

# Perioperative Optimierung des Sauerstoffangebots bei Hochrisikopatienten

*Perioperative optimisation of oxygen delivery in high-risk patients*

A. Wiebalck<sup>1</sup>, Th. Möllhoff<sup>2</sup>, Th. Hachenberg<sup>3</sup>, F. Bach<sup>4</sup>, E. Berendes<sup>5</sup>, M. Müller<sup>6</sup>, M. Emmerich<sup>7</sup>, K. Rommelsheim<sup>8</sup>, P. H. Tonner<sup>9</sup>, J. Scholz<sup>9</sup>, B. W. Böttiger<sup>10</sup> und A. Meier-Hellmann<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Universitätskliniken Bergmannsheil der Ruhr-Universität, Bochum, (Direktor: Prof. Dr. M. Zenz)

<sup>2</sup> Marienhospital, Aachen, (Chefarzt: Prof. Dr. Th. Möllhoff)

<sup>3</sup> Universitätsklinik der Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, (em. Direktor: Prof. Dr. W. Röse)

<sup>4</sup> Krankenanstalten Gilead, Bielefeld, (Chefarzt: Prof. Dr. F. Mertzlufft)

<sup>5</sup> Universitätskliniken der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster, (Direktor: Prof. Dr. H. Van Aken)

<sup>6</sup> Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Gießen, (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann)

<sup>7</sup> Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, (Chefarzt: Prof. Dr. G. Klein)

<sup>8</sup> Universitätskliniken der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeff)

<sup>9</sup> Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Kiel, (Direktor: Prof. Dr. J. Scholz)

<sup>10</sup> Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsklinikum, Heidelberg, (Direktor: Prof. Dr. E. Martin)

<sup>11</sup> Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, (Direktor: Prof. Dr. K. Reinhart)

**Zusammenfassung:** Hochrisikopatienten verursachen aufgrund ihrer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität überproportional hohe Kosten. Diese Patienten müssen charakterisiert werden, dann kann ihr Outcome durch eine präoperative Optimierung der Sauerstofftransportkapazität entscheidend verbessert werden. Dies geschieht in erster Linie mit Volumenzufuhr, in zweiter Linie mit Katecholaminen. Dafür sind Dopexamin und Dobutamin besonders gut geeignet.

**Summary:** High-risk patients are characterized by increased perioperative morbidity and mortality. Their

prolonged and more difficult treatment causes overproportionate costs. The outcome of these patients may clearly be improved by preoperative optimisation of oxygen delivery. This is achieved by two means: first, by fluid administration, and second, by catecholamines. Dopexamine and dobutamine are the most appropriate drugs in this respect.

**Schlüsselwörter:** Morbidität – Mortalität – Sauerstoff – Dopexamin

**Key words:** Morbidity – Mortality – Oxygen – Dopexamine.

## Einleitung

Steigende Kosten im Gesundheitssystem und Begrenzungen der finanziellen Möglichkeiten betreffen jedes Krankenhaus, jede Krankenversicherung und nicht zuletzt jeden Bürger. Neue Ressourcen müssen gefunden werden, um trotz Einschränkung der Geldmittel die Qualität der Krankenversorgung hochzuhalten, wenn nicht gar weiter zu verbessern.

Die Medizin hat sich mit ihren Technologien in den letzten Jahrzehnten rasant weiterentwickelt, so daß sich immer mehr Patienten mit verminderten körperlichen Reserven komplizierteren und ausgedehnteren Operationen unterziehen. Diese Operationen können zu einem prolongierten Krankheitsverlauf führen, wenn z.B. kardiopulmonale, infektiöse, thrombembolische Komplikationen oder gastrointestinale Paralyse eintreten. Besonders betroffen sind Patienten mit einer Einschränkung von Organfunktionen, die als Folge multipler Begleiterkrankungen und zunehmendem Lebensalter auftreten kann (59, 72).

Die Mehrkosten im Krankenhaus beruhen überwiegend auf der Behandlung der Komplikationen sowie auf dem verlängerten Krankenhausaufenthalt dieser Risikopatienten (27, 86). Sie machen einen nicht unerheblichen Teil eines Krankenhausbudgets aus (41). Darüber hinaus entstehen erhebliche Folgekosten für die Weiterbehandlung dieser Patienten nach der Operation (40). Hinzu kommen die privaten Aufwendungen der Patienten selbst oder ihrer Angehörigen sowie die Folgen der Arbeitsausfälle. Zusammenfassend gilt: Hochrisikopatienten verursachen für die Allgemeinheit überproportional hohe Kosten, und diese beruhen auf der erheblich erhöhten perioperativen Morbidität dieser Patientengruppe.

Ziel des perioperativen Management der Hochrisikopatienten ist die Minimierung der Morbidität und Mortalität. Dafür wurden zahlreiche Techniken und Verfahren untersucht und mit zunehmender Verbreitung der Evidence-based Medicine bewertet.

## Klinische Anästhesie

Die Senkung der Mortalität – als härtestes Kriterium – konnte nur für zwei Verfahren nachgewiesen werden: Das eine Verfahren ist die perioperative Sympathikolyse ( $\beta$ -Blockade,  $\alpha$ -2-Rezeptoragonisten, thorakale Epiduralanästhesie) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Diese Patienten stellen mit einem Drittel aller Risikopatienten ein großes Klientel dar. Durch die Sympathikolyse wird die Inzidenz perioperativer Myokardischämien gesenkt und gleichzeitig die kardiale Morbidität und Mortalität signifikant verringert (37, 42, 58, 60, 61).

Das andere Verfahren ist die Optimierung der Sauerstofftransportkapazität. Viele Studien belegen eine Verbesserung der Mortalität und Morbidität. In einzelnen dieser Untersuchungen konnte die Mortalitätsrate der Protokollgruppe um bis zu 75% reduziert werden (14, 73, 89).

Allerdings ließen sich diese überzeugenden Ergebnisse nicht in allen Studien nachvollziehen, so daß wahrscheinlich zusätzliche Faktoren eine wesentliche Rolle für den perioperativen Verlauf spielen.

Das Ziel dieser Arbeit ist eine kritische Analyse der Studien zur Optimierung der Sauerstofftransportkapazität und eine Bewertung ihrer klinischen Relevanz. Im Folgenden wird zunächst der Hochrisikopatient definiert. Das geschieht anhand einfacher Kriterien, um einen pragmatischen Weg aufzuzeigen. Damit läßt sich dieser Gedankenansatz in Krankenhäusern aller Größenordnungen umsetzen.

Anschließend werden alle kontrollierten Studien zur Optimierung der Sauerstofftransportkapazität auf die Rahmenbedingungen hin untersucht, die Einfluß auf das Operationsergebnis haben. Die Zielkriterien für die Optimierung werden definiert, Maßnahmen wie Volumen- oder Katecholamingabe differenziert bewertet, die zum Erreichen der Vorgaben dienen. Abschließend werden der Stellenwert der Optimierung der Sauerstofftransportkapazität im Rahmen anderer Maßnahmen erläutert und Empfehlungen ausgesprochen.

### Definition des chirurgischen Hochrisikopatienten

Die Definition des chirurgischen Hochrisikopatienten geht im wesentlichen auf *Shoemaker* zurück. Er teilte die Kriterien in präoperative Faktoren wie höheres Lebensalter, schwere Begleiterkrankungen, ausgehende operative Eingriffe und postoperative Faktoren ein (Tab. 1 und 2) (72). Das gemeinsame Merkmal der Hochrisikopatienten ist, daß sie ihre Sauerstofftransportkapazität, ihr Herzzeitvolumen nicht den Bedürfnissen anpassen können. Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, daß das kardiovaskuläre Risiko keineswegs den Hauptfaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen bildet. Dennoch ist die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei chirurgischen Risikopatienten deutlich erhöht (77).

