. zum Teil exzessiven Flüssigkeitsgabe der Vorzug gegeben [118].

Im Vergleich dazu konnte bereits in einer Vielzahl von Studien der positive Effekt einer geringeren Flüssigkeitsgabe nach elektiven gastrointestinalen Operationen gezeigt werden. Hier konnte insbesondere durch das veränderte Behandlungsregime eine Reduktion der peri- und postoperativen Komplikationsrate erreicht werden wie in den Studien von *Brandstrup et al.* (restriktiv 2,7 l vs. liberal 5,4 l) [24], *Basse et al.* (restriktiv 3,3 l vs. liberal 3,8 l) [12], *Holte et al.* (restriktiv 1,6 l vs. Liberal 5 l) [67], *Lobo et al.* (restriktiv 2 l vs. liberal \geq 3l) [88] und *Nisanovich et al.* (restriktiv 1,2 l vs. liberal 3,8 l) gezeigt.

Ein multimodales Konzept mit dem Ziel der Reduzierung der peri- und postoperativen Komplikationen sieht eine Veränderung des Volumenkonzeptes, die Verwendung einer Epiduralanästhesie/-analgesie [13,76], eine geringere Konzentration von Inhalationsanästhetika [102], einen früheren Kostaufbau, eine Frühmobilisation, eine aktive Darmstimulation, ein differenziertes operatives Vorgehen [13,76], die Akzeptanz einer geringeren Urinausscheidung $<0,5$ ml/kg/h und eine Extubation im Operationssaal vor [102].

2.4. Ziele der Arbeit

Diese Arbeit soll einen Beitrag liefern in der Diskussion um das perioperative Flüssigkeitsmanagement bei Ösophaguseingriffen. Dabei sollen vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

1. Hat das intra- und postoperativ angewandte Flüssigkeitsmanagement Auswirkungen auf die Art und Anzahl der pulmonalen Komplikationen nach einer Ösophagusresektion?
2. Hat das intra- und postoperativ angewandte Flüssigkeitsmanagement Auswirkungen auf die Art und Anzahl sonstiger Komplikationen nach einer Ösophagusresektion?
3. Hat das intra- und postoperativ angewandte Flüssigkeitsmanagement Einfluss auf die Intensivliegezeit nach einer Ösophagusresektion?
4. Hat das intra- und postoperativ angewandte Flüssigkeitsmanagement Einfluss auf die Krankenhausletalität nach einer Ösophagusresektion?
5. Gibt es neben dem intra- und postoperativ angewandten Flüssigkeitsmanagement andere Faktoren, die für Morbidität und Mortalität von Bedeutung sind?

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientengruppen

Zur Untersuchung des Einflusses des Flüssigkeitsmanagementes auf die Zahl der postoperativen Komplikationen nach Ösophaguseingriffen wurden im Zeitraum von 2001-2006 insgesamt 165 Patienten aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Uniklinik Homburg retrospektiv nachuntersucht. Einbezogen wurden alle Ösophaguseingriffe, die in dieser Zeit an der Uniklinik Homburg durchgeführt wurden mit den Indikationen Ösophaguskarzinome, benigne Erkrankungen des Ösophagus und Ösophagusperforationen. Aufgrund einer Regimeänderung im perioperativen Flüssigkeitsmanagement im Jahr 2005 erfolgte eine Einteilung in zwei Flüssigkeitsgruppen. Die erste Gruppe umfasst die Jahre 2001-2004, in denen ein liberales Flüssigkeitsmanagement angewandt wurde. Die zweite Gruppe schließt die Jahre 2005 und 2006 ein, in denen ein restriktives Flüssigkeitsmanagement eingeführt wurde.

3.2. Allgemeine Methodik in der Uniklinik Homburg/Saar

3.2.1. Präoperative Vorbereitung

Die präoperative Diagnostik und Parameter zum Staging und Grading beim Ösophaguskarzinom sind unter 2.1.1.3. und 2.1.2.3. zusammengefasst. Bei der Perforation führte die Symptomkonstellation aus Brustschmerz, heftigem Erbrechen und Hautemphysem mit nachfolgender Röntgen-Thorax-Untersuchung und wenn möglich einem Gastrographinschluck oder als Alternativmöglichkeit einem Computertomogramm des Thorax mit oraler Kontrastmittelgabe zur Diagnosesicherung [81].

Eine vor Eingriff stattfindende Risikoabklärung schloss eine Lungenfunktionsdiagnostik mittels Spirometrie mit ein, wobei die Parameter FEV_1 und Vitalkapazität (VC) in ml und % sowie der Tiffeneau-Index ($FEV_1/VC \times 100\%$ bzw. $FEV_1\%/FVC\%$) als diagnostische Kriterien galten. Ausschlaggebend für die Festlegung der Diagnose Obstruktion in der Funktionsdiagnostik war ein Wert für $FEV_1/VC < 0,7$ bzw. $FEV_1/VC \times 100\% < 70\%$ [33]. Zur Beurteilung der kardialen Situation und der Operationsfähigkeit erfolgte routinemäßig ein Elektrokardiogramm (EKG) (bei kardialer Anamnese auch ein Belastungs-EKG). Ferner wurden eine Blutbildkontrolle und die Leberwerte sowie der Kreatininwert bestimmt. Nicht immer vollständig bei den präoperativ vorliegenden Laborbefunden, waren die Werte der Tumormarker Carcinoembryonic antigen (CEA) und CA 19-9. Bei Planung einer zervikalen Anastomose, bei Verdacht auf eine präoperative Recurrensparese und zum Ausschluss eines Zweittumors im HNO-Bereich war

eine fachärztliche HNO-Untersuchung erforderlich. Bei Tumoren in Beziehung zum Tracheobronchialsystem war vor der Operation eine Bronchoskopie notwendig [81]. Um in der postoperativen Phase einem halluzinatorisch-deliranten Psychosyndromen vorzubeugen musste eine sichere Anamnese zu Alkohol- und Nikotinkonsum vorliegen.

3.2.2. Operationsverfahren

Operationsverfahren mit Rekonstruktionsmöglichkeiten bei Ösophagustumoren sind unter 2.1.1.4 und 2.1.2.4. erläutert. Bei Perforationen entschied das Alter der Perforation über das operative Vorgehen. Bei einer frischen Perforation (<12 h) erfolgte eine direkte Naht der Rupturstelle. Bei einer alten Perforation (>12 h) oder einer bestehenden Mediastinitis erfolgte eine primäre Ösophagektomie mit zervikaler Ösophagostomie-Anlage. Als Rekonstruktionsorgan wählte man auch hier den Magen. War ein Tumor der Grund für die Perforation, sollte wie beim Ösophaguskarzinom eine R0-Resektion angestrebt werden.

3.2.3. Pulmonales Management

Von besonderer Bedeutung für das pulmonale Management sind die Wahl des Extubationszeitpunktes und verschiedene prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung respiratorischer Insuffizienzen. Die Extubation wurde frühest möglich, jedoch spätestens 12 Stunden postoperativ angestrebt. Voraussetzungen für einen geplanten Extubationsversuch stellten ein ausreichender PaO₂, eine ausreichende Spontanatmung, ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt, Fieberfreiheit und eine stabile Herz-Kreislauf-Funktion ggf. auch unter Katecholamintherapie dar [127]. Als klinische Parameter zur Überwachung der Patienten auf der Intensivstation erfolgten deswegen regelmäßige Blutgasanalysen, Messungen der zentral-venösen Sauerstoffsättigung, der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Urinausscheidung, des ZVD sowie eine Flüssigkeitsbilanzierung. Apparativ überwacht, wurde der intubierte Patient zusätzlich mittels eines Monitors zur Atemfrequenzmessung und einem Respirometer, der die Sauerstoffkonzentration anzeigte [127]. Um Aspirationen zu verhindern sollte der Oberkörper der Patienten im Allgemeinen 30° hochgelagert sein. Ferner erhielten die Patienten Mukolytika (Sekretverflüssigung) wie z.B. Acetylcystein in einer Dosierung von 300 mg oder 600 mg, β_2 -Sympathomimetika (Bronchodilatation), Methylxanthine wie Theophyllin (Bronchodilatation), Anticholinergika (Bronchodilatation) und Glukokortikoide (Entzündungshemmung) zur Wiedereröffnung und Offenhalten von obstruierten Luftwegen. Dies sollte die Viskosität des gebildeten Schleims beeinflussen und eine Entfernung des Schleims aus dem Bronchialsystem fördern [127]. Hauptgründe für das Auftreten einer Pneumonie waren beispielsweise die

Aspiration, Minderbelüftung einzelner Lungenareale sowie Sekretstau durch mangelndes Absaugen bzw. Abhusten. Tägliche Röntgen-Thorax-Aufnahmen zum Ausschluss von Atelektasen v.a. nach Doppellumentubusbeatmung bei Thorakotomie, Ausschluss oder Feststellung von Ergussbildungen linksthorakal sowie Kontrolle von Tubuslage und Thoraxdrainagen gehörten zum Management beim Intubierten. Um Atelektasen frühzeitig zu verhindern und mögliche Sekretverhalte abzusaugen und danach mikrobiologisch zu untersuchen, wurden Bronchoskopien beim Intubierten durchgeführt.

Für ein kontrolliertes Weaning entscheidend, war ein kooperativer Patient, wobei sich in der psychologischen Führung in der Frühphase auch die Gabe von Clonidin bewährt hat [140]. Extubierte Patienten wurden mit 2-6 l/min Sauerstoff über eine Nasensonde versorgt, um einen Sättigungswert von >95% zu erzielen. Auch die extubierten Patienten erhielten zur Wiedereröffnung und Offenhalten von obstruierten Luftwegen die oben genannten (o.g.) Medikamente. Die angewandte physikalische Therapie beinhaltete Atemgymnastik mit supportiver Atemtherapie mittels intermittierender kontinuierlicher positiver Maskendruckbeatmung (CPAP) (in der Regel 4 stündlich je 20 min bei einem positiven endexpiratorischem Druck (PEEP) von 5 mmHg) und später die Triflow-Therapie, sowie konsequente Mobilisierung. Röntgenkontrollen beim Extubierten wurden bei klinischer Verschlechterung in Erwägung gezogen. Ein Pleuraerguss >300 ml wurde punktiert. Zusätzlich musste bei o.g. Therapiemaßnahmen eine entsprechende Analgesie gewährleistet sein, die v.a. mittels Epiduralkatheter erreicht wurde.

3.3. Methodik in dieser Studie

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren prinzipiell alle Patienten mit Ösophaguserkrankungen, bei denen eine Indikation zur Operation (OP) bestand. Bei Ösophaguskarzinomen bestand eine OP-Indikation, wenn die Möglichkeit einer R0-Resektion gegeben war. Eine OP-Indikation und damit Einschluss in die Studie bei benignen Ösophagustumoren war eine symptomatische Klinik bei meist progredienten Beschwerden sowie ein endoskopisch nicht abtragbarer Tumor, oft auch unklarer Dignität. Bei Ösophagusperforationen (spontan oder iatrogen) galt eine gesicherte Perforation mit Kontrastmittelaustritt in der Diagnostik als OP-Indikation und damit als ein Einschlusskriterium in die Studie [81]. Ausschlusskriterien beim Ösophaguskarzinom für eine Operation und damit für die Studie waren das Vorliegen von erheblichen kardiopulmonalen Risikofaktoren, eine

Leberzirrhose >Child A, ein UICC Stadium IV, ein möglich erscheinender neoadjuvanter Therapieansatz und eine fehlende Compliance der Patienten. Ausschlusskriterien bei benignen Ösophagustumoren waren hohe allgemeine Operationsrisiken und bei Ösophagusperforationen ein nicht heilendes Tumorleiden als Grund der Perforation oder eine intramurale Perforation ohne Kontrastmittelaustritt [81]. Ausgeschlossen wurden im Verlauf der Auswertung 3 Patienten, da Krankenakten der Normal- und/oder Intensivstation in dem Auswertungszeitraum nicht vorhanden waren.

3.3.2. Datenerhebung

Erhoben wurden die Daten aus den Krankenakten des Krankenblattarchivs der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, den Intensivkrankenakten der chirurgischen und anästhesiologischen Intensivstationen, den Ambulanzkrankenakten, Arztbriefen, Anästhesieprotokollen und OP-Berichten sowie des in der Uniklinik Homburg benutzten SAP Programms. Die Akten wurden selbständig und jeweils einzeln im Krankenblattarchiv durchgearbeitet. Jede Information über den Patienten wurde dort separat per Hand in den dort zur Verfügung stehenden Computer für Doktoranten der o.g. Klinik in eine Ösophagusdatenbank eingegeben. In einer eigens dafür entwickelten Ösophagusdatenbank mit Access wurden zunächst 8 Datenmasken für verschiedene Behandlungszeitpunkte bzw. verschiedene Datenquellen erstellt. Bei der Dateneingabe wurde unterschieden zwischen „Aussage zutreffend/Eigenschaft vorhanden“ und „Aussage nicht zutreffend/Eigenschaft nicht vorhanden“. Aufgrund der Vernetzung der Computer stand die Datenbank online jederzeit Passwortbefähigten zur Verfügung. Um eine mobile Datenauswertung zu ermöglichen, wurden die Daten in anonymisierter Form nach Eingabe in die Datenbank auf einen Laptop kopiert, um dort weiter bearbeitet werden zu können. Die weitere Analyse erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS.

Datenmasken der Ösophagusdatenbank:

a. Stammdaten

- Name, Anschrift, Hausarzt, Geburtsdatum und Alter
- OP-Daten: OP-Datum, operative Therapie
- aktuelle Situation, Follow-up
- Tumordaten: TNM-Staging, Grading, präoperative Radio- und/oder Chemotherapie

b. Präoperative anamnestische Angaben zu Lebensgewohnheiten und Gesundheitszustand

- Körpergröße in cm, Körpergewicht in kg, Body-Mass-Index (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²)

- ASA-Klassifikation
- präoperative Begleiterkrankungen:
 - kardiale Begleiterkrankung: ja/nein; koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, Arrhythmie
 - pulmonale Risikofaktoren: ja/nein; wenn ja, Addition der Risikofaktoren wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma, eine restriktive Lungenfunktionsstörung, Oberbauch- und/oder Thoraxoperationen, Adipositas und eine Raucheranamnese
 - hepatische Begleiterkrankung: ja/nein
 - renale Begleiterkrankung: ja/nein/Niereninsuffizienz
 - vorbestehender Hypertonus: ja/nein
 - vorbestehende Leberzirrhose: ja/nein
 - vorbestehender Diabetes mellitus: ja/nein
 - Z.n. cerebraler Ischämie: ja/nein
 - sonstige Begleiterkrankungen: endokrine Erkrankung, Gefäßerkrankungen, vorbestehendes Zweitmalignom
- Lebensgewohnheiten
 - regelmäßiger Alkoholkonsum (>2 mal pro Woche) aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte: ja/nein/Ex
 - regelmäßiger Tabakkonsum: aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte: ja/nein/Ex
- weitere präoperativ erhobene Daten
 - Erst- und Zweitsymptomatik: Dysphagie, Regurgitation, Blutung, epigastrische Schmerzen, retrosternales Druckgefühl
 - Dauer der Erstsymptomatik
 - Gewichtsverlust von Beginn der Erstsymptomatik
 - Spirometrie: nicht durchgeführt, kein pathologischer Befund, Obstruktion, Restriktion, Werte von FEV₁ und VC in ml
 - Tumormarker: CA 19-9 und CEA

Die Lungenfunktionswerte wurden zur besseren Vergleichbarkeit bei der Auswertung als % des Sollwertes und als Quotient FEV₁/VC (Tiffenau-Wert) betrachtet.

c. OP-Dokumentation

- Art des Resektionsverfahrens: Ösophagus, Ösophagus-Cardia, Ösophagus-Magen, Cardia, Larynx-Pharynx-Ösophagus, Witzelfistel, Ösophagostoma und Jejunokath
- Art des Ösophagusersatzes: Magenhochzug, Coloninterponat, Jejunuum, Fundusrotationsplastik oder keine

- Operationsdauer (Schnitt-Nahtzeit in Minuten)
- operativer Zugang mit jeweiligen OP-Zeiten: abdominal, abdomino-zervikal, abdomino-thorakal, thorakal oder abdomino-thorako-zervikal. Bei thorakal zusätzlich antero- oder posterolateral und ELV-Zeit
- Lagerung: Spiral-, Rücken- oder Linkslage
- Anlage Periduralkatheter (PDK): ja/nein
- Blutverlust in ml und Transfusion von Blutprodukten ja/nein; wenn ja welche (Erythrozytenkonzentrat (EK), Thrombozytenkonzentrat(TK), Fresh Frozen Plasma (FFP))
- Besonderheiten im operativen Verlauf wie Splenektomie, V. azygos Resektat, intraoperative Komplikationen (Hypotonie, Arrhythmie, Schock oder Pneumothorax), Antibiose
- Vorgehen: Folge-OP, Zweizeitiges Vorgehen

d. Histologie

- pTNM-Klassifikation (postoperatives Stadium nach den Richtlinien der UICC/AJCC)
- postoperative Histologie und histopathologisches Grading, R-Klassifikation

e. Perioperativer Verlauf (Abb. 1)

- Dauer des intensivmedizinischen und gesamtstationären Aufenthaltes in Tagen
- perioperativ verstorben: ja/nein; gewertet wurden alle Todesfälle während des stationären Aufenthalts; ggf. Dokumentation des präfinalen Verlaufs, Sterbedatum und die Todesursache (Multiorganversagen, Herz-Kreislaufversagen oder Thrombose/Embolie)
- Röntgen mit Gastrografin und Tag des Kostaufbaus
- Tumorverlauf: Diagnostik und Befunde mit freiem Text
- chirurgische Komplikationen:
 - Blutung: ja/nein
 - Anastomoseninsuffizienz: ja/nein
 - Anastomosenstenose: ja/nein
 - Chylothorax: ja/nein
 - Rekurrensparese: ja/nein
- kardiopulmonale Komplikationen:
 - Pneumonie: ja/nein
 - ARDS: ja/nein
 - Punktionswürdiger Pleuraerguss: ja/nein
 - Pneumothorax: ja/nein
 - Arrhythmie: ja/nein
 - Ateminsuffizienz: ja/nein
- renale Komplikationen:
 - Niereninsuffizienz: ja/nein
- hepatische Komplikationen:
 - Leberzirrhose: ja/nein
- weitere Komplikationen:
 - Aspiration: ja/nein

- SIRS: ja/nein
- Sepsis: ja/nein
- Abszess: ja/nein
- Clonidin-Gabe: ja/nein
- sonstige Komplikationen: wenn ja in Stichworten

Abbildung (Abb.) 1: Beispiel einer Access-Datenmaske zum Abschnitt perioperativer Verlauf

f. Beatmung

- Intubations- und Extubationsdatum, Datum der 1. Reintubation und der 2. Extubation
- Dauer der Beatmung: Tage, Stunden, Reintubationsdauer in Tagen
- Tracheotomie: ja/nein
- Blutgasanalyse:
 - arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) in millimeter Quecksilbersäule (mmHg)
 - arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) in mmHg
 - fraktionelle inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
- eingestellter Beamtungsdruck in mmHg (PEEP-Druck)
- Röntgen-Thorax-Befund

Diese Eingaben wurden für den 1., 2., 3., 4., 5., 7. und 8.POD eingetragen

g. Bilanz intraoperativ und über die ersten 3 postoperativen Tage (Abb. 2)

Abb. 2: Access-Datenmaske des postoperativen Flüssigkeitsmanagements

- Flüssigkeitsarten

Zu den Kristalloiden zählte bei Eingabe in diese Datenbank die intravenös zugeführte Gesamtflüssigkeit minus die Kolloide, minus die oral zugeführte Flüssigkeit und minus die Blutprodukte. In einer separaten Excel-Datenbank wurde diese Gesamtflüssigkeitszufuhr weiter aufgegliedert in

- Kristalloide: Sterofundin, Jonosteril, Elomel, NaCl, RL und Glukose 5%
- Ernährungsteil: Nutriflex, Struktokabiven, Oliclinomel, Aminomix und Fette
- Perfusoren: verbleibender Rest aus der Gesamtflüssigkeit minus Kolloide, oral zugeführter Flüssigkeit und Blutprodukten
- Kolloide: Voluven, HAES 6%, Gelafundin und HA
- Gesamtflüssigkeitseinfuhr mit gegebenenfalls oral zugeführter Flüssigkeit und Blutprodukten minus die Gesamtausfuhr in ml
- Bilanz mit Gesamtausfuhr und Urinausscheidung in ml

In der Datenbank wurden ebenfalls berücksichtigt:

- Magensonde: Ausfuhr in ml
- Drainagen: Thoraxdrainagen und Beuteln an Abdomen oder Hals in ml

- sonstiges: Angabe Anurie (Addition der Stunden, in denen 0 ml ausgeschieden wurde)
- Katecholamine: ja/nein, wenn ja mit Angabe der Dosierung (1-3) (Tab. 2)

Noradrenalin	
nichts	0
niedrig <0,16 µg/kg/min	1
mittel 0,16-0,4 µg/kg/min	2
hoch >0,4 µg/kg/min	3

Tab. 2: Katecholamine nach Schema

b. Präoperative und postoperative Laborparameter der Tage 1-8

Die Messwerte wurden einschließlich des jeweils gültigen Referenzbereichs erhoben.

- Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten), Gerinnungsstatus (Quick) und Chemie (Albumin, Kreatinin, c-reaktives Protein)

3.3.3. Pulmonale Komplikationen

Postoperative pulmonale Komplikationen, die in der Arbeit zur Diskussion standen und durch das restriktive Flüssigkeitsmanagement reduziert werden sollten, waren Pneumonie, ARDS und respiratorisches Versagen. Die Diagnose Pneumonie wurde anhand von Röntgenaufnahmen und dem mikroskopischem kulturellen Erregernachweis aus Sputum und bronchoskopischer Materialgewinnung gestellt. Ein ARDS wurde definiert über den akuten Beginn, ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg, bilaterale diffuse Infiltrate auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme und dem Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz (pulmonalarterieller Verschlussdruck < 18 mmHg) [127]. Unter respiratorischem Versagen wurde in der Arbeit die Notwendigkeit einer Reintubation verstanden. Zeichen respiratorischen Versagens wurde über eine arterielle Blutgasanalyse mit/ohne ventilatorische Unterstützung dokumentiert (PaO_2 -Wert < 55 mmHg). Die Entscheidung, ob ein Patient reintubiert wurde, war aber individuell zu treffen. Die weiterhin auftretenden pulmonalen Komplikationen wie Atelektase, Pleuraerguss und Pneumothorax, die in der Datenbank erfasst wurden, spielten jedoch in der hiesigen Betrachtung nur eine untergeordnete Rolle, da sie v.a. beim thorakalen Zugang durch den chirurgischen Eingriff bedingt hingenommen werden müssen und kaum beeinflussbar sind

3.3.4. Flüssigkeitsmanagement

Das Flüssigkeitsmanagement bei Ösophaguseingriffen wurde in dem 5 jährigen Beobachtungszeitraum im Jahr 2005 zugunsten eines restriktiven Managements hin verändert. Zielkriterium in der Gruppe 2005-2006 sollte eine restriktive Gabe von Kristalloiden und eine

individuelle zielgerichtete Gabe von Kolloiden sein. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, war vor der Studie nicht klar definiert, welche Flüssigkeitsmenge als restriktiv und welche als liberal angesehen wird. Aus diesem Grund erhielten die Patienten der restriktiven Gruppe (2005-2006) zu Beginn so wenig Flüssigkeit wie nötig und dann nach dem klinischen Zustand beurteilend eine Flüssigkeitsmenge, die dem täglichen Flüssigkeitsbedarf eines Intensivpatienten entsprach. In der liberalen Gruppe orientierte man sich an dem auf der Intensivstation verwendeten Infusionsschema [125] und gab zur Kreislaufunterstützung zusätzlich vermehrt Flüssigkeit als auf eine medikamentöse Unterstützung mit Katecholaminen zurückzugreifen. Bei einem über 70 kg schweren Patienten (Tab. 3) würde das allgemeine Infusionschema auf der Intensivstation wie folgt aussehen:

Liegetag	Infusion
1. und 2. Liegetag	6500 ml Sterofundin BG 5%/24 h
3. Liegetag	4500 ml Sterofundin BG 5%/24h +1000 ml Aminomix 5%/24h+100 ml Fett 20%/12h+1 Amp. Cernevit+1 Amp. Addel
4. Liegetag	2500 ml Sterofundin BG 5%/24h+2000 ml Aminomix/24h+200 ml Fett 20%/12h+1 Amp. Cernevit+1 Amp. Addel
Weitere Liegetage	Wie 4. Liegetag

Tab. 3: Infusionsschema auf der Intensivstation

Bei der Wahl der Flüssigkeitsersatzmittel mussten Fragen nach der Störungsursache, nach Indikation unter Beachtung des Ziels der Normovolämie, nach Art der Zusammensetzung, der Osmolarität, der Dosis, dem Verabreichungsweg und der Menge des Volumenersatzmittels gestellt werden. Die untersuchte Flüssigkeit musste also in zwei Teile untergliedert werden, zum einen die Kolloide und zum anderen die Gesamtflüssigkeitsmenge minus die Kolloide. Die letzt genannte setzte sich aus Kristalloiden, der parenteralen Ernährung, die über Perfusoren zugeführte Flüssigkeit und die zusätzlich notwendigen Kurzinfusionen zusammen. Es gab in den beiden Behandlungsgruppen keinen Unterschied bzgl. der Indikationsstellung für die unterschiedlichen Flüssigkeitsarten. Die Aufnahme der Daten in die Datenbank erfolgte zunächst als Kristalloide und Kolloide in ml/Tag. Diese Daten stammten aus den intraoperativen Anästhesieprotokollen und den errechneten Bilanzen der Intensivbögen, wobei hier im Laufe der Jahre eine Veränderung der Dokumentationsbögen erfolgte. Die Kristalloide aus der Datenbank wurden aber aufgrund der o.g. 4 Komponenten in der Auswertung umbenannt in Gesamt minus Kolloide. In den postoperativen Intensivbögen entsprach dies der Gesamtflüssigkeit minus der Kolloidgaben z.B. 5000 ml – 4 x 500 ml Voluven, ergab 3000 ml Gesamt minus Kolloide. Die danach in der Auswertung als Kristalloide bezeichnete

Flüssigkeitsmenge, ist die separat aus den Krankenakten ausgezählte und errechnete Menge aus unten aufgeführten reinen Kristalloiden. Die infundierte Flüssigkeit wurde zudem der besseren Vergleichbarkeit unter den Patienten umgerechnet auf das jeweilige präoperative KG. Des Weiteren wurde die Gesamtflüssigkeitsmenge (Kristalloide plus Ernährung plus Perfusoren plus Kurzinfusionen plus Kolloide) in beiden Gruppen verglichen.

Zu den wichtigsten **kristalloiden Lösungen**, die intra- und postoperativ verwendet wurden, gehörten bilanzierte Vollelektrolytlösungen (Sterofundin, Jonosteril), physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), Ringer-Lösung (RL) und ihre Modifikationen sowie Glukoselösung 5%. Bei Vollelektrolytlösungen (bilanziert, NaCl 0,9%, RL) besteht der Vorteil darin, dass sie plasmaisoton mit einem Natrium-Gehalt >120 mmol/l sind. Hierdurch soll der Ionengradient und auch die Wasserverteilung zwischen intravasal und intrazellulär sichergestellt werden. Hersteller zugeordnet sind dies Sterofundin (Sterofundin® Elektrolytlösungen B. Braun, Sterofundin® BG-5 B. Braun, Sterofundin® ISO B. Braun), Jonosteril (Jonosteril D 5 GL, Fresenius Kabi), Elomel (ELOMEL HX 5% Infusionslösung, DELTASELECT GMBH), NaCl 0,9% (Isotone NaCl 0,9% B. Braun Infusionslösung) und Glukose 5% (Glucose 5% B. Braun Infusionslösung).

