

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

(Chefarzt: apl. Prof. Dr. P. Friederich)

## **Über den Einfluss des Patientenalters, Beatmung und Sedierung auf das global end-diastolischen Volumen nach elektiver Craniotomie**

**Alexander Rieß**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. P. Friederich

2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 05.03.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

**Über den Einfluss des Patientenalters,  
Beatmung und Sedierung auf das global  
end-diastolischen Volumen nach elektiver  
Craniotomie**

*für Maria*

# INHALT

<b>INHALT</b> .....	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1. Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch.....	14
1.2. Klinische Bedeutung am Beispiel des septischen Schockes.....	15
1.3. Die Determinanten der Herzfunktion .....	15
1.3.1 Vorlast.....	16
1.3.2 Einteilung der Parameter zur Bestimmung der kardialen Vorlast .....	16
1.3.2.1 Dynamische Vorlastparameter.....	16
1.3.2.2 Statische Vorlastparameter .....	16
1.3.2.3 Kardiale Füllungsdrücke.....	17
1.3.2.4 Volumetrische Parameter.....	18
1.4. Fragestellung.....	19
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1. Patientenkollektiv und Messablauf.....	20
2.1.1 Ethikkommission .....	20
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.1.3 Studienablauf.....	21
2.2. Messverfahren.....	22
2.2.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens .....	22
2.2.2 Das Stewart-Hamilton-Verfahren.....	23
2.2.3 Messung der zentralen Blutvolumina .....	26
2.2.4 Indizierung.....	29
2.2.5 Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) .....	30
2.3. Statistik .....	30
2.3.1 Fallzahlplanung.....	30
2.3.2 Datenpräsentation und eingesetzte Testverfahren .....	31
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
3.1. Rekrutierung .....	32
3.2. Definition der analysierten Subgruppe .....	32

3.3. Ergebnispräsentation.....	34
3.3.1 Demographische Daten.....	34
3.3.2 Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation.....	35
3.3.3 Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung der Patienten auf die Normalstation.....	39
3.3.4 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten nach Aufnahme auf die Intensivstation.....	43
3.3.5 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung von der Intensivstation.....	46
3.3.6 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten nach Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation.....	49
3.3.6.1 Alle Patienten.....	49
3.3.6.2 Jüngere Patienten ( $\leq 60$ Jahre).....	52
3.3.6.3 Ältere Patienten ( $> 60$ Jahre).....	55
3.3.7 Interaktion von Pharmakotherapie und GEDV/GEDVI.....	58
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1. Auswahl der Patientengruppe .....	59
4.2. Einfluss von Morbidität, Komorbidität und Pharmakotherapie.....	60
4.3. Einfluss des Patientenalters auf das GEDV .....	61
4.3.1 Grundlage der Altersabhängigkeit des GEDV .....	61
4.3.2 Altersabhängige Veränderungen des Herzens .....	62
4.3.3 Altersabhängige Veränderungen der Aorta .....	62
4.3.4 Bedeutung des Injektionsortes, des Messortes und der Länge des arteriellen Katheters für das GEDV .....	64
4.4. Veränderungen der Messgrößen während des Intensivaufenthaltes.....	65
4.4.1 Veränderung von der gemessenen Primärvariablen .....	65
4.4.1.1 Einfluss der Beatmung.....	66
4.4.2 Veränderung von HZV, HI, MTt und DSt.....	67
4.4.2.1 Herzzeitvolumen (-index).....	67
4.4.2.2 Transitzeiten.....	69
4.5. Bedeutung der statischen volumetrischen Vorlastparameter im Kontext moderner intensivmedizinischer Behandlungskonzepte.....	73
4.6. Limitationen.....	73

4.7. Fazit .....	75
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>77</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>85</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Indikator-dilutionskurve am Beispiel der Thermodilution. ....	24
Abbildung 2: Die durchströmten Kompartimente bei transkardiopulmonaler Thermodilution. ....	27
Abbildung 3: Berechnung der verschiedenen volumetrischen Parameter. ....	29
Abbildung 4: Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. ....	37
Abbildung 5: Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. ....	38
Abbildung 6: Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. ....	41
Abbildung 7: Explorative Darstellung hämodynamischer Daten vor Verlegung auf die Normalstation. ....	42
Abbildung 8: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. ....	44
Abbildung 9: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamische Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. ....	45
Abbildung 10: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. ....	47
Abbildung 11: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. ....	48
Abbildung 12: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation...	50
Abbildung 13: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation...	51
Abbildung 14: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten (≤60 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. ....	53

Abbildung 15: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten ( $\leq 60$ Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. ....	54
Abbildung 16: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten ( $>60$ Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. ....	56
Abbildung 17: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten ( $> 70$ Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. ....	57

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Thermodilutions-HZV Messung .....	26
Tabelle 2: Gründe gegen den Einschluss von Patienten mit intrakraniellen Eingriffen während des Rekrutierungszeitraums. ....	32
Tabelle 3: Demographische Daten. Altersabhängige Darstellung. <sup>W</sup> =Wilcoxon-Test .....	34
Tabelle 4: Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Kruskal-Wallis-Test. ....	36
Tabelle 5: Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. Kruskal-Wallis-Test .....	40
Tabelle 6: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten der Patienten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	43
Tabelle 7: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten der Patienten vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	46
Tabelle 8: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	49
Tabelle 9: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten (≤60 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	52
Tabelle 10: Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten (>60 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	55
Tabelle 11: GEDV abhängig von der Pharmakotherapie mit ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern und Statinen innerhalb der Gruppe der älteren Patienten (> 60 Jahre). <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	58
Tabelle 12: Hämodynamische Daten der Patienten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	63
Tabelle 13: Hämodynamischer Daten der Patienten vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test .....	63

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf die Transitzeiten. Querverweise auf die Seiten in diesem Manuskript.....	72
--	----

## ABKÜRZUNGEN

A.	Arteria
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CI	Cardiac Index (=HI)
CO	Cardiac Output (=HZV)
COLD	Cardiac Output and Liver Diagnostics
CT	Computertomographie
CVP	Central venous pressure (=ZVD)
DO <sub>2</sub>	Globales Sauerstoffangebot
dP/dt <sub>max</sub>	maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
DSt	Downslope time
EKG	Elektrokardiogramm
ELV	Ein-Lungen Ventilation
FiO <sub>2</sub>	Fraktion des Sauerstoffs im Inspirationsgas
GCP	Good Clinical Practice
GDT	Goal Directed Therapy
GEDV	Global end-diastolisches Volumen
GEDVI	Global end-diastolischer Volumenindex
Hb	Hämoglobinkonzentration
HI	Herzindex (=CI)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPV	Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
HR	Heart rate, Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen (=CO)

ICG	Indocyaningrün
IQR	Interquartilenabstand
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
LVEDP	Linksventrikulärer end-diastolischer Druck
LVEDV	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MTt	Mean transit time
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PBW	Predicted Body Weight
PCV	Pressure cycled ventilation
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	Positiv end expiratoriy pressure
PiCCO	Pulse (i) Contour Cardiac Output
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTV	pulmonales Thermovolumen
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
V.	Vena
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

*„Für die Entwicklung der Lehre vom Kreislauf war es gewiß ein Verhängnis, daß das Stromvolumen verhältnismäßig so umständlich, der Blutdruck aber gar so leicht bestimmbar ist: deshalb gewann das Blutdruckmanometer einen geradezu faszinierenden Einfluß, obwohl die meisten Organe gar nicht Druck, sondern Stromvolumen brauchen.“*

**Adolf Jarisch**

„Kreislauffragen“

Deutsche medizinische Wochenschrift, 1928; 54(28): 1171-1173

*“Ich sah mich so veranlasst, in erster Linie den Einfluss der Füllung, oder was dasselbe ist, den Einfluss der Anfangsspannung auf den Verlauf der Curven zu studieren. Mit der Füllung verändert sich die Anfangsspannung nach den Gesetzen der Dehnungscurve des ruhenden Herzmuskels.”*

**Otto Frank**

“Zur Dynamik des Herzmuskels”

Zeitschrift für Biologie, 1895; 32;M 370-437

*“Within physiological limits the larger the volume of the heart, the greater are the energy of its contraction and the amount of chemical change at each contraction.”*

**Ernest Henry Starling**

“The Linacre Lecture on the Law of the Heart”

Starling on the Heart, 1965, Dawsons of Pall Mall, London

Die technischen Möglichkeiten zur intensivmedizinischen Überwachung des Patienten haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert. Durch technischen Fortschritt stehen nun eine Vielzahl an diagnostischen Verfahren zur Erhebung von Parametern am Patientenbett sowohl intermittierend als auch hochauflösend kontinuierlich zur Verfügung. Neben den Basisparametern Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und nicht-invasivem Blutdruck kann der arterielle Blutdruck mittlerweile sowohl nicht-invasiv als auch invasiv kontinuierlich bestimmt werden. Dem Bedauern von Jarisch folgend [JARISCH 1928] standen sowohl das Herzzeitvolumen und die Determinanten der Herzfunktion als auch die Methoden zur Messung derselben im Fokus von Wissenschaftlern und Ingenieuren. Neben sehr invasiven Technologien sind daher auch Messaufbauten mit einem deutlich geringerem Grad an Invasivität entwickelt worden und heute im Einsatz.

### **1.1. Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch**

Als globales Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) wird die Menge an Sauerstoff bezeichnet, welche pro Zeiteinheit dem Organismus zur Verwertung angeboten wird. Es ist abhängig vom Herzzeitvolumen (HZV, CO, Cardiac Output), dem Hämoglobingehalt des arteriellen Blutes (Hb), der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $S_aO_2$ ) sowie dem Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut ( $p_aO_2$ ). Es wird berechnet als:

$$DO_2 = CO \times [(Hb \times 1,39 \times S_aO_2) + p_aO_2 \times 0,0031].$$

Das Herzzeitvolumen hat im Kontext der systemischen Oxygenierung eine herausragende Bedeutung und ist daher Ziel therapeutischer Bemühungen zur Beeinflussung des Sauerstoffangebots. Im Gegensatz zur Hämoglobinkonzentration, der arteriellen Sauerstoffsättigung und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck können durch Interventionen vergleichsweise große Veränderungen des Herzzeitvolumens und damit des globalen Sauerstoffangebots erzielt werden. Physiologischerweise liegt das Sauerstoffangebot deutlich höher als der Sauerstoffbedarf des Organismus. Aus diesem Grund kann durch vasomotorische Reaktionen das regionale Sauerstoffangebot durch Vasodilatation gesteigert werden ohne dass das globale Sauerstoffangebot erhöht wird. [VINCENT 1990] Steigt der globale Sauerstoffbedarf akut an wird aus dem arteriellen Blut mehr Sauerstoff extrahiert und die Sauerstoffsättigung im gemischt venösen Blut sinkt. Die kompensatorische physiologische Reaktion auf den gesteigerten Sauerstoffbedarf ist die Erhöhung des Sauerstoffangebots durch Erhöhung der Herzfrequenz und damit des Herzzeitvolumens. Die Sauerstoffsättigung im gemischt venösen Blut steigt an. Zur Bestimmung der  $S_vO_2$  muss Blut aus dem

pulmonalarteriellen Stromgebiet durch Katheterisierung des rechten Herzens gewonnen werden. Da allerdings die  $S_vO_2$  mit der  $S_{cv}O_2$  gut korreliert, [REINHART 1989] auch unter dynamischen Bedingungen, [DUECK 2005] wird in der klinischen Routine letztere bestimmt.

## **1.2. Klinische Bedeutung am Beispiel des septischen Schockes**

Störungen der Mikrozirkulation und Sauerstoffutilisation sind Teil der pathophysiologischen Spirale des inflammatorischen Syndroms im Rahmen der Sepsis und führen zu eingeschränkter Organfunktion. [SCHUMACKER 1987, VINCENT 2005] Die Überwachung des Gleichgewichts von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch ist daher essentieller Bestandteil in der Diagnostik und frühen zielgerichteten Therapie des septischen Krankheitsbildes. [RIVERS 2001] In den internationalen Leitlinien zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks sind eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ( $S_vO_2$ ) von über 65% bzw. eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_{cv}O_2$ ) von über 70% etablierte Therapieziele. [DELLINGER 2013] Sie dienen indirekt zur Überwachung der Mikrozirkulation und der Sauerstoffutilisation. Die Unterschreitung der Grenzwerte für  $S_vO_2$  bzw.  $S_{cv}O_2$  zeigt angebotsabhängigen Sauerstoffverbrauch, also ein für den Bedarf bzw. mikrovaskuläre Verteilung zu niedriges Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) an. [VINCENT 1990] Aus diesem Grund sind sowohl das Erkennen eines zu geringen sowie der Erhalt eines ausreichenden globalen Sauerstoffangebots ( $DO_2$ ) bedeutend in Therapiekonzepten für den septischen Schock.

## **1.3. Die Determinanten der Herzfunktion**

Aufgabe des menschlichen Herzens ist die zuverlässige Bereitstellung eines den aktuellen Bedürfnissen entsprechenden Herzzeitvolumens um ein ausreichendes Sauerstoffangebot für den Gesamtorganismus sicherzustellen. Aus diesem Grund sind die Determinanten der Herzfunktion, ihre Messbarkeit und Messung sowie deren Beeinflussung von sehr großer Bedeutung. Otto Frank (1865 – 1944) und Ernest Starling (1866 – 1927) beschrieben die Grundlagen für unser Verständnis der Herzfunktion. [FRANK 1895, STARLING 1965] Der nach den beiden Physiologen benannte „Frank-Starling-Mechanismus“ bezeichnet die Reaktion des Herzens auf akute Volumenbelastung. [ANTONI 2000] Er verbindet Vorlast, Nachlast und Kontraktilität zu einem physiologischen Mechanismus welcher zur Feinabstimmung der Schlagvolumina beider seriell geschalteter Ventrikel bedeutsam ist (funktionelle Synchronizität).

### **1.3.1 Vorlast**

Seit über 100 Jahren sind Volumina als Vorlastparameter beschrieben. [FRANK 1895, STARLING 1965] Otto Frank stellte fest, dass das Schlagvolumen des isolierten Herzens steigt, wenn das enddiastolische Volumen der Herzkammern erhöht wird. Seither ist Vorlast definiert als mechanische Vorbelastung des Herzens, d.h. Dehnungszustand bzw. Länge der Herzmuskelfasern des linken Ventrikels unmittelbar vor Beginn der Ventrikelkontraktion in der Systole. Zur einfacheren Darstellung folgende Illustration. Der linke Ventrikel ist ein dehnbarer Hohlmuskel. Eine sehr vereinfachte Darstellung ist eine Hohlkugel und deren Querschnitt. Eine Veränderung der Füllung des Hohlraums verändert seinen Radius und damit seinen Umfang. Im Myokard führt eine Umfangszunahme aufgrund der endlichen Anzahl an Muskelzellen zur Dehnung derselben. Die Dehnung der Kardiomyozyten optimiert die Überlappung von Aktin und Myosinfilamenten. [LEVICK 2003] Zudem erhöht die zunehmende Dehnung die Affinität des Troponins zu Kalzium. Daher ist die gesteigerte Kalziumsensitivität ebenso Ausdruck der erhöhten Vorlast. [LEVICK 2003]

### **1.3.2 Einteilung der Parameter zur Bestimmung der kardialen Vorlast**

#### **1.3.2.1 Dynamische Vorlastparameter**

Dynamischen Vorlastparametern liegen die Effekte der synergistischen Funktion von rechtem und linkem Ventrikel durch den Frank-Starling-Mechanismus und der Einfluss der Beatmung auf diese Synchronisierung zu Grunde. Sie ermöglichen es dem Behandler zu beurteilen ob durch Volumengabe das Herzzeitvolumen [BERKENSTADT 2001, PEREL 1998, PINSKY 2005] und damit das globale Sauerstoffangebot erhöht werden kann. Die Verwertung dynamischer Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast und Volumenregibilität unterliegt methodologisch begründet definierten Randbedingungen deren Einhalten grundlegende Therapieziele in der Intensivmedizin konterkariert. [MICHARD 2011]

#### **1.3.2.2 Statische Vorlastparameter**

Vor diesem Hintergrund gewinnen statische Parameter zur Beurteilung der Vorlast des Herzens an Bedeutung. Im Gegensatz zu dynamischen Parametern ordnen diese statischen Parameter der kardialen Vorlast einen spezifischen numerischen Wert zu. Die Bewertung dieses Messwerts muss jedoch im Kontext von anderen hämodynamischen Messgrößen wie dem Herzzeitvolumen erfolgen. Dies ist durch die inter- und intraindividuell hochvariable Frank-Starling-Beziehung begründet. Prinzipiell werden druckbasierte und volumetri-

sche statische Vorlastparameter unterschieden. Als druckbasierte statische Vorlastparameter werden der zentrale Venendruck (ZVD) für die Vorlast des rechten und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) für den des linken Ventrikels bezeichnet. Volumetrische Vorlastparameter sind die zentralen Blutvolumina global end-diastolisches Volumen (GEDV) und intrathorakales Blutvolumen (ITBV), deren Indexwerte sowie die intrakavitären Volumina des rechten und linken Ventrikels selbst.

### **1.3.2.3 Kardiale Füllungsdrücke**

Sarnoff beschrieb als erster den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) als Surrogatparameter der Vorlast in der Ventrikelfunktionskurve, [SARNOFF 1955] da das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) keiner kontinuierlichen Messung zugänglich war. [TYBERG 2000] Swan und Ganz führten die routinemäßige Rechtsherzkatheterisierung und pulmonalarterielle Katheterisierung (PAK) auf Intensivstationen [SWAN 1970] und den pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) als Surrogatparameter für den LVEDP ein. [SWAN 1983] Abhängig von der Ruhedehnungskurve des Herzens entstehen die jeweiligen intrakavitären Drücke. Durch das physikalische Prinzip der kommunizierenden Röhre werden in einer Kette von Entsprechungen die Volumina abgeleitet. In dieser Messanordnung kann durch Thermodilution auch das Herzzeitvolumen des rechten Ventrikels ermittelt werden. [FEGLER 1954, GANZ 1972] Eine systematische retrospektive Untersuchung an kritisch erkrankten Patienten stellte allerdings eine erhöhte Mortalität nach Rechtsherzkatheterisierung bei Intensivpatienten fest. [CONNORS 1996] Dies hat dazu geführt, dass der sog. Swan-Ganz-Katheter wesentlich kritischer bewertet wird und spezifischen Indikationen, in der Kardioanästhesie, bei pulmonaler Hypertonie oder Rechtsherzversagen, vorbehalten ist. [MARIK 2013a, VINCENT 2012] Zwar wird dem zentralvenösen Druck (ZVD, engl. CVP) in den internationalen Leitlinien zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks noch aufgrund der Verfügbarkeit eine gewisse Bedeutung zugesprochen, [DELLINGER 2013] es konnte jedoch wiederholt gezeigt werden, dass er weder für die Beurteilung von zirkulierendem Blutvolumen noch zur Untersuchung von Volumenreagibilität geeignet ist. [KUMAR 2004, LICHTWARCK-ASCHOFF 1996, LICHTWARCK-ASCHOFF 1992, MARIK 2008, MARIK 2013b, PINSKY 2005]

#### 1.3.2.4 Volumetrische Parameter

Volumetrische statische Vorlastparameter sind, wie eingangs erwähnt, seit fast 100 Jahren als hervorragende Vorlastparameter beschrieben. [FRANK 1895, STARLING 1965] Neben der technisch aufwendigen und anspruchsvollen transösophagealen Echokardiographie zur Vermessung der Ventrikel stellen die zentralen Blutvolumina GEDV und ITBV vergleichsweise einfach zu bestimmende Vorlastparameter dar. Die zur Bestimmung des Herzzeitvolumens eingesetzte Indikatorsubstanz kann auch dazu herangezogen werden um von ihr durchströmte Volumina vom Injektionsort bis zum Detektionsort zu bestimmen. Das ITBV beschreibt den gesamten Intravasalraum zwischen Injektionsort und Messort. Das global enddiastolische Volumen entspricht dem ITBV weniger dem pulmonalem Blutvolumen. GEDV und ITBV sind als klinisches Routineverfahren seit Einführung des COLD® Systems im Jahr 1991 (Firma Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) durch Farbstoffindikatorendilution, und heute durch Thermodilution im PiCCO®-System (Pulsion Medical Systems SE, München) und VolumeView®-System (Edwards Lifesciences, Unterschleißheim) bettseitig verfügbar. [BENDJELID 2010, HUBER 2008, LICHTWARCK-ASCHOFF 1992, SAKKA 2000]

Die beiden zentralen Blutvolumina GEDV und ITBV beinhalten unter anderem die Volumina der beiden Ventrikel des Herzens. Insofern ist zu erwarten, dass diese beiden Parameter die kardiale Vorlast abbilden und in der Tat sind die charakteristischen Eigenschaften einer hämodynamischen Messgröße welche die Vorlast abbildet für die zentralen Blutvolumina GEDV und ITBV wiederholt dargestellt worden. Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im ITBV zu gleichsinniger Veränderung von Herzindex (HI), Schlagvolumenindex (SVI) und systemischen Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) führen. [LICHTWARCK-ASCHOFF 1992] Ebenfalls konnten Buhre und Mitarbeiter zeigen, dass nach Aufsetzen in die halb-sitzende Position für einen neurochirurgischen Eingriff einem Abfall des ITBV ein Abfall des HI und SVI folgt. [BUHRE 2000] Bei septischen Patienten zeigten Michard und Mitarbeiter, dass sowohl Volumenbelastung als auch positiv inotrope bzw. chronotrope Medikamente zu einer Erhöhung des HI führen wobei nur die Volumengabe auch das GEDV erhöht. [MICHARD 2003] Schließlich konnten Hofer und Mitarbeiter zeigen, dass der global end-diastolische Volumenindex (GEDVI) mit bildmorphometrischen echokardiographischen Befunden positiv korreliert. [HOFER 2005] Diese Feststellungen unterstreichen die Eigenschaft von GEDV und ITBV als Vorlastparameter.

Im Gegensatz zu druckbasierten Parametern wurde für volumetrische Parameter wie ITBV oder GEDV bzw. deren Indexwerte mit Bezug auf die Körperoberfläche gezeigt, dass diese Parameter wie oben dargestellt nicht nur die kardiale Vorlast abbilden [BUHRE 2000, HOFER 2005, LICHTWARCK-ASCHOFF 1992, MICHARD 2003] sondern auch, dass durch Behandlungsprotokolle, welche sich auf volumetrische Vorlastparameter stützen, sekundäre Outcomeparameter verbessern können. Bei neurochirurgischen Patienten traten in der Interventionsgruppe weniger pulmonale Komplikationen auf als in der Kontrollgruppe [MUTOH 2009] und bei herzchirurgischen Patienten konnte der Katecholamin- und Vasopressorenbedarf signifikant gesenkt [GOEPFERT 2007] sowie die postoperative Komplikationsrate und die Verweildauer auf der Intensivstation reduziert werden. [GOEPFERT 2013]

#### **1.4. Fragestellung**

Durch klinische Beobachtung an neurochirurgischen Intensivpatienten im Klinikum Bogenhausen wurde im Lauf der Jahre festgestellt, dass eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten zwar einen klinisch adäquaten Volumenstatus aufweisen, deren volumetrische Vorlastparameter jedoch von den postulierten Normalbereichen für ITBVI bzw. GEDVI abweichen. In einer retrospektiven Analyse von 134 kritisch kranken Patienten wurde das Patientenalter als möglicher Einflussfaktor auf GEDV und ITBV sowie deren Indizes identifiziert. [WOLF 2007] In einer prospektiven Observationsstudie konnte diese Beobachtung bei wachen, spontanatmenden Patienten vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag nach einem intrakraniellen Eingriff bestätigt werden. [WOLF 2009] Diese Auswertung nimmt jedoch keinen Bezug auf Größen zur Beschreibung der Oxygenierung dieser Patienten. Dies ist von großem Interesse, da zur Untersuchung des Einflusses des Alters auf statische Vorlastparameter sichergestellt werden sollte, dass das gemessene Vorlastsurrogat beim jeweiligen Patienten ein Herzzeitvolumen hervorruft, welches ein ausreichendes Sauerstoffangebot, sprich angebotsunabhängigen Sauerstoffverbrauch und damit normale Sauerstoffutilisation ermöglicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es den Einfluss des Patientenalters auf volumetrische Vorlastparameter, namentlich das GEDV, bei Patienten mit normaler Sauerstoffextraktion unter kontrollierter Beatmung nach Aufnahme auf die Intensivstation und unter Spontanatmung vor Verlegung auf die Normalstation zu untersuchen. Ebenso sollen der Einfluss der Allgemeinanästhesie und Beatmung auf die gemessenen hämodynamischen Parameter beschrieben werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv und Messablauf**

#### **2.1.1 Ethikkommission**

Die dieser Dissertationsschrift zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen einer Observationsstudie an Patienten der Klinik für Neurochirurgie und der Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, erhoben. Die zuständige Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer, München, (Vorsitzender Prof. Dr. J. Hasford) erteilte die Zustimmung zur Durchführung der Studie (Ref: 07057).