**Tabelle 1:** Präoperative Kriterien für Hochrisikopatienten (*Shoemaker*)

1. Schwere kardiopulmonale Erkrankung (koronare Herzerkrankung, akuter Herzinfarkt, hämodynamisch instabile Arrhythmien, dekompenzierte kongestive Herzerkrankung, Hypertonie, chronisch obstruktive Ventilationsstörung, zerebrovaskuläre Erkrankung)
2. Ausgedehnte chirurgische Eingriffe bei malignem Grundleiden (Oesophagektomie, erweiterte Gastrektomie, Whipple-Op etc.) oder prolongierte Op-Zeit (> 6 Std.)
3. Schweres Polytrauma (mehr als zwei Organsysteme oder drei Organe, Perforation von zwei Körperhöhlen (Abdomen und linker Hemithorax), multiple Frakturen langer Röhrenknochen oder des Beckens)
4. Massiver Blutverlust (> 8 Einheiten), Blutvolumenverlust > 1,5 l/m<sup>2</sup>, Hk < 20 ml/dl innerhalb von 48 Std. vor Klinikeinweisung
5. Lebensalter > 70 J. und Zeichen einer begrenzten physiologischen Reserve eines oder mehrerer vitaler Organe
6. Schock (MAP < 60 mmHg, ZVD < 5 mmHg, Urinausscheidung < 20 ml/h, kaltschweissige Haut)
7. Sepsis (Positive Blutkultur, Leukozytenzahl > 12.000/mm<sup>3</sup>, Fieberspitzen > 39°C, Schüttelfrost)
8. Septischer Schock (Sepsiskriterien plus Hypotonie, positiv inotrope Substanzen zur Aufrechterhaltung eines MAP > 70 mmHg)
9. Schwere Ernährungsstörungen bei chirurgischer Grunderkrankung (Gewichtsverlust > 10 kg, Hypalbuminämie (Albumin < 3,0 g/dl), Osmolarität < 280 mOsm/l)
10. Respiratorische Insuffizienz (SaO<sub>2</sub> < 90%, PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, FIO<sub>2</sub> > 0,4, Qs/Qt > 30%, Beatmungspflichtiger Patient)
11. Akutes Abdomen (Pankreatitis, Darmgangrän, Peritonitis, perforiertes Hohlorgan, akute gastrointestinale Blutung)
12. ZVD > 15 mmHg nach Flüssigkeitstherapie
13. Akutes Nierenversagen (Blutharnstoff > 50 mg/dl, Kreatinin > 3,0 mg/dl, CH<sub>2</sub>O > 10 ml/h)
14. Akutes Leberversagen (Bilirubin > 3 mg/dl, Albuminkonzentration < 3,0 g/dl, SGOT > 200 U/ml, alkalische Phosphatase > 100 U/ml, Ammoniak > 120 µg/ml)
15. Akute Insuffizienz des ZNS (Agitation, Bewußtseinsstörung, Koma).

Ein weit verbreitetes Risiko-Klassifizierungssystem ist die Einteilung der American Society of Anesthesiologists (Tab. 3) (32). Eine jüngere prospektive Untersuchung der Universität Mainz zu Morbidität und Letalität in verschiedenen ASA-Klassen umfaßte 2.937 Patienten mit allgemeinchirurgischen Operationen (50). Hierbei wurde zwischen elektiven Eingriffen (Abb. 1) und Notfalloperationen (Abb. 2)

unterschieden und Art und Schweregrad perioperativer Komplikationen analysiert.

Bei den Elektiveingriffen zeigte sich in der ASA-Klasse III gegenüber der ASA-Klasse II bei allen Einzelkomplikationen eine statistisch signifikante Zunahme der Komplikationsraten. Pulmonale Komplikationen (8,0% ASA II und 16% ASA III) und kardiale Komplikationen (1,2% ASA II und 5,4% ASA III) waren als wichtigste Faktoren im postoperativen Verlauf zu nennen.

Bei Notfalleingriffen ergab sich eine ähnliche Verteilung. Auch hier dominierten pulmonale (ASA II 3,3%, ASA III 24,2%) und kardiale Komplikationen (ASA II 1,0%, ASA III 13,1%). Hinzu kamen in der höheren ASA-Klasse signifikant häufiger hepatogene (10,7%) und renale (10,7%) Komplikationen sowie eine höhere Rate schwerer Wundinfektionen. Das Ausmaß der postoperativen Therapie nahm in den höheren ASA-Klassen bei elektiven und Notfall-Operationen signifikant zu.

Die oben genannten Zahlen zeigen, daß die Einteilung der Patienten nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists hinreichend genau ist. Hochrisikopatienten werden charakterisiert durch die Klassen ASA III und höher. Die zusätzliche Berücksichtigung der *Shoemaker*-Kriterien kann im Einzelfall hilfreich sein. Die zuverlässige Identifizierung von chirurgischen Risikopatienten hat erhebliche klinische Bedeutung, da präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Minimierung von Komplikationen gezielt eingesetzt werden müssen.

### Effektivität der postoperativen Optimierung des Sauerstoffangebots

Schon 1959 und 1960 konnten zwei klinische Studien zeigen, daß Patienten, die einen umfangreichen chirurgischen Eingriff überlebten, in der Lage waren, als Reaktion auf das chirurgische Trauma das Herzminutenvolumen zu steigern. Patienten, denen dies nicht gelang, hatten eine wesentlich höhere postoperative Letalität (12, 20). Ein pathologisch erniedrigtes systemisches Sauerstoffangebot als Ursache einer Gewebehypoxie bei kritisch kranken Patienten wurde 10 Jahre später nachgewiesen (62).

Da eine zelluläre Hypoxie ein Organversagen induzieren kann, liegt eine Steigerung des systemischen Sauerstoffangebots als Therapiekonzept zur Reduktion von Morbidität und Letalität nahe (74). *Shoemaker* und Mitarbeiter beschrieben erstmals 1988 im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie, daß eine präoperative Steigerung des systemischen Sauerstoffangebots auf mehr als 600 ml/min/m<sup>2</sup> die Morbidität und Letalität chirurgischer Hochrisikopatienten günstig beeinflussen kann (73).

Dieses Konzept wird seither auf der Grundlage weiterer Studien kontrovers diskutiert. Die einzelnen Untersuchungen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Designs, des Therapieziels, der untersuchten Patientenpopulation, der durchgeführten Interventionen

**Tabelle 2:** Postoperative Kriterien für Hochrisikopatienten (*Shoemaker*)

1. Vital bedrohliches kardiopulmonales Ereignis (Myokardinfarkt, Lungenembolie, postoperative Blutung)
2. Hypotonie (MAP < 70 mmHg oder Zeichen instabiler Funktion vitaler Organe)
3. Operative Komplikationen (inadäquate Hämotherapie bei akuten Blutverlusten)
4. Schwere Sepsis, perforiertes Hohlorgan, Darmgangrän, Peritonitis, Pneumonie, Aspirationspneumonie, Hyperthermie > 39°C > 2 Std.
5. Akute Insuffizienz vitaler Organe (entspricht Punkten 9 - 15 in Tabelle 1)
6. Akute postoperative Elektrolyt- und Flüssigkeitsstörung (Volumentherapie > 5.000 ml pro 24 Std.)
7. Fehlende Antwort auf eine adäquate Volumen- und Hämotherapie (Ersatz von Blutverlusten, ermittelt über Drainagen etc. und nach klinischer Einschätzung mittels Blutdruck, Urinausscheidung, Hk, Bewußtseinsstörung, motorische Antwort).

