

Perioperační tekutinová léčba

Pavel Szturz

V průběhu perioperační tekutinové léčby se ošetřující anesteziolog dennodenně setkává s různými praktickými problémy, které musí vyřešit. Za normálních okolností je stav náplně cévního řečiště, každého jednotlivého pacienta neznámý a v klinické praxi také obtížně měřitelný. Kromě toho, přesný cíl terapeutické intervence zůstává mnohdy nejasný, i z důvodů existence různých teoreticky možných cílů léčby.

Volba tekutinové strategie zůstává základním tématem debat týkajících se perioperační péče let minulých i v současnosti. Stejně kontroverzní zůstává také diskuse na téma krystaloidní a koloidní roztoky,^{1,2} včetně problematiky složení ideálního intravenosního roztoku.^{3,4} Hlavní důraz je kladen na množství tekutin nutných k úpravě deficitu intravazálního objemu,^{5,6} když dominují názory stoupců liberálních postupů a algoritmů,⁷⁻⁹ a to i přes existenci prací, které prokázaly souvislost mezi nadměrným perioperačním přísunem tekutin a jejich hromaděním ve tkáních.¹⁰

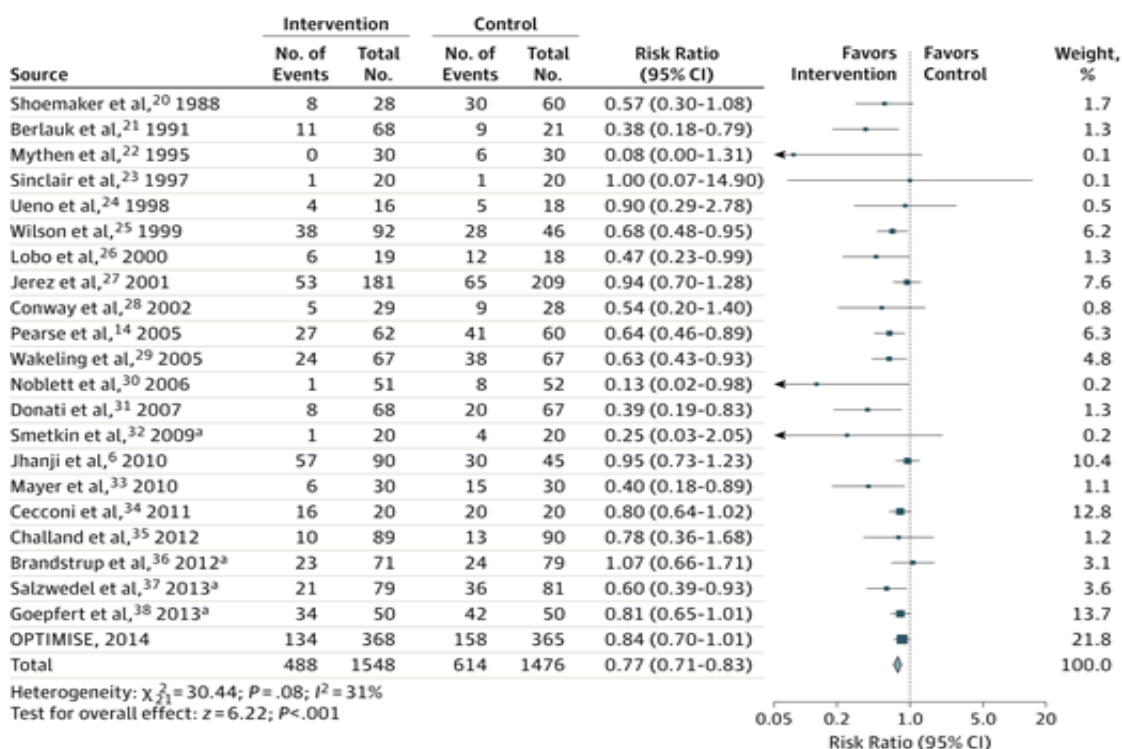
Časná hemodynamická optimalizace (GDT - goal directed therapy) se stala součástí léčby kriticky nemocných pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Zůstává nedílnou součástí často vzrušených debat anesteziologů a lékařů pracujících na jednotkách intenzivní péče. Základy koncepce časně (GDT) dávající do souvislosti mortalitu, morbiditu, incidenci infekčních komplikací a délku hospitalizace ve vztahu k manipulaci s dodávkou kyslíku do tkání, publikoval prof. Shoemaker¹¹ se svým kolektivem na přelomu 80. a 90. let minulého století na skupině vysoce rizikových chirurgických pacientů. Tyto přelomové práce následně umožnily identifikovat první skupiny rizikových, nejenom chirurgických nemocných, které profitovaly z léčebných postupů a umožňovaly upravit zhoršené hemodynamické parametry do požadovaného pásma. Jako dostatečné se jeví dosažení fyziologických hodnot dodávky kyslíku DO_2 a srdečního výdeje CO/CI . V případě existence kyslíkového dluhu můžeme léčebné algoritmy rozšířit o postupy umožňující maximalizaci dodávky kyslíku tkáním DO_2 . Musíme si ale uvědomit, že efektivita těchto léčebných intervencí je časově omezena.