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Am Vortag der Operation wurden die Patienten von einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums Bogenhausen über den Studieninhalt aufgeklärt und im Falle der Zustimmung eingeschlossen. Durch diesen Arzt erfolgte die Erfassung der Stammdaten des Patienten.

Einschlusskriterien gemäß Studienprotokoll waren

- geplante Operation an einem Hirntumor und damit die Notwendigkeit der perioperativen zentralvenösen und arteriellen Katheterisierung,
- Volljährigkeit und
- Zustimmung des Patienten zur Studie (informed consent).

Ausschlusskriterien waren:

- fehlendes Einverständnis des Patienten, an der Studie teilzunehmen,
- Herzinsuffizienz im Stadium IV nach New York Heart Association mit Ruhe-Angina
- Lungenerkrankungen mit dem Leitsymptom Ruhedyspnoe und der Notwendigkeit einer präoperativen Sauerstofftherapie,
- die Notwendigkeit einer Notfall-Operation und somit keine elektive Planung der Operation,
- eine Teilnahme an einer weiteren prospektiven Studie (entsprechend den GCP-Richtlinien),

- technische oder medizinische Gründe jeglicher Art, welche die perioperative Anlage eines arteriellen und eines zentralvenösen Katheters entweder nicht möglich oder nicht erforderlich machen,
- Durchführung der Operation in einem anderen als den beiden neurochirurgischen Operationssälen (Saal 02 und Saal 03) des Klinikums Bogenhausen und
- Nachbetreuung des Patienten nicht auf der neurochirurgischen Intensivstation 04, sondern auf einer der anderen Intensivstationen des Klinikums Bogenhausen.

Weitere internistische Vorerkrankungen außerhalb der schweren Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV oder sauerstoffpflichtige Lungenerkrankungen mit Ruhedyspnoe werden dokumentiert, stellen aufgrund der angestrebten Patientenbandbreite jedoch kein Ausschlusskriterium dar. Von Juni 2007 bis Juni 2008 wurden insgesamt 125 Patienten eingeschlossen.

### **2.1.3 Studienablauf**

Die Patienten durften bis 22:00 Uhr des Vortags feste Nahrung zu sich nehmen. Trinken klarer Flüssigkeiten war bis zwei Stunden präoperativ gestattet. Die Prämedikation erfolgte mit Midazolam 7,5 mg per os. Etwaige präoperativ bestehende Medikation nahmen die Patienten gemäß Anweisung durch den Neurochirurgen oder Anästhesiologen weiter ein. Nach Ankunft im Narkoseeinleitungsraum wurden die Patienten zur Überwachung an einen Monitor angeschlossen (EKG, periphere Sauerstoffsättigung, nicht-invasiver Blutdruck). Nach Anlage eines periphervenösen Zugangs erfolgte hierüber die Narkoseeinleitung durch Bolusgabe von Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss) und Propofol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.) Zur endotrachealen Intubation wurde eine vollständige neuromuskuläre Blockade durch das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Atracurium herbeigeführt. Während eines Eingriffs am Gehirn besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten konvulsiver epileptischer Anfälle. Da der Kopf in der sog. Mayfield-Klemme fixiert wird, wurde die neuromuskuläre Blockade aus Gründen der Patientensicherheit durch Bolusgabe von Atracurium für die Dauer des Eingriffs aufrecht erhalten. Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert (PCV, Pressure cycled ventilation) mit einer inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 40%. Atemfrequenz, Tidalvolumen und positiv endexpiratorischer Atemwegsdruck (positive end expiratory pressure, PEEP) wurden an den endtidalen bzw. arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck angepasst. Ziel war ein Tidalvolumen von 6 – 8 ml/kg entsprechend der Studie des ARDS Network. [BOWER 2000] Bei allen Patienten, welche sich einem intrakraniellen Eingriff unterziehen müssen, wird nach Einleiten der Allgemeinanästhesie ein zentraler

Venenkatheter (ZVK) und ein arterieller Katheter angelegt. Dies dient der perioperativen Überwachung, Durchführung der Allgemeinanästhesie sowie Katecholamin- bzw. Elektrolyttherapie. Der zentralvenöse Zugang erfolgt in der Regel rechtsjugulär in Seldingertechnik. An Stelle eines arteriellen Standardkatheters wurde ein 5F Thermodilutionskatheter (Teilenummer PVPK2015L20-46N PULSION Medical Systems SE, München) in die rechte A. femoralis in Seldingertechnik eingebracht. Hierüber erfolgte die kontinuierliche arterielle Druckmessung sowie die Detektion des Temperatursignals für die hämodynamischen Messungen. Passagere arterielle Hypotension wurde durch Bolusgaben von Akri-nor® (AWD.pharma, Radebeul), einem Kombinationspräparat aus Cafedrin und Theodrenalin behandelt. Auf Wunsch des Operateurs wurde 40 mg Dexamethason (Fortecortin®, Merck Serono GmbH, Darmstadt) oder Mannit intravenös verabreicht. Die Messdatenerhebung war zu definierten Zeitpunkten vorgesehen. Sie wurde durch mindestens dreimalige Thermodilution mit 20 ml auf 8° C gekühlter physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0.9%) durchgeführt. Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden Messungen bei Aufnahme auf die Intensivstation 04 und vor Verlegung des Patienten auf die Normalstation ausgewertet. Weitere Zusatzmessungen erfolgten bei Bedarf. Es handelte sich um eine Observationsstudie. Dementsprechend waren keine Interventionen durch das Protokoll vorgegeben. Die Therapieentscheidungen lagen immer beim betreuenden Anästhesiologen bzw. Neurochirurgen. Eine wie auch immer geartete Nachbetreuung war nicht erforderlich.

Zunächst wurden die Patienten ermittelt, welche am postoperativen Tag 1 auf die Normalstation verlegt werden konnten. Ausgehend von diesen verlegungsfähigen Patienten wurden nun jene Patienten ausgewählt, welche sowohl nach Aufnahme auf die Intensivstation als auch vor Verlegung auf die Normalstation eine  $S_{cv}O_2$  von über 70% aufwiesen.

## **2.2. Messverfahren**

### **2.2.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens**

Grundlage der diskontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens ist Massenerhalt. [REUTER 2005] So muss eine dem Blutfluss zugesetzte definierte Menge einer Indikatortsubstanz  $m_{inj}$  am Messort wieder vollständig erscheinen ( $m_{det}$ ). Ein unbekanntes Volumen  $V_d$  kann bestimmt werden, indem man eine definierte Menge eines Indikators ( $m_{inj}$ ) in das unbekannte Volumen einbringt, eine definierte Probe ( $V_{probe}$ ) entnimmt und in dieser die Konzentration des Indikators ( $c_s$ ) bzw. die Indikatorstoffmenge ( $m_{probe}$ ) bestimmt. [FICK 1870] Es gilt:

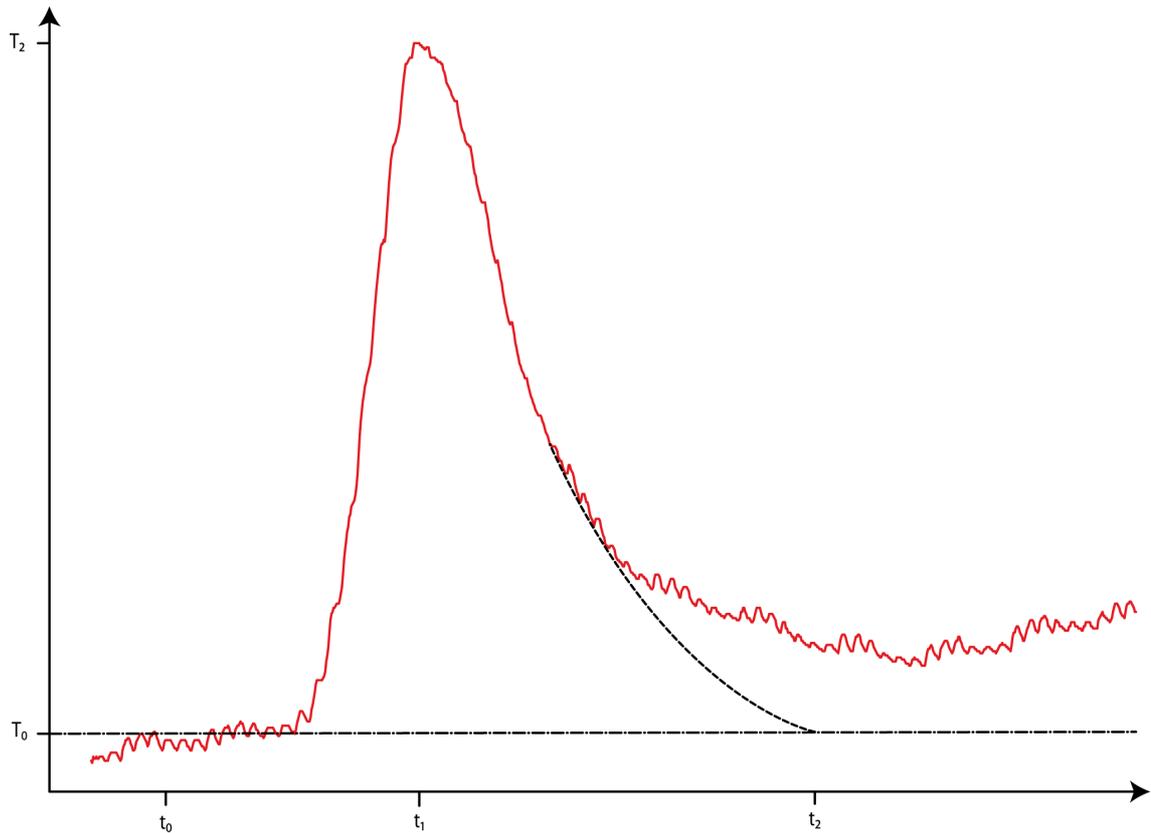
$$\frac{m_{inj}}{V_x} = \frac{m_{Probe}}{V_{Probe}}$$

### 2.2.2 Das Stewart-Hamilton-Verfahren

Die Grundlagen des Verfahrens zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sind die Untersuchungen von Stewart [STEWART 1897, STEWART 1921] und Hamilton. [HAMILTON 1932, KINSMAN 1929] Mit diesem Verfahren kann der Fluss zwischen zwei Punkten im Körper gemessen werden. Dem Blutfluss wird ein Indikator in definierter Konzentration zugesetzt und stromabwärts kontinuierlich registriert. Das Verhältnis von applizierter Indikatormenge  $m_0$  zum Produkt aus Indikatorkonzentration  $c$  und Durchgangszeit  $t$  am Detektor entspricht dem Fluss  $\dot{Q}$ . [VALENTINUZZI 1969]

$$\dot{Q} = \frac{m_0}{c \times t}$$

Da es zur Durchmischung von Indikator und Medium kommt und der Fluss nicht kontinuierlich ist, ergibt sich kein ideales Rechtecksignal sondern die charakteristische Indikator-dilutionskurve (vgl. Abbildung 1). [VALENTINUZZI 1969] Die abhängig von der Zeit den Messort passierende Indikatormenge wird dann durch die Indikatorflussdichte beschrieben. [REUTER 2005] Rezirkulationsphänomene des Indikators machen es unmöglich, das Ende der Messung anhand des gemessenen Signals festzulegen. Allerdings kann durch monoexponentielle Extrapolation (siehe 2.2.3) des absteigenden Schenkels der Indikator-dilutionskurve des ersten Durchgangs bis zur Ausgangskonzentration das Ende der Messung festgelegt werden, da der absteigende Schenkel der Indikator-dilutionskurve zunächst eine relativ konstante Steigung aufweist. So kann die Fläche unter der Indikator-dilutionskurve als bestimmtes Integral mit endlichen Grenzen berechnet werden. [HAMILTON 1932]



**Abbildung 1:** Indikatorerdilutionskurve am Beispiel der Thermodilution. Rohdaten des PiCCOplus® Monitors. Die rote Kurve entspricht der Bluttemperatur und ist der Konvention entsprechend invers aufgetragen (geringerer Wert oben). Im absteigenden Schenkel ist die monoexponentielle Extrapolation der Temperatur zum Ausgangswert ( $T_0$ ) aufgetragen.  $t_0$  = Injektionszeitpunkt,  $t_1$  = maximale Temperaturänderung,  $t_2$  = durch Extrapolation ermitteltes Ende der Messung.

Unabhängig davon ob der Indikatorbolus in den rechten oder linken Ventrikel eingebracht wird, ist die Fläche unter der Indikatorerdilutionskurve bei gleichem Fluss an einem beliebigen Messort stromabwärts immer gleich. [VALENTINUZZI 1969] Verlagert man den Messort von der A. pulmonalis in die A. femoralis, so entspricht die Messanordnung der transkardiopulmonalen Indikatorerdilution. Die Stewart-Hamilton-Gleichung, angepasst für pulmonale und transkardiopulmonale Thermodilution, lautet:

$$\dot{Q} = \frac{m_0}{\int_{t_i}^{t_{end}} (\Delta T_b(t)) dt}$$

$$m_0 = (T_b - T_i) \times (V_i - V_d) \times k, \text{ Indikatormenge}$$

$$\dot{Q} = \text{Herzzeitvolumen,}$$

$$T_b = \text{Bluttemperatur,}$$

$$T_i = \text{Injektattemperatur,}$$

$$V_i = \text{Injektionsvolumen,}$$

$$V_d = \text{Totraum im Katheter,}$$

$k$  = Kalibrationsfaktor zum Ausgleich von spezifischen Gewicht sowie Wärmekapazität von Blut und Injektat,

$\int_{t_i}^{t_{end}} (\Delta T_b(t)) dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve,

$t_{end}$  = Ende der Messung,

$t_i$  = Beginn der Messung (Injektion).

Reuter und Kollegen haben Fehlerquellen für das Messverfahren und Messvariabilität ausführlich strukturiert in einer Übersichtsarbeit beschrieben. [REUTER 2010] Dies sind Indikatorverluste vor, während und nach der Injektion durch Erwärmung des Injektats, das Residualvolumen des Katheters und Effusion des Indikators in das durchströmte Gewebe. [REUTER 2010] Indikatorverluste durch Erwärmung des Injektats treten heute durch die Messung der Temperatur am Injektionsport selbst praktisch nicht mehr auf. Allerdings muss das Residualvolumen des Katheters bei der Berechnung des HZV berücksichtigt werden, da sonst falsch hohe Ergebnisse ermittelt werden. Die Injektattemperatur an sich hat starken Einfluss auf die Zuverlässigkeit des Messergebnisses. Daher hat sich der Einsatz von eisgekühlter Kochsalzlösung als klinischer Standard etabliert. [REUTER 2010] Durch den Einsatz gekühlter Indikatorlösung wird eine deutlich höhere Signalamplitude erzielt. Vor allem bei transkardiopulmonaler Thermodilution ist dies von Bedeutung, da hier die Temperaturamplitude aufgrund des größeren Distributionsvolumens geringer ist als beim Rechtsherzkatheter. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz kann das Messergebnis zudem ebenso beeinflussen. Hier ist zu bemerken, dass in diesem Fall das HZV sowohl über- als auch unterschätzt werden kann. [REUTER 2010]

Der Einfluss der Atmung oder Beatmung auf das Schlagvolumen ist vor allem beim Rechtsherzkatheter bedeutend. Durch die längere Messdauer und die damit verbundene Aufzeichnung mehrerer Atemzüge bei der transkardiopulmonaler Thermodilution fällt dieser Einfluss weitgehend weg. [HOEFT 2008] Der Temperaturdrift bei der Aufzeichnung der Bluttemperatur tritt auf, falls während der Messung Infusionstherapie mit hoher Flussrate durchgeführt wird (z.B. bei Traumatpatienten) oder es akut zu Volumenverschiebung von der Peripherie in die zentralen Kreislaufabschnitte kommt (z.B. nach extrakorporaler Zirkulation). [HOEFT 2008, REUTER 2010]

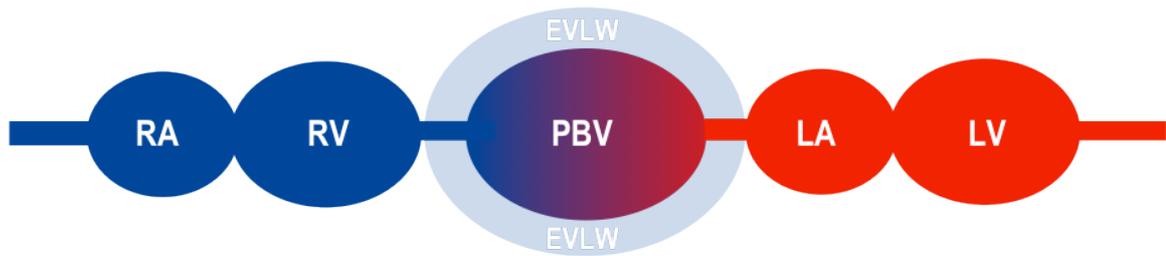
<b>Einflussfaktor</b>	<b>Ergebnis</b>
Indikatorverlust	falsch hoch
Erwärmung des Injektats	falsch hoch
Residualvolumen ZVK	falsch hoch
Trikuspidalklappeninsuffizienz	falsch hoch/falsch niedrig
Spontanatmung	falsch niedrig
Intrakardialer Shunt	falsch hoch
basaler Temperaturdrift	falsch hoch

**Tabelle 1:** Einflussfaktoren auf die Thermodilutions-HZV Messung

### 2.2.3 Messung der zentralen Blutvolumina

Die Injektion eines Indikators, wie sie zur Bestimmung des Herzzeitvolumens durchgeführt wird, erlaubt zudem die Bestimmung verschiedener Volumina im Stromgebiet. [HAMILTON 1932, NEWMAN 1951] Dies sind das Gesamtvolumen welches der Indikator durchströmt und das größte Volumen der sequentiell durchströmten Einzelkompartimente. [NEWMAN 1951]

Der Sachverhalt, dass der Indikator nicht „en block“ das durchströmte Volumen und damit den Messort passiert, sondern sich mit dem Medium mischt, wird als Indikator dispersion bezeichnet. [REUTER 2005] Dieses Phänomen verleiht der Indikator dilutionskurve ihre charakteristische Grundform mit schnellem Aufstrich und langsameren Abstrich. Die Bestimmung der mittleren Durchgangszeit (MTt) und der exponentiellen Abfallzeit (DSt) anhand der Indikator dilutionskurve gibt Aufschluss über die Größe der zentralen Blutvolumina. Die bei transkardiopulmonaler Thermodilution durchströmten Kompartimente im menschlichen Organismus sind in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Die durchströmten Kompartimente bei transkardiopulmonaler Thermodilution. Die Kompartimente im menschlichen Organismus welche durch transkardiopulmonale Thermodilution erfasst werden. RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel. Modifiziert nach „PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen)

Die mittlere Durchgangszeit (mean transit time, MTt) ist die Zeit nach welcher die Hälfte eines Indikators den Messort passiert hat. Die MTt wird über das Verhältnis von „Fläche unter der Indikatordilutionskurve zu jedem Zeitpunkt zu Fläche unter der Indikatordilutionskurve über den gesamten Messzeitraum“ berechnet. [HOEFT 2008, ZIERLER 1962] Das Produkt aus MTt und Fluss entspricht dem gesamten Verteilungsraum des Indikators. Die Dispersion des Indikators ermöglicht zudem die Bestimmung des größten der durchströmten Einzelkompartimente. Dies ist dadurch begründet, dass der Indikator im größten der Einzelvolumina die größte Verdünnung erfährt. Hierzu wird die sogenannte „Downslope time“ herangezogen. Die exponentielle Abfallzeit (Downslope Time, DSt) beschreibt den Abfall der Indikatordilutionskurve nach ihrem Maximum. Dieser folgt einer Eliminationskinetik erster Ordnung. Die DSt ist daher definiert als die Zeit die vergangen ist, bis die Indikatorkonzentrationsantwort auf 1/e der maximalen Indikatorkonzentration abgefallen ist.

Das gesamte vom Indikator durchströmte Volumen ist das intrathorakale Thermovolumen (ITTV). Das größte durchströmte Kompartiment ist das pulmonale Thermovolumen (PTV).

$$ITTV = HZV \times MTt$$

$$PTV = HZV \times DSt$$

Die Differenz aus ITTV und PTV entspricht dem global enddiastolischen Volumen.

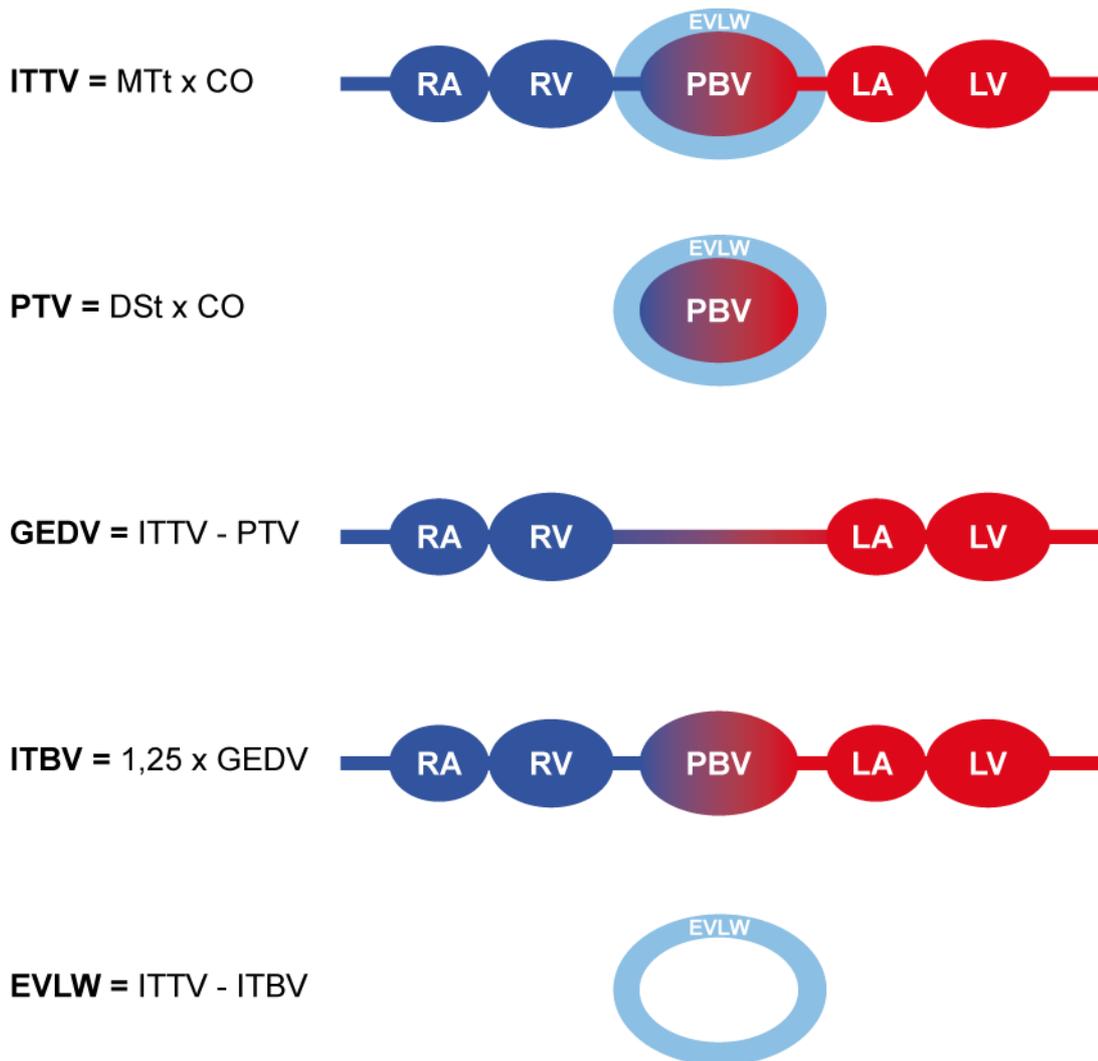
$$GEDV = ITTV - PTV$$

$$GEDV = HZV \times (MTt - DSt)$$

Das intrathorakale Blutvolumen ist mittels Thermodilution nicht direkt bestimmbar. Untersuchungen unter Einsatz eines Doppelindikatorverfahrens haben gezeigt, dass das pulmonale Blutvolumen etwa 25% des GEDV entspricht. [SAKKA 2012, SAKKA 2000] Somit gilt vereinfacht zur Berechnung des ITBV:

$$ITBV = 1,25 \times GEDV$$

Die Subvolumina der einzelnen Parameter, ihre Eingangsparameter und ihre Berechnung sind in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3:** Berechnung der verschiedenen volumetrischen Parameter.