Zu den **Kolloiden**, die die Patienten während ihrer Behandlung verordnet bekamen, zählten HAES 6% (HAES-steril® Fresenius 6%, Fresenius Kabi), Voluven (Voluven®, 6% HES 130/0,4, Fresenius Kabi), Gelafundin (Gelafundin® 4% B. Braun) und HA (HUMAN ALBUMIN 50g/l Baxter INFUSIONSLÖSUNG).

Die **parenterale Ernährung** umfasste Struktokabiven (StruktoKabiven® Fresenius Kabi), Oliclinomel (OliClinomel® 3,4% GF E Infusionsbeutel Baxter Mediat), Nutriflex (NuTRIflex® B. Braun), Aminomix (Aminomix® 1 und Aminomix® 2, Fresenius Kabi) und Fett 20% (Fresenius Kabi).

Blutprodukte wurden bei akuten Blutungsanämien bei einem HK von unter 30% verabreicht und dienten primär nicht der Volumengabe. Der Bedarf an Vitaminen und Spurenelementen wurde intravenös abgedeckt.

3.4. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der hier vorliegenden Daten wurde die SPSS Version 13, 15 und 19 verwendet.

Neben der deskriptiven Darstellung des erhobenen Datenmaterials ging es zunächst darum, die verschiedenen präoperativen Parameter und die perioperativen Ereignisse mittels statistischer Standardverfahren miteinander in Beziehung zu setzen. Aufgrund des meist binären Charakters der erhobenen Daten ließ sich dabei in einem großen Teil der Fälle der exakte Test nach Fisher bei kleiner Stichprobengröße verwenden. Bei größerem Stichprobenumfang d.h. einer Fallzahl > 60 und einer erwarteten Anzahl in jedem Feld ≥ 5 als auch im Vergleich von mehr als 2 Gruppen kam der Chi-Quadrat-Test ähnlich dem exakten Test nach Fisher zur Anwendung [56]. Bei normalverteilten stetig-quantitativen Merkmalen wurde der student's t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Konnte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden, wurde als nicht-parametrischer, verteilungsfreier Test der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Es galt jeweils die exakte zweiseitige Signifikanz, beim Mann-Whitney U-Test die asymptotische zweiseitige Signifikanz. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Epidemiologische Untersuchung der Gruppen

4.1.1. Demographische Analysen

An der Universitätsklinik Homburg/Saar wurden in dem betrachteten Erhebungszeitraum vom 01.01.2001-31.12.2006 insgesamt 165 Patienten in die Studie eingeschlossen. Aus dem Teilkollektiv der Jahre 2001-2004 gingen 100 Patienten und aus dem Teilkollektiv der Jahre 2005-2006 gingen 65 Patienten in die Auswertung ein.

4.1.2. Geschlecht und Altersverteilung

Die **Geschlechterverteilung** ergab 21 Frauen (21%) und 79 Männer (79%) in der Gruppe 1 (2001-2004) sowie 16 Frauen (24,6%) und 49 Männer (75,4%) in der Gruppe 2 (2005-2006) (Tab. 4). Insgesamt überwogen die Männer mit einer Anzahl von 128 (77,6%) im Vergleich zu den Frauen mit einer Anzahl von 37 (22,4%). Es konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts ($p=0,59$) festgestellt werden.

Geschlecht	Gesamt n (%)	Gruppe 1 n(%)	Gruppe 2 n (%)
Männlich	128 (77,6)	79 (79)	49 (75,4)
Weiblich	37 (22,4)	21 (21)	16 (24,6)

Tab. 4: Alter im Gruppenvergleich

Das **Durchschnittsalter** der Patienten lag bei 62 Jahren, der Altersmedian bei 63 Jahren. Der jüngste Patient war 23 Jahre und der Älteste 88 Jahre alt. 38 (23,03%) Patienten waren 70 Jahre oder älter. Die Altersverteilung zeigte in der Gruppe 1 einen prozentual am stärksten vertretenen Bereich mit 60-69 Jahren (44%) und in der Gruppe 2 einen Verlauf mit jeweils 30,8% in den Alterstufen 50-59 und 60-69 Jahren (Abb. 3). Es bestand hier weder zwischen den beiden OP-Gruppen ($p=0,277$) noch zwischen Männern und Frauen ($p=0,066$) ein signifikanter Gruppenunterschied (Tab. 5).

Alter bei OP in Jahren	Gesamt (n=165)	Gruppe 1 (n=100)	Gruppe 2 (n=65)	Männer (n=128)	Frauen (n=37)
Mittelwert	62,17	62,88	61,08	61,37	64,93
Median	62,79	62,83	62	62,19	64,34
Minimum	23	42	23	23	47
Maximum	88	88	86	85	88

Tab. 5: Alter im Gesamtvergleich, im Gruppenvergleich und im Vergleich Männer/Frauen

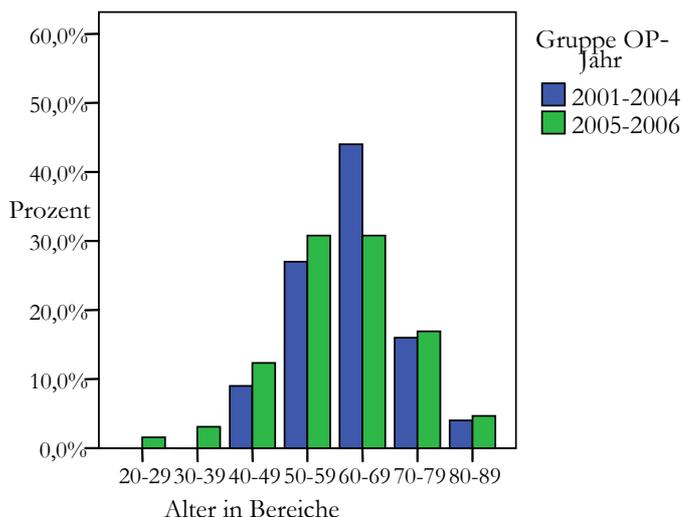


Abb. 3: Darstellung des Alters (N=165) in Bereiche eingeteilt im Gruppenvergleich (p=0,277)

4.1.3. Vorerkrankungen und präoperative Vorbereitung

Zum Zeitpunkt der Operation wurde die Mehrzahl der Patienten gemäß der **ASA-Klassifikation** in die Klasse „Patient mit leichter Allgemeinerkrankung“ eingestuft, was einem ASA-Score von II entsprach (Abb. 4). Dies waren 53,1% des Gesamtkollektivs (Gruppe 1 55%; Gruppe 2 46,2%). Ein signifikanter Unterschied bzgl. der ASA-Klassifikation konnte im Gruppenvergleich nicht festgestellt werden (p=0,089).

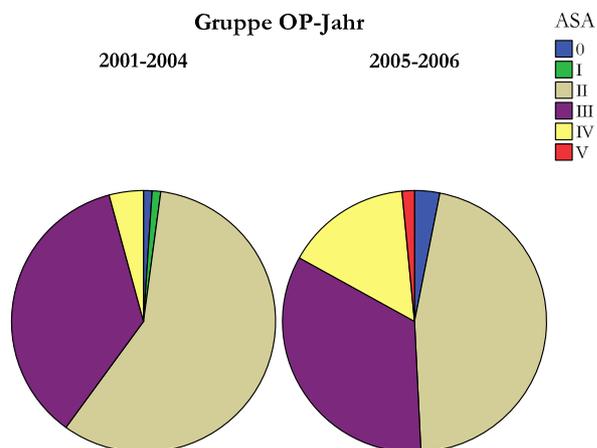


Abb. 4: ASA-Klassifikation im Gruppenvergleich (p=0,089, N=165)

Bei 125 (75,8%) Patienten bestand zum Operationszeitpunkt, ungeachtet des Schweregrades der Erkrankung, mindestens eine der in Tab. 6 genannten **Vorerkrankungen**. Die unter dem Begriff der pulmonalen Risikofaktoren zusammengefassten lungenspezifischen Vorerkrankungen beinhalteten obstruktive und/oder restriktive Lungenerkrankungen oder thorakale Voroperationen.

Vorerkrankung	Gesamt n (%)	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)	p-Wert
KHK	24 (15,3)	13 (13)	11 (16,9)	0,485
Arterieller Hypertonus	73 (46,5)	44 (44)	29 (44,6)	0,938
Herzinsuffizienz	26 (16,6)	17 (17)	9 (13,8)	0,587
Arrhythmie	11 (7)	6 (6)	5 (7,7)	0,670
Ulcus	8 (5,1)	6 (6)	2 (3,1)	0,482
Reflux	31 (19,7)	18 (18)	13 (20)	0,748
Gastritis	15 (9,6)	9 (9)	6 (9,2)	0,960
Achalasie	3 (1,9)	1 (1)	2 (3,1)	0,562
Zirrhose	6 (3,8)	2 (2)	4 (6,2)	0,213
Hepatitis	8 (5,1)	5 (5)	3 (4,6)	1,000
Diabetes	29 (18,5)	16 (16)	13 (20)	0,510
Apoplex	9 (5,7)	4 (4)	5 (7,7)	0,319
Pulmonale RF	99 (60)	57 (57)	42 (64,6)	0,297
COPD	35 (22,3)	22 (22)	13 (20)	0,759
Niereninsuffizienz	13 (8,3)	5 (5)	8 (12,3)	0,089
Adipositas	17 (10,3)	12 (12)	5 (7,7)	0,285

Tab. 6: Präoperative Risikofaktoren im Gesamtüberblick und im Gruppenvergleich

Der BMI lag in beiden Gruppen im Normbereich und ergab keinen gruppenspezifischen Unterschied ($p=0,349$). Bezüglich des Konsumverhaltens **Nikotin** und **Alkohol** konnte das Gesamtkollektiv in jeweils drei verschiedene Konsumtypen, wie Tab. 7 zeigt, eingeteilt werden. Hinsichtlich der Nikotin- ($p=0,671$) und Alkoholanamnese ($p=0,145$) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Konsumverhalten	Gesamt n (%)	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)
Raucher	47 (28,5)	28 (28)	19 (29,2)
Ex-Raucher	48 (29,1)	27 (27)	21 (32,3)
Nichtraucher	70 (42,4)	45 (45)	25 (38,5)
Alkoholabusus	58 (35,2)	41 (41)	17 (26,2)
Ex-Alkoholabusus	12 (7,3)	7 (7)	5 (7,7)
Keine Alkoholanamnese	95 (57,6)	52 (52)	43 (66,2)

Tab. 7: Nikotin- und Alkoholanamnese im Gesamtüberblick und im Gruppenvergleich

In der präoperativ durchgeführten **Lungenfunktionsdiagnostik** konnte die Mehrzahl der Patienten mit einem FEV_1 -Wert $>70\%$ und damit mit einer normalen Lungenfunktion eingestuft werden. Der Mittelwert des FEV_1 -Wertes lag im Gesamtpatientengut bei $89,2\%$ und in Gruppe 2 niedriger als in Gruppe 1 wie der Tab. 8 zu entnehmen ist. Ein signifikanter

Gruppenunterschied ergab der Mittelwertvergleich im t-Test aber nicht (Abb. 5) (FEV₁-Wert p=0,117, VC-Wert p=0,617, FEV₁/VC p=0,399).

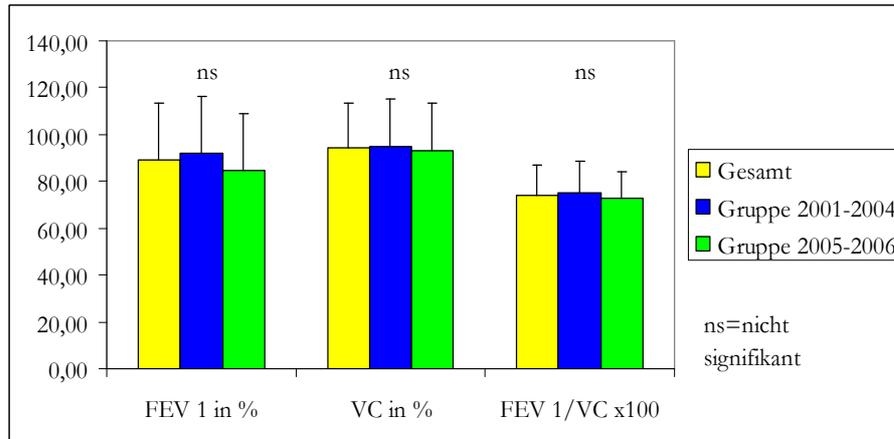


Abb. 5: Mittelwertvergleich der Lungenfunktionswerte im Gesamtüberblick und im Gruppenvergleich für FEV₁ % (p=0,117), VC % (p=0,617) und FEV₁/VC (p=0,399)

Da häufiger die Werte für FEV₁ und VC in ml als in % angegeben wurden, kam es zu einer Differenz in der Anzahl der betrachteten Patientendaten wie in der Tab. 8 ersichtlich ist von 116 FEV₁%- bzw. 114 VC%-Werten im Vergleich zu 124 FEV₁/VC-Werten.

Lungenfunktion		Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
FEV ₁ %	Anzahl	116	71	45	
	Mittelwert	89,2	92,1	84,7	0,117
	Standardabweichung	24,5	24,5	24,3	
	Minimum	27	27,2	27	
	Maximum	152	152	127,3	
VC %	Anzahl	114	70	44	
	Mittelwert	94,1	94,8	92,9	0,617
	Standardabweichung	19,6	19,1	20,5	
	Minimum	41	51,6	41	
	Maximum	148	148	127,3	
FEV ₁ /VC	Anzahl	124	76	48	
	Mittelwert	74,2	75	73	0,399
	Standardabweichung	12,6	13,5	11	
	Minimum	25,3	25,3	47	
	Maximum	102,2	96,6	102,2	

Tab. 8: Lungenfunktionswerte FEV₁, VC und FEV₁/VC in % im Gesamtüberblick und im Gruppenvergleich

4.1.4. Erstsymptom, Dauer der Erstsymptomatik und neoadjuvante Therapie

Betrachtet man die Häufigkeit der **Erstsymptome**, so fiel auf, dass in beiden Gruppen die Dysphagie mit einer prozentualen Häufigkeit von 56,4% das häufigste Erstsymptom war. Mit Abstand folgten die Erstsymptome Druckgefühl (7,9%) und epigastrische Schmerzen (7,3%). Eine Blutung konnte bei 4,2% der Patienten und ein Reflux bei 3% der Patienten als Erstsymptom beschrieben werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied ließ sich nicht feststellen ($p=0,270$).

Die **Dauer der Erstsymptomatik** wurde in 6-monatige Abschnitte eingeteilt (Abb. 6). Über die Hälfte der Patienten (65,5%) kam nach einem Zeitraum von 1-180 Tagen nach Beginn der Symptome zur Vorstellung und damit zur Diagnosestellung, während bei 23,6% der Patienten keine Symptome auftraten. Die längste Zeitspanne bis Erstsymptome auftraten, waren 1080 Tage in Gruppe 1 und 1800 Tage in Gruppe 2. In der Häufigkeitsverteilung für nicht normalverteilte Parameter zeigte sich mit dem Mann-Whitney-U-Test als verteilungsfreiem Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Betrachtung des 6-Monatsrhythmus ($p=0,083$). Der Vergleich der Einzeltage ergab mit o.g. Test in Gruppe 2 einen Median von 50 Tagen und damit einen früheren Zeitpunkt der Diagnosestellung als in Gruppe 1 mit einem Median von 60 Tagen ($p=0,049$).

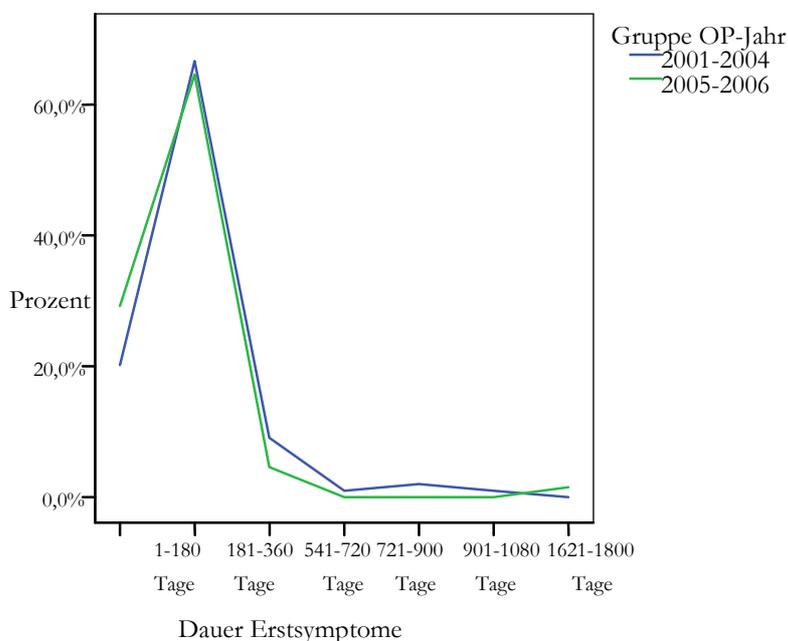


Abb. 6: Erstsymptome im 6-Monatsrhythmus im Gruppenvergleich ($p=0,083$)

Insgesamt erhielten 27,2% der Patienten eine neoadjuvante Therapie, wobei im Gesamtkollektiv bei 2,4% ($p=1,000$) eine präoperative Radiotherapie und bei 6,7% ($p=0,113$) eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Am häufigsten (18,2% der Fälle) wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt ($p=0,735$).

Fazit: Bis auf eine leicht frühere Diagnosestellung nach dem Auftreten von Symptomen in der Gruppe 2 kann anhand der o.g. Auswertungen von einer annähernd epidemiologischen Gleichheit der liberalen und restriktiven Gruppe ausgegangen werden und damit ein weiterer Vergleich der Gruppen durchgeführt werden.

4.2. Tumorlokalisation und Staging/Grading

Insgesamt wurde ein Adenokarzinom mit einer Häufigkeit von insgesamt 43,2% und ein Plattenepithelkarzinom mit einer Häufigkeit von 42,6% als häufigste Enddiagnosen gestellt. Bei einem Patienten der Gruppe 2 fehlte die Angabe zur Indikationsstellung. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Tumorart ($p=0,205$) konnte im Gruppenvergleich nicht festgestellt werden. Eine Auflistung der Indikationsstellungen für eine Behandlung in beiden Gruppen ist der Tab. 9 zu entnehmen.

	Gesamt		Gruppe 1		Gruppe 2	
	N	%	N	%	N	%
Plattenepithel-Ca	69	41,81	45	45	24	36,9
Adeno-Ca	70	42,42	44	44	26	40
Neuroendokrines Ca	2	1,2	1	1	1	1,5
Kleinzelliges Ca	1	0,6	1	1	0	0
Sarkom	1	0,6	0	0	1	1,5
Anaplastisches Ca	1	0,6	0	0	1	1,5
Benigne Erkrankung	7	4,24	4	4	3	4,6
Perforation	11	6,67	3	3	8	12,3

Tab. 9: Tumorverteilung im Gruppenvergleich und in der Gesamthäufigkeit

Abhängig von der Tumorart zeigten sich unterschiedliche Lokalisationspunkte der Tumore ohne signifikante Gruppenunterschiede ($p=0,24$) (Abb. 7).

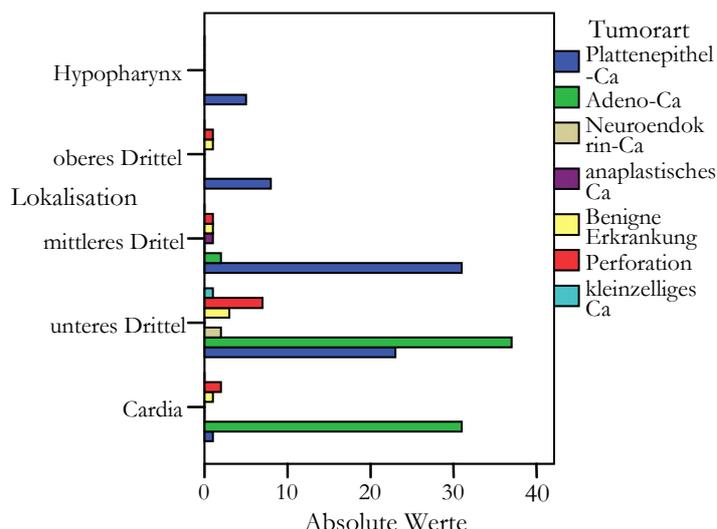


Abb. 7: Tumorart in Abhängigkeit der Lage in Betrachtung der Gesamthäufigkeit (p=0,24)

Einen signifikanten Gruppenunterschied mit einem p-Wert von 0,02 wies die Darstellung der Stadieneinteilung nach UICC (Tab. 10) nach. In Gruppe 1 wurde die Diagnose eines Karzinoms mit 41% am häufigsten im Stadium III und dagegen in Gruppe 2 mit 30,8% im Stadium IIa gestellt. Dieser signifikante Unterschied wurde auch ersichtlich bei Betrachtung des TNM-Stadiums. Hier befanden sich 40% der Patienten der Gruppe 1 im Stadium T3, während der Häufigkeitsgipfel der Patienten der Gruppe 2 sich mit ebenfalls 40% im Stadium T2 befand (p=0,005). Hinsichtlich des Lymphknotenbefalls konnten bei 36% der Patienten der Gruppe 1 und 60% der Gruppe 2 keine regionalen Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (p=0,002). In beiden Gruppen konnten bei über 90% der Patienten keine Fernmetastasen festgestellt werden (p=0,479). Im Grading zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den vergleichenden Gruppen (p=0,133).

		Stadieneinteilung nach UICC						Gesamt
		Tis, NO, MO, kein Ca	I, T1, NO, MO	II A, T2/T3, N0,MO	II B, T1/T2, N1,M0	III, T3,N1,T4, jedes N, M0	IV, jedes T, jedes N, M1	
Gruppe	2001-2004	Anzahl: 9	3	18	24	41	5	100
		%: 9,0%	3,0%	18,0%	24,0%	41,0%	5,0%	100,0%
OP-Jahr	2005-2006	Anzahl: 13	6	20	11	10	5	65
		%: 20,0%	9,2%	30,8%	16,9%	15,4%	7,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl: 22	9	38	35	51	10	165
		%: 13,3%	5,5%	23,0%	21,2%	30,9%	6,1%	100,0%

Tab. 10: Stadieneinteilung nach UICC im Gruppenvergleich (p=0,02)

Fazit: Die Patienten der Gruppe 2 wurden in einem früheren Tumorstadium behandelt.

4.3. Intraoperative Daten

4.3.1. Operationsdauer, Zugangswege, Resektion und Rekonstruktion

Die mittlere **Operationsdauer** (165 Patienten) betrug im Durchschnitt 327,6 min. Im erstellten Histogramm zeigte sich eine Normalverteilung (Abb. 8).

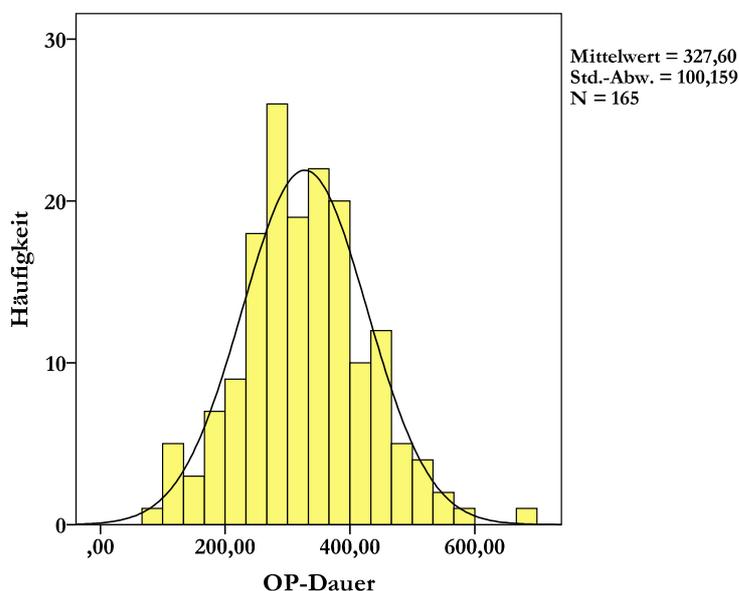


Abb. 8: Histogramm OP-Dauer

Diese Hypothese bestätigte auch der vergleichende Kolmogorov-Smirnov-Test. Im anschließend durchgeführten t-Test für unverbundene Stichproben ergab sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ($p=0,008$), wobei die mittlere Operationszeit der Gruppe 1 um 42,07 min länger war als die der Vergleichsgruppe (Tab. 11).

OP-Dauer	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl n	165	100	65
Mittelwert	327,6	344,17	302,11
Standardabweichung	100,16	94,43	104,04
Minimum	95	125,00	95,00
Maximum	675	570,00	675,00
p-Wert	0,008		

Tab. 11: OP-Dauer im Gruppenvergleich ($p=0,008$)

Bei der Wahl des **operativen Zugangs** standen fünf verschiedene Möglichkeiten in Anbetracht der Tumurlage (abdomino-thorakal, abdomino-thorako-zervikal, abdomino-zervikal, thorakal, abdominal) und Resektionsmöglichkeit zur Verfügung. Die statistische Auswertung ergab hinsichtlich dieser Unterteilung keinen Gruppenunterschied ($p=0,236$). Anhand der unterschiedlichen Operationsmethoden konnten die einzelnen OP-Zeiten der Zugangswege, wie

die Abb. 9 verdeutlicht, festgehalten werden. Einen sehr signifikanten Unterschied zeigte der Vergleich der thorakalen Operationsdauer als auch der mittleren ELV-Dauer mit längeren Zeiten in der Gruppe 1 ($p < 0,001$), welches sich auch in der gesamten OP-Dauer widerspiegelte. Beim abdominalen Zugangsweg waren die Zeiten zwischen den Gruppen annähernd gleich ($p = 0,908$). Beim zervikalen Zugangsweg ließ sich eine kürzere Dauer in Gruppe 1 als in Gruppe 2 festhalten ($p = 0,003$).

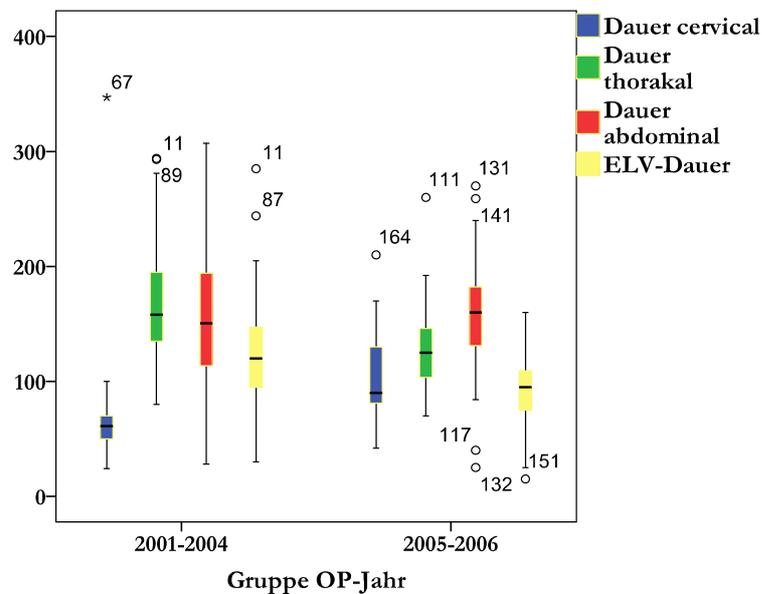


Abb. 9: Operationszeiten der einzelnen Zugangswege im Gruppenvergleich

Die häufigste **Resektion**, die durchgeführt wurde, betraf den Ösophagus in beiden Gruppen (61,8%, Gruppe 1 64%, Gruppe 2 58,5%). Weitere Resektionen, die durchgeführt wurden, waren die Kombination Ösophagus und Cardia mit 24,8% (Gruppe 1 21%, Gruppe 2 30,8%), Larynx-Pharynx-Ösophagus mit 5,5% (Gruppe 1 6%, Gruppe 2 4,6%), Ösophagus-Magen mit 8% im Teilkollektiv 1 und mit 6,2% der Fälle wurde im Teilkollektiv 2 keine Resektion durchgeführt. Die Rekonstruktionsmöglichkeiten beschränkten sich fast ausschließlich auf den Magenhochzug (Gruppe 1 83%, Gruppe 2 64,6%). Weitere Rekonstruktionsmöglichkeiten stellten die Fundusrotationsplastik (Gruppe 1 10%, Gruppe 2 15,4%), das Kolon (Gruppe 1 2%, Gruppe 2 4,6%) und das Jejunum dar (Gruppe 1 2%). Keine Rekonstruktion wurde mit 15,4% in Gruppe 2 und mit 3% in Gruppe 1 durchgeführt.