V současnosti je dostatečně prokázáno, že jsou to především dynamické průtokové parametry derivované např. termodilučním plicnicovým katetrem: DO_2/CO (Swan-Ganzův katetr), analýzou pulzní tlakové křivky: SVV- variace tepového objemu, (PICCO, LiDCO, Vigileo), nebo transoesophageální dopplerometrie: FTc- doba ejekce levé komory, Acc- akcelerace, PV- vrcholová rychlost (Cadio Q), oproti statickým tlakovým proměnným (MAP, tepová frekvence a CVP). Rutinní hemodynamické parametry jako jsou: MAP, P, CVP se totiž ukázaly jako nedostatečné, ve smyslu indentifikace intraoperační hypovolémie, nebo detekce změn v srdečním indexu ev. průtokovým parametrů definující preload, kontraktilitu a afterload.^{12,13}

Základem současných léčebných algoritmů, které jsou založeny na úpravě systémové perfúze za pomoci dynamických průtokových parametrů, je Frank-Starlingův zákon. V klinické praxi pak využíváme především tu část umožňující maximalizaci tepového objemu srdce za pomoci tekutin (optimalizace preloadu).¹³ V těchto případech je dosažení maximálního tepového objemu (SV) dáváno do souvislosti s maximální globální dodávkou kyslíku tkáním. Výhodou tohoto přístupu je snížení rizik vyplývajících z masivní tekutinové resuscitace, především omezení úniku tekutin do intersticia. Z širšího pohledu na Frank-Starlingův zákon však maximalizace tepového objemu zahrnuje pouze tu část Frank-Starlingovy srdeční křivky, která je ovlivnitelná změnami preloadu. Tekutiny jsou tedy odpovědny za posuny v průběhu křivky, zatímco posuny mezi křivkami můžeme ovlivnit změnami v kontraktilitě a afterloadu. (inotropní látky/vasopresory/ vasodilatancia).¹⁴ V některých klinických situacích (hypovolemičtí nemocní/pacienti v sepsi) je vhodné tyto léčebné algoritmy doplňovat také o parametry definující afterload (SVR) či kontraktilitu (Acc, PV). Jejich úprava do požadovaných rozmezí

často vede k dosažení stanovených hemodynamických cílů (DO₂/CI). Přičemž rizika komplikací vyplývající z agresivní tekutinové resuscitace mohou být opět redukovány.