**Tabelle 3:** Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA)

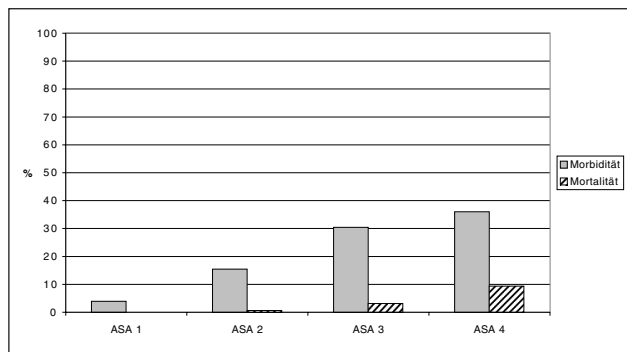
ASA-Klasse	Definition
1	Normaler, gesunder Patient
2	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
3	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
4	Schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht
5	Moribunder Patient, Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation zu erwarten
6	Hirntoter Patient zur Organspende.

und des Interventionszeitpunkts (14, 23, 28, 36, 78, 84, 89 - 92) (Tabelle 4).

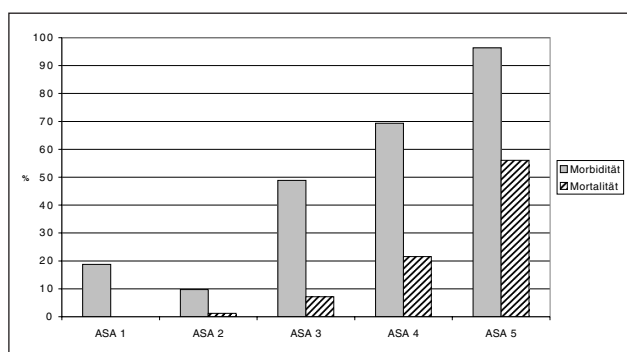
Bislang sind zwei systematische Übersichtsarbeiten auf der Grundlage kontrolliert randomisierter Studien erschienen (13, 30). *Heyland* und Mitarbeiter kommen in ihrer Meta-Analyse zu dem Schluß, daß die Effektivität einer routinemäßigen perioperativen Erhöhung des systemischen Sauerstoffangebots bei chirurgischen Risikopatienten nicht als gesichert gelten kann (14, 23, 28, 73, 84, 91).

Ein Grund für dieses Ergebnis ist die Tatsache, daß die Autoren Studien mit präoperativem und solche mit postoperativem Beginn der Optimierung zusammen ausgewertet haben. In einer Subgruppenanalyse zeigen die Autoren aber auch, daß eine präoperativ beginnende Steigerung des systemischen Sauerstoffangebots das relative Risiko der behandelten

## Klinische Anästhesie



**Abbildung 1:** Morbiditäts- und Letalitätsrate (%) nach allgemeinchirurgischen Wahleingriffen (n = 2248) in verschiedenen ASA-Klassen.



**Abbildung 2:** Morbiditäts- und Letalitätsrate (%) nach allgemeinchirurgischen Notfalleingriffen (n = 689) in verschiedenen ASA-Klassen.

Patienten, postoperativ zu versterben, deutlich vermindert (Odds Ratio (OR): 0,2). Dies ist nicht der Fall, wenn mit der Optimierung des systemischen Sauerstoffangebots erst nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation (OR: 0,98) begonnen wird. Entscheidend ist demnach, daß das Therapiekonzept rechtzeitig, d. h. präoperativ beginnt.

Die andere Übersichtsarbeit stammt von *Boyd*, der 13 kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 994 Patienten analysierte. Er wies eine Reduktion des relativen Risikos bzgl. der Letalität auf 0,35 bei den Patienten nach, bei denen das systemische Sauerstoffangebot mit Volumengabe und vasoaktiven Substanzen erhöht wurde (4, 7, 8, 14, 17, 22, 70, 73 - 75, 81, 85, 93).

Zwei weitere Arbeiten, die nach diesen Meta-Analysen erschienen, zeigen wiederum unterschiedliche Ergebnisse. Während die Arbeit von *Wilson* und Mitarbeitern eine verringerte Letalität nach Volumengabe und Katecholamintherapie zeigt (89), konnte in einer europäischen Multicenterstudie kein positiver Effekt einer Anhebung des systemischen Sauerstoffangebots gefunden werden (78).

Die kontroversen Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich in erster Linie auf folgende Punkte zurückführen (Tab. 4):

1. Die vorliegenden Studien haben unterschiedliche Patientengruppen mit unterschiedlicher Komorbi-

dität und nicht identischen Kointerventionen untersucht

2. Nicht alle Studien wurden geblindet durchgeführt,
3. Die Endpunkte hinsichtlich des Optimierungsbeginns und der kontinuierlichen Therapie sind unterschiedlich
4. Die Daten wurden primär nicht nach der "Intention to Treat"-Regel analysiert, und die Schlußfolgerungen einiger Studien basieren lediglich auf einer Subgruppenanalyse.

Um nun auf der Grundlage der bislang erschienenen Studien zu beurteilen, ob eine präoperative Optimierung des systemischen Sauerstoffangebots bei Hochrisikopatienten effektiv sein kann, ist die Beantwortung folgender Fragen sinnvoll:

1. Besteht eine Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Letalität?
2. Ist das Überleben von Patienten, deren Sauerstoffangebot sich auf supranormale Werte steigern läßt, verbessert im Vergleich zu Patienten, bei denen dieses nicht möglich ist?
3. Existieren definierte Patientengruppen, die von diesem Therapiekonzept profitieren?

**Ad 1)** Besteht eine Beziehung zwischen Sauerstoffangebot und Letalität? Diese Frage kann eindeutig mit ja beantwortet werden. Mehrere kontrolliert randomisiert durchgeführte Studien konnten zeigen, daß sowohl Hochrisikopatienten als auch kritisch kranke Patienten mit normalem oder erhöhtem systemischem Sauerstoffangebot eine verbesserte Prognose haben.

**Ad 2)** Ist das Überleben von Patienten, deren Sauerstoffangebot sich auf supranormale Werte steigern läßt, verbessert im Vergleich zu Patienten, bei denen dieses nicht möglich ist? Diese Frage kann ebenfalls mit ja beantwortet werden, allerdings ist die Interpretation hier schwieriger. Bei Patienten, bei denen das Sauerstoffangebot perioperativ gesteigert wurde, konnte die Letalität im Vergleich zu Patienten, bei denen eine solche Strategie nicht angewendet wurde, eindeutig gesenkt werden.

**Ad 3)** Bei der Frage, ob alle Patientengruppen von diesem Therapiekonzept profitieren, muß berücksichtigt werden, daß chirurgische Hochrisikopatienten und kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation keine homogene Gruppe bilden. Auf der Grundlage bisheriger Publikationen kann gesagt werden, daß die Prognose chirurgischer Hochrisikopatienten bei einem prophylaktischen Einsatz dieses Therapiekonzepts (Anhebung des systemischen Sauerstoffangebots) verbessert werden kann. Hingegen kommt es bei einer postoperativen Steigerung des Sauerstoffangebots (Beginn auf der Intensivtherapiestation) zu keiner Verbesserung des Outcome (23, 28).