Die Kompartimente im menschlichen Organismus welche durch transkardiopulmonale Thermodilution erfasst werden und abgeleitete Größen. RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel. ITTV = Intrathorakales Thermovolumen, PTV = Pulmonales Thermovolumen, GEDV = Global enddiastolisches Volumen, ITBV = Intrathorakales Blutvolumen, EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser. MTt = mean transit time, DSt = downslope time, CO = Cardiac output. Modifiziert nach „PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen)

#### 2.2.4 Indizierung

Da hämodynamische Parameter stark von patientenabhängigen Faktoren beeinflusst werden, sind allgemeingültige Normalwerte schwer zu bestimmen. Wichtige Einflussgrößen sind die Körpergröße, das Körpergewicht, das Geschlecht, das Alter und die aktuelle Stoffwechsellage des jeweiligen Patienten. Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit werden verschiedene hämodynamische Parameter daher indiziert. Als Bezugsgröße dienen beispielsweise das Gewicht oder die Körperoberfläche des Patienten.

Das Herzzeitvolumen und andere hämodynamische Parameter (GEDV und ITBV) werden auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen. Diese wird aus Normogrammen abgelesen bzw. vom Monitoringsystem über Formeln automatisch berechnet. [DU BOIS 1916]

### **2.2.5 Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ )**

Ganz allgemein bezeichnet „Kontraktilität“ die Qualität der Kontraktion, also der aktiven Verkürzung einer Muskelfaser. [OPIE 1995] Ein Maß für diese Kontraktionskraft des Herzmuskels ist die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit des aufsteigenden Schenkels der linksventrikulären Druckkurve. Dies entspricht der ersten Ableitung der Pulsdruckkurve nach der Zeit ( $dP/dt_{max}$ ). [LITTLE 1985] Üblicherweise kann dieser Parameter im Rahmen der Linkskardiographie im Herzkatheterlabor bestimmt werden. Hierzu wird der Katheter retrograd über die Aorta in den linken Ventrikel eingeführt und das Drucksignal abgeleitet. Die Druckanstiegssteilheit kann auch an einem anderen arteriellen Drucksignal ermittelt werden. Liegt kein Abflusshindernis aus dem linken Ventrikel vor, korreliert der systolische Aortendruck und seine Veränderungen ausreichend mit dem systolischen linksventrikulären Druck. [DE HERT 2006] Der PiCCOplus® Monitor erfasst das arterielle Drucksignal über einen Katheter in einer der großen Arterien, in der Regel die A. femoralis. Das Drucksignal wird mit einer Abtastrate von 250 Hz aufgezeichnet. Im Gerät erfolgt die Glättung des Signals auf 125 Hz. So kann der Unterschied zwischen zwei aufeinander folgenden Punkten auf der Druckkurve ermittelt und die Steigung der Druckkurve berechnet werden. Ein Mittelwert der Maxima der letzten zwölf Aufstriche der arteriellen Pulsdruckkurve wird vom Gerät als  $dP/dt_{max}$  aufgezeichnet beziehungsweise ausgegeben. [DE HERT 2006]

## **2.3. Statistik**

### **2.3.1 Fallzahlplanung**

Der Einfluss des Patientenalters auf GEDV und GEDVI wurde durch unsere Arbeitsgruppe untersucht. [WOLF 2009] Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf der Auswertung einer Subgruppe dieses Kollektivs. Eine belastbare Fallzahlplanung vor Durchführung der Studie war nicht möglich, da uns keine Daten zur transpulmonalen Thermodilution von kardiopulmonal stabilen Patienten vorlagen. Die retrospektive Analyse von Daten der neurochirurgischen Intensivstation war hierfür ungeeignet, da dieser Datensatz aus hämodynami-

schen Messungen bei schwerst erkrankten Patienten unter intensivmedizinischer Therapie besteht. [WOLF 2007]

### **2.3.2 Datenpräsentation und eingesetzte Testverfahren**

Die Patienten wurden zunächst in fünf Altersgruppen eingeteilt ( $\leq 40$ , 41-50, 51-60, 61-70 und  $> 70$  Jahre) und die Verteilung der hämodynamischen Daten über diese Gruppen dargestellt. [WOLF 2009] Zudem wurden die Patienten in zwei Gruppen (junge Patienten und alte Patienten) eingeteilt und die hämodynamischen Daten verglichen. Die dichotome Einteilung führte zu größeren Vergleichsgruppen und vereinfachte die Interpretation der hämodynamischen Daten im klinischen Kontext.

Die hämodynamischen Daten in den Tabellen wurden als Median und Interquartilenabstand (IQR) dargestellt. Dies diente der Vergleichbarkeit von normalverteilten und nicht-normalverteilten Variablen in den Subgruppen. Zur Auswahl der eingesetzten Testverfahren wurde die Normalverteilungsannahme mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Für den Fall, dass bei Gruppenvergleichen die Daten in einer der verglichenen Gruppen nicht normalverteilt waren, wurde ein nicht-parametrisches Testverfahren eingesetzt (Wilcoxon-Test = Mann-Whitney-U-Test; Kruskal-Wallis-Test). Bei normalverteilten Daten in den verglichenen Gruppen wurde ein Zwei-Stichproben-T-Test, bzw. Welch-Test bei ungleichen Standardabweichungen in diesen Gruppen, durchgeführt. Wenn erforderlich wurden gepaarte Testverfahren eingesetzt. Für jedes Testergebnis wurden Konfidenzintervalle berechnet. [DU PREL 2009] Binäre Merkmalsverteilungen für die demographischen Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Wurde in der entsprechenden Kontingenztafel in einem Feld weniger als fünf Beobachtungen festgestellt, wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt. [PORTNEY 2007] Die statistischen Berechnungen und Abbildungen des Ergebnisteils wurden mit der freien Statistiksoftware „R“ durchgeführt. [R CORE TEAM 2013]

## 3 Ergebnisse

### 3.1. Rekrutierung

Während des Rekrutierungszeitraums konnten 183 Patienten als Einschlusskandidaten ermittelt werden, wovon 58 nicht eingeschlossen wurden. Somit waren am Ende des Rekrutierungszeitraums 125 Patienten eingeschlossen. Die Gründe gegen einen Einschluss sind in Tabelle 2 aufgeführt.

n	Grund
35	Einwilligung abgelehnt
8	Technische Gründe
5	Keine Einwilligung möglich
3	Notfalleingriff
2	Intraoperatives MRT erforderlich
2	Präoperativ Vorhofflimmern
1	Multimorbides Krankheitsbild
58	Nicht eingeschlossen

**Tabelle 2:** Gründe gegen den Einschluss von Patienten mit intrakraniellen Eingriffen während des Rekrutierungszeitraums.

### 3.2. Definition der analysierten Subgruppe

Zunächst wurde die Grundgesamtheit der Patienten ermittelt, welche am postoperativen Tag 1 von der Intensivstation auf die Normalstation verlegt wurden. Hierzu mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Messung am postoperativen Tag 1,
- Messung an extubierten, spontanatmenden Patienten vor Verlegung auf die Normalstation,
- Messwert für GEDV vorhanden.

Aus der Gesamtpopulation von 125 Patienten lag zu diesem Zeitpunkt für 115 Patienten eine Messserie vor. Elf Patienten konnten nicht am ersten postoperativen Tag verlegt werden, bei dreien lag kein GEDV vor. Somit bestand die Grundgesamtheit aus 101 Patienten. Nun wurden von diesen jene Patienten ausgewählt, für welche auch zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation eine Messung des GEDVI vorlag. Dies waren 90 Patienten.

ten. Anschließend wurden jene Patienten ausgeschlossen, für welche bei Aufnahme auf die Intensivstation und vor Verlegung auf die Normalstation keine  $S_{cv}O_2$  dokumentiert war (33 Patienten) oder die  $S_{cv}O_2$  unter 70% lag (18 Patienten). Somit konnten 39 gültige Datensätze bei Aufnahme auf die Intensivstation und vor Verlegung auf die Normalstation ermittelt werden.

### 3.3. Ergebnispräsentation

#### 3.3.1 Demographische Daten

		Gesamt		≤ 60		> 60		p	KI
		Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD		
<b>Gesamtanzahl</b>	<b>n</b>	<b>39</b>		<b>26</b>		<b>13</b>			
	m:f	19:20		10:16		9:4		0,096	
Alter	Jahre	54,9	13,3	47,0	7,8	70,8	5,5	<0,001	-27; -18
Größe	cm	171,1	10,1	170,7	9,6	172,1	11,5	0,704	-9,1; 6,2
Gewicht	kg	77,7	16,8	77,9	19,0	77,2	11,9	0,899	-9,5; 10,7
BMI	kg/m <sup>2</sup>	26,4	4,8	26,7	5,7	26,0	2,0	0,735 <sup>w</sup>	-3,1; 6,7
PBW	kg	64,7	10,7	63,8	10,3	66,4	11,8	0,495	-10,7; 5,3
Volumenbilanz OP	ml	1925	790	1886	918	2004	463	0,596	-566; 330
Volumenbilanz Intensiv	ml	-321	1492	-245	1530	-471	1460	0,658	-812; 1263
Volumenbilanz gesamt	ml	1604	1387	1640	1416	1533	1382	0,822	-868; 1083
<b>Risikoklasse</b>		<b>Median</b>	<b>Range</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>	<b>Median</b>	<b>Range</b>		
ASA		2	[1; 3]	2	[1; 3]	2	[2; 3]	0,031	-1; 0[
<b>Tumorentität</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>			
Angiom		3		2		1		1,0	0; 31
Astrozytom		3		3		0		0,537	0; inf
Glioblastom		9		5		4		0,447	0; 3
Hypophysenadenom		4		3		1		1,0	0; 43
Meningeom		10		7		3		1,0	0; 6
Metastase		4		3		1		1,0	0;43
Neurinom		2		1		1		1,0	0; 20
Andere		4		2		2		0,589	0; 5
<b>Komorbiditäten</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>			
Art. Hypertonus		9		3		6		0,052	0; 1
z.n. Myocardinfarkt		1		0		1		0,333	0; 9
z.n. Apoplex		1		0		1		0,333	0; 9
Adipositas		9		8		1		0,225	0; 126
Akt. Raucher		7		7		0		0,073	0; inf
<b>Präop. Medikation</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>		<b>[n]</b>			
ACE Hemmer		6		1		5		0,011	]0; 1[
Betablocker		7		3		4		0,194	]0; 2[
PPI		12		10		2		0,269	]0; 26[
Antikonvulsiva		8		6		2		0,694	]0; 13[
Diuretika		4		1		3		0,091	]0; 2[
Kalziumkanalblocker		4		0		4		0,008	]0; 1[
Steroide		14		9		5		1,0	]0; 3[
Statine		3		0		3		0,031	]0; 1[

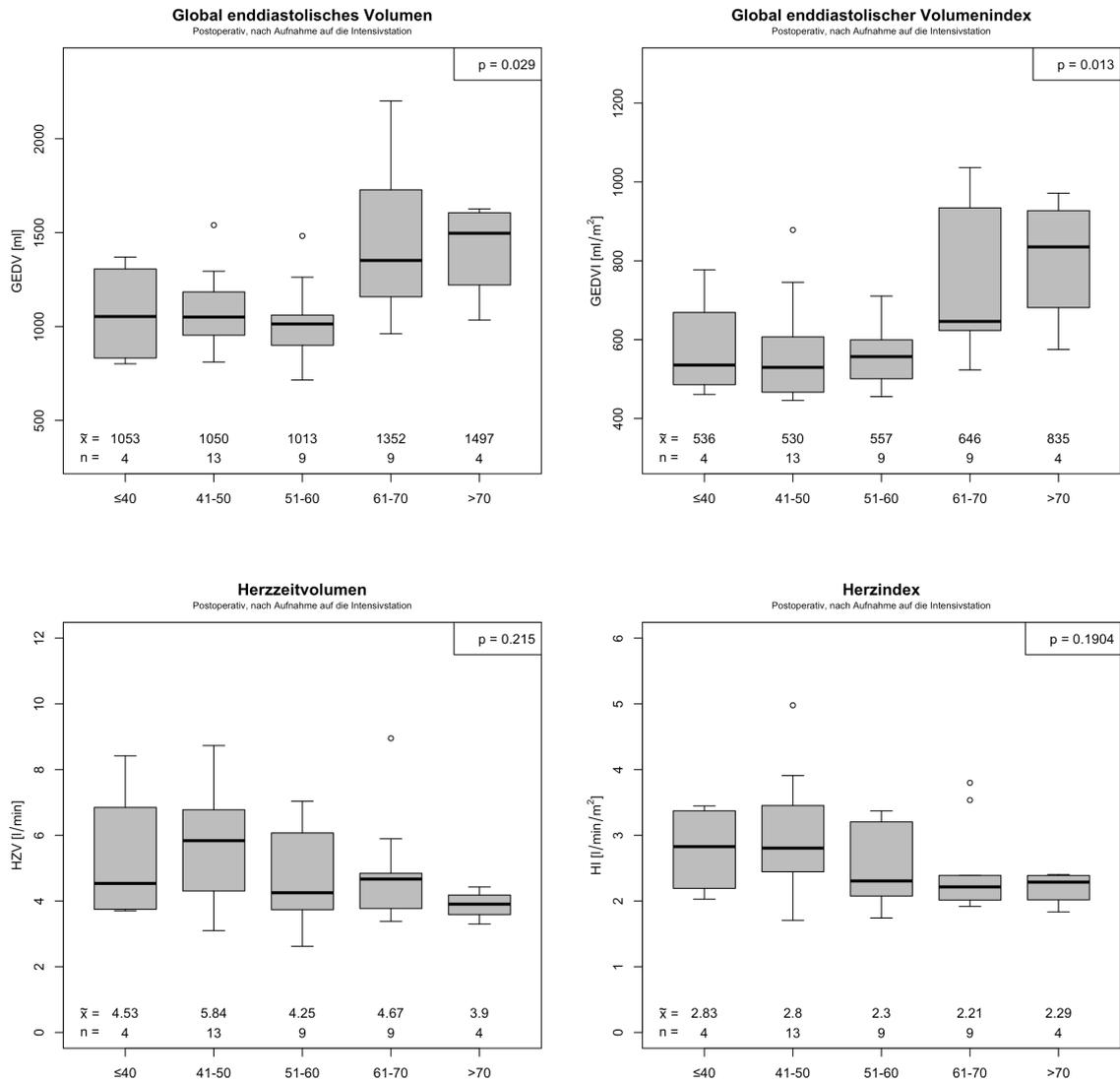
**Tabelle 3:** Demographische Daten. Altersabhängige Darstellung. <sup>w</sup>=Wilcoxon-Test

### **3.3.2 Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation**

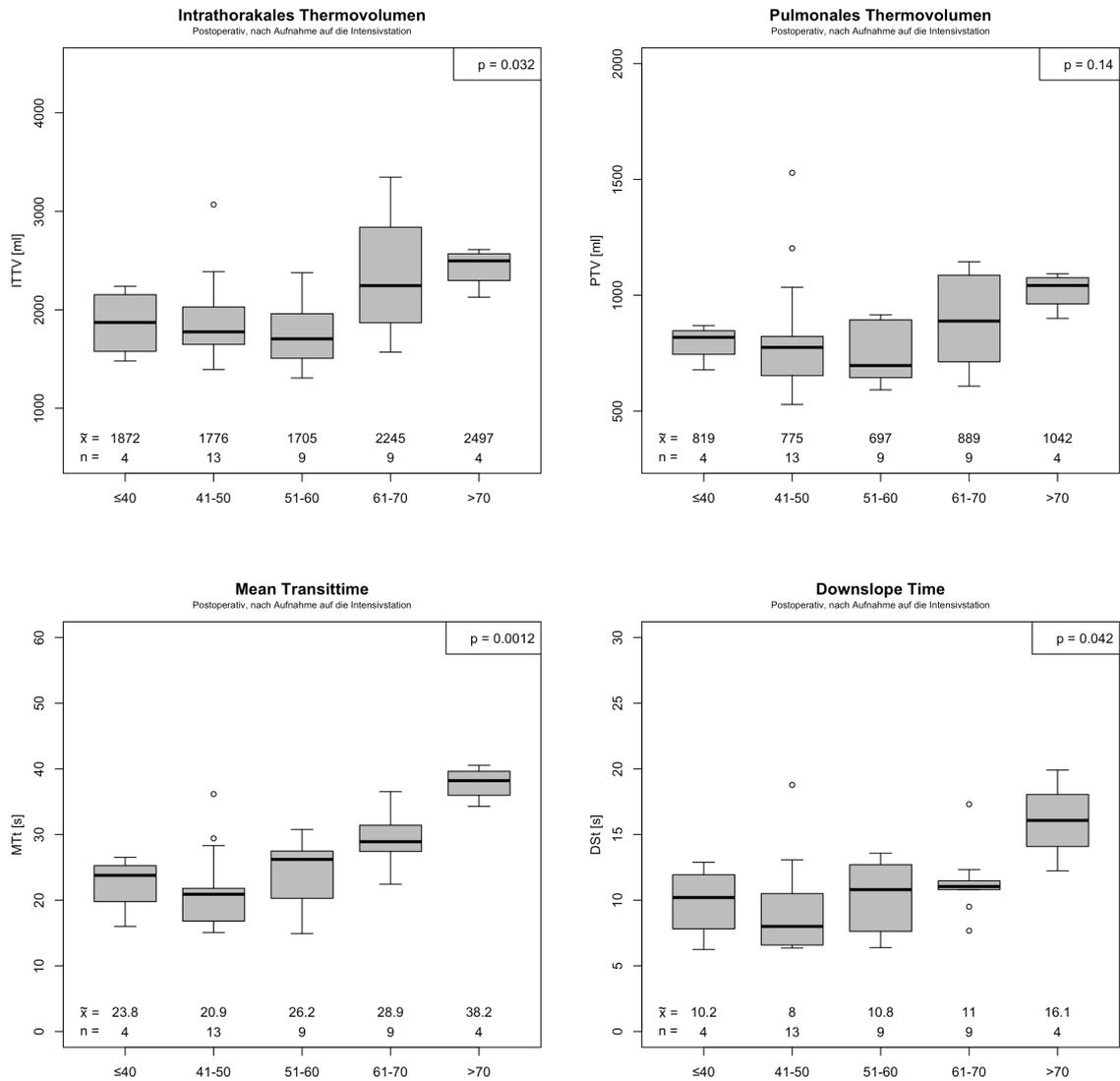
Die Verteilung der Werte für das GEDV, der GEDVI, die MTt und die DSt sowie das ITTV waren zwischen den fünf Altersgruppen signifikant unterschiedlich. Das GEDV, der GEDVI, MTt, DSt und das ITTV wiesen in den Altersgruppen 4 und 5 höhere Werte auf als in den Altersgruppen 1, 2 und 3. Die Verteilung der Werte für die Herzfrequenz war zwischen den fünf Altersgruppen signifikant unterschiedlich. In der Altersgruppe 5 war die Herzfrequenz am geringsten. Das HZV, der HI, das PTV, die  $S_{cvO_2}$ , Hb,  $DO_2$ , SV und SVI, MAD sowie  $dp/dt_{max}$  wiesen hinsichtlich der Verteilung über die Altersgruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

Alter Gruppe		≤ 40 1 n = 4	41 - 50 2 n = 13	51 - 60 3 n = 9	61 - 70 4 n = 9	>70 5 n = 4	p
GEDV	<b>median</b>	1053	1050	1013	1352	1497	0,029
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	848 - 1275	954 - 1184	900 - 1061	1158 - 1728	1314 - 1596	
GEDVI	<b>median</b>	536	530	557	646	835	0,013
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	498 - 615	467 - 607	501 - 599	623 - 934	734 - 905	
HZV	<b>median</b>	4,53	5,84	4,25	4,67	3,90	0,215
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	3,77 - 6,06	4,3 - 6,78	3,73 - 6,07	3,77 - 4,84	3,73 - 4,06	
HI	<b>median</b>	2,83	2,80	2,30	2,21	2,29	0,190
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	2,27 - 3,33	2,44 - 3,45	2,08 - 3,2	2,01 - 2,39	2,11 - 2,38	
MTt	<b>median</b>	23,8	20,9	26,2	28,9	38,2	0,001
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	21,7 - 24,6	16,8 - 21,8	20,3 - 27,5	27,4 - 31,4	36,8 - 39,2	
DSt	<b>median</b>	10,2	8,0	10,8	11,0	16,1	0,042
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	8,6 - 11,5	6,6 - 10,5	7,6 - 12,7	10,8 - 11,5	15 - 17,1	
ITTV	<b>median</b>	1872	1776	1705	2245	2497	0,032
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	1626 - 2111	1648 - 2028	1508 - 1961	1868 - 2838	2382 - 2548	
PTV	<b>median</b>	819	775	697	889	1042	0,141
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	779 - 836	654 - 822	645 - 894	714 - 1087	994 - 1067	
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	<b>median</b>	81	77	83	77	83	0,120
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	81 - 84	74 - 84	79 - 85	75 - 79	79 - 86	
Hb	<b>median</b>	10,7	11,3	11,5	11,0	10,2	0,123
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	10 - 11,2	11,1 - 12,6	10,4 - 12,2	10,4 - 11,6	9,9 - 10,5	
DO <sub>2</sub>	<b>median</b>	589	951	674	694	505	0,104
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	540 - 806	714 - 1048	481 - 824	568 - 766	483 - 545	
SV	<b>median</b>	81	85	76	84	69	0,375
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	75 - 94	74 - 104	69 - 82	83 - 96	62 - 78	
SVI	<b>median</b>	51	43	42	45	40	0,711
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	46 - 52	41 - 51	39 - 47	40 - 50	35 - 46	
HR	<b>median</b>	59	60	56	50	44	0,018
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	54 - 60	57 - 67	47 - 59	47 - 54	43 - 47	
MAD	<b>median</b>	79	90	82	91	85	0,668
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	70 - 92	84 - 93	78 - 92	79 - 109	82 - 91	
dP/dt <sub>max</sub>	<b>median</b>	945	960	725	780	826	0,362
	<b>IQR<sub>25-75</sub></b>	811 - 1016	768 - 1215	656 - 1065	647 - 870	653 - 989	

**Tabelle 4:** Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Kruskal-Wallis-Test.



**Abbildung 4:** Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Kruskal-Wallis-Test.



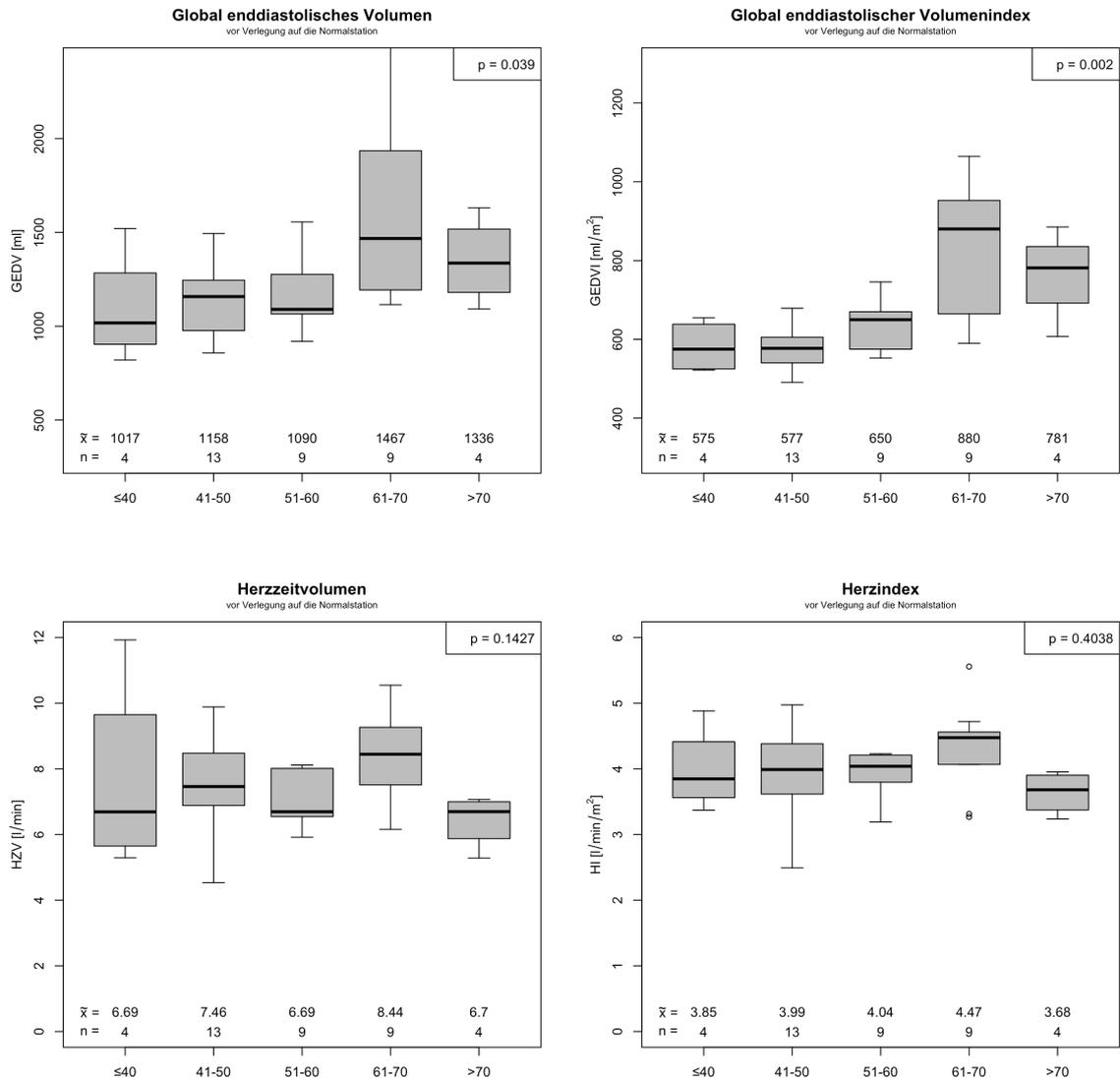
**Abbildung 5:** Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTt) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Kruskal-Wallis-Test.