Nejčastějším cílem úpravy zhoršených hemodynamických parametrů zůstává optimalizace preloadu, který je definován jako tepový objem (SV). Optimalizace preloadu, ale neznamená, jak je často prezentováno, jeho maximalizaci¹⁵ a neměla by být rutinně prováděna. Metody, které používáme k měření objemu krve, mají mnohdy složitou metodiku a vyžadují invazivní přístup do cévního řečiště, čímž, v různé míře, ovlivňuje interpretovatelnost výsledků, které generují.^{16,17} Měření deficitu intravazálního objemu krve, ze změn hematokritu, jsou založené na jeho odhadu a mohou hodnotit objem krve pouze v části cévního řečiště¹⁸ a úplně ignoruje, tu část krevní plazmy, která se nepohybuje. I z těchto důvodů se stává přímé měření objemu krve v zásadě nemožné a pro běžnou praxi nepoužitelné.



Tabulka 1. Tabulka efektivity GTD intervencí ve srovnání s kontrolní skupinou

Rupert M. Pearse et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *JAMA* 2014;311:2181-90.

Nejčastějším cílem úpravy zhoršených hemodynamických parametrů zůstává optimalizace preloadu, který je definován jako tepový objem (SV). Optimalizace preloadu, ale neznamená, jak je často prezentováno, jeho maximalizaci¹⁵ a neměla by být rutinně prováděna. Metody, které používáme k měření objemu krve, mají mnohdy složitou metodiku a vyžadují invazivní přístup do cévního řečiště, čímž, v různé míře, ovlivňuje interpretovatelnost výsledků, které generují.^{16,17} Měření deficitu intravazálního objemu krve, ze změn hematokritu, jsou založené na jeho odhadu a mohou hodnotit objem krve pouze v části cévního řečiště¹⁸ a úplně ignoruje, tu část krevní plazmy, která se nepohybuje. I z těchto důvodů se stává přímé měření objemu krve v zásadě nemožné a pro běžnou praxi nepoužitelné.

"Goal-directed" léčebné postupy jsou tedy takové léčebné postupy, které způsobí měřitelnou změnu intravazálního objemu (fluid challenge test).¹⁵ Na první pohled se jedná o zajímavou

alternativu přímého měření krevního objemu, avšak s několika omezeními. Za prvé, neexistuje žádný důkaz, že takto provedena náhrada krevního objemu, umožňuje maximálně vyšší tepový objem srdce, včetně skutečnosti, zda je tento objem optimální? Za druhé, dva nejčastěji používané parametry (plicní kapilární tlak v zaklínění a centrální žilní tlak), neumožňují přesně odhadnout reakci na podaný objem tekutin, což je ve zřejmém rozporu s obecně přijatými předpoklady.¹⁹ Naopak, systolický tlak a variace tepové křivky sice umožňují předvídat reakce kardiovaskulárního systému na podaný objem tekutin, ale nezlepšují výsledek pacientů.²⁰ Maximalizace tepového objemu srdce za pomoci transoesophageální dopplerometrie pomocí bonusů tekutin vedlo ke zlepšení výsledků určitých skupin nemocných, zejména u starších osob.¹⁵ Tyto metody však nelze aplikovat na všechny subpopulace pacientů a to, jak z praktických, tak finančních důvodů. Jedná se však o zajímavý způsob, jak aplikovat racionální tekutinovou terapii prakticky od samého počátku operačního výkonu. Tedy časně, ještě dříve než dojde k rozvoji perioperačních komplikací. V některých případech, u elektivních chirurgických výkonů, mohou tyto postupy znamenat účinnou prevenci následných orgánových selhávání.

	No. of studies	No. of patients	Control group mortality	Odds ratio (95% CI)
Monitor				
ODM	9	894	28/448 (6%)	0.75 (0.41–1.37)
PAFC	15	3511	179/1739 (10%)	0.35 (0.19–0.65)*
Other ^a	5	400	17/198 (9%)	0.61 (0.27–1.35)
Therapy				
Fluids	10	700	16/350 (5%)	0.44 (0.19–1.06)
Fluids and inotrops	19	4105	208/2035 (10%)	0.47 (0.29–0.76)*
Goals				
CI/Do ₂	17	3350	183/1657 (11%)	0.38 (0.21–0.68)*
FTc/SV	9	894	28/448 (6%)	0.75 (0.41–1.37)
Other ^b	3	561	13/280 (5%)	0.43 (0.15–1.19)
Resuscitation target				
Supranormal	8	0.29 (0.18–0.47)	89/346 (26%)	0.29 (0.18–0.47)*
Normal	21	0.86 (0.66–1.13)	135/2039 (7%)	0.86 (0.66–1.13)

