

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Machbarkeit der „individuell optimierten hämodynamischen Therapie“:

eine systematische Datenbankanalyse

Klinisch experimentelle Untersuchungen mittels Transpulmonaler Thermodilution und
Pulskonturanalyse bei Intensivpatienten

Laura Maria Luise Maas

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des Akademisches Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer

2. apl. Prof. Dr. Dirk Wilhelm

Die Dissertation wurde am 13.12.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Einleitung	9
1.1	Indikationen und Ziele des hämodynamischen Monitorings.....	9
1.2	Das Herzzeitvolumen.....	11
1.3	Vorlast und Frank-Starling-Mechanismus.....	12
1.4	Volumenreagibilität.....	13
1.5	Messgrößen zur Einschätzung der Vorlast.....	15
1.5.1	<i>Statische Vorlastparameter.....</i>	16
1.5.1.1	Drücke.....	16
1.5.1.2	Flächen und Volumina	17
1.5.2	<i>Dynamische bzw. funktionelle Vorlastparameter oder Variabilitäten.....</i>	18
1.6	Messmethoden	21
1.6.1	<i>Bestimmung des Herzzeitvolumens</i>	21
1.6.2	<i>Das Fick'sche Prinzip</i>	22
1.6.3	<i>Der Stewart-Hamilton-Algorithmus</i>	22
1.6.4	<i>Diskontinuierliche Methode – Indikator dilutionstechnik</i>	25
1.6.4.1	Doppelindikatormethode.....	25
1.6.4.2	Monoindikatormethode - PiCCO®	26
1.6.4.3	Transpulmonale Thermodilution.....	26
1.6.5	<i>Kontinuierliche Methode – Pulskonturanalyse.....</i>	30
2	Fragestellung und Ziel der Studie.....	33
3	Material und Methodik.....	35
3.1	Studienart und Patientenkollektiv.....	35
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	35
3.3	Messaufbau.....	35
3.4	Messablauf.....	36
3.5	APACHE-II-Score	39
3.6	Statistische Auswertung	39
4	Ergebnisse.....	41
4.1	Patientenkollektiv – Anwendbarkeit der SVV	41
4.2	Patientencharakteristika.....	43

4.3	Verteilung der SVV- und GEDVI-Messungen.....	45
4.3.1	<i>Verteilung aller SVV- und GEDVI-Messungen des Studienkollektivs.....</i>	45
4.3.2	<i>Verteilung der GEDVI-Werte bei konstanter SVV von 10%.....</i>	46
4.4	Korrelation zwischen SVV und GEDVI.....	47
4.4.1	<i>Korrelation aller SVV- und GEDVI-Messungen.....</i>	47
4.4.2	<i>Korrelation von GEDVI und SVV der ersten Messung.....</i>	48
4.4.3	<i>Korrelation bei konstanter SVV innerhalb der Grauzone zwischen 9-13%.....</i>	49
4.5	Vergleich des Variationskoeffizienten abhängig von der Anzahl der Messungen	50
4.6	Einzelbeobachtungen	51
4.6.1	<i>Verhalten des GEDVI bei einer SVV von 10% in Einzelbeobachtungen</i>	51
4.6.2	<i>Variation der Messwerte der Einzelbeobachtungen.....</i>	52
5	Diskussion	53
5.1	Limitationen der SVV	55
5.1.1	<i>Major-Limitationen</i>	56
5.1.2	<i>Minor-Limitationen</i>	57
5.1.3	<i>Die SVV in der Grauzone zwischen 9-13%</i>	61
5.2	Limitationen des GEDVI	63
5.2.1	<i>Femorale vs. juguläre Messungen</i>	63
5.2.2	<i>Indikatortemperatur</i>	64
5.2.3	<i>Indexierung des GEDV</i>	64
5.3	Störfaktoren der Korrelation von SVV und GEDVI.....	66
5.4	Einzelbeobachtungen	68
5.5	Korrelation von GEDVI und HI.....	69
5.6	Lösungsansätze	71
5.6.1	<i>Mini volume challenge und passive leg raising</i>	71
5.6.2	<i>Respiratory systolic variation test.....</i>	73
5.6.3	<i>End-expiratory occlusion test</i>	74
5.6.4	<i>Tidal volume challenge.....</i>	76
5.7	Limitationen der Studie und Ausblick.....	77
6	Zusammenfassung.....	79
II.	Abbildungsverzeichnis	81
III.	Tabellenverzeichnis.....	82
IV.	Literaturverzeichnis	83

V. Danksagung.....98

I. Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
ALI	acute lung injury
APRV	airway pressure release ventilation
ARDS	acute respiratory distress syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
ASB	assisted spontaneous breathing
ASV	assisted spontaneous ventilation
avDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BSA	body surface area
CI	cardiac index; Herzindex
CO	cardiac output
CPAP	continuous positive airway pressure
CPI	Cardiac Power Index
CVP	zentralvenöser Druck, central venous pressure
DO ₂	Sauerstoffangebot
dPmax	Systolischer Druckanstieg
DSt	Exponentielle Abfallzeit; downslope time
EEOT	end-expiratory occlusion test
ELWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
GEDV	Globales End-Diastolisches Volumen
GEDVI	Globaler End-Diastolischer Volumen-Index
GEDVI _{opt}	optimierter Globaler End-Diastolischer Volumenindex
GEF	global ejection fraktion; globale Ejektionsfraktion
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex; cardiac index
HZV	Herzeitvolumen; cardiac output

IAP	intra-abdominal pressure
ICU	intensive care unit; Intensivstation
IOHT	individuell optimierte hämodynamische Therapie
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakaler-Blutvolumen-Index
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
KMB	kontrollierte mechanische Beatmung
KOF	Körperoberfläche
LVEDAI	Linksventrikulärer End-Diastolischer Flächenindex; left ventricular enddiastolic area index
MAP	mean arterial pressure; mittlerer arterieller Druck
MTt	Mittlere Durchgangszeit; mean transit time
NaCl	Natriumchlorid
PAK	Pulmonalarterienkatheter
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAWP	Pulmonalarterielle Verschlussdruck; pulmonary arterial wedge pressure
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PBW	predicted body weight; idealisiertes Körpergewicht
PCA	Pulskonturanalyse, pulse contour analysis
PCHI	Pulskontur-Herzindex
PCHZV	Pulskontur-Herzeitvolumen
PEEP	positiver end-expiratorischer Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PLR	passive leg raising
PPV	Pulsdruckvariation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
ROC-AUC	area under the receiver operating characteristic (ROC-Kurve)
r _{part}	Partialkorrelation
r _s	Korrelation nach Spearman
RSVT	respiratory systolic variation test

S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{cv}O_2$	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SPV	Systolische Druckvariation; systolic pressure variation
SV	Schlagvolumen
SVI	Kontinuierlicher Schlagvolumenindex
S_vO_2	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
SVRI	Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VO_2	Sauerstoffverbrauch
V_T	Tidalvolumen
VtC	tidal volume challenge
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Das hämodynamische Monitoring und eine adäquate Flüssigkeitstherapie bleiben eine Herausforderung in der Intensivmedizin, obwohl sie heute bereits einen großen Stellenwert haben (Michard & Teboul, 2002). Um einem kritisch kranken Patienten die für ihn individuelle optimale Therapie zukommen lassen zu können, benötigt der behandelnde Arzt einen Überblick über die aktuelle Herz- und Kreislaufsituation des Patienten. Das hämodynamische Monitoring erfasst dabei intravasale Blutdrücke und Blutvolumina mit dem Ziel, so früh wie möglich eine unzureichende Mikrozirkulation und somit eine unzureichende Organperfusion zu erkennen (Huber & Rockmann, 2008) (Rivers et al., 2001) und durch Optimierung der Makrozirkulation einer inadäquaten Mikrozirkulation mit unzureichender Oxygenierung und darauf folgendem Funktionsverlust und Gewebeuntergang des jeweiligen Organs vorbeugen zu können (Trepte et al., 2012).

Die Begriffe Volumen- und Flüssigkeitsgabe werden normalerweise voneinander unterschieden. Unter Flüssigkeitsgabe versteht man die Gabe einer kristalloiden Flüssigkeit, bestehend aus Wasser und Elektrolyten, die extravasale Flüssigkeitsverluste ohne kolloidosmotische Wirkung, wie durch Urinausscheidung, Perspiratio insensibilis oder einer präoperativen Dehydrierung, ausgleichen soll (Rehm et al., 2017). Bei der Volumengabe hingegen sollen Volumenverluste mit onkotisch aktiven Bestandteilen (wie z.B. Albumin) aus dem Intravasalraum ausgeglichen werden, die z.B. bei schweren Blutverlusten auftreten können. Dafür werden kolloidale Flüssigkeiten genommen, die in den Blutgefäßen bleiben sollen und Substanzen mit einem wasserbindenden Effekt enthalten, wie z.B. Albumin, Hydroxyäthylstärke oder Gelatine (Rehm et al., 2017).

Da in der Fachliteratur, zu dem Thema des hämodynamischen Monitorings, die Begriffe Flüssigkeits- und Volumengabe aber oft synonym verwendet werden, werden auch in dieser Arbeit beide Begriffe verwendet, ohne darauf hinzuweisen, ob eine kristalloide oder kolloidale Lösung zum Flüssigkeits- bzw. Volumenausgleich genommen werden sollte.

1.1 Indikationen und Ziele des hämodynamischen Monitorings

Die Organperfusion ist abhängig vom arteriellen Blutdruck, dem Volumenstatus, dem Herzzeitvolumen und dem peripheren Gefäßwiderstand des Patienten (Klinke et al., 2010).

Erkrankungen, bei denen der Patient von einem hämodynamischen Monitoring profitiert, sind Erkrankungen, die große Veränderungen dieser Werte mit sich bringen können wie zum Beispiel (MAQUET, 2017a):

- Schock (septisch, kardiogen, hypovoläm)
- Akutes Lungenversagen (z.B. Akutes Atemnotsyndrom; ARDS = acute respiratory distress syndrome)
- schwere kardiale Insuffizienz oder pulmonaler Hypertonus (v. Spiegel & Hoeft, 1998)
- schwere Brandverletzungen
- Pankreatitis
- Hochrisikoeingriffe (große operative Eingriffe, neurochirurgische Eingriffe, Kardiochirurgie, Polytrauma)
- Transplantationen (Herz, Lunge, Leber) (v. Spiegel & Hoeft, 1998)

Der erste Schritt ist es zu schauen, ob der Patient überhaupt eine Optimierung seines Sauerstoffangebotes und seiner Kreislaufsituation benötigt. Als Surrogatparameter der Gewebeoxygenierung können die gemischtvenöse bzw. zentralvenöse Sauerstoffsättigung (S_vO_2 bzw. $S_{cv}O_2$), Laktat im Blut (Perz et al., 2011) (Huber & Rockmann, 2008) oder Organfunktionen wie die Urinausscheidung herangezogen werden. Die S_vO_2 wird mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) nach dem rechten Herzen, die $S_{cv}O_2$ mittels eines zentralen Venenkatheters (ZVK) vor dem rechten Herzen, d.h. in der oberen Hohlvene gemessen. Die obere Körperhälfte extrahiert physiologisch mehr Sauerstoff aus dem Blut als die untere, deshalb ist unter physiologischen Bedingungen die S_vO_2 (welche die Sauerstoffextraktion des gesamten Körpers widerspiegelt) höher als die $S_{cv}O_2$ (welche nur die Sauerstoffextraktion der oberen Körperhälfte wiedergibt) (Bloos & Reinhart, 2004).

Unter pathophysiologisch veränderten Bedingungen, wie z.B. bei Schock oder Narkosen, kann es jedoch zu einer Umkehr des Verhältnisses kommen. Bei verschiedenen Schockformen wird der mesenteriale Blutfluss zu Gunsten des Herzens und des Gehirns gedrosselt, was zu einer kompensatorischen Zunahme der Sauerstoff-Ausschöpfung in den minderdurchbluteten Gebieten führt. Das kann dazu führen, dass die $S_{cv}O_2$ die S_vO_2 übersteigt (Bloos & Reinhart, 2004). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigt sich als Kompensation des verringerten Herzzeitvolumens (HZV) oft eine erhöhte Sauerstoffextraktion und eine erniedrigte $S_{cv}O_2$ und S_vO_2 . Zeigen diese Patienten allerdings eine $S_{cv}O_2 < 60\%$ an, spricht das für einen kardiogenen Schock (Bloos & Reinhart, 2004). $S_{cv}O_2$ und S_vO_2 können auch in der Norm bleiben, wenn das HZV und der Sauerstoffverbrauch in gleichem Maße sinken, was zum Beispiel bei Sepsis, Analgosedierung, Hypothermie oder Organausfall zu beobachten ist (Huber & Rockmann, 2008).

Für den klinischen Gebrauch ist es aber entscheidend, dass $S_{cv}O_2$ und S_vO_2 unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen gut korrelieren (Reinhart et al., 1989), vor allem in ihrem Verlauf (Dueck et al., 2005), und somit die Bestimmung der $S_{cv}O_2$ mittels ZVK meist ausreicht und auf Anlage eines PAK verzichtet werden kann. Rivers et al. stellte mit der „early goal-directed therapy“ die Theorie

auf, dass eine Kreislauftherapie eine $S_{cv}O_2$ von >70% als Ziel haben sollte, um eine adäquate Gewebeoxygenierung zu gewährleisten und das Patientenoutcome zu verbessern (Rivers et al., 2001).

Das Sauerstoffangebot (DO_2) ist der Sauerstoff, der pro Zeiteinheit im zirkulierenden Blut den Zellen zugeführt wird. Er ist abhängig vom Herzzeitvolumen (HZV), dem chemisch gebundenen Sauerstoff ($Hb \times 1,39 \times S_aO_2$) und dem physikalisch im Blut gelösten Sauerstoff ($p_aO_2 \times 0,0031$):

$$DO_2 = HZV \times \left[(Hb \times 1,39 \times S_aO_2) + p_aO_2 \times 0,0031 \right]$$

Der chemisch gebundene Sauerstoff ist abhängig von der Hämoglobinkonzentration (Hb), der arteriellen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (S_aO_2) und der Hüfner-Zahl (der pro Gramm Hb gebundene Sauerstoff in Millilitern). Der physikalisch gelöste Sauerstoff ergibt sich aus dem Partialdruck (p_aO_2) des Sauerstoffs und seiner Löslichkeit im Blut (Bause & Friedrich, 2011).

An dieser Formel sieht man, dass eine Steigerung des Sauerstoffangebots vor allem durch eine Steigerung des HZV zu erreichen ist, weniger durch Steigerung des Hämoglobins (mittels Bluttransfusionen) oder des Sauerstoffpartialdrucks (mittels Beatmung).

Der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) lässt sich aus dem Produkt von HZV und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz errechnen ($avDO_2$) (Huber & Rockmann, 2008):

$$\dot{V}O_2 = HZV \times avDO_2$$

Die wichtigste Frage, die mit Hilfe des hämodynamischen Monitorings also beantwortet werden soll, ist, wie eine Steigerung des HZV erreicht werden kann. Die Antwort darauf beeinflusst maßgeblich das weitere Therapievorgehen.

1.2 Das Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV, CO, cardiac output) gibt das Blutvolumen an, das pro Zeiteinheit vom linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen wird. Bei einem Erwachsenen beträgt es in Ruhe ca. 4,5-6 l/min und kann bei erhöhtem Bedarf gesteigert werden. Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz:

$$\text{Herzzeitvolumen (HZV)} = \text{Schlagvolumen (SV)} \times \text{Herzfrequenz (HF)}$$

HZV [l/min]

SV [ml]

HF [min^{-1}]

Eine Steigerung des HZV kann also durch eine Erhöhung der HF oder des SV erfolgen. Die Herzfrequenz wird im Basismonitoring erfasst und gibt an, wie oft das Herz pro Minute schlägt. Sie ist mit ca. 70 Schlägen pro Minute in Ruhe bis hin zu 180-200 Schlägen pro Minute unter Anstrengung sehr variabel (Klinke et al., 2010).

Das SV ist das Volumen, das bei jedem Herzschlag vom linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen wird. In Ruhe sind das ca. 80ml, die sich bei Anstrengung maximal verdoppeln können. Das Schlagvolumen wird von der kardialen Vorlast (VL), der kardialen Nachlast (NL) und der myokardialen Kontraktilität des Herzens beeinflusst (Klinke et al., 2010) (siehe Abbildung 1). Diese Parameter können mit Hilfe des erweiterten hämodynamischen Monitorings erhoben werden.

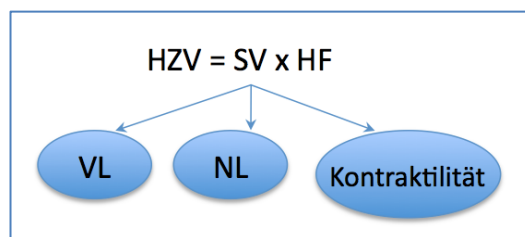


Abbildung 1: Herzzeitvolumen

Die Nachlast ist der Druck in der Aorta, gegen den der linke Ventrikel das SV auswerfen muss. Sie wird vom Pleuradruck, dem enddiastolischen Volumen (Vorlast = Volumenlast, die während der Systole bewegt werden muss) und der arteriellen Impedanz (Compliance / Steifigkeit der großen elastischen Arterien und arterieller Widerstand der peripheren Arterien) beeinflusst (Marino, 2008). Die Kontraktilität ist die Kraft, mit der das Herz die Kontraktion ausführt, die Inotropie. Die Herzfrequenz und die Kontraktilität werden vom sympathischen und parasymphatischen Nervensystem beeinflusst.

Das HZV hängt von der Körpergröße oder, genauer gesagt, von der Körperoberfläche ab. Um daher Individuen besser vergleichbar zu machen und einheitliche Normwerte definieren zu können (Saugel et al., 2015), wird das HZV auf 1 m² Körperoberfläche berechnet. Die Körperoberfläche (KOF, BSA, body surface area) kann mit folgender vereinfachter Gleichung der DuBois-Formel berechnet werden (Mattar, 1989):

$$\text{KOF(m}^2\text{)} = [\text{Größe(cm)} + \text{Gewicht(kg)} - 60] / 100$$

Daraus resultiert der Herzindex (HI), der zwischen 2,4 - 4,0 l/min x m² beträgt (Marino, 2008).

1.3 Vorlast und Frank-Starling-Mechanismus

Die Vorlast ist die enddiastolische Volumenbelastung des Herzens, die zu einer Dehnung des Ventrikelmyokards und so zu einer erhöhten Wandspannung führt. Mit dem Frank-Starling-

Mechanismus kann das Herz sein Herzzeitvolumen steigern und so den erhöhten Sauerstoffbedarf im Gewebe zum Beispiel unter Belastung oder Stress anpassen. Otto Frank machte 1895 die Beobachtung, dass eine erhöhte Vordehnung des Herzmuskels zu einer erhöhten Spannung führt (Klinke et al., 2010). Bei einer akuten Volumenbelastung oder auch gesteigerten Vorlast bewirkt die erhöhte Wandspannung des Ventrikels, dass ein größeres SV ausgeworfen werden kann und sich somit das HZV steigert. Die gesteigerte Kontraktionskraft, mit der nun der Ventrikel das größere SV befördert, entsteht durch eine optimale Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente des Muskels sowie durch eine dehnungsabhängige Steigerung der Kalziumempfindlichkeit der Filamente (Klinke et al., 2010). Allerdings ist die Vorlast ein Volumen und kann so keine direkte Aussage über die Wandspannung bzw. die Kontraktionskraft geben, sondern nur eine Schätzung dieser als Surrogatparameter. Der eigentliche physiologische Grund dieses Mechanismus liegt darin, die Füllungsvolumina im rechten und linken Herzen einander anzupassen, damit es nicht zu einem Rückstau der Volumina kommt und in Folge dessen zu Druckveränderungen im kleinen und großen Kreislauf (Klinke et al., 2010).

1.4 Volumenreagibilität

Den Frank-Starling-Mechanismus kann man sich in der Intensivmedizin bei unzureichender Gewebepерfusion zu Nutze machen. Indem man prüft, ob der Patient volumenreagibel ist oder nicht, kann man sehen, ob der Patient von einer Flüssigkeitsgabe profitieren würde. Wenn der Patient bei Volumengabe, d.h. einer Erhöhung der Vorlast, mit einer Erhöhung des HZV um >15% reagiert, ist er volumenreagibel und eine Flüssigkeitsgabe steigert die Kontraktionskraft des Herzens (Biais et al., 2014) (Michard et al., 2000). Damit würde sich der Patient auf dem steil ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve befinden, die das HZV in Abhängigkeit von der Vorlast darstellt (siehe Abbildung 2).

Dieser Mechanismus ist aber limitiert, da ab einem bestimmten Füllungsvolumen eine weitere Flüssigkeitsgabe nicht mehr zu einer weiteren Optimierung der Sarkomer-Überlappung und somit zu keiner Kontraktilitätssteigerung führt. Im flachen Teil der Frank-Starling-Kurve hat eine Flüssigkeitsgabe also nur einen sehr geringen Einfluss auf den Herzindex, es kommt viel mehr zu einer Flüssigkeitsüberladung mit Gewebeödemen und –hypoxie (Marik et al., 2009). Durch Überdehnung könnte es sogar zu einer kardialen Dekompensation kommen (Trepte et al., 2012).

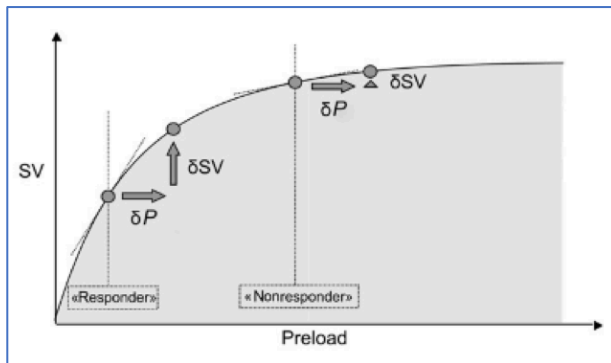


Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve bei normaler Ventrikelfunktion

Die gleiche Vorlasterhöhung führt bei Patienten auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve zu einer größeren Schlagvolumenerhöhung als auf ihrem flachen Abschnitt. SV = Schlagvolumen, Preload = Vorlast, δP = Vorlaständerung, δSV = Schlagvolumenänderung. (Hofer & Cannesson, 2011)

Die Funktionskurve ist allerdings individuell verschieden. Kardiale Vorerkrankungen (z.B. Kardiomyopathien) oder das Herz-Kreislaufsystem beeinflussende Medikamente wie Katecholamine können den Verlauf der Kurve verändern (siehe Abbildung 3). Das zeigt, dass volumetrische Parameter nur beschränkt eine Aussage über eine mögliche Volumenreagibilität geben können, auch wenn sie den intravasalen Volumenstatus oder Vorlastveränderungen gut abbilden (Treppe et al., 2012).

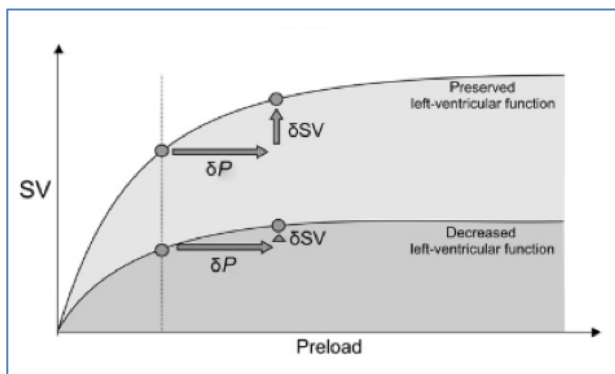


Abbildung 3: Frank-Starling-Kurve bei eingeschränkter Ventrikelfunktion

Bei eingeschränkter Ventrikelfunktion verändert sich der Verlauf der Frank-Starling-Kurve und es kann zu einer eingeschränkten Volumenreagibilität bei Erhöhung der Vorlast kommen. (Hofer & Cannesson, 2011)

Patienten werden, je nachdem, ob sie auf eine Flüssigkeitsgabe mit einem gesteigerten SV bzw. HZV reagieren oder nicht, in „responder“ und „nonresponder“ unterteilt. So kann die nachfolgende Therapie individuell angepasst werden. Bei „nonrespondern“ werden Volumenüberladungen und deren Folgen (Lungenödem, Hämodilution, etc.) vermieden, indem statt Flüssigkeitsgabe Inotropica und/oder Vasopressoren als Therapie gegeben werden (Michard & Teboul, 2000).

Die Volumenreagibilität muss von der Vorlast unterschieden werden. Diebel et al. zeigte, dass der Rechtsventrikuläre End-Diastolische Volumen Index (Surrogatparameter der Vorlast) zwischen einem

Füllvolumen von 90-139ml/m² nur unzureichend Rückschlüsse zulässt, wie der Ventrikel auf eine Flüssigkeitsgabe reagieren wird (Diebel et al., 1992). Ob das Herz auf eine Flüssigkeitsgabe bzw. Steigerung der Vorlast mit einem Anstieg des SV reagiert, hängt sowohl von der Kontraktilität des Herzens ab, als auch davon, wie sich die gegebene Flüssigkeit in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers verteilt (Michard & Reuter, 2003). Wenn die Kapazität der venösen Gefäße (z.B. bei Sepsis) gesteigert ist und die ventrikuläre Compliance verringert, führt eine Flüssigkeitsgabe zwar zu einem erhöhten intravasalen Volumen, wird aber nicht die Vorlast steigern (Michard & Reuter, 2003). Dass ein Patient ein „nonresponder“ ist, kann also zum einen daran liegen, dass die Flüssigkeitsgabe nicht die Vorlast steigert und sich der Patient somit auf dem flachen Teil der Frank-Starling-Kurve befindet, und zum anderen, dass die Kontraktilität des Herzens vermindert ist. Auch wenn statische Vorlastparameter den dynamischen Parametern in der Voraussage der Volumenreagibilität unterlegen sind (dazu im Kapitel „1.5.2 Dynamische bzw. funktionelle Vorlastparameter oder Variabilitäten“ später mehr), ist es dennoch wichtig zu wissen, ob eine Flüssigkeitsgabe auch zu einer Vorlasterhöhung führt (Michard & Reuter, 2003).

Vor einer Therapie mit Flüssigkeitsgabe sollten also auch die Risiken dieser abgewogen werden wie zum Beispiel eine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustauschs, Ödembildung und Gerinnungsstörungen (Rehm et al., 2017). Eine alternative Therapie, wie etwa die Reduktion des mittleren Atemwegdrucks über eine Reduktion des Tidalvolumens (V_T) oder des PEEP (positiver end-expiratorischer Druck), könnte gegebenenfalls durch einen vermehrten venösen Rückstrom und somit eine erhöhte Vorlast die gleiche Wirkung erzielen (Michard & Teboul, 2000).

1.5 Messgrößen zur Einschätzung der Vorlast

Der wichtigste Raum für eine adäquate Organdurchblutung, der auch durch eine Flüssigkeitstherapie beeinflusst werden soll, ist der intravasale Raum. Da die Vorlast aus verschiedenen Kompartimenten besteht, ist sie klinisch schwierig zu erfassen. Zu den wichtigsten Kompartimenten gehören der intravasale, der interstitielle (mit z.B. Ödemen) und der „3. Raum“ (mit z.B. Ascites, Pleura- oder Perikardergüssen) (Huber & Rockmann, 2008). Flüssigkeitsveränderungen in diesen Kompartimenten sind aber oft gegensätzlich. Ein Patient kann, wie bei verschiedenen Erkrankungen anzutreffen, mit Beinödemen und einem Pleuraerguss klinisch flüssigkeitsüberladen wirken, intravasal aber gleichzeitig hypovoläm sein. Bei Ödemen, Pleuraergüssen oder Ascites wird dabei fälschlicherweise schnell auf eine Hypervolämie geschlossen (Huber & Rockmann, 2008). Die Normovolämie ist allerdings die Voraussetzung, dass das HZV und die Sauerstoffversorgung adäquat sind und unter Belastung gesteigert werden können (Rehm et al., 2017). Daher ist es wichtig, über Surrogatparameter der Vorlast ein aussagekräftiges Bild über den intravasalen Flüssigkeitshaushalt des Patienten zu bekommen.

1.5.1 Statische Vorlastparameter

Als statische Vorlastparameter werden Parameter bezeichnet, die als Surrogatparameter ein Abbild der Vorlast nur zum Zeitpunkt der Messung geben. Dazu zählen druckbasierte Messgrößen, Flächen und Volumina.

1.5.1.1 Drücke

Eine Möglichkeit, die Vorlast abzuschätzen, ist der Zentrale Venendruck (ZVD). Der ZVD misst den diastolischen Füllungsdruck des rechten Vorhofs und steht somit indirekt für die kardiale Wandspannung und Vorlast. Er wird am distalen Lumen eines Katheters gemessen, der an der Einmündung der Vena cava superior im rechten Vorhof liegt. Dort misst er den Druckunterschied zwischen der Innenseite der Vena cava superior und der Außenseite. Da der Druck auf der Außenseite nicht gemessen werden kann, wird stattdessen der Atmosphärendruck außerhalb des Körpers genommen. Bei einem gesunden Patienten stimmen diese Drücke weitestgehend überein. Da der ZVD aber als Druck-Parameter von intraabdominellen oder intrathorakalen Druckerhöhungen stark beeinflusst wird, ist er bei vielen Erkrankungen ein ungenauer Vorlast-Parameter. Zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks kann es aufgrund von maschineller Beatmung mit PEEP oder CPAP (continuous positive airway pressure), von Pleuraergüssen, Pneumothorax oder einem Mediastinalödem kommen. Bei intraabdominellen Druckerhöhungen wie Ascites oder Meteorismus, bei Luftinsufflation durch Endoskopie oder Laparoskopie oder einem intraabdominellen Kompartmentsyndrom kann der intraabdominelle Druck über das Zwerchfell auf den Intrathorakalraum übertragen werden (Huber & Rockmann, 2008). Bei intrathorakaler Druckerhöhung kommt es zu einem verminderten venösen Rückstrom und damit zu einer verminderten diastolischen Füllung des rechten Ventrikels, d.h. zu einer verminderten Vorlast, was sich eigentlich in einem niedrigen ZVD ausdrücken sollte. Der erhöhte intrathorakale Druck führt aber auch dazu, dass der ZVD als Druckparameter falsch hoch gemessen wird (Huber & Rockmann, 2008). Auch kardiale Erkrankungen können zu einer fehlerhaften Messung des ZVD führen, wie zum Beispiel Trikuspidalklappenvitien, Änderungen der rechtsventrikulären Compliance (wie bei Perikardtamponade, Dilatation oder Hypertrophie des rechten Ventrikels), pulmonaler Hypertonus, Lungenembolie oder Herzrhythmusstörungen (Huber & Rockmann, 2008).

Der Pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP = pulmonary arterial wedge pressure) wird mit einem Katheter, der in eine Pulmonalarterie eingeschwenkt wird, gemessen. Nach Okklusion der Pulmonalarterie können am distalen Ende des Katheters die Drücke des linken Vorhofs gemessen werden. Da aber auch bei diesem Verfahren Drücke gemessen werden, gelten dieselben Störfaktoren

wie für den ZVD. Außerdem ist der Pulmonalarterienkatheter ein recht invasives Verfahren, bei dem Nutzen und Komplikationen abgewogen werden sollten.

Studien zeigten, dass der ZVD und der PAWP gut miteinander korrelieren, aber keine gute Aussagekraft für eine mögliche Volumenreagibilität haben (Kumar et al., 2004) (Osman et al., 2007) (Marik et al., 2008). Besonders bei beatmeten Patienten führen der ZVD und PAWP zu einer Überschätzung des Volumenstatus (Lichtwarck-Aschoff et al., 1992).

1.5.1.2 Flächen und Volumina

Weitere statische Parameter zur Einschätzung der Vorlast sind Parameter, die Flächen oder Volumina beschreiben. Mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE) kann neben dem HZV auch der Linksventrikuläre End-Diastolische Flächenindex (LVEDAI; left ventricular enddiastolic area index) bezogen auf die Körperoberfläche planimetrisch bestimmt werden. Studien zeigten, dass der LVEDAI eine bessere Voraussage bezüglich Volumenreagibilität liefert als ZVD und PAWP (Kumar et al., 2004). Allerdings ist die Echokardiographie ein zeitintensives und untersucherabhängiges Verfahren.

