

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Vergleichende Evaluation makrohämodynamischer Parameter von perioperativen Algorithmen der zielgerichteten Therapie

Lisa Gerstner

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Patrick Friederich
2. apl. Prof. Dr. Marc Martignoni

Die Dissertation wurde am 29.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.04.2020 angenommen.

Für meine Familie.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich in den vergangenen Jahren unterstützt haben und ohne die es diese Arbeit nicht geben würde.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Patrick Friederich für die Überlassung dieser Arbeit, die Betreuung, hilfreichen Anregungen und beständige Motivation.

Für die geduldige Unterstützung während der Datenerhebung möchte ich den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der anästhesiologischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen herzlich danken. Meinen Doktoranden-Kollegen Anders und Karin danke ich für die Einarbeitung, ihre wertvollen Tipps und Tricks und die moralische Unterstützung.

Für die statistische Beratung und die geduldigen Erklärungen möchte ich PD Dr. Alexander Hapfelmeier vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München danken.

Für das sorgfältige und kritische Korrekturlesen möchte ich Ira Klaus und Lorenz Mihatsch danken.

Größten Dank bin ich meiner Familie verpflichtet. Meinen Kindern, die in dieser Zeit oft zurückstecken mussten. Meinen Eltern fürs Zuhören, die unzähligen aufbauenden Worte und ihre helfenden Ratschläge. Meinem Großvater für die ausdauernde Motivation „dran zu bleiben“. Besonders jedoch meinem Ehemann, der mich in allen Phasen ertragen hat, in allen technischen Belangen dieser Arbeit das Leben gerettet hat, für das Korrekturlesen und die unendliche Geduld.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Sauerstoffangebot	14
1.2 Herzzeitvolumen	15
1.3 Vorlast	17
1.3.1 Statische Vorlastparameter	17
1.3.2 Dynamische Vorlastparameter	19
1.4 Nachlast	20
1.4.1 Mittlerer Arterieller Druck (MAP)	22
1.5 Hämodynamisches Monitoring	23
1.6 Fragestellung	24
2 Material und Methodik	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Patientenauswahl	27
2.2.1 Art der Operationen	27
2.2.2 Einschlusskriterien	28
2.2.3 Ausschlusskriterien	28
2.3 Aufbau	29
2.3.1 Aufbau des PiCCO-Monitors	31
2.4 Messungen am Patienten	32
2.4.1 Auswertung der Rohdaten	32
2.5 Thermodilutionsmessung	34
2.5.1 Das Stewart-Hamilton-Verfahren	35
2.5.2 Berechnung der zentralen Kompartimente	36
2.5.3 Pulskonturanalyse und Berechnung weiterer Parameter	41
2.6 Auswahl der Algorithmen	44

2.6.1	Algorithmen mit Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter	46
2.6.2	Algorithmen mit Herzindex als Eingangsparameter	47
2.6.3	Algorithmen mit Vorlastparametern als Eingangsparameter	51
2.7	Statistische Auswertung	56
3	Ergebnisse	57
3.1	Patientencharakteristik	57
3.2	Analyse der Interventionshäufigkeiten	59
3.3	Ergebnisse der Parameteranalyse	62
3.3.1	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	63
3.3.2	Sauerstoffextraktionsrate	66
3.3.3	Herzindex	68
3.3.4	Globaler enddiastolischer Volumenindex	71
3.3.5	Pulsdruckvariation	73
3.3.6	Schlagvolumenvariation	76
3.3.7	Mittlerer arterieller Druck	79
3.3.8	Sauerstoffangebot-Index	81
3.4	Ergebnisse aus der Analyse der Eingangsparameter der Algorithmen	84
3.4.1	Analyse der Parameter für den Eingangsparameter Sauerstoffextraktionsrate	85
3.4.2	Analyse der Parameter für den Eingangsparameter Herzindex	86
3.4.3	Analyse der Parameter für die Vorlastparameter PPV und SVV als Eingangsparameter	88
4	Diskussion	93
4.1	Auswahl der Patienten	93
4.2	Auswahl der Algorithmen	94
4.3	Auswahl der Messzeitpunkte	94
4.4	Unterschiede der Interventionshäufigkeiten in Bezug auf die Algorithmen	96