- ODM = esophageal Doppler monitoring; PAFC = pulmonary artery flotation catheter; CI = cardiac index; Do₂ = oxygen delivery; FTc = corrected flow time; SV = stroke volume.
- ^a PiCCOplus, CVP/A line, DX2020, FloTrac, LidCOplus.
- * Statistically significant

Tabulka 2. Proměnné ovlivňující mortalitu chirurgických pacientů

Hamilton MA, et al. A systemic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients *Anesth Analg* 2011;112:1392-402.

Výsledky studií zabývajících se hodnocením efektivity různých strategií tekutinové léčby budou mít dopad na každodenní klinickou praxi pouze v případě, pokud lékaři budou schopni tyto výsledky přijímat a zapracovávat do stávajících léčebných algoritmů. Přes existenci a zavádění nových léčebných protokolů v oblasti perioperační medicíny, které mají pozitivní vliv

na výsledek, se mnoho lékařů se zdráhá měnit své zavedené postupy. Jedním z problémů, při zavádění nových poznatků do klinické praxe, je v současnosti často obtížně definovaný cíl výzkumu, ale tradičně také nedostatek standardizace a komplikované zařazování pacientů do studovaných skupin. Výsledkem je pak ta skutečnost, že restriktivní režim v jedné studii se často označuje, jako liberální ve studii druhé. Studie zaměřené na porovnání restriktivních a liberálních tekutinových strategií, by měly být hodnoceny spíše ve smyslu srovnání hypovolémie vs. normovolemie.²¹ Tyto často formální nedostatky brání, mnohdy i slibným výsledkům, ovlivňovat každodenní klinickou praxi.

Výsledky studií hodnotících různé cílem řízené "goal directed" postupy, u pacientů podstupujících velké operační výkony mimo dutinu břišní, neprokázaly vztah k důležitým parametrům výsledku.²² Jiná situace je u pacientů po velkých břišních výkonech, kde bylo prokázáno, že u skupin s restrikcí tekutin snižuje výskyt perioperačních komplikací, jako jsou: kardiopulmonální, porucha střevní motility a zároveň zlepšují hojení anastomózy, včetně zkrácení délky hospitalizace.^{5,23} U nemocných po resekcii tlustého střeva, s poměrně agresivní intraoperační tekutinovou resuscitací ($20 \text{ ml/kg}^{-1}\text{h}^{-1}$), kteří byli v pooperačním období náhodně rozděleni do dvou skupin s restriktivním příjmem tekutin (≤ 2 litru denně) a standardním (≥ 3 litru za den) bylo výsledkem, že skupina se standardním příjmem tekutin měla výrazně vyšší tělesnou hmotnost, později se objevila peristaltika a byl zaznamenán delší pobyt pacientů v nemocnici.²³ Zdá se tedy, že nejenom v průběhu operace, ale i v pooperačním období, může tekutinová léčba významným způsobem ovlivnit výsledek nemocných. Jiná studie, operačních výkonů pro tumor střev, ale tyto nálezy nepotvrdila a to navzdory skutečnosti, že jejich protokoly pro pooperační tekutinovou léčbu byly na první pohled srovnatelné.²⁴ Zpětná analýza dat odhalila značné rozdíly v metodikách, ve kterých se obě studie lišily. Zařazení pacientů do skupiny s restrikcí tekutin znamenala v první studii²³ dosažení hodnot ($10 \text{ ml/kg}^{-1}\text{h}^{-1}$). Ve srovnání s druhou prací (asi $18 \text{ ml/kg}^{-1}\text{h}^{-1}$), kde byla tekutina v intersticiálním kompartmentu potvrzena pooperačním nárůstem hmotnosti.²⁴ Rozdíly v pooperačních hmotnostech v restriktivní a liberální skupině prokázaly nemožnost porovnat jednotlivé studie mezi sebou, z důvodu rozdílných cílů tekutinové léčby. Výsledky těchto prací však naznačují důležitost sledování tekutinové léčby nejenom v průběhu operačního výkonu, ale i v celém perioperačním období. V jiném multicentrické studii bylo v homogenní skupině 141 pacientů kolorektální chirurgie prokázáno, že perioperační restrikce tekutin (2740 ml vs. 5388 ml) významně snížilo výskyt hlavních a vedlejších komplikací, jako jsou: dehiscence anastomózy, edém plic, zápal plic a infekce operační rány. Použití omezeného množství tekutin a snížení množství moči v perioperačním období nevedlo k akutnímu selhání ledvin u žádného z pacientů. Nicméně, z analýzy infuzních protokolů vyplývá, že v restriktivní skupině byly použity převážně koloidní roztoky a v liberální skupině byly podány převážně krystaloidní roztoky.⁵ Další práce zaznamenala snížení pooperační morbidit a zkrácení pobytu v nemocnici, v restriktivní skupině versus liberální (1200 ml vs. 3700ml), a to ve více heterogenní populaci 152 pacientů smíšené elektivní břišní chirurgie.²⁵ Ze systematického přehledu 80-ti randomizovaných klinických studií vyplývá, že jak hypovolémie tak hypervolemie jsou stavy, které nepříznivým způsobem ovlivňují výsledek nemocných, když výhody použití rozšířeného hemodynamického monitorování spočívají především v možnosti individuální úpravy zhoršených hemodynamických parametrů.²⁶