Weiter ungeklärt sind aber die Fragen, welcher Patient von diesem Therapiekonzept profitiert und in welchen Fällen eine Optimierung des systemischen Sauerstoffangebots durch adäquate Volumengabe allein ausreichend ist oder in welchen Fällen zusätzlich Katechol-

Tabelle 4: Relevante klinische Studien und Meta-Analysen zur Optimierung des Sauerstoffangebots

	Design	Zielgröße	Intervention	Beginn der Intervention	Patienten	Letalität (RR)	Qualität			
							Methode	Patienten	Intervention	Gesamt
<b>Shoemaker (1982)</b>	prospektiv (n = 100)	CI 4,5, DO <sub>2</sub> > 550,	Volumen und Inotropika	nach Aufnahme auf die IIS	nach Aufnahme auf die IIS	0,27	0	1	2	3
<b>Shoemaker (1988)</b>	kontrolliert, randomisiert, gebündelt (n = 422)	CI > 4,5, DO <sub>2</sub> > 600, VO <sub>2</sub> > 170	Volumen und Dobutamin	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,1	2	1	1	4
<b>Berlauk (1991)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 89)	CI ≥ 2,8, SVR ≤ 1100, PCWP 8-15	Volumen und Inotropika	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,14	2	2	2	6
<b>Tutschmidt (1992)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 70)	CI > 6,0	Volumen und Dobutamin	nach Diagnose Sepsis	septische Patienten	0,69	2	1	4	7
<b>Yu (1993)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 72)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Inotropika	nach Aufnahme auf die IIS	kritisch kranke Intensivpatienten	1,0	2	2	2	6
<b>Boyd (1993)</b>	kontrolliert, randomisiert, intention to treat (n = 107)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Dopexamin	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,25	4	2	2	8
<b>Hayes (1994)</b>	kontrolliert, randomisiert, intention to treat (n = 109)	CI > 4,5, DO <sub>2</sub> > 600, VO <sub>2</sub> > 170	Volumen und Dobutamin	nach Aufnahme auf die IIS	Hochrisikochirurgie	1,6	4	2	3	9
<b>Yu (1995)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 89)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Inotropika	nach Aufnahme auf die IIS	septische Patienten	0,93	2	2	2	6
<b>Gattinoni (1995)</b>	kontrolliert, randomisiert, intention to treat (n = 762)	CI > 4,5	Volumen und Dobutamin	nach Aufnahme auf die IIS	kritisch kranke Intensivpatienten	0,98	4	2	3	9
<b>Ziegler (1997)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 72)	Hb > 10, PCWP ≥ 12, SvO <sub>2</sub> ≥ 65	Volumen und Dobutamin	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,45	2	2	2	6
<b>Sinclair (1998)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 40)	maximaler SV-Anstieg	Volumen	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,5	1	2	4	7
<b>Yu (1998)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 150)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Inotropika	nach Aufnahme auf die IIS	kritisch kranke Intensivpatienten	0,75	1	2	2	5
<b>Wilson (1999)</b>	kontrolliert, randomisiert, doppelt blind (n = 138)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Adrenalin, Dopexamin	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,28	3	2	2	7
<b>Takala (2000)</b>	kontrolliert, randomisiert, doppelt blind, intention to treat (n = 412)	-	0,5 oder 2,0 µg/kg/min Dopexamin	präoperativ	Hochrisikochirurgie	0,68 (0,5 µg/kg/min) 1,22 (2 µg/kg/min)	5	2	3	10
<b>Lobo (2000)</b>	kontrolliert, randomisiert (n = 37)	DO <sub>2</sub> > 600	Volumen und Dobutamin	postoperativ	Hochrisikochirurgie	0,32	2	1	2	5
<b>Heyland (1996)</b>	Meta-Analyse (n = 1016) 64 Studien	-	-	-	-	0,86 (alle) 0,2 (präoperativ)				
<b>Boyd (1999)</b>	Meta-Analyse (n = 994) 13 Studien	-	-	-	-	0,35				

CI: Herzindex (L/min/m<sup>2</sup>); DO<sub>2</sub>: Sauerstoffangebot (ml Sauerstoff/min/m<sup>2</sup>); VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch (ml Sauerstoff/min); PCWP: pulmonaler arterieller Verschlussdruck (mmHg); RR: Relatives Risiko; SvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung (%); SV: linksventrikuläres Schlagvolumen (ml); SVR: systemvaskulärer Widerstand; ITS: Intensivtherapiestation.

**Qualitäts-Score:** siehe nächste Seite (Fortsetzung).

Tabelle 4: Fortsetzung

Qualitäts-Score		
Methodik	Keine Punkte:	keine Randomisierung, nicht geblindet, keine "intention to treat"-Analyse
	1 Punkt:	geblindete Studie
	Je 2 Punkte:	Randomisierung, "intention to treat"-Analyse
Patienten	Keine Punkte:	ausgewählte Patienten, keine Gruppenvergleichbarkeit, Follow-up < 100%
	Je 1 Punkt:	konsequente Stichprobe, vergleichbare Gruppen, Follow-up = 100%
Intervention	Keine Punkte:	mangelhaft beschriebenes Behandlungsprotokoll, Kointerventionen nicht beschrieben, Cross-over nicht beschrieben
	Je 1 Punkt:	reproduzierbar beschriebenes Behandlungsprotokoll, unterschiedliche Kointerventionen, Cross-over > 10%
	Je 2 Punkte:	keine unterschiedlichen Kointerventionen, Cross-over < 10%

amine eingesetzt werden sollen. Offen bleibt zur Zeit ebenfalls, mit welcher klinisch zugänglichen Methodik die eigentliche Zielgröße, die Gewebepfusion, sicher eingeschätzt werden kann.

Will man zu eindeutigen Aussagen kommen, müssen zukünftige Studien folgenden Anforderungen genügen:

- Klare Definitionen der Ein- und Ausschlußkriterien für das Patientenkollektiv
- Klare Definitionen der Zielkriterien (Mortalität, Morbidität) und des Beobachtungszeitraumes
- Design: prospektiv, randomisiert, kontrolliert und doppelblind.

Legt man an die bislang erschienenen Publikationen die Kriterien der Evidence-based Medicine an (21), so finden sich heterogene, kontrolliert randomisierte Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen und zwei systematische Übersichtsarbeiten bzw. Meta-Analysen. Damit erreichen die oben zusammengefaßten Schlußfolgerungen, eine perioperative Optimierung vorzunehmen, eine mittlere Priorität: Grad B2 nach *Dans*.

## Zielkriterien der perioperativen Optimierung des Sauerstoffangebots bei Hochrisikopatienten

### Primäre und sekundäre Zielkriterien

Primäres Zielkriterium einer Therapie, die eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung zum Ziel hat, ist das Outcome der Patienten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es für den perioperativen Patienten nur wenige Studien, die zeigen konnten, daß ein bestimmtes Therapieregime eine Outcomeverbesserung nach sich zieht.

Sekundäre Zielkriterien sind von untergeordneter Bedeutung, da ihr Einfluß auf das Gesamtoutcome nicht gesichert ist.

### Pathophysiologisch abgeleitete Surrogatparameter

Surrogatparameter werden anhand pathophysiologi-

scher Modelle entwickelt und können sinnvolle Hinweise für das aktuelle klinische Handeln geben. Die mit diesen Parametern gewonnenen Erkenntnisse sollten aber kontrollierten und randomisierten Studien nicht gleichgestellt werden, sondern im wesentlichen nur zur Hypothesenbildung dienen (16, 53). Häufig ist unbekannt, in welchem pathophysiologischen Zusammenhang sie mit der eigentlichen Krankheit stehen.

### Aspekte zu hämodynamischen Surrogatparametern

Mehrere Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit ein Organ über eine kritische Phase hinweg – z.B. eine Operation – seine Funktionalität, sein Leben behält. Erstens muß die globale Sauerstofftransportkapazität hochgehalten werden. Sie ist abhängig von der Konzentration des Sauerstoffs im Blut sowie vom Herzzeitvolumen. Eine Optimierung des Herzzeitvolumens kann mit Volumen und gegebenenfalls mit Katecholaminen erreicht werden. Die Sauerstofftransportkapazität sollte auf mehr als 600 ml/min/m<sup>2</sup> gesteigert werden (73). Bei Werten geringer als 390 l/min/m<sup>2</sup> ist die Versorgung einzelner Gewebe nicht mehr gewährleistet (38).

Zweitens dürfen keine regionalen Zirkulationsstörungen vorliegen. Die dritte Voraussetzung für die Funktionalität und das Überleben eines Gewebes ist die zelluläre Sauerstoffversorgung. Die Zelle muß den Sauerstoff aufnehmen können, darf nicht durch Toxine, Sepsis blockiert sein. Gewisse Defizite der Extraktion können möglicherweise bei einem supranormalen Sauerstoffangebot partiell ausgeglichen werden (25, 31).