4.5	Einfluss der Auswahl des Eingangsparameters auf die Inter- ventionsnotwendigkeit	97
4.6	Untersuchung der makrohämodynamischen Parameter	98
4.7	Auswahl der Parameter in den untersuchten Algorithmen	102
4.8	Zielgerichtete hämodynamische Therapie und Hämoglobinkon- zentration	103
4.9	Wirtschaftliche Aspekte	108
4.10	Fazit	113
4.11	Limitationen	117
5	Zusammenfassung	119
	Literatur	121

Abkürzungen

ARDS *acute respiratory distress syndrome*

ASA *American Society of Anesthesiologists*

ASCII *American Standard Code for Information Interchange*

BGA Blutgasanalyse

BSA *body surface area*

C_aO₂ Arterieller Sauerstoffgehalt

csv *comma-separated values*

DAP Diastolischer Arterieller Blutdruck

DO₂ Globales Sauerstoffangebot

EDP *effective downstream pressure*

EKG Elektrokardiogramm

ELWI Extravaskulärer Lungenwasserindex

EVLW Extravaskuläres Lungenwasser

GDT *goal-directed therapy*

GEDI Globaler Enddiastolischer Volumenindex

GEDV Globales Enddiastolisches Volumen

Hb Hämoglobinkonzentration

HF Herzfrequenz

HI Herzindex

HI_{pc} Herzindex aus Pulsconturanalyse

HZV Herzzeitvolumen

ICG Indocyaningrün

ITBV Intrathorakales Blutvolumen

ITBVI Intrathorakaler Blutvolumenindex

ITTV Intrathorakales Thermalvolumen

MAP Mittlerer Arterieller Druck

NaCl Natriumchlorid

O₂ Sauerstoff

O₂ER Sauerstoffextraktionsrate

PBSA *predicted body surface area*

PBV Pulmonales Blutvolumen

PBW *predicted body weight*

PCWP Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

PDK Periduralkatheter

PiCCO *pulse contour cardiac output*

pO₂ Sauerstoffpartialdruck

PPV Pulsdruckvariation

PTV Pulmonales Thermalvolumen

PVPI Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex

S_aO₂ Arterielle Sauerstoffsättigung

SAP Systolischer Arterieller Blutdruck

ScvO₂ Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

SV Schlagvolumen

SVI Schlagvolumenindex

SvO₂ Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

SVR Systemischer Vaskulärer Widerstand

SVRI Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex

SVV Schlagvolumenvarianz

TD Transpulmonale Thermodilution

TIVA Total Intravenöse Anästhesie

VO₂ Globaler Sauerstoffbedarf

ZVD Zentraler Venendruck

ZVK Zentralvenenkatheter

Abbildungsverzeichnis

1	Die Determinanten des Herzzeitvolumens	16
2	Anzeige der Daten der Thermodilutionsmessungen	34
3	Darstellung der Kompartimente, die vom Indikator durchlaufen werden, modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München.	37
4	Darstellung des Temperaturabfalls über den Einzelkompartimenten	38
5	Indikatordilutionskurve (oben) und Auftragung auf halblogarithmischem Papier (unten), modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München.	39
6	Pulskurve und Darstellung der zur HZV-Bestimmung berücksichtigten Fläche unter der Kurve, modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München	42
7	Bogenhausen-Algorithmus, modifiziert nach [Donati et al., 2007, Goepfert et al., 2007]	45
8	Bogenhausen-Algorithmus, für iatrogene oder idiopathische Bradykardie	45
9	Bogenhausen-Algorithmus, für Patienten mit PDK	46
10	Algorithmus von Donati et al. [Donati et al., 2007]	47
11	Algorithmus von Mayer et al. [Mayer et al., 2010]	48
12	Oldenburg-Algorithmus von Weyland et al., modifiziert nach [Mayer et al., 2010]	49
13	perioperativer Pulsion Algorithm [Pulsion Medical Systems SE, 2014]	50
14	Pulsion Decision - Algorithmus für die Intensivstation [Pulsion Medical Systems SE, 2014]	51
15	Algorithmus von Benes et al. [Benes et al., 2010]	52
16	Algorithmus von Salzwedel et al. [Salzwedel et al., 2013]	53
17	Algorithmus von Ramsingh et al. [Ramsingh et al., 2013]	54
18	Algorithmus von Goepfert et al. [Goepfert et al., 2013]	55
19	Überblick Patientencharakteristik	58