Přesto můžeme přesuny tekutiny z cévního řečiště do intersticia v perioperačním období zaznamenat. Přímá a nepřímá měření objemu krve ukázala, že velký chirurgický zákrok je zodpovědný za deficit perioperačně podaných tekutin v rozmezí 3-6 litru.^{12,13} Tyto přesuny tekutin zaznamenáváme nejen v průběhu operačních výkonů, ale také v celém perioperačním období. U pacientů s traumatem byla zaznamenána maximální kumulace tekutin v 5 hodině po traumatu, které přetrvává po dobu dalších až 72 hodin.²² V jiné práci zaznamenali, že 40% pacientů přijatých na chirurgické jednotce intenzivní péče mělo více než 10% zvýšení předoperační váhy, když důvodem byl nadměrný přívod tekutin v průběhu operačního výkonu.²³ U pacientů se sepsí bylo prokázáno zvýšení extracelulárního objemu tekutin, pokud bylo v průběhu prvních dvou dnů tekutinové resuscitace podáno více než 10 litrů intravenosních

roztoků, když trvalo přibližně 3 týdny, než došlo k vyloučení tekutiny a úpravě váhy.²⁴ U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že vyloučení fyziologického roztoku v dávce 22 ml/kg, trvá přibližně 2 dny.²⁵ Obdobné výsledky byly pozorovány u popálených pacientů, kde pouze polovina byla schopna odstranit objem (3 -7 litru) z podaných infusních roztoků.²⁶ Je důležité upozornit také na skutečnost, že nejenom přesuny tekutin z cév do intersticia mohou být nebezpečné pro pacienty. Také, reabsorpce tekutin může vést k přetížení srdce a k akutnímu srdečnímu selhání a rozvoji plicního edému.²⁷ Perioperační nárůst hmotnosti patří mezi nejspolehlivější ukazatele upozorňující na retenci tekutiny v extravaskulárním kompartmentu. V jedné retrospektivní studii byla prokázána těsná souvislost s mezi úmrtností a perioperačním přibýváním na váze. Pacienti byli náhodně rozděleni do různých režimů tekutinové léčby. Ti, u kterých, byl nalezen vzestup tělesné hmotnosti do 10%, měli úmrtnost okolo 10%, než pacienti s nárůstem tělesné hmotnosti mezi 10 a 20% s úmrtností okolo 32% a skupinou pacientů s nárůstem hmotnosti nad 20%, u kterých úmrtnost vzrostla až na 100 %.²⁸ Také další práce prokázaly, že pozitivita tekutinové bilance u kriticky nemocných pacientů je běžným jevem vyskytujícím se na jednotkách intenzivní péče a je často spojena se zvýšenou úmrtností, prodlužováním délky hospitalizace a závislosti na umělé plicní ventilaci.²⁹ Bylo prokázáno, že masivní infuze krystaloidů zhoršuje spotřebu kyslíku ve tkáních, zatímco nižší rychlost infuze umožňuje zlepšit přísun kyslíku tkáním na podkladě snížené akumulace intersticiální tekutiny.