Das Globale End-Diastolische Volumen (GEDV) beschreibt das Blutvolumen, das sich am Ende einer Diastole in den vier Herzkammern befindet. Das GEDV ist somit ein Surrogatparameter der Wandspannung des Ventrikels und kann zur Abschätzung der Vorlast dienen. Das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) ist das Blutvolumen, das sich in den vier Herzkammern und in den pulmonalen Gefäßen befindet. Diese Volumina können mit der Transpulmonalen Thermodilution ermittelt werden. In Studien zeigten sie sich den druckbasierten Parametern ZVD und PAWP zur Einschätzung des HZV und der Volumenreagibilität überlegen (Wiesenack et al., 2001) (Lichtwarck-Aschoff et al., 1992) (Hofer, Furrer, et al., 2005) (Sakka, Bredle, et al., 1999).

Um Volumina besser vergleichen zu können, wird das GEDV bzw. ITBV bezüglich der Körperoberfläche des Patienten (body surface area; BSA [m^2]) angegeben und der Wert Globaler End-Diastolischer Volumen-Index (GEDVI) bzw. Intrathorakaler-Blutvolumen-Index (ITBVI) genannt.

Wie oben bereits beschrieben werden Veränderungen des Schlagvolumens bzw. Herzzeitvolumens nicht nur von der Vorlast bestimmt, sondern auch von der Kontraktilität des Myokards und der Nachlast. Eine Flüssigkeitsgabe kann zum Beispiel auf ein normales Herz stoßen, das abhängig von der Vorlast ist und mit einer Steigerung des Schlagvolumens reagiert. Sie kann aber auch auf ein Herz mit eingeschränkter Ventrikelfunktion stoßen, das kein größeres Schlagvolumen auswerfen kann und deswegen nicht vorlastabhängig reagiert. Daher ist die reine Einschätzung der Vorlast kein guter Wert, um die Volumenreagibilität eines Patienten abzuschätzen (Michard & Teboul, 2000). Den statischen

Vorlastparametern sind deshalb die dynamischen Vorlastparameter zur Reagibilitätseinschätzung vorzuziehen (Michard & Teboul, 2002) (Preisman et al., 2005).

Da nur um die 50% der kritisch kranken Patienten auf eine Flüssigkeitsgabe reagieren (Marik et al., 2008) (Michard & Teboul, 2002) und eine Flüssigkeitsüberladung die Situation des Patienten verschlechtern kann, unterstreicht das die Bedeutsamkeit von Parametern, die eine Volumenreagibilität zuverlässig voraussagen können.

1.5.2 Dynamische bzw. funktionelle Vorlastparameter oder Variabilitäten

Bei kontrolliert mechanisch beatmeten Patienten können Parameter erhoben werden, die eine mögliche Volumenreagibilität anzeigen. Mit steigenden Drücken in den Atemwegen kommt es zum Abfall des HZV und SV durch einen verminderten venösen Rückfluss (Morgan et al., 1966). Während intermittierender mechanischer Beatmung kommt es bei der *Inspiration* zu einer intrathorakalen (=intrapleuralem) Druckerhöhung und temporär zu einem reduzierten venösen Rückstrom zum rechten Ventrikel und damit zu einer reduzierten Vorlast (Morgan et al., 1966). Gleichzeitig kommt es durch den positiven Beatmungsdruck zu einer transpulmonalen Druckerhöhung (Differenz aus Alveolardruck und Pleuradruck), der den pulmonalen Gefäßwiderstand steigert und damit auch die Nachlast des rechten Herzens erhöht (Jardin et al., 1989) (Jardin et al., 1990). Durch die verminderte Vorlast und die erhöhte Nachlast wirft der rechte Ventrikel nur noch ein reduziertes Schlagvolumen aus, das sein Minimum am Ende der Inspiration hat und sich nach 2-3 Herzschlägen in einer verminderten linksventrikulären Füllung zeigt. Die zeitliche Latenz wird durch die pulmonale Transitzeit des Blutvolumens bestimmt. Durch die verminderte linksventrikuläre Vorlast wirft der linke Ventrikel aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus ein vermindertes linksventrikuläres Schlagvolumen aus (Jardin et al., 1990) (Michard & Teboul, 2002), das sein Minimum während der Expiration hat und einen erniedrigten arteriellen Blutdruck bzw. Pulsdruck mit sich bringt. Nach diesem Mechanismus kommt es bei gesteigertem venösen Rückstrom während der *Expiration* zu einem gesteigerten linksventrikulären Schlagvolumen mit einem Maximum während der Inspiration. Die dynamischen Vorlastparameter zeigen die Verhältnisse im linken Ventrikel an, da sie in einer großen peripheren Arterie gemessen werden. (Siehe Abbildung 4)

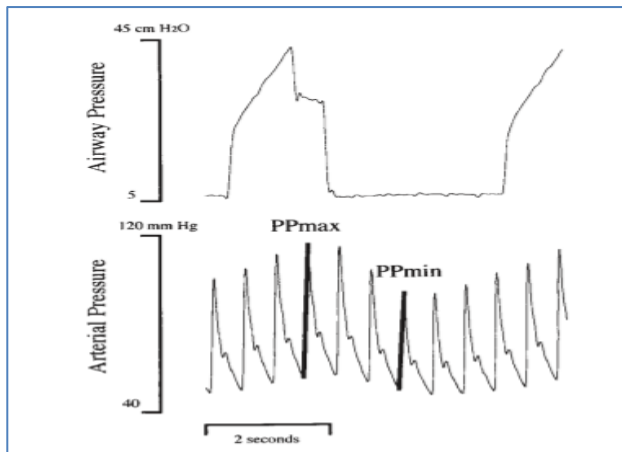


Abbildung 4: Beatmungsabhängige Veränderung des arteriellen Blutdrucks

Airway Pressure = Atemwegsdruck, Arterial Pressure = arterieller Druck, PPmax = maximaler Pulsdruck, PPmin = minimaler Pulsdruck. (Michard et al., 2000)

Der Pulsdruck in der Aorta wird, zusätzlich zum Schlagvolumen, von dem arteriellen Gefäßwiderstand und der Compliance des Gefäßes beeinflusst. Da sich der Einfluss der beiden letzteren Werte während eines Atemzuges aber nicht so stark verändert, dass dies sich auf den Pulsdruck auswirkt (Pinsky, 2002), werden Veränderungen des linksventrikulären Schlagvolumens direkt proportional auf den arteriellen Pulsdruck übertragen (Chemla et al., 1998).

Diese beatmungsabhängigen Undulationen des Blutdrucks sind umso ausgeprägter, je kleiner das intravasale Blutvolumen bzw. die Vorlast ist (Siehe Abbildung 5). Ein Patient, der sich auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befindet, also eine niedrige Vorlast hat, da er hypovoläm ist, wird eine größere Blutdruckschwankung zeigen als ein Patient mit hoher Vorlast, der sich auf dem geraden Teil der Kurve befindet (Huber & Rockmann, 2008).

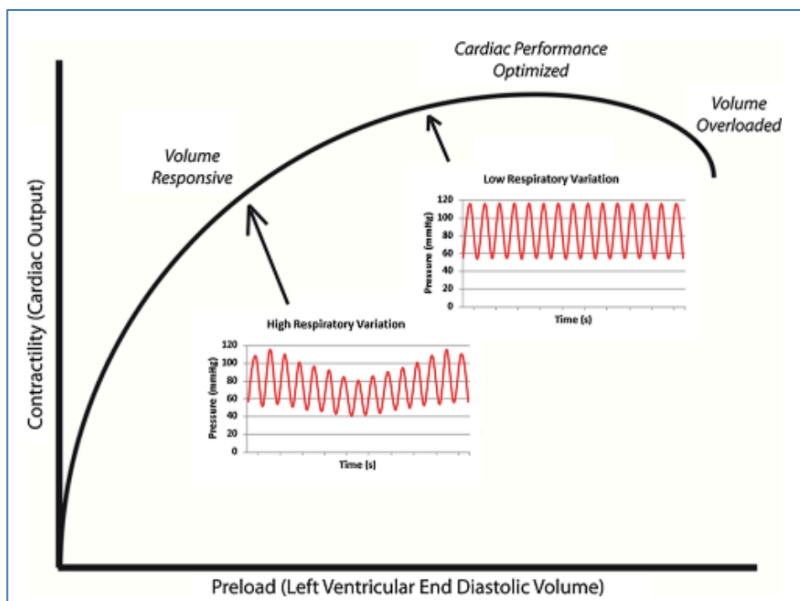


Abbildung 5: Beatmungsabhängige Blutdruckschwankungen in Bezug zur Frank-Starling-Kurve

Contractility = Kontraktilität, Preload = Vorlast, Left Ventricular End Diastolic Volume = Links Ventrikuläres End Diastolisches Volumen, Volume Responsive = Volumenreagibel, Volume Overload = Volumenüberladung, Cardiac Performance Optimized = Optimierte kardiale Leistung, High / Low Respiratory Variation = Hohe / Niedrige respiratorische Schwankung, Pressure = Druck, Time = Zeit. (Thiele et al., 2015)

Die beatmungsabhängigen Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens (Schlagvolumenvariation = SVV) und die sich daraus ergebende Schwankung des Pulsdrucks (Pulsdruckvariation = PPV) und des systolischen Drucks (systolic pressure variation = SPV) während Inspiration und Expiration zeigen somit an, auf welchem Teil der Frank-Starling-Kurve sich der Patient befindet bzw. wie sensibel das Herz auf Vorlastveränderungen reagiert. So können sie zur Einschätzung einer möglichen Volumenreagibilität herangezogen werden (Michard & Teboul, 2002) und helfen so dem Arzt, sich für oder gegen eine Flüssigkeitsgabe zu entscheiden, die Effekte einer Flüssigkeitsgabe zu überwachen und den Flüssigkeitshaushalt des intravaskulären Kompartiments einzuschätzen (Marik et al., 2009). (Siehe Abbildung 6)

Um die SVV und die PPV zu erhalten, wird die Differenz aus Maximal- und Minimal-Wert durch den Mittelwert geteilt und mit 100 multipliziert um die Variation in Prozent zu erhalten. Diese Berechnung des Mittelwertes erfolgt beim PICCO-Gerät über 30 Sekunden. Am Beispiel der SVV:

$$SVV[\%] = 100 \times \frac{SV_{max} - SV_{min}}{(SV_{max} + SV_{min})/2}$$

Während bei der SPV nur die systolischen Werte mit einfließen, werden bei der PPV auch die diastolischen Werte mitberücksichtigt. In der Voraussagekraft einer möglichen Volumenreagibilität zeigte sich die PPV der SPV überlegen (Michard et al., 2000).

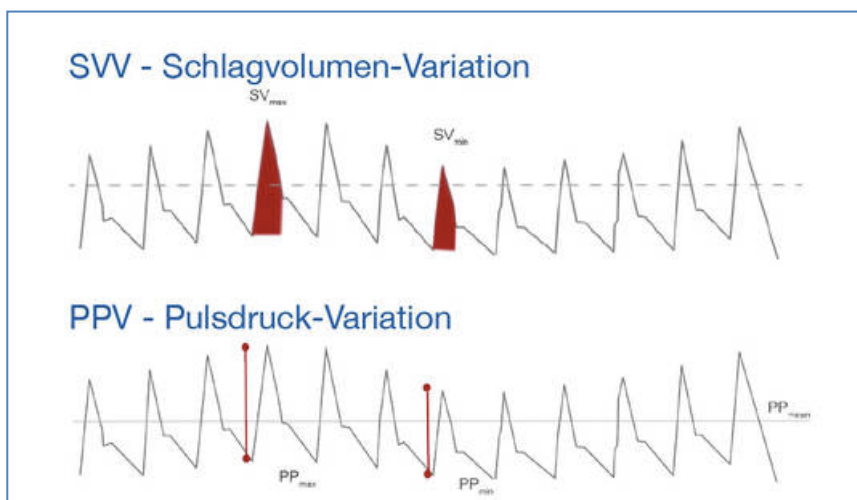


Abbildung 6: Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation in der arteriellen Blutdruckkurve

(PULSION Medical Systems SE, 2017b)

Da diese Parameter in Echtzeit kontinuierlich anhand der Pulscurve bestimmt werden können, werden sie auch dynamische, kontinuierliche oder funktionelle Vorlastparameter genannt. Sie zeigen ein zeitnahes Abbild der Kreislaufsituation des Patienten.

Aktuell lässt sich zwar mit den dynamischen Parametern am genauesten eine eventuelle Volumenreagibilität voraussagen (Marik et al., 2009), ihre Anwendung ist aber auf Patienten limitiert, die einen Sinusrhythmus aufweisen und kontrolliert mechanisch beatmet sind (siehe Kapitel „5.1.1 Major-Limitationen“) (Michard, 2011).

1.6 Messmethoden

Um nun das HZV sowie andere Parameter der Vorlast und der Volumenreagibilität einschätzen zu können, gibt es verschiedene Monitoring-Systeme. Als Goldstandard wird die pulmonalarterielle Thermodilution angesehen, die von Ganz und Swan 1972 vorgestellt wurde (Ganz & Swan, 1972). Bei dieser wird das HZV mittels eines in einen Seitenast der Pulmonalarterie eingeschwemmten Pulmonalkatheters gemessen. In der klinischen Routine hat sich aber die weniger invasive transkardiopulmonale (transpulmonale) Thermodilution durchgesetzt. Diese wurde erstmals im Jahr 1954 von Fegler im Tierexperiment mit einem Kältebolus als Indikator beschrieben (Fegler, 1954) und im Jahr 1968 von Branthwaite und Bradley das erste Mal am Menschen angewandt (Branthwaite & Bradley, 1968). Die beiden Verfahren zeigten in Studien eine gute Übereinstimmung der gemessenen Herzzeitvolumina (Felbinger et al., 2005) (Sakka, Reinhart, et al., 1999) (v. Spiegel et al., 1996). Anschließend sollen nun diskontinuierliche und kontinuierliche Verfahren zur Einschätzung der hämodynamischen Kreislaufsituation besprochen werden.

1.6.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen lässt sich mittels der Indikator dilutionsmethode berechnen. Dabei wird ein Indikator meist zentralvenös appliziert und in einem arteriellen Gefäß (bei der Pulmonalarteriellen Thermodilution in der Pulmonalarterie, bei der Transpulmonalen Thermodilution (TPTD) in der distalen Aorta) die Veränderung des Indikators gemessen. Dabei entsteht eine Indikator dilutionskurve, bei der der mit dem umgebenden Blutvolumen verdünnte Indikator als Funktion der Zeit abgebildet wird. Aus der Fläche unterhalb der durch Flussmessung entstandenen Indikator dilutionskurve kann nun das Herzzeitvolumen berechnet werden.

Flussmessungen liegt das *Prinzip der Massenerhaltung* zugrunde (Reuter & Goetz, 2005). Es wird angenommen, dass eine vordefinierte Menge eines Indikators, der am Injektionsort in die Blutbahn eingebracht wird (m_{in}), auch der Menge entsprechen muss, die am stromabwärts gelegenen Detektionsort ankommt (m_{out}).

1.6.2 Das Fick'sche Prinzip

Der Physiologe Adolf Fick stellte 1870 erstmals seine Überlegungen zur Berechnung des Herzzeitvolumens der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg vor (Fick, 1870). Es handelte sich damals eigentlich bereits um eine Indikatordilutionsmethode, da Fick als Indikator eingeatmeten Sauerstoff nahm. Er folgerte, dass nach dem *Prinzip der Massenerhaltung* eine bestimmte Menge an eingeatmetem Sauerstoff pro Zeit (V_{O_2}) dem Produkt aus der Differenz der Sauerstoffkonzentration aus arteriellem und venösem Blut ($cO_{2a}-cO_{2v}$) und der Lungendurchblutung bzw. Fluss pro Zeit (Q) entsprechen muss. Da das gesamte Blutvolumen sowohl durch die Lunge als auch durch das Herz fließt, kann Q mit dem HZV gleichgesetzt werden:

$$V_{O_2} = Q \times (cO_{2a} - cO_{2v})$$

Für das HZV gilt also:

$$Q = HZV = \frac{V_{O_2}}{(cO_{2a} - cO_{2v})}$$

HZV [l/min]

V_{O_2} [ml/min]

$cO_{2a}-cO_{2v}$ [ml/l]

Die Sauerstoffaufnahme kann spirometrisch gemessen werden. Die gemischtvenöse bzw. arterielle Sauerstoffkonzentration wird in einer Blutprobe aus der Pulmonalarterie mittels eines pulmonalarteriellen Katheters bzw. arteriell gemessen (Reuter & Goetz, 2005). In der Klinik wurde dieses Verfahren aber aufgrund seiner Invasivität verlassen.

Die heute angewendeten Methoden zur Berechnung des HZV sind modifizierte und weiterentwickelte Varianten des Fick'schen Prinzips.

1.6.3 Der Stewart-Hamilton-Algorithmus

Stewart beschrieb 1897 eine im Tierexperiment entwickelte Formel, um das HZV mit Hilfe der Indikatordilutionstechnik zu ermitteln (Stewart, 1897). Nachdem ein Indikator mit bekanntem Volumen (V_{inj}) [ml] und bekannter Konzentration (C_{inj}) [mg/ml] appliziert wird, vermischt sich der Indikator mit einem unbekanntem zirkulierenden Blutvolumen (V_x) zu einer durch eine Probe gemessenen, neuen homogenen Konzentration (C_p). Der verdünnte Indikator wird vom Herzen über ein bestimmtes Zeitintervall (t) [s] ausgeworfen und am arteriell gelegenen Detektor registriert. Der Blutfluss bzw. der Fluss des HZV (Q) [ml/s] ist das unbekannte Volumen (V_x) pro Zeitintervall und ergibt sich aus dem Produkt von V_{inj} und (C_{inj}/C_{Probe}) (Reuter et al., 2010):

$$Q = V_x / t = \frac{C_{inj} V_{inj}}{C_p t}$$

Die Formel von Stewart bezieht aber nicht mit ein, dass die Indikatordilutionskurve nicht stufenartig ansteigt und abfällt, sondern in Form einer Kurve. Dies beruht unter anderem auf der Tatsache, dass der Blutstrom laminar verläuft und der axiale Strom im Gefäßinneren schneller fließt als der periphere. Zudem sind einige Wege des Indikators durch das Gefäßsystem kürzer oder länger als andere. Das führt dazu, dass der Indikator zeitlich versetzt beim Detektor ankommt (Reuter et al., 2010). Hamilton berücksichtigte 1932, dass die Konzentration des Indikators am Detektor nicht gleich bleibt, sondern sich mit der Zeit verändert, und modifizierte die Formel von Stewart (Hamilton et al., 1932):

$$Q = \frac{C_{inj} V_{inj}}{\int_t c(t) dt}$$

Dabei gibt $\int_t c(t) dt$ die Fläche unter der Indikatordilutionskurve wieder.

Das HZV ist indirekt proportional zu der Fläche unter der Indikatordilutionskurve (von Hintzenstern & Sakka, 2013), was sich durch folgende Formel veranschaulichen lässt: HZV= Menge des applizierten Indikators / Fläche unter der Dilutionskurve (Reuter et al., 2010). Das heißt, bei einem erhöhtem HZV wird die Fläche unterhalb der Indikatordilutionskurve kleiner und umgekehrt.

Die Methode der Thermodilution ist ähnlich der Indikatordilution. Als Indikator wird eine gekühlte Flüssigkeit verabreicht, die sich mit dem umgebenden Blutvolumen vermischt und dieses unbekannte Volumen herunter kühlt, was mit einem Thermistor am Ende eines arteriell gelegenen Katheters als Thermodilutionskurve gemessen werden kann (siehe Abbildung 7). Die *Stewart-Hamilton-Gleichung* bezieht jedoch noch Temperatur, Dichte und spezifische Wärmekapazität des Blutes und des Indikators mit in die Formel ein (v. Spiegel & Hoeft, 1998).

$$HZV = Q = \frac{V_x}{t} = \frac{V_{inj} (T_B - T_{inj}) K_{inj}}{\int_t \Delta T_B dt}$$

HZV = Herzzeitvolumen [ml/min]

T_{Blut} = Bluttemperatur [°C]

T_{inj} = Injektattemperatur [°C]

V_{inj} = Injektatvolumen [ml]

K_{inj} = Korrekturkonstante, aus Dichte und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

$\int_t \Delta T_B dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

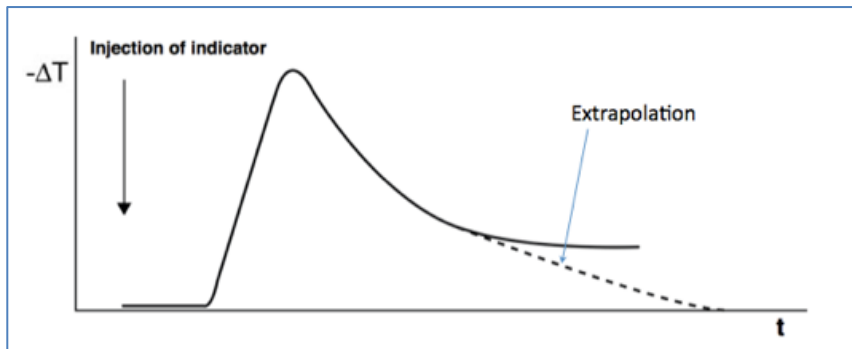


Abbildung 7: Thermodilutionskurve mit Extrapolation der Rezirkulationsphänomene

$-\Delta T$ = Temperaturänderung, t = Zeit. Modifiziert nach (Eichhorn et al., 2012) (Sakka et al., 2012)

Bei der Messung der Indikator-dilutionskurve kommt es vor allem bei Farbstoffen zu Rezirkulationsphänomenen: Der Detektor misst nicht nur den primär gegebenen Indikator, sondern auch den Anteil, der den Detektor das 2. oder 3. Mal passiert. Diese zeitlich versetzten Indikator-Gipfel können mathematisch durch Extrapolation des abfallenden Schenkels der Dilutionskurve herausgerechnet werden (Levett & Replogle, 1979). Indem man annimmt, dass die Konzentration des Indikators weiterhin exponentiell abfällt, das heißt unter der Annahme, dass der Verlauf gleich bleibt, kann aufgrund des bekannten Anteils ohne Rezirkulationsphänomene der weitere Verlauf der Dilutionskurve erschlossen werden (Reuter & Goetz, 2005).

Indikatorverluste vor, während und nach Injektion können zu einem falsch hohen HZV führen. Zu einem Indikatorverlust kann es durch Erwärmung des Indikators vor Injektion, durch ein verbleibendes Volumen im Totraum des Katheters oder durch Erwärmung des Indikators durch Wärmeleitung des umliegenden Gewebes während der Indikatorpassage kommen (Reuter et al., 2010). Durch direkte Messung der Indikator-temperatur nach Applikation und einer Korrektur-Konstanten (K_2), welche die Indikator-temperatur nach Katheterpassage bei Eintritt in die Blutbahn errechnet und das Totraumvolumen des Katheters mit einbezieht, können Anteile der Indikatorverluste ausgeglichen werden (Reuter et al., 2010).

Der Einfluss von Spontanatmung oder maschineller Beatmung ist bei der TPTD weniger ausgeprägt als bei der pulmonalerterielle Thermodilution, da die Messung der TPTD aufgrund der längeren Indikatorpassage über mehrere Atemzyklen geht (Reuter et al., 2010) (Reuter & Goetz, 2005).

Auch mögliche Herzvitien können die Ergebnisse der TPTD verfälschen. Bei einem Links-Rechts-Shunt kann es durch Indikatorrezirkulationen zu einer flachen Thermodilutionskurve kommen und so zu einem falsch hohen HZV (Reuter et al., 2010). Bei einem Rechts-Links-Shunt durch ein offenes Foramen ovale (ausgeprägter bei Beatmung mit hohem PEEP, Hypovolämie oder pulmonaler Hypertonie) kann

es durch vorzeitige Passage eines Teils des Indikators durch das offene Foramen ovale zu einer doppelgipfligen Thermodilutionskurve mit falsch hohem HZV kommen (Reuter & Goetz, 2005).

1.6.4 Diskontinuierliche Methode – Indikator dilutionstechnik

Über die Indikator dilutionstechnik wie der TPTD werden die diskontinuierlichen bzw. statischen Parameter gemessen, die den hämodynamischen Zustand des Patienten nur für den Zeitpunkt der Messung erfassen.

1.6.4.1 Doppelindikatormethode

Bei der Doppelindikator dilutionstechnik wird zunächst ein Indikator (wie der Farbstoff Indocyaningrün) in die Blutbahn injiziert und an einem stromabwärts gelegenen Ort erneut gemessen. Auf dem Weg zum Detektionsort vermischt sich, wie oben bereits beschrieben, der Indikator mit dem umgebenden Blutvolumen des Patienten und wird dort als Indikator dilutionskurve als Funktion der Zeit aufgezeichnet. Aus der Indikator dilutionskurve kann sowohl auf Blutflüsse als auch auf Verteilungsvolumina zurückgeschlossen werden. So kann das Herzzeitvolumen berechnet und auf das Blutvolumen der sechs Kammern rückgeschlossen werden, die an der Dispersion des Indikators teilnehmen (siehe Abbildung 8). Der Farbstoff Indocyaningrün kann das Gefäßsystem nicht verlassen und vermischt sich daher auf dem Weg zwischen Injektionsort (zentraler Venenkatheter) und Detektionsort (Aorta) nur mit dem zirkulierenden Blutvolumen in den vier Herzbinnenräumen (GEDV) und dem Pulmonalen Blutvolumen (PBV). Das GEDV und das PBV werden zusammengefasst als Intrathorakales Blutvolumen (ITBV):

$$\text{GEDV} + \text{PBV} = \text{ITBV}$$

Wird als zweiter Indikator gekühltes Natriumchlorid (NaCl) gegeben, ein thermischer Indikator, verteilt sich dieses nicht nur intravasal in den vier Herzbinnenräumen und im pulmonalen Blutvolumen, sondern tauscht sich zudem mit dem extravaskulären Lungenwasser (EVLW) aus. Diese Räume zusammen bilden das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV):

$$\text{ITBV} + \text{EVLW} = \text{ITTV}$$

Wird nun als Doppelindikator gekühltes Indocyaningrün genommen, können durch die Messung der Farbstoffverdünnung und der Temperaturänderung zwei Verteilungsvolumina gemessen werden, das Intrathorakale Blutvolumen und das Intrathorakale Thermovolumen. Indem man vom ITTV das ITBV abzieht, ergibt sich das EVLW:

$$\text{ITTV} - \text{ITBV} = \text{EVLW}$$

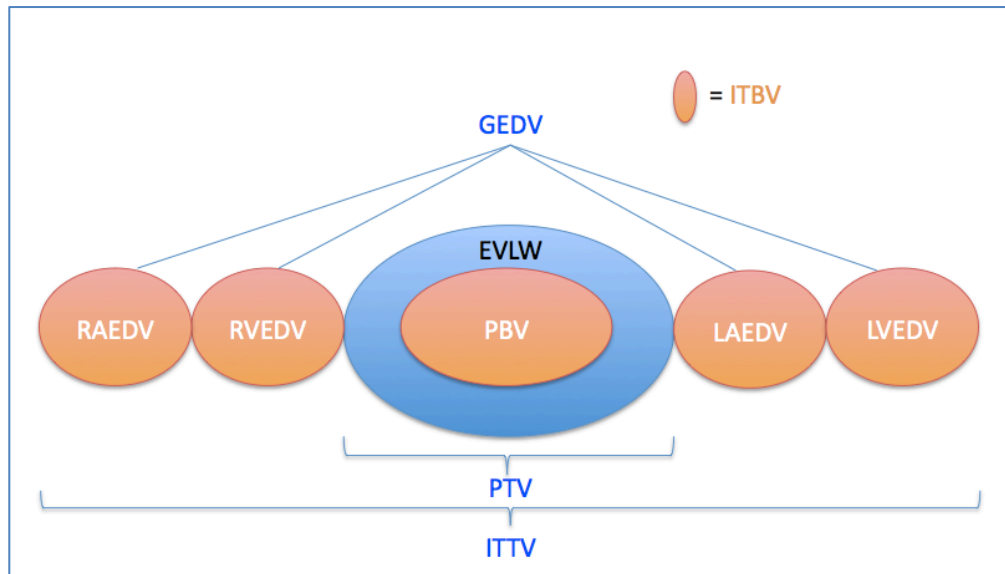


Abbildung 8: Kompartimente der Thermodilution

RAEDV = Rechtsatriales End-Diastolisches Volumen, RVEDV = Rechtsventrikuläres End-Diastolisches Volumen, LAEDV = Linksatriales End-Diastolisches Volumen, LVEDV = Linksventrikuläres End-Diastolisches Volumen.

Da der Farbstoff Indocyaningrün von der Leber abgebaut wird, erhält man zudem Informationen über die Leberfunktion (Indocyaningrün-Clearance).

Die COLD-Methode (Cardiac Output and Liver Diagnostic) mit Doppelindikatortechnik wurde aber in der klinischen Praxis von der weniger aufwändigen Monoindikatormethode mittels PiCCO® abgelöst.

1.6.4.2 Monoindikatormethode - PiCCO®

Das PiCCO®-System (Pulse Contour Cardiac Output) ist seit 1997 in Europa in Gebrauch (Hofkens et al., 2015). Auf den meisten Intensivstationen hat es sich durchgesetzt, da es momentan das einzige Gerät ist, mit dem man mit der Monoindikatormethode Volumen- und Variabilitätsparameter zur Einschätzung der Vorlast mittels Transpulmonaler Thermodilution und Pulsconturanalyse erheben kann (Huber & Rockmann, 2008).

1.6.4.3 Transpulmonale Thermodilution

Bei der Transpulmonalen Thermodilution wird dem Patienten als Indikator ein vordefinierter Bolus einer gekühlten Kochsalzlösung (zum Beispiel 15ml NaCl 0,9%, < 8 °C) über einen Zentralen Venenkatheter injiziert. Die Temperatur des Kältebolus wird am Injektionsort von einem Thermosensor registriert. Anschließend durchläuft der Bolus gemeinsam mit dem zirkulierenden Blut das rechte Herz, die Lunge und das linke Herz und vermischt sich dabei mit dem ihn umgebenden Blutvolumen, bevor er an einem zweiten Thermistor an der Spitze eines arteriell gelegenen Katheters detektiert wird. In der Regel handelt es sich dabei um einen 3-5 Fr großer Katheter, der mittels

Seldingertechnik über die A. femoralis bis in die distale Aorta eingebracht wird. Eine Messung ist aber auch in der A. axillaris, A. brachialis oder A. radialis möglich (siehe Abbildung 9).

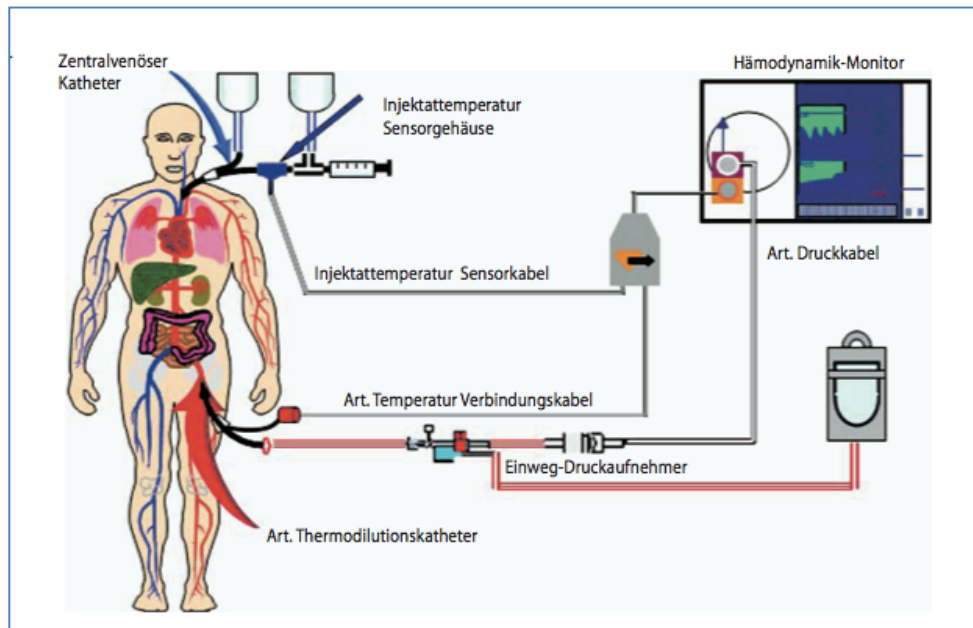


Abbildung 9: Aufbau der Transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse

(Huber & Rockmann, 2008)

Die erfasste Thermodilutionskurve zeigt die Änderung der Indikator-temperatur abhängig von der Zeit und stellt so die Passage des Indikators am Thermosensor dar (siehe Abbildung 7 im Kapitel „1.6.3 Der Stewart-Hamilton-Algorithmus“).