4.3.2. Intraoperative Flüssigkeit

Die intraoperative Flüssigkeitsgabe ergab deutliche Unterschiede zwischen der liberal behandelten Gruppe 1 und der restriktiv behandelten Gruppe 2 bzgl. der Menge, die während der Operation den Patienten intravenös zugeführt wurde. Das Histogramm für die Gesamtflüssigkeit, die Kolloide und die Kristalloide ergab jeweils eine Normalverteilung (Abb.10).

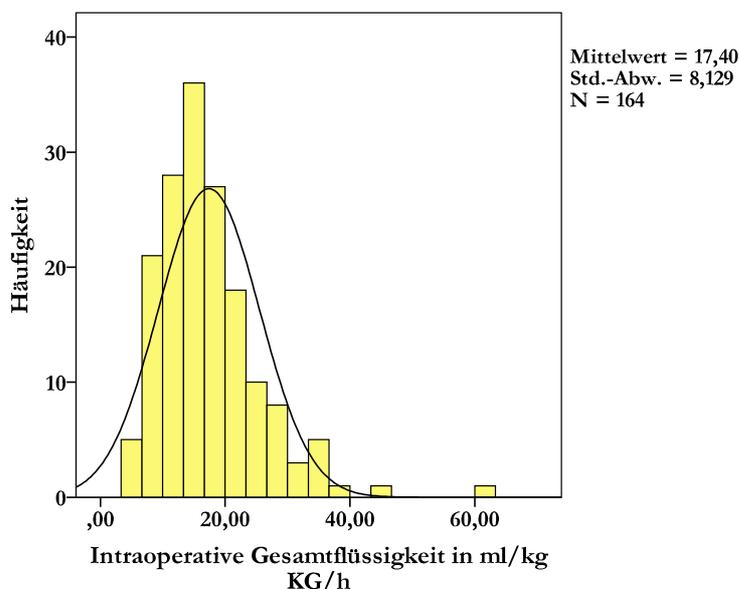


Abb. 10: Histogramm intraoperative Gesamtflüssigkeit

Eine Normalverteilung zeigte sich auch im vergleichenden Kolmogorov-Smirnov-Test. Der Flüssigkeitsvergleich zwischen beiden Gruppen erfolgte daher anhand des Mittelwertvergleiches mit dem t-Test für unverbundene Stichproben. Hier ergaben sich bei der Gesamtflüssigkeitsmenge als auch bei den Kristalloiden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert $<0,001$, wie auch in der Abb. 11 ersichtlich ist. Der Flüssigkeitsmittelwert der **Gesamtflüssigkeitszufuhr** in Gruppe 1 betrug 19,46 ml/kg KG/h. Im Vergleich dazu erhielt die Gruppe 2 im Mittel 14,25 ml/kg KG/h. Die Menge der **Kolloid**zufuhr war in beiden Gruppen ähnlich mit 2,6 ml/kg KG/h in der liberal und 2,1 ml/kg KG/h in der restriktiv behandelten Flüssigkeitsgruppe ($p=0,132$). Die Berechnung der **Kristalloid**zufuhr zeigte mit 16,88 ml/kg KG/h in der Gruppe 1 und 12,13 ml/kg KG/h in der Gruppe 2 einen hoch signifikanten Gruppenunterschied ($p<0,001$).

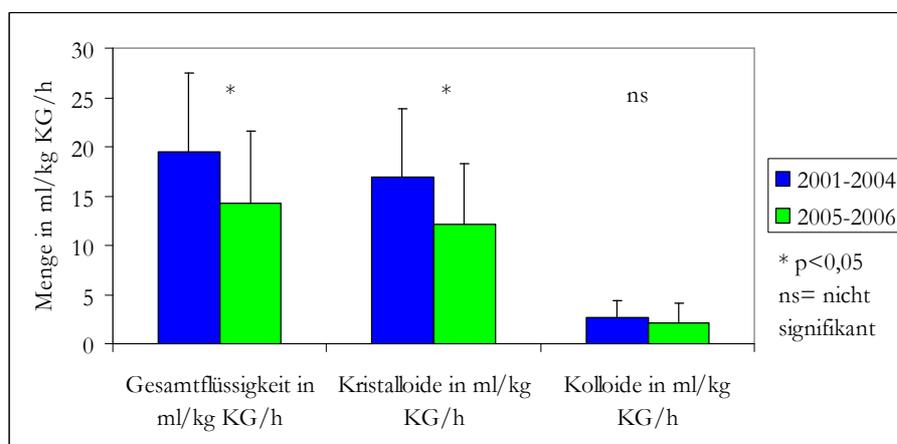


Abb. 11: Intraoperative Flüssigkeit im Gruppenvergleich mit der Gesamtflüssigkeitsmenge ($p<0,001$), den Kristalloiden ($p<0,001$) und den Kolloiden ($p=0,132$).

4.3.3. Blutverlust, Katecholamingabe, Schmerztherapie und intraoperative

Komplikationen

Der **Blutverlust** während der OP betrug durchschnittlich 453,50 ml ($p=0,574$) mit einem unwesentlich geringeren Blutverlust in der Gruppe 2 (Tab. 12). Aufgrund fehlender Angaben zum Blutverlust in den Anästhesie- und OP-Protokollen in Gruppe 1 konnten in dieser Gruppe nur 86 der 100 Patienten in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Die Gabe von Blutprodukten während der Operation fiel insgesamt zahlenmäßig rar aus und wurde in beiden Gruppen nahezu gleich häufig in den Protokollen angegeben ($p=0,106$ für EKs, $p=0,660$ für FFP, $p=1,000$ für TK).

Intraoperativer Blutverlust in ml	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl	151	86	65
Mittelwert	453,58	502,91	388,31
Minimum	0	0	20
Maximum	6000	6000	1200
p-Wert	0,574		

Tab. 12: Intraoperativer Blutverlust in der Angabe ml im Gruppenvergleich und im Gesamtüberblick

Bzgl. der intraoperativen **Katecholamingaben** ließ sich zwischen den Gruppen kein Behandlungsunterschied eruieren (Abb. 12) ($p=0,469$).

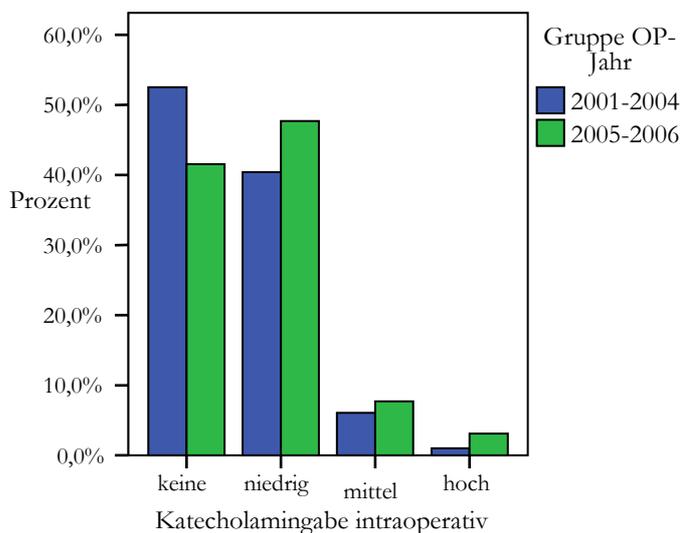


Abb. 12: Katecholamingabe intraoperativ (niedrig $<0,16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mittel $0,16-0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und hoch $>0,16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), ($p=0,469$)

Für die **postoperative Schmerztherapie** wurde präoperativ bei insgesamt 70,3% der Patienten ein PDK gelegt. Dies war in Patientengruppe 2 tendenziell häufiger der Fall als in

Patientengruppe 1 (76,9% versus (vs.) 66%). Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,134$).

Das Verhältnis der **intraoperativ aufgetretenen Komplikationen** wie Blutung, Arrhythmie, Hypotonie, Schock oder Pneumothorax im Vergleich zu keinem Auftreten verhielt sich annähernd gleich. In 50,3% der Fälle traten Komplikationen auf. Folge-Operationen mussten in 35,8% der Fälle durchgeführt werden, mit 40% unwesentlich häufiger in Gruppe 2 als in Gruppe 1 (33%) ($p=0,359$).

Fazit: Die beiden Gruppen unterschieden sich in den meisten erfassten Parametern nicht mit Ausnahme der kürzeren OP-Dauer und der kürzeren Dauer des thorakalen Zugangsweges mit dadurch bedingter verkürzter ELV-Zeit in Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1, was für eine Vergleichbarkeit der Gruppen spricht. Wie zu erwarten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Menge der infundierten Flüssigkeit (19,46 ml/kg KG/h vs 14,25 ml/kg KG/h, $p<0,001$).

4.4. Postoperativer Intensivaufenthalt

4.4.1. Postoperative Flüssigkeitstherapie

Die postoperative Flüssigkeitstherapie beinhaltete die Tage vom OP-Tag bis zum 3.POD (Tab. 13).

Gesamtflüssigkeit im Gruppenvergleich		OP-Tag	1.POD	2.POD	3.POD
2001-2004	Anzahl	100	99	96	94
	Median	74,50	77	71	62
	Minimum	25	7	20	10
	Maximum	201	191	193	181
2005-2006	Anzahl	65	65	60	55
	Median	63,61	64	60,27	57,38
	Minimum	20	22	25	24
	Maximum	202	153,32	146,44	138,60
p-Wert		0,08	0,008	0,143	0,495

Tab. 13: Gesamtflüssigkeitsmenge (Median) in ml/kg KG vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Die erstellten Histogramme der einzelnen postoperativen Tage als auch der Hypothesenstützende Kolmogorov-Smirnov-Test zeigten nur an einigen der untersuchten Tage eine Normalverteilung. Daher erfolgte die anschließende Auswertung der Flüssigkeitsmengen zum besseren Vergleich mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Test. Hier ergaben die Mediane bei der Auswertung der **Gesamtflüssigkeitsmenge** einen signifikant geringeren

Flüssigkeitswert am 1.POD ($p=0,008$) in der restriktiven Gruppe. Die übrigen Tage zeigten eine tendenziell geringere Flüssigkeitsgabe in der restriktiven Gruppe, die jedoch nicht signifikant war (Abb. 13.). Der zusammengefasste Median über die o.g. Tage ergab in Gruppe 1 eine Flüssigkeitsmenge von 71,13 ml/kg KG und in Gruppe 2 eine Menge von 61,32 ml/kg KG.

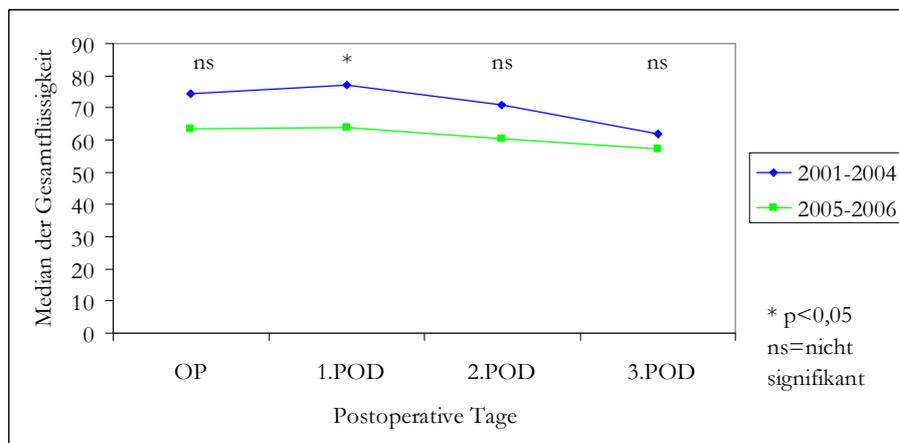


Abb. 13: Gesamtflüssigkeitsmenge in ml/kg KG (Median) auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Die Auswertung der **Gesamtflüssigkeitsmenge minus die Kolloidflüssigkeitsmenge** in ml/kg KG ergab ähnliche Ergebnisse im Gruppenvergleich wie die Berechnung der Gesamtflüssigkeitsmenge mit einer tendenziell restriktiven Flüssigkeitsgabe in der Gruppe 2 und einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen am 1.POD.

Der Vergleich der **Kolloid-Gabe** erfolgte aufgrund der Schiefe der Verteilung ebenfalls anhand des Median (Tab. 14).

Kolloide im Gruppenvergleich		OP-Tag	1.POD	2.POD	3.POD
2001-2004	Anzahl	100	99	96	93
	Median	11,5	6	0	0
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	40	82	36	30
2005-2006	Anzahl	65	65	60	54
	Median	8	4	0	0
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	129	60	22	27
p-Wert		0,53	0,36	0,4	0,4

Tab. 14: Kolloide (Median) in ml/kg KG auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Die Darstellung der Kolloide (Abb. 14) ergab hinsichtlich der statistischen Signifikanz keinen Unterschied in der zugeführten Menge im Vergleich beider Gruppen. Vom OP-Tag bis einschließlich dem 2.POD erhielt die Gruppe 2 weniger Kolloide infundiert. Dagegen war am 3.POD eine gesteigerte Zufuhr in der restriktiven Gruppe zu verzeichnen. Insgesamt erhielt die Gruppe 2 im zusammengefassten Median über die o.g. Tage weniger Kolloide (3 ml/kg KG) als die Gruppe 1 (4,38 ml/kg KG).

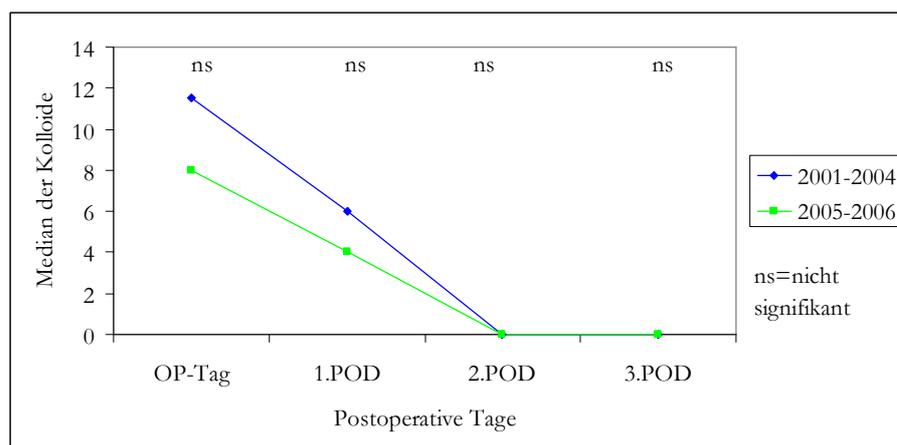


Abb. 14: Kolloide (Median) in ml/kg KG auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Nachfolgend wurde die reine Gabe an **Kristalloiden** (Sterofundin, Ionosteril, Elomel) betrachtet. In diesem Fall ergab die statistische Auswertung signifikante Unterschiede in der Menge der infundierten Flüssigkeitsmenge mit einer deutlich restriktiven Gabe in Gruppe 2 (Tab. 15 und Abb. 15). Der hier errechnete Durchschnittsmedian ergab für die Gruppe 1 einen Wert von 52 ml/kg KG und für die Gruppe 2 von 31,25 ml/kg KG.

Kristalloide im Gruppenvergleich		OP-Tag	1.POD	2.POD	3.POD
2001-2004	Anzahl	98	99	97	94
	Median	57	63	54	34
	Minimum	19	7	11	5
	Maximum	164	163	177	126
2005-2006	Anzahl	63	63	59	55
	Median	45	37	27	16
	Minimum	6	8	6	0
	Maximum	110	115	78	58
p-Wert		0,004	<0,001	<0,001	<0,001

Tab. 15: Kristalloide (Median) in ml/kg KG auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

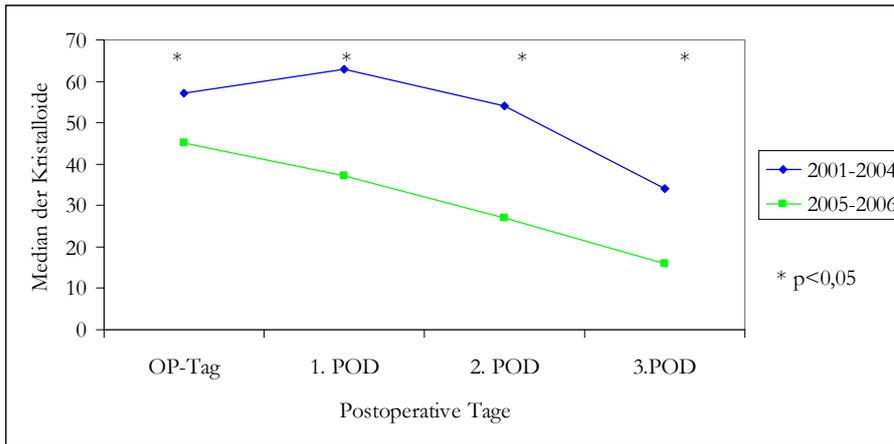


Abb. 15: Kristalloide (Median) in ml/kg KG auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Die Auswertung der **parenteralen Ernährungszufuhr** zeigte deutlich, dass im Teilkollektiv 2 signifikant früher mit der parenteralen Ernährung begonnen wurde (Tab. 16 und Abb. 16).

Parenterale Ernährung im Gruppenvergleich		OP-Tag	1.POD	2.POD	3.POD
2001-2004	Anzahl	99	99	96	95
	Median	0	0	0	14
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	0	14	30	46
2005-2006	Anzahl	63	63	59	55
	Median	0	10	21	28
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	41	41	41	50
p-Wert		0,08	<0,001	<0,001	<0,001

Tab. 16: Parenterale Ernährung auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

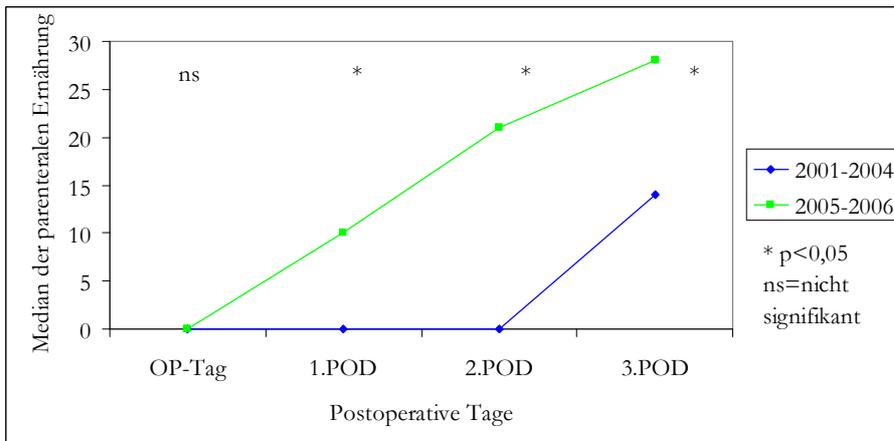


Abb. 16: Parenterale Ernährung (Median) in ml/kg KG auf der Intensivstation vom OP-Tag bis 3.POD im Gruppenvergleich

Der postoperative Kostenaufbau begann in beiden Gruppen im Durchschnitt am 6.POD, wenn sich in der routinemäßig am 5.POD durchgeführten Röntgenkontrolle unauffällige Anastomosenverhältnisse darstellten.

Im Weiteren ergab die Auswertung der **Urinausscheidung** keine gruppenspezifischen Unterschiede. Die Dauer der Anurie, die in der Datenbank der Addition der Stunden entsprach, in denen 0 ml Urin ausgeschieden wurde, zeigte bis auf den 1.POD keinen Unterschied im Gruppenvergleich. Am OP-Tag wurden die Patienten der liberalen Gruppe signifikant positiver bilanziert als die Patienten der restriktiven Gruppe ($p=0,02$). An den folgenden Tagen zeigte sich lediglich eine tendenziell positivere Bilanz in der liberalen im Vergleich zur restriktiven Gruppe.

4.4.2. Katecholamingabe auf der Intensivstation

Die Patienten erhielten Katecholamine je nach Indikation in einer Dosierung von niedrig, mittel bis hoch dosiert. Am OP-Tag ($p < 0,001$), dem 1.POD ($p=0,015$) und dem 2.POD ($p=0,005$) erhielten Patienten der restriktiven Gruppe signifikant höhere Katecholamindosen als die Patienten der liberalen Gruppe (Abb. 17). Ab dem 3.POD konnte bei über der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen auf Katecholamine zur Kreislaufunterstützung verzichtet werden.

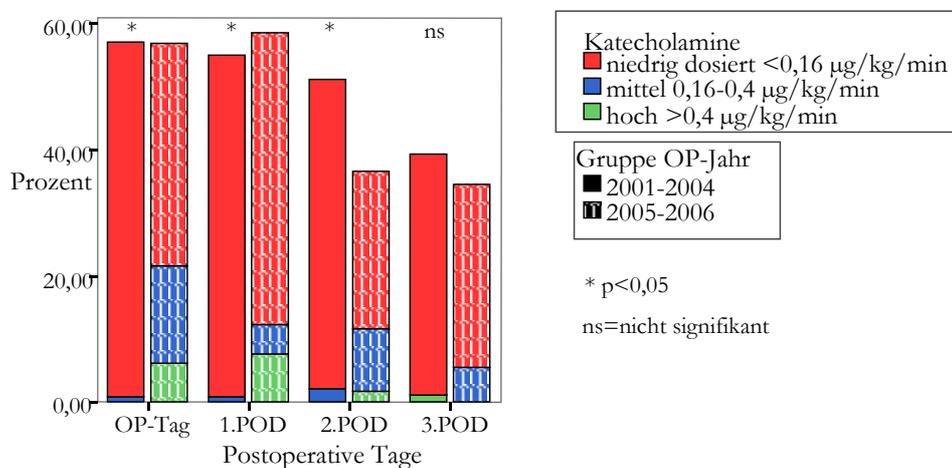


Abb. 17: Katecholamingaben in % in der Dosierung niedrig, mittel bis hoch dosiert im Gruppenvergleich vom OP-Tag bis 3.POD

Fazit: Insgesamt ließ sich im postoperativen Flüssigkeitsmanagement eine restriktive Flüssigkeitsgabe (v.a. bei den Kristalloiden) in der Gruppe 2 erkennen. Eine Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen fand sich in beiden Gruppen, jedoch mit signifikant höheren Dosierungen in der Gruppe 2.

4.5. Postoperative Beatmung

4.5.1. Intubationsdauer

Der Median der Intubationsdauer in Stunden zeigte eine deutlich verkürzte Beatmungszeit in der Gruppe 2 mit 7 Stunden im Vergleich zu 39 Stunden in der Gruppe 1 und erwies sich als signifikantes Ergebnis ($p=0,005$). Auch die Beatmungszeit in Tagen ergab hinsichtlich des restriktiven Managements Vorteile bzgl. einer kürzeren Beatmungszeit ($p=0,001$) (Abb. 18) mit einer medianen Beatmungszeit von 1 Tag in Gruppe 2 und 3 Tagen in Gruppe 1.

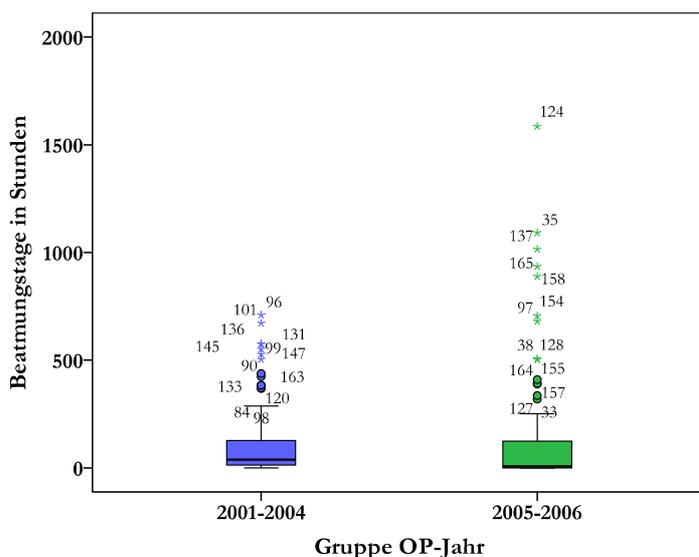


Abb. 18: Boxplot der Beatmungszeit in der Angabe Stunden im Gruppenvergleich ($p=0,005$)

Bei der Auswertung fiel ein Zusammenhang von Patienten mit dem präoperativen Risikofaktor **Zigarettenrauchen** und der Beatmungssituation auf. Raucher der liberalen Gruppe wurden im Durchschnitt mit einem Median von 48 Stunden signifikant länger beatmet als Raucher der restriktiven Vergleichsgruppe mit einem Median von 7 Stunden ($p=0,032$). Bei den Patienten, die nie geraucht haben, konnte kein Unterschied in der Beatmungszeit im Gruppenvergleich festgestellt werden ($p=0,801$). Im Vergleich innerhalb der Flüssigkeitsgruppen von Rauchern und Nichtrauchern zeigte sich kein Unterschied in der Beatmungszeit ($p=0,85$ in Gruppe 1, $p=0,28$ in Gruppe 2), womit der o.g. Unterschied mit einer kürzeren Beatmungszeit in der restriktiven Gruppe der Raucher durch die geringere Flüssigkeitsmenge zu erklären sein könnte.

Der Vergleich zwischen der Beatmungszeit und einer präoperativ vorbestehenden **COPD** ließ zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied erkennen. Jedoch fiel eine tendenziell kürzere mediane Beatmungszeit von 24 Stunden im Gegensatz zu 52,5 Stunden zugunsten der restriktiven Gruppe bei Patienten mit COPD auf ($p=0,252$).

4.5.2. Extubationszeitpunkt

Bei dem frühest möglichen Extubationszeitpunkt d.h. direkt nach der OP zeigte sich im Vergleich der Flüssigkeitsregime ein signifikanter Unterschied (p -Wert $<0,001$) (Abb. 19). 46,2% der Patienten der Gruppe 2 wurden im Vergleich zu 9% der Patienten der Gruppe 1 bereits im OP-Saal extubiert.

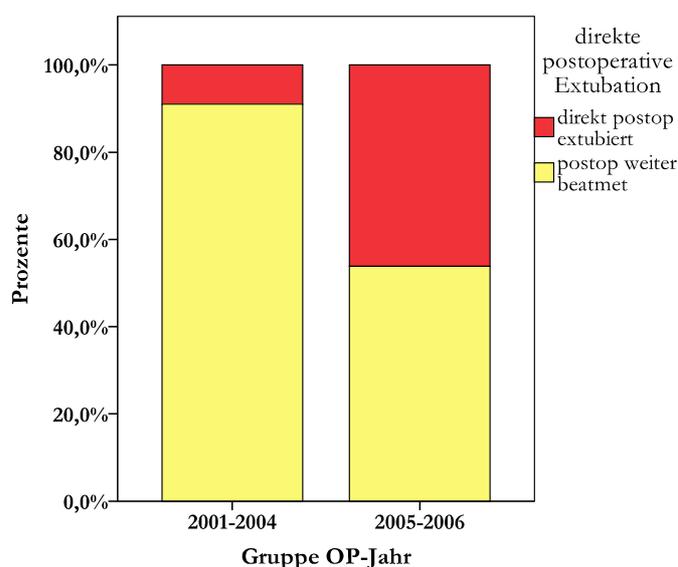


Abb. 19: Balkendiagramm der direkten postoperativen Extubation im Gruppenvergleich ($p < 0,001$)

Wählte man als Extubationszeitpunkt die Angabe 24 Stunden, die nach Operationen angestrebt werden sollte, so ergab dies ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,006$). Insgesamt wurden 75,4% der Patienten der Gruppe 2 innerhalb dieser 24 Stunden-Grenze extubiert im Vergleich zu 54% der Patienten der Gruppe 1.