Nekončící diskuse hodnotící efektivitu krystaloidních a koloidních roztoků, byla následně rozšířena o problematiku srovnávání jednotlivých typů krystaloidních a koloidních roztoků používaných v resuscitační péči. A to především z důvodů vysoké nehomogenity a variability vlastností jednotlivých intravenosně používaných tekutin. Tyto se liší nejenom svým složením, ale také svými fyzikálně-chemickými a biologickými vlastnostmi. Volba by měla vždy pečlivě rozlišovat, jaké krystaloidní, nebo koloidní roztoky, v jakém množství a v jaké indikaci použijeme. Bohužel, v současnosti nejsou k dispozici velké randomizované klinické studie, které umožňují porovnat především nejčastěji užívané tekutiny (krystaloidy vs. lidský albumin vs. moderní hydroxyethylškroby třetí generace) a spolehlivě odpovědět na tyto zásadní otázky. Údaje hodnotící účinky krystaloidů a koloidů jsou často rozporuplné. Studie hodnotící kardiopulmonální účinky Ringerova roztoku a 10% hydroxyethylškrobu u kriticky nemocných našla zvýšení srdečního indexu, indexu práce levé a pravé komory, centrálního žilního tlaku a tlaku v zaklínění včetně spotřeby kyslíku po podání koloidních roztoků.³⁰ Jiná často citovaná studie hodnotící substituční léčbu inzulinem u pacientů v těžké sepsi porovnávala efektivitu 10% hydroxyethylškrobu 200/0,5 a Ringerova roztoku byla předčasně zastavena kvůli výraznému nárůstu akutních renálních komplikací ve skupině pacientů tekutinově resuscitované škroby.³¹ Podrobnější pohled na design studie, však ukázal, že množství podaných koloidních roztoků často výrazně překračoval v lékopise doporučenou maximální dávku. Analýza podskupin pacientů s nízkými dávkami (< 22 ml/kg) a vysokými dávkami (> 22 ml/kg) následně odhalila výrazně nižší úmrtnost ve skupině s nízkými dávkovanými škroby (31% vs 58%), a to i ve srovnání se skupinou objemově resuscitovanou krystaloidy (41%). I z těchto důvodů, by měl být každý závěr, týkající se aplikace jednotlivých typů intravenosně podávaných roztoků vyslovován s maximální obezřetností a velkou opatrností. Přes tyto výsledky je použití škrobů, zatíženo závažnými nežádoucími účinky, jako jsou: svědění, pleiotropní účinky na koagulační systém, včetně snížení hladiny koagulačních faktorů, snížení počtu a funkce krevních destiček a zvýšená fibrinolýza a renální selhávání.³² Některé studie naznačují, že tyto účinky souvisejí s kumulativními dávkami, molekulovou hmotností a místem substituce škrobů.³³ Další koloidní roztok, používaný k tekutinové resuscitaci je 5% albumin, jehož použití ve srovnání s krystaloidními roztoky nezlepšilo, ale ani nezhoršilo výsledek u 6997 kriticky nemocných.³⁴ Ve podskupině pacientů kraniotraumatem, ale zpětná analýza prokázala zvýšení mortality.³⁵

Ze současných poznatků vyplývá, že pro korekci deficitu intravasálního objemu je třeba podat více krystaloidních roztoků než koloidních. Velkoobjemové náhrady krystaloidy však vedou ke snížení onkotického tlaku, které se následně může podílet na vzniku plicního edému nebo edému aker³⁶, který zhoršuje vstřebávání a výměnu kyslíku ve tkáních a zhoršuje hojení operačních ran.³⁷ Je nutné si uvědomit skutečnost, že nejenom krystaloidní, ale i koloidní roztoky mohou

unikat do třetího prostoru.³⁸ Tato diskuse tak vyvolává spíše množství otázek, na které v současnosti neumíme spolehlivě odpovědět, než důležitých odpovědí, které očekáváme.