20	Relative Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Anzahl der Datensätze	60
21	Absolute Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Patientenanzahl	61
22	Parameteranalyse ScvO ₂	64
23	Parameteranalyse O ₂ ER.	66
24	Parameteranalyse HI.	69
25	Parameteranalyse GEDI.	71
26	Parameteranalyse PPV.	74
27	Parameteranalyse SVV.	77
28	Parameteranalyse MAP.	79
29	Parameteranalyse DO ₂ I.	82
30	Interventionshäufigkeit nach Eingangsparametern.	84

Tabellenverzeichnis

1	Übersicht der Algorithmenauswahl.	26
2	Patientencharakteristik und hämodynamische Ausgangsparameter	59
3	Analyse der Interventionshäufigkeiten	60
4	Analyse der absoluten Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Patientenanzahl	61
5	Parameterschätzer	62
6	Parameteranalyse ScvO ₂ (Schätzer)	64
7	Gesamtergebnisse ScvO ₂ (Schätzer)	65
8	Parameteranalyse O ₂ ER (Schätzer)	67
9	Gesamtergebnisse O ₂ ER (Schätzer)	68
10	Parameteranalyse HI (Schätzer)	69
11	Gesamtergebnisse HI (Schätzer)	70
12	Parameteranalyse GEDI (Schätzer)	72
13	Gesamtergebnisse GEDI (Schätzer)	73
14	Parameteranalyse PPV (Schätzer)	74
15	Gesamtergebnisse PPV (Schätzer)	76
16	Parameteranalyse SVV (Schätzer)	77
17	Gesamtergebnisse SVV (Schätzer)	78
18	Parameteranalyse MAP (Schätzer)	80
19	Gesamtergebnisse MAP (Schätzer)	81
20	Parameteranalyse DO ₂ I (Schätzer)	82
21	Gesamtergebnisse DO ₂ I (Schätzer)	83
22	Vergleich der Parameter für Intervention anhand der O ₂ ER.	85
23	Vergleich der Parameter für Intervention anhand des HI.	87
24	Vergleich der Parameter für Intervention anhand des PPV.	89
25	Vergleich der Parameter für Intervention anhand des SVV.	90
26	Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich O ₂ ER (Auszug aus Tabelle 22)	100
27	Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich HI (Auszug aus Tabelle 23)	100

28	Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich PPV (Auszug aus Tabelle 24)	100
29	Berechneter globaler Sauerstoffangebotsindex bei unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen und Herzindizes (bei 99% Sauerstoffsättigung)	106
30	Berechneter Herzindex bei unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen unter Annahme eines globalen Sauerstoffangebots im Referenzbereich (bei 99% Sauerstoffsättigung)	106
31	Berechnete Hämoglobinkonzentration bei unterschiedlichen Herzindizes und unter Annahme eines globalen Sauerstoffangebots im Referenzbereich (bei 99% Sauerstoffsättigung)	107
32	Anfallende Kosten in Euro exkl. MwSt. mit benötigtem Material in Relation zur Interventionshäufigkeit in Prozent	111
33	Anfallende Kosten in Euro exkl. MwSt. pro Verfahren in Kombination mit benötigtem Material	112

1 Einleitung

Eine Grundfunktion des Herz-Kreislaufsystems besteht darin, das Gewebe mit Sauerstoff zu versorgen. Die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebepерfusion ist dafür Grundvoraussetzung. Die Gewebepерfusion wird determiniert durch die arteriovenöse Druckdifferenz, das Herzzeitvolumen und den O_2 -Gehalt. Da eine adäquate Perfusion individuell sehr unterschiedlich ist und vielen verschiedenen Einflussgrößen unterliegt, ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten Perfusion zugleich eine der schwierigsten und wichtigsten Herausforderungen in der Anästhesiologie.