Zuerst wird aus der Fläche unterhalb der Thermodilutionskurve das HZV mittels des modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus berechnet. Das Injektat wird auf seinem Weg von intra- und extravasalen thorakalen Volumina beeinflusst. Je größer das thorakale Blutvolumen ist, desto größer ist die Verdünnung des Indikators mit dem umgebenden Blutvolumen und desto länger ist die Zeit, welche die Thermistorspitze misst, bis der Kältebolus diese passiert hat. Diese Zeit wird Durchgangszeit genannt. Bei großen thorakalen Volumina ist die Kurve flach und lang, bei kleinen Volumina eher hoch und kurz.

Über diese Temperaturkurve lässt sich das Volumen im Thorax errechnen. Die Zeit, die der Thermosensor misst, bis nach Injektion die Hälfte des Indikators am Sensor angekommen ist, ist die Mittlere Durchgangszeit (MTt; mean transit time). Sie entspricht der Hälfte der Fläche unter der Temperaturkurve. Die Exponentielle Abfallzeit (DSt; downslope time) wird aus dem Teil der abfallenden Temperaturkurve errechnet, die bei logarithmischer Skalierung linear abfällt. Sie stellt die Zeit dar, bis der Indikator vollständig ausgewaschen ist, d.h. von dem Detektor nicht mehr registriert wird (siehe Abbildung 10).

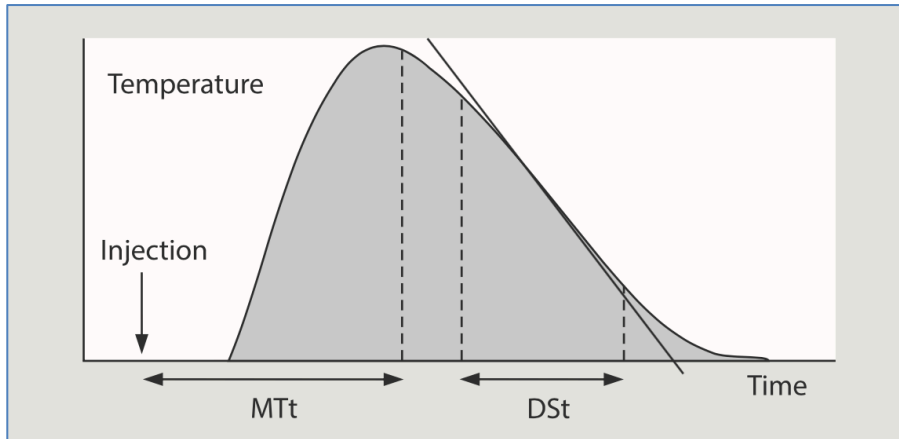


Abbildung 10: Mittlere Durchgangszeit und Exponentielle Abfallzeit der Thermodilutionskurve

(Hofkens et al., 2015)

Die verschiedenen Volumina werden nun mit Hilfe dieser Determinanten errechnet. Durch die Multiplikation der Mittleren Durchgangszeit mit dem HZV erhält man das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV), das heißt das Volumen der sechs größten Räume, die am Temperaturaustausch intrathorakal teilnehmen (siehe Abbildung 11):

$$\text{ITTV} = \text{HZV} \times \text{MTt}$$

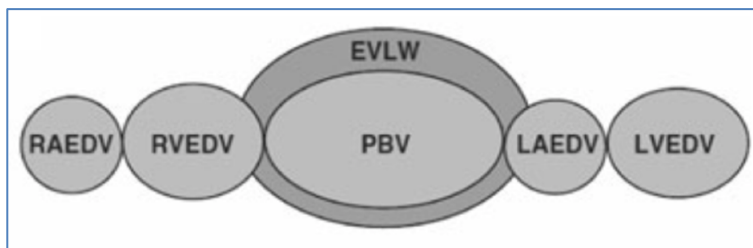


Abbildung 11: Intrathorakales Thermovolumen

RAEDV = Rechtsatriales End-Diastolisches Volumen, RVRDV = Rechtsventrikuläres End-Diastolisches Volumen, LAEDV = Linksatriales End-Diastolisches Volumen, LVEDV = Linksventrikuläres End-Diastolisches Volumen. (Sakka et al., 2012)

Diese Räume sind: der rechte Vorhof (RA) und Ventrikel (RV), das pulmonale Blutvolumen (PBV), das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) und der linke Vorhof (LA) und Ventrikel (LV). Die Multiplikation des HZV mit der Exponentiellen Abfallzeit (DSt) ergibt das Pulmonale Thermovolumen (PTV), da die Exponentielle Abfallzeit bei hintereinander geschalteten Mischkammern das Volumen der größten Mischkammer und somit der Lunge darstellt (Newman et al., 1951) (siehe Abbildung 12):

$$\text{PTV} = \text{HZV} \times \text{DSt}$$

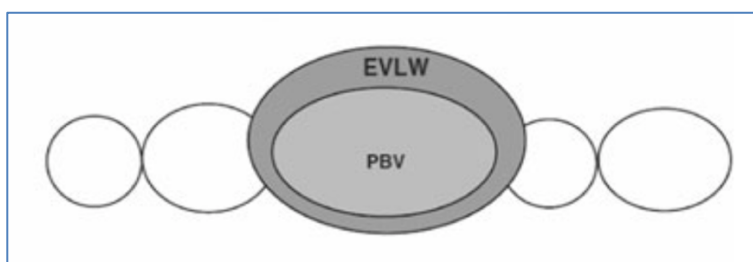


Abbildung 12: Pulmonales Thermovolumen

(Sakka et al., 2012)

Das Pulmonale Thermovolumen ergibt sich auch, indem man das Pulmonale Blutvolumen und das Extravaskuläre Lungenwasser addiert, da der Temperaturaustausch fast gleichzeitig geschieht und beide Kompartimente als ein Raum angesehen werden können.

Wenn man nun das Pulmonale Thermovolumen vom Intrathorakalen Thermovolumen substrahiert, bekommt man das Volumen der Herzvorhöfe und –kammern und somit das Globale End-Diastolische Volumen, das Vorlastvolumen (siehe Abbildung 13):

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

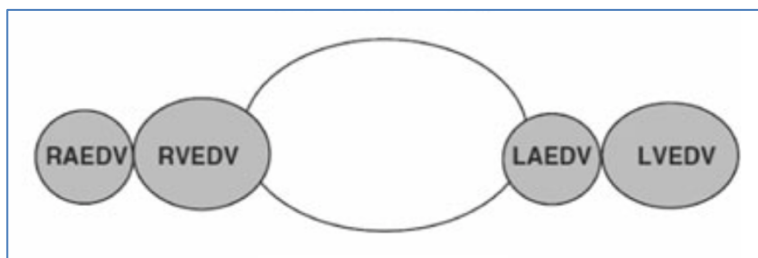


Abbildung 13: Globales End-Diastolisches Volumen

(Sakka et al., 2012)

Zur Quantifizierung eines Lungenödems (Extravaskuläres Lungenwasser, EVLW) fehlt noch das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Dieses ist aber nur mittels Doppelindikatortechnik messbar. Sakka et al. zeigten aber, dass das ITBV gut mit dem GEDV korreliert, nämlich das ITBV immer 25% höher ist als das Globale End-Diastolische Volumen (Sakka et al., 2000). Somit kann mittels Monoindikatortechnik vom GEDV ausgehend das ITBV relative präzise abgeschätzt werden:

$$\text{ITBV} = \text{GEDV} \times 1,25$$

Da das ITBV aus dem GEDV berechnet wird, sind diese beiden Werte eng miteinander verbunden (Sakka et al., 2000).

Das Extravaskuläre Lungenwasser erhält man, wenn man vom Intrathorakalen Thermovolumen das Intrathorakale Blutvolumen abzieht (siehe Abbildung 8 im Kapitel „1.6.4.1 Doppelindikatormethode“):

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

Durch die Messung des EVLW kann ein Lungenödem durch eine Flüssigkeitsüberladung vermieden werden. Da das EVLW mit Hilfe des geschätzten ITBV berechnet wird, ist auch dieser Wert eine Schätzung.

Die Messung mit gekühltem NaCl wird drei Mal wiederholt. Aus den Ergebnissen der Messung wird vom PiCCO-System der Mittelwert gebildet. Um Messfehler zu erkennen, sollte darauf geachtet werden, dass die einzelnen Messungen von HZV, GEDVI und EVLWI nicht mehr als 15% vom Mittelwert abweichen (Hofkens et al., 2015).

1.6.5 Kontinuierliche Methode – Pulsconturanalyse

Otto Frank legte 1930 den Grundstein der Pulsconturanalyse, indem er die Möglichkeit beschrieb, anhand der aortalen Druckkurve das linksventrikuläre Schlagvolumen abzuschätzen (Sagawa et al., 1990). Die Methode basiert auf der Annahme, dass der arterielle Blutdruck und der zeitgleich stattfindende arterielle Blutfluss bzw. deren zeitliche Verläufe in direktem Zusammenhang stehen (Reuter & Goetz, 2005). Über eine Messung des arteriellen Drucks über den oben genannten arteriell platzierten Katheter wird eine arterielle Druckkurve heraktionssynchron aufgezeichnet (siehe Abbildung 14). Somit liefert die Pulsconturanalyse kontinuierliche bzw. dynamische Daten.

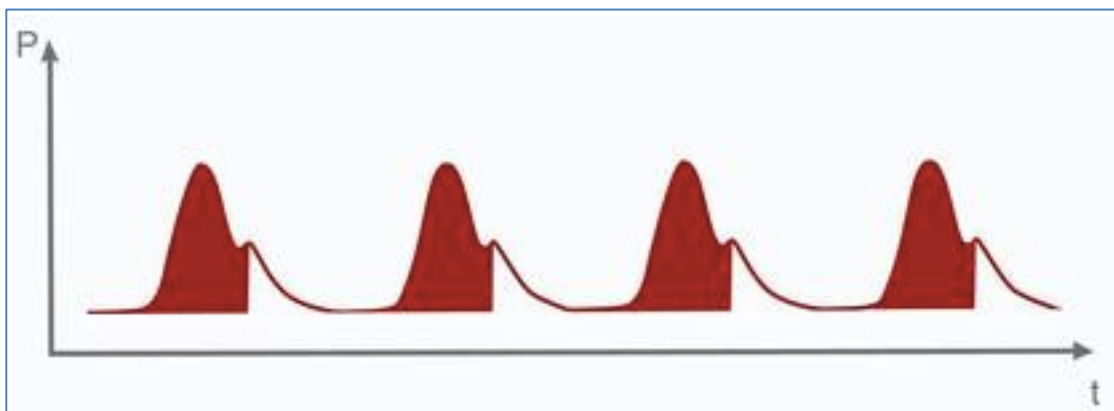


Abbildung 14: Pulsdruckkurve der Pulsconturanalyse

Mit eingezeichnetem Schlagvolumen als Fläche unter der Kurve während der Systole. P = Druck, t = Zeit. (PULSION Medical Systems SE, 2017a)

Die Druckkurve beginnt zu steigen mit der Öffnung der Aortenklappe während der Kontraktion des linken Ventrikels. Der ventrikuläre Druck übersteigt den Aortendruck, die Aortenklappe öffnet sich und das Schlagvolumen wird ausgeworfen. Die Druckkurve senkt sich wieder, wenn der Aortendruck den Druck des linken Ventrikels übersteigt und der linke Ventrikel weniger in die Aorta auswirft, bis sich die Aortenklappe wieder schließt. Den Schluss der Aortenklappe erkennt man an der dikroten Kerbe in der Druckkurve, die durch die Reflexion der Pulswelle in der Kreislaufperipherie entsteht. Die Fläche unter der Kurve, von der Öffnung der Aortenklappe bis zu ihrem Schluss, zeigt das Schlagvolumen an. Die Form der Druckkurve wird stark von den elastischen Eigenschaften der Aorta bestimmt, die es ermöglichen, einen Teil des ausgeworfenen Schlagvolumens des linken Ventrikels zu speichern und es

während der Diastole an den Kreislauf abzugeben (Windkesselfunktion). So entsteht ein möglichst kontinuierlicher Blutstrom (Klinke et al., 2010).

Mit Hilfe der Pulsconturanalyse können Messwerte wie das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen, die Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation oder der systemisch vaskuläre Gefäßwiderstand kontinuierlich erhoben und beurteilt werden.

Zu den kalibrierten Verfahren zählen u.a. das PiCCO-System (MAQUET, Rastatt, Deutschland) und der PulseCO des LiDCOplus-Systems (LiDCO, London, England). Bei ihnen wird ein kontinuierliches HZV mittels Pulsconturanalyse ermittelt, welches aber durch eine HZV-Messung mittels Transpulmonaler Thermodilution (mittels NaCl-Dilutionskurve bei PiCCO und mit Lithium-Dilutionskurve bei LiDCOplus) kalibriert werden muss.

Zur Ermittlung des HZV wird zunächst das Schlagvolumen berechnet. Ähnlich dem Ohm-Gesetz aus der Elektrizitätslehre gibt es einen Zusammenhang zwischen arteriellem Druck oder einer Druckdifferenz und dem arteriellen Fluss, der durch die arterielle Impedanz (Gesamtwiderstand) charakterisiert wird (von Hintzenstern & Sakka, 2013). Das Schlagvolumen kann durch Division der Fläche (A_{sys}) unter der Pulscurve (d.h. dem Druck als treibender Kraft für den Fluss) durch die aortale Impedanz (Z_{Ao}) berechnet werden (Jansen et al., 1990):

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

Durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz erhält man das Pulscontur-Herzzeitvolumen (PCHZV).

Die vereinfachte Formel, wurde von Jansen et al. ergänzt. Sie bezogen in die Gleichung die Herzfrequenz (HF) mit ein, um die Reflexionen der peripheren Gefäße auszugleichen und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) um druckabhängige Änderungen des Aortenquerschnitts zu korrigieren. Die Formel wurde zudem durch altersabhängige Korrekturfaktoren (a,b,c) ergänzt (Jansen et al., 1990):

$$Z_{Ao} = a/[b + (c \times MAP) + (d \times HF)]$$

Durch diese Ergänzungen ist es möglich, den peripheren arteriellen Druck anstatt des aortalen Drucks für die Pulsconturanalyse zu verwenden (von Hintzenstern & Sakka, 2013).

Die Formel zur Berechnung des Pulscontur-Herzzeitvolumens wurde seitdem weiter optimiert. Es fließen der periphere Gefäßwiderstand und die individuelle aortale Compliance der Aorta mit ein, die durch Kalibrierung mittels Transpulmonaler Thermodilution und durch Analyse der Form des systolischen Teils der Pulscurve und des Blutdruckabfalls während der Diastole ermittelt werden (Felbinger et al., 2002) (von Hintzenstern & Sakka, 2013):

$$PCHZV = cal \times \int_{Systole} \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dP}{dt} \right) dt \times HF$$

PCHZV = Pulskontur-Herzeitvolumen

cal = patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (mit Thermodilution erhoben)

HF = Herzfrequenz

P(t)/SVR = Fläche unter der Druckkurve (mit P(t) als Druck, der den Auswurf des SV gegen den systemischen Widerstand (SVR) ermöglicht)

C(p) = Compliance (spiegelt die Windkesselfunktion der Aorta wieder)

dP/dt = Form der Druckkurve (mit dem Druckverlauf (dP) über die Zeit (dt))

Die genaue aortale Impedanz ist nicht bekannt, da sie von verschiedenen patientenspezifischen Faktoren abhängt, wie der Größe oder der Elastizität der Aorta und der großen Arterien, dem Alter des Patienten oder dem Schweregrad einer Arteriosklerose. Deswegen muss sie zu Beginn mit einem Referenzverfahren (z.B. der Transpulmonalen Thermodilution) kalibriert werden. Dazu wird das Schlagvolumen der arteriellen TPTD (SV_{TD}) zu dem durch die Pulskonturanalyse ermittelten nicht kalibrierten Schlagvolumen (SV_{PC}) ins Verhältnis gesetzt (von Hintzenstern & Sakka, 2013):

$$Z_{Ao} = SV_{PC} / SV_{TD}$$

Studien zeigten, dass das kalibrierte, kontinuierlich gemessene HZV gut mit dem HZV übereinstimmt, das mittels Pulmonalarterieller oder Transpulmonaler Thermodilution ermittelt wird (Felbinger et al., 2005) (Della Rocca et al., 2002). Da die Pulskonturanalyse von Variablen abhängig ist, die mit der TPTD ermittelt werden (wie zum Beispiel der aortalen Compliance), sollte die Pulskonturanalyse mindestens alle 8 Stunden neu kalibriert werden, bzw. dann, wenn sich der Zustand oder die Therapie des Patienten ändern wie z.B. bei Änderung der Nachlast durch Vasopressorengabe, Änderungen der Vorlast durch Flüssigkeitsgabe oder Änderung der Kontraktilität durch Katecholamine (Hofkens et al., 2015).

Bei kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus können, wie oben bereits erklärt, auch die Volumenreagibilitäten SVV und PPV aus der Pulskonturanalyse bestimmt werden.

2 Fragestellung und Ziel der Studie

Zur Optimierung einer Flüssigkeitstherapie bei kritisch kranken Patienten werden also dynamische Messwerte wie die Schlagvolumenvariation oder Pulsdruckvariation, Volumina wie der Globale End-Diastolische Volumenindex oder Füllungsdrücke wie der Zentrale Venendruck zurate gezogen.

Einige Studien belegen, dass die dynamischen Vorlastparameter wie die SVV und PPV die Volumenreagibilität deutlich besser voraussagen als Drücke wie der ZVD, aber auch den statischen Vorlastparametern wie dem GEDVI und der ITBV überlegen zu sein scheinen (Preisman et al., 2005) (Reuter et al., 2002). Intraoperative Therapiealgorithmen, die dynamische Vorlastparameter einbeziehen, zeigen zudem das Potential, das Patientenoutcome zu verbessern (Benes et al., 2010) (Lopes et al., 2007).

Die Anwendung der dynamischen Parameter setzt jedoch einen Sinusrhythmus und eine kontrollierte mechanische Beatmung voraus (sog. Major-Kriterien). Intraoperativ mögen diese Voraussetzungen öfter zutreffen. Aber in der klinischen Praxis stellt dies ein großes Problem dar, da viele Patienten diese Voraussetzungen nicht erfüllen (Maguire et al., 2011) (Benes et al., 2014). Die Wahrscheinlichkeit, dass diese zwei Voraussetzungen zur Anwendung der SVV erfüllt sind, liegen auf einer internistischen Intensivstation bei nur 25-35%. Im Verlauf des Intensivaufenthalts nimmt diese Zahl sogar weiter ab, was vor allem auf das Fehlen einer kontrollierten mechanischen Beatmung zurückzuführen ist (Huber et al., 2018).

Zudem kann die Vorhersagekraft durch weitere Minor-Kriterien beeinflusst werden. Patienten werden nach neuen Therapiestrategien gerne lungenprotektiv beatmet. Bei dieser Beatmungsform mit niedrigen Tidalvolumina (zur Vermeidung von Barotraumata) und hohem PEEP (zur Rekrutierung minderbelüfteter Alveolen) wird der minimale Grenzwert der Tidalvolumina von 8ml/kg KG (De Backer et al., 2005a) nicht mehr erreicht. Bei Beatmungsformen, bei denen die Tidalvolumina <7ml/kg KG liegen, scheinen die SVV und PPV nicht mehr aussagekräftig (Lansdorp et al., 2012). Weiterhin gehören zu den Minor-Kriterien ein Plateaudruck von ≥ 20 cmH₂O (Biais et al., 2014) (Lakhal et al., 2011) (Muller et al., 2010), eine pulmonale compliance von > 30 ml/cmH₂O (Monnet et al., 2012) und ein Verhältnis von Herzfrequenz zu Respirationsrate von $>3,6$ (De Backer et al., 2009). Die dynamischen Parameter wurden bislang nur an tief sedierten Patienten untersucht (Michard, 2005), auf der Intensivstation geht der Trend hingegen zur flachen Sedierung (Kress et al., 2000). Außerdem wird auf der Intensivstation eine frühe Entwöhnung vom Beatmungsgerät angestrebt, unter anderem mittels Assistierter Spontanbeatmung (assisted spontaneous breathing = ASB; assisted spontaneous ventilation = ASV) oder APRV (airway pressure release ventilation) (Putensen et al., 2001), um zu einer frühen selbstständigen Atemtätigkeit zu kommen. In Zusammenschau dieser Voraussetzungen können

dynamische Vorlastparameter nur bei <10% der internistischen Patienten eingesetzt werden um die Volumenreagibilität einzuschätzen, wohingegen der GEDVI bei 100% der Patienten angewendet werden kann (Huber & Rockmann, 2008).

Vor diesem Hintergrund stellten 2013 Goepfert et al. das Prinzip der „individuell optimierten hämodynamischen Therapie“ (IOHT) vor. Das Prinzip der IOHT ist es, bei Patienten, die zumindest kurzzeitig einen Sinusrhythmus haben und kontrolliert beatmet werden, die SVV auf einen Wert von 10% zu optimieren, was als Schwellenwert für einen adäquaten Flüssigkeitshaushalt gilt. Bei Erreichen des Zielwertes wird der zugehörige GEDVI mittels TPTD erhoben. Dieser optimierte GEDVI (GEDVI_{opt}) wird als der optimale individuelle GEDVI-Schwellenwert dieses Patienten erachtet. Er kann nun bei allen nachfolgenden Flüssigkeitssubstitutionen als individuelles Vorlastziel genommen werden, wenn die Voraussetzungen für die Nutzung der SVV nicht mehr erfüllt sind (z.B. bei Vorhofflimmern oder assistierter bzw. spontaner Atmung). Diese Therapiestrategie wurde peri- und postoperativ bis zur Erlangung bestimmter Entlassungskriterien von der Intensivstation bei Patienten mit Koronararterien-Bypass oder/und Aortenklappenersatz durchgeführt. Sie zeigte eine Reduktion postoperativer Komplikationen, eine Verkürzung der Zeit, bis die ICU-Entlassungskriterien erreicht wurden, und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt (Goepfert et al., 2013).

Das Konzept der IOHT basiert auf der Hypothese, dass zwischen GEDVI und SVV zwar nur eine schwache Korrelation zwischen verschiedenen Patienten bestehen kann (*inter-individuell*), dafür aber eine enge und stabile Korrelation innerhalb des gleichen Individuums (*intra-individuell*) bestehen muss und dass der GEDVI bei konstanter SVV eine geringe Schwankung innerhalb eines Individuums aufweist.

Diese Hypothese wurde bisher jedoch noch nicht in einer heterogenen, unselektierten Gruppe von Intensivpatienten mit hämodynamischem Langzeit-Monitoring auf einer internistischen Intensivstation untersucht. Das Ziel dieser Studie war es daher, in einer großen Datenbank mit prospektiv gesammelten Messungen die Stabilität der inter- und intraindividuellen Korrelation von GEDVI und SVV zu analysieren bei konstanter SVV.

3 Material und Methodik

3.1 Studienart und Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Datenauswertung von prospektiv durchgeführten Messungen, die auf der internistisch-gastroenterologischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München gesammelt wurden. Die Messdaten wurden in der klinischen Routine an erwachsenen Patienten erhoben, die aufgrund ihrer Erkrankung auf ein hämodynamisches Monitoring angewiesen waren.

Überprüfung und Zulassung dieser Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Technischen Universität München (Projektnummer: 3049/11). Da die Studie ausschließlich beobachtenden Charakter hatte, war eine Einverständniserklärung der Patienten nicht notwendig.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von Januar 2010 bis zum Juni 2014 wurden unabhängig von der Studie bei 765 Patienten prospektiv insgesamt 13.806 hämodynamische Messungen im klinischen Alltag erfasst.

Einschlusskriterien:

- Hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO-System
- Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters (jugulär oder subclavial)
- Vorhandensein eines peripheren arteriellen Katheters

Ausschlusskriterien waren Situationen, in denen die Schlagvolumenvariation nicht angewendet werden konnte (Major-Kriterien (Michard, 2005)):

- *Kein* Sinusrhythmus
- *Keine* mechanisch kontrollierte Beatmung

Da die Einbringung des Indikators bei der TPTD über einen femoral gelegenen ZVK die Messwerte des GEDVI beeinflussen kann (Schmidt et al., 2007) (Saugel et al., 2010), wurden alle Messungen über einen femoral gelegenen ZVK ebenfalls ausgeschlossen.

3.3 Messaufbau

Bei allen Patienten, die unabhängig von der Studie aufgrund ihrer Erkrankung die Indikation zum hämodynamischen Monitoring hatten, wurden fortlaufende Messungen mit dem PiCCO_{plus}- und PiCCO₂-System der Firma Pulsion Medical System München durchgeführt.

Jedem Patienten wurde ein zentraler Venenkatheter (mit Injektat-Sensor) gelegt und ein spezieller arterieller PiCCO-Thermodilutionskatheter (Pulsiocath; Pulsion Medical Systems SE), der einen Anschluss für den Thermistor und einen zweiten Anschluss für den arteriellen Druckaufnehmer hat.

Der ZVK wurde dabei in die V. jugularis oder V. subclavia eingebracht, der arterielle Katheter in die A. femoralis. Danach wurde der arterielle Katheter sowie der Thermosensor des ZVKs an den bettseitigen PiCCO-Monitor (PiCCO_{plus}-, PiCCO₂-System oder Pulsioflex; Pulsion Medical System SE) angeschlossen (siehe Abbildung 15). Der arterielle Thermodilutionskatheter wurde für die arterielle Druckmessung der Pulsconturanalyse zusätzlich über eine Druckleitung mit dem Druckaufnehmer des PiCCO-Gerätes verbunden, der sich an einer Haltevorrichtung am Kopf des Patienten auf Herzniveau befand. Beim Durchspülen des Druckaufnehmers mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung und dem Anschluss an den Drei-Wege-Hahn musste genau darauf geachtet werden, dass sich keine Luftblasen im System befinden.



Abbildung 15: Beispiel eines PiCCO₂-Monitors

(MAQUET, 2017b)

An den PiCCO-Monitor können über ein Adapterkabel auch weitere kontinuierlich gemessene Parameter weitergeleitet werden wie Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD, EKG, Körpertemperatur und Oxygenierung ($S_{cv}O_2$).

Eine schematische Abbildung des Messaufbaus des PiCCO-Systems zeigt Abbildung 9.

3.4 Messablauf

Vor jeder Messung sollte die Qualität der Pulsconturkurve mit einem „rapid-flush-test“ beurteilt werden, um die Dynamik des Kathetersystems zu überprüfen. Dabei wird der Katheter durchgespült und nach Spülstopp beurteilt, ob das Signal der Pulsconturkurve über- oder unterdämpft ist (siehe Abbildung 16). Dadurch können falsche Messwerte des arteriellen Drucks vermieden werden.

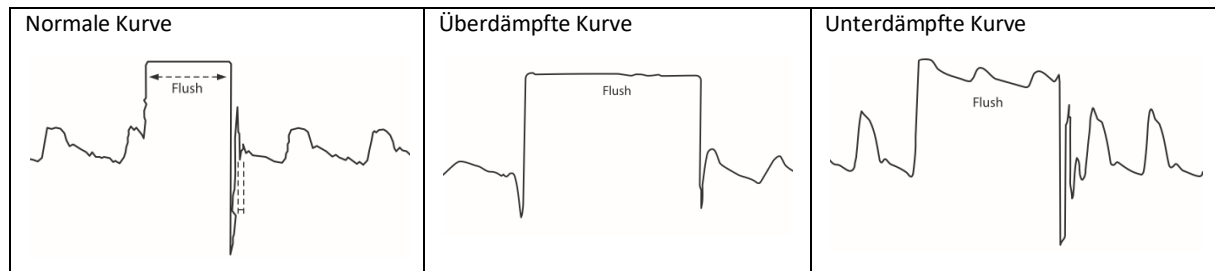


Abbildung 16: Rapid-flush-test

Normale Kurve: rechteckiger Verlauf während dem Flush mit anschließendem Ausschlag; Überdämpfte Kurve: mit kleinen, plumpen Blutdruckausschlägen und keinem oder tragem Ausschlag nach dem Flush; Unterdämpfte Kurve: mit spitzen und hohen Blutdruckausschlägen, Undulationen während des rechteckigen Verlaufs und mehreren Oszillationen nach dem Flush. (Hofkens et al., 2015)

Danach muss ein Nullabgleich des Druckabnehmers durchgeführt werden, um keine falschen Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) zu erhalten. Dafür wird der Druckabnehmer zur Umgebung geöffnet, bis eine konstante Nulllinie auf dem PiCCO-Monitor erscheint. Zur Kalibrierung wird die Nulltaste sowohl auf dem PiCCO-Monitor als auch auf dem bettseitigen Monitor gedrückt. Danach kann der Druckabnehmer zur Atmosphäre hin wieder geschlossen werden.

Zu Beginn werden einmalig die biometrischen Patientendaten (Größe, Gewicht, Geschlecht) sowie Injektatvolumen und Position des ZVK eingegeben. Der Patient sollte für die Messung in eine horizontale Position gebracht werden.

Die Indikatorspritze (15ml einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung, die auf 4-6 °C gekühlte wurde) wird nun an den Drei-Wege-Hahn des distalen ZVK-Lumens angeschlossen und innerhalb von 7 Sekunden möglichst druckkonstant (also möglichst schnell und gleichmäßig) appliziert. Dabei ist es nicht notwendig, die Messung mit dem Atemzyklus zu synchronisieren. Nach Applikation erscheint die Thermodilutionskurve. Es sollte überprüft werden, ob die Form der Kurve stimmt (z.B. keine doppelgipflige Kurve), die Transitzeit des Indikators vom Injektions- zum Detektionsort <5 Sekunden, die mittlere Transitzeit (Punkt der maximalen Indikator-Aufzeichnung) <10 Sekunden und die Downslopetime <15 Sekunden beträgt. Diese Messung wird drei Mal innerhalb von fünf Minuten wiederholt, damit die Durchschnittswerte der Thermodilutionsparameter errechnet werden können. Dabei sollten die einzelnen Messwerte von HZV, GEDVI und ELWI nicht mehr als 15% vom Mittelwert abweichen, sonst muss die abweichende Messung wiederholt werden. Die vom Monitor aufgezeichnete Temperaturdifferenz (ΔT°) sollte für eine korrekte HZV-Messung $>0,2^\circ\text{C}$ betragen. Wenn dies nicht der Fall ist, muss die Messung mit einer kälteren Flüssigkeit oder einem größeren Bolusvolumen wiederholt werden. Zum Schluss muss noch der ZVD Wert manuell in den PiCCO-Monitor eingegeben werden, damit der SVR berechnet werden kann. Nun ist das kontinuierliche HZV

kalibriert. Bei beatmeten Patienten wurden zusätzlich der Beatmungsmodus, der inspiratorische Sauerstoffanteil (FiO₂) und PEEP notiert. Beatmungsparameter oder Blutgasanalysen mussten innerhalb von zwei Stunden nach der Thermodilutionsmessung erfolgt sein, um in die statistische Auswertung mit einzufließen.