4.5.3. Reintubation

Eine Reintubation schloss sich bei respiratorischer Erschöpfung bei insgesamt 34,5% der Patienten an. Im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied (Gruppe 1 37%, Gruppe 2 30,8% ($p=0,411$)).

Die **2. Beatmungszeit** ergab im Mann-Whitney-U-Test eine nicht signifikant längere Reintubationszeit in der liberalen Gruppe im Vergleich zur restriktiven Gruppe ($p=0,441$). Die längste Reintubationsdauer konnte mit 56 Tagen in der liberalen Gruppe festgestellt werden (Abb. 20).

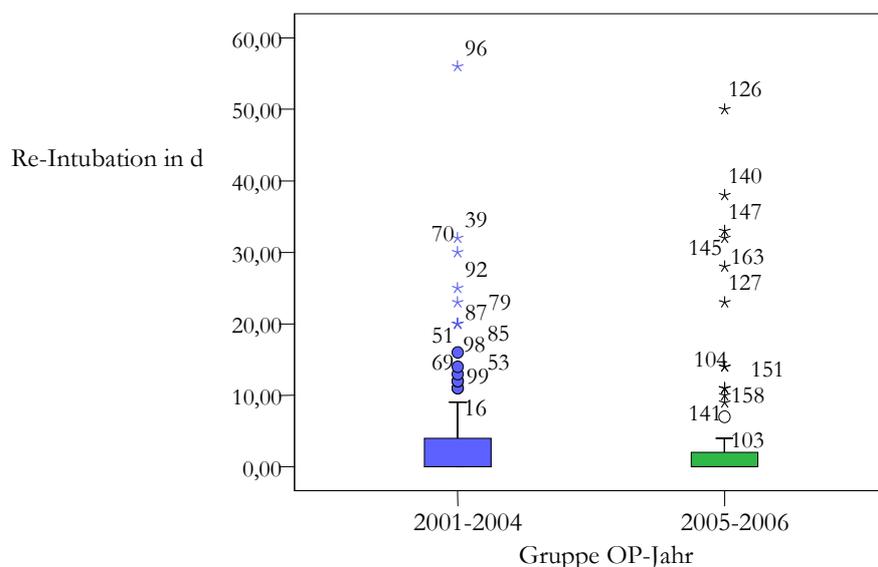


Abb. 20: Box-Plot der Reintubationsdauer in Tagen auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Zusammenhang zwischen Reintubation und Extubationszeitpunkt

Bei den Patienten, die reintubiert werden mussten, zeigte sich zwischen einer direkten postoperativen Extubation (Gruppe 1 8,1%, Gruppe 2 30%) und einer Weiterbeatmung im Gruppenvergleich kein Unterschied ($p=0,054$). Von den Patienten, die reintubiert werden mussten, wurden im Vergleich zur liberalen Gruppe (8,1%) tendenziell mehr Patienten der restriktiven Gruppe (30%) postoperativ direkt extubiert ($p=0,054$). Betrachtete man die Patienten, die nicht reintubiert werden mussten, ergab sich ein signifikanter Vorteil ($p<0,001$) bei den Patienten der restriktiven Gruppe (53,3%) im Vergleich zu den Patienten der liberalen Gruppe (9,5%), wenn sie direkt postoperativ extubiert wurden. Bei 80% der Patienten der Gruppe 2 im Gegensatz zu 60,3% der Patienten aus Gruppe 1 war keine Reintubation erforderlich, wenn sie innerhalb von 24 h extubiert wurden ($p=0,030$). In der Auswertung der aufgrund respiratorischer Erschöpfung notwendigen Reintubationen, ergab sich im Gruppenvergleich kein Unterschied, ob die Patienten innerhalb oder nach 24 h extubiert wurden ($p=0,117$).

Fazit: Signifikant kürzere Beatmungszeiten und frühere Extubationen ließen sich in der restriktiv behandelten Gruppe feststellen. In der liberal behandelten Gruppe wurden mehr Patienten reintubiert.

4.6. Dauer des Intensiv Aufenthaltes

Betrachtete man die Gesamtliegedauer auf der Intensivstation, so ließ sich tendenziell eine längere Intensivliegezeit in der liberalen Gruppe feststellen ($p=0,181$) (Abb. 21). Die mediane Intensivgesamtliegedauer entsprach in Gruppe 1 9 Tagen und in Gruppe 2 7 Tagen. Die Maxima der Intensivliegezeiten variierten von 64 Tagen in Gruppe 1 zu 81 Tagen in Gruppe 2. In der statistischen Auswertung der Gesamtliegedauer im Krankenhaus konnte mit einem Median von 22 Tagen in beiden Gruppen kein Unterschied dargelegt werden ($p=0,610$). Der längste Krankenhausaufenthalt waren 89 Tagen in Gruppe 1 im Vergleich zu 87 Tagen in Gruppe 2.

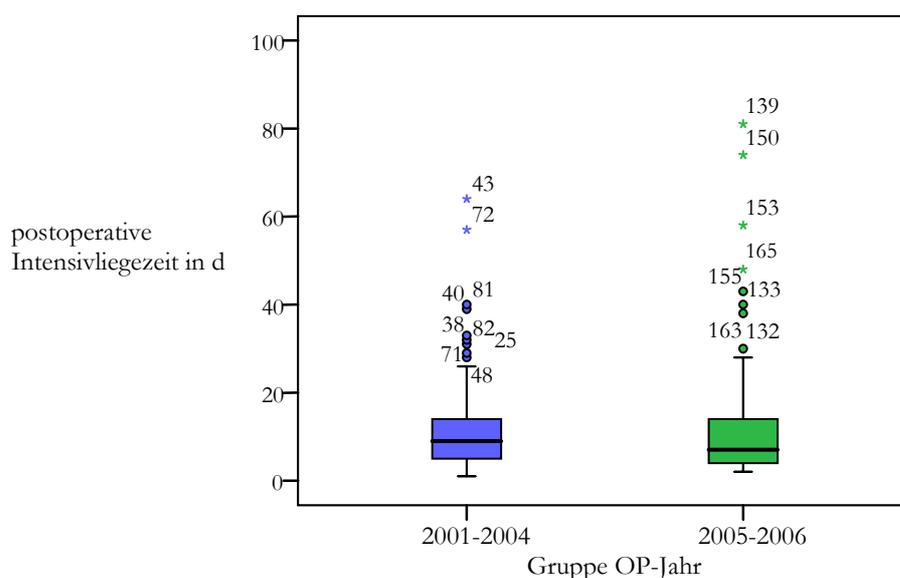


Abb. 21: Boxplot der postoperativen Intensivliegezeit in d im Gruppenvergleich

Wählte man bei der Auswertung der Intensivliegezeit den 3.POD, verließen signifikant ($p=0,020$) mehr Patienten der restriktiv geführten Gruppe die Intensivstation früher im Vergleich zur liberal geführten Gruppe. Prozentual betrachtet, verließen 33,8% der restriktiven Gruppe die Intensivstation am 3.POD. Hierbei war in Gruppe 2 der 3. POD mit 18,5% der häufigste Tag an dem die Intensivstation verlassen wurde. In Gruppe 1 lag der 3.POD (12%) mit dem 5.POD (11%) nahezu auf gleichem Niveau.

Die Dauer des Intensiv Aufenthaltes ist insgesamt eng mit der Intubationsdauer verknüpft. Eine frühzeitige Extubation führte zu einer Verkürzung des Intensiv Aufenthaltes. Im allgemeinen Vergleich verließen 51,3% der direkt postoperativ extubierten Patienten die Intensivstation bis zum 3.POD. 84,1% der postoperativ weiter beatmeten Patienten verweilten länger als 3 Tage auf der Intensivstation ($p<0,001$). Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten, die zum 3.POD die Intensivstation verließen, in 77,3% Patienten aus der restriktiven Gruppe waren, die direkt postoperativ extubiert wurden. Aus der liberalen Gruppe waren dies 16,7% der Patienten

($p < 0,001$). Waren die Patienten länger als 3 Tage auf der Intensivstation, dann waren davon 92,7% Patienten aus der liberalen Gruppe und 69,8% Patienten aus der restriktiven Gruppe, auch postoperativ weiter beatmet ($p = 0,001$).

75,4% der Patienten aus der restriktiven Gruppe konnten innerhalb von 24 Stunden extubiert werden. Auch im Vergleich bzgl. einer Extubation innerhalb von 24 Stunden und einem entsprechend dem Flüssigkeitsvergleich bestehenden Intensivaufenthalt bis zum 3.POD ergab sich ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,03$) mit einem Vorteil der frühen Extubation. Alle Patienten der Gruppe 2 (100%), die bis zum 3.POD die Intensivstation verließen, wurden innerhalb von 24 Stunden extubiert, während dies in Gruppe 1 77,8% der Patienten waren. In Anbetracht des über den 3.POD hinausgehenden Aufenthaltes konnte kein Unterschied im Gruppenvergleich mit dem Extubationszeitpunkt innerhalb von 24 Stunden gesehen werden ($p = 0,136$).

Fazit: Patienten der restriktiv geführten Gruppe wurden nicht nur frühzeitig extubiert, sondern im Gruppenvergleich verließen bis zum 3.POD auch signifikant mehr Patienten der restriktiven Gruppe die Intensivstation.

4.7. Postoperative Komplikationen

Die relevanten postoperativen Komplikationen, die nach den Ösophagus-Operationen in dem betrachteten Beobachtungszeitraum auftraten, fasst Tab. 17 zusammen. Man erkennt, dass im Gesamtüberblick der frühen postoperativen Komplikationen zwischen den Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch Tendenzen bzgl. des Häufigkeitsauftretens eruierbar waren.

Postoperative Komplikation	Gesamt n (%)	Gruppe 2001-2004 n (%)	Gruppe 2005-2006 n (%)	p-Wert
Pneumothorax	56 (33,9)	35 (35)	21 (32,3)	0,721
Blutung	13 (7,9)	5 (5)	8 (12,3)	0,089
Sepsis	35 (21,2)	19 (19)	16 (24,6)	0,389
Erguss	162 (98,2)	98 (98)	64 (98,5)	1,000
Ateminsuffizienz	74 (44,8)	46 (46)	28 (43,1)	0,712
Pneumonie Gesamt	32 (19,4)	23 (23)	9 (13,8)	0,146
Pneumonie Intensiv	25 (15,2)	18 (18)	7 (10,8)	0,206
Bronchopneumonie	26 (15,8)	20 (20)	6 (9,2)	0,064
Bronchopneumonie Intensiv	21 (12,7)	16 (16)	5 (7,7)	0,118
Aspirationspneumonie	6 (3,6)	3 (3)	3 (4,6)	0,681
Aspirationspneumonie Intensiv	4 (2,4)	2 (2)	2 (3,1)	0,647
Pneumonie Normalstation	7 (4,2)	5 (5)	2 (3,1)	0,705
Aspiration	20 (12,1)	10 (10)	10 (15,4)	0,3
Leberinsuffizienz	4 (2,4)	3 (3)	1 (1,5)	1,000
Fasziendehiszenz	5 (3)	2 (2)	3 (4,6)	0,383
Anastomoseninsuffizienz	25 (15,2)	13 (13)	12 (18,5)	0,339
Anastomosenstenose	10 (6,1)	5 (5)	5 (7,7)	0,479
Arrhythmie	43 (26,1)	22 (22)	21 (32,3)	0,141
Niereninsuffizienz	11 (6,7)	7 (7)	4 (6,2)	1,000
SIRS	7 (4,2)	2 (2)	5 (7,7)	0,113
ARDS	9 (5,5)	7 (7)	2 (3,1)	0,485
Catapresan	65 (39,4)	40 (40)	25 (38,5)	0,843

Tab. 17: Postoperative Komplikationen auf der Intensivstation im Gruppenvergleich und in der Gesamthäufigkeit in der Angabe der Anzahl und % sowie des p-Wertes

4.7.1. Pulmonale Komplikationen

Betrachtete man die pulmonalen Komplikationen Pneumonie und ARDS auf der Intensivstation als gemeinsame Variable, so zeigte sich kein signifikanter, aber ein tendenzieller Gruppenunterschied ($p=0,115$) mit einer insgesamt geringeren Erkrankungshäufigkeit in der

restriktiven Gruppe (12,3%) im Gegensatz zur liberalen Gruppe (22%). Rechnet man den beiden pulmonalen Komplikationen als dritte Variable die Komplikation Reintubation hinzu, ergab sich auch hier eine tendenziell höhere Komplikationsrate mit 44% in Gruppe 1 im Gegensatz zu 36,9% in Gruppe 2 ($p=0,367$) (Abb. 22). Man erkannte hier bereits, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war, dass die veränderte Therapieoption zu prozentual weniger pulmonalen Komplikationen führte.

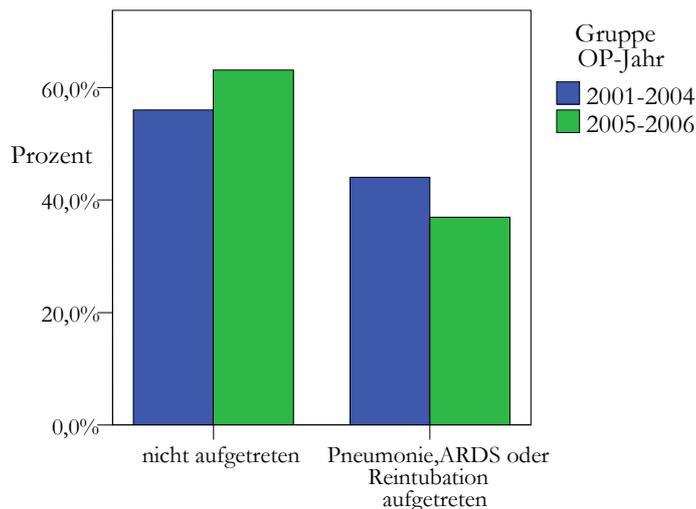


Abb. 22: Pulmonale Komplikationen (ARDS, Pneumonie oder Reintubation) als frühe postoperative Komplikation im Gruppenvergleich ($p=0,367$)

In Gruppe 2 zeigte sich, dass das Vorhandensein eines **PDK** als postoperative Schmerztherapie die pulmonalen Komplikationen reduzierte. Hatten die Patienten präoperativ einen PDK erhalten, so ließen sich bei 74% Patienten der Gruppe 2 keine pulmonale Komplikationen nachweisen, während dies in Gruppe 1 bei 57,6% der Patienten der Fall war ($p=0,06$).

Zusammenhang zwischen pulmonalen Komplikationen und der Extubation

Das geringere Auftreten von pulmonalen Komplikationen korrelierte mit einer frühen Extubation in der restriktiven Gruppe. Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass bei 53,7% der Patienten der restriktiven Gruppe im Vergleich zu 10,7% der Patienten der liberalen Gruppe keine pulmonalen Komplikationen aufgetreten sind, wenn sie direkt postoperativ extubiert wurden ($p<0,001$). Sind pulmonale Komplikationen aufgetreten, so fanden sie sich in der Mehrzahl bei Patienten der Gruppe 1 (Gruppe 1 93,2%, Gruppe 2 66,7%), die postoperativ weiterbeatmet wurden ($p=0,012$).

Im Gruppenvergleich der Patienten mit pulmonalen Komplikationen ergab sich in Abhängigkeit einer Extubation innerhalb oder nach 24 Stunden kein Gruppenunterschied ($p=0,169$). Ließen sich keine pulmonalen Komplikationen eruieren, so wurde die Mehrzahl der Patienten aus beiden Gruppen (64,3% Gruppe 1, 85,4% Gruppe 2) innerhalb von 24 Stunden extubiert. Im Gruppenvergleich war dieses Ergebnis mit $p=0,02$ signifikant.

Fazit: Im Gruppenvergleich traten pulmonale Komplikationen in der Gruppe 2 tendenziell weniger häufig auf. Das geringere Auftreten von pulmonalen Komplikationen in der restriktiv behandelten Gruppe korrelierte zudem signifikant mit einer früheren Extubation.

4.7.1.1. ARDS

Eine der pulmonalen Komplikationen, die in einer Einzelauswertung zur Betrachtung kam, war das akute Lungenversagen (ARDS). Bei insgesamt 5,5% der Patienten konnte ein ARDS diagnostiziert werden mit einer tendenziell geringeren prozentualen Häufigkeit in der restriktiven Gruppe ($p=0,485$) (Abb. 23). Im Durchschnitt wurde es bei 7% aus der Gruppe 1 am 6.POD und bei 3,1% der Patienten aus der Gruppe 2 am 10.POD diagnostiziert.

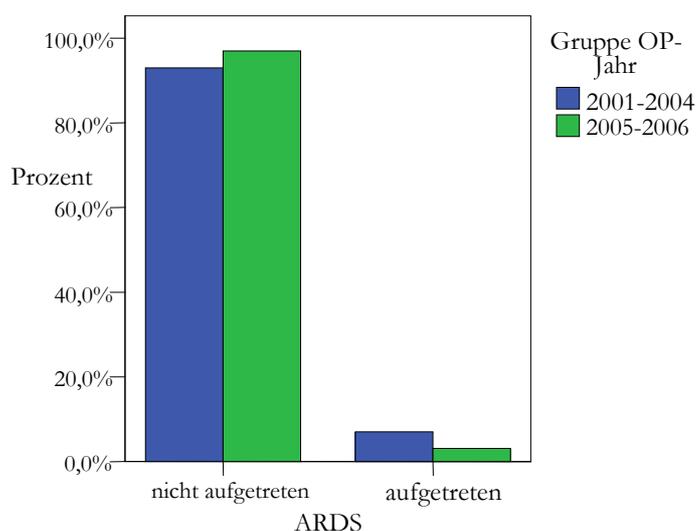


Abb. 23: Auftretenshäufigkeit der Komplikation ARDS in % im Gruppenvergleich ($p=0,485$), $n=7/2$

Aufgrund der geringen Fallzahl von ARDS-Patienten erfolgte kein Flüssigkeitsvergleich mit Nicht-ARDS-Patienten, da hier keine Unterschiede im Vergleich zu der Flüssigkeitsauswertung unter 4.3.2 und 4.4.1. zu erwarten waren.

Zusammenhang zwischen ARDS und intraoperativem Flüssigkeitsmanagement

Der intraoperative Vergleich der **Gesamtflüssigkeitsmenge**, bei der Untergruppe ARDS zeigte deutliche Unterschiede im Zusammenhang mit dem Auftreten eines ARDS und der infundierten Flüssigkeitsmenge. Die Patienten, die an einem ARDS erkrankten, erhielten im Mittelwertvergleich in der liberalen Gruppe mit 18,5 ml/kg KG/h tendenziell mehr Flüssigkeit als die restriktiv behandelte Gruppe mit 11,3 ml/kg KG/h ($p=0,112$). Bei den **Kolloiden** erhielten die Patienten mit ARDS aus der Gruppe 1 ($p=0,065$) mehr Kolloide als die Patienten der Gruppe 2 (2,4 ml/kg KG/h vs. 0,9 ml/kg KG/h). Die Auswertung der intraoperativen Gabe an **Kristalloiden** im Gruppenvergleich entsprach der Auswertung der Gesamtflüssigkeitsmenge. Die Patienten mit ARDS bekamen in Gruppe 1 mit 16,1 ml/kg KG/h tendenziell mehr Flüssigkeit infundiert als die Patienten der Gruppe 2 mit 10,3 ml/kg KG/h ($p=0,143$).

Zusammenhang zwischen ARDS und postoperativem Flüssigkeitsmanagement

Die postoperativen **Gesamtflüssigkeitsmengen**, die ARDS-Patienten erhielten, zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 2. Die durchschnittliche Gesamtflüssigkeitsmenge über die o.g. postoperativen Tage ergab bei ARDS-Patienten in Gruppe 1 82,88 ml/kg KG und in Gruppe 2 80,61 ml/kg KG (Abb. 24).

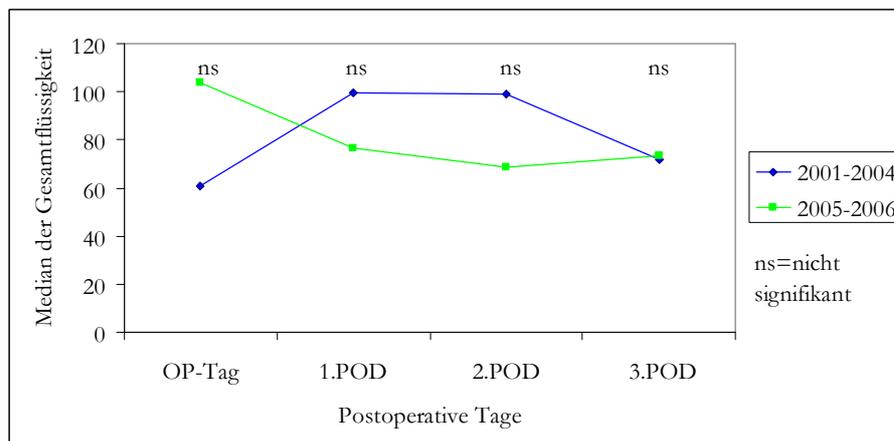


Abb. 24: Median der postoperativen Gesamtflüssigkeitsmenge in ml/kg KG vom OP-Tag bis zum 3.POD bei Patienten mit ARDS auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Die Auswertung der **Gesamtflüssigkeit minus Kolloide** in ml/kg KG in Bezug auf die Komplikation ARDS erbrachte aufgrund der nur geringen Kolloidgaben ähnliche Tendenzen wie die Auswertung der Gesamtflüssigkeitsmenge und wird daher nicht weiter erläutert.

Hinsichtlich der **Kolloid**gabe wurde ein Durchschnittswert von 10,25 ml/kg KG in der liberalen Gruppe und 11,75 ml/kg KG in der restriktiven Gruppe für die ersten 3 postoperativen Tage bei Patienten mit ARDS ermittelt (Abb. 25). Es ergab sich im Einzeltagevergleich kein Gruppenunterschied in der Kolloidgabe.

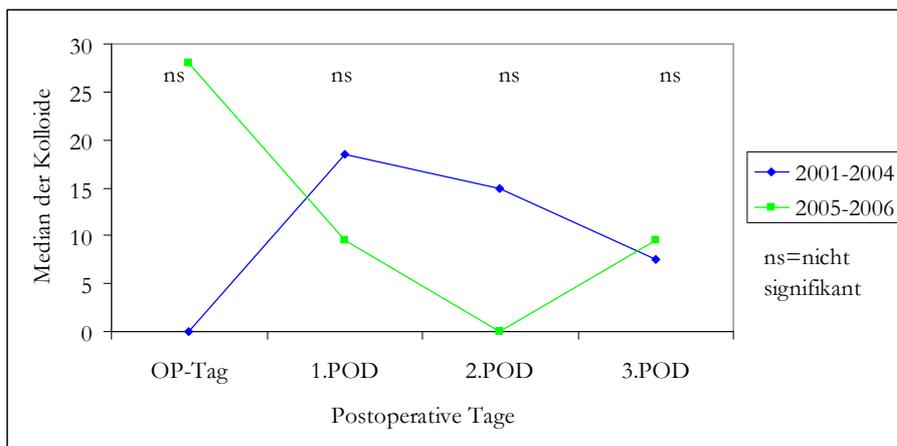


Abb. 25: Median der postoperativen Kolloidgabe in ml/kg KG vom OP-Tag bis zum 3.POD bei Patienten mit ARDS auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Betrachtete man im Gruppenvergleich der Patienten mit ARDS die Menge an **Kristalloiden**, fiel in Augenschein, dass die restriktive Gruppe mit Ausnahme des OP-Tages tendenziell, und am 2.POD signifikant, weniger Flüssigkeit erhielt. Die durchschnittliche Menge über die ersten 3 postoperativen Tage ergab eine Zufuhr von 56,63 ml/kg KG in der Gruppe 1 und 37 ml/kg KG in der Gruppe 2 (Abb. 26).

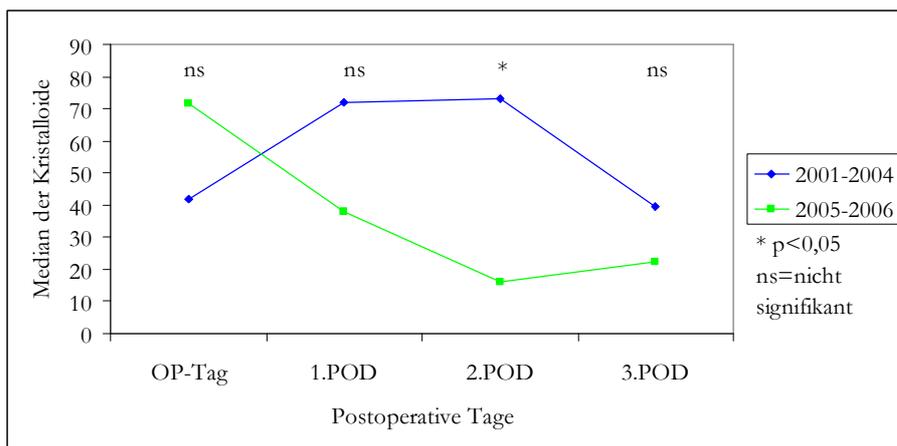


Abb. 26: Median der postoperativen Kristalloidgabe in ml/kg KG vom OP-Tag bis 3.POD bei Patienten mit ARDS auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Die anschließenden Tabellen (Tab. 18 und 19) zeigen einen Gesamtüberblick der Flüssigkeitsmengen in beiden Gruppen bei Patienten mit und ohne die Komplikation ARDS.

Komplikationen	Gesamtflüssigkeit in ml/kg KG	Gesamtflüssigkeit-Kolloide in ml/kg KG	Kolloide in ml/kg KG	Kristalloide in ml/kg KG
ARDS ja	82,88	70,25	10,25	56,63
ARDS nein	70,38	66,00	4,50	50,75

Tab. 18: Median der Flüssigkeitsmengen im Durchschnitt über 4 d in der liberalen Gruppe

Komplikationen	Gesamtflüssigkeit in ml/kg KG	Gesamtflüssigkeit-Kolloide in ml/kg KG	Kolloide in ml/kg KG	Kristalloide in ml/kg KG
ARDS ja	80,61	70,32	11,75	37,00
ARDS nein	60,65	57,50	2,00	31,00

Tab. 19: Median der Flüssigkeitsmengen im Durchschnitt über 4 d in der restriktiven Gruppe

Zusammenhang zwischen ARDS und dem Extubationszeitpunkt im Gruppenvergleich

Alle Patienten, die an einem ARDS erkrankten wurden, nicht direkt postoperativ extubiert, sondern zunächst weiterbeatmet. Ferner ergab sich bei den ARDS-Patienten im Gruppenvergleich kein Zusammenhang mit einer Extubation innerhalb von 24 Stunden ($p=1,0$). In Gruppe 1 fanden sich 57,1% der ARDS-Patienten und in der Gruppe 2 50% der ARDS-Patienten, die innerhalb von 24 Stunden extubiert wurden.

Fazit: Die Komplikation ARDS trat tendenziell in der restriktiv geführten Gruppe seltener auf. Postoperativ erhielten die ARDS-Patienten der restriktiven Gruppe bis auf die postoperative Kolloidgabe tendenziell weniger Flüssigkeit infundiert als die ARDS-Patienten der liberalen Gruppe.