1.1 Sauerstoffangebot

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes wird bestimmt durch das globale und regionale Sauerstoffangebot. Das globale Sauerstoffangebot (DO_2) berechnet sich nach der Formel:

$$DO_2 = HZV \cdot (Hb \cdot S_aO_2 \cdot 1,34) + (p_aO_2 \cdot 0,0031) \quad (1)$$

$$DO_2 = HZV \cdot C_aO_2 \quad (2)$$

Die wesentlichen Determinanten des globalen Sauerstoffangebots sind dementsprechend der arterielle Sauerstoffgehalt (C_aO_2) und das Herzzeitvolumen (HZV). Dabei stellen die Hämoglobinkonzentration (Hb), die arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) und das Herzzeitvolumen die veränderlichen Determinanten dar. Der Einfluss des gelösten Sauerstoffanteils erscheint vernachlässigbar gering. Während Schwankungen der arteriellen Sauerstoffsättigung im physiologischen Bereich zwischen 95 % und 100 % nur geringen Einfluss haben, hängt das globale Sauerstoffangebot maßgeblich vom Herzzeitvolumen und von der Hämoglobinkonzentration ab. Die Optimierung des Herzzeitvolumens ist dabei Kernstück der zielgerichteten hämodynamischen Therapie [Shoemaker et al., 1988].

Der globale Sauerstoffbedarf (VO_2) des Organismus setzt sich zusammen aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, dem Herzzeitvolumen und der Hämoglobinkonzentration des Blutes. Unter Vernachlässigung des gelösten Sau-

erstoffanteils ergibt sich daher die Beziehung:

$$VO_2 = HZV \cdot (Hb \cdot 1,34) \cdot (S_aO_2 - S_vO_2) \quad (3)$$

$$VO_2 = HZV \cdot (Hb \cdot 1,34) \cdot O_2ER \quad (4)$$

Physiologischerweise ist das globale Sauerstoffangebot wesentlich höher als der globale Sauerstoffbedarf. Diese funktionelle Reserve gibt die Möglichkeit, Schwankungen des regionalen Sauerstoffbedarfs durch Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung auszugleichen, ohne das globale Sauerstoffangebot zu erhöhen. Bei anhaltender Erhöhung des globalen Sauerstoffbedarfs sinkt zunächst der Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut bzw. steigt die O_2ER . Das globale Sauerstoffangebot wird dann durch Erhöhung des Herzzeitvolumens angepasst. Dabei wird die Steigerung des HZV maßgeblich durch Erhöhung der Herzfrequenz (HF), aber auch durch Erhöhung des Schlagvolumens (SV) herbeigeführt. Die Sauerstoffextraktionsrate stellt daher einen frühzeitigen Marker eines gestiegenen Sauerstoffbedarfs dar und ist ein weiterer Ansatzpunkt der zielgerichteten hämodynamischen Therapie [Donati et al., 2007].

1.2 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen ist eine wesentliche Determinante für das globale Sauerstoffangebot. Es wird bestimmt vom Schlagvolumen und von der Herzfrequenz.

$$HZV = SV \cdot HF \quad (5)$$

Das Schlagvolumen wiederum unterliegt dem Einfluss der Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität (Inotropie) des Herzmuskels.