Es ist somit klar, daß eine Optimierung der globalen Sauerstofftransportkapazität eine notwendige Bedingung, aber keine Garantie für eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Zelle ist (57).

### Nichthämodynamische Surrogatparameter

Das Gesamtoutcome kann aber neben den hämodynamischen Effekten der perioperativen Optimierung auch durch nicht-hämodynamische Faktoren beeinflusst werden. So können bestimmte Katecholamine eine Reduktion von verschiedenen Entzündungs-

**Tabelle 5:** Surrogatparameter und Meßmethoden der globalen und regionalen Sauerstoffversorgung

Global	Regional
Herzrhythmus (EKG) Vorlast (Zentralvenöser Druck, Pulmonalarterieller Okklusionsdruck)	
Nachlast (Non)-invasiver Blutdruck)	Regionaler Perfusionsdruck
Herz-Zeitvolumen (Swan-Ganz-Katheter, Echographie (TEE, NICO), zentral-/gemischtvenöse O <sub>2</sub> -Sättigung, Pulskonturanalyse, Indikatorverdünnung)	Regionale Blutflußmessung (Geschwindigkeit)
Sauerstoffgehalt des Blutes (Hämoglobinkonzentration, Pulsoxymetrie, Blutgasanalysen, Paratrend)	Sauerstoffgehalt des regionalen Blutes (z.B. venöse Sättigung in der V. jugularis interna)
Perfusion (Laktatkonzentration, Basenüberschuß)	Regionale Perfusion (O <sub>2</sub> -Extraktion, CO <sub>2</sub> -Produktion (pHi), Sauerstoffpartialdruck, Laktatproduktion, Basenüberschuß)
	Identifizierung und quantitative Messung einzelner Substrate Near infrared spectrometry, -scopy (NIRS)

parametern bewirken, die auf eine antiinflammatorische Wirkung hindeuten (5, 17). Zusätzlich zu ihren kardiovaskulären Effekten können Katecholamine den Metabolismus auch direkt beeinflussen. Dazu gehören Wirkungen auf die Glukoneogenese, die Lipolyse und auch auf die metabolische Antwort nach chirurgischen Eingriffen (24, 33).

#### Surrogatparameter und klinisches Monitoring

Obwohl einzelne Verfahren eine Erfassung der regionalen Gewebesauerstoffversorgung erlauben, stehen im klinischen Alltag noch keine ausreichenden Meßmöglichkeiten zur Verfügung. Man muß sich mit globalen Parametern begnügen und auch Surrogatparameter heranziehen, um den Krankheitsverlauf kurzfristig besser einschätzen zu können. Eine Übersicht über die derzeit klinisch angewendeten Verfahren bietet Tabelle 5.

### Therapeutische Strategien zur Optimierung der Sauerstofftransportkapazität

#### Volumentherapie

Die Optimierung der kardialen Leistungsfähigkeit geschieht in Abhängigkeit von der Vorlast, der Nachlast und der kardialen Kontraktilität. Die

Optimierung der Vorlast wird im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus durch das intravasale Volumen determiniert. Um eine perioperative Steigerung des systemischen Sauerstoffangebotes über eine Steigerung des Herzzeitvolumens bei Risikopatienten zu erzielen, ist in der Regel zur präoperativen Optimierung der kardialen Vorlast eine intravasale Volumenexpansion notwendig. Ein optimiertes intravasales Volumen führt nicht nur zu einer hämodynamischen Stabilisierung, sondern auch zu einer Verbesserung der viszeralen Perfusion bei traumatisierten Patienten und solchen mit großen chirurgischen Eingriffen (18, 51, 55, 56).

Bei der Durchführung einer perioperativen Volumentherapie zur Optimierung des Sauerstoffangebotes besteht die Problematik in der Qualifizierung und Quantifizierung des Volumenersatzes.

Für eine Volumentherapie stehen kristalloide und kolloidale Lösungen zur Verfügung. Während bei den kristalloiden Lösungen zwischen hypotonen (z.B. Glucose 5%), isotonen (z.B. 0,9%igen NaCl und Ringer-Laktat-Lösung) und hypertonen (z.B. 7,5% NaCl-Lösung) unterschieden wird, kann man die kolloidalen Lösungen in körpereigene (z.B. Albuminlösungen) und körperfremde (z.B. Stärke- und Gelatine-lösungen) unterteilen.

Die Frage, ob kristalloide oder kolloidale Lösungen verabreicht werden sollen, ist nach wie vor ungeklärt.

## Klinische Anästhesie

**Tabelle 6:** Interventionskriterien und klinische Maßnahmen

Parameter	Interventionskriterien	Maßnahmen
Mittlerer arterieller Druck	< 60 mmHg #	Gabe von Volumen, Katecholaminen
	> 120 mmHg #	Narkosevertiefung Senkung des peripheren Widerstandes
Herzfrequenz	< 50 / min #	Atropin, ggfs. Katecholamine
	> 90 / min #	Narkosevertiefung, ggfs. $\beta$ -Blocker
Zentralvenöser Druck (ZVD)	< 5 mmHg	Gabe von Volumen
	> 15 mmHg unter Beatmung	Senkung des peripheren Widerstandes Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens
Periphere Sättigung	$\leq$ 90 % ##	Beatmung kontrollieren Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens Kontrolle der zentralvenösen Sättigung
Zentralvenöse Sättigung	< 60 %	Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens
Hämoglobingehalt	< 80 g / L	Gabe von Erythrozytenkonzentraten
Urinproduktion	< 0,5 ml / kg / h	Optimierung der Vorlast Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens

#: oder Abweichung  $\geq$  20% vom Ausgangswert  
##: oder Ausgangswert - 5 Prozentpunkte (z.B.: 97 - 5 = 92)

Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen belegen keinen eindeutigen Unterschied zwischen den Lösungen (9) oder zeigen einen leichten Vorteil zugunsten der kristalloiden Lösungen auf (19, 68, 88).

Insgesamt kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine eindeutige Empfehlung für kristalloide oder kolloidale Lösungen unter der Indikation einer perioperativen Volumenoptimierung gegeben werden. Bei der Verwendung von Kristalloiden sollten nur isotone Lösungen eingesetzt werden. Für hypo- und hypertone Lösungen gibt es zur Zeit für die perioperative Optimierung des Volumenstatus bei chirurgischen Risikopatienten keine Indikation. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß größere Volumina ungepufferter NaCl-Lösung die Problematik einer hyperchlorämischen Azidose mit sich bringen (67).

Der Einsatz von Humanalbumin zur Volumensubstitution ist nicht gerechtfertigt. Durch randomisierte und kontrollierte Studien ist belegt, daß der Einsatz von Humanalbumin mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist (1, 64).

Bei der Diskussion einer adäquaten Volumentherapie zur perioperativen Optimierung des Sauerstoffangebotes darf der Hämoglobingehalt des Patienten nicht unerwähnt bleiben.

Ein exakter Grenzwert als Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate kann bei kritisch kranken Patienten für eine Optimierung des Sauerstoffangebotes auf globaler und regionaler Ebene nicht angegeben werden. Aufgrund einer möglichen Verschlechterung der rheologischen Eigenschaften des Blutes führt

eine Bluttransfusion nicht zwingend zu einer Erhöhung des Sauerstoffangebotes auf Organebene. Die Ergebnisse jüngerer klinischer Studien belegen, daß ein restriktives Transfusionsregime, das einen Hb-Wert von 7 - 9 g/dl anstrebt, die Mortalität bei kritisch kranken Patienten senken kann im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, das mit einem liberalen Transfusionsregime (Hb 10 - 12 g/dl) therapiert wurde (29).