Bei jedem Patienten wurde mit Hilfe eines Messprotokolls (siehe Abbildung 17), das fest in die klinische Routine integriert war, eine Excel-Tabelle erstellt. Darin wurden die Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index), Diagnose und der APACHE II-Score (siehe Kapitel „3.5 APACHE-II-Score“) erfasst. Für die einzelnen Messungen wurden Datum und Uhrzeit, der Ort des ZVKs, die Vitalparameter (HF, Herzrhythmus, Blutdruck systolisch und diastolisch, der mittlere arterielle Druck (MAP)), PiCCO-Parameter (ZVD, PCHI, SVRI, dPmax, GEDI, SVV, PPV, ELWI, SVI, HI, GEF, PVPI, CPI) und die Beatmungsparameter (Spontanatmung, druckunterstützte oder druckkontrollierte Beatmung, Tidalvolumen, Atemfrequenz, Minutenvolumen, PEEP, maximaler und mittlerer Beatmungsdruck, Verhältnis der Inspiration zur Expiration, FiO₂) sowie eine eventuelle Katecholaminpflichtigkeit erfasst. Bei beatmeten Patienten wurden zudem die Blutgase (arterielle oder venöse Blutprobe, pH, pCO₂, pO₂) dokumentiert.

Patient (Etikett!)		Hämodyna -Protokoll; Intensivstation 2/11 (24h) II. Medizinische Klinik																					
		Monitor: <input type="checkbox"/> PiCCO-2 <input type="checkbox"/> Pulsioflex... <input type="checkbox"/> EV-1000... <input type="checkbox"/> ClearSite... <input type="checkbox"/> MASIMO... <input type="checkbox"/> Andere: _____																					
		Größe [cm]: _____									Gewicht [kg]: _____									Seite: _____			
Datum	Zeit	ZVK V. jug. V. fem.	HF	HR SR AA SM	RR sys/dia(MAD)	ZVD 2-10 mmHg	Atg. SA DU DK	V _{tidal}	PCHI vor TD	SVRI 1700- 2400	dP _{max} 1200- 2000	GEDI 680- 800	SVV ≤10	PPV ≤10	ELWI 3,0- 7,0	SVI 40-60	HI 3,0-5,0	GEF 25-35	PVPI 1,0- 3,0	CPI 0,5- 0,7	Weitere (z.B. PI, CFI)	Pressor	
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															
					/ ()																		
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen			Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____															

Abbildung 17: Messprotokoll der gastroenterologischen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar

3.5 APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) dient zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos. Zur Berechnung dieses Scores wurden für jeden Patienten retrospektiv die schlechtesten Werte innerhalb von 24 Stunden vor der ersten hämodynamischen Messung auf der ICU genommen. Der Score beinhaltet drei Bereiche: mit dem *Acute-Physiology-Score* werden Akutparameter (wie z.B. Temperatur, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, verschiedene Serumparameter wie arterieller pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit und Leukozyten) und der Glasgow-Coma-Scale erhoben. Zu diesem Score werden die *Age Points* (Alterspunkte) des Patienten und die Punkte des *Chronic-Health-Score* addiert, bei dem chronische Erkrankungen verschiedener Organsysteme (Leber, Cardiovasculäres System, Lunge, Niere und Erkrankungen mit Immunschwäche) abgefragt werden und es wird in nicht-operierte Patienten oder in Patienten nach Notfall- oder Elektiv-OP eingeteilt. Maximal können 71 Punkte erreicht werden. Mit Anstieg des Scores steigt auch das Mortalitätsrisiko des Patienten an (Knaus et al., 1985).

3.6 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik und graphischer Auswertung auf ihre Validität und Aussagekraft geprüft.

Zunächst wurden die gesammelten Messungen nach den Ein- und Ausschlusskriterien sortiert. Die kategorialen Daten dieses Prozesses und des daraus entstandenen Patientenkollektivs wurden mit Anzahl und Prozentsatz veranschaulicht. Alle weiteren Analysen erfolgten aus dem sortierten Datensatz. Zur Beschreibung der Patientencharakteristika wurden kategoriale Variablen in Anzahl und Prozentsatz angegeben, metrische Variablen in Mittelwert \pm Standardabweichung.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Korrelation zwischen SVV und GEDVI. Die Stärke des *inter-individuellen* Zusammenhangs zwischen der SVV und dem GEDVI wurde mit der Korrelation nach Spearman (r_s) berechnet, da von einem monotonen Zusammenhang auszugehen ist. Die *intra-individuelle* Korrelation wurde mit der Partialkorrelation (r_{part}) berechnet. Damit die *intra-individuelle* Korrelation aber nicht Gefahr läuft von der Gesamtkorrelation aller Patientendaten verschleiert zu werden, wurde zu ihrer Berechnung die individuelle Patientennummer als Kontrollvariable verwendet. So stellt die Partialkorrelation die Korrelation zweier Parameter innerhalb desselben Patienten dar. Ein Korrelationskoeffizient von 0,5-0,75 (moderate bis gute Korrelation) soll dabei die Hypothese eines starken *intra-individuellen* Zusammenhangs zwischen SVV und GEDVI stützen.

Als sekundärer Endpunkt wurde in Einzelbeobachtungen der GEDVI bei konstanter SVV von 10% analysiert. Die metrischen Variablen dieser Beobachtungen wurden mit Mittelwert und

Standardabweichung angegeben und der Variationskoeffizient des GEDVI unter konstanten SVV-Werten berechnet. Der Variationskoeffizient wurde ermittelt, indem die Standardabweichung des GEDVI durch dessen Mittelwert geteilt wurde. Der Vergleich der Variationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Anzahl der Messungen wurde mit Hilfe des Mittelwerts und der Standardabweichung beschrieben.

Eine niedrige Variabilität mit kleinem Variationskoeffizienten spricht dabei für das Prinzip der IOHT. Diese Berechnungen wurden mit konstanten SVV-Werten von 9%, 10%, 11%, 12% und 13% wiederholt, da diese Spanne an SVV-Werten am besten eine eventuelle Volumenreagibilität vorhersagen kann (Cannesson et al., 2011).

Die statistische Auswertung der explorativen Datenanalyse erfolgte zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv – Anwendbarkeit der SVV

Insgesamt wurden 13.806 TPTDs-Messungen an 765 Patienten durchgeführt. Da aber nicht bei allen Patienten die Anforderungen zur Nutzung der SVV (Sinusrhythmus (SR) und kontrollierte mechanische Beatmung (KMB)) gegeben waren, wurden diese zunächst ausgeschlossen. Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich immer auf die totale Anzahl der Messungen zu Beginn. 2.538 Messungen (18,4%) mussten wegen Arrhythmien (AA) ausgeschlossen werden. Bei 11.538 Messungen (83,6%) waren die Patienten nicht kontrolliert mechanisch beatmet. Insgesamt verblieben 1.913 Messungen (13,9%), die einen SR und KMB aufwiesen. Da ein femoral gelegener ZVK die Messergebnisse des GEDVI verfälschen könnte, gingen nur Messungen, die mittels jugulärem oder subclavialem ZVK erhoben wurden, in die Datenauswertung mit ein. Somit verblieben von den anfänglich 13.806 TPTDs-Messungen nur 1.249 Messungen (9,0%) bei 84 Patienten, welche die Kriterien SR, KMB und jugulärer oder subclavialer ZVK erfüllten und in die statistische Auswertung mit einfließen konnten. Das Ausschlussverfahren wird in Abbildung 18 veranschaulicht.

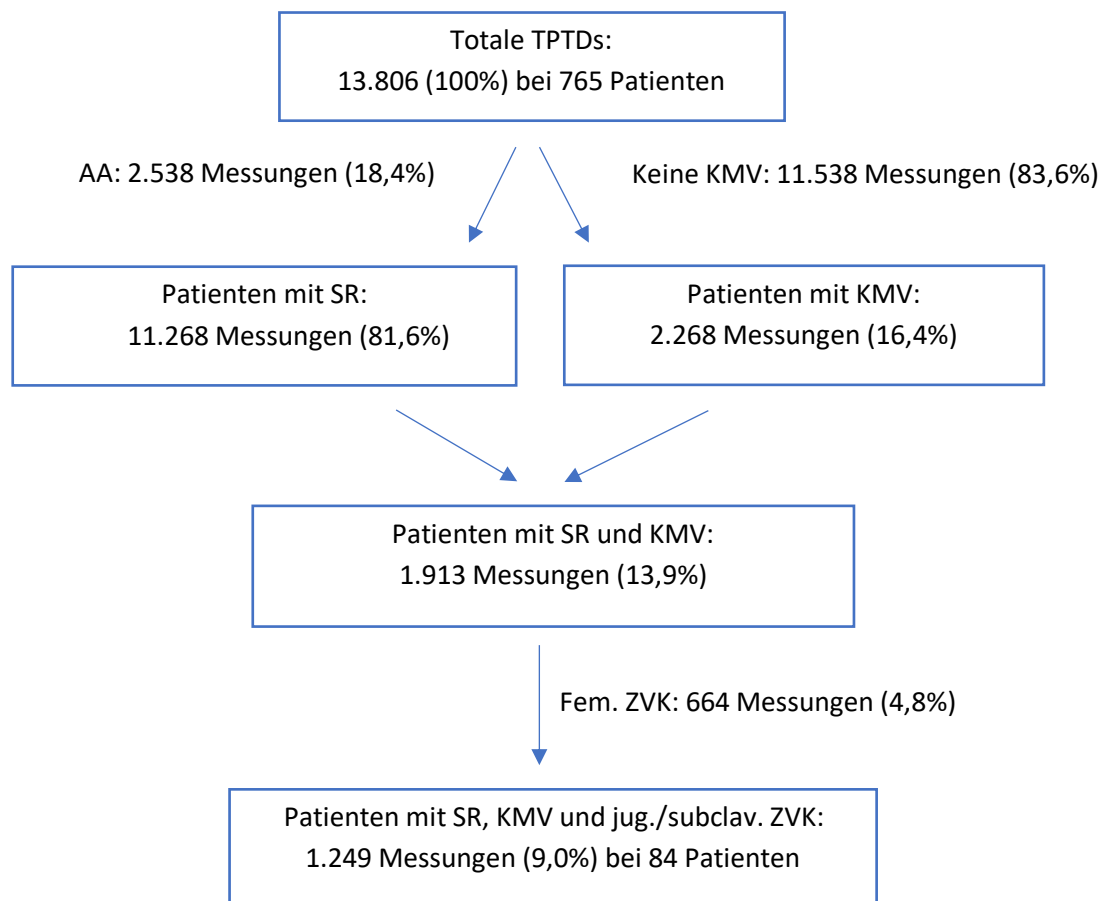


Abbildung 18: Ausschlusskriterien

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der totalen TPTDs zu Beginn

Den größten Teil der ausgeschlossenen Messungen machten mit 83,6% die Messungen ohne KMB aus. Dies zeigt, dass das Fehlen der KMB ein großes Problem bei der Anwendung der dynamischen Parameter darstellt.

Von den in die Studie eingeschlossenen 1.249 Messungen gab es 256 Messungen, bei denen die SVV Werte zwischen 9-13% zeigte. Diese Werte werden als sog. „Grauzone“ bezeichnet und zeigen den Bereich, für den keine Aussage über eine Volumenreagibilität getroffen werden kann. Eine SVV von 9% fand sich bei 66 TPTDs-Messungen bei 48 Patienten, von 10% bei 60 Messungen bei 47 Patienten, von 11% bei 52 Messungen bei 36 Patienten, von 12% bei 33 Messungen bei 28 Patienten und von 13% bei 45 Messungen bei 34 Patienten.

Zur Beurteilung der Stabilität der Korrelation zwischen GEDVI und SVV eigneten sich 7 Patienten. Sie mussten die Einschluss-Kriterien erfüllen (SR, KMB und Messung über einen jugulären oder subclavialen ZVK) und wiederholte Messungen (2-6 TPTDs-Messungen) bei einer konstanten SVV von 10% aufweisen, um zu sehen, wie sich der GEDVI innerhalb desselben Individuums bei konstanter SVV verhält.

4.2 Patientencharakteristika

Tabelle 1 veranschaulicht die Patientencharakteristika. Es wurden verschiedene Variablen wie Patientenmerkmale, Erkrankung oder verschiedene Messgrößen mittels TPTD und PCA im gesamten und sortierten Patientenkollektiv errechnet.

	Patienten der ges. Datenbank	Patienten mit SR, KMB und jug./ subclav. ZVK (Studienkollektiv)
Patienten:		
Anzahl der Patienten	765	84
Anzahl der Messungen	13.806	1.249
Männlich : weiblich (Nr.:%)	472 : 290 (62% : 38%)	53 : 31 (63% : 37%)
Alter (Jahre)	63 ± 14	61 ± 13
Größe (cm)	172 ± 9	174 ± 9
Gewicht (Kg)	77 ± 19	81 ± 22
APACHE II-Score		21 ± 7
Diagnosen:		
	von 762 Patienten	von 84 Patienten
Sepsis	196 (26%)	16 (19%)
Leberzirrhose/ -versagen	188 (25%)	18 (21%)
ARDS, Pneumonie	88 (12%)	15 (18%)
Gastrointestinale Blutung	47 (6%)	5 (6%)
Kardiale Genese	39 (5%)	7 (8%)
Akute Pankreatitis	17 (2%)	2 (2%)
Sonstiges	187 (25%)	21 (25%)
Messungen:		
Prävalenz SR	11.268 (82%)	1.249 (100%)
Prävalenz KMB	2.286 (16%)	1.249 (100%)
Prävalenz SR und KMB	1,913 (14%)	1.249 (100%)
Herzfrequenz (1/min)	93 ± 20	92 ± 20
MAP (mmHg)	83 ± 16	79 ± 12
Herzindex (l/min/m ²)	4,20 ± 1,43	3,94 ± 1,39
SVV (%)	14,1 ± 7,4	10,2 ± 6,8
GEDVI (ml/m ²)	849 ± 231	768 ± 176
CVP (mmHg)	15,9 ± 7,1	18,8 ± 6,7
EVLWI (ml/kg)	11,6 ± 5,3	12,7 ± 5,1
CPI (W/m ²)	1,02 ± 0,34	1,02 ± 0,13

Table 1: Patientencharakteristika

SR – Sinusrhythmus, KMB – kontrollierte mechanische Beatmung, MAP – mittlerer arterieller Druck, SVV – Schlagvolumenvariation, GEDVI – globaler end-diastolischer Volumenindex, CVP – zentralvenöser Druck, EVLWI – extra vaskuläres Lungenwasser, CPI – cardiac power index

Zur Beschreibung der Patientencharakteristika wurden kategoriale Variablen in Anzahl und Prozentsatz angegeben, metrische Variablen in Mittelwert \pm Standardabweichung.

Insgesamt wurden 13.806 Messungen bei 765 Patienten erhoben. Davon konnten 1.249 Messungen bei 84 Patienten in das Studienkollektiv aufgenommen werden, da diese die Anforderungen zur Nutzung der SVV erfüllten (SR, KMB und jugulärer / subclavialer ZVK). Insgesamt und im Studienkollektiv wurden mehr Männer auf der Intensivstation behandelt.

Bei Aufnahme wurde von jedem Patienten der APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) erhoben, mit dem eine Aussage über das Mortalitätsrisiko eines Patienten auf Intensivstation getroffen werden kann (Knaus et al., 1985) (siehe Kapitel „3.5 APACHE-II-Score“). Unser Studienkollektiv lag im Mittel bei 21 Punkten, was einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von ca. 40% entspricht. Dies zeigt, dass es sich bei dem Patientenkollektiv der Studie um multimorbide, schwerstkranke Patienten handelt.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich die Sepsis (26%) als führende Diagnose, dicht gefolgt von der Leberzirrhose/ -versagen (25%) und der Pneumonie/ ARDS (12%). In unserem Studienkollektiv waren die ersten beiden Ränge vertauscht, womit die Leberzirrhose/ -versagen mit 21% die häufigste Diagnose war. Danach kamen Sepsis (19%) und Pneumonie/ ARDS (18%).

Unter allen Messungen war der Sinusrhythmus mit 82% oft vertreten, wohingegen nur 16% der Messungen bei kontrollierter mechanischer Beatmung durchgeführt wurden. Lediglich 14% zeigten sowohl SR als auch KMB.

4.3 Verteilung der SVV- und GEDVI-Messungen

In diesem Kapitel wird die Verteilung aller SVV- und GEDVI-Messungen im Studienkollektiv und die Verteilung der GEDVI-Werte bei einer konstanten SVV von 10% veranschaulicht.

4.3.1 Verteilung aller SVV- und GEDVI-Messungen des Studienkollektivs

Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die Verteilung aller SVV- und GEDVI-Messwerte des Studienkollektivs (1.249 Messungen bei 84 Patienten). Der Normwert des GEDVI liegt zwischen 680-800 ml/m². Eine SVV $\leq 10\%$ zeigt an, dass der Patient kein Flüssigkeitsdefizit aufweist.

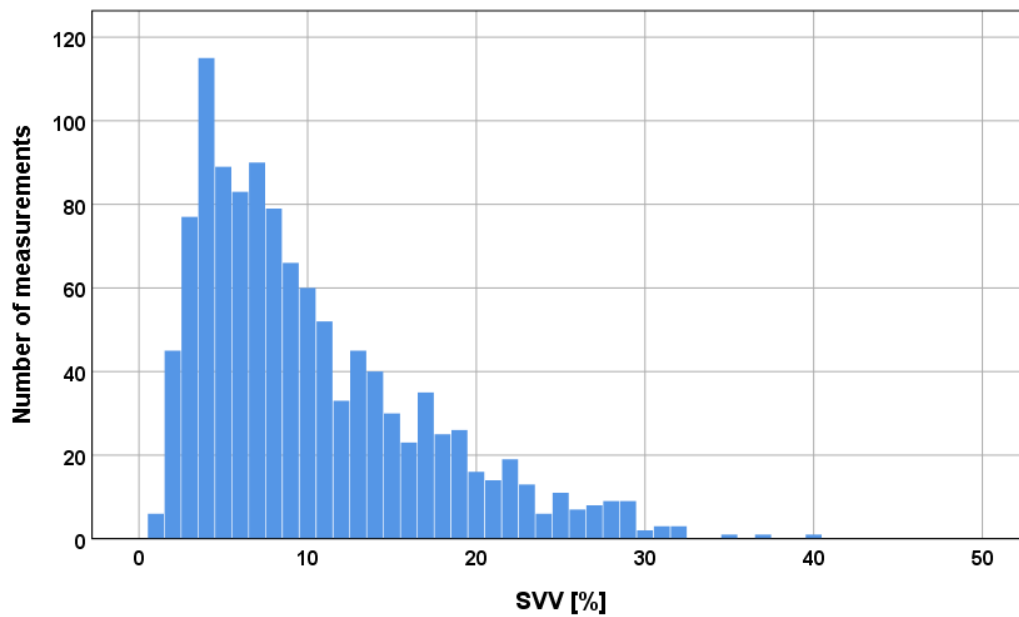


Abbildung 19: Verteilung der SVV-Messwerte im Studienkollektiv

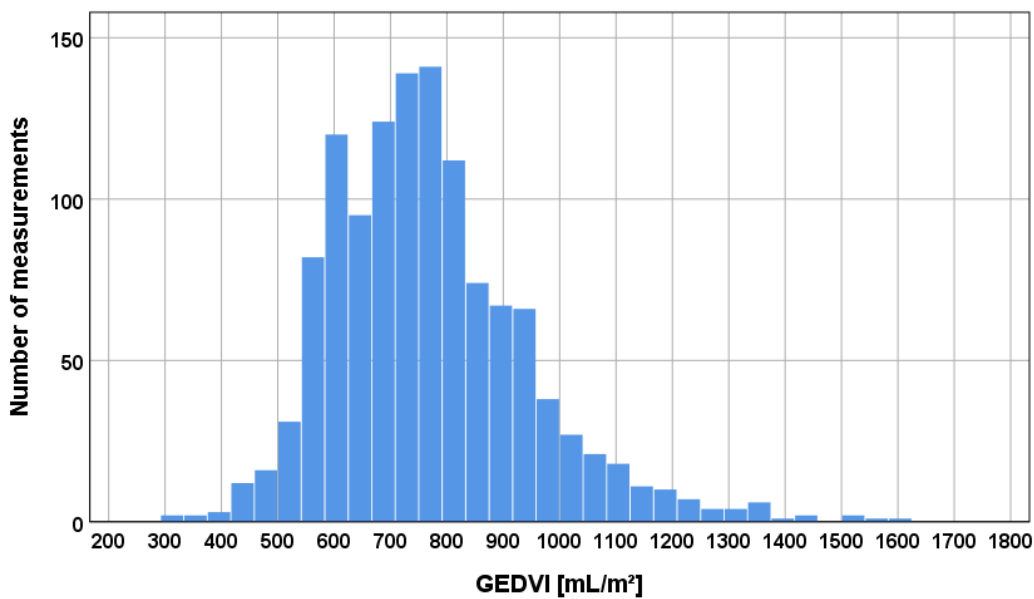


Abbildung 20: Verteilung GEDVI-Messwerte im Studienkollektiv

4.3.2 Verteilung der GEDVI-Werte bei konstanter SVV von 10%

Die Verteilung der SVV-Werte bei 10% betrachteten wir genauer, da Goepfert et.al. diesen Wert als optimalen Wert festlegten, um den dazugehörigen individuellen GEDVI_{opt} jedes Patienten als persönliches Vorlastziel zu bestimmen, wenn die Anwendung der SVV nicht mehr möglich ist.

Für eine SVV von 10% fanden sich 60 GEDVI-Messungen verschiedener Patienten. Der Mittelwert des GEDVI lag bei 753 ± 132 ml/m² (Verteilungsbreite 439-1064; Variationskoeffizient 17,5%). 20 GEDVI-Messungen (33%) befanden sich im Normwert zwischen 680-800 ml/m², 23 Messungen (38%) waren erhöht, 17 Messung erniedrigt (28%). Diese Verteilung veranschaulicht Abbildung 21.

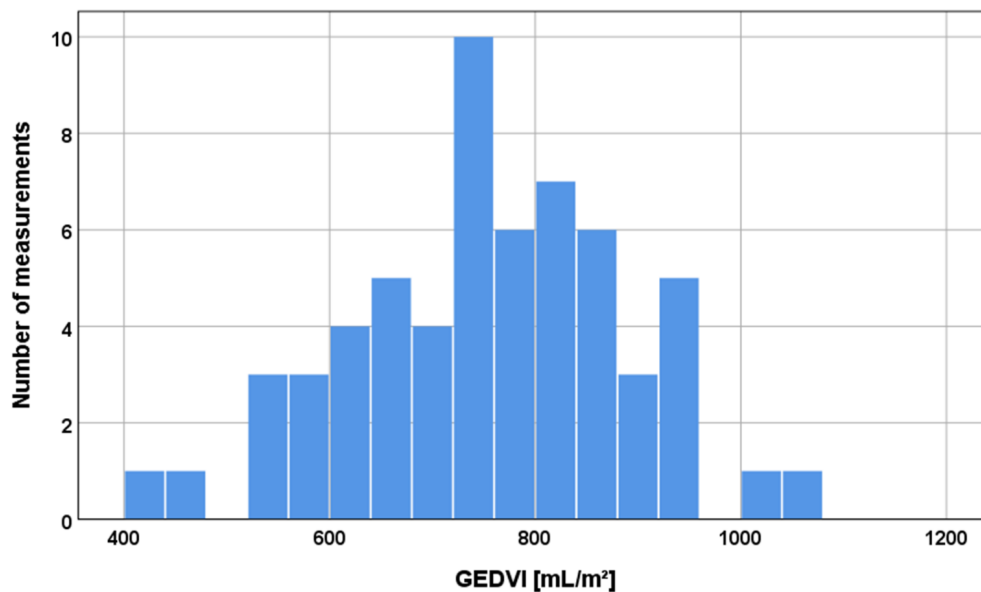


Abbildung 21: Verteilung des GEDVI bei einer SVV von 10% für 60 Messungen

4.4 Korrelation zwischen SVV und GEDVI

Im Nachfolgenden wird die Korrelation zwischen der Schlagvolumenvariation und dem Globalen End-Diastolischen Volumen-Index in verschiedenen Situationen der beiden Parameter ausgewertet.

4.4.1 Korrelation aller SVV- und GEDVI-Messungen

Zu Beginn wurde die Korrelation aller Messungen des Studienkollektivs analysiert (1.249 Messungen bei 84 Patienten). Dafür wurden bei jeder einzelnen Messung die Schlagvolumenvariation, unabhängig von ihrer Größe, und deren zugehöriger Globaler End-Diastolische Volumen-Index erfasst. Es zeigte sich eine inverse und schwache *inter*-individuelle Spearman-Korrelation mit $r_s = -0,154$, die statistisch mit $p < 0,001$ signifikant war. Diese ist in Abbildung 22 dargestellt, in der jede Messung einem Punkt entspricht.

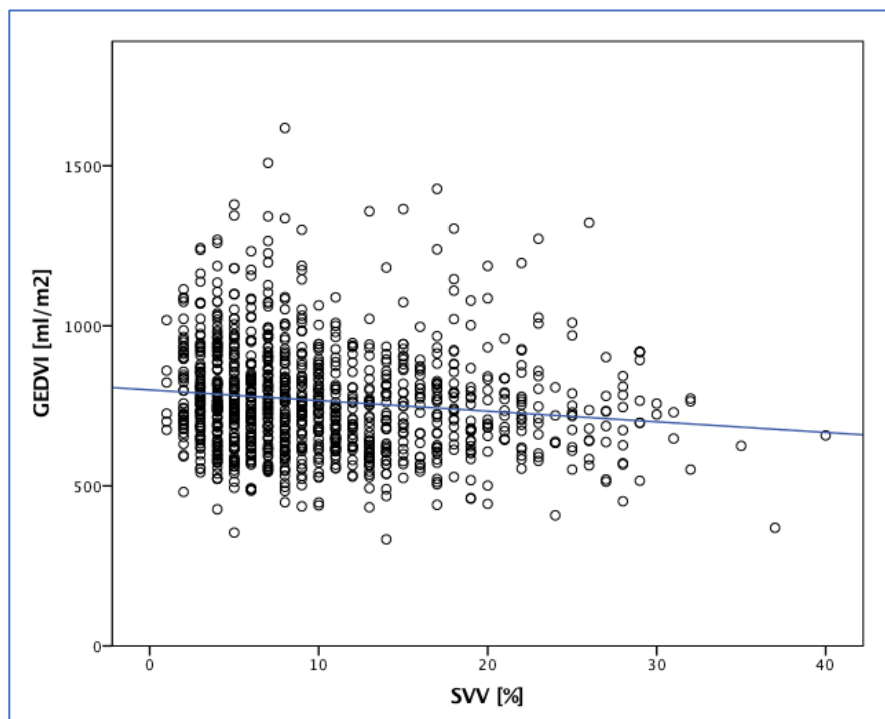


Abbildung 22: Interindividuelle Korrelation zwischen GEDVI und SVV

Auch für die *intra*-individuelle Partialkorrelation (mit der individuellen Patientenummer als Kontrollvariable) zeigte sich lediglich eine schwache Korrelation, die statistisch aber signifikant war ($r_{\text{part}} = -0,106$; $p < 0,001$).

4.4.2 Korrelation von GEDVI und SVV der ersten Messung

Da die Messungen der Studie im klinischen Alltag erhoben wurden, weicht die Anzahl, wie viele Messungen bei jedem Patienten durchgeführt wurden, stark voneinander ab. Grund dafür ist unter anderem die unterschiedlich lange Liegedauer, aber auch, wie sich die hämodynamische Instabilität des Patienten im Krankheitsverlauf entwickelt hat und ob deswegen erneute Messungen notwendig waren. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, verglichen wir auch die Korrelation der jeweils ersten Messung jedes Patienten.

Aber auch hierbei zeigte sich nur eine inverse und schwache Korrelation mit statistischer Signifikanz ($r_s = -0,168$; $p = 0,155$).

4.4.3 Korrelation bei konstanter SVV innerhalb der Grauzone zwischen 9-13%

Um eine eventuelle Schwankung der GEDVI-Werte innerhalb eines Patienten bei konstanter SVV beurteilen zu können (*intra*-individuell), musste es mindestens zwei GEDVI-Messungen bei konstanter SVV geben. Bei 40 Datensätzen gab es bei konstanter SVV innerhalb der „Grauzone“ von 9%, 10%, 11%, 12% oder 13% zwei oder mehr GEDVI-Messungen. Die Verteilung der Datensätze zeigt Tabelle 2.

Die Korrelation zwischen GEDVI und SVV in der „Grauzone“ war sowohl *inter*-individuell ($r_s = -0,201$; $p = 0,002$) als auch *intra*-individuell ($r_{\text{part}} = -0,180$; $p = 0,007$) schwach und statistisch signifikant.

Anzahl der Messungen innerhalb desselben Patienten	Datensätze
6	1
4	6
3	15
2	18

Tabelle 2: Anzahl der GEDVI-Messungen innerhalb desselben Patienten

bei konstanter SVV von 9%,10%,11%,12% oder 13%

4.5 Vergleich des Variationskoeffizienten abhängig von der Anzahl der Messungen

Innerhalb der 40 Datensätze mit mehreren GEDVI-Messungen bei konstanter SVV zwischen 9-13% konnte der Variationskoeffizient des GEDVI bestimmt werden. Je niedriger der Variationskoeffizient ist, desto kleiner ist die Schwankung des GEDVI für eine bestimmte konstante SVV – d.h. desto enger ist deren Korrelation. Der Variationskoeffizient des GEDVI innerhalb eines Patienten bei konstanter SVV war signifikant höher bei ≥ 4 Messungen im Vergleich zu 2 oder 3 Messungen (Variationskoeffizient $10,0\% \pm 5,5\%$ vs. $5,4\% \pm 4,8\%$; $p=0,025$) (siehe Abbildung 23).

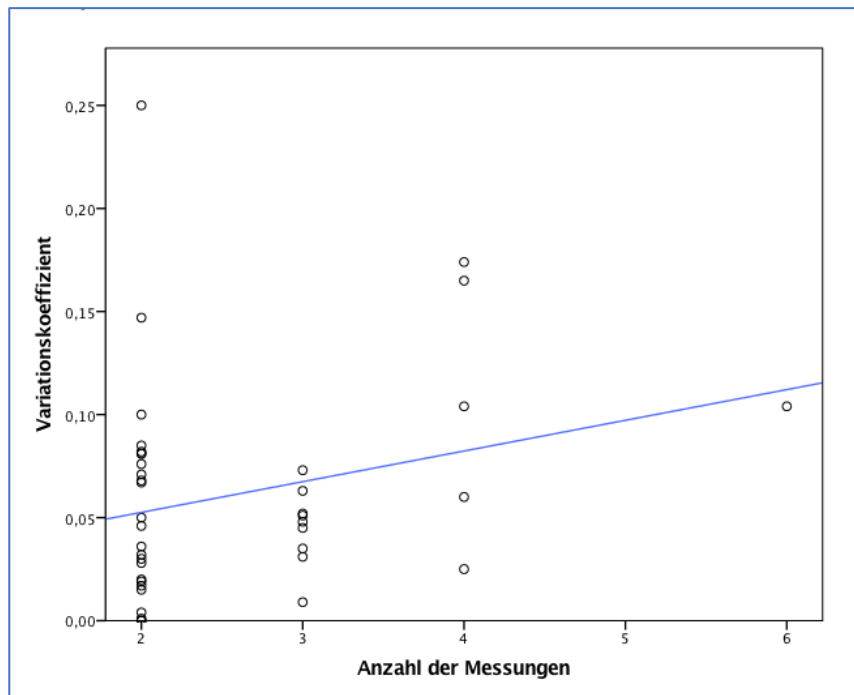


Abbildung 23: Veränderung des Variationskoeffizienten abhängig von der Anzahl der Messungen

bei konstanter SVV zw. 9-13%

4.6 Einzelbeobachtungen

Es fanden sich 7 Patienten, bei denen unter einer konstanten SVV von 10% wiederholte GEDVI-Messungen (2-6 Messungen) stattfanden. Davon untersuchten wir 2 Patienten mit 6 und 4 Messungen genauer.