Die Vorlast wird definiert als die Kraft, die zur Dehnung des Ventrikels am Ende der Diastole führt und entspricht der ventrikulären Wandspannung am Ende der Diastole. Nach dem Gesetz von Laplace berechnet sich die Wandspannung eines kugelförmigen Hohlkörpers aus dem transmuralen

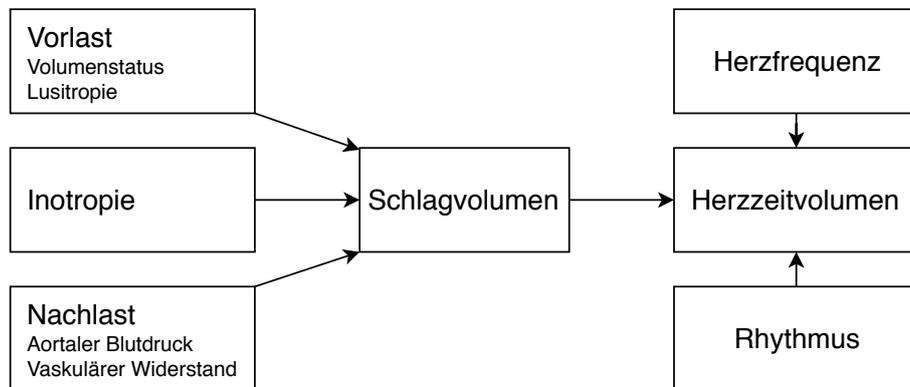


Abbildung 1: Die Determinanten des Herzzeitvolumens

Druck, dem Radius des Hohlkörpers und der Wanddicke wie folgt:

$$K = \frac{(p_{tm} \cdot r)}{2d} \quad (6)$$

mit

$$K = \text{Wandspannung eines kugelförmigen Hohlkörpers} \quad (7)$$

$$p_{tm} = \text{transmuraler Druck} \quad (8)$$

$$r = \text{Radius} \quad (9)$$

$$d = \text{Wanddicke} \quad (10)$$

Aus dieser Beziehung abgeleitet wird die Vorlast von enddiastolischem ventrikulären Druck, enddiastolischer Ventrikelgröße und Wanddicke des Myokards bestimmt.

Die Nachlast wird wiederum definiert als die Kraft, die aufgebracht werden muss, um die Aortenklappe zu öffnen und Blut auszuwerfen. Sie wird dargestellt durch die Wandspannung während der Systole. In Analogie zur Vorlast wird die Wandspannung nach dem Gesetz von Laplace berechnet.

Im Folgenden sollen die einzelnen Determinanten und ihre Einflussfaktoren näher beleuchtet werden.

1.3 Vorlast

Die Vorlast des Herzens bezeichnet den Dehnungszustand des Herzens am Ende der Diastole. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus steht die Vorlast in engem Zusammenhang mit dem Schlagvolumen. Wie von Otto Frank und Ernest Starling beschrieben, erhöht sich das Schlagvolumen bei gesteigertem enddiastolischem Volumen. Als molekulare Grundlage wird dabei die Erhöhung der Calciumsensitivität der Myofilamente bei zunehmender Muskeldehnung gesehen [Fuchs et al., 2001]. Dieser Zusammenhang lässt sich anhand des Druck-Volumen-Diagrammes des Herzens konstruieren. Die Volumenbelastung, also ein gesteigertes enddiastolisches Volumen im Ventrikel führt zu einer Rechtsverschiebung auf der Ruhedehnungskurve. Bei gleichem Widerstand wirft der Ventrikel nun ein größeres Schlagvolumen aus. Bei einer Druckbelastung des Herzens durch einen erhöhten Druck in Aorta bzw. Arteria pulmonalis wird das Schlagvolumen zunächst kleiner. Zusammen mit dem normalen venösen Rückstrom resultiert ein erhöhtes enddiastolisches Volumen, welches im folgenden Schlag zu einem gesteigerten Schlagvolumen führt. Auf diese Weise werden Schwankungen der Vorlast und der Nachlast ausgeglichen und die Schlagvolumina der beiden Ventrikel aneinander angepasst.

Zur Aufrechterhaltung einer guten Gewebepfusion muss nach den oben gezeigten Zusammenhängen eine adäquate Vorlast gewährleistet sein. Daher kommt der Quantifizierung der Vorlast im Rahmen der hämodynamischen Therapie eine besondere Bedeutung zu.