Wahrscheinlich ist die Indikation und das Volumen der zugeführten Infusion zur perioperativen Volumenoptimierung und Steigerung des Sauerstoffangebotes wichtiger als die Wahl des Volumenersatzmittels (2). Nicht zuletzt sollte das Infusionsregime an die Erfahrung der jeweiligen Klinik mit den entsprechenden Infusionslösungen und vor allem an die individuelle Situation des Patienten angepaßt werden.

Ebenso müssen sich die Zielkriterien für die Menge des Volumenersatzes an der Art des jeweils verwendeten Monitorings, an klinischen Gesichtspunkten und an der Erfahrung des Anästhesisten orientieren. Grundsätzlich sollte die Vorlast optimiert werden, d.h., es sollte so lange Volumen infundiert werden, bis das HZV durch Volumengabe nicht weiter steigerbar ist, bzw. bis eine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches eintritt.

Die in Tabelle 6 aufgezeigten Parameter stellen orientierende Zielgrößen für eine perioperative Steigerung des Sauerstoffangebotes dar, die jedoch im Einzelfall modifiziert werden müssen. Im Bedarfsfall sind weite-



**Tabelle 7:** Rezeptorprofil der verschiedenen Katecholamine

Katecholamin	Rezeptor					
	$\beta_1$	$\beta_2$	$\alpha_1$	$\alpha_2$	DA <sub>1</sub>	DA <sub>2</sub>
Adrenalin	++	+++	++	++	-	-
Noradrenalin	++	+	+++	+++	-	-
Dopamin (0 - 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	-	-	-	+	+++	++
Dopamin (2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	++	+	+	+	++	++
Dopamin (>10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	++	+	++	++	+	+
Dobutamin	+++	++	++	-	-	-
Dopexamin	+	+++	-	-	++	+

re Parameter wie Herz-Zeit-Volumen oder pulmonaler Okklusionsdruck zur Entscheidungsfindung erforderlich.

### Katecholamine

Hat die Volumengabe als erster therapeutischer Schritt zur perioperativen Optimierung des Sauerstoffangebotes bei Hochrisikopatienten nicht die gewünschten Effekte erzielt, sollte der Einsatz von positiv inotrop wirkenden Pharmaka erwogen werden. Die zur Zeit in der klinischen Routine eingesetzten Katecholamine unterscheiden sich in ihrem Rezeptorprofil und ihrer Wirkung auf den regionalen Blutfluß (48) (Tabelle 7). Idealerweise sollte das Katecholamin über eine Perfusionssteigerung das globale und regionale Sauerstoffangebot erhöhen, ohne dabei den kardialen Sauerstoffverbrauch zu steigern. Insbesondere müssen Tachykardien vermieden werden.

Neben den natürlichen Katecholaminen wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, kommen dafür besonders die synthetischen Katecholamine Dopexamin und Dobutamin in Frage. Diese Substanzen wirken in zweifacher Weise auf das Herz ein: Erstens verstärken sie über eine Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren die Inotropie, und zweitens haben sie über eine  $\beta_2$ -Stimulation einen vasodilatierenden Einfluß und senken damit die kardiale Nachlast.

### Adrenalin

Adrenalin wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen zur hämodynamischen Stabilisierung im septischen Schock eingesetzt (11, 52). Anhand tonometrischer Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, daß Adrenalin bei septischen Patienten zu einer Minderperfusion der Mukosa im Splanchnikusgebiet führt (34, 49).

Es kommt zwar durch den perioperativen Einsatz von Adrenalin zu einer Anhebung des globalen Sauerstoffangebotes, jedoch nimmt in bestimmten kritischen Organsystemen, z.B. im Gastrointestinaltrakt, die regionale Perfusion ab (89). Daher kann aufgrund der aktuellen Literatur Adrenalin nicht als Katecholamin der Wahl für den perioperativen Einsatz zur Optimierung des Sauerstoffangebotes bei Hochrisikopatienten empfohlen werden.

### Noradrenalin

Noradrenalin als primär vasopressorisch wirkendes Katecholamin findet seine Indikation zur Stabilisierung des systemischen arteriellen Blutdrucks vorwiegend bei septischen Krankheitsbildern nach vorheriger Volumensubstitution (45). Es erhöht den pathologisch erniedrigten systemischen Widerstand und stabilisiert so den arteriellen Mitteldruck. Für die Indikationen einer präoperativen Optimierung des Sauerstoffangebotes bei kritisch kranken Patienten kann der Einsatz von Noradrenalin jedoch nicht empfohlen werden.

Darüber hinaus hat der Einsatz von Noradrenalin bei nicht septischen Patienten einen eher nachteiligen Effekt auf Zirkulation und Mikrozirkulation. Es ist daher nicht das geeignete Katecholamin, um bei diesen Patienten das Herzzeitvolumen zu steigern.

### Dopamin

Obwohl Dopamin häufig noch als sogenannte Low-dose-Therapie zur Verbesserung der Nierenfunktion eingesetzt wird, gibt es für eine derartige Therapie derzeit keine Indikation (44). Wie aus den überlappenden Dosisangaben für die drei Bereiche schon hervorgeht, gibt es keinen streng dosisabhängigen Rezeptorbereich. So kann Dopamin auch in niedriger Dosierung potentiell unerwünschte Effekte haben (Herzfrequenzanstieg, Vasokonstriktion, Shunteffekte, Arrhythmogenität). Im Bereich der Splanchnikustrombahn kommt es unter dem Einfluß von Dopamin zu einer Umverteilung des nutritiven Blutflusses von der Mukosa zur Muskularis (26). Höhere Dopamin-dosierungen führen bei septischen Patienten zu einem weiteren Abfall des pHi im Sinne einer Verschlechterung der mukosalen Durchblutung im intestinalen Stromgebiet (43).

Nachteilig zu bewerten ist die Hemmung der Freisetzung von Hormonen der hypophysären Achse durch Dopamin (87). Beispielsweise kann es unter der Therapie mit Dopamin zu einer Hypoprolaktinämie mit der Folge einer verminderten Lymphozyten- und Makrophagenaktivität kommen.

Dopamin wird zwar in einer aktuellen amerikanischen Konsensuskonferenz in höherer Dosierung als Vasopressor der ersten Wahl bei septischen Patienten empfohlen (80), von einem aktuellen deutschen Expertenforum aber als Katecholamin der ersten Wahl zur

## Klinische Anästhesie

Therapie der Sepsis abgelehnt (45). Dopamin steigert in höheren Dosierungen das Herzzeitvolumen, kann aber aufgrund seiner aufgezeigten Nebenwirkungen nicht für die perioperative Optimierung des Sauerstoffangebotes bei Hochrisikopatienten empfohlen werden.

### Dobutamin

Die primäre Indikation für Dobutamin als überwiegend  $\beta_1$ -mimetische Substanz ist die Steigerung des Herzzeitvolumens. Über das gestiegene Herzzeitvolumen kommt es passiv auch zu einer Steigerung des intestinalen Blutflusses (63), d.h., der Einsatz von Dobutamin führt zu keiner selektiven Verbesserung der Splanchnikusdurchblutung.

Dobutamin ist gezielt zur Steigerung des Sauerstoffangebotes bei kritisch kranken Patienten eingesetzt worden. Mehrere Autoren konnten demonstrieren, daß die Steigerung des perioperativen Sauerstoffangebotes bei kritisch kranken Patienten durch den Einsatz von Dobutamin in Kombination mit Volumen zu einem signifikant verbesserten Outcome bei diesen Patienten führte (36, 73, 84).

Aus den Ergebnissen der bisherigen Studien erscheint es gerechtfertigt, Dobutamin als Katecholamin zur Steigerung des perioperativen Sauerstoffangebotes zu benutzen.