4.7.1.2. Pneumonie

Eine postoperativ aufgetretene Pneumonie, ob auf **Intensiv- oder Normalstation** fand sich bei 23% des Teilkollektivs 1 und bei 13,8% des Teilkollektivs 2 ($p=0,146$). Das postoperative Auftreten einer Pneumonie zeigte sich gehäuft am 11.POD (Gruppe 1) bzw. am 14.POD (Gruppe 2) und variierte damit im Gruppenvergleich nicht statistisch signifikant. Als frühe postoperative Komplikation ließ sich eine Pneumonie auf der Intensivstation tendenziell ($p=0,206$) bei mehr Patienten der Gruppe 1 (18% vs. 10,8%) (Abb. 27) feststellen. Die durchschnittliche Erkrankungshäufigkeit einer Intensivpneumonie lag bei insgesamt 15,5%. Im Vergleich der Intensivstation mit der Normalstation ließ sich feststellen, dass eine Pneumonie eindeutig eine häufigere frühe postoperative Komplikation darstellt. Bei insgesamt 4,2% der

Patienten (Gruppe 1 5%, Gruppe 2 3,1%) fand sich eine Pneumonie auf der Normalstation ($p=0,705$).

Bei der Pneumonie konnte nicht nur der unterschiedliche Erkrankungsort (Intensiv- oder Normalstation), sondern auch die Art der Pneumonie im Sinne einer **Broncho- oder Aspirationspneumonie** analysiert werden. Betrachtete man diesen Gesichtspunkt im Vergleich der beiden Gruppen, ließ sich eine deutliche Tendenz mit einem p -Wert von 0,064 bei Betrachtung der Bronchopneumonie demonstrieren. Eine Bronchopneumonie fand sich bei insgesamt 20% der liberalen Gruppe (Intensiv und Normalstation) im Vergleich zu 9,2% der restriktiven Gruppe. Zudem fand sich mit einer Häufigkeitsverteilung von 16% in Gruppe 1 zu 7,7% in der Gruppe 2 eine Bronchopneumonie auf der Intensivstation prozentual gesehen auch häufiger in der liberalen Gruppe ($p=0,118$). Eine Aspirationspneumonie zeigte im Gruppenvergleich keinen Unterschied, sowohl als Intensivkomplikation ($p=0,647$) als auch auf der Normalstation auftretend ($p=0,681$).

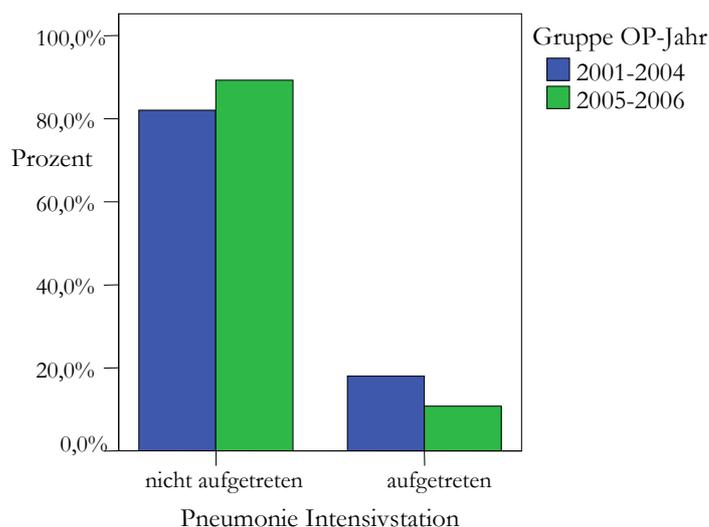


Abb. 27: Auftretenshäufigkeit der Komplikation Pneumonie auf der Intensivstation in % im Gruppenvergleich ($p=0,206$), $n=18/7$

Zusammenhang zwischen Pneumonie und intraoperativem Flüssigkeitsmanagement

Im Gruppenvergleich der intraoperativen infundierten **Gesamtflüssigkeitsmenge** pro Stunde ($p=0,216$; 20,6 ml/kg KG/h vs. 16,7 ml/kg KG/h) zeigte sich, dass die Patienten der liberalen Gruppe mit postoperativer Pneumonie tendenziell mehr Flüssigkeit erhielten als die Patienten mit Pneumonie der restriktiven Gruppe, welches auch als Zeichen des geringeren Auftretens von Pneumonien in der restriktiven Gruppe angesehen werden kann.

Die intraoperative **Kolloid**gabe bei Patienten mit späterer Pneumonie auf der Intensivstation ließ im Gruppenvergleich ($p=0,729$ in ml/kg KG/h) keinen Behandlungsunterschied erkennen.

Patienten mit Pneumonie der liberalen Gruppe erhielten mit 17,5 ml/kg KG/h mehr **Kristalloide** infundiert im Vergleich zu Patienten der restriktiven Gruppe mit 13,8 ml/kg KG/h ($p=0,127$).

Zusammenhang zwischen Pneumonie und postoperativem Flüssigkeitsmanagement

Bei den Patienten, die eine Pneumonie auf der Intensivstation entwickelten, 18% in Gruppe 1 vs. 10,8% in Gruppe 2, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zufuhr der Gesamtflüssigkeitsmenge zwischen beiden Gruppen über die ersten 3 postoperativen Tage, wobei die restriktive Gruppe am OP-Tag mit 94 ml/kg KG (Gruppe 1 mit 73 ml/kg KG) und am 3.POD mit 73 ml/kg KG (Gruppe 1 66 ml/kg KG) mehr Flüssigkeit als die liberale Gruppe erhielt (Abb. 28). Die durchschnittliche Menge über die o.g. 4 d ergab in der restriktiven Gruppe eine Gesamtflüssigkeitsmenge von 80,38 ml/kg KG im Vergleich zu einer Gesamtflüssigkeitsmenge von 79,75 ml/kg KG in der liberalen Gruppe. Dieses Mehr an Flüssigkeit in der restriktiven Gruppe, konnte nicht mit den vermehrten Entlassungen in der restriktiven Gruppe begründet werden, da die 7 Pneumoniepatienten der restriktiven Gruppe bis zum 3.POD in die Durchschnittsberechnung eingingen. Vergleich man diese Gesamtflüssigkeitsmengen der Patienten mit Pneumonie mit der durchschnittlichen Gesamtflüssigkeitsmenge des jeweiligen Kollektivs ohne Berücksichtigung der Komplikation, war auffällig, dass die Patienten mit Pneumonie in beiden Gruppen mehr Flüssigkeit bekamen.

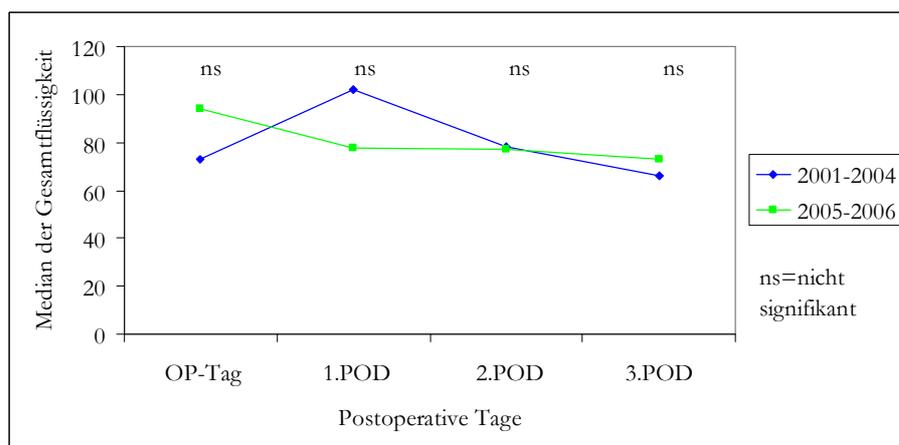


Abb. 28: Postoperative Gesamtflüssigkeit in ml/kg KG der Patienten mit Pneumonie vom OP-Tag bis 3.POD auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Die Patienten mit Pneumonie der Gruppe 1 erhielten im Durchschnitt über die postoperativen Tage 79,75 ml/kg KG im Vergleich zu 71,13 ml/kg KG aller Patienten der Gruppe 1. Die Patienten mit Pneumonie der Gruppe 2 erhielten 80,38 ml/kg KG im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv der Gruppe 2 mit 61,32 ml/kg KG.

Da nur wenig an Kolloiden gegeben wurde, ergab die Auswertung der **Gesamtflüssigkeit minus Kolloide** in ml/kg KG bei den Patienten ähnliche Tendenzen wie die Auswertung der Gesamtflüssigkeitsmenge und soll daher nicht ausführlich erläutert werden.

Die Auswertung der **Kolloide** bei den Patienten mit Pneumonie ergab im Verlauf größere Mengen an Kolloiden in der restriktiven Gruppe mit im Durchschnitt 9,5 ml/kg KG im Vergleich zu 5,5 ml/kg KG in der liberalen Gruppe. Über die betrachteten Tage gesehen ergab sich bis auf den OP-Tag ($p=0,034$) kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen (Abb. 29).

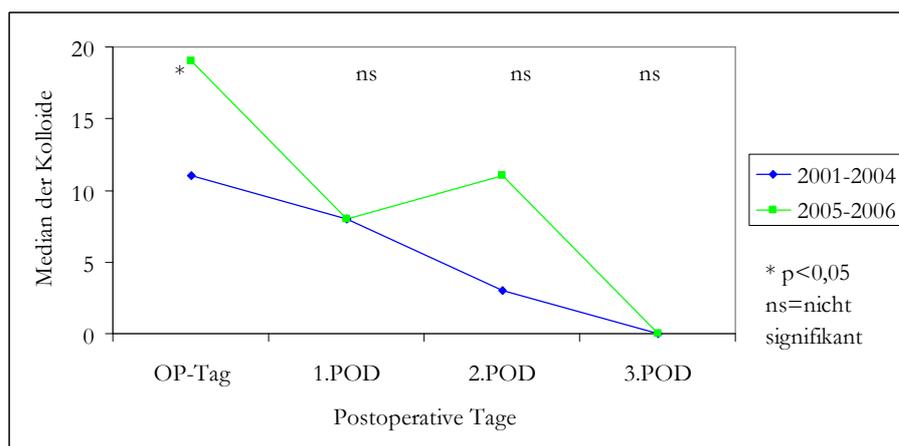


Abb. 29: Median der postoperativen Kolloidgabe in ml/kg KG bei Patienten mit Pneumonie vom OP-Tag bis zum 3.POD auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Die Einzelbetrachtung der **Kristalloide** zeigte bei Patienten mit Pneumonie tendenzielle und am 3.POD einen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,034$) mit der Feststellung, dass in der liberalen Gruppe bei tendenziell mehr Pneumoniepatienten auch mehr Kristalloide infundiert wurden (Abb. 30). Die Durchschnittswerte über die betrachteten Tage zeigten eine deutlich restriktive Gabe in der Gruppe 2 mit 41,5 ml/kg KG im Vergleich zu 57,75 ml/kg KG in Gruppe 1. Der Gruppenvergleich verdeutlichte, dass weniger an Flüssigkeit zu weniger Pneumonien führte.

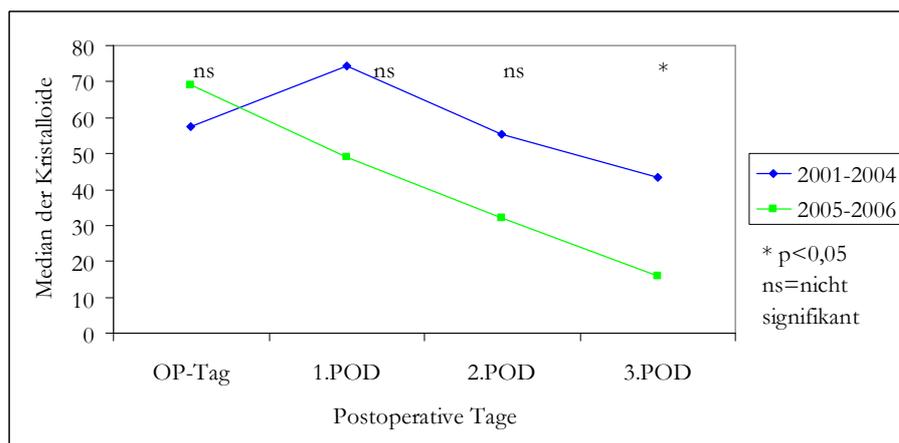


Abb. 30: Median der postoperativen Kristalloidgabe Patienten mit Pneumonie vom OP-Tag bis 3.POD auf der Intensivstation im Gruppenvergleich

Die anschließenden Tabellen (Tab. 20 und 21) zeigen einen Gesamtüberblick der Flüssigkeitsmengen in beiden Gruppen bei Patienten mit und ohne die Komplikation Pneumonie.

Komplikationen	Gesamtflüssigkeit in ml/kg KG	Gesamtflüssigkeit-Kolloide in ml/kg KG	Kolloide in ml/kg KG	Kristalloide in ml/kg KG
Pneumonie ja (n=18)	79,75	72,38	5,50	57,75
Pneumonie nein	70,38	65,25	4,38	51,25

Tab. 20: Median der Flüssigkeitsmenge im Durchschnitt über 4 d in der liberalen Gruppe

Komplikationen	Gesamtflüssigkeit in ml/kg KG	Gesamtflüssigkeit-Kolloide in ml/kg KG	Kolloide in ml/kg KG	Kristalloide in ml/kg KG
Pneumonie ja (n=7)	80,38	71,26	9,50	41,50
Pneumonie nein	59,13	56,38	1,75	30,25

Tab. 21: Median der Flüssigkeitsmengen im Durchschnitt über 4 d in der restriktiven Gruppe

Zusammenhang zwischen Pneumonie und dem Extubationszeitpunkt im Gruppenvergleich

Die Auswertung der Pneumoniepatienten ergab im Gruppenvergleich, dass 88,9% aus der Gruppe 1 und 57,1% aus der Gruppe 2 zunächst direkt postoperativ weiter beatmet wurden ($p=0,113$). Eine Extubation innerhalb von 24 Stunden (Gruppe 1 55,6% und Gruppe 2 42,9%) oder nach 24 Stunden ließ zwischen beiden Gruppen im Vergleich der Pneumoniepatienten keinen Unterschied erkennen ($p=0,673$).

Fazit: Ein bereits intraoperativ begonnenes und postoperativ fortgeführtes restriktives Flüssigkeitsmanagement (v.a. bei der Kristalloidgabe) führte zu einer tendenziell geringeren Auftretenshäufigkeit einer Pneumonie auf der Intensivstation. Allerdings erhielten bei den

Pneumoniepatienten postoperativ die Patienten der restriktiven Gruppe tendenziell mehr Kolloide als die Patienten der liberalen Gruppe. Hinsichtlich des Auftretens einer Pneumonie und dem Extubationszeitpunkt ließ sich zwischen den beiden Flüssigkeitsgruppen kein Unterschied eruieren.

4.7.2. Kardiale und renale Komplikationen

Sekundäre Zielp Parameter bei der Betrachtung der Komplikationen waren zum einen kardiale als auch renale postoperative Komplikationen. Als kardiale Komplikationen traten eine **Arrhythmie** bei insgesamt 26,1% der Patienten ($p=0,141$) und eine **Ateminsuffizienz** bei 44,8% der Patienten ($p=0,712$) ohne signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich auf.

Eine postoperativ aufgetretene **Niereninsuffizienz** (gesamt 7,6%, Gruppe 1 7%, Gruppe 2 6,2%) zeigte keinen Unterschied hinsichtlich des Flüssigkeitsmanagements im Gruppenvergleich ($p=1,000$). Die Kreatininwerte, über die Einzeltage betrachtet, waren bei der Auswertung nicht normalverteilt. Die weitere Auswertung erfolgte daher anhand des verteilungsfreien Mann-Whitney-U-Testes. In der restriktiven Gruppe zeigten sich tendenziell schlechtere Kreatininwerte wie anhand der Abb. 31 dargestellt, wobei sich dies signifikant nur am 1.POD ($p=0,03$) festhalten ließ. Generell zeigte sich vom präoperativen Kreatininwert bis zum 5. postoperativen Tag eine Verbesserung der Kreatininwerte im Verlauf des betrachteten Zeitraumes.

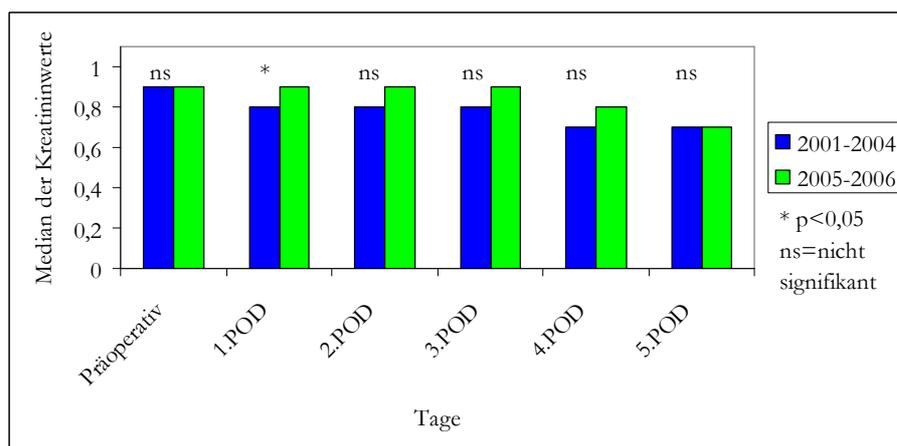


Abb. 31: Darstellung der Kreatininwerte (Median) im Verlauf im Gruppenvergleich

Bei der Auswertung der **Diuretikagabe** konnte zum einen unterschieden werden, ob Diuretika gegeben wurden oder nicht und zudem auch die Art und Weise wie sie verabreicht wurden d.h. oral oder intravenös. Richtete man sein Augenmerk zunächst darauf, ob die Patienten überhaupt Diuretika erhielten oder nicht, stellte man einen signifikanten Gruppenunterschied fest. 61,5%

der restriktiv behandelten Gruppe erhielten Diuretika im Vergleich zu 39% der liberalen Gruppe ($p=0,005$). In der Auswertung der Diuretikagabe mittels Perfusor, stellte man fest, dass bei der Mehrzahl der Patienten darauf verzichtet wurde. Lediglich 4% aus der Gruppe 1 und 15,4% aus der Gruppe 2 wurden mit einem intravenösem Diuretikum behandelt ($p=0,019$).

Im Gegensatz dazu, ergab die Auswertung der Diuretikagabe per os, einen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,028$) dem hingegen, dass die restriktive Gruppe mit 55,4% häufiger mit Diuretika per os behandelt wurde als ihre Vergleichsgruppe mit 38%.

Fazit: In der Betrachtung der postoperativen renalen und kardialen Komplikationen zeigten sich keine gruppenspezifischen Unterschiede. Die Patienten der Gruppe 2 wurden häufiger postoperativ (per os und intravenös) mit Diuretika behandelt.

4.8. Postoperatives Überleben

Die Angabe des postoperativen Überlebens beschränkte sich in der Auswertung auf die Dauer der Intensivliegezeit. Bezüglich der prozentualen Krankenhausletalität zeigte sich mit 15% der Patienten der Gruppe 1 und 13,8% der Patienten der Gruppe 2 kein signifikanter Unterschied ($p=0,837$). Der Median der Überlebenszeit auf der Intensivstation in der Überlebenszeitanalyse betrug in der Gruppe 1 32 Tage und in der Gruppe 2 43 Tage ($p=0,9$) (Abb. 32). Die häufigsten Todesursachen fasst Tab. 22 zusammen.

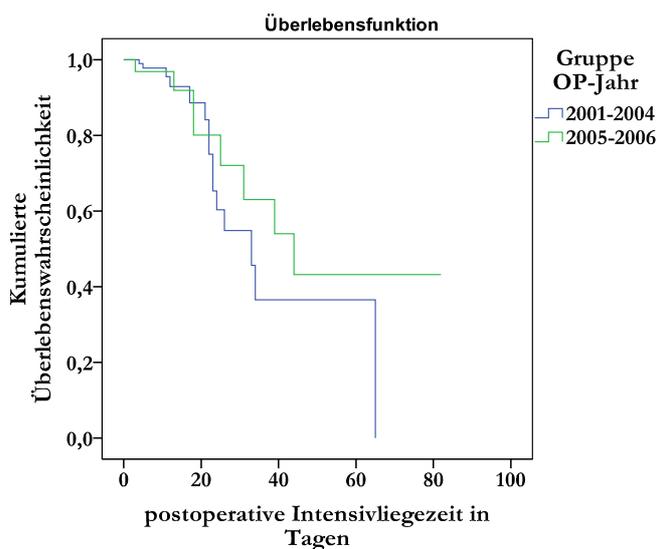


Abb. 32 : Überlebenszeitanalyse im Gruppenvergleich

	Nicht verstorben	HerzKreislaufversagen	Thrombose/Lungenembolie	Multiorganversagen
	N (%)	N(%)	N(%)	N(%)
Gruppe 1	85 (85)	7 (7)	2 (2)	6 (6)
Gruppe 2	56 (86,2)	2 (3,1)	2 (3,1)	5 (7,7)

Tab. 22: Todesursachen im Gruppenvergleich ($p=0,688$)

Fazit: Bezüglich der Sterblichkeit ergab sich kein Gruppenunterschied.

5. Diskussion

5.1. Epidemiologische Untersuchungen der Gruppen

5.1.1. Geschlecht und Alter

Im Vergleich zu den Literaturangaben [20,123] ist auch in dieser Studie die Inzidenzrate beim Ösophaguskarzinom für Männer (77,6%) im Vergleich zu Frauen (22,4%) erhöht.

Das Patientenalter lag in der hiesigen Betrachtung ähnlich wie in der Literatur angegeben [92,99] im Durchschnitt bei 62,88 Jahren in Gruppe 1 und 61,08 Jahren in Gruppe 2. Häufigkeitsgipfel in beiden Gruppen fanden sich in dem Altersbereich 60-69 Jahren sowie zusätzlich in Gruppe 2 im Bereich von 50-59 Jahren. Die Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters in beiden Gruppen könnten sich aufgrund der besseren Aufklärung und Diagnostik der Patienten erklären, da die Patienten in den letzten Jahren früher zum Staging kamen und damit pathologische Befunde früher diagnostiziert werden konnten. Bezüglich des Alters und des Auftretens von Komplikationen muss davon ausgegangen werden, dass Ältere mehr präoperative Risikofaktoren aufweisen und somit prädisponiert sind, mehr postoperative kardiale und pulmonale Komplikationen zu entwickeln [78,109,129].

5.1.2. Vorerkrankungen und präoperative Vorbereitung

Einige Autoren versuchen postoperative Komplikationen und Mortalität basierend auf präoperativen und operativen Faktoren vorherzusagen [9,48].

Lungenfunktionsstörungen und insbesondere eine COPD aufgrund der erniedrigten kardiopulmonalen Reserve gelten als signifikant gesicherte präoperative Risikofaktoren für respiratorische Probleme [9,33,70]. In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose einer COPD mit 22% in Gruppe 1 und 20% in Gruppe 2 annähernd gleich oft angegeben und konnte hierbei nicht als Faktor ausgemacht werden, der für die größere Anzahl an respiratorischen Problemen in der Gruppe 1 verantwortlich war. In der aktuellen Literatur bleibt die genaue Beziehung von FEV₁% nach Ösophagektomie bei Patienten mit COPD infrage der Inzidenz zu einem Typ von postoperativen Komplikationen unklar [70]. Assoziationen finden sich in der Literatur mit verlängerter Beatmung und verlängertem Intensivaufenthalt insbesondere bei Patienten mit einer FEV₁<65% [9] bzw. FEV₁<50% [70]. Aus den hier vorliegenden Daten konnte der Zusammenhang einer verlängerten Beatmung bei Patienten mit COPD nicht bestätigt werden. Ferner wurde in der hiesigen Studie keine postoperative Bestimmung von FEV₁ durchgeführt,

welche die bessere Beurteilbarkeit einer pulmonalen Verschlechterung postoperativ erlauben würde.

In der Studie von *Ferguson et al.* [49] konnten neben den Spirometriewerten auch das Alter und der Allgemeinzustand als präoperative Faktoren mit einem erhöhten postoperativen Risiko identifiziert werden. Bezüglich des Allgemeinzustand konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen in Relation mit der ASA-Klassifikation gefunden werden.

Weitere gesicherte präoperative Risikofaktoren, die prädisponieren für pulmonale Komplikationen, sind neben Alter und Allgemeinzustand auch ein BMI <20, ein Diabetes, eine Raucheranamnese, eine abnormale Röntgen-Thorax-Aufnahme, eine Leberzirrhose und ein erniedrigtes Serumalbumin [49,50,87,131]. Bzgl. der Raucheranamnese zeigte sich aus den vorliegenden Daten ein Zusammenhang einer liberalen Flüssigkeitsgabe bei Rauchern mit einer verlängerten Beatmungszeit. Dies würde für ein restriktives Flüssigkeitsmanagement insbesondere bei Rauchern sprechen, um die Beatmungszeit zu reduzieren. Bei den übrigen genannten präoperativen Risikofaktoren wurde in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang mit den pulmonalen Komplikationen bzw. der Beatmungszeit untersucht.

Welchen Effekt eine präoperative Chemotherapie auf das Auftreten von pulmonalen Komplikationen hat, wurde in der vorliegenden Studie nicht geprüft und konnte auch in bisherigen Untersuchungen nicht klar eruiert werden [9].

5.2. Tumorstadium und Staging/Grading

Als gesicherter präoperativer Risikofaktor für pulmonale Komplikationen gilt zudem das Stadium der Erkrankung [49,61,87,131]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose eines Tumors in der Gruppe 2 zu einem früheren Zeitpunkt gestellt und die Patienten damit in einem früheren Stadium der Erkrankung operiert als die Patienten der Gruppe 1. Dadurch bedingt erklärt sich auch das im Ergebnisteil fortgeschrittenere UICC-Stadium der Gruppe 1.

Ferner wird als prognostischer Faktor in einigen Studien, die Tumorumlage diskutiert [2,49,50,87], aber auch von anderen wieder bestritten [3,63]. Aus den hier vorliegenden Daten konnte im Gruppenvergleich kein Unterschied bzgl. der Tumorumlage festgestellt werden und damit nicht als prognostischer Faktor ausgemacht werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich festhalten, dass von o.g. Risikofaktoren bis auf das Stadium der Erkrankung sich die beiden vergleichenden Gruppen nicht unterscheiden. Möglicherweise haben die Patienten des Teilkollektivs 1 bzgl. dieses Sachverhaltes eine schlechtere präoperative Prognose, welche eventuell einen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate genommen hat.

5.3. Intraoperative Daten

5.3.1. OP-Dauer, Zugangswege und operative Daten

Neben der Veränderung des Flüssigkeitskonzeptes sind auch andere Faktoren wie die operative Technik und die ELV-Zeit als abhängige Faktoren für eine Verbesserung der operationsbedingten Mortalität der Patienten mitverantwortlich [80]. Im Vergleich der Operationsmethoden (transthorakaler vs. transhiataler Zugang) konnten in der Studie von *Goldminc et al.* [57] und in der Studie von *Chu et al.* [36] keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pulmonalen Komplikationen, der Gesamtkomplikationsrate, der Morbidität und Mortalität festgestellt werden. Dagegen beschreiben *Ferguson et al.* [49] eine höhere pulmonale Komplikationsrate nach einer Kombination aus Thorakotomie und Laparotomie im Vergleich zu einem transhiatalen Zugangsweg. Auch *Hulscher et al.* [68] zeigten in ihren Studien, dass die transhiatale Ösophagusresektion mit signifikant weniger pulmonalen Komplikationen, weniger Wundinfektionen und weniger Chylusleckagen verbunden ist, aber dafür eine höhere Rate an kardialen Komplikationen, Stimmbandlähmungen und Anastomoseninsuffizienzen im Vergleich zur transthorakalen Ösophagusresektion aufweist. Zudem konnten sie festhalten, dass der transhiatale Zugangsweg sowohl mit einer kürzeren Intensivliegezeit als auch einer kürzeren Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer und einer geringen Mortalitätsrate verbunden ist. Was die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensraten anging, unterschieden sich der transhiatale und transthorakale Zugangsweg nicht signifikant.