### **3.3.3 Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung der Patienten auf die Normalstation**

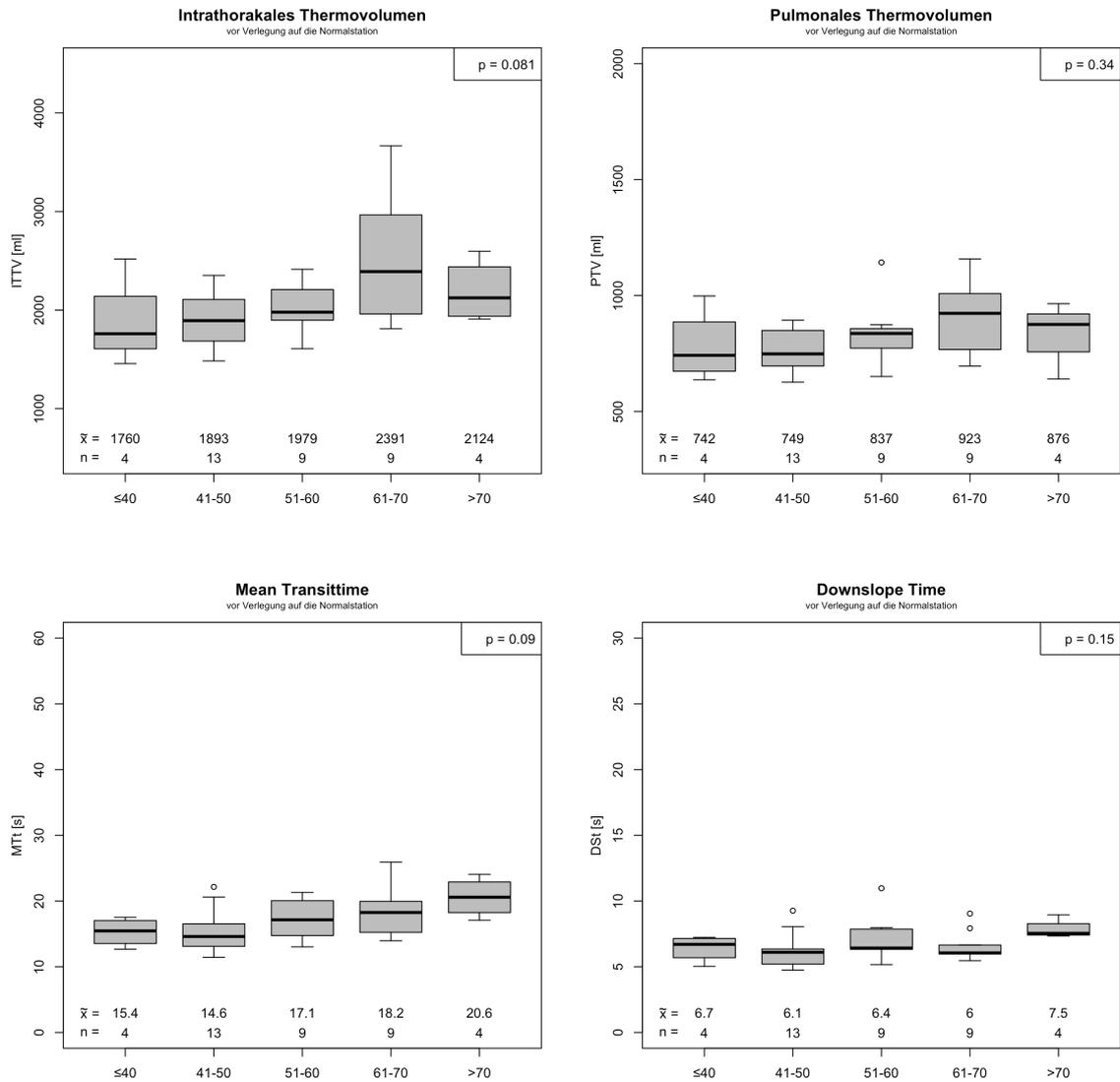
Die Verteilung der Werte für das GEDV und den GEDVI war zwischen den fünf Altersgruppen signifikant unterschiedlich. Das GEDV und der GEDVI wiesen in den Altersgruppen 4 und 5 höhere Werte auf als in den Altersgruppen 1, 2 und 3. CO, CI, MTt, DSt, ITTV, PTV,  $S_{cv}O_2$ , Hb,  $DO_2$ , SV, SVI, HR, MAD und  $dp/dt_{max}$  wiesen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verteilung über die Altersgruppen auf.

Alter Gruppe		≤ 40 1 n = 4	41 - 50 2 n = 13	51 - 60 3 n = 9	61 - 70 4 n = 9	> 70 5 n = 4	p
GEDV	median	1017	1158	1090	1467	1336	0,039
	IQR <sub>25-75</sub>	945 - 1166	977 - 1245	1065 - 1277	1193 - 1935	1224 - 1461	
GEDVI	median	575	577	650	880	781	0,002
	IQR <sub>25-75</sub>	526 - 630	540 - 605	575 - 670	665 - 953	734 - 811	
HZV	median	6,69	7,46	6,69	8,44	6,7	0,143
	IQR <sub>25-75</sub>	5,83 - 8,51	6,88 - 8,48	6,54 - 8,01	7,51 - 9,26	6,17 - 6,96	
HI	median	3,85	3,99	4,04	4,47	3,68	0,404
	IQR <sub>25-75</sub>	3,66 - 4,18	3,62 - 4,38	3,8 - 4,21	4,07 - 4,56	3,44 - 3,88	
MTt	median	15,4	14,6	17,1	18,2	20,6	0,090
	IQR <sub>25-75</sub>	13,9 - 16,8	13,1 - 16,5	14,7 - 20,1	15,2 - 19,9	18,8 - 22,3	
DSt	median	6,7	6,1	6,4	6,0	7,5	0,151
	IQR <sub>25-75</sub>	6 - 7,1	5,2 - 6,3	6,3 - 7,9	6 - 6,7	7,4 - 7,9	
ITTV	median	1760	1893	1979	2391	2124	0,081
	IQR <sub>25-75</sub>	1682 - 1951	1686 - 2107	1897 - 2208	1961 - 2966	1951 - 2361	
PTV	median	742	749	837	923	876	0,341
	IQR <sub>25-75</sub>	692 - 831	697 - 850	773 - 858	768 - 1008	816 - 899	
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	median	84	80	80	80	82	0,961
	IQR <sub>25-75</sub>	81 - 86	77 - 86	78 - 82	79 - 88	78 - 87	
Hb	median	11,0	11,8	12,9	12,8	11,5	0,702
	IQR <sub>25-75</sub>	9,7 - 12,2	11,4 - 12,1	10,6 - 13,3	10,6 - 13,4	11 - 12,1	
DO <sub>2</sub>	median	939	1205	1133	1250	965	0,070
	IQR <sub>25-75</sub>	705 - 1378	1157 - 1296	1018 - 1222	1172 - 1487	947 - 1006	
SV	median	77	95	91	107	84	0,399
	IQR <sub>25-75</sub>	73 - 96	89 - 107	78 - 99	94 - 117	69 - 100	
SVI	median	45	49	45	52	49	0,518
	IQR <sub>25-75</sub>	43 - 50	47 - 53	44 - 53	49 - 64	41 - 55	
HR	median	82	82	74	84	72	0,936
	IQR <sub>25-75</sub>	81 - 83	67 - 93	66 - 84	68 - 87	68 - 77	
MAD	median	78	92	94	90	84	0,085
	IQR <sub>25-75</sub>	75 - 81	89 - 97	90 - 104	80 - 98	82 - 89	
dP/dt <sub>max</sub>	median	951	1126	1090	1140	1108	0,451
	IQR <sub>25-75</sub>	899 - 1078	100 - 1365	1010 - 1373	1058 - 1364	980 - 1304	

**Tabelle 5:** Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. Kruskal-Wallis-Test.



**Abbildung 6:** Explorative Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Kruskal-Wallis-Test.



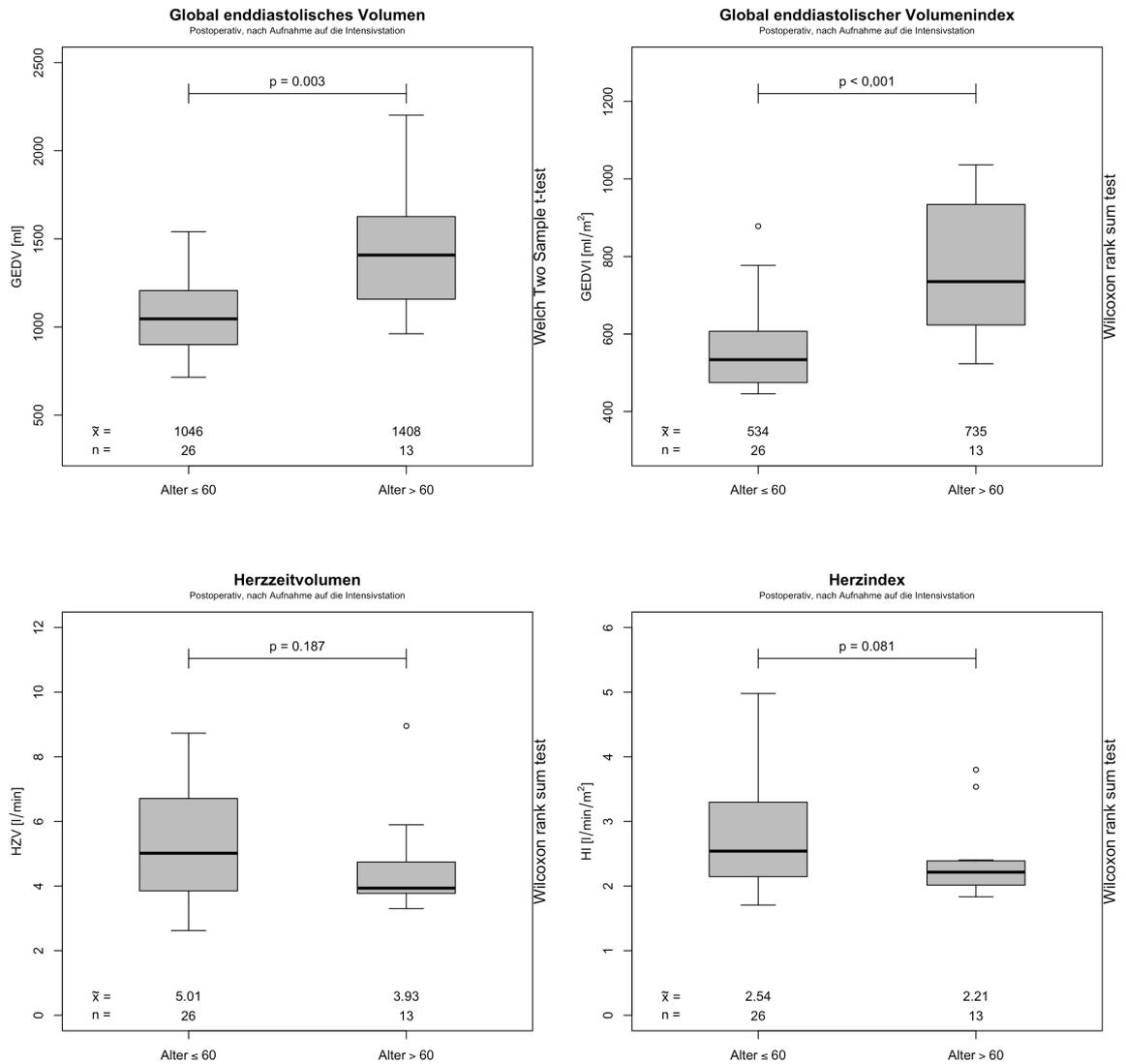
**Abbildung 7:** Explorative Darstellung hämodynamischer Daten vor Verlegung auf die Normalstation. Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTt) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Kruskal-Wallis-Test.

### 3.3.4 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten nach Aufnahme auf die Intensivstation

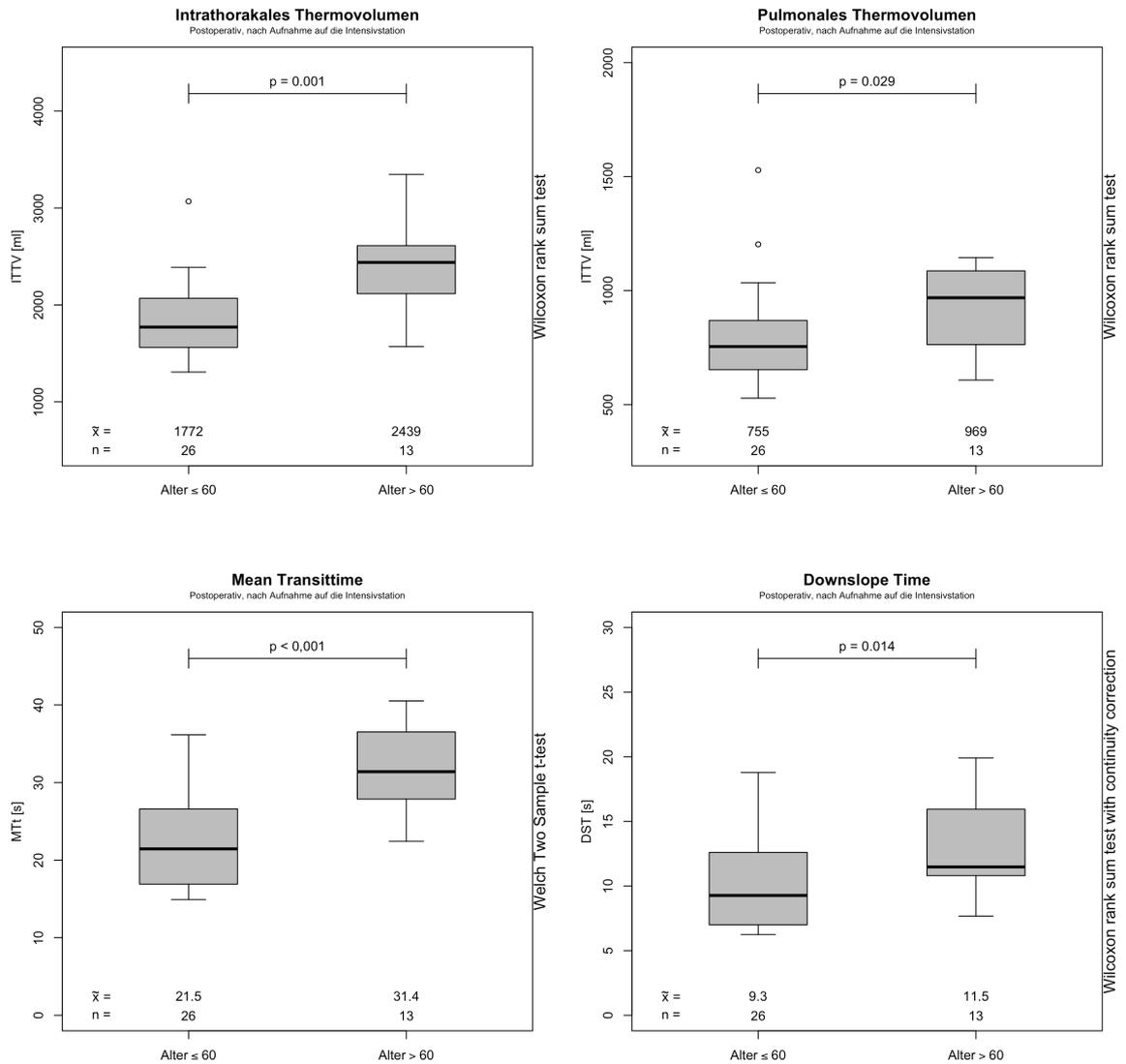
Das GEDV, der GEDVI, das ITTV, das PTV sowie die MTt und die DSt waren signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen. Die Gruppe der über 60 jährigen wies höhere GEDV, GEDVI, ITTV und PTV sowie längere MTt und DSt auf als die Komplementärgruppe. HZV, HI, SV, SVI, HR MAD,  $dP/dt_{max}$  sowie  $S_{cv}O_2$ , Hb und  $DO_2$  wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen auf.

		Alter ≤ 60 n = 26			Alter > 60 n = 13			p	KI
		median	q25	q75	median	q25	q75		
<b>GEDV</b>	<i>ml</i>	1046	902	1201	1408	1158	1626	0,003	[-619; -151]
<b>GEDVI</b>	<i>ml/m<sup>2</sup></i>	534	477	605	735	623	934	<0,001 <sup>W</sup>	[-326; -77]
<b>HZV</b>	<i>l/min</i>	5,01	3,88	6,6	3,93	3,77	4,74	0,187 <sup>W</sup>	[-0,23; 2,03]
<b>HI</b>	<i>l/min/m<sup>2</sup></i>	2,54	2,18	3,28	2,21	2,01	2,39	0,081 <sup>W</sup>	[-0,07; 0,92]
<b>MTt</b>	<i>s</i>	21,5	17,0	26,6	31,4	27,9	36,5	<0,001	[-13,6; -5,7]
<b>DSt</b>	<i>s</i>	9,3	7,0	12,2	11,5	10,8	15,9	0,014 <sup>W</sup>	[-5; -0,5]
<b>ITTV</b>	<i>ml</i>	1772	1575	2058	2439	2116	2611	0,001 <sup>W</sup>	[-844; -210]
<b>PTV</b>	<i>ml</i>	755	660	858	969	764	1087	0,029 <sup>W</sup>	[-295; -16]
<b>S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub></b>	<i>%</i>	79	77	84	79	77	81	0,391	[-2; 5]
<b>Hb</b>	<i>g/dl</i>	11,2	10,4	12,1	10,8	10,3	11,2	0,130	[-0,2; 1,2]
<b>DO<sub>2</sub></b>	<i>ml O<sub>2</sub>/min</i>	725	567	1018	573	526	737	0,134 <sup>W</sup>	[-26; 327]
<b>SV</b>	<i>ml</i>	81	73	94	84	69	95	0,950	[-17; 18]
<b>SVI</b>	<i>ml/m<sup>2</sup></i>	44	40	51	42	38	50	0,806	[-6; 8]
<b>HR</b>	<i>min<sup>-1</sup></i>	58	55	64	48	45	53	0,002	[3; 14]
<b>MAD</b>	<i>mmHg</i>	87	78	93	87	79	108	0,374	[-16; 6]
<b>dP/dt<sub>max</sub></b>	<i>mmHg/s</i>	866	727	1144	780	647	878	0,067	[-12; 325]

**Tabelle 6:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten der Patienten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test



**Abbildung 8:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.



**Abbildung 9:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamische Daten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation.

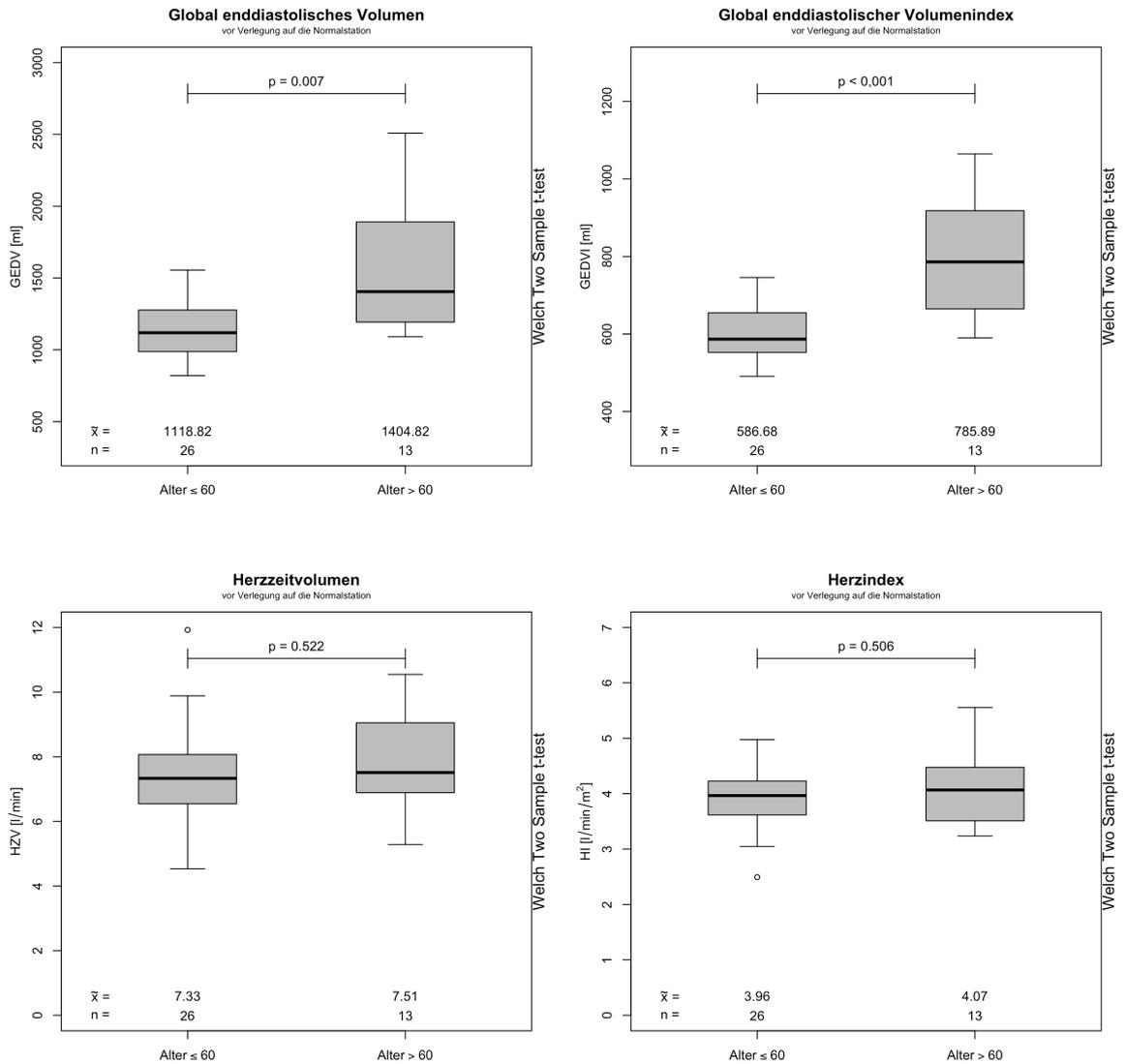
Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTi) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.