4.6.1 Verhalten des GEDVI bei einer SVV von 10% in Einzelbeobachtungen

- 1.) Bei dem ersten Patienten fanden sich 6 GEDVI-Messungen bei einer konstanten SVV von 10%, welche einen adäquaten Flüssigkeitshaushalt suggeriert. Die GEDVI-Werte schwankten um einen Mittelwert von 755 ± 79 ml/m² mit folgenden Einzelwerten: 611, 781, 766, 729, 810 und 830 ml/m² (siehe Patient 1 in Abbildung 24). Der Variationskoeffizient der GEDVI-Messungen lag bei 10,4%.
- 2.) Innerhalb des zweiten Patienten gab es 4 Messungen mit einer konstanten SVV von 10%. Alle zugehörigen Werte des GEDVI befanden sich unterhalb der Normwerte (439, 630, 623 und 669 ml/m²) und schwankten zudem um den Mittelwert von 590 ± 103 ml/m² (siehe Patient 2 in Abbildung 24). Ihr zugehöriger Variationskoeffizient lag bei 17,4%.

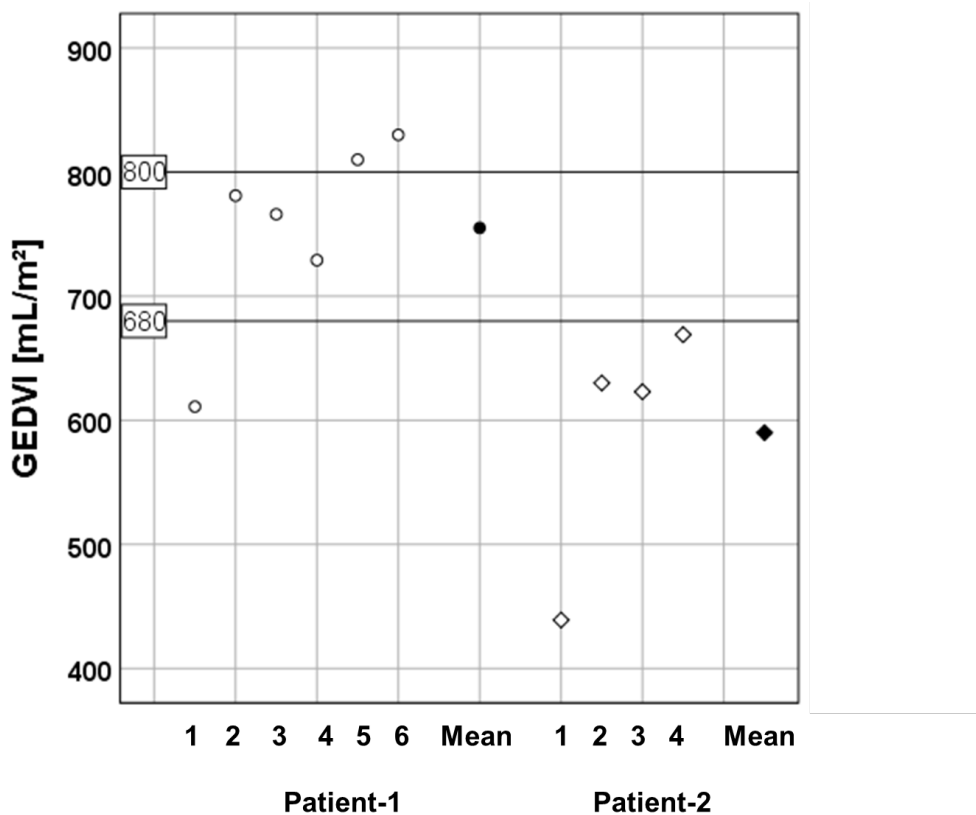


Abbildung 24: GEDVI-Messungen bei konstanter SVV von 10% bei zwei verschiedenen Patienten

(Normwerte des GEDVI zw. 680 und 800ml/m²; Mittelwert bei Pat. 1 bei 755 ± 79 ml/m² und bei Pat. 2 bei 590 ± 103 ml/m²)

4.6.2 Variation der Messwerte der Einzelbeobachtungen

Tabelle 3 zeigt weitere Messwerte des ersten Patienten mit 6 Messungen bei einer konstanter SVV von 10%.

Patient 1: Parameter	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
Heart rate (1/min)	105	121	113 \pm 5
MAP (mmHg)	79	101	89 \pm 9
CVP (mmHg)	18,0	23,0	21 \pm 2
SVRI (dynes \cdot sec/cm ⁵ /m ²)	1028	1476	1244 \pm 188
GEDVI (ml/m ²)	611	830	755 \pm 79
EVLWI (ml/m ²)	8	14	12 \pm 2
SVI (ml/m ²)	26	48	37 \pm 8
CI (ml/min/m ²)	2,90	4,52	4 \pm 0,7
Tidal volume (ml)	360	651	445 \pm 121
Tidal volume per predicted body weight (ml/kg PBW)	5,9	10,7	7,3 \pm 2,0
Respiratory rate (1/min)	14	22	17 \pm 3
PEEP (cmH ₂ O)	8	10	8,4 \pm 0,9
Peak airway pressure (cmH ₂ O)	31	35	33 \pm 1,5
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	14	18	15 \pm 1,6
Inspiration/Expiration	0,29	0,77	0,47 \pm 0,26
Tidal volume/predicted body weight (ml/Kg)	5,9	10,7	7,3 \pm 2,0
Heart rate/respiratory rate	4,8	8,2	6,8 \pm 1,5
Delta-pressure (cmH ₂ O)	22	27	24,2 \pm 1,9
Compliance (ml/cmH ₂ O)	14,5	24,1	18,2 \pm 3,9
Noradrenalin dosage (μ g/h)	200	500	330 \pm 150

Tabelle 3: Variation der Messwerte des 1. Patienten mit 6 Messungen bei einer konstanten SVV von 10%

MAP – mean arterial pressure, CVP – central venous pressure, SVRI – systemisch vaskulärer Gefäßwiderstands Index, EVLWI – extra vaskulärer Lungenwasser Index, SVI – Schlagvolumenindex, CI – Herzindex, PEEP – positiver end-expiratorischer Druck

5 Diskussion

Oftmals ist eine Volumengabe bei Patienten in einem hämodynamisch instabilen Zustand die Therapie der ersten Wahl (Dellinger et al., 2013). Von einer Flüssigkeitsgabe profitieren aber nur 50% dieser Patienten, indem sie darauf mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens reagieren (Marik et al., 2008) (Michard & Teboul, 2002). Diese Patienten werden als vorlastabhängig, volumenreagibel oder als „responder“ bezeichnet.

Die Vorteile einer Flüssigkeitstherapie sollten gut mit ihren Risiken abgewogen werden. Bei einer Hypovolämie kann es durch gestörte Makro- und Mikrozirkulation zu Gewebehypoxie mit Organschädigung oder –versagen kommen. Aber auch eine Hypervolämie kann das Patientenoutcome verschlechtern und mit Komplikationen einhergehen, wie Lungenödem und daraus verschlechtertem pulmonalen Gasaustausch, Arrhythmien oder Herzinsuffizienz, Wundheilungsstörungen durch Ödembildung oder Gerinnungsstörungen durch Verdünnung (Polanczyk et al., 2001) (Parquin et al., 1996) (Brandstrup et al., 2003) (Rehm et al., 2017). Zudem wurde gezeigt, dass ein exzessives Flüssigkeitsmanagement zu einer erhöhten Mortalität bei septischem Schock (Boyd et al., 2011) und zu prolongierter Beatmung bei Patienten mit acute respiratory distress syndrome (ARDS) führt (Wiedemann et al., 2006).

Dies zeigt wie wichtig es ist, vor jeder Therapie zu entscheiden, ob ein Patient überhaupt davon profitiert, d.h. in unserem Fall einzuschätzen, ob der Patient auf eine Flüssigkeitsgabe auch mit einem Anstieg des HZV reagiert. Dabei kann das hämodynamische Monitoring helfen.

Der mittels TPTD erhobene Globale End-Diastolische Volumen-Index (GEDVI), ein volumetrischer bzw. statischer Vorlastparameter, spiegelt das Volumen wieder, das sich am Ende der Diastole in den vier Herzkammern befindet. Er ist somit ein Surrogatparameter der Vorlast. Der GEDVI zeigt sich den druckabhängigen Vorlastparametern (wie dem Zentralen Venendruck (ZVD) oder dem Pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP)) zur Einschätzung der Vorlast und der Volumenreagibilität überlegen (Wiesenack et al., 2001) (Lichtwarck-Aschoff et al., 1992) (Hofer, Furrer, et al., 2005) (Michard, Alaya, et al., 2003). Der Normwert des GEDVI liegt bei 680-800ml/m² (PULSION Medical Systems SE, 2017c).

Während die statischen Vorlastparameter nur ein Abbild der Vorlast zum Zeitpunkt der Messung wiedergeben, werden die dynamischen Parameter mittels Pulsconturanalyse kontinuierlich erhoben und zeigen so ein Abbild der Kreislaufsituation in Echtzeit. Zu den dynamischen Vorlastparametern zählen die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV). Ihre beatmungsabhängige Schwankung zeigt, wie sensibel das Herz auf Vorlastveränderungen reagiert, und hilft so bei der

Einschätzung einer möglichen Volumenreagibilität (Michard & Teboul, 2002). Die dynamischen Vorlastparameter sagen also die Wahrscheinlichkeit voraus, mit der das Herz auf eine Flüssigkeitsgabe mit einem Anstieg des SV bzw. des HZV reagieren wird. Ein Patient hat kein Volumendefizit, ist also nicht volumenreagibel, wenn die SVV und die PPV bei $<10\%$ ml/m² liegen (PULSION Medical Systems SE, 2017b). Die dynamischen Vorlastparameter zeigen sich den statischen Vorlastparametern wie dem GEDVI und der ITBV überlegen (Preisman et al., 2005) (Reuter et al., 2002) (Hofer, Muller, et al., 2005) (Berkenstadt et al., 2001) (Marik et al., 2009). Zudem tragen intraoperative Therapiealgorithmen, die dynamische Vorlastparameter einbeziehen, das Potential, das Patientenoutcome zu verbessern (Benes et al., 2010) (Lopes et al., 2007). Die SVV sagt aber nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Volumenreagibilität voraus, die Höhe ihrer Schwankung korreliert auch gut mit der Vorlastabhängigkeit des Patienten. Je höher die SVV ist, desto größer ist der Anstieg des SV bzw. HZV auf eine Flüssigkeitsgabe (Benington et al., 2009) (Cannesson et al., 2011).

Interessant ist aber nicht nur, wie gut die SVV die Volumenreagibilität bei elektiv ausgewählten Patienten vorhersagt (wie in den meisten Studien), sondern wie zuverlässig sie in Situationen hämodynamischer Instabilität ist. In einer Tierstudie zeigte sich die SVV als zuverlässiger Parameter in verschiedenen Stadien einer Hämorrhagie bis hin zu schwerwiegender Hypovolämie (Berkenstadt et al., 2005). Auch bei Patienten im septischen Schock korrelierte die SVV mit der Zunahme des Herzindex auf eine Flüssigkeitszufuhr gut (Marx et al., 2004). Und auch bei reduzierter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion von $<35\%$) sagte die SVV eine Volumenreagibilität gut voraus (Reuter, Kirchner, et al., 2003).

Die Anwendung der dynamischen Parameter setzt jedoch zwingend einen Sinusrhythmus UND eine kontrollierte mechanische Beatmung voraus (sog. Major-Kriterien). Zudem kann die Vorhersagekraft auch durch weitere Minor-Kriterien beeinflusst werden wie z.B. der Beatmung mit kleinen Tidalvolumina, der pulmonalen Compliance oder dem Verhältnis von Herzfrequenz zu Respirationsrate (siehe Kapitel „5.1.2 Minor-Limitationen“). In der klinischen Praxis stellt dies ein großes Problem dar, da viele Patienten auf der Intensivstation diese Voraussetzungen nicht erfüllen (Maguire et al., 2011) (Benes et al., 2014). Deshalb konnte die SVV nur bei 9% der Patienten in unserer Studie angewendet werden, bei denen zumindest alle Major-Kriterien zutrafen.

Vor diesem Hintergrund stellten 2013 Goepfert et al. das Prinzip der „individuell optimierten hämodynamischen Therapie“ vor. Bei Patienten mit Koronararterien-Bypass oder/und Aortenklappenersatz, die perioperativ zumindest kurzzeitig einen SR und KMB aufwiesen, wurde die SVV durch Flüssigkeitsgabe auf einen Wert von $<10\%$ optimiert. Bei Erreichen des Zielwertes wurde der zugehörige GEDVI mittels TPTD erhoben. Dieser optimierte GEDVI (GEDVI_{opt}) wurde als der

optimale individuelle GEDVI-Schwellenwert dieses Patienten erachtet. Bei allen nachfolgenden Flüssigkeitstherapien konnte er nun als individuelles Vorlastziel verwendet werden, wenn die Anforderungen zur Nutzung der SVV nicht mehr gegeben waren (z.B. bei Vorhofflimmern oder assistierter bzw. spontaner Atmung). Dieses Therapieregime wurde peri- und postoperativ bis zur Entlassung von der Intensivstation verfolgt. Dadurch konnte eine Reduktion der postoperativen Komplikationen, eine Verkürzung der Liegedauer auf Intensivstation und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt erreicht werden (Goepfert et al., 2013).

Das Konzept der IOHT basiert auf der Hypothese, dass zwischen GEDVI und SVV eine enge und stabile Korrelation innerhalb des gleichen Individuums (*intra*-individuell) bestehen muss und dass der GEDVI bei konstanter SVV eine geringe Schwankung innerhalb eines Individuums aufweist. Diese Hypothese wurde bisher jedoch noch nicht in einer heterogenen, unselektierten Gruppe von Intensivpatienten mit hämodynamischem Langzeit-Monitoring auf einer internistischen Intensivstation untersucht. Das Ziel dieser Studie war es daher, in einer großen Datenbank mit prospektiv gesammelten Messungen die Stabilität der inter- und intraindividuellen Korrelation von GEDVI und SVV zu untersuchen sowie die Schwankungen des GEDVI bei konstanter SVV.

Die Korrelation aller SVV- und GEDVI-Werte (*inter*-individuell) war in unserem Studienkollektiv wie erwartet schwach. Aber auch die *intra*-individuelle Korrelation, die mittels der individuellen Patientenummer als Kontrollvariablen errechnet wurde, zeigte lediglich einen schwachen Zusammenhang. Diese Ergebnisse wurden besonders gut in Einzelbeobachtungen widerspiegelt. Bei wiederholten Messungen des GEDVI innerhalb eines Patienten, während einer konstanten SVV von 10%, zeigte sich eine hohe Standardabweichung und ein großer Variationskoeffizient der GEDVI-Werte. Aufgrund dieser Ergebnisse kann diese Studie die Hypothese einer starken *intra*-individuellen Korrelation zwischen SVV und GEDVI, sowie einem niedrigen Variationskoeffizienten des GEDVI bei konstanter SVV nicht bestätigen. Dafür kann es viele Gründe geben. Die SVV und der GEDVI sind von vielen Variablen abhängig, die durch Veränderung einen großen Einfluss auf ihre Korrelation haben können. Auf diese Faktoren wird im Nachfolgenden genauer eingegangen.

5.1 Limitationen der SVV

Wie oben bereits erwähnt, können bestimmte Kriterien die Aussagekraft der SVV beeinflussen oder sogar außer Kraft setzen. Die wichtigsten wurden von Michard in den „**SOS**-Kriterien“ zusammengefasst (Michard, 2011): Der Patient sollte keine spontanen Atemversuche aufweisen, nicht mit kleinen Tidalvolumina beatmet werden (**S**pontaneous breathing and **S**mall tidal volumes), keinen offenen Brustkorb (**O**pen chest conditions) und Arrhythmien haben (**S**ustained cardiac arrhythmias).

5.1.1 Major-Limitationen

Die Werte der dynamischen Vorlastparameter sind nur aussagekräftig, wenn der Patient kontrolliert mechanisch beatmet ist UND einen Sinusrhythmus aufweist (Michard, 2005).

Die kontrollierte mechanische Beatmung ist Voraussetzung für die Messung der funktionellen Parameter, da die Manöver der zyklischen, endogenen Volumenbelastung (Inspiration) und Volumenentlastung (Expiration) die treibende Kraft hinter der Messung darstellen. Bei asynchroner Selbstatmung des Patienten oder assistierten Beatmungsformen variieren die intrathorakalen Drücke durch Atemversuche des Patienten zu stark, um die Veränderung der Schlagvolumina und ihre Surrogatparameter (SVV, PPV) richtig auswerten zu können (Trepte et al., 2012) (Monnet et al., 2006) (Heenen et al., 2006). Das zeigt außerdem, dass die funktionellen Vorlastparameter abhängig von der Größe des Atemzugvolumens (Tidalvolumen) sind (siehe Kapitel „5.1.2 Minor-Limitationen“).

Auch bei Arrhythmien kommt es durch stark variierende Füllungszeiten zu einer asynchronen Ventrikelfüllung. Das führt dazu, dass die Auswurfvolumina des linken Ventrikels unterschiedlich groß sind, was eine Interpretation der Variabilitäten unmöglich macht (Trepte et al., 2012). Bei Vorhofflimmern mit arrhythmischer Tachykardie werden SVV und PPV falsch hoch berechnet. Die Parameter der TPTD (wie der GEDVI) werden jedoch weiterhin richtig berechnet (Hofkens et al., 2015).

Weiterhin zählt zu den Major-Limitationen die Veränderung der thorakalen Compliance bei offenem Thorax wie zum Beispiel nach Thorakotomie. Diese scheint die Verwertbarkeit der dynamischen Parameter zu beeinflussen, da die beatmungsabhängigen intrathorakalen Druckveränderungen dann zu klein sind, um den venösen Rückstrom zum Herzen zu beeinflussen. Dies könnte den Effekt der mechanischen Ventilation auf die SVV mindern (Reuter et al., 2004). Die Gefahr besteht darin, die erhobenen SVV-Werte als falsch niedrig (bzw. als zu klein) einzuschätzen. Diese Limitation wird aber kontrovers diskutiert. De Waal et al. meinen, dass die dynamischen Parameter bei geöffnetem Thorax (unter Sternotomie bei Koronararterien-Bypass-Operation) keine fundierte Aussage über eine Volumenreagibilität treffen können (de Waal et al., 2009). Bei Reuter et al. hingegen sagten die SVV und PPV eine Volumenreagibilität bei hypovolämen Patienten sowohl bei geöffnetem Thorax (Sternotomie) als auch bei geöffnetem Perikard voraus (Reuter et al., 2005).

Leider erfüllt ein Großteil der Patienten auf Intensivstationen diese Major-Anforderungen für die Anwendbarkeit der dynamischen Vorlastparameter nicht. Nur bei 14% unserer Messungen erfüllten die Patienten beide Major-Anforderungen (Sinusrhythmus UND druckkontrollierte mechanische Beatmung) und konnten so in die Studie mit einfließen. Vor allem aufgrund der fehlenden KMB mussten 84% der anfänglich 13.806 Messungen ausgeschlossen werden. Da es sich bei unserer Intensivstation um eine gastroenterologische Intensivstation handelt, befanden sich keine Patienten mit offenem Brustkorb in unserem Patientenkollektiv.

5.1.2 Minor-Limitationen

Weiter gibt es noch Minor-Limitationen, die eine Anwendung der dynamischen Parameter zwar nicht ausschließen, jedoch die Vorhersagekraft für eine Volumenreagibilität beeinflussen können.

Einen hohen Einfluss scheint die Beatmung mit kleinen Tidalvolumina zu haben. Durch mechanische Beatmung kommt es zu intrathorakalen Druckschwankungen, die durch einen verminderten bzw. erhöhten venösen Rückstrom zum Herzen zu einer Schwankung der Vorlast und des Schlagvolumens führen. Die SVV und PPV werden dann aus den beatmungsabhängigen Schwankungen der Blutdruckkurve errechnet (siehe Kapitel „1.5.2 Dynamische bzw. funktionelle Vorlastparameter oder Variabilitäten“).

Reuter et al. untersuchten, wie sich die SVV abhängig von verschiedenen Tidalvolumina verhält. Unter Beatmung mit Tidalvolumina von 5, 10, und 15 ml/kg KG war die SVV auf allen Niveaus der Tidalvolumina bei vorlastabhängigen Patienten größer als bei vorlastunabhängigen. Die SVV war aber auch größer bei Beatmung mit höheren Tidalvolumina, sowohl vor als auch nach Flüssigkeitsgabe (Reuter, Bayerlein, et al., 2003). Daher scheint die SVV nicht nur vom intravaskulären Volumenstatus abhängig zu sein, sondern auch von der Größe der verwendeten Tidalvolumina.

Bei Beatmung mit zu niedrigen Tidalvolumina scheinen die intrathorakalen Druckveränderungen nicht auszureichen, um eine Schwankung der Schlagvolumina zu generieren. Bei Beatmungsformen, bei denen die Tidalvolumina bei <7ml/kg KG liegen, sind die SVV und PPV nach Lansdorp et al. nicht mehr aussagekräftig (Lansdorp et al., 2012). Auch De Backer et al. stellte bei 60 Intensivpatienten fest, dass die Vorhersagekraft der PPV für eine Volumenreagibilität nach Flüssigkeitsgabe nur zuverlässig ist, wenn das Tidalvolumen ≥ 8 ml/kg idealisiertem KG (PBW; predicted body weight) ist (De Backer et al., 2005b).

Auf der Intensivstation wenden sich aber neue Therapieregime, v.a. bei Lungenerkrankungen wie ARDS, immer mehr den lungenprotektiven Beatmungsform zu (Brower et al., 2000). Bei dieser Beatmungsform wird unter der Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen (zur Vermeidung von Barotraumata), hohem PEEP (zur Rekrutierung minderbelüfteter Alveolen) sowie niedrigem driving pressure dieser minimale Grenzwert von ≥ 8 ml/kg PBW (De Backer et al., 2005a) kaum noch erreicht.

Freitas et al. zeigten wiederum, dass bei septischen Patienten, die mit niedrigen Tidalvolumina von 6ml/kg PBW und hohem PEEP (Median 10 cmH₂O) beatmet wurden, die PPV trotzdem eine verlässliche Aussage über die Volumenreagibilität machen konnte (ROC-AUC: 0.91 (0.82–1.0) (Freitas et al., 2013). Der beste Schwellenwert lag dabei allerdings niedriger, bei 6,5%.

Eine Ventilation mit kleinen Tidalvolumina könnte laut Biais et al. zu einer reduzierten Aussagekraft der PPV (ROC-AUC 0,69 bei $V_T < 8 \text{ ml/kg PBW}$ vs. 0,77 bei $V_T \geq 8 \text{ ml/kg PBW}$), einer vergrößerten „Grauzone“ und einer Senkung des Schwellenwerts der PPV (von 12% bei einer $V_T \geq 8 \text{ ml/kg PBW}$ auf 9% bei einer $V_T < 8 \text{ ml/kg PBW}$) führen (Biais et al., 2014). Aber eine ROC-AUC von 0,69 bedeutet nicht, dass die PPV bei kleinem Tidalvolumen prinzipiell ein schlechter Prädiktor wäre, sondern nur, dass ihre Aussagekraft reduziert ist. Ähnliche Werte wurden auch in anderen Studien für das ITBV (welches aus dem GEDVI berechnet wird) oder den GEDVI ermittelt (ITBV-AUC 0,71 - (Preisman et al., 2005); GEDVI-AUC 0,77 - (Eichhorn et al., 2011); GEDVI-AUC 0,70 - (de Waal et al., 2009)) (Mair et al., 2017).

Renner et al. zeigten außerdem, dass nicht nur niedrige Tidalvolumina die Voraussagekraft der SVV reduzieren können, sondern auch sehr hohe Tidalvolumina zu einer Überschätzung des Flüssigkeitsbedarfs führen. In einem Tierversuch an Schweinen zeigten selbst die Tiere in der Hypervolämie eine Volumenreagibilität an, wenn sie mit hohen Tidalvolumina von 15 ml/kg KG beatmet wurden, d.h. suggerierten fälschlicherweise einen Profit von einer Flüssigkeitsgabe (Renner et al., 2007).

Diese Studien zeigen, dass die Größe des Tidalvolumens die Aussagekraft der SVV beeinflussen kann. Dass das Tidalvolumen aber trotzdem nicht als Major-Limitation der SVV angesehen werden sollte, meinen Michard et al. Die Größe des Tidalvolumens beeinflusst nicht nur die SVV, sondern auch die hämodynamische Reaktion auf eine Flüssigkeitsgabe. Bei Erhöhung des Tidalvolumens kommt es zu einem höheren mittleren Beatmungsdruck. Dadurch sinkt durch verminderten venösen Rückstrom zum Herzen die kardiale Vorlast. Der Patient wird vom flachen Teil der Frank-Starling-Kurve, auf dem er sich befand, auf den steilen Teil der Kurve verschoben (Linksverschiebung auf der Frank-Starling-Kurve) (Michard, Teboul, et al., 2003).

Die Beatmung mit einem Tidalvolumen $< 8 \text{ ml/kg PBW}$ ist wohl die größte Minor-Limitation mit hoher Evidenz. Weitere Minor-Limitationen der SVV werden im Folgenden besprochen:

Bei der Beatmung sollte der *driving pressure* $\geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ sein (Biais et al., 2014) (Lakhal et al., 2011) (Muller et al., 2010). Dies ist die Druckamplitude zwischen dem höchsten Beatmungsdruck am Ende der Inspiration (Plateaudruck) und dem positiven Druck, der am Ende der Expiration in der Lunge aufrechterhalten bleibt (PEEP; positiv end-expiratory pressure). Wenn eine gesunde, dehnbare Lunge mit einem niedrigen Tidalvolumen beatmet wird, erhöht sich der Druck in der Lunge nur leicht. Wenn aber eine kranke, versteifte Lunge mit demselben Tidalvolumen beatmet werden soll, wird ein höherer Beatmungsdruck benötigt, da sich die Lunge nicht ausdehnen kann. Die Druckamplitude steigt, aber wird weniger gut auf die Herzkammern übertragen und der Einfluss der beatmungsabhängigen

Druckschwankungen sowie des venösen Rückstroms auf die SVV ist vermindert (Muller et al., 2010). Der driving pressure ist aber bei ARDS-Patienten der prognostisch entscheidendste Schädigungsfaktor (Amato et al., 2015) und sollte bei lungenprotektiver Beatmung unter 15cmH₂O liegen (Schädler & Becher, 2016), was sich aber wiederum auf die Aussagekraft der SVV niederschlägt.

Der driving pressure zeigt also, wie oben beschrieben, das Verhältnis des Tidalvolumens zur Compliance der Lunge ($\text{Compliance} = V_T / (\text{Plateaudruck} - \text{PEEP})$). Bei einer niedrigen Lungencompliance, wie bei ARDS, ist die Übertragung des Beatmungsdrucks abgeschwächt, obwohl der Druck in den Alveolen selbst bei kleinen Tidalvolumina erhöht ist, da sich die Lunge nicht genug ausdehnen kann (Teboul et al., 2000). Dies wirkt sich wiederum auf die beatmungsabhängigen intrathorakalen Druckschwankungen aus, welche die SVV beeinflussen. Die pulmonale Compliance sollte daher >30 ml/cmH₂O sein (Monnet et al., 2012). Monnet et al. zeigten sogar, dass in volumenreagiblen Patienten die PPV-Werte signifikant mit der Compliance korrelierten, die Tidalvolumina jedoch nicht (Monnet et al., 2012).

Um bei der Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina eine Hyperkapnie zu vermeiden, kann die Atemfrequenz erhöht werden ($\text{Atemminutenvolumen} = \text{Atemzugvolumen} (V_T) \times \text{Atemfrequenz} (AF)$). Dies reduziert aber das Verhältnis von Herzfrequenz zu Respirationsrate (HF/RR-Ratio). De Backer et al. zeigten, dass eine erhöhte Atemfrequenz (zwischen 30-40 Atemzügen/min) bei hypovolämen Patienten zu einem Abfall des Schlagvolumens führt. Bei einer HF/RR-Ratio $\leq 3,6$ war die Aussagekraft der PPV reduziert. Das Verhältnis von Herzfrequenz zu Respirationsrate sollte deswegen >3,6 sein (De Backer et al., 2009).

Zudem scheint auch der PEEP Auswirkungen auf die Hämodynamik zu haben, indem er zu einer verminderten Vorlast und einem reduzierten HZV führt und so die SVV erhöht (Kubitz et al., 2006). Deswegen sollte der PEEP ≤ 10 cmH₂O sein (Benes et al., 2014).

Auch eine intraabdominale Hypertension könnte den venösen Rückstrom, die Nachlast des rechten Herzens und die Herz-Lungen-Interaktion beeinträchtigen und somit Auswirkungen auf den optimalen Grenzwert der dynamischen Parameter haben (Benes et al., 2014) (Maguire et al., 2011).

Ebenso könnte eine Vasopressoren-Gabe die Aussagekraft der SVV und PPV beeinflussen (Kubitz et al., 2008). Hadian et al. meinen aber, die Effekte von Vasopressoren oder Inotropika seien vernachlässigbar (Hadian et al., 2011).

Zudem merkte Michard an, dass bisherige Studien zu den dynamischen Parametern bislang nur an tief sedierten Patienten durchgeführt wurden (Michard, 2005), wobei auf Intensivstation meist eine flache

Sedierung angestrebt wird.

Frau Dr. Schwamberger untersuchte in ihrer Doktorarbeit, welche Störfaktoren (Noise) in die SVV- und PPV-Messung mit einfließen, und entwickelte eine Korrekturformel, die das pathologische Signal zur Errechnung der SVV und PPV stärker hervorbringt und die Aussagekraft der Parameter verstärkt (Schwamberger, 2020). Die Herzfrequenz und der Herzrhythmus hatten dabei mehr Einfluss auf die Aussagekraft der SVV als die Beatmung. Die Unterscheidung zwischen druckkontrolliert und nicht-druckkontrolliert hatte dabei keinen großen Einfluss auf die dynamischen Parameter, jedoch die Unterscheidung zwischen beatmet und nicht-beatmet. Dies mag verwundern, da die druckkontrollierte Beatmung ja die treibende Kraft hinter der SVV- und PPV-Messung ist. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass die druckunterstützten und die druckkontrollierten Beatmungsformen ineinander übergehen, da auch bei druckkontrollierter Beatmung der Patient eigene Atemzüge dazwischen atmen kann (Schwamberger, 2020).

In unserer Studie wurden die Major Limitationen (Sinusrhythmus und kontrollierte mechanische Beatmung) stets konstant gehalten. Aber es sind auch SVV-Messungen enthalten, die bei Patienten mit Tidalvolumina $<8\text{ml/kg}$ idealisiertem KG erhoben wurden. Doch auch die Studie wie von Mair et al. zeigte, dass bei ihnen nur 8% der Patienten alle Hauptkriterien und zusätzlich ein $V_T >7\text{ ml/kg}$ PBW erfüllten (Mair et al., 2017).

In einer Einzelbeobachtung, bei der 6 GEDVI-Messungen während einer konstanten SVV von 10% erhoben wurden, konnten wir die potentiellen Störfaktoren der SVV näher beobachten. Bei diesem Patienten (männlich, 62 Jahre, 164cm, 62kg tatsächliches Körpergewicht, 60,6kg idealisiertes Körpergewicht) wurden 104 TPTD-Messungen innerhalb eines Zeitraumes von 110 Tagen Intensivaufenthalt vorgenommen. Die 6 GEDVI-Messungen, bei denen die SVV 10% betrug, wurden alle unter konstantem SR, KMB und jugulärem ZVK erhoben. Potentielle Störgrößen wie Verhältnis von Herzfrequenz/Respirationsrate ($6,8\pm 1,5$; $4,8-8,2$), mittlerer Atemwegsdruck ($15,2\pm 1,6\text{ cmH}_2\text{O}$; $14-18\text{ cmH}_2\text{O}$), Noradrenalin-Dosis ($330\pm 150\text{ }\mu\text{g/h}$; $200-500\text{ }\mu\text{g/h}$), Herzfrequenz ($113\pm 5\text{ /min}$; $105-121\text{ /min}$), mittlerer arterieller Druck ($89\pm 9\text{ mmHg}$; $79-101$), Herzindex ($4,0\pm 0,73\text{ L/min/m}^2$; $2,90-4,52\text{ L/min/m}^2$) und zentral venöser Druck ($21\pm 2\text{ mmHg}$; $18-23\text{ mmHg}$) blieben konstant oder befanden sich teilweise sogar innerhalb der optimalen Normgrößen. Bei anderen Parametern wie Änderungen des Tidalvolumens ($445\pm 121\text{ mL}$; $360-651\text{ mL}$), Tidalvolumen pro kg PBW ($7,3\pm 2,0\text{ mL/kg}$; $5,9-10,7\text{ ml/kg}$), Inspirations/Expirations-Rate ($47\pm 26\%$; $29-77\%$) und EVLWI ($12\pm 2\text{ml/kg}$) zeigten sich aber ausgeprägte Schwankungen (Siehe Tabelle 3 im Kapitel „4.6.2 Variation der Messwerte der Einzelbeobachtungen“).