In der vorliegenden Arbeit fand sich in beiden Gruppen sehr viel häufiger der transthorakale Zugangsweg sowohl als Drei- (abdomino-thorako-zervikal) als auch als Zweihöhleneingriff (abdomino-thorakal). Die Auswertung der intra- und postoperativen Komplikationen in Zusammenhang mit dem operativen Zugangsweg ergab zwischen beiden Untersuchungsgruppen keinen Unterschied.

Seit längerer Zeit wird eine Assoziation pulmonaler Komplikationen mit dem Blutverlust und der Operationszeit vermutet [87]. Diese Aussage konnte anhand der vorliegenden Daten im Gruppenvergleich bestätigt werden. Es zeigte sich, dass sowohl ein geringerer Blutverlust als

auch eine kürzere OP-Zeit in der restriktiven Gruppe mit tendenziell weniger postoperativen, insbesondere pulmonalen, Komplikationen assoziiert war. Nach einer OP scheint eine erniedrigte Lungenfunktion obligat zu sein und kann aus diesem Grund prädisponieren für die Entwicklung von Atelektasen und Pneumonien. Das Ausmaß der Lungenfunktionserniedrigung beläuft sich auf etwa 30-50% [65]. Im Vergleich dazu gering ist die Lungenfunktionserniedrigung mit etwa 5-7% 8 Stunden nach der Gabe einer großen Flüssigkeitsmenge [65]. Die pulmonal entstehende Dysfunktion kann in der hiesigen Studie lediglich am Vorhandensein von postoperativ aufgetretenen pulmonalen Komplikationen festgehalten werden und nicht im Vergleich der prä- und postoperativen FEV₁-Werte.

Die OP-Zeit stellt zudem einen Marker für die mögliche spätere Entwicklung eines ARDS dar [129]. Ebenso ist die ELV-Dauer bekanntermaßen assoziiert mit einem Mikrobartrauma der ventilierten Lunge [6,44,129] sowie Organ-Reperusionsverletzungen der kollabierten Lunge [33] d.h. eine verlängerte ELV-Dauer erhöht das Risiko eines ARDS [129], die Reintubationspflichtigkeit nach der OP [33], das Risiko für Atelektasenbildung und prädisponiert für allgemeine respiratorische Probleme [87]. Aber nicht die ELV-Zeit alleine, sondern in Kombination mit der lateralen Lagerung ist für die Umverteilung des kardialen „Output“ und der Lungenventilation verantwortlich. So erhält die belüftete Lunge das ganze kardiale „Output“ und durch das Übermaß der Perfusion in der belüfteten Lunge, kombiniert mit Erhöhung des hydrostatischen Druckes kann es zur Schädigung des Lungenkapillarbettes kommen [138] und in der postoperativen Phase die Ausbildung eines klinisch relevanten Lungenödems begünstigen [7,34]. Dies scheint in Verbindung zu stehen mit der Sezernierung von inflammatorischen Mediatorsubstanzen, die im Rahmen der funktionellen Ausschaltung einer Lunge und der Re-Expansion der ausgeschalteten Lunge bei Wiedereinsetzen der Zwei-Lungenventilation entstehen [35,94] und damit auch eine Ischämie-Reperusions-Verletzung begründen könnten [138].

Der Zusammenhang der ELV-Dauer und der Ausbildung von respiratorischen Komplikationen zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Bei annähernd gleichen Zugangswegen lag eine längere thorakale OP-Dauer (167,6 min vs. 128,95 min) und dadurch bedingt eine längere ELV-Dauer in der liberalen Gruppe vor (122,28 min vs. 90,27 min) und prädisponierte damit für die Entstehung von pulmonalen Komplikationen. Die Aussage muss jedoch kritisch betrachtet werden, da das Ergebnis im Vergleich von Gruppen mit unterschiedlicher Flüssigkeitsmenge ausgewertet wurde und nicht die OP-Dauer als separate Auswirkung auf die pulmonale Funktion

betrachtet wurde. Daher ist keine genaue Aussage darüber möglich, in welchem Ausmaß die Lungenfunktion durch die Flüssigkeitsgabe oder durch die OP-Dauer beeinträchtigt wurde.

Präoperativ wurde zur postoperativen Schmerztherapie ein PDK bei der Mehrzahl der Patienten gelegt. In der hiesigen Studie erhielten etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten präoperativ einen Schmerzkatheter, wobei eine gering höhere Anzahl in der restriktiven Gruppe zu finden war (76,9% vs. 66%). Da postoperative Komplikationen und insbesondere respiratorische Probleme nach Ösophagektomie in der frühen Erholungsperiode entstehen [25], soll die Epi-/Periduralanalgesie für eine reduzierte Komplikationsrate, speziell bei der Reduktion der Inzidenz pulmonaler Komplikationen, einer geringeren Todesrate [80,88,133] und einer besseren postoperativen Prognose mitverantwortlich sein [25].

5.3.2. Intraoperative Flüssigkeit

Prinzipiell sollte die Flüssigkeitszufuhr dazu dienen, den Basisbedarf zu decken, vorbestehende Defizite sowie intra- und perioperative Verluste auszugleichen [58]. Daher ist eine Kombination aus Kristalloiden und Kolloiden am sinnvollsten. Kolloide eignen sich am besten für die Volumentherapie [17] und sind im Vergleich zu den Kristalloiden in den hier untersuchten Gruppen nur in geringen Mengen infundiert worden.

Das Flüssigkeitsmanagement spielt in der operativen und auch postoperativen Phase hinsichtlich der Prognose der Patienten eine entscheidende Rolle, da nichttherapierte Flüssigkeitsstörungen als auch eine schlechte Dokumentation der Flüssigkeitsbilanz in >20% der Fälle zu einer Erhöhung der postoperativen Morbidität und Letalität führen können [28].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Menge an Flüssigkeit, die gegeben wurde, auf das jeweilige Körpergewicht der Patienten umgerechnet, um eine vergleichende Darstellung zu ermöglichen. Grund hierfür ist die bekannte Abhängigkeit des Gesamtkörperwassers vom Geschlecht, Alter und Körperbau [84]. Daher ist es jedoch nicht möglich, die Mengenangaben dieser Studie im direkten Vergleich mit den Angaben der Literatur zu sehen, da dort die Angaben teilweise in ml erfolgen.

Insgesamt muss man festhalten, dass die Studien bzgl. der Flüssigkeitstherapie bei Ösophagus-Operationen im Gesamtüberblick eher rar sind, wobei die meisten Studien über Flüssigkeitstherapie bei Kolonkarzinompatienten bzw. mit gesunden Probanden veröffentlicht wurden. Eine entscheidende Rolle nimmt daher die publizierte Studie von *Kita et al.* [80] ein, die speziell die Flüssigkeitstherapie bei Ösophaguspatienten vergleicht. Dort wurde das

Flüssigkeitsmanagement während der Ösophagusresektion verändert. Durch intraoperativ weniger Flüssigkeitsgabe und frühzeitige Extubation am 1.POD konnten die postoperativen respiratorischen Komplikationen, die Tracheotomie- und Bronchoskopierate und die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes gesenkt werden. Auch in der Studie von *Wei et al* [137] bei Patienten mit Tumoren am gastroösophagealen Übergang konnte vom OP-Tag bis zum 2. postoperativen Tag eine Assoziation der Flüssigkeitsgabe und der postoperativen Morbidität sowie Mortalität festgestellt werden. Je positiver dort die Flüssigkeitsbilanz war, desto mehr kardiopulmonale Komplikationen konnten festgestellt werden. Ob allerdings eine restriktive Flüssigkeitsgabe oder lediglich eine diuretische Therapie eine sinnvolle Alternative zur Verbesserung der Prognose darstellt bleibt auch in dieser Studie ungewiss.

Die Flüssigkeitsmenge der restriktiven Gruppe in der hiesigen Studie ist im Mittel in etwa drei mal so hoch wie die restriktive Menge, die in der Studie von *Kita et al.* [80] angestrebt wurde. Sicherlich kann ein Grund hierfür das retrospektive Studiendesign in der vorliegenden Arbeit sein, da vor der Flüssigkeitsgabe nicht definiert war, welche Flüssigkeitsmenge restriktiv ist. Es wurde zunächst so wenig Flüssigkeit wie möglich infundiert. Abhängig vom klinischen Zustand wurde die weitere Flüssigkeitsgabe dann dem Erhaltungsbedarf angepasst. Die Flüssigkeitsmenge, die in der vorliegenden Arbeit als restriktiv bezeichnet wird, wurde schlussendlich erst bei Auswertung der Daten festgelegt. Betrachtet man die Flüssigkeitsmengen, die intraoperativ intravenös infundiert wurden, so erkannte man einen deutlichen signifikanten Unterschied im Behandlungskonzept der beiden Gruppen. Die liberale Gruppe erhielt im Mittel eine Gesamtflüssigkeitsmenge intraoperativ von 19,46 ml/kg KG/h und die restriktive Gruppe von 14,25 ml/kg KG/h. Die Auswertung der intraoperativen Kolloidgabe zeigte eine etwas geringere Gabe in der restriktiven Gruppe (2,1 ml/kg KG/h vs. 2,6 ml/kg KG/h), wobei ein Vergleich der Kolloidmenge aus einer anderen Studie zum Vergleich nicht herangezogen werden konnte. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Rolle der Kolloide auf die Morbidität der Patienten weiter umstritten bleibt [40,117,134]. Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich auch in der Auswertung der Kristalloidmenge mit 16,88 ml/kg KG/h in der liberalen Gruppe im Vergleich zu 12,13 ml/kg KG/h in der restriktiven Gruppe. Als intraoperative Flüssigkeitsmenge wird in der Studie von *Kita et al.* [80] eine restriktive Kristalloidgabe von 4-5 ml/kg KG/h bei einem ZVD von 5 mmHG angegeben. Hierdurch konnte ein signifikant geringerer intraoperativer Blutverlust, eine Reduzierung der postoperativen pulmonalen Komplikationen und eine frühzeitige Extubation mit Verkürzung der Krankenhausperiode erreicht werden. Auch bei thorakalen Eingriffen werden intraoperativ Flüssigkeitsmengen von weniger als 5-7,5 ml/kg/h an Kristalloiden eingesetzt und damit deutlich weniger als bei

abdominellen Operationen [113], was gerade die Ösophagusoperation als mindestens Zwei-Höhlen-Eingriff hinsichtlich der Orientierung an anderen Studien schwierig macht. Auch *Nisanevich et al.* [103] zeigten in einer randomisierten prospektiven Studie mit Patienten der ASA-Klassifikation I-III, dass bei großen abdominellen Operationen eine intraoperative Gabe von 4 ml/kg/h vs. 12 ml/kg/h nicht nur zu weniger intraoperativen Komplikationen, sondern auch zu weniger postoperativen Komplikationen mit verbesserter postoperativer Prognose und verkürztem Krankenhausaufenthalt führen kann [103]. Jedoch muss die restriktive Flüssigkeitsgabe auch kritisch betrachtet werden. So fallen im Studienvergleich nicht nur positive Ergebnisse in Zusammenhang mit einer restriktiven Flüssigkeitsgabe auf. Bei Patienten mit Kolon-Karzinom konnten in der Studie von *Campbell et al.* [30] (5-10 ml/kg/h vs. 10-15 ml/kg/h) und *Arkilic et al.* [5] (2,8 l vs. 5 l) durch restriktive Flüssigkeitsgabe eine reduzierte hämodynamische Stabilität, reduzierte Urinausscheidung und eine verminderte Gewebepfusion festgestellt werden. Auch in der vorliegenden Studie führt die restriktive Gabe von Flüssigkeit zu erhöhter Kreislaufinstabilität, was sich in höheren Katecholamindosen in der restriktiven Gruppe zeigt. Auch die Urinausscheidung ist am 1.POD in der restriktiven Gruppe geringer.

Bei anderen aortalen oder abdominellen Operationen wurden intraoperativ beispielsweise 4-6 l oder mehr gegeben [53,54], wie auch in der Studie von *Parving et al.* [106], wo beispielsweise eine Menge von >6 l an Kristalloiden innerhalb von 24 Stunden nach der Operation infundiert wurde. Allerdings wird in dieser Studie bei etwa 10% der Patienten auch die Flüssigkeitsmenge für ein respiratorisches Versagen als auch für eine erniedrigte Lungenfunktion verantwortlich gemacht. Insgesamt ist hier ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Studie schwierig, da die Angabe der Flüssigkeitsmenge in diesen Studien in ml erfolgte. Im Gegensatz dazu wird in einer Studie von *Holte et al.* [66] bei der laparoskopischen Cholezystektomie festgestellt, dass 40 ml/kg KG/1,5 h die pulmonale Funktion im Vergleich zu einer restriktiven Gabe von 15 ml/kg KG/1,5 h steigert.

Neben allen Ergebnissen aus Studien, welches die beste intraoperative Flüssigkeitsmenge ist, um spätere Komplikationen zu vermeiden, entscheiden auch die Auswirkungen der anästhetischen Pharmaka, die operative Lagerung, die Thermoregulation, die ventilatorische Unterstützung, die operative Manipulation, die Dauer der Operation, das Gewebetrauma und der Blutverlust mit, wie viel Flüssigkeit intraoperativ gegeben wird [113].

5.4. Postoperativer Intensivaufenthalt

5.4.1. Postoperative Flüssigkeitstherapie

In der Londoner Konsensuskonferenz zur „evidence based peri-operative medicine“ im Juni 2007, wurden zur Verbesserung der Morbidität von Patienten nach operativen Eingriffen festgelegt, dass sich für die Volumentherapie am besten zielgerichtete Algorithmen und flussoptimierte Monitoringverfahren eignen [55,136].

Im Gegensatz zur intraoperativen Flüssigkeitsgabe gestaltet sich die postoperative Flüssigkeitstherapie insgesamt problematischer. Das Problem der postoperativen Flüssigkeitsgabe stellt die ungenügende Evaluation dar. Einerseits haben eine Vielzahl von Studien die indizierte Notwendigkeit einer suffizienten Flüssigkeitsgabe postuliert, um nach einer OP eine organische Hypoperfusion und eine renale Insuffizienz zu vermeiden [26]. Andererseits wurden neue Flüssigkeitskonzepte, wie die Fast-Track-Chirurgie entwickelt, wo Patienten unmittelbar nach der Operation essen und frei trinken dürfen [13,77,141].

In der hiesigen Auswertung konnte bei den Flüssigkeitsmittelwerten der Gesamtflüssigkeitszufuhr festgestellt werden, dass das intraoperativ begonnene restriktive Flüssigkeitsmanagement tendenziell fortgesetzt wurde. Ein zusammengefasster Durchschnittswert der Gesamtflüssigkeitsmenge der betrachteten Tage (OP-Tag bis 3.POD) ergab für die liberale Gruppe eine Menge von 71,13 ml/kg KG und für die restriktiv behandelte Gruppe eine Menge von 61,32 ml/kg KG. Der hier tendenziell dargestellte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war im Auswertungsteil der Kristalloide signifikant ($p < 0,005$). Die durchschnittliche Menge über diese Tage ergab in der Gruppe 1 eine Kristalloidmenge von 52 ml/kg KG im Vergleich zu 31,23 ml/kg KG in der Gruppe 2. Die Kolloidgabe blieb ohne signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. Der deutliche Mengenunterschied zwischen der Gesamtflüssigkeit minus Kolloide und den Kristalloiden ist dadurch bedingt, dass der Gesamtflüssigkeit minus Kolloide auch Kurzinfusionen und Perfusoren zugerechnet wurden.

Der Vergleich mit der Literatur hinsichtlich der postoperativen Flüssigkeitsgabe ist aufgrund der unterschiedlichen Einheiten schwierig. *Brandstrup et al.* [24] verglichen in einer multizentrisch, randomisierten „assessor“ verblindeten Studie zwei Gruppen mit einer Flüssigkeitsgabe von >5 l und <3 l am OP-Tag. In einer Studie von *Basse et al.* [12] wurde am OP-Tag eine Gabe von 3,3 l als restriktiv und eine Gabe von 3,8 l am OP-Tag als Standardgabe bezeichnet. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von *Wiedemann et al.* [140] bei einer liberalen

Flüssigkeitsgabe eine positive Flüssigkeitsbilanz von 6992 ± 502 ml über 7 Tage im Vergleich zu einer negativen Flüssigkeitsbilanz von $-136 \text{ ml} \pm 491$ ml in der restriktiven Gruppe angegeben. In einer anderen Studie mit Kolonkarzinompatienten wurde die Flüssigkeitsgabe intraoperativ nicht kontrolliert, wodurch die Patienten der Standard- und der restriktiven Flüssigkeitsgruppe eine ähnliche Menge an Flüssigkeit erhielten [88]. Im postoperativen Verlauf erhielt dann die Standardgruppe ≥ 5 l Flüssigkeit (Kristalloide, NaCl und Glukose) im Vergleich zu ≤ 3 l in der restriktiven Gruppe. Vergleichbare postoperative Flüssigkeitsgaben (5,7 l vs. 3,1 l) wurden auch bei 253 Patienten mit kolorektalem Karzinom verabreicht [73]. In Zusammenschau der Studien macht eine restriktive Behandlung im Flüssigkeitsmanagement in der postoperativen Periode Sinn. Neben Gewichtszunahme, Ödemen, schlechter Wundheilung, gefährdeter pulmonaler Funktion und verzögerter Erholung der Darmfunktion als Ergebnis der liberalen Flüssigkeitsgabe ist auch eine erhöhte postoperative Morbidität und erhöhte Mortalitätsrate nach kolorektaler Operation mit der vermehrten Flüssigkeitsgabe vergesellschaftet [24,103]. Dennoch ist eine Flüssigkeitsgabe, auch wenn vieles für eine restriktive Gabe spricht, nicht per se schlecht. Denn eine erhöhte postoperative Flüssigkeitsgabe kann auch Ausdruck eines erhöhten Flüssigkeitsbedarfes des Patienten sein. Die im postoperativen Verlauf insbesondere bei Patienten mit ausgedehnten Eingriffen auftretende Schrankenstörung und der damit verbundene intravasale Flüssigkeitsverlust können auch eine vermehrte Volumengabe zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen nötig machen.

Wie in den o.g. Studien ersichtlich, werden restriktive und liberale Flüssigkeitsregime sehr unterschiedlich definiert. Da in der vorliegenden Arbeit die Menge an Flüssigkeit auf das jeweilige Körpergewicht der Patienten umgerechnet wurde (ml/kg KG), um eine vergleichende Darstellung zwischen den Patienten zu ermöglichen, ist ein Vergleich der Flüssigkeitsmengen mit o.g. Studien nur begrenzt möglich. Allerdings ist die Inzidenzrate für Komplikationen bei Patienten, die mit weniger Flüssigkeit behandelt werden, vergleichbar. Aus diesem Grund wird bei thorakalen Operationen und Ösophaguseingriffen eine restriktive Flüssigkeitsgabe von z.B. 2-3 l Flüssigkeit am OP-Tag [80,139] in Kombination mit einer frühen Extubation angestrebt. Zudem wird in der Literatur nicht für die intraoperative, sondern auch für die postoperative Flüssigkeitsgabe eine Veränderung des Volumenkonzeptes postuliert.

Zu diesem Augenblick ist die beste Behandlung für jeden Patienten eine individuell an klinische Parameter angepasste Flüssigkeitsgabe. Im Weiteren könnten Analysen im Sinne prospektiver Studien besser geeignet sein, die optimale Flüssigkeitstherapie und damit vielleicht eine genaue Menge der notwendigen Flüssigkeitsgabe herzuleiten.

5.4.2. Katecholamingabe auf der Intensivstation

Die Applikation von Katecholaminen ist eher ungünstig und sollte nur dann erfolgen, wenn eine Volumengabe nicht in der Lage ist, den Blutdruck zu stabilisieren. Ein Grund dafür ist, dass Katecholamine den nutritiven Blutfluss der Organe gefährden können [51,120]. Beim hypovolämischen Patienten kann die Verwendung von Vasopressoren und inotropen Medikamenten zudem gefährlich sein und das Risiko einer erhöhten Mortalitätsrate steigern [124]. In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass bis zum 2.POD regelmäßig in beiden Gruppen, zwar in unterschiedlicher Dosierung, Katecholamine verabreicht wurden. Hierbei erhielt die restriktive Gruppe aufgrund der geringeren Flüssigkeitsgabe die Inotropika zur Steigerung des Herzzeitvolumens in höherer Dosierung. Erst ab dem 3.POD wurde in beiden Gruppen vermehrt auf Katecholamine verzichtet. Damit konnte unabhängig der Gruppenzugehörigkeit eine Kreislaufstabilisierung nur mit der Gabe von Kolloiden nicht erreicht werden. In der vorliegenden Studie wird deutlich, dass es schwierig ist, ein Gleichgewicht zwischen Volumen- und Katecholamingabe zu finden, da weniger Flüssigkeitsgabe häufig eine vermehrte Gabe von Katecholaminen bedeutet. Im Vergleich mit der Literatur wird daher eine begleitende Katecholamintherapie in Kombination mit dem o.g. restriktiven Flüssigkeitsmanagement postuliert, um eine Reduzierung der Komplikationen des kardiopulmonalen Systems und eine bessere Gewebsheilung zu erreichen [12,24].

5.5. Postoperative Beatmung

5.5.1. Intubationsdauer

Eine elektive kontinuierliche Beatmung in der postoperativen Periode nach Ösophagusoperationen kann als schädlich angesehen werden und die Bildung eines ARDS und respiratorischer Probleme beschleunigen [33].

Die postoperative Beatmung ist mit einer Reihe von Faktoren assoziiert, die nachgewiesenermaßen die postoperative Prognose der Patienten verschlechtern. Zu diesen Faktoren gehören eine erhöhte Inzidenz für ARDS, $FEV_1/FVC < 50\%$ und ein verlängerter Intensivaufenthalt [33]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lungenfunktion durch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement bei Patienten mit ARDS signifikant verbesserte und sich damit die Beatmungszeit auf der Intensivstation und insgesamt auch die Krankenhausverweildauer verkürzte [140]. Ferner korreliert nachgewiesenermaßen das Alter mit einer verlängerten Beatmung [9].

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang der postoperativen Beatmungssituation mit dem Flüssigkeitsmanagement in dem Sinne festgestellt werden, dass die Patienten der liberalen Gruppe im Durchschnitt signifikant länger beatmet wurden und damit auch tendenziell vermehrt kardiopulmonale Komplikationen aufwiesen. Im Vergleich der medianen Beatmungszeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 39 Stunden in der liberalen Gruppe vs. 7 Stunden in der restriktiven Gruppe. Auch in der Studie von *Kita et al.* [80] konnte mit dem restriktiven Flüssigkeitsmanagement die Inzidenz für eine Langzeitbeatmung gesenkt werden.

Aus pathophysiologischer Sicht kann durch einen erhöhten intravaskulären hydrostatischen Druck und einen niedrigen KOD ein Lungenödem entstehen. Dies würde zu einer Verschlechterung des Gasaustausches beitragen, da es die Diffusion von Sauerstoff erheblich behindert und die Lungenfunktion reduziert. Dadurch kann sich die Beatmungszeit, der Intensivaufenthalt als auch die Mortalitätsrate erhöhen. Insbesondere die kolloidfreie exzessive Volumentherapie erhöht das Risiko eines Lungenödems. Daher ist anzunehmen, dass sich durch eine restriktive Flüssigkeitsgabe und einen aktiven Flüssigkeitsentzug mittels Diuretika die Lungenödemrate und als auch die Lungenfunktion verbessern können. Dadurch reduziert sich die Beatmungszeit und der Oxygenierungsindex verbessert sich wie in der Studie von *Mitchell et al.* [95] und *Wiedemann et al.* [140] gezeigt wurde.

Bei Patienten mit COPD erhöht sich das Risiko von postoperativen pulmonalen Komplikationen wie Pneumonie oder Atelektasen und ist zudem mit einer verlängerten postoperativen Beatmung assoziiert [9,70]. In der vorliegenden Studie konnte unter Einbeziehung aller Patienten kein allgemeiner Zusammenhang von COPD und Beatmungszeit festgestellt werden. Dagegen konnte unter Einbeziehung des Flüssigkeitsregimes eine längere Beatmungszeit im Vergleich der Mediane der Patienten mit COPD in der liberalen Gruppe im Vergleich zur restriktiven Gruppe dargestellt werden. Insgesamt kürzer beatmet wurden die Patienten ohne COPD in beiden Gruppen, wobei auch hier eine kürzere Beatmungszeit in der restriktiven Gruppe vorlag.

In Anbetracht dieses Ergebnisses kann die Beatmungssituation der Patienten, wie in der hiesigen Studie gezeigt, durch eine restriktive Flüssigkeitstherapie verbessert werden und damit die in der heutigen Zeit so wichtigen Krankenhauskosten minimieren.

5.5.2. Extubationszeitpunkt

In der Literatur existieren kein standardisiertes Management und keine genaue Angabe für den exakten postoperativen Extubationszeitpunkt. Es wird in den veröffentlichten Studien und Lehrbüchern eine unmittelbare Extubation angestrebt, wobei die Patienten hierfür mit einer kontinuierlichen thorakalen Epiduralanalgesie versorgt sein sollten. Beides in Kombination ist nachgewiesenermaßen in der Studie von *Chandrashekar et al. [33]* und *Terai et al. [130]* assoziiert mit einer niedrigeren Morbidität und Mortalität. Etwa 80% der Patienten können bei bestehenden kardiopulmonalen Reserven und keinen operativen Risiken routinemäßig noch im Aufwachraum nach der Operation extubiert werden [139]. Voraussetzungen wie eine spontane Atmung mit einer Sauerstoffsättigung $>90\%$, einem $\text{FiO}_2 \leq 0,4$, ein erweckbarer und orientierter Patient, eine Rückkehr der Schutzreflexe und eine stabile Hämodynamik sollten vor der geplanten Extubation erfüllt sein [25]. Aus den vorliegenden Daten der Arbeit gehen ähnliche Zahlen im Vergleich der Gruppen hervor. Fast die Hälfte der Patienten der restriktiven Gruppe (46,2%) wurde bereits im Aufwachraum extubiert, während nur 9% der liberalen Gruppe in den Jahren 2001-2004 im Aufwachraum extubiert wurden. Wird als Extubationszeitpunkt die 24 Stunden-Grenze verwendet, so korrelierte dies im vorliegenden Patientengut mit dem Auftreten von pulmonalen Komplikationen in beiden Gruppen. Ein Zusammenhang mit der direkten Extubation in Bezug zu den pulmonalen Komplikationen konnte nicht gezeigt werden.

Ferner zeigten die Zusammenhänge der 24 Stunden Extubation mit der Beatmung und der Intensivliegezeit eine hohe Korrelation in Gruppe 2. Hier erkannte man, dass Patienten, die innerhalb von 24 Stunden extubiert wurden, die Intensivstation frühzeitig verlassen konnten. Eine frühe Extubation ist daher mit verkürzten Intensivverweildauern als auch gleichzeitig mit geringeren Krankenhauskosten vergesellschaftet. Auch *Avendano et al. [9]* konnten festhalten, dass Patienten mit einer Beatmungszeit allerdings von >48 Stunden prinzipiell länger als 6 Tage auf der Intensivstation verweilen.

Im Vergleich der Pneumonie- und ARDS-Patienten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Extubationszeitpunkt zwischen den Gruppen. Daher kann man aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit o.g. Komplikation auch die gesamte Patientenzahl der jeweiligen Flüssigkeitsgruppe vergleichen und feststellen, dass insbesondere die Kombination eines restriktiven Flüssigkeitsmanagements und einer frühen Extubation die Anzahl von Patienten mit ARDS oder Pneumonie senken kann. Die Kombination beider Faktoren sollte auch zu einer statistisch signifikanten Senkung der Inzidenz von respiratorischem Versagen,

postoperativer Lungenödemrate, Langzeitbeatmung, Tracheotomie, Bronchoskopien und damit zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes führen [80,139].