### 3.3.5 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung von der Intensivstation

Sowohl das GEDV als auch der GEDVI, wie auch die MTt und ITTV waren signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen. Die Gruppe der über 60-Jährigen wies höhere GEDV, GEDVI und ITTV sowie längere MTt auf als die Komplementärgruppe. HZV, HI, DSt, PTV, SV, SVI, HR, MAD,  $dP/dt_{\max}$  sowie  $S_{cv}O_2$ , Hb und  $DO_2$  wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen auf.

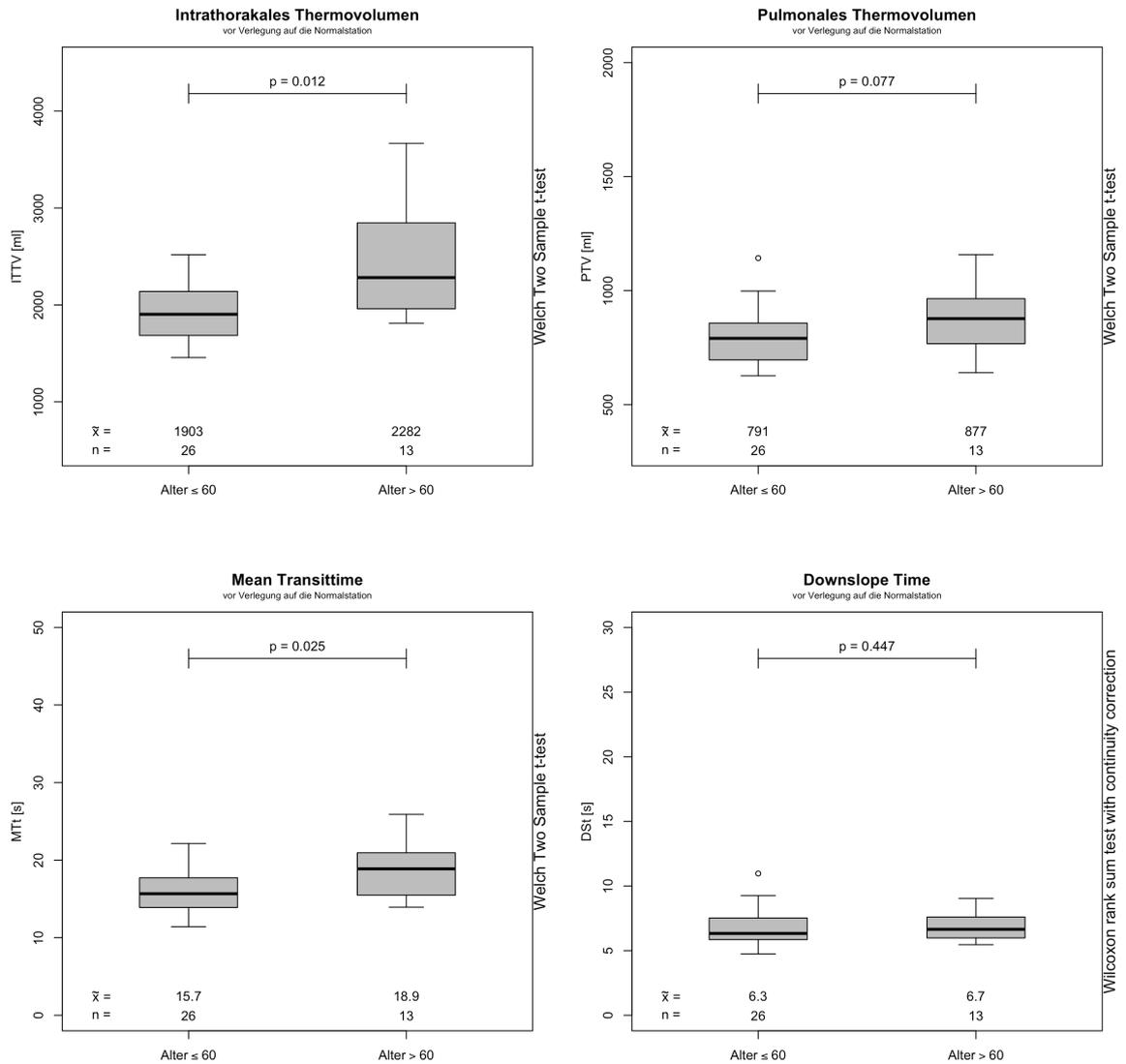
		Alter ≤ 60 n = 26			Alter > 60 n = 13			p	KI
		median	q25	q75	median	q25	q75		
GEDV	ml	1119	989	1269	1405	1193	1891	0,007	[-669; -123]
GEDVI	ml/m <sup>2</sup>	587	556	653	786	665	918	<0,001	[-294; -98]
HZV	l/min	7,33	6,56	8,06	7,51	6,89	9,05	0,522	[-1,44; 0,75]
HI	l/min/m <sup>2</sup>	3,96	3,63	4,23	4,07	3,51	4,48	0,506	[-0,61; 0,31]
MTt	s	15,7	14,0	17,7	18,9	15,5	20,9	0,025	[-5,3; -0,4]
DSt	s	6,3	5,9	7,5	6,7	6,0	7,6	0,447 <sup>w</sup>	[-1,3; 0,4]
ITTV	ml	1903	1704	2133	2282	1961	2847	0,012	[-843; -125]
PTV	ml	791	700	856	877	768	965	0,077	[-186; 10]
$S_{cv}O_2$	%	81	78	85	80	79	88	0,854	[-4; 3]
Hb	g/dl	11,9	11,1	12,9	11,8	10,6	13,0	0,702	[-1,2; 0,8]
$DO_2$	ml O <sub>2</sub> /min	1186	1038	1259	1172	1053	1388	0,535	[-255; 136]
SV	ml	92	78	101	104	91	109	0,354	[-26; 10]
SVI	ml/m <sup>2</sup>	47	45	53	52	46	59	0,292	[-11; 4]
HR	min <sup>-1</sup>	81	67	87	73	68	87	0,777 <sup>w</sup>	[-6; 13]
MAD	mmHg	92	87	98	87	80	98	0,586	[-7; 11]
$dP/dt_{\max}$	mmHg/s	1082	956	1362	1140	1045	1364	0,370	[-288; 111]

**Tabelle 7:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten der Patienten vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>w</sup> = Wilcoxon-Test



**Abbildung 10:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation.

Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.



**Abbildung 11:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten vor Verlegung auf die Normalstation.

Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTt) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.

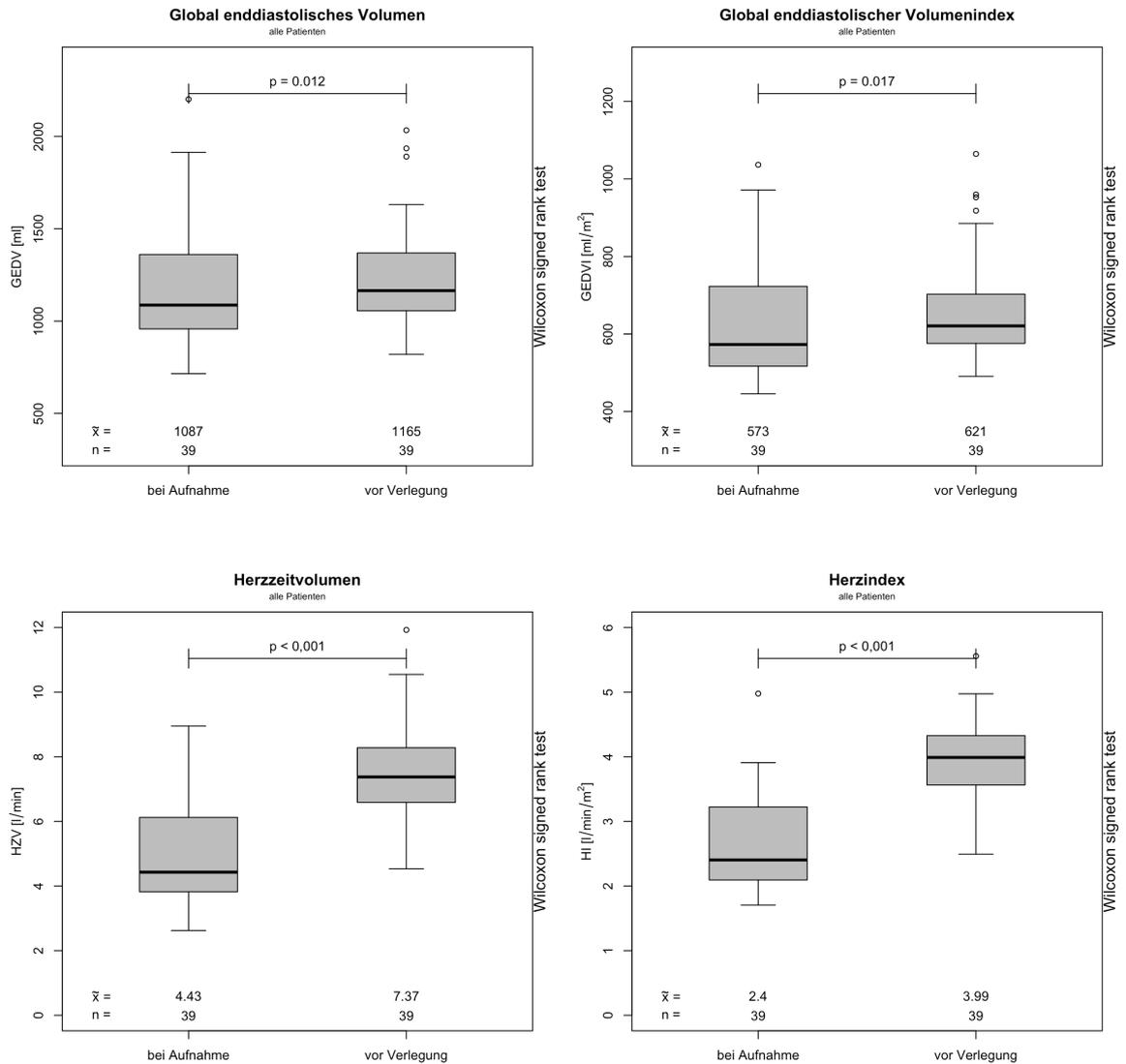
### 3.3.6 Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten nach Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation

#### 3.3.6.1 Alle Patienten

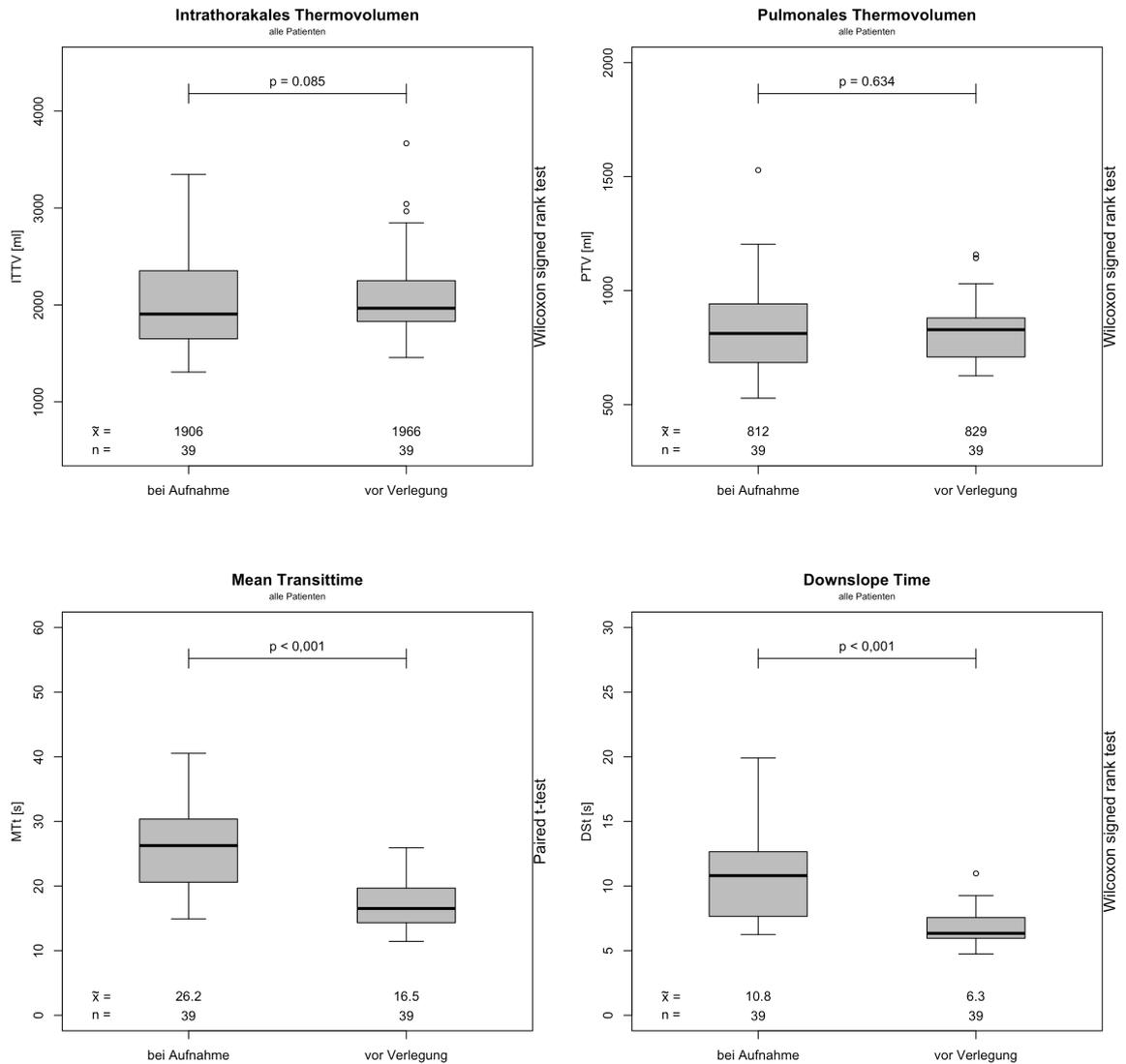
Das GEDV und der GEDVI, das HZV und der HI sowie MTt und DSt waren zu beiden Zeitpunkten signifikant unterschiedlich. Bei Verlegung von der Intensivstation waren GEDV und GEDVI signifikant größer, HZV und HI signifikant höher sowie MTt und DSt signifikant kürzer als bei Aufnahme. SV, SVI, HR und  $dP/dt_{\max}$  waren vor Verlegung auf die Normalstation signifikant höher. Weiter waren die Hämoglobinkonzentration, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und das globale Sauerstoffangebot bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant geringer als vor Verlegung auf die Normalstation. ITTV und PTV sowie MAD wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten auf.

		Aufnahme n = 39			Verlegung n = 39			p	KI
		median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
<b>GEDV</b>	ml	1087	958	1361	1165	1056	1369	0,012 <sup>w</sup>	[-152; -26]
<b>GEDVI</b>	ml/m <sup>2</sup>	573	517	723	621	576	703	0,017 <sup>w</sup>	[-77; -11]
<b>HZV</b>	l/min	4,43	3,82	6,12	7,37	6,59	8,28	<0,001 <sup>w</sup>	[-2,99; -2,12]
<b>HI</b>	l/min/m <sup>2</sup>	2,40	2,09	3,22	3,99	3,56	4,33	<0,001 <sup>w</sup>	[-1,64; -1,11]
<b>MTt</b>	s	26,2	20,6	30,4	16,5	14,3	19,7	<0,001	[6,7; 10,9]
<b>DSt</b>	s	10,8	7,7	12,7	6,3	6,0	7,6	<0,001 <sup>w</sup>	[2,8; 4,8]
<b>ITTV</b>	ml	1906	1651	2353	1966	1829	2251	0,085 <sup>w</sup>	[-202; 16]
<b>PTV</b>	ml	812	685	942	829	710	880	0,634 <sup>w</sup>	[-58; 57]
<b>S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub></b>	%	79	77	84	80	78	86	0,042	[-4; 0]
<b>Hb</b>	g/dl	11,1	10,4	11,8	11,9	11,0	12,9	<0,001	[-1,2; -0,4]
<b>DO<sub>2</sub></b>	ml O <sub>2</sub> /min	694	551	942	1182	1042	1278	<0,001 <sup>w</sup>	[-519; -361]
<b>SV</b>	ml	82	72	95	95	79	107	<0,001	[-16; -5]
<b>SVI</b>	ml/m <sup>2</sup>	43	39	51	49	45	54	<0,001	[-9; -2]
<b>HR</b>	min <sup>-1</sup>	56	47	61	81	67	87	<0,001	[-27; -17]
<b>MAD</b>	mmHg	87	79	97	91	82	98	0,343	[-8; 3]
<b>dP/dt<sub>max</sub></b>	mmHg/s	835	690	1090	1120	993	1364	<0,001 <sup>w</sup>	[-381; -217]

**Tabelle 8:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>w</sup> = Wilcoxon-Test



**Abbildung 12:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.



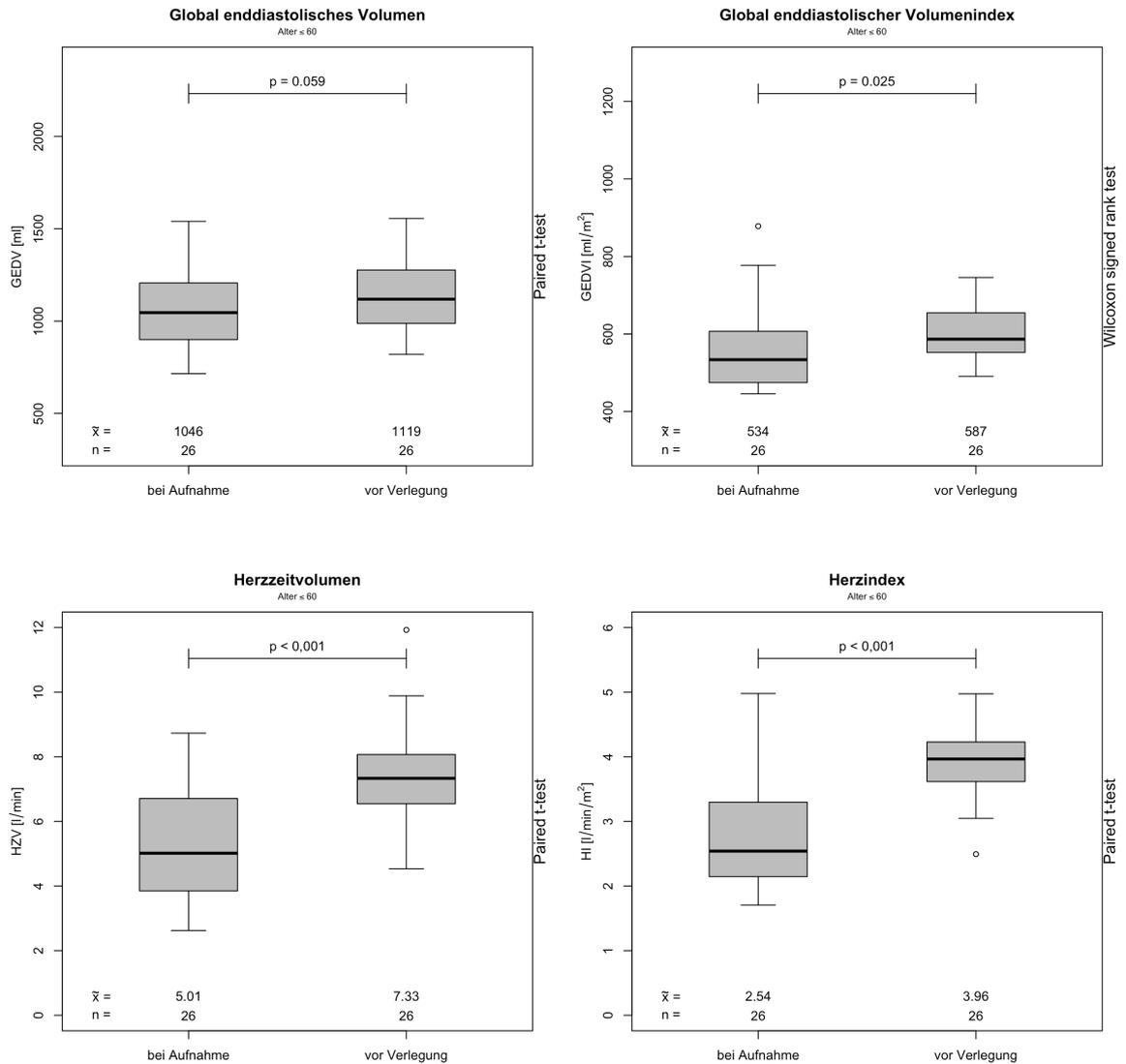
**Abbildung 13:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten aller Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTt) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.

### 3.3.6.2 Jüngere Patienten ( $\leq 60$ Jahre)

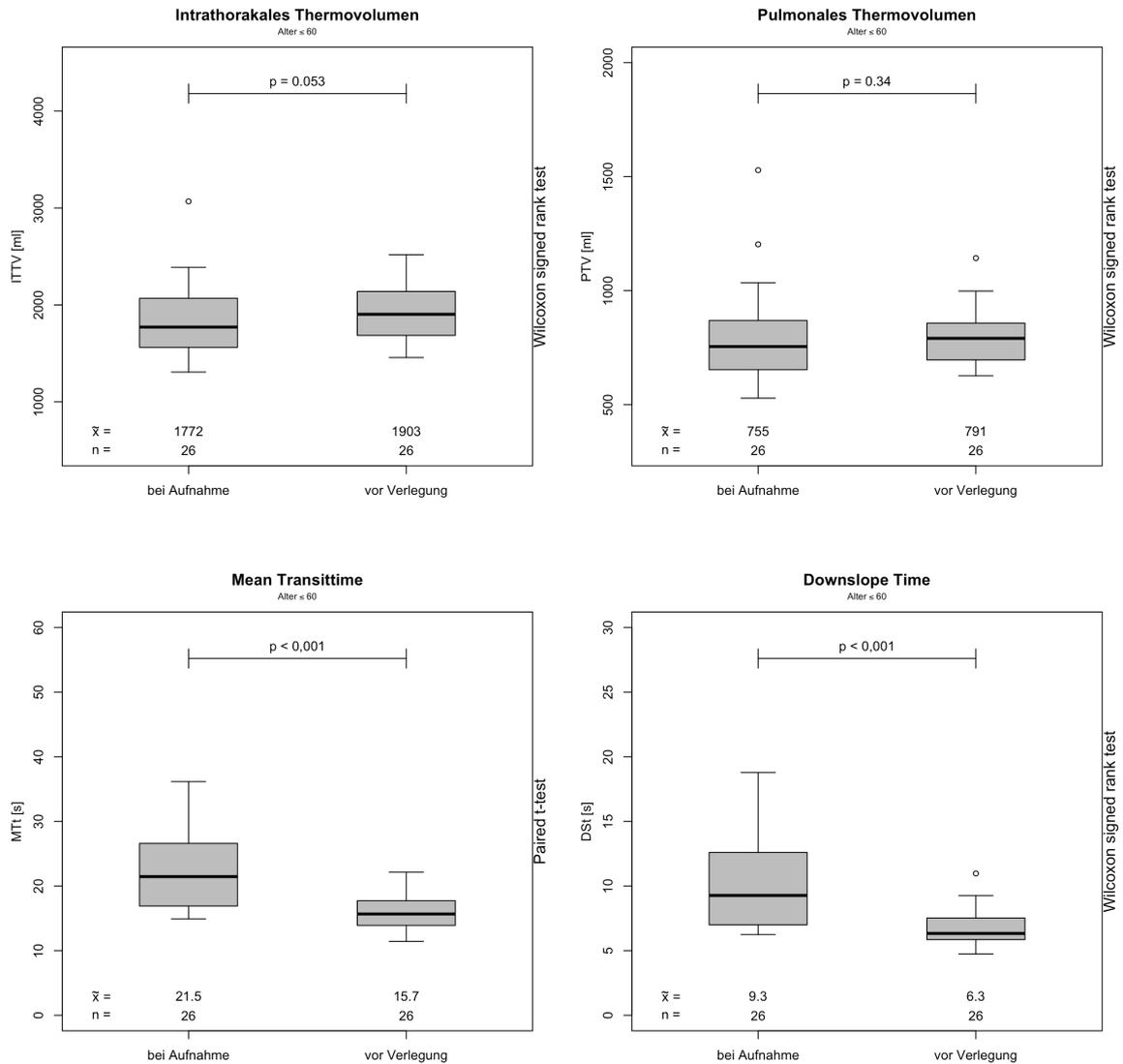
Hier waren der GEDVI, das HZV und der HI sowie MTt und DSt zu beiden Zeitpunkten signifikant unterschiedlich. Bei Verlegung von der Intensivstation waren GEDVI, HZV und HI signifikant größer sowie MTt und DSt signifikant kürzer als bei Aufnahme. SV, SVI, HR und  $dP/dt_{\max}$  waren vor Verlegung auf die Normalstation signifikant höher. Weiter waren das globale Sauerstoffangebot und die Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant geringer als vor Verlegung auf die Normalstation. GEDV, ITTV und PTV, MAD sowie  $S_{cv}O_2$  wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten auf.