Die Beatmungsregime auf der Intensivstation haben sich, wie oben bereits erwähnt, gewandelt. Zum

einen ist die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (wie z.B. bei ARDS) in den Vordergrund getreten (Brower et al., 2000). Zum anderen wird eine frühe Entwöhnung vom Beatmungsgerät mittels assistierten Spontanbeatmungsformen angestrebt, um zu einer frühen selbstständigen Atemtätigkeit zu kommen. Beide Maßnahmen zeigen einen Patientenprofit mit flacheren Sedierungen, verbesserter kardiopulmonaler Funktion sowie kürzerer Beatmungszeit und Verweildauer auf Intensivstation (Putensen et al., 2001).

In unserer Studie wurden die Messwerte unselektierter, schwer kranker Patienten einer Intensivstation analysiert, die über lange Zeit mittels hämodynamischem Monitoring überwacht und therapiert wurden. Bei diesem heterogenen Patientenkollektiv lässt es sich nicht vermeiden, dass sich im Verlauf der Erkrankung und Therapie Parameter verändern (müssen), die Einfluss auf die SVV haben könnten. Veränderungen der Minor-Kriterien über die Zeit könnten eine engere Korrelation zwischen dem GEDVI und der SVV beeinflusst haben. Eine engere Korrelation könnte bei einer standardisierten Patientengruppe gefunden werden, deren gesundheitlicher Zustand stabiler ist.

Unsere Aufmerksamkeit lag bei dieser Studie aber nicht auf den Absolutwerten der SVV oder auf den Grenzwerten und deren Vorhersagekraft, sondern auf den Veränderungen des GEDVI bei konstanter SVV und der Korrelation zwischen SVV und GEDVI über längere Zeit. Darum denken wir, dass trotz eventueller Störfaktoren die unzureichende Korrelation zwischen SVV und GEDVI bei Langzeitliegern in einem durchmischten Patientenkollektiv gezeigt werden konnte.

5.1.3 Die SVV in der Grauzone zwischen 9-13%

Cannesson et al. definierten als erste eine Grauzone für die PPV zwischen 9-13%. Wenn sich die PPV in diesem Bereich befindet, kann bei etwa 25% der Patienten eine Aussage über eine mögliche Volumenreagibilität nicht mit ausreichender Sicherheit gemacht werden (Cannesson et al., 2011). Liegt der PPV-Wert über 13%, kann mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Volumenreagibilität gerechnet werden; liegt der Wert unter 9%, ist der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit vorlastunabhängig. Dieselbe Grauzone gilt auch für die SVV.

Die Grauzone als *Bereich*, in dem die Voraussagekraft der SVV eingeschränkt ist, hat sich dem einzelnen Schwellenwert als überlegen erwiesen (Cannesson et al., 2011). Da als Schwellenwert der Wert genommen wird, an dem die ROC-Kurve die größtmögliche Sensitivität und Spezifität aufweist, wird damit versucht, eine kontinuierliche Variable (bzw. ein kontinuierliches System) in ein dichotomes Modell zu integrieren, was laut Cannesson aber nicht der klinischen Realität entspricht (Cannesson, 2015). Der Vorteil der Grauzone ist, dass sie zwei Schwellenwerte besitzt mit dem jeweils größten Wert für die Sensitivität oder die Spezifität, je nachdem welches Flüssigkeitsregime für den Patienten am besten ist, d.h. ob zu viel oder zu wenig Volumen schädlicher ist.

Der obere Schwellenwert zeigt Patienten an, die volumenreagibel sind (d.h. mit einer PPV $\geq 13\%$). Dieser Wert schließt die Diagnose „responder“ ein und hat die größte Spezifität. Wenn sich der Arzt bei der Behandlung für diesen Grenzwert entscheidet, möchte er eine engmaschige Patientenauswahl treffen, die eine Flüssigkeitstherapie bekommt. D.h. er schließt eventuell einige Patienten aus, die von einer Flüssigkeitsgabe profitieren würden, aber keine erhalten. Dies ist der Fall bei Patienten, denen eine unnötige Flüssigkeitsgabe (und damit eine eventuelle Volumenüberladung) mehr schaden würde als ein nicht voll ausgeschöpftes HZV (d.h. eine eventuelle Minderperfusion) (Cannesson et al., 2011).

Der untere Schwellenwert zeigt Patienten an, die nicht volumenreagibel sind (d.h. die PPV ist $\leq 9\%$). Dieser Wert hat die größte Sensitivität und schließt die Diagnose „responder“ aus. Der Arzt bezieht sich auf diesen Wert, wenn er ein liberales Flüssigkeitsregime vertritt und dem Patienten eine unnötige Volumengabe weniger schadet als ein nicht voll ausgeschöpftes HZV (Cannesson et al., 2011).

Die Autoren schlagen daher eine Grauzone von 11-14% vor, wenn die Sensitivität hoch sein soll und eine Grauzone von 8-11%, wenn eine hohe Spezifität gefragt ist (Cannesson et al., 2011). Die Grauzone als *Zielbereich* einer Flüssigkeitsgabe, statt eines einzelnen Schwellenwertes, kann daher das Flüssigkeitsmanagement verbessern (Cannesson et al., 2011). Auch in dieser Studie wurden die Patienten mit einem V_T von $7,9 \pm 1,3$ ml/kg KG beatmet, das kleinste V_T lag bei 6 ml/kg KG, was lt. Cannesson et al. keinen großen Einfluss auf die Aussagekraft der PPV hatte (Cannesson et al., 2011).

Biais et al. fand bei 62% seiner Patienten sogar noch eine größere Grauzone zwischen 4-17% (Biais et al., 2008). Allerdings schlossen Biais et al. ebenfalls Patienten mit ein, die mit kleinen Tidalvolumina beatmet wurden. Dies könnte ihrer Meinung nach zu dieser unnatürlich vergrößerten Grauzone geführt haben (Michard et al., 2015).

Weiterhin zeigten Cannesson et al., dass die Grenzwerte der Grauzone nicht starr sind, sondern sich abhängig von der Definition einer Volumenreagibilität ändern können. Wird eine Volumenreagibilität durch einen Anstieg des HZV zwischen 15-20% festgelegt, ist die Grauzone für die PPV am kleinsten. Werden aber kleinere Werte für den Anstieg des HZV festgelegt, nimmt die Grauzone zu (Cannesson et al., 2011). Dasselbe gilt für die Minor-Kriterien der SVV. Wenn die Nebenkriterien der SVV nicht erfüllt sind, reduziert sich ihre Aussagekraft, da sich die Grauzone verbreitert, in der Unsicherheit bei der Interpretation der Variabilitäten herrscht (Cannesson et al., 2011) (Biais et al., 2014).

Dies zeigt, dass die Grauzone kein starrer Wert ist, sondern sich verändern kann abhängig von dem angestrebten Flüssigkeitsregime des Arztes, der definierten Grenzwerte des HZV-Anstiegs, die für eine Volumenreagibilität sprechen, und der erfüllten Nebenkriterien der SVV. Zwar reduziert sich innerhalb der Grauzone die Aussagekraft der SVV, aber Werte, die innerhalb der Grauzone liegen, liefern dennoch eine wertvolle Aussage. Der behandelnde Arzt weiß dann, dass bei dem Patienten kein großer Volumenmangel vorliegt.

In unserer Studie betrachteten wir die Korrelation zwischen GEDVI und SVV noch einmal näher innerhalb des Bereichs der Grauzone. SVV- und GEDVI-Werte können außerhalb ihrer Normgrenzen stark schwanken. In unserem Patientenkollektiv gab es Patienten, die ein Vorlastdefizit mit einem GEDVI von 322-680ml/m² anzeigten und eine hohe Vorlast mit GEDVI-Werten zwischen 800-1618ml/m² hatten.

Bei unseren SVV-Werten zeigten sich ebenfalls starke Schwankungen. Die Werte, die eine Volumenreagibilität anzeigen, lagen bspw. zwischen 10-40%. Diese Schwankungen könnten innerhalb der Grauzone im Bereich zwischen „nonresponder“ und „responder“, also wenn der Patient weder Flüssigkeit braucht noch flüssigkeitsüberladen ist, niedriger sein und die Korrelation zwischen GEDVI und SVV dementsprechend größer. Bei unseren Auswertungen stieg die Korrelation im Bereich der Grauzone auch leicht an (*inter* $r_s = -0,154$, $p < 0,001$; *intra* $r_{\text{part}} = -0,103$, $p < 0,001$ vs. *inter* $r_s = -0,201$, $p = 0,00$; *intra* $r_{\text{part}} = -0,180$, $p = 0,007$), sie blieb aber dennoch schwach.

5.2 Limitationen des GEDVI

Nicht nur die SVV und PPV haben Faktoren, die ihre Aussagekraft beeinflussen können, sondern auch der GEDVI. Darauf wird in diesem Kapitel eingegangen.

5.2.1 Femorale vs. juguläre Messungen

In unserer Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, welche die Anforderungen zur Nutzung der SVV erfüllten (SR und KMB) und welche ein hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO erhielten. Die hämodynamischen Messungen mussten dabei über einen ZVK erfolgen, der entweder jugulär oder subclavial in der Vena cava superior lag. Alle Messungen über einen femoral gelegenen ZVK wurden ausgeschlossen, da es bei dieser Platzierung zu einer Überschätzung des GEDVI kommen kann. In einer Studie von Schmidt et al. zeigte sich, dass bei Thermodilutionsmessungen über einen femoralen ZVK das Herzzeitvolumen und das Extravaskuläre Lungenwasser zuverlässig erhoben werden. Die Messergebnisse über einen femoralen ZVK überschätzten allerdings den GEDVI (Schmidt et al., 2007). Dies wurde von den Autoren wie folgt erklärt: Die Berechnung des GEDVI ist abhängig von der Mittleren Durchgangszeit (MTt) des Indikators ($GEDVI = CO \times (MTt - DSt)$) (siehe Kapitel „1.6.4.3 Transpulmonale Thermodilution“). Die Mittlere Durchgangszeit ist aber wegen der größeren Distanz und dem erhöhten Blutvolumen zwischen dem femoralen ZVK in der distalen Vena cava inferior und dem arteriellen Temperatursensor erhöht, was sich auf die Berechnung des GEDVI auswirkt (Saugel et al., 2010) (Schmidt et al., 2007). In die Berechnung des EVLWI fließt zwar auch die MTt mit ein ($EVLW = CO \times (-0,25 \times MTt - 1,25 \times DSt)$), der Einfluss, nach der Multiplikation mit dem Faktor 0,25, scheint aber zu gering, um den EVLWI zu beeinflussen (Schmidt et al., 2007).

Auch Saugel et al. bestätigte die Beobachtung, dass die über einen femoralen ZVK gemessenen GEDVI-

Werte zwar gut mit den Messwerten über einen jugulären ZVK korrelieren ($r_s=0,88$; $p<0,001$), aber ihre Mittelwerte signifikant voneinander abweichen ($1,034\pm 275$ vs. 793 ± 180 ml/m²; $p<0,001$) (Saugel et al., 2010). Durch eine Korrekturformel des über einen femoralen ZVK gemessenen GEDVI, in die das ideale Körpergewicht miteinfließt, konnte diese Abweichung jedoch ausgeglichen werden (Saugel et al., 2010). Die Softwareversion 3.1 von PiCCO, die diese Formel bereits integriert hat, wurde aber erst 2012 zugelassen. Da die Messungen unserer Studie weiter zurückreichen, haben wir uns für den Ausschluss der femoral erhobenen GEDVI-Werte für unsere Auswertungen entschieden.

Auch das „cross-talk Phänomen“ kann die Messungen über einen femoralen ZVK verfälschen und zu erhöhten GEDVI-Werten führen (Hofkens et al., 2015). Wenn der venös gelegene ZVK und der arterielle Thermistor bei gleicher Katheterlänge auf derselben Seite nebeneinander zu liegen kommen, registriert der Temperatursensor bereits bei Injektion eine Temperaturveränderung und es kommt zu einer veränderten Thermodilutionskurve mit einer vorzeitigen Erhebung (premature hump) (Michard, 2004). Eine Beobachtung lässt vermuten, dass dieses Phänomen bei niedrigem HZV verstärkt auftritt, da durch den niedrigen Blutfluss der gekühlte Indikator nur verzögert abtransportiert werden kann (Lemson et al., 2006). Auch diese Möglichkeit der Messverfälschung schlossen wir durch den Ausschluss der Messungen über einen femoralen ZVK aus.

5.2.2 Indikatortemperatur

Messungen mittels TPTD sollten mit gekühlter Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) $<8^{\circ}\text{C}$ vorgenommen werden, um korrekte Ergebnisse zu erlangen. Huber et al. untersuchten die Ergebnisse von TPTD-Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung und Kochsalzlösung mit Raumtemperatur. Es zeigte sich eine leichte, aber signifikante Überschätzung des HI, GEDVI und EVLWI bei Messungen mit raumtemperiertem Injektat. Zudem fielen diese Überschätzungen höher aus, wenn der Indikator über einen femoralen ZVK im Vergleich zu einem jugulären ZVK gegeben wurde (Huber et al., 2014).

In unserer Studie wurden die Kochsalzlösungen im Kühlschrank aufbewahrt, auf die gleiche Temperatur abkühlt und erst unmittelbar vor Messung aus dem Kühlschrank entnommen. Die Temperatur der Indikator-Lösung wurde somit stets konstant gehalten.

5.2.3 Indexierung des GEDV

Im Gegensatz zur SVV kann der GEDVI auch bei spontan atmenden Patienten ohne Sedierung erhoben werden und auch unter schweren Arrhythmien werden die Parameter der Transpulmonalen Thermodilution korrekt errechnet (Hofkens et al., 2015). Das GEDV weist aber bereits bei Patienten ohne kardiale oder pulmonale Grunderkrankungen eine breite Variabilität mit Werten außerhalb des festgelegten Normbereichs auf (Wolf et al., 2009). Dies ist ein großer Nachteil und könnte daran liegen, dass die Normalwerte und die Indexierung des GEDVI bis dato nicht genügend validiert wurden, da die

Anwendung der TPTD nur auf schwer kranke Patienten limitiert ist. Eine Indexierung ist notwendig, um gemessene Parameter vergleichen zu können. Oft wird eine Indexierung in Bezug zur Körperoberfläche (BSA; body surface area) genommen.

Selbst namenhafte Hersteller hämodynamischer Monitoring-Geräte benutzen zur Indexierung des GEDVI unterschiedliche Parameter. Während PiCCO-Pulsion den GEDVI mittels *idealisierter* Körperoberfläche anhand von Größe und idealisiertem Körpergewicht indexiert, geht der EV-100 (Edwards Lifesciences, Irvine (CA), USA) von der Körperoberfläche basierend auf dem *tatsächlichen* Körpergewicht aus. Huber et al. zeigte, dass die Indexierung des GEDVI signifikant höher war, wenn sie nach der *idealisierten* Körperoberfläche ging anstatt nach der *tatsächlichen* Körperoberfläche (Huber et al., 2017). Weiterhin fanden sie heraus, dass besonders das Alter und die Größe einen entscheidenden Einfluss auf den GEDVI haben. Jedes Jahr und jeder cm erhöhten den GEDVI um 9-15ml. Aber auch Gewicht und Geschlecht des Patienten sollten ihrer Meinung nach in die Indexierung mit einfließen. Auch nach Wolf et al. ist eine Flüssigkeitstherapie nach absoluten Normwerten der volumetrischen Vorlastparameter nicht zielführend. Zudem sollte das individuelle Alter und Geschlecht des Patienten miteinbezogen werden, da auch nach Indexierung auf die Körperoberfläche die Abhängigkeit des GEDV auf diese Parameter bestehen bleibe (Wolf et al., 2009).

Auch Eichhorn et al. stellte in einer Metaanalyse fest, dass die GEDVI-Werte kritisch kranker Patienten oft von den Normwerten abweichen und vor allem Patienten mit Sepsis signifikant höhere GEDVI-Werte (im Mittel eine Erhöhung von 94ml/m²) aufweisen als Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen (Eichhorn et al., 2012). Für unterschiedliche Patientenpopulationen bräuchte es ihrer Meinung nach auch unterschiedliche Therapieziele zur Optimierung der Vorlast, auch wenn die Normwerte des GEDVI dabei überschritten werden (Eichhorn et al., 2012).

Den Grund für die erhöhten GEDVI-Werte erklärten sich Eichhorn und Goepfert et al. mit einer wahrscheinlichen linksventrikulären Dilatation der Sepsis-Patienten. Deswegen benötigten sie eine erhöhte Vorlast, um eine ausreichende Zirkulation im Körper aufrechtzuerhalten (Eichhorn et al., 2012). Die Lösung dieses Problems könnte ein EF-korrigierter GEDVI (cGEDVI) sein, der eine verminderte Ejektionsfraktion von 0,3 bei kritisch kranken Patienten einberechnet (Hofkens et al., 2015). Patienten mit erniedrigter kardialer Kontraktilität hätten dann nach Korrektur des GEDVI ein höheres Vorlastziel (Hofkens et al., 2015). Studien zeigten, dass GEDVI-Änderungen nach einer Flüssigkeitsgabe besser mit den Änderungen des Herzindex korrelierten, nachdem der GEDVI mittels Korrekturformel an die verminderte Kontraktilität des Herzens angepasst wurde (Malbrain et al., 2010) (Brucken et al., 2011).

Verschiedene Parameter scheinen auf den GEDVI einen großen Einfluss zu haben. Doch es bedarf weiterer Studien, um eine optimale Indexierung zu erarbeiten. Die Indikator-Temperatur und die Position des ZVK (jugulär oder subclavial) wurden bei all unseren Messungen immer konstant gehalten. Zudem wurden alle Messungen über das gleiche TPTD-System erhoben (PiCCO), so dass zur Errechnung des GEDVI immer dieselbe Formel zur Indexierung genutzt wurde. Somit können diese Gründe nicht für die große Variation des GEDVI und die fehlende Korrelation zwischen SVV und GEDVI verantwortlich sein.

5.3 Störfaktoren der Korrelation von SVV und GEDVI

Das HZV wird aus der Multiplikation von SV und HF berechnet ($\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$). Das Schlagvolumen wird wiederum beeinflusst von der Kontraktilität, der Vorlast und der Nachlast des Herzens. Somit könnten Faktoren, welche beispielsweise nicht auf die Vorlast, aber auf das SV Einfluss nehmen, die Korrelation zwischen GEDVI und SVV weiter stören. Auf einige diese Faktoren soll im Folgenden eingegangen werden:

Inotrop wirkende Katecholamine: Eine Volumengabe bzw. eine Erhöhung der Vorlast beeinflusst den Anstieg des Schlagvolumens zu einem großen Teil im steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve (also in dem Abschnitt mit niedriger Vorlast). Im flachen Teil ist der Anstieg des SV eher von der Ventrikelfunktion des Herzens abhängig als von der Vorlast (Michard & Teboul, 2000). Michard et al. untersuchten an Intensivpatienten im septischen Schock den Einfluss von Dobutamin auf den GEDVI und den SVI (Michard, Alaya, et al., 2003). Auf eine Dobutaminingabe reagierten die Patienten mit einem Anstieg des Schlagvolumens, der Herzfrequenz und des HZV. Der GEDVI wurde aber nicht signifikant beeinflusst (Michard, Alaya, et al., 2003). Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass eine Veränderung der Katecholamintherapie die Korrelation zwischen der SVV und dem GEDVI beeinträchtigen könnte, da sich eine hauptsächlich inotrop wirkende Katecholamingabe vor allem auf die Kontraktilität des Herzens, d.h. auf das SV und somit auf die dynamischen Parameter auswirkt. Der GEDVI ist hingegen ein Vorlastparameter, welcher nicht beeinflusst wird.

Betablocker: Buhre et al. machten bei Betablockern eine ähnliche Beobachtung. Während einer minimalinvasiven koronararteriellen Bypass-Operation, bei der 16 Patienten mit einer Hochdosis Esmolol-Therapie behandelt wurden, fiel das HZV während der Betablocker-Therapie bei 33% der Patienten signifikant ab, das ITBV blieb aber unbeeinflusst (Buhre et al., 2001). Nach Beendigung der Esmolol-Therapie stieg das HZV bei 79% der Patienten wieder an, wohingegen sich das ITBV erneut unbeeinflusst zeigte. Dies könnte auch für den GEDVI gelten, da das ITBV aus dem GEDV berechnet wird.

Parameter des Herzzeitvolumens: Nicht nur Vorlaständerungen (wie unter Beatmung mit PEEP) und Änderungen der Kontraktilität bzw. der Herzfrequenz (z.B. unter inotroper Katecholamintherapie bzw. Betablockertherapie) beeinflussen das Schlagvolumen und damit die Schlagvolumenvariation. Auch Änderungen der Nachlast beeinflussen das SV (Klinke et al., 2010) und müssten dadurch auch die dynamischen Parameter beeinflussen. So könnte es sein, dass auch Änderungen des Vasotonus Einfluss auf die Korrelation zwischen GEDVI und SVV haben. Ebenso wie eine Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße die Vorlast und damit den GEDVI und das SV verändern könnten.

Lagerung des Patienten: Brucken et al. stellen bei 16 mechanisch ventilerten Patienten, die aufgrund von ARDS oder ALI (acute lung injury) intermittierend in Bauchlage beatmet wurden, fest, dass der GEDVI bei Beatmung in Bauchlage ansteigt und nach Wendung in Rückenlage wieder abfällt (Brucken et al., 2011). Dies führten sie darauf zurück, dass in Bauchlage die Kompression der pulmonalen Gefäße und die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) vermindert und daher die pulmonale Perfusion erhöht ist. Dies stellt dem Indikator der TPTD mehr Verteilungsvolumen zur Verfügung (Brucken et al., 2011). Auch wenn Brucken et al. meinen, dass diese Veränderung nur geringfügig ist und wahrscheinlich keine klinische Relevanz hat, könnte die Körperlage die Korrelation zwischen GEDVI und SVV ebenfalls beeinflussen.

Dass sich bei Goepfert et al. eine mutmaßliche Korrelation zwischen SVV und GEDVI zeigte, bei unseren Messungen aber nicht, könnte auch an der Liegedauer der Patienten liegen. Göpfert et al. führte an seinen Patienten hämodynamische Messungen durch, bis sie die Kriterien für eine Entlassung von der Intensivstation erfüllten. Das waren in der Studiengruppe $14,9 \pm 6,3$ h (mit einem Median von 14,0 h) und in der Kontrollgruppe $24,0 \pm 28,6$ h (mit einem Median von 17,0 h) (Goepfert et al., 2013). Demnach lagen die hämodynamischen Messungen eines Patienten meist alle im Zeitraum eines Tages. Auf unserer gastroenterologischen Intensivstation handelt es sich meist um Langzeitlieger. Wir vermuten, dass sich in dem kurzen Beobachtungszeitraum bei Goepfert et al. die Faktoren, welche die Korrelation zwischen GEDVI und SVV beeinflussen, nicht wesentlich verändert haben. Bei Langzeitaufenthalten, wie auf unserer internistischen ICU, könnten sich hingegen in dem längeren Beobachtungszeitraum viele Parameter während der Therapie geändert haben, die den Zusammenhang zwischen GEDVI und SVV beeinflussen. Dadurch wäre auch der Anstieg des Variationskoeffizienten des GEDVI abhängig von der Anzahl der Messungen zu erklären.

Die Hypothese der „individuell optimierten hämodynamischen Therapie“, dass es eine starke *intra-individuelle* Korrelation zwischen GEDVI und SVV geben muss, stützen die Ergebnisse unserer Studie an unselektierten Langzeitliegern nicht. Obwohl die Voraussetzungen zur Nutzung der SVV (Sinusrhythmus und kontrolliert mechanische Beatmung) konstant gehalten wurden, zeigten die SVV

und der GEDVI eine überraschend schwache *intra*-individuelle Korrelation, sowie eine hohe Standardabweichung und einen hohen Variationskoeffizienten des GEDVI unter konstanter SVV bei 10%. Bei Göpfert et al. wurde der optimierte GEDVI dennoch erfolgreich zur Flüssigkeitstherapie genutzt, obwohl sich die Beatmungseinstellungen während des postoperativen weanings schnell änderten. Der Vorteil der IOHT könnte daran gelegen haben, dass in der Studie nicht nur der optimierte GEDVI, sondern auch andere Parameter der TPTD und Pulskonturanalyse zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie in der Studiengruppe genutzt wurden, welche in der Kontrollgruppe nicht zu Verfügung standen. Dazu gehörten der kontinuierliche und intermittierende Herzindex sowie das Extravaskuläre Lungenwasser (Goepfert et al., 2013). Bei Patienten einer internistischen Intensivstation, die über längere Zeit auf ein hämodynamisches Monitoring angewiesen sind, scheint das Zusammenspiel von GEDVI und SVV komplexer zu sein. Parametern wie Änderungen der Beatmung oder der Katecholamine, Kontraktilität des Herzens, Herzfrequenz oder Nachlast könnten die Korrelation beeinflussen. Die „individuell optimierte hämodynamische Therapie“ bleibt aber, vor allem bei Patienten kurz nach einem Wechsel der Beatmungseinstellungen von mechanisch kontrolliert auf assistiert, ein spannendes Konzept, das weiterverfolgt werden sollte.

5.4 Einzelbeobachtungen

Bei einem Patienten mit 6 GEDVI-Messungen unter einer konstanten SVV von 10% betrug der erste GEDVI-Wert 611 ml/m^2 . Dieser Wert liegt unter dem Normwert von $680\text{-}800 \text{ ml/m}^2$ und zeigt an, dass der Patient einen Flüssigkeitsmangel hatte. Zwei weitere GEDVI-Messungen hingegen waren erhöht (810 und 830 ml/m^2), was einen Flüssigkeitsüberschuss anzeigt. 3 Messungen befanden sich innerhalb des Normbereichs ($781,766$ und 729 ml/m^2). Dies zeigt, dass es trotz konstanter SVV von 10% erniedrigte, normale und erhöhte GEDVI-Werte gab. Die Standardabweichung dieser GEDVI-Werte betrug 79 ml/m^2 und der Variationskoeffizient $10,4\%$. Damit waren beide Werte höher, als wir bei einer starken *intra*-individuellen Korrelation erwartet hätten.

Auch bei einem zweiten Patienten lagen die Messwerte des GEDVI, trotz konstanter SVV bei 10%, alle unterhalb der Norm ($439, 630, 623$ und 669 ml/m^2) und schwankten zudem um den Mittelwert von $590 \pm 103 \text{ ml/m}^2$. Der zugehörige Variationskoeffizient lag bei $17,4\%$.

Der Normwert des GEDVI wird zwischen $680\text{-}800 \text{ ml/m}^2$ angesetzt. Somit ist die Spanne, zwischen der sich der GEDVI bewegen kann um als normwertig angesehen zu werden, 120 ml/m^2 . Wenn man von einer Normalverteilung der GEDVI-Werte ausgehen würde, befänden sich auf der Gaußschen Verteilungskurve 68% der Messwerte innerhalb einer Standardabweichung um den Mittelwert und 95% der Messwerte innerhalb von zwei Standardabweichungen um den Mittelwert. Wenn man nun möchte, dass 95% der GEDVI-Messwerte im Bereich der Normwerte zwischen $680\text{-}800 \text{ ml/m}^2$ liegen,

darf die Standardabweichung nur 30 ml/m² betragen. So liegen bei zweifacher Standardabweichung um den Mittelwert von 740 ml/m² 95% der GEDVI-Messungen innerhalb der Normspanne (eine Veranschaulichung zeigt Abbildung 25). Würde man jetzt den Variationskoeffizienten des GEDVI berechnen, dürfte dieser nur bis ca. 4% gehen (30 ml/m²/740 ml/m²), um eine starke Korrelation zwischen SVV und GEDVI zu zeigen. Unsere errechneten Standardabweichungen und Variationskoeffizienten lagen jedoch erheblich höher, was die zugrundeliegende Hypothese der IOHT nicht stützt (Huber et al., 2020, unveröffentlicht).

Normwerte für die Standardabweichung und den Variationskoeffizienten des GEDVI bei einer konstanten SVV von 10% wurden allerdings noch nicht definiert.

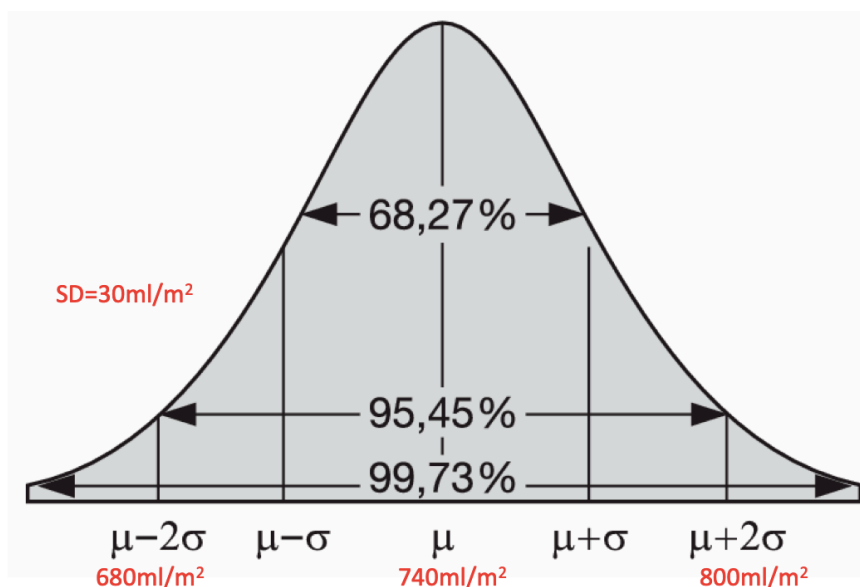


Abbildung 25: Gaußsche Verteilungskurve, bei angenommener Normalverteilung der GEDVI-Werte

In Rot die Normwerte und der Mittelwert des GEDVI sowie die angenommene Standardabweichung (SD); μ =Mittelwert; σ =Standardabweichung; Modifiziert nach (Kamps, 2018)

5.5 Korrelation von GEDVI und HI

Huber et al. zeigten, dass der intrathorakale Blutvolumen Index (ITBVI) und seine Änderungen mit dem Herzindex (HI) signifikant korrelieren ($r = .566, p < 0.001$; $r = .603, p < 0.001$) (Huber et al., 2008). Sakka und Meier-Hellmann berechneten bei 2 Patienten, die ein erhöhtes ITBV für ein adäquates Herzzeitvolumen benötigten, mit ITBV- und HI-Messungen über längere Zeit ihre individuelle Frank-Starling-Kurve. Aus dieser konnte der geeignetste ITBV-Wert für diesen Patienten abgeschätzt werden (Sakka & Meier-Hellmann, 2001). Bei diesen Patienten, wurde das erhöhte ITBV wegen eines vergrößerten intravasculären Raums benötigt, da sie an einem Aortenaneurysma sowie erweiterten Herzhöhlen litten.

Das ITBV wird aus dem GEDV errechnet ($ITBV = GEDV \times 1,25$; siehe Kapitel „1.6.4.3 Transpulmonale Thermodilution“). Somit müssten auch der GEDVI und der Herzindex korrelieren. Bei unserem Patienten mit 6 GEDVI-Messungen unter konstanter SVV von 10% zeigte sich ebenfalls eine fast perfekte Frank-Starling-Kurve für die erhobenen GEDVI-Werte und deren zugehörige HI-Messwerte. Zudem zeigten sich interessanterweise die maximalen HI-Werte nahe der Normwerte des GEDVI (680-800 ml/m²) (Huber et al., 2020, unveröffentlicht). Siehe Abbildung 26.