5.5.3. Reintubation

Das Reintubationsrisiko ist wie die präoperativen Risikofaktoren bedingt durch das Alter, eine Raucheranamnese, eine COPD und eine neoadjuvante Therapie [9,33]. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang aufgrund fehlender signifikanter Unterschiede in den präoperativen Risikofaktoren nicht bestätigt werden. Die Komplikation Ateminsuffizienz ließ keinen Unterschied im Gruppenvergleich erkennen. Bei stärkerem Ausmaß der Ateminsuffizienz und als respiratorische Erschöpfung bezeichnet, erfolgte eine Reintubation, die in der liberalen Gruppe häufiger durchgeführt werden musste. Dies spricht für eine geringere Reintubationsrate bei restriktiver Flüssigkeitsgabe. Generell scheint das postoperative respiratorische Versagen nach Ösophagektomie in Beziehung mit erhöhtem respiratorischem Energie-Verbrauch, signifikant schlechterer Thoraxwandmechanik und erhöhter Thoraxwandarbeit zu stehen [102] und stellt zudem einen möglichen Grund für eine notwendig werdende Reintubation dar. Dieses Risiko scheint wie bereits oben erwähnt bei exzessiver Flüssigkeitsgabe erhöht zu sein.

5.6. Dauer des Intensivaufenthaltes

Bereits 1930 fanden *Mecray et al* [91] nach elektiver Kolektomie heraus, dass eine positive Salz- und Wasserbilanz [37,38] mit verzögerter Erholung der gastrointestinalen Funktion assoziiert war. Dadurch bestand ein größeres Risiko für ein Darmwandödem, eine erhöhte allgemeine Komplikationsrate und in Folge ein verlängerter Krankenhausaufenthalt [88,122].

In Hinblick auf die vergleichende Literatur, wie z.B. die Studie von *Nisanevich et al.* [103], zeigt auch diese Studie, dass kürzere Aufenthaltsdauern auf der Intensivstation durch eine restriktive Flüssigkeitsgabe im Vergleich zu einer liberalen Gabe erzielt werden können. In der vorliegenden Studie verließen bereits am 3.POD 33,8% der Patienten der restriktiven Gruppe die Intensivstation. Dieser Tag war zudem auch der häufigste Tag an dem die Intensivstation von Patienten aus der Gruppe 2 verlassen wurde, während in Gruppe 1 der 3. und 5.POD nahezu gleich häufig angegeben wurden. Im Vergleich der Gesamtintensivverweildauer konnte ein tendenzieller Vorteil in der restriktiven Gruppe mit einem Median von 7 vs. 9 Tagen in der liberalen Gruppe angegeben werden. Der gesamte Krankenhausaufenthalt ließ keinen Unterschied im Gruppenvergleich erkennen. Aus der Literatur werden dagegen kürzere Krankenhausperioden durch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement beschrieben [12,80,88].

Speziell in der vergleichenden Literatur finden sich immer wieder Aussagen in Zusammenhang einer kürzeren Verweildauer mit einer Epiduralanalgesie, einer frühen Extubation und einer forcierten Mobilisation [25] mit dadurch bedingter Reduzierung der postoperativen Mortalität und Morbidität. Diese drei erwähnten Maßnahmen gehören zu den heutigen Standardmaßnahmen auf hiesigen Intensivstationen. Ob die Patienten zu einer forcierten Mobilisation unmittelbar postoperativ in der Lage sind, ist allerdings individuell abhängig vom Zustand nach der Operation als auch vom Operationsweg [31]. So kann durch eine Schraubenlagerung die Operationszeit verkürzt werden [121]. Sowohl eine Schmerztherapie, eine frühe Extubation als auch eine Frühmobilisation mittels Physiotherapie wurden bei dem betrachteten Patientengut unabhängig der Gruppenzugehörigkeit erfolgreich angestrebt und durchgeführt. Insbesondere die Verweildauer auf der Intensivstation zieht ihren Nutzen hieraus, indem die Patienten aufgrund weniger Schmerzen weniger oft eine Tachykardie haben [131], eine frühere Extubation und eine frühere Mobilisation aufweisen [130,143]. Dadurch verbessert sich die Prognose der Patienten und die Krankenhauskosten werden gesenkt [21,90]. Mit kürzeren Intensivliegezeiten ließ sich die Aussage der besseren frühpostoperativen Erholung als auch des geringeren Krankenhausaufwands in der restriktiven Gruppe festigen und damit die Literaturnachweise bestätigen.

5.7 Postoperative Komplikationen

Hinsichtlich der postoperativen Komplikationscharakteristika ließ sich eine tendenzielle Senkung mit Hilfe eines restriktiven Flüssigkeitsmanagements feststellen wie unter 4.5. im Gruppenvergleich ersichtlich war.

In Anlehnung an andere Studien wurden auch in der vorliegenden Arbeit speziell die respiratorischen Probleme nach Ösophagusoperation in den Vordergrund gestellt. Sie gelten als häufiges morbides Ereignis nach Ösophagusresektion [49,70] mit mangelhafter Kurz- und Langzeitprognose [79,87]. Daneben gibt es Hinweise, dass es unter einem liberalen postoperativen Flüssigkeitsmanagement zu mehr Komplikationen wie z.B. peripheren Ödemen, einem prolongierten postoperativen Ileus, einer Anastomoseninsuffizienz und einer längeren Krankenhausverweildauer kommen kann [88]. Es konnte wie im Auswertungsteil dargestellt, ein signifikanter Zusammenhang der Morbidität/Mortalität und den pulmonalen Komplikationen festgestellt werden.

5.7.1. Pulmonale Komplikationen

Die pulmonalen Probleme nach Ösophagusoperation belaufen sich in der vorliegenden Studie auf 18,2%, was vergleichbar ist mit anderen Studien, die eine pulmonale Komplikationsrate von etwa 20-30% nach Ösophagusresektion angeben [9,10] und in etwa 80% der Fälle innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage auftreten [43]. Auch hier finden sich Schwankungen der Prozentangaben im Auftreten der pulmonalen Komplikationen von 7,3-50% [45,59,87]. Diagnosen, die als gemeinsame pulmonale Komplikationen beschrieben werden, sind im Vergleich der einzelnen Studien unterschiedlich. So gehören in der Studie von *Jiao et al.* [70] Pneumonie, Atelektasen, Sauerstoffgabe und eine verlängerte Beatmung zu den größten pulmonalen Komplikationen. Andere Autoren schließen Pleuraerguss, Chylothorax, respiratorisches Versagen und pulmonale Embolien mit ein [48,52,86]. Im Gegensatz dazu, erfolgt in der hiesigen Studie wie auch in der Studie von *D'Journo et al.* [43] keine Auswertung der Komplikationen Atelektasen und Pleuraerguss, da sie als nicht vermeidbare Komplikation nach der Operation angesehen werden. Diagnosen die in der vorliegenden Arbeit als pulmonale Komplikationen zusammengefasst wurden, schlossen Pneumonie, ARDS und Reintubation ein.

Publizierte Studien zeigten einen Anstieg an Komplikationen nach übermäßiger Flüssigkeitssubstitution. Eine erniedrigte Lungenfunktion um 5-7% kann beispielsweise bei gesunden Probanden nach einer Gabe von 22-40 ml/kg KG Flüssigkeit über einen Zeitraum von 1-3 Stunden nachgewiesen werden [64,65]. Über eine Zeit von 8 Stunden sinkt auch bei Gesunden die Lungenfunktion (FEV₁, FVC und peak Flow) nach einer Gabe von bei 40 ml/kg Flüssigkeit mehr als im Vergleich einer Gabe von 5 ml/kg Flüssigkeit [65]. Durch die Reduzierung der pulmonalen Funktion kommt es zu einem Anstieg der Lungenödemrate, welche in erniedrigter Osmolarität, erhöhter Wasserretention und der damit bedingten Interferenz mit dem Lymphabfluss resultiert. Zudem steigt das Risiko für die Entstehung von kardialen Komplikationen sowie eine verzögerte Erholung der gastrointestinalen Motilität mit Entwicklung eines postoperativen Ileus, eine Beeinträchtigung der Gewebeoxygenierung mit Wundheilungsproblemen, Blutkoagulationsbeeinträchtigungen [64,72] und eine Gewichtszunahme [65]. Diese Effekte erklären sich physiologisch bei Normhydratation und einer Flüssigkeitsinfusion im Überschuss durch eine Anhäufung von Flüssigkeit im interstitiellen Gewebe [65] aufgrund erhöhter Kapillarpermeabilität des pulmonalen vaskulären Betts [74].

Bei kolonchirurgischen Eingriffen konnte in einer randomisierten Doppelblind-Studie durch eine restriktive Flüssigkeitsgabe eine signifikant bessere Lungenfunktion und eine geringere Rate an Hypoxämien beobachtet werden, wohingegen die postoperative Komplikationsrate im

Gruppenvergleich der verschiedenen Flüssigkeitsbehandlungsgruppen keine Unterschiede zeigte [67]. Die Schlussfolgerung, die sich aus den Daten in dieser Studie ergab, war, dass durch ein restriktives Flüssigkeitsregime Verbesserungen in der pulmonalen Funktion und Sauerstoffsättigung möglich sind, dass aber die gesamte funktionelle Erholung nicht abhängig ist von der Menge der Flüssigkeitsgabe. In anderen Studien konnte bereits eine erniedrigte Lungenfunktion durch eine exzessive Flüssigkeitsgabe nachgewiesen werden. Daher sollte diese Studie zeigen, dass durch ein restriktives Flüssigkeitsmanagement auch die pulmonalen Komplikationen reduziert werden können.

Wichtig in der operativen und frühpostoperativen Phase ist eine gesicherte suffiziente Schmerztherapie mittels Epi-/Periduralanalgesie [25,86,131,139]. Insbesondere in der Restabilisierungsphase der diaphragmalen Funktion reduziert die Epiduralanalgesie pulmonale ungünstige Effekte und führt zur einer niedrigeren Gesamtmortalität [25,87,131,139,143]. Des Weiteren ermöglicht sie eine frühere Extubation nach Ösophagusresektion [121,130,139] und führt damit auch zu einer Senkung der Krankenhauskosten [27,45,131]. Weitere wichtige Möglichkeiten mit Hilfe derer die pulmonalen Probleme reduziert und die Prognose der Patienten verbessert werden können, sind häufige bronchoskopische Absaugungen [139], die Vermeidung eines psychodeliranten Syndroms bei Alkoholentzug mit Clonidin [135], eine erweiterte Antibiotikaphylaxe für mindestens 5 Tage und eine frühzeitige Mobilisation [92,121]. Assoziationen zu pulmonalen Komplikationen finden sich nach Studienlage [45,87] in Bezug auf eine verlängerte Beatmung, einen verlängerten Intensivaufenthalt und einen daraus folgenden erhöhten Pflegeaufwand sowie erhöhte Kosten.

5.7.1.1. ARDS

Tanden et al. [129] fanden eine Assoziation von ARDS mit niedrigem perioperativen BMI, operativer Erfahrung, Dauer der OP und Anastomosensleckage. Bzgl. der OP-Zeit erwartet man als Risikofaktor in der Entwicklung eines ARDS eine verlängerte OP-Dauer und insbesondere eine verlängerte ELV-Zeit. Anhand der vorliegenden Daten fanden sich ähnliche Ergebnisse. In der liberalen Gruppe, bei der tendenziell häufiger ein ARDS mit 7% im Vergleich zur restriktiven Gruppe mit 3,1% auftrat, fanden sich im Vergleich sowohl eine verlängerte OP-Dauer mit 344,17 min vs. 302,11 min als auch eine verlängerte ELV-Dauer mit 122,28 min vs. 90,27 min. Ferner kann das in der Studie von *Wiedemann et al.* [140] erhobene Statement einer kürzeren Beatmungszeit auf der Intensivstation und einer signifikant besseren Lungenfunktion bei ARDS-Patienten mit restriktiver Flüssigkeitsgabe auch aus den hier vorliegenden Daten bestätigt werden.

Das Auftreten eines ARDS im Hinblick auf die intraoperative Flüssigkeitsmenge ergab, dass Patienten mit restriktiver Flüssigkeitsgabe tendenziell weniger oft an einem ARDS erkrankten. Einschränkend muss jedoch die niedrige Fallzahl der ARDS-Patienten erwähnt werden ($n=7/2$).

Betrachtet man die postoperative Gabe von Flüssigkeit in Abhängigkeit zu den pulmonalen Komplikationen scheint beispielsweise bei Kolon-Operationen anhand des Fast-Track-Konzeptes das restriktive Management dem liberalen überlegen zu sein [24,103].

Im postoperativen Flüssigkeitsvergleich der ARDS-Patienten ließ sich wie bereits intraoperativ angedeutet, eine tendenziell geringere Auftretenswahrscheinlichkeit eines ARDS bei restriktiver Flüssigkeitsgabe ausmachen. Dies zeigt sich bei Betrachtung der postoperativen Gesamtflüssigkeitsmenge ohne Berücksichtigung der Komplikation ARDS in Gruppe 1 mit 71,13 ml/kg KG und in Gruppe 2 mit 61,32 ml/kg KG im Vergleich zu der Gesamtflüssigkeitsmenge bei Patienten mit ARDS in der Gruppe 1 mit 1 82,88 ml/kg KG und in Gruppe 2 80,61 ml/kg KG.

An diesen Vergleich angelehnt, erhielten in beiden Gruppen die Patienten mit ARDS auch mehr Kolloide. In den Studien von *Boldt et al.* [18] und *Verbeij et al.* [134] wurden bei der Volumentherapie durch Verwendung von HAES bei ARDS-Patienten nach der Operation die Kapillarpermeabilität gesenkt. Der Wert der Kolloidgabe bleibt daher kontrovers diskutiert mit seinem historisch postulierten Benefit auf eine Minimierung der Lungenwasserakkumulation [113]. In den Studien von *Feeley et al.* [47] und *Peral et al.* [107] konnten zudem keine Zusammenhänge zwischen dem Typ der Flüssigkeitsinfusion und der Lungenwasserakkumulation festgestellt werden.

Ein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich der Kristalloidmenge zwischen der liberalen (56,63 ml/kg KG) und der restriktiven Gruppe (37 ml/kg KG) bei Patienten mit ARDS. Damit könnte wie in den Studien von *Brandstrup et al.* [24] und *Nisanevich et al.* [103] das restriktive dem liberalen Flüssigkeitsmanagement in der Entwicklung eines ARDS überlegen sein. Die o.g. Studie von *Wiedemann et al.* [140] zeigte im Vergleich einer liberalen Flüssigkeitsgabe mit einer positiven Flüssigkeitsbilanz von etwa 7 l über 7 Tage und eines restriktiven Flüssigkeitsmanagements mit einer negativen Flüssigkeitsbilanz (-136 ml \pm 491 ml) bei Patienten mit ARDS, eine Verkürzung der Beatmungszeit auf der Intensivstation mit signifikant besserer Lungenfunktion bei restriktiver Flüssigkeitsgabe. Auch in der ARDS-Network-Studie mit 1000 Patienten führte eine restriktive Flüssigkeitszufuhr und eine erhöhte Diurese zu einer signifikanten Verbesserung des Oxygenierungsindex, einer Erhöhung der beatmungsfreien Tage und zu einer Verkürzung der

Intensivbehandlung. Keine Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der 60 Tage-Mortalität und der Funktionsstörungen extrapulmonaler Organe wie insbesondere einem Nierenversagen [6].

5.7.1.2. Pneumonie

Die meist genannten pulmonalen Probleme nach einer Ösophagusresektion stellen die Pneumonie und die respiratorische Insuffizienz dar. Sie treten selten isoliert auf, sondern sind häufig assoziiert mit nicht-tödlichen postoperativen Komplikationen, verlängerter postoperativer Liegedauer, erhöhten Kosten und Pflegeaufwand sowie operativer Mortalität [49]. Die Mehrzahl der Patienten, die in der vorliegenden Studie pulmonale Komplikationen aufwiesen, verstarben während ihres stationären Aufenthaltes.

Die Pneumonie tritt als postoperative Komplikation in der Literatur bei fast jedem dritten Patienten auf und liegt in der Häufigkeitsangabe zwischen 15-25% [86,101]. Der führende Grund für das Vorschreiten einer postoperativen Pneumonie nach Ösophagusresektion begründet sich auf Rekurrenslähmungen mit nachfolgender Schluckdysfunktion [44,105].

Auch in dieser Studie konnte die Pneumonie als frühe postoperative Komplikation mit einer Gesamthäufigkeit von 15,2% angegeben werden. Eine tendenziell höhere Inzidenz fand sich in der liberalen Flüssigkeitsgruppe, was sich mit o.g. Literaturnachweisen deckt. Eine erhöhte Sterblichkeitsrate wird in der Literatur mit 20% bei Pneumoniepatienten und mit 3,1% für Nichtpneumoniepatienten angegeben und stellt den Hauptfaktor für das frühe Verstreben bei Patienten nach Ösophagusresektion dar [8]. Insbesondere findet sich ein Zusammenhang von postoperativer Aspiration aufgrund einer verzögerten Magenentleerung und in Folge dessen einer Pneumonieentwicklung. Hierbei wird den Patienten eine schlechtere Schluckfunktion bescheinigt [8]. In der vorliegenden Studie konnte dieser Aspekt nicht bestätigt werden. Die Mehrzahl der behandelten Pneumonien wurde radiologisch als Bronchopneumonien diagnostiziert mit einer Häufigkeit von 12,7% auf der Intensivstation. Dass bei Patienten mit COPD vermehrt pulmonale Komplikationen auftreten wie z.B. eine Pneumonie konnte in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die Flüssigkeitsgabe in den beiden Gruppen nicht gezeigt werden. Generell ergaben die Daten, dass speziell die Komplikation Pneumonie häufiger auf einer Intensivstation als auf einer Normalstation auftritt (15,2% vs. 4,2%). Wie in anderen Studien beschrieben, muss auf eine intensive Thoraxphysiotherapie, wie sie auf der Intensivstation regelhaft durchgeführt wird, aber auch auf eine präoperative Aufgabe des Rauchens der Patienten hingearbeitet werden, um die postoperative pulmonale Komplikationsrate zu senken [8]. Dadurch ergibt sich eine deutlich verbesserte Prognose der

Patienten. Sollte es zu pulmonalen Einschränkungen kommen, empfehlen *W'hooley et al. [139]* zur Reduzierung der postoperativen Morbidität die Durchführung von Bronchoskopien. Diese werden inzwischen allerdings kritisch betrachtet. Weiterhin sinnvoll wird jedoch die keimadaptierte Antibiotikatherapie angesehen.

Der gezeigte Vergleich der intraoperativen Flüssigkeitsgabe in Abhängigkeit mit dem Auftreten der postoperativen respiratorischen Komplikationen bestätigte im Vergleich mit oben erwähnten Studien, dass bereits eine intraoperativ begonnene restriktive Flüssigkeitsgabe die spätere Komplikationsrate senken kann. So zeigte sich, dass Patienten, die an einer Pneumonie erkrankten, sowohl in der liberalen Flüssigkeitsgruppe (20,6 ml/kg KG/h) als auch in der restriktiven Flüssigkeitsgruppe (16,7 ml/kg KG/h) im Mittel tendenziell mehr Flüssigkeit erhielten als im intraoperativen Flüssigkeitsvergleich der Patientengruppen ohne die Berücksichtigung der Komplikation Pneumonie (Gruppe 1 19,46 ml/kg KG/h, Gruppe 14,25 ml/kg KG/h).

Betrachtet man die postoperative Flüssigkeitsgabe in der hier vorliegenden Arbeit in Abhängigkeit zu den Komplikationen, ließ der Trend, der sich bereits aus den intraoperativen Flüssigkeitswerten ergab, bestätigen. Ein restriktives Flüssigkeitsregime führte zu tendenziell weniger Pneumonien. Patienten aus der restriktiven Gruppe, die eine Pneumonie entwickelten, bekamen im Vergleich dazu, die größte Menge an Flüssigkeit mit 80,38 ml/kg KG infundiert. Im Gegensatz dazu, erhielt die liberale Gruppe bei Patienten mit Pneumonie mit 79,75 ml/kg KG weniger Flüssigkeit infundiert als die restriktive Gruppe der Pneumoniepatienten. Ein Grund für ein Mehr an Flüssigkeit in der eigentlich restriktiv behandelten Gruppe kann sicherlich durch die vermehrte Zufuhr von Kurzinfusionen über Perfusoren erklärt werden, die bei der Darstellung der Gesamtflüssigkeitsmenge mit in die Berechnung eingingen. Die Kolloidmenge zeigte wie bereits die Gesamtflüssigkeitsmenge die höchste Zufuhr bei Patienten mit Pneumonie der restriktiven Gruppe. Es könnte hierbei eine geringe Menge an Kolloiden für eine notwendige Volumentherapie zur Kreislaufunterstützung benutzt worden sein, um auf inotrope Medikamente zu verzichten. Bei Betrachtung der Kristalloide erhielt die restriktive Gruppe bei den Patienten mit Pneumonie (41,5 ml/kg KG) signifikant weniger Flüssigkeit als die Patienten der liberalen Gruppe mit Pneumonie (57,75 ml/kg KG). Jedoch erhielten die Patienten, die an einer postoperativen Pneumonie erkrankten, auch mehr Flüssigkeit im Vergleich zum Gesamt-Patientengut im postoperativen Flüssigkeitsvergleich zwischen der liberalen (52 ml/kg KG) und der restriktiven Gruppe (31,25 ml/kg KG).

Diese Darstellung zeigt im Vergleich mit anderen Studien [12,64,80], in denen allerdings prinzipiell von pulmonalen Komplikationen und nicht speziell von einer Pneumonie gesprochen wird, dass eine perioperative Volumenrestriktion zu einer Senkung der Inzidenz von kardiopulmonalen Komplikationen, Wundheilungsstörungen, einer allgemeinen Reduktion der postoperativen Komplikationsrate von 40% auf 21% und zu deutlich weniger postoperativen Todesfällen im Vergleich mit der Standardgruppe führen kann [24].

Auch *Bopp et al.* [22] und *Johnston et al.* [71] bestätigten, dass bei kolorektalen Karzinomen die perioperativen Komplikationen und damit die Inzidenz kardiopulmonaler Komplikationen durch eine restriktive Flüssigkeitstherapie gesenkt werden können. Bei anderen Operationen wie z.B. der Kniearthroskopie konnte das Flüssigkeitsmanagement als nicht relevant auf operationsbedingte Mortalität angesehen werden [66].

5.7.2. kardiale und renale Komplikationen

Die Arrhythmie als häufigste medizinische Komplikation in den Studien von *Whooley et al.* [139] und *Murthy et al.* [100] erwähnt, findet sich als Vorhofflimmern (VF) zu 20-25% der Patienten als Komplikation nach Ösophagektomie mit dem Risikofaktor Alter assoziiert. Auch sind pulmonale Komplikationen und operative Sepsis als unabhängige Variablen mit postoperativem VF nach Ösophagektomie assoziiert. VF stellt einen Marker für eine erhöhte postoperative Morbidität der Patienten dar, da eine neu aufgetretene Arrhythmie häufig ein frühzeitiger Hinweis auf eine Mediastinitis als Folge einer Anastomoseninsuffizienz sein kann. Ein Bezug von VF und Flüssigkeitstherapie findet sich in der Literatur nicht. Als kardiale Komplikation lässt sich wie in der Studie von *Wei et al.* [137] ein Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz herstellen. In der vorliegenden Arbeit konnte eine Arrhythmie bei insgesamt 26,1% der behandelten Patienten angegeben werden, wobei diese Komplikation häufiger mit 32,2% in der restriktiven Gruppe anzutreffen war (Gruppe 1 22%).

Die postoperativ aufgetretene Niereninsuffizienz zeigte im Gruppenvergleich mit unterschiedlichem Flüssigkeitskonzept keinen Unterschied. Eine kompensierte Retention wie sie häufiger nach restriktiver Flüssigkeitsgabe beobachtet wird, konnte nicht festgestellt werden. Die bereits in anderen Studien veröffentlichten Daten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Gabe von HAES verursacht durch Urinhyperviskosität mit nachfolgender Abnahme des Urinflusses konnte anhand der vorliegenden Daten im Flüssigkeitsvergleich nicht festgestellt werden. Um der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken, empfiehlt sich die Gabe von Schleifendiuretika, um eine forcierte Diurese zu erreichen und somit eine postoperativ

auftretende kompensierte Retention zu vermeiden [92]. Diese Empfehlung wurde insbesondere in der restriktiven Gruppe umgesetzt, wo im Gruppenvergleich höhere Diuretikagaben, sowohl oral als auch intravenös, zu finden waren. Dies ist sicherlich ein Grund, dass die häufig vorgeschriebene auftretende postoperative kompensierte Retention in dieser Arbeit trotz restriktiver Flüssigkeitsgabe in der Gruppe 2 nicht zu finden war. Zudem wurde durch die vermehrte Gabe von Diuretika in der restriktiven Gruppe die Diurese länger aufrecht erhalten und konnte somit der Entstehung von Lungenödemen und Herzversagen vorbeugen wie es auch in der Studie von *Rosenthal et al.* [113] beispielsweise postuliert wird. Die Beobachtung des sinkenden Serumkreatinins in der liberalen Gruppe in der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit der Aussage von *Brandstrup et al.* [24], da auch hier auch eine Senkung des Serumkreatinins in der Standardgruppe von der Zeit im Aufwachraum und weiter postoperativ zu finden war.

5.8. Postoperatives Überleben

Hinsichtlich des Prognosefaktors Geschlecht wird in der Vergleichsliteratur bei Tumorerkrankungen ein genereller Vorteil für Frauen gesehen. Gründe sind zum einen die Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen durch weibliche Sexualhormone sowie eine frühere Diagnosestellung aufgrund einer größeren Selbstkenntnis von Frauen [23,50]. Der o.g. Zusammenhang hinsichtlich des Überlebensvorteils für Frauen kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es ergab sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied, der allerdings zeigte, dass in beiden Gruppen mehr Frauen verstarben als Männer und daher nicht von einem Überlebensvorteil der Frauen gesprochen werden kann. *Zingg et al.* [145] konnten in Ihrer Studie ein erhöhtes Risiko der Krankenhausletalität in Verbindung mit einem respiratorischen Versagen und einem ARDS als unabhängige Faktoren nachweisen, wohingegen die Anastomosensuffizienz keinen Zusammenhang mit der Krankenhausletalität nach Ösophagusresektion erkennen ließ.

Unterschiedliche Aussagen in der Literatur lassen keine genaue Angabe der 5-Jahres-Überlebensrate zu. Generell lässt sich aber festhalten, dass nur ungefähr $\frac{1}{3}$ der Patienten 5 Jahre überleben. Die Prozentangaben schwanken zwischen 4-40%. Aus den hier vorliegenden Daten konnte keine Aussage bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate gemacht werden, da sich die postoperative Analyse auf die frühen Komplikationen bezog und keine Aussage bezüglich des Langzeitüberleben möglich machte. Abhängig von der Flüssigkeitstherapie konnte kein signifikanter Vorteil hinsichtlich einer geringeren Todesrate mit Hilfe des restriktiven Managements erzielt werden. Die Todesangaben schwanken zwischen 15% und 13,8%. Der geschlechtsspezifische Unterschied, der sich in dieser Studie zeigte, wurde bereits in 5.1.1.

erwähnt. Es bestand in beiden Gruppen ein hoher Zusammenhang zwischen der Sterbequote und den pulmonalen Komplikationen ($p < 0,001$ in Gruppe 1 bzw. $p = 0,001$ in Gruppe 2). Von den Patienten des Kollektivs 1, bei denen pulmonale Komplikationen nachgewiesen wurden, verstarben 29,5% und aus der restriktiven Gruppe 33,3%.