		Aufnahme n = 26			Verlegung n = 26			p	KI
		median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
<b>GEDV</b>	<i>ml</i>	1046	902	1201	1119	989	1269	0,059	[-157; 3]
<b>GEDVI</b>	<i>ml/m<sup>2</sup></i>	534	477	605	587	556	653	<b>0,025<sup>W</sup></b>	[-83; -9]
<b>HZV</b>	<i>l/min</i>	5,01	3,88	6,60	7,33	6,56	8,06	<b>&lt;0,001</b>	[-2,72; -1,6]
<b>HI</b>	<i>l/min/m<sup>2</sup></i>	2,54	2,18	3,28	3,96	3,63	4,23	<b>&lt;0,001</b>	[-1,49; -0,84]
<b>MTt</b>	<i>s</i>	21,5	17,0	26,6	15,7	14,0	17,7	<b>&lt;0,001</b>	[4,3; 8,8]
<b>DSt</b>	<i>s</i>	9,3	7,0	12,2	6,3	5,9	7,5	<b>&lt;0,001<sup>W</sup></b>	[1,8; 3,9]
<b>ITTV</b>	<i>ml</i>	1772	1575	2058	1903	1704	2133	0,053 <sup>W</sup>	[-238; 5]
<b>PTV</b>	<i>ml</i>	755	660	858	791	700	856	0,340 <sup>W</sup>	[-72; 37]
<b>S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub></b>	<i>%</i>	79	77	84	81	78	85	0,274	[-4; 1]
<b>Hb</b>	<i>g/dl</i>	11,2	10,4	12,1	11,9	11,1	12,9	<b>0,013<sup>W</sup></b>	[-1,1; -0,1]
<b>DO<sub>2</sub></b>	<i>ml O<sub>2</sub>/min</i>	725	567	1018	1186	1038	1259	<b>&lt;0,001</b>	[-466; -291]
<b>SV</b>	<i>ml</i>	81	73	94	92	78	101	<b>0,012</b>	[-13; -2]
<b>SVI</b>	<i>ml/m<sup>2</sup></i>	44	40	51	47	45	53	<b>0,011</b>	[-7; -1]
<b>HR</b>	<i>min<sup>-1</sup></i>	58	55	64	81	67	87	<b>&lt;0,001</b>	[-26; -14]
<b>MAD</b>	<i>mmHg</i>	87	78	93	92	78	98	0,110	[-11; 1]
<b>dP/dt<sub>max</sub></b>	<i>mmHg/s</i>	866	727	1144	1082	956	1362	<b>&lt;0,001</b>	[-323; -107]

**Tabelle 9:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten ( $\leq 60$  Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test



**Abbildung 14:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten ( $\leq 60$  Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.



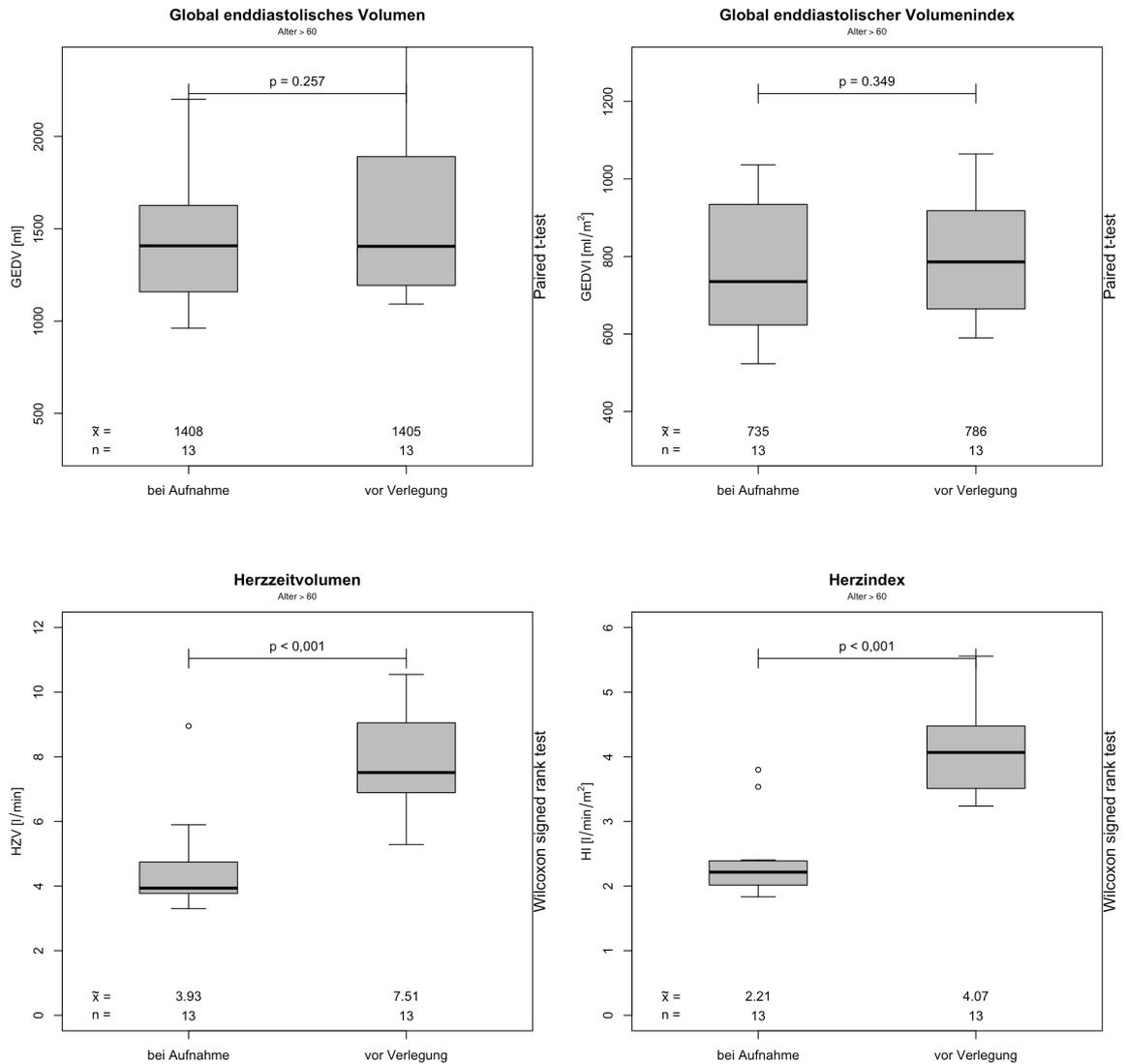
**Abbildung 15:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten junger Patienten ( $\leq 60$  Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTi) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.

### 3.3.6.3 Ältere Patienten (> 60 Jahre)

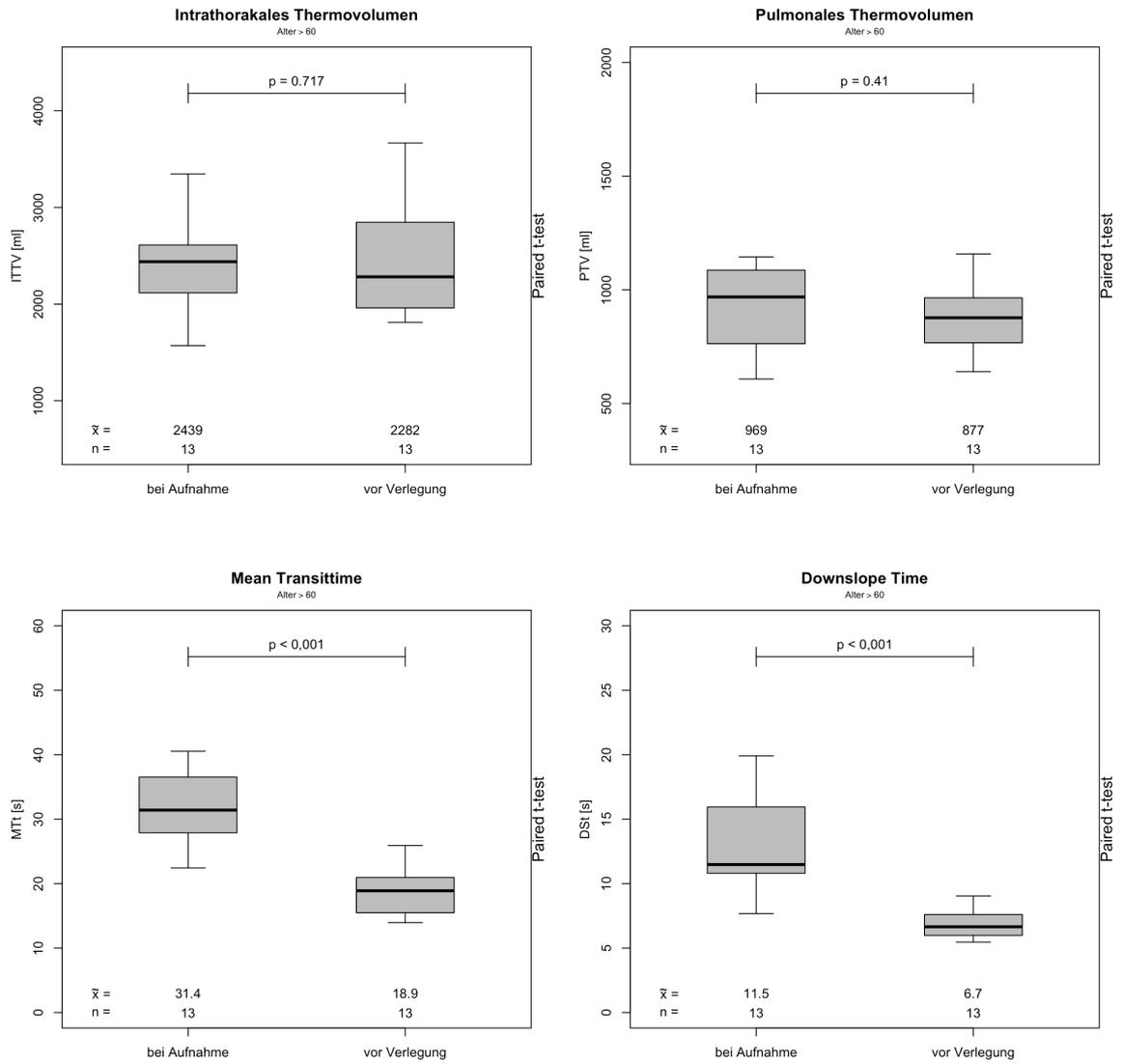
Das HZV und der HI sowie MTt und DSt waren zu beiden Zeitpunkten signifikant unterschiedlich. Bei Verlegung von der Intensivstation waren HZV und HI signifikant größer sowie MTt und DSt signifikant kürzer als bei Aufnahme. SV, SVI, HR und  $dP/dt_{\max}$  waren vor Verlegung auf die Normalstation signifikant höher. Weiter waren die Hämoglobinkonzentration, das globale Sauerstoffangebot und die  $S_{cv}O_2$  bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant geringer als vor Verlegung auf die Normalstation. GEDV, GEDVI, ITTV und PTV, sowie MAD wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten auf.

	Aufnahme n = 13			Verlegung n = 13			p	KI
	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
<b>GEDV</b> <i>ml</i>	1408	1158	1626	1405	1193	1891	0,257	[-249; 73]
<b>GEDVI</b> <i>ml/m<sup>2</sup></i>	735	623	934	786	665	918	0,349	[-119; 45]
<b>HZV</b> <i>l/min</i>	3,93	3,77	4,74	7,51	6,89	9,05	<0,001 <sup>w</sup>	[-4,06; -2,39]
<b>HI</b> <i>l/min/m<sup>2</sup></i>	2,21	2,01	2,39	4,07	3,51	4,48	<0,001 <sup>w</sup>	[-2,15; -1,35]
<b>MTt</b> <i>s</i>	31,4	27,9	36,5	18,9	15,5	20,9	<0,001	[9,9; 16,8]
<b>DSt</b> <i>s</i>	11,5	10,8	15,9	6,7	6,0	7,6	<0,001	[4; 7,8]
<b>ITTV</b> <i>ml</i>	2439	2116	2611	2282	1961	2847	0,717	[-300; 212]
<b>PTV</b> <i>ml</i>	969	764	1087	877	768	965	0,410	[-69; 157]
<b>S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub></b> %	79	77	81	80	79	88	0,030	[-6; 0]
<b>Hb</b> <i>g/dl</i>	10,8	10,3	11,2	11,8	10,6	13,0	0,003	[-2,1; -0,5]
<b>DO<sub>2</sub></b> <i>ml O<sub>2</sub>/min</i>	573	526	737	1172	1053	1388	<0,001 <sup>w</sup>	[-735; -425]
<b>SV</b> <i>ml</i>	84	69	95	104	91	109	0,021	[-29; -3]
<b>SVI</b> <i>ml/m<sup>2</sup></i>	42	38	50	52	46	59	0,028	[-16; -1]
<b>HR</b> <i>min<sup>-1</sup></i>	48	45	53	73	68	87	<0,001 <sup>w</sup>	[-33; -19]
<b>MAD</b> <i>mmHg</i>	87	79	108	87	80	98	0,712	[-10; 14]
<b>dP/dt<sub>max</sub></b> <i>mmHg/s</i>	780	647	878	1140	1045	1364	<0,001	[-601; -319]

**Tabelle 10:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten (>60 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>w</sup> = Wilcoxon-Test



**Abbildung 16:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten (>60 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Global enddiastolisches Volumen (GEDV) in ml, Global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>, Herzzeitvolumen (HZV) in l/min, Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.



**Abbildung 17:** Dichotomisierte Darstellung der hämodynamischen Daten älterer Patienten (> 70 Jahre) bei Aufnahme auf die Intensivstation versus vor Verlegung auf die Normalstation. Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) in ml, Pulmonales Thermovolumen (PTV) in ml, Mean Transittime (MTi) in Sekunden, Downslope Time (DSt) in Sekunden. Abbildungen als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Jeweiliges Testverfahren siehe rechter Rand.

### 3.3.7 Interaktion von Pharmakotherapie und GEDV/GEDVI

Da bei der Pharmakotherapie mit ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern und Statinen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung über beide Altersgruppen festgestellt wurde (vgl. Tabelle 3), erfolgte der Vergleich des GEDV abhängig von der eingesetzten Substanzgruppe. Weder nach Aufnahme auf die Intensivstation noch vor Verlegung auf die Normalstation wurde ein signifikanter Unterschied im GEDV oder GEDVI zwischen älteren Patienten, welche mit entweder ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern oder Statinen behandelt wurden, festgestellt.

Zeitpunkt	ACE-Hemmer n = 5			Ø ACE-Hemmer n = 8			p	KI
	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
GEDV	1550	1408	1626	1352	1047	1657	0,602	[-358; 586]
GEDVI	788	735	883	638	574	953	0,645	[-179; 276]
GEDV	1631	1405	1891	1268	1177	1750	0,727	[-458; 633]
GEDVI	885	786	918	777	649	920	0,606	[-146; 237]

Zeitpunkt	Kalziumkanalblocker n = 4			Ø Kalziumkanalblocker n = 9			p	KI
	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
GEDV	1479	1321	1641	1469	1127	1652	0,910	[-514; 568]
GEDVI	761	682	832	760	611	944	0,822	[-300; 247]
GEDV	1648	1352	1902	1368	1216	1731	0,828	[-525; 638]
GEDVI	852	737	927	828	684	904	0,965	[-249; 240]

Zeitpunkt	Statine n = 3			Ø Statine n = 10			p	KI
	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
GEDV	1626	1588	1677	1352	1059	1586	0,165	[-111; 564]
GEDVI	883	809	960	638	575	934	0,221	[-137; 442]
GEDV	1631	1549	1783	1268	1193	1891	0,373 <sup>W</sup>	[-573; 742]
GEDVI	885	883	902	777	665	953	0,099	[-25; 238]

**Tabelle 11:** GEDV abhängig von der Pharmakotherapie mit ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern und Statinen innerhalb der Gruppe der älteren Patienten (> 60 Jahre). <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test.

## 4 Diskussion

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es die in einer retrospektiven Analyse beobachtete [WOLF 2007] und in einer prospektiven Analyse bestätigte [WOLF 2009] Abhängigkeit des ITBV und GEDV vom Patientenalter nun mit Bezug auf die Oxygenierung der Patienten sowohl unter maschineller Beatmung als auch unter Spontanatmung zu überprüfen.

Sowohl unmittelbar postoperativ nach Aufnahme auf die Intensivstation als auch vor Verlegung auf die Normalstation wiesen die älteren Patienten (Alter > 60 Jahre) höhere global end-diastolische Volumina auf als die jüngeren Patienten (Alter ≤ 60 Jahre). Im Vergleich zu den global end-diastolischen Volumina nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation und zum Zeitpunkt vor Verlegung auf die Normalstation konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit höheren Messwerten vor Verlegung festgestellt werden.

### 4.1. Auswahl der Patientengruppe

Der Einfluss des Patientenalters auf statische volumetrische Vorlastparameter wurde bei Patienten, welche sich einem intrakraniellen Eingriff unterziehen mussten, perioperativ untersucht. Dies hat verschiedene Gründe. So wurde die dieser Studie zu Grunde liegende Beobachtung bei neurochirurgischen Patienten gemacht und es erschien sinnvoll diese Feststellung an dieser Patientengruppe prospektiv zu untersuchen. Um die erforderlichen Parameter zu erheben sind arterielle und zentralvenöse Katheterisierung erforderlich. Die Anlage eines arteriellen Katheters oder auch eines zentralvenösen Katheters ist in anderen Patientengruppen bei jüngeren Patienten häufig nicht indiziert. Bei Patienten, welche sich einem intrakraniellen Eingriff unterziehen müssen, liegen die Indikation sowohl zur invasiven Blutdruckmessung über einen arteriellen Zugang als auch zur Anlage eines zentralvenösen Katheter jedoch vor und daher werden bei diesen Patienten in unserer Klinik gemäß Standard nach Einleiten der Allgemeinanästhesie beide Gefäßzugänge etabliert. Insofern ist die Invasivität studienbedingt nicht erhöht. Patienten, welche sich einem intrakraniellen Eingriff unterziehen müssen, werden in unserer Klinik postoperativ auf die neurochirurgische Intensivstation verlegt und erst dort wird die Allgemeinanästhesie ausgeleitet. In dieser Umgebung war es möglich, postoperativ sowohl nach Aufnahme wie auch vor Verlegung Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution durchzuführen.

#### **4.2. Einfluss von Morbidität, Komorbidität und Pharmakotherapie**

Das perioperative Risiko wurde für alle Patienten mittels der ASA-Klassifikation stratifiziert. Hierbei wurden die älteren Patienten (Alter > 60 Jahre) höher eingruppiert als die jüngeren Patienten, obwohl die Komorbidität keinen signifikanten Unterschied aufweist. Die Klassifikation nach ASA ist unabhängig vom Patientenalter und der Art des Eingriffs. Nicht nur die Beurteilung einer Vorerkrankung wie einer intrazerebralen Raumforderung als leicht (i.e. ASA II) oder schwer (i.e. ASA III) ist jedoch untersucherabhängig und daher werden identische Patienten auch von erfahrenen Anaesthesiologen unterschiedlich eingestuft. [ARONSON 2003] Insofern kann die Eingruppierung von älteren Patienten (Alter > 60 Jahre) in höhere ASA-Kategorien der Ausdruck subjektiver Bewertung der Schwere der jeweiligen Komorbidität im Kontext des Patientenalters bewertet werden.

Jüngere Patienten (Alter  $\leq$  60 Jahre) und ältere Patienten (Alter > 60 Jahre) wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der biometrischen Daten, der Tumorentität und anderer Komorbiditäten auf. Vor diesem Hintergrund ist die signifikant häufigere Behandlung der älteren Patienten mit ACE-Inhibitoren, Kalziumkanalblockern und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auffällig. Eine mögliche Ursache hierfür kann die mit höherem Lebensalter einhergehende höhere Inzidenz von Erkrankungen sein, welche eine Behandlungsindikation für die genannten Substanzklassen darstellen. Die beiden Patientengruppen wiesen allerdings keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Komorbidität auf. Lediglich für die arterielle Hypertonie konnte ein Trend zur Häufung bei älteren Patienten festgestellt werden.

Um einen möglichen Einfluss der drei oben genannten Substanzgruppen auf den Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen zu überprüfen wurde innerhalb der beiden Altersgruppen der Einfluss der Pharmakotherapie auf das GEDV und GEDVI untersucht. Da jedoch in der Gruppe der jüngeren Patienten ( $\leq$  60 Jahre) nur ein Patient mit einem ACE-Hemmer behandelt wurde und kein Patient einen Kalziumkanalblocker oder ein Statin erhielt, beschränkt sich die Überprüfung auf die Gruppe der älteren Patienten (> 60 Jahre). Die Vergleiche zwischen den Patienten unter jeweiliger Pharmakotherapie mit jenen ohne Pharmakotherapie ergaben weder zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation noch vor Verlegung auf die Normalstation einen signifikanten Unterschied im GEDV oder GEDVI. Insofern ist ein größerer Einfluss der Pharmakotherapie auf den Effekt der Altersabhängigkeit des GEDV unwahrscheinlich. Es sei jedoch angemerkt, dass die Fallzahl wiederum für diese Subgruppenvergleiche klein und zudem die Verteilung von Fällen und

Kontrollen innerhalb der Substanzgruppen unausgeglichenen ist. Eine biologische Hypothese inwieweit die drei Substanzgruppen das GEDV oder GEDVI beeinflussen liegt nicht vor.

### **4.3. Einfluss des Patientenalters auf das GEDV**

#### **4.3.1 Grundlage der Altersabhängigkeit des GEDV**

Das global end-diastolische Volumen ist ein hypothetisches Volumen. Es wird aus gemessenen Primärvariablen berechnet. Diese sind das Herzzeitvolumen, die mittlere Durchgangszeit und die exponentielle Abfallzeit des Indikators. Alle anderen Variablen sind keine Messgrößen im eigentlichen Sinne sondern abgeleitete Variablen. Das GEDV entspricht rechnerisch der Differenz aus ITTV und PTV. Das ITTV berechnet sich als Produkt aus HZV und MTt. Das PTV ist gleich dem Produkt aus HZV und DSt (vgl. Abbildung 3, Seite 29). Auf der Suche nach der Ursache für die altersabhängigen Veränderungen wurden daher MTt, DSt, ITTV, PTV und HZV untersucht.

Das ITTV beinhaltet das Gesamtvolumen vom Injektionsort bis zum Messort. Das Wort „intrathorakal“ verleitet zur Annahme es handle sich nur um das gesamte Verteilungsvolumen des Thermobolus im Thorax. Da jedoch die Temperaturmessung im Blut stromabwärts nicht in der Aorta thoracica auf Höhe des Zwerchfells durchgeführt wird beinhaltet es auch das Volumen bis zum Messort in der A. femoralis. Das ITTV beinhaltet daher die Volumina aller vier Herzhöhlen, das PTV und das Volumen der Aorta bis zur A. femoralis. Die Differenz aus ITTV und PTV entspricht dem GEDV. Diese Bezeichnung und gängige Illustrationen verleiten zur Annahme beim GEDV handle es sich allein um das Volumen aller vier Herzhöhlen. [LAZARIDIS 2012, REUTER 2010] Da jedoch die Temperaturmessung im Blut stromabwärts nicht in der Aorta ascendens durchgeführt wird, beinhaltet es auch analog zum ITTV das Volumen bis hin zum Messort und damit zusätzlich das Volumen der Aorta bis zur A. femoralis. Diese Volumina sind bedeutend. Sakka und Meier-Hellmann beschrieben den Einfluss eines Bauchaortenaneurysmas und eines stark vergrößerten linken Vorhofs auf das ITBV im Rahmen zweier Fallberichte. [SAKKA 2001] Die pathologischen Veränderungen bei diesen beiden Patienten hatten eine sehr großes ITBV zur Folge. Altersabhängige Veränderungen der Volumina des Herzens [HUDSMITH 2005, SANDSTEDTE 2000] und der Aorta [ARONBERG 1984, MAO 2008, MORRISON 2009, PEARCE 1993, TOWFIQ 1986] bieten daher Erklärungsmöglichkeiten für den Anstieg des GEDV mit zunehmendem Alter.