Rozšíření terapeutického algoritmu o možnost podání vazoaktivních léků, umožňuje vyvarovat se nepříznivým důsledkům vyplývajícím z overloadu tekutin. Byl potvrzen také jejich vliv na úpravu alterovaných parametrů globální perfuse, což, v konečném důsledku, pomáhá účinněji titrovat množství podaných krystaloidních, roztoků aby bylo možno vyvarovat se rizikům vyplývajícím jak nedostatku, tak z nadměrného intravenosního podání krystaloidních roztoků.

Literatura

1. Bellomo R. Fluid resuscitation: Colloids versus crystalloids. *Blood Purif* 2002;20:239-42.
2. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ: Crystalloids versus colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
3. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U: The Stewart model: "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist* 2004;53:347-57.
4. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP: (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: A randomized double-blind crossover study. *Clin Sci* 2003;104:17-24.
5. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens - A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-8
6. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H: Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622-32.
7. Campbell IT, Baxter JN, Tweedie IE, Taylor GT, Keens SJ: IV fluids during surgery. *Br J Anaesth* 1990;65:726-9.
8. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H: Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study. *Ann Surg* 2004;240:892-9.
9. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. *Anesth Analg* 2001;93:817-22.
10. Farstad M, Haugen O, Rynning SE, Onarheim H, Husby P: Fluid shift is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:949-55.
11. Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, Appel PL, Schwartz S, Chang PC. Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation. *AM J Surg* 1981;42:73-74.
12. Shoemaker WC, Wo CC, Thangathurai D, et al. Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg* 1999;23:1264-2670.
13. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnar P, Kasal E, Zidkova A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2007;11: R24.
14. Starling EH, On the absorption of fluids from the convective tissue spaces *J. Physiol. (London)* 1896;19:312
15. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF: Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006;93:1069-76.
16. Jacob M, Rehm M, Orth V, Lotsch M, Brechtelsbauer H, Weninger E, Finsterer U: Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution. *Anaesthesist* 2003;52:896-904.
17. Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, et al. Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2000;92:657-64.
18. Sjostrand F, Hahn RG: Volume kinetics of glucose 2.5% solution during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2004;92:485-92.
19. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:808-16.

20. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003;29:352-60.
21. Jacob M, Chappell D, Rehm M: Clinical update: Perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-6
22. Holte K, Kehlet H: Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: A need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:971-89.
23. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8.
24. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, et al. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006;93:1469-74.
25. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32
26. Robarts WM: Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. *Br J Surg* 1979;66:691-5.
27. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, et al. Postoperative fluid overload: Not a benign problem. *Crit Care Med* 1990;18:728-33.
28. Gump FE, Kinney JM, Iles M, Long CC: Duration and significance of large fluid loads administered for circulatory support. *J Trauma* 1970;10:431-9.
29. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:924-9.
30. Hankeln K, Siebert-Spelmeyer C, Bohmert F, Beez M, Laniewski P: Effect of colloid volume replacement substances and Ringer's lactate on hemodynamics and oxygen consumption of intensive care patients. *Infusionstherapie* 1988;15:33-8.
31. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
32. de Jonge E, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.
33. Jungheinrich C, Neff TA: Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:681-99.
34. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: Analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333:1044.
35. Myburgh J, Cooper J, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.
36. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839-50.
37. Twigley AJ, Hillman KM: The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia* 1985;40:860-71.
38. Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H, Akbulut C, Finsterer U: Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:39-46.