Ferner wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen operativer Erfahrung desjenigen, der die OP durchführt und der postoperativen Prognose gesehen [15,128] mit signifikanter Verringerung der postoperativen Gesamtmortalität mit zunehmender Operationsfrequenz. Kliniken mit weniger als 6 Ösophagektomien pro Jahr hatten eine Krankenhausmortalität von 16% im Vergleich zu 4,8% für Kliniken mit mehr als 6 Ösophagektomien [62]. Dadurch erfahren Patienten, die in großen Zentren operiert werden, einen größeren Benefit bei den Operationen. Auch im postoperativen Vergleich verstarben Patienten in Häusern der Maximalversorgung bei gleich hoher Rate an postoperativen Komplikationen weniger. In der hiesigen Studie wurde die Erfahrung des Operators allerdings nicht in die Auswertung einbezogen.

5.9. Methodik der Studie

Die vorliegende Arbeit analysierte retrospektiv die peri- und postoperativen Komplikationen nach Ösophaguseingriffen. Sie ist im Vergleich zu einer prospektiven Studie mit Randomisierung und vergleichbarer Fragestellung in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Es ergab sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns das Problem, dass die Dokumentation der präoperativen Diagnostik, des operativen Eingriffs sowie der postoperativen Versorgung auf der Intensivstation nicht mit der Absicht geplant und durchgeführt wurden, um später Grundlage einer Studie zu sein. Daher musste eine korrekte und vollständige Dokumentation der Vorerkrankungen und auch des perioperativen Verlaufes mit Nennung aller Komplikationen als richtig angenommen werden und dem Wortlaut der Krankenakte oder den Arztbriefen übernommen werden, obwohl die Diagnosen nicht sicher anhand gleicher Kriterien gestellt wurden. Problematisch war der Vergleich mit der Literatur, da hier häufig andere perioperative Komplikationen als klinisch relevant aufgeführt wurden und die Kriterien für die zugrunde liegende Komplikation oft nicht genannt wurden. Hinzu kam auch die nur bedingt standardisierten durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen mit zum Teil Unvollständigkeit der Dokumentation einzelner Datensätze. Zudem wurde in dem 6-jährigen Beobachtungszeitraum die Struktur der Intensivdokumentationsbögen verändert, die die Grundlage der Auswertung darstellten.

Daraus ergab sich eine Reihe von möglichen Fehlerquellen, die auch bei äußerst gewissenhaftem Vorgehen nur schwer zu minimieren waren. Dennoch darf der retrospektive Ansatz der vorliegenden Arbeit angesichts der selbst an Unikliniken relativ geringen Anzahl an Ösophagusoperationen als gerechtfertigt gelten. Daher wurden auch alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich einer Ösophagusoperation unterzogen, unabhängig von der Indikationsstellung (Ösophaguskarzinome, benigne Ösophagustumore oder Ösophagusperforationen). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie gingen in der Studie von *Ferri et al.* [50] nur Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in den Patientenvergleich ein. Diese sind im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinomen generell mit einer schlechteren perioperativen Morbidität, aber dafür mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert [2].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit geeigneten Methoden Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen aufzuzeigen und den Einfluss der Flüssigkeitstherapie und anderer klinischer Variablen auf die perioperative Morbidität und Mortalität sowie der Prognose der Patienten zu untersuchen. Letztlich geben die hier vorliegenden Ergebnisse einen orientierenden Überblick, aus dem neue Hypothesen entstehen und nachfolgend mit prospektiven Studien geprüft werden sollen.

5.10. Schlussfolgerung

Es bleibt festzuhalten, dass die Ösophagusoperation trotz Verbesserungen im präoperativen Staging, der operativen Technik, dem postoperativen Monitoring und der ärztlichen Erfahrung weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert bleibt. Die Morbidität und Mortalität bleiben die Hauptfaktoren, die es zu reduzieren gilt. Möglichkeiten bestehen in der Verwendung der Epiduralanalgesie, der frühen Extubation, der frühen respiratorischen Physiotherapie und der Mobilisation sowie der Senkung des Blutverlustes und wie anhand der vorliegenden Arbeit gezeigt durch eine Flüssigkeitsrestriktion. Es lässt sich nicht verbergen, dass sich anhand vieler Studien ein Wandel im perioperativen Flüssigkeitsmanagement verzeichnen lässt. Der schwierige Vergleich der Flüssigkeitskonzepte bleibt aber durch die unterschiedliche Definition von liberal und restriktiv bestehen. Generell wird allerdings empfohlen, eine perioperative übermäßige Flüssigkeitsgabe zu vermeiden. Durch neue Methoden wie z.B. die transösophageale Dopplersonographie mit direkter Messung kardialer Funktionsparameter konnte in den Studien von *Noblett et al.* [104] und *Wakeling et al.* [136] gezeigt werden, dass eine gesteuerte Flüssigkeitstherapie die Krankenhausverweildauer verkürzen und die postoperative Komplikationsrate vermindern kann im Vergleich zur blinden Volumenrestriktion. Anhand der vorliegenden Arbeit konnte mit einem intraoperativ begonnenen restriktiven

Flüssigkeitsmanagement die Komplikationsrate und hierbei insbesondere die respiratorischen Probleme tendenziell reduziert werden. Zudem wurde auch deutlich, dass bei Fortsetzung der restriktiven Flüssigkeitsgabe postoperativ auf der Intensivstation die Komplikationsrate weiter gesenkt werden kann. Ferner zeigte sich eine Verkürzung der Beatmungs- und Intensivliegezeit, was mit einer Reduzierung der Krankenhauskosten korreliert. Schlussendlich bleibt unabdingbar, das perioperative Management zu standardisieren. Hierfür sollte eine kristalloide Flüssigkeitsrestriktion mit individualisierter zielgerichteter Gabe von Kolloiden als komplementäre Strategie angestrebt werden, wobei in prospektiven Untersuchungen in der Zukunft geklärt werden muss, welche Flüssigkeitsvolumina für welchen Eingriff als adäquat bezeichnet werden können bzw. die postoperative Komplikationsrate der Patienten senken können.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb: Abbildung

ALI: acute lung injury, akute Lungenschädigung

ARDS: akutes respiratorisches Lungenversagen, acute respiratory distress syndrome

ASA: American Society of Anesthesiologists

BMI: Body-Mass-Index

bzgl.: bezüglich

bzw: beziehungsweise

CEA: Carcinoembryogenic antigen

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CPAP: continuous positive airway pressure, kontinuierliche positive Druckbeatmung

d.h.: dass heißt

EK: Erythrozytenkonzentrat

EKG: Elektrokardiogramm

ELV: Einlungenventilation

EZR: Extrazellularraum

FEV₁: Einsekundenkapazität

FEV₁/VC: Tiffeneau-Index

FiO₂: fraktionelle, inspiratorische Sauerstoffkonzentration

FFP: Fresh Frozen Plasma

ggf: gegebenenfalls

HA: Humanalbumin

HAES: Hydroxyäthylstärke

HKT: Hämatokrit

IZR: Intrazellularraum

KG: Körpergewicht

KHK: koronare Herzerkrankung

KOD: kolloid-osmotischer Druck

mmHg: Millimeter Quecksilber-Säule

NaCl: Natriumchlorid

o.g.: oben genannt

OP: Operation

PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck

PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck

PEEP: positiver endexpiratorischer Druck

PDK: Periduralkatheter

POD: postoperativer Tag

R-Klassifikation: Residualtumor-Klassifikation

RL: Ringerlösung

SIRS: systemic Inflammatory Response Syndrome

SV: Schlagvolumen

Tab: Tabelle

TK: Thrombozytenkonzentrat

v.a.: vor allem

VF: Vorhofflimmern

vs: versus

z.B.: zum Beispiel

ZVD: zentral-venöser Druck

7. Literaturverzeichnis

- 1) Aceto P, Congedo E, Cardone A, Zappia L, De Cosmo G. (2005) Postoperative management of elective esophagectomy for cancer
- 2) Alexiou C, Khan OA, Black E, Field ML, Onyeaka P, Beggs L, Duffy JP, Beggs DF (2006). Survival after esophageal resection for carcinoma: the importance of the histologic cell type. *Ann Thorac Surg* 82:1073-1077
- 3) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M (2000). Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232:225-232
- 4) Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P (2005). PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:485–500
- 5) Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003;133:49–55
- 6) ARDS Network (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with tradition tidal volumes for acute lung injury and the ARDS. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
- 7) Asao Y, Kobayashi M, Tsubaki N, Kobayashi O, Uehara K (2003): A case of Re-expansion pulmonary edema after one-lung ventilation for the radical operation of lung cancer. *Masui*; 52 (2): 154-7]
- 8) Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH, D'Amico TA (2004). Reducing hospital Morbidity and Mortality following Esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 78:1170-1176
- 9) Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE (2002). Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 73:922–926
- 10) Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, Renz JJ, Neumayer LA, Pappas TN, Daley J, Henderson WG, Krasnicka B, Khour SF (2003). Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg* 75:217–222
- 11) Bartels H, Stein HJ, Siewert JR (1998) .Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 85:840-44
- 12) Basse L, Billesbølle P, Kehlet H (2002). Early recovery after abdominal rectopexy with multimodal rehabilitation. *Dis Colon Rectum* 45:195–199
- 13) Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H (2004).Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 47:271-277
- 14) Berchtold R, Bruch H.-P, Trentz O. (2008). *Chirurgie. Urban u. Fischer Verlag.München*
- 15) Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA et al (2002). Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Eng J. Med* 346:1128-1137
- 16) Boeken U, Litmathe J, Feindt P. (2006) *Flüssigkeits- und Elektrolytbalance, Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, Springer Verlag Heidelberg*
- 17) Boldt J (2005). Volume Therapy in Cardiac Surgery. *Ann Cardiac Anaesth* 8:104-116
- 18) Boldt J, Suttner S (2005). Plasma substitution. *Minerva Anesthesiologica* 71:741-758
- 19) Bollschweiler E, Hoelscher AH (2000). Deutliche Zunahme des Adenocarcinoms im Ösophagus. *Dtsch Ärztebl* 27:1595-1598
- 20) Bollschweiler E, Schroeder W, Hoelscher A H, Siewert J R (2000). Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 87:1106-1110
- 21) Bone RC (1992). Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome).*JAMA* 268:3452-3455
- 22) Bopp C, Plachky J, Hofer S, Graf BM, Weigand MA (2004). Anästhesie und Intensivmedizin- eine Standortbestimmung. *Anaesth* 53:871-879
- 23) Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al (1997). Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamouscell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337:161-167
- 24) Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al (2003). Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor blinded multicenter trial. *Ann Surg* 238:641–648
- 25) Brodner G, Pogatzki E, van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, Nottberg H, Mertes N (1997). A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 86:228-234
- 26) Bush HL, Huse JB, Johnson WC, et al (1981). Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 116:1517-1524
- 27) Caldwell MT, Murphy PG, Page R, Walsh TN, Hennessy TP (1993). Timing of extubation after oesophagectomy. *Br J Surg* 80: 1537–1539
- 28) Callum KG, Gray AJG, Hoile RW et al (1999). Extremes of age: the 1999 Report of the National Confidential Enquiry into perioperative deaths. National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths. London

- 29) Cameron AJ (1997). Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 26:487-494
- 30) Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE, Taylor GT, Keens SJ. IV fluids during surgery. *Br J Anaesth* 1990;65(5):726-729
- 31) Cariati A, Casano A, Campagna A, Cariati E, Pescio G (2002). Prognostic factors influencing morbidity and mortality in esophageal carcinoma. *Rev. Hosp.Clin.Fac.Med.S.Paulo* 57:201-204
- 32) Casado D, López F., MartíR. (2010). Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus*.2010 Sep; 23 (7): 523-8. doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01057.x.Epub 2010 Apr29.
- 33) Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes S.A., Linsley A (2003). Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high- dependency unit after two- stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital.*Br J Anaesth* 90:474-479
- 34) Cheong KF (1999): Re-expansion pulmonary edema following one-lung ventilation-a case report. *Ann Acad Med Singapore*; 28 (4): 572-3
- 35) Cheng YJ, Chan KC, Chien CT, Sun WZ, Lin CJ (2006): Oxidative stress during one-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 132 (3): 513-8.,
- 36) Chu KM, Law SY, Fok M, et al (1997). A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third Esophageal carcinoma. *Am J Surg*. 174:320 -324
- 37) Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ (1986). Postoperative hyponatriemia. A prospective study. *Arch Intern Med* 146:333-336
- 38) Cleland J, Pluth JR, Tauxw WN, Kirklin JW (1966). Blood volume and body fluid compartment changes soon after closed and open intracardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52:698-705
- 39) Daly JM, Karnell LH, Menck HR (1996). National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 78:1820-1828
- 40) Davidson IJ (2006). Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 23: 721-738
- 41) Dietrich H.-J (2001). Kristalloide vs Kolloide- A never ending story. *Anaesthesist* 50:432-435
- 42) Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA (2003). Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives. *J Am Coll Surg* 196:671-678
- 43) D'Journo X.-B., Michelet P., Avaro J.-P., Trousse D., Giudicelli R., Fuentes P.,Doddoli C. Thomas P. (2009). Respiratory complications after Oesophagectomy for cancer. *Rev Mal Respir* 2009; 26:e41-51
- 44) Dos Santos CC, Slutsky AS (2000). Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injuryDa perspective. *J Appl Physiol* 89: 1645-1655
- 45) Fang W, Kato H, Tachimori Y, Igaki H, Sato H, Daiko H (2003). Analysis of pulmonary complications after three-fi eld lymph node dissection for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 76: 903-908
- 46) Fasting S, Gisvold SE (2002). Serious intraoperativeproblems – A five-year review of 83,844 anesthetics. *Can J Anaesth* 49:545-553
- 47) Feeley TW, Mihm FG, Halperin BD, et al (1995). Failure of colloid oncotic-pulmonary artery wedge pressure gradient to predict changes in extravascular lung water. *Crit Care Med* 13:1025-1028
- 48) Ferguson M, Martin T, Reeder L, Olak J (1997).Mortality after Esophagectomy: risk factor analysis. *World J Surg* 21:599-604
- 49) Ferguson MK., Durkin AE (2002) Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:661-669
- 50) Ferri LE, Law S, Wong K-H, Kwok K-F, Wong J (2005). The influence of technical complications on postoperative outcome and survival after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 13:1-8
- 51) Finsterer U, Brechtelsbauer, Prucksunand P et al (1975). Sodium and water balance in the dog under halothane and methoxyflurane anesthesia (author's transl). *Anaesthesist* 24: 444-454
- 52) Fok M, Law S, Wong J (1994). Operable Esophageal carcinoma: current results from Hong Kong.*World J Surg* 207:148-154
- 53) Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, et al (1996). Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia. *Can J Anaesth* 43:769-777
- 54) Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, et al (1995). General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 221:372-380
- 55) Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D et al (2007). Goal directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 33: 96-103
- 56) Goldin J, Zhu W, Sayre JW. (1996). A review of the statistical analysis used in papers published in *Clinical Radiology* and *British Journal of Radiology*.*Clin Radiol* 1996; 51: 47-50. Review
- 57) Goldminc M, Maddern G, Le Prise E, et al (1993). Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 80:367-370
- 58) Grebe D, Sander M, von Heymann C, Carl M, Spies CD (2006). Flüssigkeitsmanagement-Pathophysiologische Grundlage sowie intra- und perioperatives Monitoring.*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 6:392-398

- 59) Griffin SM, Shaw IH, Dresner SM (2002). Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management. *J Am Coll Surg* 194:285–297
- 60) Hartl WH, Rittler P (2002). Perioperative Infusionstherapie. Prinzipien. *Chirurg* 73:1067–1086
- 61) Hermanek P (2000) The superiority of the new International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer TNM staging of gastric carcinoma. Editorial. *Cancer* 88:1763-1765
- 62) Hoelscher AH. (2001) Ösophaguskarzinom-Operative Therapie in Zentren. *Deutsches Ärzteblatt* Jg.98, Heft 28-29
- 63) Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al (2002). Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 236:376-384; discussion 384-385
- 64) Holte K, Sharrock NE, Kehlet H (2002). Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89:622–632
- 65) Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003). Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg* 96:1504-1509
- 66) Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Grubbe Nielsen K, Bie P, Kehlet H. (2004). Liberal versus restrictive Fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind Study. *Ann Surg* 240:892-899
- 67) Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H (2007). Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 99:500-508
- 68) Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306–313.
- 69) Jacob M, Chappel D, Hofmann-Kiefer K et al. (2007). Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlusts. *Anästhesist* 56:747–764
- 70) Jiao W-J, Wang T-Y, Gong M, Pan H, Liu Y-B, Liu Z-H (2006). Pulmonary complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease following transthoracic esophagectomy. *World J Gastroenterol* 12:2505-2509
- 71) Johnston WE (2006). PRO: Fluid restriction in cardiac patients for noncardiac surgery is beneficial. *Anesth Analg* 102:340-343
- 72) Joshi G. P (2005). Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 101:601-605
- 73) Kabon B, Akca O, Taguchi A, et al (2005). Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth Analg* 101: 1546–1553
- 74) Kanamaru H (1984). Extravascular lung water content following thoracic vagotomy. Experimental investigations in relation to cause of pulmonary complications after surgery for esophageal cancer. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 85:119–131
- 75) Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S, Coppola D (2000). Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastratomy. *Ann Surg* 231:635– 643
- 76) Kehlet H (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 78:606–617
- 77) Kehlet H, Dahl JB (2003). Anaesthesia surgery challenges in postoperative recovery. *Lancet* 362: 1921–1928
- 78) Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Dhar DK, Shibakita M, Ohno S, Kubota H, Masunaga R, Nagasue N (2001). Esophageal Resection in Elderly Esophageal Carcinoma Patients: improvement in postoperative complications. *Ann Thorac Surg* 71:414-418
- 79) Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, Nakamoto T, Nagasue N (2004). Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. *J Surg Oncol* 88: 71-77
- 80) Kita T, Mammoto T, Kishi Y (2002). Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. *J of Clinical Anesthesia* 14:252-256
- 81) Klinikleitfaden Ösophaguskarzinom Uniklinik Homburg
- 82) Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O (1999). Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J M* 340:825-831
- 83) Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001). Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 93:405–409
- 84) Larsen R (2006). Anästhesie. Elsevier München
- 85) La Vecchia CL, Liati P, Decarli A et al (1986). Tar yields of cigarettes and the risk of oesophageal cancer. *Int J Cancer* 38: 381
- 86) Law S, Fok M, Wong J (1994). Risk analysis in resection of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *World J Surg* 18:339-346
- 87) Law S, Wong K-H, Kwok K-F, Chu K-M, Wong J (2004). Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 240:791-800
- 88) Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al (2002). Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1812–1818

- 89) Loehlein D (1999). Ösophaguskarzinom: chirurgisches Behandlungskonzept; Zugänge und Resektionsausmass. *Schweiz Med Wochenschr* 129:1211-1216
- 90) Meakins JL (1991). Surgeons, surgery, and immunomodulation. *Arch Surg* 126:494-498
- 91) Mecray PM, Barden RP, Ravdin IS (1937). Nutritional edema: Its effect on the gastric emptying time before and after gastric operations. *Surgery* 1:53-56
- 92) Meyer H.-J., Buhr H.J., Wilke H. (eds) (2004) *Management des Magen- und Ösophaguskarzinoms*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 93) Miller RD (2004). Anesthesia. Intravascular fluid and electrolyte physiology. In: Miller RD (2004) *Miller's anesthesia*. Elsevier Churchill Livingstone. New York, pp 1763-1799
- 94) Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, et al. (2005): Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients: the role of one-lung ventilation. *Eur J Cardio-thoracic Surg*; 27: 379-83.]
- 95) Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP (1992). Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145 (5): p.990-8.
- 96) Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ (2003). Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 96:611-617
- 97) Mueller JM, Ersami H, Stelzner M, Zieren U, Pilchmaier H (1990). Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77:845-857
- 98) Mueller M., Schmidt A. (2004). 52-jährige Patientin mit rezidivierendem Schock unklarer Genese, Hämokonzentration und Hypalbuminämie. In: *Der Internist* 45, 2004, S. 587-591. doi:10.1007/s00108-004-1162-2
- 99) Mueller M und Mitarbeiter (2008/2009) *Chirurgie für Studium und Praxis*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach
- 100) Murthy SC, Law S, Whooley BP, Alexandrou A, Chu K-M, Wong J (2003). Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 1162-1167
- 101) Naunheim K, Petruska P, Roy T, et al (1992). Preoperative chemotherapy and radiotherapy for esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:887-995
- 102) Neal JM, Wilcox RT, Allen HW, Low DE (2003). Near total esophagectomy: The influence of standardized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg Anesth Pain Med* 28:328-334
- 103) Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissmann C, Einav S, Matot I. (2005). Effect of intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery. *Anesthesiology* 103:25-32
- 104) Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006). Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 93: 1069-1076
- 105) Paju S, Scannapieco FA. (2007). Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007; 13: 508-12.
- 106) Parving HH, Rossing N, Nielsen SL, Lassen NA (1974). Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG, and IgM after plasma volume expansion. *Am J Physiol* 227:245-250
- 107) Peral RG, Hlaperin BD, Mihm FG et al (1988). Pulmonary effects of crystalloid and colloid resuscitation from hemorrhagic shock in the presence of oleic acid-induced pulmonary capillary injury in the dog. *Anesthesiology* 68:12-20
- 108) Perco MJ, Jarnvig I, Højgaard-Rasmussen N, et al (2001). Electric impedance for evaluation of body fluid balance in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 15:44-48
- 109) Poon RTP, Law SYK, Chu KM, et al (1998). Esophagectomy for carcinoma of the esophagus in the elderly. Results of current surgical management. *Ann Surg* 227:357-364
- 110) Prien T, Backhaus N, Pelster F et al (1990). Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 2:317-323
- 111) Rackow EC, Fein A, Leppo J, et al (1977). Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critical ill. *Chest* 72: 709-713
- 112) Rasmussen LA, Rosenberg J, Crawford ME, et al (1996). Perioperative regimes for fluid and transfusion therapy. *Ugeskr Laeger* 158:5286-5290
- 113) Rosenthal MH (1999). Intraoperative Fluid management-What and how much? *Chest* 115:106-112
- 114) Ruttman TG, James MF, Viljoen JF (1996). Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 76:412-414
- 115) Ruttman TG, Jamest MF, Lombard EH (2001). Haemodilution-induced enhancement of coagulation is attenuated in vitro by restoring antithrombin III to pre-dilution concentrations. *Anaesth Intensive Care* 29:489-493
- 116) Sabanathan S, Shah R, Mearns AJ, et al (1996). Results of surgical treatment of oesophageal cancer. *J R Coll Surg Edinb* 41:295-301

- 117) Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al (2007). Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 98: 216-224
- 118) Schneider S.O. (2008): Perioperative Flüssigkeitsmanagement. *Anaesthesist* 2007 57:187-188
- 119) Schumpelick V, Bleese N., Mommsen U (2004): Kurzlehrbuch Chirurgie. Thieme, Stuttgart
- 120) Sear JW (2005). Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 95: 20–32
- 121) Senninger N., Busse G., van Aken H (1997). Der respiratorische Problempatient. *Der Chirurg* 68:662-669
- 122) Shires GT, Barber A (1997). Fluid and electrolyte management of the surgical patient. In: Schwartz RW, Shires GT, Daly JM, eds. *Principles of Surgery*, 6th Edn. New York: McGraw Hill 53-75
- 123) Siewert J.R., Stein H.J., Loderick F (2010): Das Ösophaguskarzinom, *Onkologische Chirurgie*, 3.. Auflage, Springer Verlag Heidelberg
- 124) Singh S., Kuschner W.G., Lighthall G. (2011). Perioperative Intravascular Fluid Assessment and Monitoring: A Narrative Review of Established and Emerging Techniques; Hindawi Publishing Corporation *Anesthesiology Research and Practice* Volume 2011, Article ID 231493, 11 pages doi:10.1155/2011/231493.
- 125) SOP Uniklinikum des Saarlandes, Anästhesiologische und chirurgische Intensivstation (2005), standard operating procedures
- 126) Spahn DR, Chassot P-G (2006). CON: Fluid restriction for cardiac patients during major surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration. *Anesth Analg* 102:344-346
- 127) Striebel W. (2006) *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*. Schattauer Stuttgart, New York
- 128) Swisher SG, DeFord L, Merriman KW, et al (2000). Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1126–1134
- 129) Tandon S, Batchelor A, Bullock R, et al (2001). Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth* 86:633-638
- 130) Terai T, Yukioka H, Fujimori M (1997). Administration of epidural bupivacaine combined with epidural morphine after Esophageal surgery. *Surgery* 121:359-365
- 131) Tsui SL, Law S, Fok M, et al (1997). Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after oesophagectomy. *Am J Surg* 173: 472-478
- 132) Vassiliou T, Max M. (2007). *Evidenzbasierte Medizin in der Anästhesie und Intensivmedizin* Springer Verlag Heidelberg 2007
- 133) Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB (1995). Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancer of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma vs. squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4:85
- 134) Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PGHM, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ (2006). Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 96:21-30
- 135) Verner LJ, Hartmann M, Seitz W (1990) Clonidinsupplementierte Analgosedierung zur postoperativen Delirprophylaxe. *Anästh Intensivther Notfallme* 25: 274-280
- 136) Wakeling H.G., McFall M.R., Jenkins C.S., Woods W.G.A., Miles W.F.A., Barclay G.R., Fleming S.C. (2005). Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 95:634-642
- 137) Wei Shenhai, MD, PhD, Tian Jintao, MD, Song Xiaoping, MD und Chen Yan, MD (2008). *Ann Thorac Surg* 2008; 86:266-272
- 138) West JB, Mathieu O. (1992). Stress failure of pulmonary capillaries, role in lung and heart disease. *Lancet* 1992; 3:762-767
- 139) Whooley BP, Law S, Murthy SC, Alexandrou A, Wong J (2001). Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann of Surg* 233:338-344
- 140) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564–2575
- 141) Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, et al (2006). Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 93: 800–809
- 142) Wynder EL, Reddy BS, McCoy GD, Weisberg JH, Williams GM (1976). Diet and gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 5:463
- 143) Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, Nagano O, Morita K (2005). The Effect of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical Esophagectomy. *Anesth Analg* 101:1521-1527
- 144) Zausig Y, Weigand M, Graf B (2006). Perioperatives Flüssigkeitsmanagement-Eine Analyse der aktuellen Studienlage. *Anaesth* 55:371-390
- 145) Zingg U., Smithers BM., Gotley DC., Smith G., Aly A., Clough A., Estermann AJ., Jamieson GG., Watson DI (2011). Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 May; 18(5):1460-8. Epub 2010 Dec24.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. M. K. Schilling, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit

und meinen Eltern, Angelika Dorothea und Wolf-Rüdiger Rath, sowie meinem Freund, Pit Sertznig, für die stete Rücksichtnahme und hilfreiche Motivation in den verschiedenen Phasen des Projektes.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kerstin Mootz
Geburtsdatum /-ort	14.09.1982/ Zweibrücken
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1989 - 1993	Grundschule Breitfurt
1993 - 2002	Von der Leyen-Gymnasium Blieskastel, Abschluss Abitur

Hochschulbildung und beruflicher Werdegang

10/2002	Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes (Homburg)
09/2004	Ärztliche Vorprüfung
03/2006	Beginn der vorliegenden Promotionsarbeit in der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universität des Saarlandes (Homburg) unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. h.c. M. K. Schilling
08/2007-07/2008	Praktisches Jahr: Universitätsklinikum des Saarlandes (Homburg), Wahlfach Dermatologie
11/2008	Ärztliche Prüfung
11/2008	Approbation als Ärztin
01/2009-09/2011	Assistenzärztin im Krankenhaus Eschweiler, Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik der RWTH Aachen im Ausbildungssegment „Common Trunk“ und Beginn der Facharztausbildung Gefäßchirurgie
Ab 10/2011	Fortführung der Facharztweiterbildung Gefäßchirurgie im Diakonissen-Krankenhaus Speyer unter der Leitung von Prof. Dr. G. Rümenapf