### **4.3.2 Altersabhängige Veränderungen des Herzens**

Die intrakavitären Volumina des menschlichen Herzens verändern sich mit dem Alter. Husdmith und Mitarbeiter sowie Sandstede und Mitarbeiter untersuchten die end-diastolischen Volumina des Herzens mittels Magnetresonanztomographie und stellten die Abnahme von rechtem und linken end-diastolischen Volumen mit zunehmendem Alter fest. [HUDSMITH 2005, SANDSTEDE 2000] Die Herzen der Teilnehmer der vorliegenden Studie wurden präoperativ nicht echokardiographisch oder magnetresonanztomographisch untersucht. Insofern sind Aussagen über die Veränderungen der intrakavitären Volumina der Herzen der Studienteilnehmer nicht möglich. Da jedoch das GEDV bei älteren Patienten höher lag als bei jüngeren muss die Volumenzunahme in einem anderen Kompartiment die mögliche intrakavitäre Volumenabnahme des Herzens übersteigen. Es kann bei keinem Studienteilnehmer eine Dilatation des linken Vorhofs, wie von Sakka und Meier-Hellmann beschrieben, [SAKKA 2001] ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund, dass alle Patienten einen Sinusrhythmus aufwiesen ist eine ausgeprägte Dilatation der Vorhöfe unwahrscheinlich. Kein Patient nahm präoperativ orale Antikoagulantien ein.

### **4.3.3 Altersabhängige Veränderungen der Aorta**

Die altersabhängigen morphometrischen Veränderungen der Aorta [ARONBERG 1984, MAO 2008, MORRISON 2009, PEARCE 1993, TOWFIQ 1986] bieten eine Erklärungsmöglichkeit für den Anstieg des GEDV mit dem Alter. Morrison und Kollegen untersuchten in einer kleinen Gruppe von Patienten den Durchmesser der Aorta thoracica an verschiedenen Lokalisationen und stellten eine deutliche Vergrößerung des Durchmessers und der Länge des Aortenbogens mit dem Alter fest. [MORRISON 2009] Mao und Mitarbeiter untersuchten über 1000 Patienten welche sich einer koronaren CT-Angiographie mit Kontrastmittel unterzogen [MAO 2008] und stellten ebenso fest, dass der Durchmesser der Aorta ascendens mit dem Alter zunahm. Über die vereinfachte Annahme der Aorta als Zylinder mit einer Länge von 50 cm kann man einen möglichen Volumenunterschied berechnen. Er beträgt bei Männern 159 ml für die Diameter nach Mao. Zusätzlich zur altersabhängigen Diameterzunahme ist die altersabhängige Elongation der Aorta [MOHIADDIN 1990, MORRISON 2009] nicht berücksichtigt. Auch sie würde zu einer Vergrößerung des Aortenvolumens führen. Diese Volumenzunahme der Aorta würde dann durch die deutlich längere mittlere Durchgangszeit des Indikators bei älteren Patienten und fehlendem Unterschied im Herzzeitvolumen sichtbar werden. Der Arithmetik folgend wäre das intrathorakale Thermovolumen der älteren Patienten deutlich größer als das der jüngeren Patienten.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die volumetrischen Parameter und die zu Grunde liegenden zeitabhängigen Parameter in Tabelle 12 und Tabelle 13 wiederholt dargestellt.

		Alter ≤ 60 n = 26			Alter > 60 n = 13			p	KI
		median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
<b>GEDV</b>	<i>ml</i>	1046	902	1201	1408	1158	1626	<b>0,003</b>	[-619; -151]
<b>MTt</b>	<i>s</i>	21,5	17,0	26,6	31,4	27,9	36,5	<b>&lt;0,001</b>	[-13,6; -5,7]
<b>ITTV</b>	<i>ml</i>	1772	1575	2058	2439	2116	2611	<b>0,001<sup>w</sup></b>	[-844; -210]

**Tabelle 12:** Hämodynamische Daten der Patienten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation. <sup>w</sup> = Wilcoxon-Test

		Alter ≤ 60 n = 26			Alter > 60 n = 13			p	KI
		median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>	median	q <sub>25</sub>	q <sub>75</sub>		
<b>GEDV</b>	<i>ml</i>	1119	989	1269	1405	1193	1891	<b>0,007</b>	[-669; -123]
<b>MTt</b>	<i>s</i>	15,7	14,0	17,7	18,9	15,5	20,9	<b>0,025</b>	[-5,3; -0,4]
<b>ITTV</b>	<i>ml</i>	1903	1704	2133	2282	1961	2847	<b>0,012</b>	[-843; -125]

**Tabelle 13:** Hämodynamischer Daten der Patienten vor Verlegung auf die Normalstation. <sup>w</sup> = Wilcoxon-Test

Diese mögliche Volumenzunahme der Aorta wird durch das größere intrathorakale Thermovolumen und die deutlich längere mittlere Durchgangszeit der älteren Patienten sowohl bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation sowie vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag sichtbar und schlägt sich dann ebenso im global enddiastolischen Volumen nieder.

#### **4.3.4 Bedeutung des Injektionsortes, des Messortes und der Länge des arteriellen Katheters für das GEDV**

Abweichungen von den Standardbedingungen, unter denen die transkardiopulmonale Thermodilution evaluiert wurde, können Messergebnisse beeinflussen. In der überwiegenden Mehrheit der Studien liegt der zentralvenöse Katheter jugulär [SAUGEL 2010, SCHMIDT 2007] und der arterielle Katheter femoral. [BELDA 2011] Verändert man nun die Messanordnung, indem Injektionsort oder Messort oder beides verlagert werden, verändert man das durchströmte Volumen des Indikatorbolus. Die Bedeutung dieser Volumenveränderung für ITTV, ITBV und GEDV kann durch zwei Beobachtungen verdeutlicht werden.

Saugel und Mitarbeiter sowie Schmidt und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss der Lokalisation des zentralvenösen Katheters auf die durch transkardiopulmonale Thermodilution erhobenen Messwerte. [SAUGEL 2010, SCHMIDT 2007] In ihren Arbeiten konnten sie zeigen, dass das GEDV bei femoraler Lage des zentralvenösen Katheters deutlich höher lag als bei jugulärer Lage des zentralvenösen Katheters. Das Herzzeitvolumen und der extravaskuläre Lungenwasserindex wiesen diesen deutlichen Unterschied nicht auf. Beide Autoren kommen zum Schluss, dass die höheren Messwerte des GEDV durch das größere durchströmte Volumen, also ein größeres intrathorakales Thermovolumen begründet sind. Vergleichende Untersuchungen für verschiedene Lokalisationen des arteriellen Katheters liegen bisher nicht vor. Diese sind jedoch im Kontext des Einflusses des Injektionsorts erforderlich, da damit auch das Volumen auf der arteriellen Seite der Messanordnung verändert wird. Hinweise auf die Bedeutung des Aortenvolumens als Teil des ITTV, und damit von ITBV und GEDV, können lediglich durch den Vergleich der Messanordnung von COLD® und PiCCO® nachvollzogen werden. Bei beiden Verfahren wird der Indikatorbolus über einen zentralvenösen Katheter appliziert. Dessen distales Lumen öffnet sich, unabhängig ob der Katheter jugulär oder subclaviculär eingebracht ist, in der Regel in Höhe des rechten Vorhofs. Die Länge des arteriellen COLD®-Katheters (Pulsioath PV 2024) beträgt 40 cm. Dieser wurde zum Beispiel von Buhre und Kollegen zur Untersuchung des

Einflusses der halb-sitzenden Lagerung auf die Verteilung zentraler Blutvolumina [BUHRE 2000] und des Zusammenhangs von linksventrikulärer end-diastolischer Fläche, ITBVI und SVI eingesetzt. [BUHRE 2001a] Der arterielle Standardzugang ist femoral. [BELDA 2011] Der hierfür eingesetzte Standard-PiCCO®-Katheter (PVPK2015L20-A) ist allerdings nur 20 cm lang. Der Längenunterschied der Katheter von 20 cm führt theoretisch zu unterschiedlich hohen Messwerten für ITBV und GEDV, da sich das vom Indikator durchströmte Volumen abhängig von der Katheterlänge unterscheidet. Systematische Vergleiche beider Gerätschaften existieren nicht. In beiden Untersuchungen von Buhre und Mitarbeitern mit dem COLD®-System betragen die ITBVI-Ausgangswerte der Patienten in Rückenlage  $620 \text{ ml/m}^2$  (SD 97) und  $646 \text{ ml/m}^2$  (SD 89). [BUHRE 2001a, BUHRE 2000] Diese liegen sowohl deutlich unter den vom Hersteller im Handbuch angegebenen Normalwerten von  $850 - 1000 \text{ ml/m}^2$  als auch unter den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Messwerten mit dem PiCCO®-System. Diese Befunde unterstreichen zum Einen die Bedeutung der Rahmenbedingungen unter welchen Messwerte erhoben werden und zum Anderen die Bedeutung des Aortenvolumens für das GEDV.

#### **4.4. Veränderungen der Messgrößen während des Intensivaufenthaltes**

Die in dieser Arbeit untersuchten Messgrößen zeigen signifikante Veränderungen zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag verglichen mit den Ausgangswerten bei Aufnahme auf die Intensivstation am OP-Tag. Diese Veränderungen werden mutmaßlich durch unterschiedliche Rahmenbedingungen beeinflusst. Die wesentlichen Unterschiede sind:

- kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung,
- anästhesierter vs. nicht anästhesierter Patient,
- Volumenstatus.

##### **4.4.1 Veränderung von der gemessenen Primärvariablen**

Die gemessenen Primärvariablen sind das Herzzeitvolumen, die mittlere Durchgangszeit und die exponentielle Abfallzeit des Indikators. Alle anderen Variablen sind keine Messgrößen im eigentlichen Sinne sondern abgeleitete Variablen. Sowohl MTt als auch DSt waren vor Verlegung auf die Normalstation signifikant kürzer als bei Aufnahme auf die Intensivstation. Das HZV wies vor Verlegung auf die Normalstation deutlich höhere Werte auf als bei Aufnahme auf die Intensivstation. Diese Befundkonstellation der Primärvariab-

len kann die Tatsache erklären, dass sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten kein signifikanter Unterschied im ITTV, im PTV und folglich auch im GEDV zwischen den beiden erfassten Zeitpunkten festgestellt wurde. Vereinfacht gesagt, die Veränderungen heben sich auf. Die Analyse von Einfuhr und Ausfuhr für die Verweildauer auf der Intensivstation zeigt eine im Mittel leicht negative Volumenbilanz (vgl. Tabelle 3). Die Tatsache, dass die Hämoglobinkonzentration im arteriellen Blut vor Verlegung signifikant höher war als bei Aufnahme auf die Intensivstation lässt darauf schließen, dass das intravasale Volumen gesunken ist. Vor diesem Hintergrund lässt die Veränderung der Volumenbilanz bei unverändertem Vorlastsurrogatparameter die Vermutung zu, dass andere Einflussfaktoren des GEDV vorhanden sind, welche ein Absinken des GEDV bei leicht negativer Volumenbilanz verhindern.

#### **4.4.1.1 Einfluss der Beatmung**

Der Einfluss der mechanischen Überdruckbeatmung auf zentrale Blutvolumina wurde bereits von Hedenstierna und Mitarbeitern im Jahr 1985 untersucht. Sie stellten fest, dass kontrolliert beatmete Patienten während einer Allgemeinanästhesie ein, im Vergleich zur Kontrolle vor Einleitung, geringeres zentrales Blutvolumen aufweisen. [HEDENSTIERNA 1985] Während einer Apnoephase kehrte der Wert zudem auf das Ausgangsniveau zurück. Kubitz und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss der Überdruckbeatmung auf das GEDV im Tiermodell. [KUBITZ 2006] Sowohl mit als auch ohne Anwendung von positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) war die Erhöhung des Tidalvolumens (und damit des Atemwegsdruckes) von einem Abfall des GEDV gefolgt. Neumann und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkung der Spontanatmung nach abdominalchirurgischen Eingriffen auf das HZV und unter anderem das GEDV. [NEUMANN 2005] Bei Einsetzen der Spontanatmung konnte ein signifikanter Anstieg des HZV festgestellt werden. [NEUMANN 2005] Der Anstieg im GEDV verfehlte allerdings knapp das Signifikanzniveau. Die hämodynamischen Veränderungen werden auf eine Verbesserung des venösen Rückflusses unter Spontanatmung zurückgeführt. Vergleichsmessungen des GEDV unter mechanischer Überdruckbeatmung sowohl mit als auch ohne PEEP sowie unter Spontanatmung nach Extubation liegen nicht vor. Der Einfluss auf die Primärvariablen des GEDV war unter diesen Bedingungen bisher ebenso nicht untersucht. Die Ergebnisse von Neumann und Kollegen lassen die Vermutung zu, dass der vorlastreduzierende Effekt der negativen Volumenbilanz bei den im Rahmen der Studie untersuchten Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation nicht zuletzt durch die Spontanatmung kompensiert wurde.

## 4.4.2 Veränderung von HZV, HI, MTt und DSt

### 4.4.2.1 Herzzeitvolumen (-index)

Bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation werden die Patienten mit dem Hypnotikum Propofol sediert. Die Sedierung an sich und die kardiovaskulären Nebenwirkungen dieses Pharmakons sind zum Teil ursächlich für die makrohämodynamischen Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Die Wirkung von Propofol auf das kardiovaskuläre System erfolgt durch Beeinflussung des vegetativen Nervensystems. Propofol dämpft den Sympathikotonus des vegetativen Nervensystems und beeinflusst, in deutlich geringerem Ausmaß, direkt das Herz. [KEYL 2000] Propofol führt vor allem über das vegetative Nervensystem und weniger über direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur in den Widerstandsgefäßen zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes. [CLAEYS 1988, EBERT 2005] Durch den verminderten Sympathikotonus wird die Inotropie des Herzens reduziert. [BRUSSEL 1989, EBERT 2005] Bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie durch Bolusgabe von Propofol wird in der Regel ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Der Verlust des Sympathikotonus verursacht eine Vasodilatation der arteriellen Widerstandsgefäße und der hiervon gefolgte Blutdruckabfall löst den Barorezeptorenreflex aus. Im Verlauf der nun kontinuierlichen Infusion von Propofol zur intravenösen Anästhesie fällt die Herzfrequenz in der Regel deutlich ab. Ursächlich hierfür ist die Wirkung von Propofol auf den Barorezeptorenreflex. [EBERT 1994] Durch Propofol wird die Auslöseschwelle dieses Reflexbogens reduziert. Folglich wird die positiv chronotrope Reflexantwort unter Einfluss von Propofol erst bei geringerem arteriellen Druck ausgelöst. Die Sensitivität des Barorezeptorenreflexes wird nicht beeinträchtigt. [CULLEN 1987] Erst 60 Minuten nach Ende der Propofolzufuhr kehrt die Auslöseschwelle auf den Ausgangswert zurück. [SATO 2005] Aufgrund des reduzierten Sympathikotonus verursacht durch die Sedierung an sich und aufgrund der Beeinflussung des Barorezeptorenreflexes durch Propofol ist die Herzfrequenz, und damit das Herzzeitvolumen, unter Sedierung bzw. Anästhesie mit Propofol reduziert.

Das Herzzeitvolumen und der Herzindex sind jedoch unter Umständen nicht nur aufgrund der reduzierten metabolischen Erfordernisse bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation geringer als vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag. Die über den reduzierten Sympathikotonus negativ inotrope Wirkung des Propofols zeigt sich ebenso in den Schlagvolumina der Patienten. Die Schlagvolumina sind bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation signifikant niedriger als vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag. Ein signifikanter Unterschied im GEDV zwi-

schen den beiden Zeitpunkten konnte jeweils bei jüngeren Patienten ( $\leq 60$  Jahre) und älteren Patienten ( $> 60$  Jahre) nicht festgestellt werden. Nur in der Gesamtbetrachtung der Patienten (jung und alt) zeigte sich ein signifikanter Unterschied im GEDV zwischen den beiden Zeitpunkten. Eine Endgültige Aussage über die Bedeutung dieser Zunahme im GEDV für das Schlagvolumen, bezogen auf den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation von 78 ml (7,2%), kann nicht gemacht werden. Zwar sind die Schlagvolumina vor Verlegung auf die Normalstation nach gestiegenem GEDV auch größer ( $\Delta SV$  13 ml, 15,8% bezogen auf den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation), der zweite das Schlagvolumen potentiell reduzierende Einflussfaktor, das Propofol, ist jedoch weggefallen. Vor dem Hintergrund, dass bei höherer Herzfrequenz am ersten post OP Tag ohne Sedierung ( $\Delta HR$  25  $\text{min}^{-1}$ , 44,6% bezogen auf den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation) auch die Schlagvolumina größer waren, lädt ebenso dazu ein an der Bedeutung dieses vergleichsweise geringen Anstieges im GEDV für das Schlagvolumen zu zweifeln.

Wie bereits erwähnt stellen Veränderungen der kontraktiven Eigenschaften des Myokards einen wichtigen Einflussfaktor auf das Schlagvolumen dar. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{\text{max}}$ ) als Surrogatparameter der Inotropie ist sowohl bei jüngeren Patienten ( $\leq 60$  Jahre) als auch bei älteren Patienten ( $> 60$  Jahre) vor Verlegung am ersten postoperativen Tag größer als zum Zeitpunkt der Aufnahme in Allgemeinanästhesie auf die Intensivstation. Auch die gepoolten Daten aus jüngeren und älteren Patienten zeigen dasselbe Ergebnis. Zwischen jüngeren und älteren Patienten konnte wiederum kein signifikanter Unterschied in der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit festgestellt werden. Ob direkt negativ inotrope Effekte von Propofol selbst, der durch Propofol global veränderte Sympathikotonus oder die durch Propofol reduzierte Herzfrequenz über herzfrequenzabhängige Kontraktilitätsveränderungen (Bowditch-Effekt) ursächlich für eine Veränderung der Druckanstiegsgeschwindigkeit sind kann nicht abschließend geklärt werden. Es ist jedoch offenbar der Fall, dass die Behandlung mit Propofol sowohl direkt als auch indirekt, die Kontraktilität des Herzens reduziert und diese Effekte reversibel sind.

Das wesentlich geringere Sauerstoffangebot bei Aufnahme auf die Intensivstation im Vergleich zum Zeitpunkt vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag ist durch den Unterschied im Herzzeitvolumen erklärt. Die Tatsache, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung der Patienten über dem Grenzwert von 70% liegt, lässt die Schlussfolgerung zu, dass die verschiedenen global end-diastolischen Volumina unter den verschiedenen Bedingungen ausreichend sind um Herzzeitvolumina hervorzurufen welche

geeignet sind um ein Sauerstoffangebot zu generieren welches wiederum angebotsunabhängigen Sauerstoffverbrauch ermöglicht.

#### **4.4.2.2 Transitzeiten**

Im Rahmen der Methodenkritik und auf der Suche nach Einflussfaktoren auf volumetrische Vorlastparameter untersuchte Lichtwarck-Aschoff einen möglichen Einfluss des HZV auf das ITBV da beide Parameter mittels Indikator dilution bestimmt werden. In einer tierexperimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass unter katecholamin-induzierter Steigerung des HZV die mittlere Durchgangszeit sinkt und das ITBV keinen signifikanten Unterschied aufweist. [LICHTWARCK-ASCHOFF 1996] Auch durch Esmolol induzierte Bradykardie und konsekutive Reduktion des HZV bleibt das ITBV unverändert. [BUHRE 2001b] Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, weil es unter Doppelindikator dilution mit dem COLD®-System (IGC und Temperatur) erhoben wurde. Dieses misst das HZV durch Thermodilution und das ITBV direkt über die mittlere Durchgangszeit des Farbstoffes ICG als zweite Indikatorsubstanz. [GOEDJE 2000] Die Bestimmung von HZV und ITBV waren bei Buhre und Mitarbeitern somit methodologisch unabhängig.

In der vorliegenden Untersuchung weisen die Parameter MTt und DSt signifikante Unterschiede zwischen postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation und vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag auf. Dies gilt sowohl für jüngere Patienten (Alter  $\leq$  60 Jahre) aber auch ältere Patienten (Alter  $>$  60 Jahre). Im Kontext der Beobachtungen von Buhre und Mitarbeitern, dass bei konstantem ITBV Veränderungen im HZV mit gegenläufigen Veränderungen der mittleren Durchgangszeit einhergehen erlauben den Schluss, dass der beobachtete Unterschied der mittleren Durchgangszeit der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten größtenteils Ausdruck der Unterschiede im Herzzeitvolumen der Patienten zwischen den beiden Zeitpunkten begründet ist. Das Verteilungsvolumen des Indikators, für Thermodilution das ITTV, weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten auf während das HZV vor Verlegung signifikant größer und die mittlere Durchgangszeit signifikant geringer ist als bei Aufnahme.

Neben diesen physiologisch/arithmetischen Überlegungen werden Perfusionsveränderungen in der pulmonalen Strombahn als wichtiger, methodenspezifischer Einflussfaktor auf die Messergebnisse transkardiopulmonaler Thermodilutionsverfahren diskutiert. Die Bedeutung für das intrathorakale Blutvolumen haben Schreiber und Mitarbeiter in einer tierexperimentellen Studie untersucht. [SCHREIBER 2001] Mit dem Doppelindikator diluti-

onsverfahren wurden hämodynamische Messungen vor, während und nach Ausklemmen der Pulmonalarterien von Mittel- und Unterlappen der rechten Lunge durchgeführt. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei konstantem HZV das intrathorakale Blutvolumen während der Klemmphase signifikant abgefallen war und nach Ende der Ausklemmphase wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrte. Dies ist bedeutsam, da das ITBV über Farbstoffdilution direkt als Produkt aus HZV und mittlerer Durchgangszeit des Farbindikators bestimmt wurde. Auch GEDV, EVLW und PBV fielen während der Klemmphase signifikant ab und erreichten nach Freigabe der gesamten pulmonalen Strombahn wieder das Ausgangsniveau. [SCHREIBER 2001]

Die hämodynamischen Auswirkungen der Ein-Lungenventilation auf intrathorakale Blutvolumina haben Reuter und Mitarbeiter in einer tierexperimentellen Studie untersucht. [HAAS 2013] Die Ein-Lungenventilation entspricht klinisch im weitesten Sinne einer Totalatektase einer Lunge. Der Abfall des alveolären  $pO_2$  in der Atektase löst den Euler-Liljestrand-Mechanismus, die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion auf der pulmonalarteriellen Seite [THEWS 2000] der Atektase aus. Infolgedessen sinkt die Perfusion der Atektase und die Perfusion der Restlunge steigt. Mit dem Thermodilutionsverfahren konnte gezeigt werden, dass bei konstantem HZV nach Beginn der Ein-Lungenventilation GEDV, ITBV und EVLW signifikant geringer waren als unter Ventilation beider Lungen. [HAAS 2013]

Durch Ausklemmen eines Teils der Lunge verringert sich das vom Farbstoffindikator erfassbare gesamte Volumen um das pulmonalvaskuläre Volumen der ausgeklemmten Lunge. Bei Schreiber und Kollegen wird dies über einen Abfall des ITBV sichtbar. [SCHREIBER 2001] Da der von Schreiber eingesetzte Indikator das Gefäßsystem zwischen Injektionsort und Detektionsort nicht verlässt ist die Messung unabhängig vom pulmonalen Fluss. Bei der Thermodilution hingegen können pulmonale Perfusionsveränderungen die Messergebnisse beeinflussen, da in diesem Fall Äquilibrationsvorgänge zwischen Intra- und Extravasalraum erforderlich sind um die entsprechenden Kompartimente zu markieren. [HUBER 2008] Sowohl ELV und HPV als auch primär mechanischer teilweiser Verschluss der pulmonalen Strombahn erhöhen die Perfusion der übrigen Lungenabschnitte. Mit der nun größeren Perfusion der Restlunge steigt auch der Indikatorfluss durch die Selbige. Die Kontaktzeit (=Äquilibrationszeit) des Indikators (Temperatur) mit dem extravaskulären Lungenwasser der Restlunge ist jedoch aufgrund der höheren lokalen Fließgeschwindigkeit kürzer. Das als Indikator dispersion bezeichnete Phänomen, dass der Indikator nicht en-bloc am Messort registriert wird sondern sich mit dem Medium mischt,

[REUTER 2005] ist geringer ausgeprägt. Dies verändert die registrierte Thermodilutionskurve hin zu einer größeren maximalen Signalantwort, geringerer mittlerer Durchgangszeit und kürzerer exponentieller Abfallzeit. [HAAS 2013] Es ist egal ob das Perfusionsdefizit in Teilen der Lunge nun durch ELV oder Ausklemmen der A. pulmonalis begründet ist. Auch Schreiber und Mitarbeiter stellten während der Intervention niedrigere GEDV fest, und das trotz eines signifikanten Anstiegs des RVEDV. [SCHREIBER 2001] Entscheidend bei der Thermodilution ist daher allein, dass die Fließgeschwindigkeit in den perfundierten bzw. besser perfundierten Lungenabschnitten größer ist. Das GEDV wird folglich unter Umständen unterschätzt, da kürzere MTt und DSt ermittelt und folglich geringere Volumina berechnet werden. [HAAS 2013] Die beschriebenen Phänomene haben theoretisch das Potential auch die Ergebnisse dieser Untersuchung zu beeinflussen. Klinisch nicht apparente Atelektasenbildung und –auflösung kann nicht ausgeschlossen werden. Intraoperativ entstandene und postoperativ zunächst weiter bestehende Atelektasen führen möglicherweise dazu, dass das zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation gemessene GEDV den wahren Wert unterschätzt. Durch Spontanatmung, Hustenstoß und geringeren  $F_iO_2$  vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag können sich möglicherweise intraoperativ gebildete Atelektasen auflösen. Das zu diesem Zeitpunkt gemessene GEDV ist dann möglicherweise auch hierdurch bedingt größer als zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation unter mechanischer Beatmung, ggf. neuromuskulärer Restblockade und hohem  $F_iO_2$  während des Transports. Fakt ist jedoch, dass kein Studienteilnehmer pulmonal lobektomiert bzw. pneumonektomiert war. Zudem sind die Ergebnisse von Reuter und Kollegen und Schreiber und Kollegen unter vergleichsweise extremen Bedingungen wie Ausklemmen von zwei Drittel der rechten Lunge [SCHREIBER 2001] oder der Totalatelektase einer Lunge erhoben worden. Daher sind die Auswirkungen von möglichen pulmonalen Perfusionsveränderungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit unwahrscheinlich.