### Dopexamin

Dopexamin hat als vornehmlicher  $\beta_2$ -Agonist Nachlast senkende Wirkung und steigert damit das HZV (39, 76, 79). Dadurch bleibt die myokardiale Sauerstoffbilanz positiv. In einer tierexperimentellen Arbeit konnten Scheeren und Arndt zeigen, daß Dopexamin unter den verwendeten Katecholaminen den geringsten kalorischen Effekt hat (66).

Dopexamin ist mit der Indikation zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion eingesetzt worden. Eine Vielzahl dieser klinischen wie tierexperimentellen Untersuchungen zeigen hier einen positiven Effekt des Dopexamins (10, 54, 69, 71, 81). Der Splanchnikus Blutfluß wird erhöht, jedoch nicht selektiv, sondern proportional zur Steigerung des HZV (46). Dies ist ein relativer Vorteil gegenüber anderen Katecholaminen, bei deren Einsatz zwar die globale Sauerstofftransportkapazität ansteigt, aber der Splanchnikus-Blutfluß im Verhältnis zum HZV abfällt (47, 65).

Weiterhin gibt es Hinweise, daß Dopexamin über eine Perfusionsverbesserung hinaus eine direkte antiinflammatorische Wirkung zu haben scheint (3, 6, 17); die klinische Wertigkeit dieser Befunde ist aktuell nicht geklärt.

In verschiedenen klinischen Arbeiten ist Dopexamin mit der Indikation zur perioperativen Steigerung des Sauerstoffangebotes bei Hochrisikopatienten eingesetzt worden (14, 89). Durch die Therapie mit Dopexamin konnten Mortalität und Morbidität der Patienten signifikant gesenkt werden.

Aufgrund der aktuellen Studienlage und des Rezeptorprofils erscheint es gerechtfertigt, Dopexamin mit der Indikation der perioperativen Steigerung des Sauerstoffangebotes bei Risikopatienten einzusetzen.

In den Untersuchungen, in denen Dopexamin und Dobutamin eingesetzt und verglichen wurden, zeigten sich entweder vergleichbare Effekte auf die globale und regionale Hämodynamik (35, 71) oder es gab eher Vorteile für Dopexamin (82, 83). Bei vergleichbarer Dosierung beider Substanzen im Tiermodell kommt es unter der Therapie mit Dopexamin zu einem besseren Quotienten von Sauerstoffangebot zu -verbrauch als bei Dobutamin (66), bei Patientenanwendung zur Steigerung des Sauerstoffangebotes über 600 ml/min/m<sup>2</sup> hatte Dopexamin weniger kardiale Nebenwirkungen als Dobutamin (15).

## Schlußwort

Patienten mit mehreren Risikofaktoren haben eine erhöhte perioperative Morbidität und Letalität. Sie haben verlängerte Liegezeiten und belasten das Krankenhauspersonal und -budget überproportional. Ein Verfahren zur Verbesserung der perioperativen Ergebnisse ist die Steigerung der Sauerstofftransportkapazität. Sie muß jedoch vor der Operation beginnen, um Morbidität und Letalität senken zu können. Daher müssen die Hochrisikopatienten vor dem Eingriff identifiziert werden.

Hochrisikopatienten sind gekennzeichnet durch eine erhöhte perioperative Gefährdung, die entweder durch die eigene Disposition (ASA-Klasse III oder höher) und/oder durch den Eingriff (groß, lang dauernd, mit erheblichen Volumenverschiebungen) verursacht wird.

Wie weit die Sauerstofftransportkapazität erhöht werden muß, ist nicht vollständig geklärt. In bisherigen Untersuchungen wurden als Zielkriterien ein Herzindex > 4,5 L/min/m<sup>2</sup> und eine Sauerstofftransportkapazität > 600 ml/min/m<sup>2</sup> eingesetzt. Dies muß nicht zwingend mit einem erweiterten invasiven hämodynamischen Monitoring einhergehen, auch weniger invasive Verfahren können zur Abschätzung der kardiozirkulatorischen Funktion herangezogen werden (z.B. zentralvenöse Sättigung, nicht-invasive HZV Messung, Echokardiographie).

Der erste Schritt zur perioperativen Optimierung des Risikopatienten ist die Optimierung der Vorlast, wobei die Art des Volumenersatzes (Kristalloide, Kolloide) sekundär ist. Die Volumengabe als solche ist wichtig. Bei Patienten mit adäquater kardiozirkulatorischer Reserve scheint ein minimaler Hb-Wert von 7 - 9 g/dl ausreichend zu sein. Der optimale Hb-Wert ist allerdings von der individuellen Ausgangssituation abhängig.

Werden die Zielkriterien im ersten Schritt nicht erreicht, erfolgt in einem zweiten Schritt die Erhöhung des HZV durch vorwiegend beta-mimetische Katecholamine. Derzeit werden in prospektiv randomisierten Untersuchungen nur Dopexamin und Dobutamin eingesetzt. Sie führen zu einer peripheren Vasodilatation und einer Kontraktilitätssteigerung. Aufgrund eines vorwiegend beta-2-mimetischen und fehlenden alpha-mimetischen Effekts hat Dopexamin theoretisch Vorteile. Klinische Daten, die die Überlegenheit eines

der beiden Katecholamine im direkten Vergleich beweisen, liegen nicht vor.

## Addendum

Alle Autoren nahmen an den Konsensuskonferenzen teil, die am 09.09.2000 und 17.02.2001 in München und am 13.06.2001 in Nürnberg auf Einladung der elan pharma GmbH stattfanden. Das Thema waren Maßnahmen zur Verkürzung des perioperativen Krankenhausaufenthaltes von Hochrisikopatienten.

## Literatur

- Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *Bmj* 1998; 317:235-240
- Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. Societe de Reanimation de Langue Française. The American Thoracic Society. European Society of Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1573-1578
- Baguneid MS, Welch M, Bukkari M, Fulford PE, Howe M, Bigley G, McMahon RF, Eddleston J, Walker MG: Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland: randomized double-blind study of dopexamine versus placebo in aortic surgery. *Br J Surg* 1999; 86:698
- Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE: Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1997; 226:229-236; discussion 236-237
- Bennett ED: Dopexamine: much more than a vasoactive agent. *Crit Care Med* 1998; 26:1621-1622
- Berendes E, Möllhoff T, Van Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC, Weyand M, Loick HM: Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1997; 84:950-957
- Berlauk JF, Abrams JH, Gilmour IJ, O'Connor SR, Knighton DR, Cerra FB: Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial. *Ann Surg* 1991; 214:289-297; discussion 298-289
- Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, Wo CJ, Rimle DA, Kram HB, Umali R, et al: Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma* 1995; 38:780-787
- Bisonni RS, Holtgrave DR, Lawler F, Marley DS: Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J Fam Pract* 1991; 32:387-390
- Boldt J, Papsdorf M, Piper S, Padberg W, Hempelmann G: Influence of dopexamine hydrochloride on haemodynamics and regulators of circulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:941-947
- Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949-953
- Boyd A, Tremblay RE, Spencer FC, Bahnon HT: Estimation of cardiac output soon after intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1959; 150:613-626
- Boyd O: Peri-operative cardiovascular optimization. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 1999; 13:267-277
- Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients (see comments). *JAMA* 1993; 270:2699-2707
- Boyd O, Lamb G, Mackay CJ, Grounds RM, Bennett ED: A comparison of the efficacy of dopexamine and dobutamine for increasing oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23:478-484
- Bradford-Hill A: The environment and disease - association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965; 58:295-300
- Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RF: Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1787-1793
- Chang MC, Meredith JW: Cardiac preload, splanchnic perfusion, and their relationship during resuscitation in trauma patients. *J Trauma* 1997; 42:577-582; discussion 582-574
- Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-210
- Clowes G, Del Guercio LR: Circulatory response to trauma of surgical operations. *Metabolism* 1960; 9:67-81
- Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S: Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1998; 279:545-549
- Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhenguwaha A, Kennedy F, Wo CJ: Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 1992; 127:1175-1179; discussion 1179-1181
- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-1032
- Geisser W, Trager K, Hahn A, Georgieff M, Ensinger H: Metabolic and calorogenic effects of dopexamine in healthy volunteers. *Crit Care Med* 1997; 25:1332-1337
- Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW: The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:873-878
- Giraud GD, MacCannell KL: Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230:214-220
- Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED: A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:85-90
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-1722
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417
- Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C: Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24:517-524
- Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL: The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid