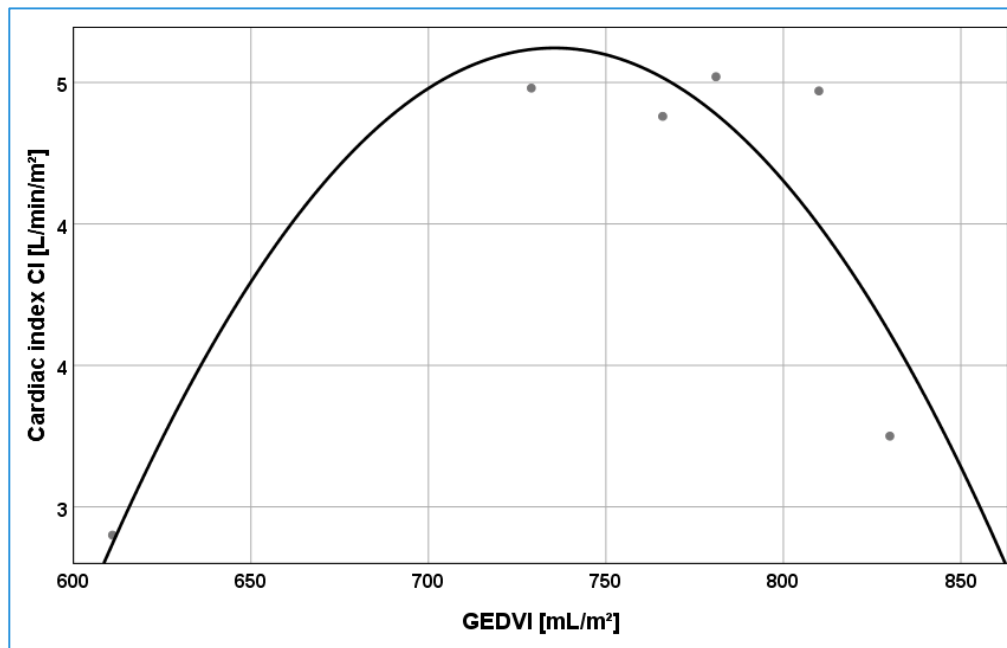


Abbildung 26: Assoziation von GEDVI und HI

bei einem Patienten mit 6 Messungen bei konstanter SVV von 10%

Der HI ist das, zur besseren Vergleichbarkeit, durch die Körperoberfläche geteilte HZV. Da das Herzzeitvolumen und der GEDVI aus derselben Thermodilutionskurve stammen, stellt sich die Frage, ob es auf Grund eines mathematischen Zusammenhangs bei Veränderungen des HZV auch zu Veränderungen des GEDVI kommt. Buhre et al. stellten fest, dass eine Hochdosis Betablockergabe (Esmolol) zwar zu einem Abfall des HZV führt, das ITBV (welches aus dem GEDV ermittelt wird) davon aber nicht beeinträchtigt wird (Buhre et al., 2001). Die Beobachtung, dass das HZV und der GEDVI voneinander unabhängig sind, bestätigten auch Michard et al. in einer Studie an 36 Intensivpatienten mit septischem Schock. Sie zeigten, dass ein niedriger GEDVI zwar öfter bei Patienten mit Volumendefizit vorkommt und dass diese Patienten auch mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einem Anstieg des Schlagvolumens, des Herzindex und des GEDVI auf eine Flüssigkeitsgabe reagieren, dass eine Dobutamin-Gabe aber nur das Schlagvolumen und den Herzindex beeinflusst, nicht aber den GEDVI (Michard, Alaya, et al., 2003). Das zeigt, dass die Korrelation zwischen GEDVI und dem HZV nicht alleine auf einen mathematischen Zusammenhang zurückzuführen ist.

Leider konnte dieses spannende Konzept nur an einem Patienten nachgewiesen werden, da durch die starke Einschränkung zur Nutzung der SVV nicht genügend Patienten mit mehreren GEDVI-Messungen unter konstanter SVV zur Verfügung standen. Es könnte aber eine weitere Möglichkeit sein, einen patientenspezifischen optimalen GEDVI zu definieren.

5.6 Lösungsansätze

Die größte Minorlimitation zur Nutzung der dynamischen Parameter ist die Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen von $<8\text{ml/kg PBW}$. Deswegen stellten zwei Multicenterstudien ihre Anwendbarkeit auf der Intensivstation in Frage. Bei 72% bzw. 87% der Patienten konnte die PPV aufgrund kleiner Tidalvolumina nicht angewendet werden (Mahjoub et al., 2014) (Fischer et al., 2015). Wie oben bereits beschrieben könnte es sein, dass bei niedrigem V_T der generierte intrathorakale Druck nicht ausreicht, um eine Schwankung der Blutdruckkurve zu erzeugen. Dadurch könnte der Patient fälschlicherweise als „nonresponder“ angesehen werden, obwohl er eigentlich volumenreagibel wäre. Auch eine Arrhythmie oder eine eingeschränkte Compliance der Lunge (wie z.B. bei ARDS) kann die Aussagekraft der Variabilitäten reduzieren.

Um diese Probleme zu umgehen, wurden verschiedene Tests entwickelt, die bei der Einschätzung einer Vorlastabhängigkeit helfen können:

5.6.1 Mini volume challenge und passive leg raising

Die mini volume challenge:

Der Grundgedanke, um die Volumenreagibilität zu testen ist, dem Patienten Flüssigkeit zu geben (d.h. die Vorlast zu erhöhen) und zu beobachten, wie das HZV reagiert (volume challenge). Bei der klassischen volume challenge werden dem Patienten 300-500ml Flüssigkeit verabreicht (Vincent & Weil, 2006). Nachteil dabei ist, dass besonders bei mehreren Wiederholungen dem Patienten bereits viel Volumen gegeben wird, ohne zu wissen, ob er überhaupt ein „responder“ ist und davon profitiert (Vincent, 2011).

Daraufhin stellten Muller et al. die mini volume challenge vor. Dabei werden nur 100ml kolloidaler Flüssigkeit über 1 Minute infundiert und danach wird der Effekt auf das SV anhand des velocity time integrals (VTI; mittels PW-Doppler erfasste Fläche unterhalb der Kurve, welche den Blutfluss über den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) misst) beobachtet, der mittels transthorakaler Echokardiographie erfasst wird. Eine Zunahme des velocity time integrals um $>10\%$ sagt eine Volumenreagibilität mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 78% voraus (Muller et al., 2011).

Durch den kleinen Flüssigkeitsbolus soll es zu keiner unnötigen Volumenüberladung in „non-respondern“ kommen. Und auch bei niedrigen Tidalvolumina scheint die mini volume challenge verlässliche Aussagen zu liefern (Muller et al., 2011). Aber selbst bei Volumenreagibilität erzeugt ein kleiner Volumenbolus auch nur einen kleinen Anstieg des SV. Daher ist die Methode untersucherabhängig und eine präzise Messung ist notwendig. Ob eine nicht-invasive Echokardiographie diese Präzision erfüllt, ist noch nicht geklärt (Monnet & Teboul, 2013). Außerdem ist die mini fluid challenge nicht bei Arrhythmien anwendbar, da es dabei zu einer großen Variabilität des VTI kommen kann (Muller et al., 2011).

Der passive leg raising test (PLR):

Beim PLR wird der Patient aus der Basislage (Rückenlage mit 45° hochgelagertem Oberkörper) flachgelegt und gleichzeitig werden die Beine 45° hochgelagert. Nach 4 Minuten wird er zurück in die Ausgangslage gebracht. Vor, während und nach Beinhochlagerung wird das Herzzeitvolumen gemessen (siehe Abbildung 27) (Monnet & Teboul, 2015). Die größten Werte können 30-90 Sekunden nach Umlagerung erfasst werden (Monnet & Teboul, 2008). Das passive Anheben der Beine führt zu einer Verlagerung des Blutvolumens aus dem venösen Reservoir der unteren Extremitäten und bei 45° Oberkörperhochlage zusätzlich aus dem Splanchnikusgebiet (Jabot et al., 2009). Bei dieser endogenen volume challenge führt der aquirierte venöse Rückstrom zu einer Vorlasterhöhung und bei Vorlastabhängigkeit zu einem Anstieg des HZV. In einer Metaanalyse zeigten Monnet et al., dass die Veränderungen des HZV durch die Autotransfusion eine Volumenreagibilität mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 91% voraussagen (Monnet et al., 2016).

Der PLR ist ein einfacher Test, der gut am Patientenbett durchzuführen ist. Bei „non-respondern“ kommt es zu keiner unnötigen Flüssigkeitszufuhr und die hämodynamischen Volumeneffekte sind schnell reversibel, nachdem der Patient in seine Ausgangslage gebracht wurde (Jabot et al., 2009). Bei Spontanatmung (auch bei nicht-intubierten Patienten) und Arrhythmien zeigt der HZV-Anstieg durch PLR eine Volumenreagibilität besser voraus als die PPV, da der Test über mehrere Herzschläge und Atemzyklen läuft (Monnet et al., 2009) (Monnet et al., 2006). Das PLR kann bei ARDS-Patienten angewendet werden, da auch bei reduzierter Lungencompliance die Voraussagekraft nicht beeinflusst ist (Monnet et al., 2012).

Allerdings lässt seine Genauigkeit bei abdomineller Hypertension (mit einem IAP \geq 16mmHg) nach, da der venöse Rückstrom dadurch eingeschränkt wird (Mahjoub et al., 2010). Auch bei Patienten, die nicht mobilisiert werden dürfen, (wie z.B. während einer Operation oder bei Trauma-Patienten) ist der Test nicht anwendbar (De Backer & Pinsky, 2007) (Guerin et al., 2013). Zur Beurteilung der Volumenreagibilität sollte eine kontinuierliche Pulskontur-HZV oder -SV-Messung verwendet werden.

Die Veränderungen des SV werden alleine durch die kontinuierlich erhobene arterielle Pulsamplitude nicht adäquat wiedergegeben. Dies könnte daran liegen, dass sich durch die Umlagerung die arterielle compliance ändert (Nachlast) (Monnet et al., 2009). Der Effekt des PLR auf das HZV hält nicht an oder vergrößert sich, je länger die Beine hochgelagert werden. Bei septischen Patienten können Kapillarlecke nach einer Minute zu einem Nachlassen der Vorlasterrhöhung durch PLR führen (Monnet & Teboul, 2008). Bei einer nicht-kontinuierlichen Messung könnte so das Maximum des HZV oder SV nicht erkannt werden. Auch deswegen wird eine kontinuierliche PCHZV oder –SV-Messung benötigt.

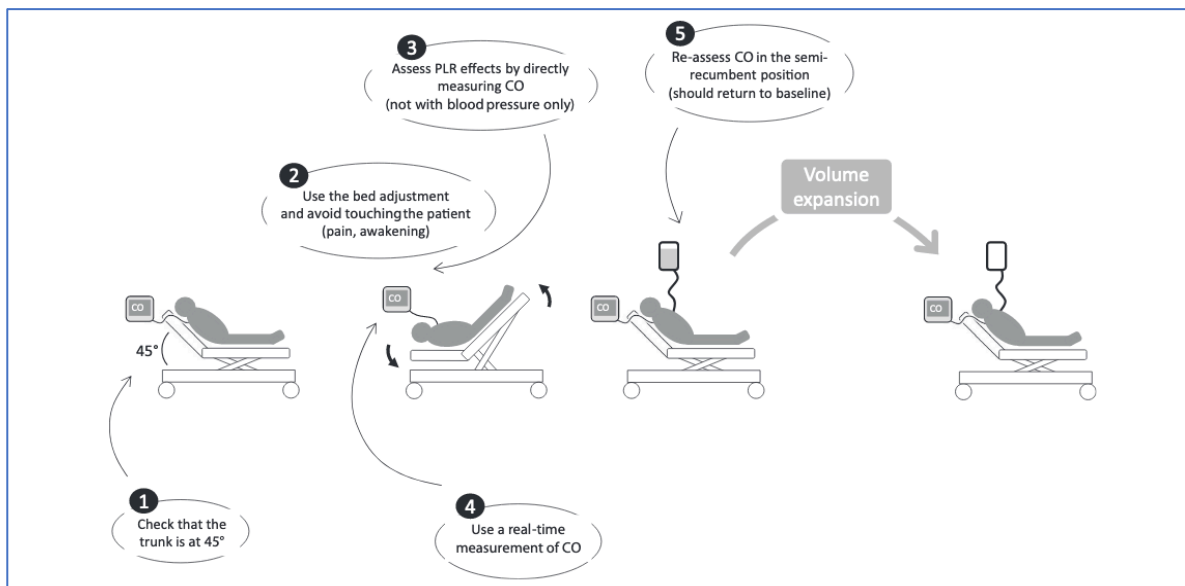


Abbildung 27: Die PLR-Methode anhand 5 Regeln

(Monnet & Teboul, 2015); CO - cardiac output

5.6.2 Respiratory systolic variation test

Der respiratory systolic variation test (RSVT) misst den systolischen Blutdruck anhand einer arteriellen Blutdruckkurve während drei standardisierten Beatmungshüben mit jeweils ansteigenden Beatmungsdrücken (Perel et al., 2005). Während der ansteigenden Beatmungsdrücke (von 10, 20, 30 cmH₂O) fällt bei „respondern“ der arterielle Blutdruck ab (siehe Abbildung 28). Durch die niedrigsten systolischen Drücke der jeweiligen Atemhübe wird eine Gerade gezogen, gegen die Beatmungsdrücke aufgetragen und der Winkel ihres Gefälles berechnet. Ein Winkel von $>19,7^\circ$ sagte bei Trepte et al. eine Volumenreagibilität mit einer Sensitivität von 78,1% und einer Spezifität von 67,7% voraus (AUC 0,77) (Trepte et al., 2013).

Der RSVT scheint bei eingeschränkter Herzleistung sogar einen Vorteil gegenüber der SVV und PPV zu haben (Eichhorn et al., 2011) (Trepte et al., 2013) (Preisman et al., 2005). Dies mag daran liegen, dass es zu Beginn der Inspiration durch den intrathorakalen Druckanstieg zum Auspressen der zum Herzen führenden Gefäße kommt und in Folge dessen zu einem kurzen Anstieg des SV (delta-up), bevor dieses

abfällt. Dieser ist bei verminderter Herzfunktion und Hypervolämie noch deutlicher (Tavernier et al., 1998). Da bei der Berechnung der SVV und PPV dieser Anstieg mit einfließt, bei dem RSVT aber nur der Abfall der kleinsten systolischen Blutdruckwerte berechnet wird, könnte der RSVT bei eingeschränkter Herzleistung sogar verlässlichere Aussagen liefern (Eichhorn, Trepte et al. 2011).

Beim RSVT ist die Beatmung mit kleinen Tidalvolumina keine Limitation. Auch bei leichten Spontanatembestrebungen bleibt der Test mit hoher Wahrscheinlichkeit aussagekräftig, solange der Patient nicht während dieser drei Atemzüge zwischenatmet. Zudem ist eine Voraussage der Volumenreagibilität auch bei eingeschränkter Herzfunktion möglich. Dennoch muss der Patient mechanisch beatmet sein, einen Sinusrhythmus haben und über eine arterielle Blutdruckmessung verfügen. Zudem wird die Software (Drägermedical, Lübeck, Deutschland) für das im Ventilator integrierte Beatmungsmanöver und der Winkel-Berechnung benötigt (Trepte et al., 2013). Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um einen einheitlichen Schwellenwert festzulegen mit einheitlichen Definitionen für „responder“ bzw. „non-responder“.

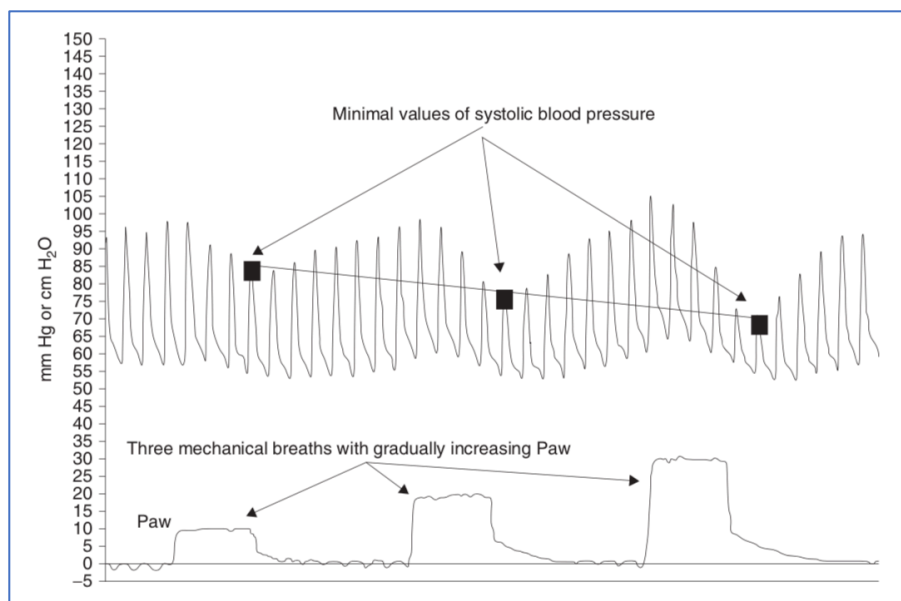


Abbildung 28: RSVT – Winkel-Berechnung

Beispiel für die Winkel-Berechnung der Geraden durch die minimalen Blutdrücke bei standardisierter Beatmung mit ansteigenden Beatmungsdrücken; Paw = pulmonary airway pressure (Preisman et al., 2005)

5.6.3 End-expiratory occlusion test

Beim end-expiratory occlusion test (EEOT) wird, bei mechanisch beatmeten Patienten, am Ende der Expiration die Ventilation für 15 Sekunden unterbrochen. Dies führt physiologisch zu einem Anstieg des venösen Rückflusses zum Herzen und damit zu einer erhöhten Vorlast. Im Falle einer Volumenreagibilität steigt daraufhin der Pulskontur-Herzindex an (siehe Abbildung 29) (Monnet et al., 2009). Die Änderungen des HI sind während des EEOT ausgeprägter als unter mechanischer Beatmung

(Monnet et al., 2009). Dies mag daran liegen, dass während der Beatmung die Expiration bereits von der Inspiration unterbrochen wird, bevor der venöse Rückfluss sein Maximum erreichen kann. Durch eine Pause nach der Expiration wird dem venösen Rückfluss mehr Zeit gegeben, dieses Maximum zu erreichen (Monnet et al., 2012). Ein Anstieg des kontinuierlich gemessenen arteriellen Pulsdrucks (PCPP) sagt während des EEOT eine Volumenreagibilität genauso zuverlässig voraus wie der PCHI (PCPP: Sensitivität 87%, Spezifität 100%, AUC 0,96 bei einem Schwellenwert von >5%; PCHI: Sensitivität 91%, Spezifität 100%, AUC 0,97 bei einem Schwellenwert von >5%) (Monnet et al., 2009).

Der EEOT hat den Vorteil, dass er bei Patienten mit Arrhythmie angewendet werden kann, da der Test über mehrere Herzzyklen geht (Monnet et al., 2009). Auch leichte Spontanatembestrebungen verfälschen nicht die Aussagekraft, solange die 15-sekündige Atempause toleriert wird. Hilfreich kann es sein, hierfür den inspiratorischen Trigger hoch zu stellen (Monnet et al., 2009). Die dynamischen Parameter sind abhängig von der Lungencompliance. Während die Aussagekraft der PPV bei einer Compliance ≤ 30 ml/cmH₂O (z.B. bei ARDS) reduziert ist, sind der PLR Test sowie der EEOT unabhängig von der Compliance der Lunge (Monnet et al., 2012). Zudem ist bei ARDS Patienten der EEOT auch unabhängig vom verwendeten PEEP aussagekräftig (Silva et al., 2013).

Allerdings ist der Test für nicht-intubierte Patienten nicht geeignet und es sollte in diesem Fall das PLR angewendet werden (Monnet et al., 2009) (Myatra, Monnet, et al., 2017). Zudem ist ein kontinuierliches HZV-Monitoring erforderlich, da so der hämodynamische Effekt leichter zu beurteilen ist (Monnet & Teboul, 2013).

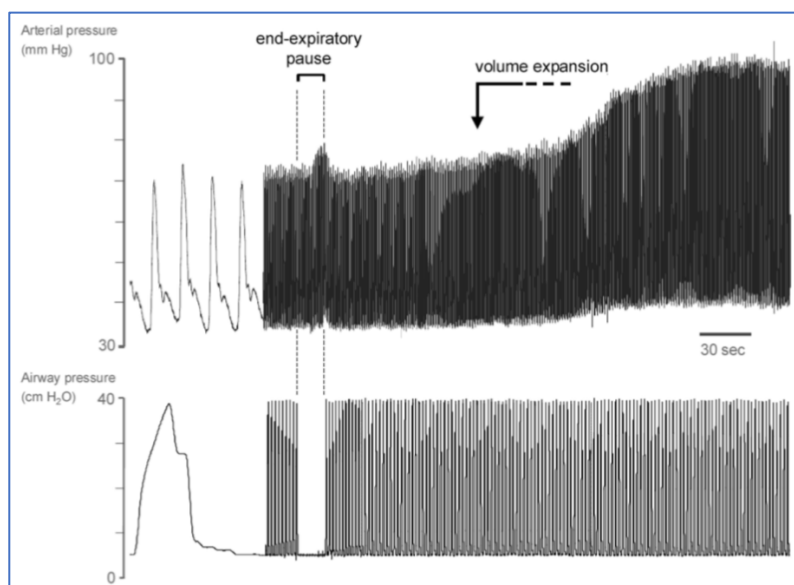


Abbildung 29: Anstieg der arteriellen Druckkurve während des EEOT, sowie nach Volumengabe

(Monnet et al., 2009)

5.6.4 Tidal volume challenge

Bei der tidal volume challenge (V_T C) wird bei Patienten, die mit niedrigem Tidalvolumen beatmet werden, das V_T vorübergehend von 6ml/kg PBW auf 8ml/kg PBW angehoben. Nach einer Minute werden die Änderungen der PPV (ΔPPV_{6-8}) von der Baseline (PPV_6) mit dem V_T unter 8ml/kg (PPV_8) verglichen. Während dieser Zeit steigt der intrathorakale Druck an und damit auch die Herz-Lungen-Interaktion. So kann auch bei Beatmung mit kleinen Tidalvolumina eine Volumenreagibilität aufgedeckt werden. Danach wird das V_T wieder auf das ursprüngliche Beatmungsvolumen zurückgestellt (Myatra, Monnet, et al., 2017).

Myatra et al. zeigten, dass bei einer Beatmung mit 6ml/kg PBW die SVV und PPV bei einer tidal volume challenge auf 8ml/kg PBW eine Volumenreagibilität mit einer ROC-AUC von 0,99 (Sensitivität 94%, Spezifität 100%) bzw. 0,97 (Sensitivität 88%, Spezifität 100%) bei einem Schwellenwert von 3,5% bzw. 2,5% voraussagten. Liegen die SVV oder PPV überhalb dieses Schwellenwertes, ist der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit volumereagibel. Auch die Änderung der PPV nach einem Flüssigkeitsbolus (ΔPPV_{fb}) bestätigte die Volumenreagibilität mit einer AUC von 0,98 (Sensitivität 94%, Spezifität 100%) bei einem Schwellenwert von 1,5% (Myatra, Prabu, et al., 2017). Der Aussagekraft des EEOT wurde laut Myatra et al. nur bei Beatmung mit Mittelwert $\geq 6,7$ ml/kg PBW untersucht (Monnet et al., 2012) (Monnet et al., 2009; Silva et al., 2013). In ihrer Studie konnten die SVV, PPV sowie der EEOT während einer Beatmung mit 6ml/kg PBW keine Volumenreagibilität voraussagen (Myatra, Prabu, et al., 2017).

In der selben Studie lag die Lungencompliance bei Patienten, die mit kleinem V_T beatmet wurden, teilweise bei < 30 ml/cmH₂O. Nach der V_T C stieg sie allerdings auf ≥ 30 ml/cmH₂O an. Damit könnte lt. Myatra et al. der Test helfen, auch bei schlechter Compliance „responder“ heraus zu filtern (Myatra, Prabu, et al., 2017).

Der Vorteil der tidal volume challenge liegt in ihrer einfachen, bettseitigen Anwendbarkeit. Hierfür wird auch kein kontinuierliches HZV-Monitoring benötigt, da die PPV-Messung vor und während der V_T C sowie nach Gabe eines Flüssigkeitsbolus dabei hilft, die Volumenreagibilität vorauszusagen und zu bestätigen (Myatra, Prabu, et al., 2017).

Allerdings könnte die V_T C bei weiteren Minor-Limitationen der SVV bzw. PPV wie Spontanatembestrebungen, Herzrhythmusstörungen, offenem Thorax und erhöhtem intraabdominellem Druck nicht aussagekräftig sein (Myatra, Monnet, et al., 2017). Hier bedarf es noch weiterer Studien. Bis dahin sollten in diesen Situationen andere Techniken wie das PLR oder der EEOT angewendet werden.

5.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Obwohl für diese Studie eine große Datenbank mit 13.806 Messungen zur Verfügung stand, enthält sie nur Patienten unserer Intensivstation und wurde daher monozentrisch durchgeführt. Außerdem erfüllten nur 9% der Messungen die Einschlusskriterien SR, KMB und jugulärer bzw. subclavialer ZVK, weswegen viele Messungen ausgeschlossen werden mussten. Die Messungen dieser Studie wurden über mehrere Jahre von verschiedenen Untersuchern bei Patienten im klinischen Alltag erhoben, welche auf ein hämodynamisches Monitoring angewiesen waren. Daher wurden oft nicht alle Werte lückenlos erfasst und es könnte auch zu Fehlmessungen gekommen sein. Diese wurden versucht, anhand von Ausreißern oder deren Plausibilität zu erkennen und gegebenenfalls auszuschließen.

Zudem werden nach neuen Beatmungsregimen auf der Intensivstation hauptsächlich kleine Tidalvolumina verwendet, deren Veränderung der Voraussagekraft der dynamischen Parameter in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Diese Messungen schlossen wir dennoch in unsere Studie mit ein, da sonst das Patientenkollektiv nicht groß genug gewesen wäre, um eine ausreichende Aussagekraft zu gewährleisten. Doch da das Ziel unserer Studie nicht darauf lag zu untersuchen, wie sich die Aussagekraft eines Absolutwertes für eine mögliche Volumenreagibilität verhält, sondern wie sich die Korrelation der SVV und des GEDVI bei heterogen durchmischten Langzeitliegern verhält, denken wir, dass unsere Ergebnisse trotz kleiner Tidalvolumina die Zusammenhänge gut widerspiegeln.

Der ideale Patient müsste einheitliche Messungen über einen jugulären ZVK, Sinusrhythmus und kontrollierte mechanische Beatmung mit einem Tidalvolumen $>8\text{ml/kg}$ idealisiertem KG aufweisen. Um die Korrelation zwischen der SVV und dem GEDVI zu beurteilen, müsste er zusätzlich über einen möglichst langen Zeitraum konstante SVV Werte aufweisen, die im Bereich der Grauzone zwischen 9-13% liegen. Damit könnte untersucht werden, wie sich die Variation des GEDVI bei adäquatem Flüssigkeitshaushalt zur SVV verhält. Patienten zu finden, die all diesen Anforderungen entsprechen, ist selbst in unserem großen Patientenkollektiv schwer zu verwirklichen und für die Auswertungen mussten viele Patienten ausgeschlossen werden. Durch erweiterte Tests wie z.B. der tidal volume challenge könnten Limitationen der SVV, wie kleine Tidalvolumina, umgangen werden.

Die interessantesten Ergebnisse unserer Studie zeigten sich in Einzelbeobachtungen, da sich trotz des großen Datensatzes zu wenig Patienten mit aufeinander folgenden Messungen bei konstanter SVV fanden. Um die Fragestellung zur Korrelation zwischen SVV und GEDVI genauer zu untersuchen, bräuchte es weitere Studien mit prospektiv angelegten Messungen bei konstanter SVV. Ein Alarm am Patientenbett könnte auf eine SVV von 10% hinweisen, sodass sofort eine korrelierende GEDVI-Messung erfolgen kann. So könnte eine größere Datenmenge als bei unserer Studie erhoben werden.

Auch wenn unsere Daten eine schlechte Korrelation zwischen SVV und GEDVI und eine große Variation des GEDVI bei konstanter SVV zeigen, schließt das nicht aus, dass ein patientenspezifischer GEDVI_{opt} in einem ausgewählten perioperativen Patientenkollektiv für ein optimiertes Flüssigkeitsmanagement nützlich sein kann.

Was wir uns von einer Flüssigkeitsgabe bei einem hämodynamisch instabilen Patienten erwarten, ist nicht nur ein Anstieg des HZV, das Ziel ist vor allem eine verbesserte Gewebeoxygenierung. Bei „non-respondern“ kann eine Volumengabe durch Hämodilution zu einem verringerten Sauerstoffangebot führen (Haupt et al., 1985). Daher sollte als erster Schritt beurteilt werden, ob eine Volumengabe zu einem erhöhten HZV führt. Wenn dies zutrifft, sollte als zweiter Schritt überprüft werden, ob eine Flüssigkeitsgabe auch zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs führt (Monnet et al., 2013). Dabei könnten Parameter des anaeroben Metabolismus (der Gewebehypoxie) helfen wie z.B. Laktat oder base excess im Blut, aber auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$) (bzw. die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (S_vO_2) als Surrogatparameter (siehe Kapitel „1.1 Indikationen und Ziele des hämodynamischen Monitorings“)) oder Messwerte der Organfunktion wie die Urinausscheidung oder die ICG-Clearance für die Leberfunktion (Huber & Rockmann, 2008) (Vincent & De Backer, 2004).

Im septischen Schock ist das HZV oft erhöht und der Sauerstoffverbrauch des Gewebes reduziert. Trotzdem wurden darunter normale oder sogar erhöhte gemischtvenöse Sauerstoffsättigungen (S_vO_2) beobachtet (Velissaris et al., 2011). Eine normale oder hohe S_vO_2 deutet normalerweise auf ein adäquates HZV für die Abdeckung des Sauerstoffbedarfs hin. Bei geschädigtem Gewebe kann das Sauerstoffangebot aber nicht mehr ausgeschöpft werden und es kann zu extrem hohen S_vO_2 -Werten kommen (Teboul et al., 2011). In einer Studie von Velissaris et al. fanden sich trotz einer S_vO_2 von >70% bei >50% der Patienten eine Volumenreagibilität. Eine hohe S_vO_2 schließt also einen Flüssigkeitsbedarf nicht aus (Velissaris et al., 2011). Dies könnte auch darauf hinweisen, dass ein größeres Sauerstoffangebot durch eine Flüssigkeitsgabe, auch bei bestehender Volumenreagibilität, die Gewebehypoxie bzw. die Kapazität der Sauerstoffausschöpfung wahrscheinlich nicht korrigieren kann (Teboul et al., 2011).

Ob es bei einer Volumenreagibilität auch zu einer obligatorischen Volumengabe kommen sollte und ein erhöhtes HZV bei hohen S_vO_2 -Werten zu einem besseren Patientenoutcome führt, gilt es zu bedenken und muss in weiteren Studien untersucht werden (Velissaris et al., 2011) (Teboul et al., 2011). Vor einer Flüssigkeitsgabe sollten deswegen nicht nur die Parameter für eine Volumenreagibilität, sondern auch Parameter, die auf einen anaeroben Metabolismus hinweisen, zu Rate gezogen werden (Monnet et al., 2013).

6 Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Schlagvolumenvariation (SVV) scheint dem Globalen End-Diastolischen Volumen-Index (GEDVI) bei der Einschätzung des Flüssigkeitsbedarfs überlegen zu sein. Ihre Anwendung setzt jedoch einen Sinusrhythmus (SR) und eine kontrollierte mechanische Beatmung (KMB) voraus. Auf der internistischen Intensivstation wird die Anwendbarkeit der SVV jedoch durch Vorhofflimmern oder assistierte bzw. spontane Atmung stark eingeschränkt, wohingegen der GEDVI von diesen Limitationen nicht beeinflusst wird.