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Parameter</b>	<b>sig. Veränderung</b>	<b>Quelle</b>
HZV Anstieg	MTt	↓	Seite 69; [LICHTWARCK- ASCHOFF 1996]
	ITBV	keine	
HZV Abfall	MTt	↑	Seite 69; [BUHRE 2001b]
	ITBV	keine	
Lungenperfusion (part. Ausklemmen A. pulmonalis)	RVEDV	↑	Seite 69; [SCHREIBER 2001]
	ITBV	↓	
	GEDV	↓	
	EVLW	↓	
	PBV	↓	
ELV (Shunt)	GEDV	↓	Seite 70; [HAAS 2013]
	ITBV	↓	
	EVLW	↓	
	MTt	↓	
	DSt	↓	

**Tabelle 14:** Einflussfaktoren auf die Transitzeiten. Querverweise auf die Seiten in diesem Manuskript.

#### **4.5. Bedeutung der statischen volumetrischen Vorlastparameter im Kontext moderner intensivmedizinischer Behandlungskonzepte**

Die Beurteilung der kardialen Vorlast eines kritisch kranken Patienten ist von besonderer Bedeutung. Durch transkardiopulmonale Thermodilution gewonnene statische Messgrößen bilden die kardiale Vorlast valide ab. [BUHRE 2000, HOFER 2005, LICHTWARCK-ASCHOFF 1996, LICHTWARCK-ASCHOFF 1992, MICHARD 2003] Sie sind Bestandteil etablierter Behandlungsalgorithmen in der herzchirurgischen und neurochirurgischen Intensivmedizin. [GOEPFERT 2013, GOEPFERT 2007, MUTOH 2009] Die Erhebung dynamischer Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast und Volumenreagibilität unterliegt methodologisch begründeten Randbedingungen und das Einhalten dieser Randbedingungen konterkariert grundlegende Therapieziele in der Intensivmedizin. [MICHARD 2011] Die Patienten müssen nicht nur maschinell beatmet werden, die Beatmung muss kontrolliert ohne Spontanatemanteile und mit vergleichsweise hohen Tidalvolumina erfolgen. [MARIK 2009, MICHARD 2005] Zudem muss die Herzaktion im Sinusrhythmus erfolgen. Diese Kriterien werden von vielen kritisch kranken Patienten nicht erfüllt (Sinusrhythmus) [ANNANE 2008] bzw. sind mit erhöhter Morbidität (invasive Beatmung) [BOWER 2000] und Mortalität (kontrollierte Beatmung ohne Spontanatemanteile) assoziiert. [GIRARD 2008] Aus diesen Gründen stellen GEDV und ITBV im Kontext moderner intensivmedizinischer Behandlungskonzepte nahezu universell einsetzbare statische Vorlastparameter dar.

#### **4.6. Limitationen**

An dieser Stelle sollen Limitationen der Studie nicht unerwähnt bleiben. Die Studienteilnehmer waren keine gesunden Probanden sondern mussten sich einer Kraniotomie zur Behandlung eines hirneigenen Tumors oder einer Metastase unterziehen. Inwieweit sich die hämodynamischen Parameter dieser Patientengruppe von anderen unterscheiden ist unbekannt. Bei den Studienteilnehmern bestand allerdings keine höhergradige Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems in der medizinischen Vorgeschichte. Aus diesem Grund musste bei fehlender Indikation auf eine transthorakale Echokardiographie vor dem Einschluss in die Studie verzichtet werden. Eine klinisch nicht auffällige Beeinträchtigung durch die Grunderkrankung, vier Patienten litten an einem metastasierten Grundleiden, kann nicht ausgeschlossen werden ist jedoch unwahrscheinlich. Es sei bemerkt, dass unser Vorgehen analog dem anderer Arbeitsgruppen bei neurochirurgischen Patienten vor Kraniotomie ist [BERKENSTADT 2001] und wiederum akzeptiertes vorgehen ist. [REUTER 2002]

Schlussendlich bleiben die Erklärungsmodelle für den Einfluss des Alters auf das GEDV trotz ihrer guten Begründung hypothetisch. Es liegen zwar volumetrische durch Thermodilution erhobene Daten von Herz und Aorta dieser Patienten vor, morphometrische Daten des Herzens und der Aorta jedoch fehlen. Insofern bedarf es weiterer Untersuchungen um diese Erklärungsmodelle zu bestätigen oder zu verwerfen. Diese gehen jedoch mit einer erheblichen Strahlenbelastung einher und erscheinen daher aufgrund der fehlenden rechtfertigenden Indikation für radiologische Untersuchungen, zumindest in dieser Population, nicht durchführbar.

#### 4.7. Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Patientenalters auf das global end-diastolische Volumen von Patienten nach einer elektiven Kraniotomie erstmalig mit Bezug zur Oxygenierung und klinischen Verlegungskriterien untersucht um eine klinische Beobachtung prospektiv zu evaluieren. Die Ergebnisse sollen es ermöglichen den Absolutwert des global end-diastolischen Volumens und des GEDV Indexes eines Patienten im Bezug auf sein Alter zu bewerten. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Alter  $\leq 60$  Jahre und  $> 60$  Jahre) und diese Gruppen bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation und vor Verlegung auf die Normalstation verglichen.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass feste Normalbereiche für statische Vorlastparameter nur bedingt sinnvoll sind. Dies ist in der Tatsache begründet, dass die Frank-Starling Beziehung inter- und intraindividuell hochvariabel ist. Daher ist es nicht möglich für eine gemessene Zahl eines Vorlastparameters X allgemein ein Schlagvolumen Y zuzuordnen oder Volumenreagibilität festzustellen. Insofern ist die Bezeichnung „Normalbereich“ irreführend, „Erwartungsbereich“ erscheint besser. Allerdings ist dieser Erwartungsbereich unter Kenntnis des Einflusses des Patientenalters auf GEDV und GEDVI immer noch für jeden Patienten unterschiedlich. Dies ermöglicht zwei Schlussfolgerungen:

- Behandlungsalgorithmen können, wenn die Entscheidungstrigger zu hoch oder zu niedrig angesetzt werden, bei einer Vielzahl von Patienten ineffektiv wenn nicht gar schädlich sein.
- Ein frühzeitiger und regelmäßiger Beginn der Messungen ermöglicht individuelle Ausgangswerte und therapierelevante Entscheidungen, die dann im Kontext der Veränderungen vom Ausgangswert und der klinischen Situation getroffen werden.

Die Kenntnis über den Einfluss der Beatmung und der eingesetzten Pharmaka auf das kardiovaskuläre System sowie der Messanordnung selbst unterstreicht die Bedeutung der Rahmenbedingungen, den Kontext, unter welchem die Messwerte erhoben und bewertet werden. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der geforderten und durchgeführten prospektiven randomisierten Interventionsstudien und zielgesteuerten Behandlungsalgorithmen bedeutend. Dass letztere unter Umständen der individuellen Anpassung der Interventionsgrenzen und der Interventionsziele bedürfen wurde bereits umgesetzt. [GOEPFERT 2013] Neben anderen physiologischen Parametern zur individuellen Anpassung von zielgesteuerten Behandlungsalgorithmen müssen auch Einflussfaktoren auf die jeweiligen Variablen berücksichtigt werden. Diese sind wie dargestellt nicht nur demographischer Natur sondern

auch Sedierung, Beatmung und dem Messaufbau geschuldet. Ob diese dann „kontextsensitiven hämodynamischen Variablen“ und andere physiologische Parameter wie z.B. die  $S_{cv}O_2$  geeignet sind um zielgesteuerte Behandlungsalgorithmen zu individualisieren bedarf weiterer Untersuchungen.

## 5 Zusammenfassung

Heute stehen verschiedene Modalitäten eines erweiterten hämodynamischen Monitorings zur Verfügung. Über das Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution sind statische volumetrische Surrogatparameter der kardialen Vorlast, das global enddiastolische Volumen und das intrathorakale Blutvolumen, bettseitig mit geringem technischen Aufwand messbar. In einer klinischen Beobachtung zeigten jüngere im Vergleich zu älteren Patienten trotz verhältnismäßig geringer Messwerte der beiden Parameter einen ausreichenden Volumenstatus.

In dieser hier vorliegenden Untersuchung wurde diese Beobachtung prospektiv untersucht und in Bezug zur Resultante gesetzt. Denn das jeweilige Vorlastäquivalent ermöglichte zu den Messzeitpunkten ein Herzzeitvolumen unter dem keine erhöhte Sauerstoffextraktion festgestellt werden konnte.

Es konnte gezeigt werden, dass sich unter der Annahme angebotsunabhängigen Sauerstoffverbrauchs jüngere und ältere Patienten in ihren global enddiastolischen Volumina unterscheiden. Dies gilt sowohl unter Allgemeinanästhesie mit Propofol und kontrollierter Überdruckbeatmung als auch beim wachen spontanatmenden Patienten vor Verlegung auf die Normalstation. Als Ursache für diesen Unterschied erscheinen morphometrische Veränderungen des messtechnisch Erfassten anatomischen Bereichs mit dem Alter ursächlich. Allerdings verbleibt diese Erklärung aufgrund fehlender morphometrischer Daten der untersuchten Patienten eine Hypothese.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass die jüngeren der hier untersuchten Patienten, einen deutlich geringeren global enddiastolischen Volumen-Index als den vom Hersteller angegebenen Normwert aufweisen. Die numerischen Unterschiede der hämodynamischen Parametern zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und vor Verlegung auf die Normalstation am ersten postoperativen Tag wurden vor dem Hintergrund der Einflussfaktoren Beatmung und Analgosedierung mit Propofol diskutiert.

Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass aufgrund der kontextabhängigen intra- und interindividuellen Unterschiede der jeweiligen Frank-Starling-Beziehung keine universell gültigen Normalwerte existieren und dies in hämodynamischen Behandlungsplänen berücksichtigt werden sollte.

## 6 Literaturverzeichnis

- Annane D, Sébille V, Duboc D, Le Heuzey J-Y, Sadoul N, Bouvier E, Bellissant E,** Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178 (2008) 20-25
- Antoni H,** Mechanik der Herzaktion. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg.), Springer, Berlin Heidelberg New York, 2000, 28. Ausgabe, 448-471
- Aronberg DJ, Glazer HS, Madsen K, Sagel SS,** Normal thoracic aortic diameters by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 8 (1984) 247-250
- Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K,** Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification Scale. *AANA journal* 71 (2003) 265-274
- Belda FJ, Aguilar G, Teboul JL, Pestana D, Redondo FJ, Malbrain M, Luis JC, Ramasco F, Umgelter A, Wendon J, Kirov M, Fernandez-Mondejar E,** Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *Br J Anaesth* 106 (2011) 482-486
- Bendjelid K, Giraud R, Siegenthaler N, Michard F,** Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water. *Crit Care* 14 (2010) R209
- Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A,** Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 92 (2001) 984-989
- Bower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, Network TA,** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342 (2000) 1301-1308
- Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P,** Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 69 (1989) 35-40
- Buhre W, Buhre K, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A,** Assessment of cardiac preload by indicator dilution and transoesophageal echocardiography. *Eur J Anaesthesiol* 18 (2001a) 662-667
- Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A,** Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (2001b) 863-867
- Buhre W, Weyland A, Buhre K, Kazmaier S, Mursch K, Schmidt M, Sydow M, Sonntag H,** Effects of the sitting position on the distribution of blood volume in patients undergoing neurosurgical procedures. *Br J Anaesth* 84 (2000) 354-357
- Claeys MA, Gepts E, Camu F,** Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 60 (1988) 3-9
- Connors J, A F, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell J, F E, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson J, W J, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA,** The effectiveness of right heart

- catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 276 (1996) 889-897
- Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J**, Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 66 (1987) 1115-1120
- De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, Michard F, Nijs J, Rodrigus IE**, Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20 (2006) 325-330
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R**, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41 (2013) 580-637
- Du Bois D, Du Bois EF**, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic)* XVII (1916) 863-871
- du Prel JB, Hommel G, Rohrig B, Blettner M**, Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106 (2009) 335-339
- Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U**, Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 103 (2005) 249-257
- Ebert TJ**, Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology* 103 (2005) 20-24
- Ebert TJ, Muzi M**, Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 78 (1994) 369-375
- Fegler G**, Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39 (1954) 153-164
- Fick A**, Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg* (1870) 16f.
- Frank O**, Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 32 (1895) 370-437
- Ganz W, Swan HJ**, Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29 (1972) 241-246
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW**, Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371 (2008) 126-134
- Goedje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B**, Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest* 118 (2000) 775-781

- Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichensperner H, Goetz AE, Reuter DA,** Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 119 (2013) 824-836
- Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE,** Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 33 (2007) 96-103
- Haas SA, Trepte CJ, Nitzschke R, Jurgens TP, Goepfert MS, Goetz AE, Reuter DA,** An assessment of global end-diastolic volume and extravascular lung water index during one-lung ventilation: is transpulmonary thermodilution usable? *Anesth Analg* 117 (2013) 83-90
- Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG,** STUDIES ON THE CIRCULATION: IV. Further Analysis of the Injection Method, and of Changes in Hemodynamics under Physiological and Pathological Conditions. *Am J Physiol* 99 (1932) 534-551
- Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L,** Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 62 (1985) 247-254
- Hoefl A,** Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In: "Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin", Hoefl A, Metzler H, Pasch T (Hrsg.), Springer, 2008, 3. Ausgabe, 114-131
- Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A,** Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 94 (2005) 748-755
- Huber W, Rockmann F,** Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed* 45 (2008) 337-359
- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S,** Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 7 (2005) 775-782
- Jarisch A,** Kreislauffragen. *Dtsch Med Wochenschr* 54 (1928) 1211-1213
- Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Wegenhorst U, Ingenlath M, Gruber M, Bernardi L,** Dynamic cardiocirculatory control during propofol anesthesia in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 91 (2000) 1188-1195
- Kinsman JM, Moore JW, Hamilton WF,** STUDIES ON THE CIRCULATION: I. Injection Method: Physical and Mathematical Considerations. *Am J Physiol* 89 (1929) 322-330
- Kubitz JC, Kemming GI, Schultheiss G, Starke J, Podtschaske A, Goetz AE, Reuter DA,** The influence of PEEP and tidal volume on central blood volume. *Eur J Anaesthesiol* 23 (2006) 954-961
- Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE,** 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 (2004) 691-699
- Lazaridis C**, *Advanced Hemodynamic Monitoring: Principles and Practice in Neurocritical Care*. *Neurocrit Care* 16 (2012) 163-169
- Levick JR**, "Introduction to Cardiovascular Physiology" Hodder Arnold, London, 2003.
- Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ**, Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 11 (1996) 180-188
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ**, Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18 (1992) 142-147
- Little WC**, The left ventricular dP/dtmax-end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circulation research* 56 (1985) 808-815
- Mao SS, Ahmadi N, Shah B, Beckmann D, Chen A, Ngo L, Flores FR, Gao YL, Budoff MJ**, Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. *Acad Radiol* 15 (2008) 827-834
- Marik PE**, Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Annals of intensive care* 3 (2013a) 38
- Marik PE, Baram M, Vahid B**, Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134 (2008) 172-178
- Marik PE, Cavallazzi R**, Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense\*. *Crit Care Med* 41 (2013b) 1774-1781
- Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A**, Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature\*. *Crit Care Med* 37 (2009) 2642-2647
- Michard F**, Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest* 128 (2005) 1902-1903
- Michard F**, Stroke volume variation: From applied physiology to improved outcomes\*. 39 (2011) 402-403
- Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L**, Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 124 (2003) 1900-1908
- Mohiaddin RH, Schoser K, Amanuma M, Burman ED, Longmore DB**, MR imaging of age-related dimensional changes of thoracic aorta. *J Comput Assist Tomogr* 14 (1990) 748-752
- Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA**, Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes. *J Vasc Surg* 49 (2009) 1029-1036
- Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, Terasaka S**, Performance of Bedside Transpulmonary Thermodilution Monitoring for Goal-Directed Hemodynamic Management After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 40 (2009) 2368-2374

- Neumann P, Schubert A, Heuer J, Hinz J, Quintel M, Klockgether-Radke A,** Hemodynamic effects of spontaneous breathing in the post-operative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 49 (2005) 1443-1448
- Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP,** The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 4 (1951) 735-746
- Opie LH,** Regulation of myocardial contractility. *J Cardiovasc Pharmacol* 26 Suppl 1 (1995) S1-9
- Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, Salyapongse AN, Feinglass J, McCarthy WJ, Yao JS,** Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 114 (1993) 691-697
- Perel A,** Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89 (1998) 1309-1310
- Pinsky MR, Teboul J-L,** Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 11 (2005) 235-239
- Portney LG, Watkins MP,** Measures of Association for Categorical Variables: Chi-Square. In: "Foundations of Clinical Research: Applications to Practice", Portney LG, Watkins MP (Hrsg.), Prentice Hall, Upper Saddle River, 2007, 3. Ausgabe, 569-584
- Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM,** Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 95 (1989) 1216-1221
- Reuter D, Goetz A,** Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist* 54 (2005) 1135-1153
- Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE,** Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28 (2002) 392-398
- Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK,** Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg* 110 (2010) 799-811
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M,** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345 (2001) 1368-1377
- Sakka SG, Meier-Hellmann A,** Extremely high values of intrathoracic blood volume in critically ill patients. *Intensive Care Med* 27 (2001) 1677-1678
- Sakka SG, Reuter DA, Perel A,** The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of clinical monitoring and computing* 26 (2012) 347-353
- Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A,** Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 26 (2000) 180-187
- Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D,** Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function

- and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 10 (2000) 438-442
- Sarnoff SJ**, Myocardial contractility as described by ventricular function curves; observations on Starling's law of the heart. *Physiol Rev* 35 (1955) 107-122
- Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T**, Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth* 94 (2005) 577-581
- Saugel B, Umgelter A, Schuster T, Phillip V, Schmid RM, Huber W**, Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care* 14 (2010) R95
- Schmidt S, Westhoff TH, Hofmann C, Schaefer J-H, Zidek W, Compton F, van der Giet M**, Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Crit Care Med* 35 (2007) 783-786
- Schreiber T, Huter L, Schwarzkopf K, Schubert H, Preussler N, Bloos F, Gaser E, Karzai W**, Lung perfusion affects preload assessment and lung water calculation with the transpulmonary double indicator method. *Intensive Care Med* 27 (2001) 1814-1818
- Schumacker PT, Cain SM**, The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 13 (1987) 223-229
- Starling EH**, "On the heart, facsimile reprint including the Linacre Lecture on the Law of the Heart." Dawsons of Pall Mall, London, 1965.
- Stewart GN**, Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of Physiology* 22 (1897) 159-183
- Stewart GN**, The Output of the Heart in Dogs. *Am J Physiol* 57 (1921) 27-50
- Swan HJ, Ganz W**, Hemodynamic measurements in clinical practice: a decade in review. *J Am Coll Cardiol* 1 (1983) 103-113
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D**, Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283 (1970) 447-451
- Thews G**, Lungenatmung. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg.), Springer, Berlin Heidelberg New York, 2000, Ausgabe, 565-591
- Towfiq BA, Weir J, Rawles JM**, Effect of age and blood pressure on aortic size and stroke distance. *Br Heart J* 55 (1986) 560-568
- Tyberg JV, Grant DA, Kingma I, Moore TD, Sun Y, Smith ER, Belenkie I**, Effects of positive intrathoracic pressure on pulmonary and systemic hemodynamics. *Respir Physiol* 119 (2000) 171-179
- Valentinuzzi ME, Geddes LA, Baker LE**, A simple mathematical derivation of the Stewart-Hamilton formula for the determination of cardiac output. *Med Biol Eng* 7 (1969) 277-282
- Vincent JL**, The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med* 16 Suppl 2 (1990) S145-148
- Vincent JL**, The pulmonary artery catheter. *Journal of clinical monitoring and computing* 26 (2012) 341-345

- Vincent JL, De Backer D**, Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. Crit Care 9 Suppl 4 (2005) S9-12
- Wolf S, Landscheidt J, Tomasino A, Schul D, Stegmaier H, Schürer L, Lumenta C**, ITBV and GEDV but not EVLW acquired by transpulmonary thermodilution is age dependent in a series of neurosurgical patients [abstract]. Intensive Care Med 33 (2007) S73
- Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Friederich P, Schurer L**, Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. Crit Care 13 (2009) R202
- Zierler KL**, Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume. Circ Res 10 (1962) 393-407

## DANKSAGUNGEN

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater, dem Chefarzt der Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen, Herrn Prof. Dr. Patrick Friederich, für die Überlassung der interessanten Fragestellung und die intensive Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Ich danke dem Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik am Klinikum Bogenhausen, Herrn Prof. Dr. Christianto Lumenta. Die in dieser Arbeit studierten Patienten befanden sich in der operativen Hauptbehandlung der von ihm geleiteten Klinik. Die Patienten haben sich in einer belastenden Lebenssituation für eine wissenschaftliche Untersuchung zur Verfügung gestellt, hierfür bedanke ich mich bei ihnen.

Ich danke meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Ludwig Schürer, Oberarzt der Intensivstation der Klinik für Neurochirurgie am Städtischen Klinikum München Bogenhausen und Herrn Dr. Stefan Wolf, ehemals Stationsarzt der Intensivstation der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum Bogenhausen und jetzt Oberarzt der Neurochirurgischen Intensivstation am Campus Virchow der Charité Berlin, für ihren jahrelangen fachlichen und persönlichen Beistand. In einigen längeren Sitzungen habt ihr mir mit Technik, Theorie und Statistik geholfen.

Ich danke allen ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie und der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum Bogenhausen die mich bei der Datenerhebung im OP und auf der Intensivstation unterstützt haben.

An meine Eltern gerichtet: als ich gesagt habe, dass ich das Abitur machen und Medizin studieren will habt ihr mich trotz der bisherigen Erfahrungen im Kontext der diversen von mir besuchten Schulen bedingungslos unterstützt. Danke.

An meine Frau Maria: ohne deinen andauernden Verzicht auf gemeinsame Zeit, deine Unterstützung und deine Bestärkenden Worte und Taten müsste ich diese Zeilen nicht schreiben. Danke.