## Klinische Anästhesie

- resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest* 1984; 85:336-340
32. *Keats AS*: The ASA classification of physical status – a recapitulation. *Anesthesiology* 1978; 49:233-236
33. *Leier CV, Binkley PF, Carpenter J, Randolph PH, Unverferth DV*: Cardiovascular pharmacology of dopexamine in low output congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62:94-99
34. *Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A*: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282-287
35. *Levy B, Nace L, Bollaert PE, Dousset B, Mallie JP, Larcan A*: Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 1999; 25:942-948
36. *Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG*: Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28:3396-3404
37. *Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meissner A, Schmid C, Scheld HH, Möllhoff T*: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88:701-709
38. *Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O*: Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1993; 21:64-69
39. *MacGregor DA, Butterworth JF, Zaloga CP, Prielipp RC, James R, Royster RL*: Hemodynamic and renal effects of dopexamine and dobutamine in patients with reduced cardiac output following coronary artery bypass grafting. *Chest* 1994; 106:835-841
40. *Mangano DT*: Adverse outcomes after surgery in the year 2001 - a continuing odyssey. *Anesthesiology* 1998; 88:561-564
41. *Mangano DT*: Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-184
42. *Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I*: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1713-1720
43. *Marik PE, Mohedin M*: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *Jama* 1994; 272:1354-1357
44. *Marin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F*: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990; 18:282-285
45. *Meier-Hellmann A*: Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiol Intensivmed* 2000; 41:601-613
46. *Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K*: Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999; 27:2166-2171
47. *Meier-Hellmann A, Hannemann L, Specht M, Schaffartzik W, Spies C, Reinhart K*: The relationship between mixed venous and hepatic venous O<sub>2</sub> saturation in patients with septic shock. *Adv Exp Med Biol* 1994; 345:701-707
48. *Meier-Hellmann A, Reinhart K*: Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 107:239-248
49. *Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L*: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399-404
50. *Menke H, John KD, Klein A, Lorenz W, Junginger*: Präoperative Risikoeinschätzung mit der ASA-Klassifikation. Eine prospektive Untersuchung zu Morbidität und Letalität in verschiedenen ASA-Klassen bei 2937 Patienten mit allgemeinchirurgischen Operationen. *Chirurg* 1992; 63:1029-1034
51. *Miller PR, Meredith JW, Chang MC*: Randomized, prospective comparison of increased preload versus inotropes in the resuscitation of trauma patients: effects on cardiopulmonary function and visceral perfusion. *J Trauma* 1998; 44:107-113
52. *Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P*: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70-77
53. *Mühlhauser I, Berger M. Surrogat-Marker: Trugschlüsse. Dt Ärzteblatt* 1996; 93:A3280-A3283
54. *Müller M, Boldt J, Schindler E, Sticher J, Kelm C, Roth S, Hempelmann G*: Effects of low-dose dopexamine on splanchnic oxygenation during major abdominal surgery. *Crit Care Med* 1999; 27:2389-2393
55. *Mythen MG, Webb AR*: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130:423-429
56. *Mythen MG, Webb AR*: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 1994; 20:203-209
57. *Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT*: Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988; 64:2410-2419
58. *Olaussen K, Magnusdottir H, Lurje L, Wennerblom B, Emanuelsson H, Ricksten SE*: Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation* 1997; 96:2178-2182
59. *Older P, Smith R, Courtney P, Hone R*: Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 1993; 104:701-704
60. *Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I*: Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology* 1999; 91:951-961
61. *Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H*: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1789-1794
62. *Powers SR, Jr., Manna R, Neclerio M, English M, Marr C, Leather R, Ueda H, Williams G, Custead W, Dutton R*: Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. *Ann Surg* 1973; 178:265-272
63. *Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, Georgieff M, Vogt J*: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86:818-824
64. *Roberts I, Edwards P, McLelland B*: More on albumin. Use of human albumin in UK fell substantially when systematic review was published. *Bmj* 1999; 318:1214-1215
65. *Sautner T, Wessely C, Riegler M, Sedivy R, Gotzinger P, Losert U, Roth E, Jakesz R, Fugger R*: Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood

- flow, and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock. *Ann Surg* 1998; 228:239-248
66. *Scheeren TW, Arndt JO*: Different response of oxygen consumption and cardiac output to various endogenous and synthetic catecholamines in awake dogs. *Crit Care Med* 2000; 28:3861-3868
67. *Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U*: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1265-1270
68. *Schierhout G, Roberts I*: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Bmj* 1998; 316:961-964
69. *Schmidt H, Weigand MA, Schmidt W, Plaschke K, Martin E, Bardenheuer HJ*: Effect of dopexamine on intestinal tissue concentrations of high-energy phosphates and intestinal release of purine compounds in endotoxemic rats. *Crit Care Med* 2000; 28:1979-1984
70. *Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, Krishnamurthy S*: The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma* 1985; 25:309-316
71. *Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Walther A, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H*: Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro- and macrocirculation during experimental endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med* 2001; 29:597-600
72. *Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB*: Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med* 1993; 21:977-990
73. *Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS*: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186
74. *Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P*: Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982; 10:398-403
75. *Sinclair S, James S, Singer M*: Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj* 1997; 315:909-912
76. *Smith GW, O'Connor SE*: An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). *Am J Cardiol* 1988; 62:9C-17C
77. *Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ, O'Hara P, Hertzner NR*: Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000; 93:129-140
78. *Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J, Hulstaert P, Sramek V*: Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. *Crit Care Med* 2000; 28:3417-3423
79. *Tan LB, Littler WA, Murray RG*: Comparison of the haemodynamic effects of dopexamine and dobutamine in patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1991; 30:203-208
80. Task Force of the American College of Critical Care Medicine SoCCM. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:639-660
81. *Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F*: Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1586-1592
82. *Thoren A, Elam M, Ricksten SE*: Differential effects of dopamine, dopexamine, and dobutamine on jejunal mucosal perfusion early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000; 28:2338-2343
83. *Tighe D, Moss R, Heywood G, Al-Saady N, Webb A, Bennett D*: Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1997-2007
84. *Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E*: Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102:216-220
85. *Valentine RJ, Duke ML, Inman MH, Grayburn PA, Hagino RT, Kakish HB, Clagett GP*: Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized trial. *J Vasc Surg* 1998; 27:203-211; discussion 211-202
86. *Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J*: Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med* 1999; 27:2367-2374
87. *Van den Berghe G, De Zegher F*: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1580-1590
88. *Velanovich V*: Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105:65-71
89. *Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E*: Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Bmj* 1999; 318:1099-1103
90. *Yu M, Burchell S, Hasaniya NW, Takanishi DM, Myers SA, Takiguchi SA*: Relationship of mortality to increasing oxygen delivery in patients > or = 50 years of age: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1998; 26:1011-1019
91. *Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA*: Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21:830-838
92. *Yu M, Takanishi D, Myers SA, Takiguchi SA, Severino R, Hasaniya N, Levy MM, McNamara JJ*: Frequency of mortality and myocardial infarction during maximizing oxygen delivery: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1995; 23:1025-1032
93. *Ziegler DW, Wright JG, Choban PS, Flanckbaum L*: A prospective randomized trial of preoperative "optimization" of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery. *Surgery* 1997; 122:584-592.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. *Albrecht Wiebalck*  
 Universitätsklinik für Anaesthesiologie,  
 Intensiv- und Schmerztherapie  
 BG - Kliniken Bergmannsheil  
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
 D-44789 Bochum.