Das Konzept der „individuell optimierten hämodynamischen Therapie“ (IOHT) versucht bei Patienten, die passager SR und KMB aufweisen, die SVV auf einen Wert von 10% zu optimieren, was als Schwellenwert für einen adäquaten Flüssigkeitshaushalt gilt, und nach Erreichen dieses Ziels den zugehörigen GEDVI zu dokumentieren. Dieser optimierte GEDVI (GEDVI_{opt}) wird als der optimale individuelle GEDVI-Schwellenwert dieses Patienten erachtet und kann nachfolgend als individuelles Vorlastziel verwendet werden, wenn die Voraussetzungen zur Nutzung der SVV nicht mehr erfüllt sind (z.B. bei Vorhofflimmern oder assistierter bzw. spontaner Atmung) (Goepfert et al., 2013).

Der IOHT liegt die Hypothese zugrunde, dass zwischen SVV und GEDVI eine enge und stabile Korrelation innerhalb des gleichen Individuums (*intra*-individuell) bestehen muss und dass der GEDVI bei konstanter SVV eine geringe Schwankung innerhalb eines Individuums aufweist.

Das Ziel unserer Studie war es, die *inter*- und *intra*-individuelle Korrelation von GEDVI und SVV bei Intensivpatienten mit hämodynamischem Langzeit-Monitoring auf einer internistischen Intensivstation zu untersuchen.

Methode: Da diese Hypothese bisher noch nicht bewiesen wurde, untersuchten wir eine prospektiv angelegte Datenbank mit 13.806 PiCCO-Messungen bei 762 Patienten auf die *inter*- und *intra*-individuelle Korrelation von SVV und GEDVI bei Messungen mit SR, KMB und jugulärem oder subclavialem ZVK. Zudem wurde die Variabilität des GEDVI bei Patienten mit mehrfach gleicher SVV von 10% betrachtet. Statistik: Spearman-Korrelation, Partielle Korrelation, Variationskoeffizient; IBM SPSS 24.

Ergebnisse: Die *inter*-individuelle Korrelation von SVV und GEDVI war schwach ($r_s = -0,154$; $p < 0,001$). Entgegen der Annahme einer engen und stabilen Korrelation von SVV und GEDVI innerhalb eines Individuums zeigte sich auch eine schwache *intra*-individuelle Partialkorrelation ($r_{part} = -0,106$; $p < 0,001$). Die Korrelation von GEDVI und SVV bei Messungen im Bereich der „Grauzone“ (SVV 9-13%) war nur geringfügig besser (*inter*-individuell: $r_s = -0,201$; $p = 0,002$; *intra*-individuell: $r_{part} = -0,180$; $p = 0,007$).

In Einzelbeobachtungen mit wiederholt gleicher SVV zeigten sich bei Messungen innerhalb eines Patienten mit einer konstanten SVV von 10% stark variierende GEDVI-Werte (1. Patient mit 611, 781, 766, 729, 810 und 830 ml/m²; Mittelwert 755±79ml/m²; Variationskoeffizienten 10,4%.; 2. Patient mit 439, 630, 623 und 669 ml/m²; Mittelwert 590±103 ml/m²; Variationskoeffizienten 17%).

Der Variationskoeffizient des GEDVI (bei konstanter SVV zwischen 9 und 13% (40 Datensätze)) war bei ≥4 Messungen signifikant höher als bei 2-3 Messungen (10,0%±5,5% vs. 5,4%±4,8%; p=0,025).

Schlussfolgerung: Die *intra*-individuelle Korrelation zwischen GEDVI und SVV war schwach. Der Variationskoeffizient des GEDVI bei gleicher SVV stieg mit der Anzahl der Messungen. Diese Beobachtungen stellen die Anwendbarkeit der IOHT bei nicht selektierten Patienten auf einer internistischen Intensivstation mit Langzeitliegern in Frage.

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzzeitvolumen.....	12
Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve bei normaler Ventrikelfunktion.....	14
Abbildung 3: Frank-Starling-Kurve bei eingeschränkter Ventrikelfunktion	14
Abbildung 4: Beatmungsabhängige Veränderung des arteriellen Blutdrucks.....	19
Abbildung 5: Beatmungsabhängige Blutdruckschwankungen in Bezug zur Frank-Starling-Kurve	20
Abbildung 6: Schlagvolumenvariation und Pulskonturvariation in der arteriellen Blutdruckkurve	20
Abbildung 7: Thermodilutionskurve mit Extrapolation der Rezirkulationsphänomene.....	24
Abbildung 8: Kompartimente der Thermodilution.....	26
Abbildung 9: Aufbau der Transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse.....	27
Abbildung 10: Mittlere Durchgangszeit und Exponentielle Abfallzeit der Thermodilutionskurve.....	28
Abbildung 11: Intrathorakales Thermovolumen.....	28
Abbildung 12: Pulmonales Thermovolumen.....	29
Abbildung 13: Globales End-Diastolisches Volumen.....	29
Abbildung 14: Pulsdruckkurve der Pulskonturanalyse	30
Abbildung 15: Beispiel eines PiCCO ₂ -Monitors	36
Abbildung 16: Rapid-flush-test.....	37
Abbildung 17: Messprotokoll der gastroenterologischen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar.....	38
Abbildung 18: Ausschlusskriterien	41
Abbildung 19: Verteilung der SVV-Messwerte im Studienkollektiv.....	45
Abbildung 20: Verteilung GEDVI-Messwerte im Studienkollektiv	45
Abbildung 21: Verteilung des GEDVI bei einer SVV von 10% für 60 Messungen.....	46
Abbildung 22: Interindividuelle Korrelation zwischen GEDVI und SVV.....	47
Abbildung 23: Veränderung des Variationskoeffizienten abhängig von der Anzahl der Messungen.....	50
Abbildung 24: GEDVI-Messungen bei konstanter SVV von 10% bei zwei verschiedenen Patienten.....	51
Abbildung 25: Gaußsche Verteilungskurve, bei angenommener Normalverteilung der GEDVI-Werte.....	69
Abbildung 26: Assoziation von GEDVI und HI	70
Abbildung 27: Die PLR-Methode anhand 5 Regeln	73
Abbildung 28: RSVT – Winkel-Berechnung.....	74
Abbildung 29: Anstieg der arteriellen Druckkurve während des EEOT, sowie nach Volumengabe.....	75

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Patientencharakteristika</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 2: Anzahl der GEDVI-Messungen innerhalb desselben Patienten</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 3: Variation der Messwerte des 1. Patienten mit 6 Messungen bei einer konstanten SVV von 10%</i>	<i>52</i>

IV. Literaturverzeichnis

Amato, M. B., Meade, M. O., Slutsky, A. S., Brochard, L., Costa, E. L., Schoenfeld, D. A., . . . Brower, R. G. (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 372(8), 747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>

Bause, H., & Friedrich, P. (2011). Grundlagen der Intensivmedizin. In J. Schulte am Esch, H. Bause, E. Kochs, J. Scholz, T. Standl, & C. Werner (Eds.), *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (4th ed., pp. 405–524). Thieme. <https://books.google.de/books?id=KCxGvdHiV0IC>

Benes, J., Chytra, I., Altmann, P., Hluchy, M., Kasal, E., Svitak, R., . . . Stepan, M. (2010). Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*, 14(3), R118. <https://doi.org/10.1186/cc9070>

Benes, J., Zatloukal, J., Kletecka, J., Simanova, A., Haidingerova, L., & Pradl, R. (2014). Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J Clin Monit Comput*, 28(3), 225–231. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9524-8>

Benington, S., Ferris, P., & Nirmalan, M. (2009). Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol*, 26(11), 893–905. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283308e50>

Berkenstadt, H., Friedman, Z., Preisman, S., Keidan, I., Livingstone, D., & Perel, A. (2005). Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth*, 94(6), 721–726. <https://doi.org/10.1093/bja/aei116>

Berkenstadt, H., Margalit, N., Hadani, M., Friedman, Z., Segal, E., Villa, Y., & Perel, A. (2001). Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 92(4), 984–989.

Biais, M., Ehrmann, S., Mari, A., Conte, B., Mahjoub, Y., Desebbe, O., . . . Muller, L. (2014). Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care*, 18(6), 587. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0587-9>

Biais, M., Nouette-Gaulain, K., Cottenceau, V., Revel, P., & Sztark, F. (2008). Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth*, 101(6), 761–768. <https://doi.org/10.1093/bja/aen277>

Bloos, F., & Reinhart, K. (2004). Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung [The value of central venous O₂/SUB>2</SUB> saturation for assessment of

tissue oxygenation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 129(48), 2601–2604. <https://doi.org/10.1055/s-2004-836082>

Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39(2), 259–265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>

Brandstrup, B., Tonnesen, H., Beier-Holgersen, R., Hjortso, E., Ording, H., Lindorff-Larsen, K., . . . Pott, F. (2003). Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*, 238(5), 641–648. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000094387.50865.23>

Branthwaite, M. A., & Bradley, R. D. (1968). Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol*, 24(3), 434–438.

Brower, R., Matthay, M., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., & Wheeler, A. (2000). The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342(18), 1301–1308.

Brucken, U., Grensemann, J., Wappler, F., & Sakka, S. G. (2011). Influence of prone positioning on the measurement of transpulmonary thermodilution-derived variables in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(9), 1061–1067. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02519.x>

Buhre, W., Kazmaier, S., Sonntag, H., & Weyland, A. (2001). Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(7), 863–867.

Cannesson, M. (2015). The “grey zone” or how to avoid the binary constraint of decision-making [journal article]. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien danesthésie*, 62(11), 1139–1142. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0465-1>

Cannesson, M., Le Manach, Y., Hofer, C. K., Goarin, J. P., Lehot, J. J., Vallet, B., & Tavernier, B. (2011). Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology*, 115(2), 231–241. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318225b80a>

Chemla, D., Hebert, J. L., Coirault, C., Zamani, K., Suard, I., Colin, P., & Lecarpentier, Y. (1998). Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*, 274(2 Pt 2), H500–505.

- De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., & Vincent, J. L. (2005a). Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*, 31(4), 517–523. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2586-4>
- De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., & Vincent, J. L. (2005b). Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*, 31(4), 517–523.
- De Backer, D., & Pinsky, M. R. (2007). Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med*, 33(7), 1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0645-8>
- De Backer, D., Taccone, F. S., Holsten, R., Ibrahimi, F., & Vincent, J. L. (2009). Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*, 110(5), 1092–1097. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819db2a1>
- de Waal, E. E., Rex, S., Kruitwagen, C. L., Kalkman, C. J., & Buhre, W. F. (2009). Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med*, 37(2), 510–515. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181958bf7>
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Pompei, L., Coccia, C., & Pietropaoli, P. (2002). Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*, 88(3), 350–356.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., . . . Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 39(2), 165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Diebel, L. N., Wilson, R. F., Tagett, M. G., & Kline, R. A. (1992). End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg*, 127(7), 817–821; discussion 821–812.
- Dueck, M. H., Klimek, M., Appenrodt, S., Weigand, C., & Boerner, U. (2005). Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*, 103(2), 249–257.
- Eichhorn, V., Goepfert, M. S., Eulenburg, C., Malbrain, M. L., & Reuter, D. A. (2012). Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature. *Med Intensiva*, 36(7), 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.014>
- Eichhorn, V., Trepte, C., Richter, H. P., Kubitz, J. C., Goepfert, M. S., Goetz, A. E., & Reuter, D. A. (2011). Respiratory systolic variation test in acutely impaired cardiac function for predicting volume responsiveness in pigs. *Br J Anaesth*, 106(5), 659–664. <https://doi.org/10.1093/bja/aer064>

Fegler, G. (1954). Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 39(3), 153–164.

Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Bayerlein, J., & Goetz, A. E. (2005). Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth*, 17(4), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2004.06.013>

Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Moerstedt, K., Goedje, O., & Goetz, A. E. (2002). Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth*, 14(4), 296–301.

Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitz. Physik. Med. Ges*, 2, 16.

Fischer, M. O., Mahjoub, Y., Boisselier, C., Tavernier, B., Dupont, H., Leone, M., . . . Fellahi, J. L. (2015). Arterial pulse pressure variation suitability in critical care: A French national survey. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 34(1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2014.08.001>

Freitas, F. G., Bafi, A. T., Nascente, A. P., Assuncao, M., Mazza, B., Azevedo, L. C., & Machado, F. R. (2013). Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth*, 110(3), 402–408. <https://doi.org/10.1093/bja/aes398>

Ganz, W., & Swan, H. J. (1972). Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*, 29(2), 241–246.

Goepfert, M. S., Richter, H. P., Zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roehrer, K., . . . Reuter, D. A. (2013). Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 119(4), 824–836. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829bd770>

Guerin, L., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2013). Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 27(2), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.06.002>

Hadian, M., Severyn, D. A., & Pinsky, M. R. (2011). The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care*, 26(3), 328.e321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.08.018>

Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J., & Spurling, R. (1932). Studies on the circulation. *American Journal of Physiology—Legacy Content*, 99(3), 534–551.

- Haupt, M. T., Gilbert, E. M., & Carlson, R. W. (1985). Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis*, 131(6), 912–916. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.6.912>
- Heenen, S., De Backer, D., & Vincent, J. L. (2006). How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care*, 10(4), R102. <https://doi.org/10.1186/cc4970>
- Hofer, C. K., & Cannesson, M. (2011). Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 49(2), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2011.05.001>
- Hofer, C. K., Furrer, L., Matter-Ensner, S., Maloigne, M., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2005). Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth*, 94(6), 748–755. <https://doi.org/10.1093/bja/aei123>
- Hofer, C. K., Muller, S. M., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2005). Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*, 128(2), 848–854. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.848>
- Hofkens, P. J., Verrijcken, A., Merveille, K., Neiryck, S., Van Regenmortel, N., De Laet, I., . . . Malbrain, M. L. (2015). Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: results of a survey and state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 47(2), 89–116. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2014.0068>
- Huber, W., Kraski, T., Haller, B., Mair, S., Saugel, B., Beitz, A., . . . Malbrain, M. L. N. G. (2014). Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution. *J Crit Care*, 29(6), 1133.e1137–1133.e1114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.005>
- Huber, W., Mair, S., Gotz, S. Q., Tschirdewahn, J., Frank, J., Hollthaler, J., . . . Saugel, B. (2017). A systematic database-derived approach to improve indexation of transpulmonary thermodilution-derived global end-diastolic volume. *J Clin Monit Comput*, 31(1), 143–151. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9833-9>
- Huber, W., Mayr, U., Umgelter, A., Franzen, M., Reindl, W., Schmid, R. M., & Eckel, F. (2018). Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of fluid responsiveness: a prospective study in different groups of ICU patients. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 19(7), 515–524. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700243>
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337–359. <https://doi.org/DOI10.1007/s00390-008-0894-y>

Huber, W., Schmid, S., Mair, S., Lahmer, T., Maas, L., Tschirdewahn, J., . . . Eckel, F. (2020, unveröffentlicht). Feasibility of individually optimized hemodynamic therapy; A systematic database analysis of hemodynamic measurements in intensive care patients. *Der Anästhesist*, Submission ID: DEAN-D-20-00002 (eingereicht, bisher unveröffentlicht).

Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., . . . Schmid, R. M. (2008). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, 36(8), 2348–2354. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809928>

Jabot, J., Teboul, J. L., Richard, C., & Monnet, X. (2009). Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*, 35(1), 85–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1293-3>

Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J*, 11 Suppl 1, 26–32.

Jardin, F., Brun-Ney, D., Cazaux, P., Dubourg, O., Hardy, A., & Bourdarias, J.-P. (1989). Relation between transpulmonary pressure and right ventricular isovolumetric pressure change during respiratory support. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 16(4), 215–220. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810160402>

Jardin, F., Delorme, G., Hardy, A., Auvert, B., Beauchet, A., & Bourdarias, J. P. (1990). Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology*, 72(6), 966–970.

Kamps, U. (2018). *Normalverteilung*. Retrieved 10.05 from <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/normalverteilung-39769/version-263171>

Klinke, R., Pape, H. C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (Eds.). (2010). *Physiologie* (6th ed.). Thieme. <https://books.google.de/books?id=Ew9vAPFduSMC>.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818–829.

Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F., & Hall, J. B. (2000). Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 342(20), 1471–1477. <https://doi.org/10.1056/nejm200005183422002>

Kubitz, J. C., Annecke, T., Kemming, G. I., Forkl, S., Kronas, N., Goetz, A. E., & Reuter, D. A. (2006). The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30(1), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.04.008>

- Kubitz, J. C., Forkl, S., Annecke, T., Kronas, N., Goetz, A. E., & Reuter, D. A. (2008). Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med*, 34(8), 1520–1524. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1114-8>
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., . . . Parrillo, J. E. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32(3), 691–699.
- Lakhal, K., Ehrmann, S., Benzekri-Lefevre, D., Runge, I., Legras, A., Dequin, P. F., . . . Boulain, T. (2011). Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 15(2), R85. <https://doi.org/10.1186/cc10083>
- Lansdorp, B., Lemson, J., van Putten, M. J., de Keijzer, A., van der Hoeven, J. G., & Pickkers, P. (2012). Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth*, 108(3), 395–401. <https://doi.org/10.1093/bja/aer411>
- Lemson, J., Eijk, R. J. R., & van der Hoeven, J. G. (2006). The “cross-talk phenomenon” in transpulmonary thermodilution is flow dependent [journal article]. *Intensive Care Med*, 32(7), 1092–1092. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0162-1>
- Levett, J. M., & Replogle, R. L. (1979). Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. *J Surg Res*, 27(6), 392–404.
- Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J., & Pfeiffer, U. J. (1992). Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 18(3), 142–147.
- Lopes, M. R., Oliveira, M. A., Pereira, V. O., Lemos, I. P., Auler, J. O., Jr., & Michard, F. (2007). Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*, 11(5), R100. <https://doi.org/10.1186/cc6117>
- Maguire, S., Rinehart, J., Vakharia, S., & Cannesson, M. (2011). Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg*, 112(1), 94–96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318200366b>
- Mahjoub, Y., Lejeune, V., Muller, L., Perbet, S., Zieleskiewicz, L., Bart, F., . . . Dupont, H. (2014). Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth*, 112(4), 681–685. <https://doi.org/10.1093/bja/aet442>
- Mahjoub, Y., Touzeau, J., Airapetian, N., Lorne, E., Hijazi, M., Zogheib, E., . . . Dupont, H. (2010). The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with

intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med*, 38(9), 1824–1829. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eb3c21>

Mair, S., Tschirdewahn, J., Gotz, S., Frank, J., Phillip, V., Henschel, B., . . . Huber, W. (2017). Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study. *J Clin Monit Comput*, 31(6), 1177–1187. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9951-4>

Malbrain, M. L., De Potter, T. J., Dits, H., & Reuter, D. A. (2010). Global and right ventricular end-diastolic volumes correlate better with preload after correction for ejection fraction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(5), 622–631. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02202.x>

MAQUET. (2017a). *Indikationen des hämodynamischen Monitorings*. Maquet Holding B.V. & Co. KG. Retrieved 25.04.2017 from <https://www.maquet.com/de/produkte/picco-technologie>

MAQUET. (2017b). *PiCCO2 Monitor*. MAQUET Holding B.V. & Co. KG. Retrieved 25.04.2017 from <https://www.maquet.com/int/products/picco2-monitor/>

Marik, P. E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134(1), 172–178. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2331>

Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 37(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>

Marino, P. L. (Ed.). (2008). *Das ICU-Buch: Praktische Intensivmedizin* (4th ed.). Elsevier

Marx, G., Cope, T., McCrossan, L., Swaraj, S., Cowan, C., Mostafa, S. M., . . . Leuwer, M. (2004). Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*, 21(2), 132–138.

Mattar, J. A. (1989). A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula. *Crit Care Med*, 17(8), 846–847.

Michard, F. (2004). Looking at transpulmonary thermodilution curves: the cross-talk phenomenon. *Chest*, 126(2), 656–657. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.656-a>

Michard, F. (2005). Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*, 103(2), 419–428; quiz 449–415.

Michard, F. (2011). Stroke volume variation: from applied physiology to improved outcomes. *Crit Care Med*, 39(2), 402–403. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318205c0a6>

Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2003). Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 124(5), 1900–1908.

Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., . . . Teboul, J. L. (2000). Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(1), 134–138. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9903035>

Michard, F., Chemla, D., & Teboul, J. L. (2015). Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care*, 19, 144. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0869-x>

Michard, F., & Reuter, D. A. (2003). Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med*, 29(8), 1396; author reply 1397. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1846-4>

Michard, F., & Teboul, J. L. (2000). Using heart–lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*, 4(5), 282–289. <https://doi.org/10.1186/cc710>

Michard, F., & Teboul, J. L. (2002). Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 121(6), 2000–2008.

Michard, F., Teboul, J. L., & Richard, C. (2003). Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter? *Intensive Care Med*, 29(9), 1613. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1886-9>

Monnet, X., Bleibtreu, A., Ferre, A., Dres, M., Gharbi, R., Richard, C., & Teboul, J. L. (2012). Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*, 40(1), 152–157. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822f08d7>

Monnet, X., Julien, F., Ait-Hamou, N., Lequoy, M., Gosset, C., Jozwiak, M., . . . Teboul, J. L. (2013). Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial–venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*, 41(6), 1412–1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318275cece>

Monnet, X., Marik, P., & Teboul, J. L. (2016). Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 42(12), 1935–1947. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4134-1>

Monnet, X., Osman, D., Ridet, C., Lamia, B., Richard, C., & Teboul, J. L. (2009). Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 37(3), 951–956. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181968fe1>

- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*, 34(5), 1402–1407. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000215453.11735.06>
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2008). Passive leg raising. *Intensive Care Med*, 34(4), 659–663. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-0994-y>
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2013). Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care*, 17(2), 217. <https://doi.org/10.1186/cc12526>
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2015). Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*, 19, 18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
- Morgan, B. C., Martin, W. E., Hornbein, T. F., Crawford, E. W., & Guntheroth, W. G. (1966). Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology*, 27(5), 584–590.
- Muller, L., Louart, G., Bousquet, P. J., Candela, D., Zoric, L., de La Coussaye, J. E., . . . Lefrant, J. Y. (2010). The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med*, 36(3), 496–503. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1686-y>
- Muller, L., Toumi, M., Bousquet, P. J., Riu-Poulenc, B., Louart, G., Candela, D., . . . Lefrant, J. Y. (2011). An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*, 115(3), 541–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318229a500>
- Myatra, S. N., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2017). Use of tidal volume challenge to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care*, 21(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1637-x>
- Myatra, S. N., Prabu, N. R., Divatia, J. V., Monnet, X., Kulkarni, A. P., & Teboul, J. L. (2017). The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*, 45(3), 415–421. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002183>
- Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., & McKeever, W. P. (1951). The Dye Dilution Method for Describing the Central Circulation. *An Analysis of Factors Shaping the Time-Concentration Curves*, 4(5), 735–746. <https://doi.org/10.1161/01.cir.4.5.735>
- Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*, 35(1), 64–68. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000249851.94101.4f>

Parquin, F., Marchal, M., Mehiri, S., Herve, P., & Lescot, B. (1996). Post-pneumonectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*, 10(11), 929–932; discussion 933.

Perel, A., Minkovich, L., Preisman, S., Abiad, M., Segal, E., & Coriat, P. (2005). Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesth Analg*, 100(4), 942–945. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000146939.66172.ae>

Perz, S., Uhlig, T., Kohl, M., Bredle, D. L., Reinhart, K., Bauer, M., & Kortgen, A. (2011). Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*, 37(1), 52–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1980-8>

Pinsky, M. R. (2002). Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med*, 28(4), 386–388. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1229-2>

Polanczyk, C. A., Rohde, L. E., Goldman, L., Cook, E. F., Thomas, E. J., Marcantonio, E. R., . . . Lee, T. H. (2001). Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *Jama*, 286(3), 309–314.

Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95(6), 746–755. <https://doi.org/10.1093/bja/aei262>

PULSION Medical Systems SE. (2017a). *Pulsdruckkurve der Pulskonturanalyse*. Retrieved 22.05.2017 from <http://www.pulsion.com/deutsch/akademie/hintergrundwissen-haemodynamik/thermodilution-und-pulskonturanalyse/pulskonturanalyse/>

PULSION Medical Systems SE. (2017b). *Volumenreagibilität: Schlagvolumen-Variation und Pulsdruck-Variation*. Retrieved 25.04.2017 from <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/svv-ppv/>

PULSION Medical Systems SE. (2017c). *Vorlast – Globaler Enddiastolischer Volumenindex (GEDI)*. Retrieved 27.07.2017 from <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/gedi/>

Putensen, C., Zech, S., Wrigge, H., Zinserling, J., Stuber, F., Von Spiegel, T., & Mutz, N. (2001). Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(1), 43–49. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2001078>

Rehm, M., Hulde, N., Kammerer, T., Meidert, A. S., & Hofmann-Kiefer, K. (2017). [State of the art in fluid and volume therapy : A user-friendly staged concept]. *Anaesthetist*, 66(3), 153–167. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0272-x> (Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie : Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept.)

- Reinhart, K., Rudolph, T., Bredle, D. L., Hannemann, L., & Cain, S. M. (1989). Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*, 95(6), 1216–1221.
- Renner, J., Cavus, E., Meybohm, P., Tonner, P., Steinfath, M., Scholz, J., . . . Bein, B. (2007). Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading: impact of different tidal volumes. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51(5), 538–544. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01282.x>
- Reuter, D. A., Bayerlein, J., Goepfert, M. S., Weis, F. C., Kilger, E., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2003). Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 29(3), 476–480. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1649-7>
- Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2002). Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28(4), 392–398. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1211-z>
- Reuter, D. A., Goepfert, M. S., Goresch, T., Schmoeckel, M., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2005). Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth*, 94(3), 318–323. <https://doi.org/10.1093/bja/aei043>
- Reuter, D. A., & Goetz, A. E. (2005). Measurement of cardiac output. *Anaesthetist*, 54(11), 1135–1151; quiz 1152–1133. <https://doi.org/10.1007/s00101-005-0924-0> (Messung des Herzzeitvolumens.)
- Reuter, D. A., Goresch, T., Goepfert, M. S., Wildhirt, S. M., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2004). Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 92(6), 808–813. <https://doi.org/10.1093/bja/aei151>
- Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., & Eltzschig, H. K. (2010). Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*, 110(3), 799–811. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a>
- Reuter, D. A., Kirchner, A., Felbinger, T. W., Weis, F. C., Kilger, E., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2003). Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 31(5), 1399–1404. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000059442.37548.e1>
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., . . . Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345(19), 1368–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Sagawa, K., Lie, R. K., & Schaefer, J. (1990). Translation of Otto Franks paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift fur Biologie* 37: 483–526 (1899). *J Mol Cell Cardiol*, 22(3), 253–254.

Sakka, S., Rühl, C., Pfeiffer, U., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26(2), 180–187.

Sakka, S. G., Bredle, D. L., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*, 14(2), 78–83.

Sakka, S. G., & Meier-Hellmann, A. (2001). Extremely high values of intrathoracic blood volume in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 27(10), 1677–1678. <https://doi.org/10.1007/s001340101071>

Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients [journal article]. *Intensive Care Med*, 25(8), 843–846. <https://doi.org/10.1007/s001340050962>

Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*, 26(5), 347–353. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9378-5>

Saugel, B., Mair, S., Gotz, S. Q., Tschirdewahn, J., Frank, J., Hollthaler, J., . . . Huber, W. (2015). Indexation of cardiac output to biometric parameters in critically ill patients: A systematic analysis of a transpulmonary thermodilution-derived database. *J Crit Care*, 30(5), 957–962. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.011>

Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2010). Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care*, 14(3), R95. <https://doi.org/10.1186/cc9030>

Schädler, D., & Becher, T. (2016). Perioperative Beatmung – natürlich lungenprotektiv! *Anaesthesist*, 65(8), 571–572. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0203-2>

Schmidt, S., Westhoff, T. H., Hofmann, C., Schaefer, J. H., Zidek, W., Compton, F., & van der Giet, M. (2007). Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Crit Care Med*, 35(3), 783–786. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000256720.11360.fb>

Schwamberger, C. A. (2020). *Kontextsensitive Indizierung von Schlagvolumenvariation, Pulsdruckvariation und dynamischer arterieller Elastance: Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank zur transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse mittels PiCCO-System* [Dissertation, <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20200128-1506367-1-3>

Silva, S., Jozwiak, M., Teboul, J. L., Persichini, R., Richard, C., & Monnet, X. (2013). End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure

during acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 41(7), 1692–1701. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a2323>

Stewart, G. N. (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22(3), 159–183.

Tavernier, B., Makhotine, O., Lebuffe, G., Dupont, J., & Scherpereel, P. (1998). Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*, 89. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00007>

Teboul, J. L., Hamzaoui, O., & Monnet, X. (2011). SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: lets just understand the basic physiology. *Crit Care*, 15(6), 1005. <https://doi.org/10.1186/cc10491>

Teboul, J. L., Pinsky, M. R., Mercat, A., Anguel, N., Bernardin, G., Achard, J. M., . . . Richard, C. (2000). Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. In *Crit Care Med*.

Thiele, R. H., Bartels, K., & Gan, T. J. (2015). Inter-device differences in monitoring for goal-directed fluid therapy. *Can J Anaesth*, 62(2), 169–181. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0265-z>

Trepte, C. J., Eichhorn, V., Haas, S. A., Stahl, K., Schmid, F., Nitzschke, R., . . . Reuter, D. A. (2013). Comparison of an automated respiratory systolic variation test with dynamic preload indicators to predict fluid responsiveness after major surgery. *Br J Anaesth*, 111(5), 736–742. <https://doi.org/10.1093/bja/aet204>

Trepte, C. J. C., Haas, S. A., & Reuter, D. A. (2012). Steuerung der Volumentherapie – Was wird die Rivers-Kriterien ersetzen? In A. Markewitz, E. Muhl, C. Putensen, M. Quintel, & G. W. Sybrecht (Eds.), *DIVI Jahrbuch 2012/2013: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin* (pp. 61–67). MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Company KG. <https://books.google.de/books?id=HiSzBgAAQBAJ>

v. Spiegel, T., & Hoeft, A. (1998). Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*, 47(3), 220–228.

v. Spiegel, T., Wietasch, G., Bursch, J., & Hoeft, A. (1996). Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthesist*, 45(11), 1045–1050. (HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. Eine Alternative zum Pulmonalkatheter?)

Velissaris, D., Pierrakos, C., Scolletta, S., De Backer, D., & Vincent, J. L. (2011). High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care*, 15(4), R177. <https://doi.org/10.1186/cc10326>

Vincent, J.-L., M.D., Ph.D. (2011). “Lets Give Some Fluid and See What Happens”versus □□□ “Mini-fluid Challenge”. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 115(3), 455–456. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318229a521>

Vincent, J. L., & De Backer, D. (2004). Oxygen transport–the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med*, 30(11), 1990–1996. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2384-4>

Vincent, J. L., & Weil, M. H. (2006). Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*, 34(5), 1333–1337. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000214677.76535.a5>

von Hintzenstern, U., & Sakka, S. G. (2013). *Praxisbuch Invasives Hämodynamisches Monitoring* (2nd ed.). Elsevier.

Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Hayden, D., deBoisblanc, B., . . . Harabin, A. L. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 354(24), 2564–2575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062200>

Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., & Rodig, G. (2001). Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15(5), 584–588.

Wolf, S., Riess, A., Landscheidt, J. F., Lumenta, C. B., Friederich, P., & Schurer, L. (2009). Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Crit Care*, 13(6), R202. <https://doi.org/10.1186/cc8209>

V. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die interessante Themenstellung und seine konstante und humorvolle Betreuung.

Ich danke seinem unerschrockenen Nachfolger PD Dr. med. Tobias Lahmer, für seine Gelassenheit und Flexibilität bei der Übernahme meines unvollendeten Opus.

Und ganz besonders danke ich meiner lieben Familie, die mir mit viel Geduld und kulinarischer Unterstützung, einem offenen Ohr und verschiedensten Ratschlägen den Rücken stärkt, sowie meiner Mutter, die mit kritischem Verstand und scharfem Blick den roten Faden findet, wenn er mir abhandenkommt.