1.3.1 Statische Vorlastparameter

Bei der quantitativen Messung der Vorlast muss zunächst einmal zwischen statischen und dynamischen Vorlastparametern unterschieden werden. Während erstere die Vorlast in einer festen numerischen Größe angeben, beziehen sich die dynamischen Vorlastparameter mehr auf die Volumenreagibilität und damit auf die Stellung der Vorlast im Frank-Starling-Mechanismus. Die statischen Vorlastparameter umfassen die kardialen Füllungsdrücke und die volumetrischen Vorlastparameter. Traditionell hat sich mit Einführung des Pulmonalarterienkatheters durch Swan und Ganz im Jahr 1970 der pulmo-

nalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), sowie der zentrale Venendruck (ZVD) etabliert. Jedoch ist die Indikation zur Anlage eines Pulmonalarterienkatheters seit der Studie von Connors deutlich eingeschränkt worden und findet nur noch in der Kardioanästhesie und bei pulmonaler Hypertonie bzw. Rechtsherzversagen Anwendung [Vincent, 2012]. Connors konnte zeigen, dass die pulmonalarterielle Katheterisierung mit einer höheren Mortalität, einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und deutlich höheren Kosten assoziiert ist [Connors et al., 1996]. In weiteren Studien wurde belegt, dass die kardialen Füllungsdrücke außerdem nicht geeignet sind, um die Vorlast des Patienten darzustellen oder die Volumenreagibilität vorherzusagen [Lichtwarck-Aschoff et al., 1996, Kumar et al., 2004, Marik et al., 2008].

Die volumetrischen Vorlastparameter sind im Gegensatz zu den kardialen Füllungsdrücken als sehr gute Messgrößen bekannt. Mithilfe der transpulmonalen Thermodilution sind das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das globale enddiastolische Volumen (GEDV) vergleichsweise einfach zu messen. Dabei entspricht GEDV der Summe aus den Volumina aller 4 Herzhöhlen. Das ITBV entspricht dem GEDV plus dem pulmonale Blutvolumen (PBV). Auf die Körperoberfläche bezogen ergeben sich außerdem die Indexwerte globale enddiastolische Volumenindex (GEDI) und intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI).

In einer Studie an narkotisierten Ferkeln konnten Lichtwarck-Aschoff et al. zeigen, dass das intrathorakale Blutvolumen eine Änderung des Volumenstatus reliabel abbilden kann und mit der resultierenden Veränderung des Herzindex und des Schlagvolumenindex (SVI) korreliert [Lichtwarck-Aschoff et al., 1996]. Auch Sakka et al. konnte bei 57 Sepsispatienten zeigen, dass der intrathorakale Blutvolumenindex positiv mit dem Schlagvolumenindex korreliert bzw. Änderungen des ITBVI mit gleichgerichteten Änderungen des SVI einhergehen [Sakka et al., 1999]. In einer weiteren Studie mit Sepsispatienten konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Volumengabe als auch die Therapie mit Dobutamin den SVI und den HI erhöhen. Der GEDI konnte jedoch nur durch Volumengabe, nicht durch positive Inotropika gesteigert werden. Weiterhin konnte auch hier wieder die positive Korrelation von SVI und GEDI demonstriert werden [Michard et al., 2003]. Bei kardiochirurgischen Patienten zeigte Hofer et al. letztlich die positive Korrelation des

durch transpulmonale Thermodilution gemessenen GEDI mit dem linksventrikulären enddiastolischen Flächenindex, einem Vorlastparameter aus der transösophagealen Echokardiografie [Hofer et al., 2005]. In Zusammenschau der Studienergebnisse scheinen GEDV und ITBV daher geeignete Parameter zur Abbildung der Vorlast zu sein [Sakka et al., 2012].

1.3.2 Dynamische Vorlastparameter

Nachdem die Messung der kardialen Vorlast bei der Einschätzung des Volumenstatus des Patienten von großer Bedeutung ist, stellt sich unmittelbar die Frage nach der geeigneten Therapie. Dabei ist die wichtigste Limitation der statischen Vorlastparameter die fehlende Eignung zur Abschätzung der Volumenreagibilität [Monnet et al., 2017]. Hier bekommen die dynamischen Vorlastparameter ihren Stellenwert.

Zu den dynamischen Vorlastparametern gehört insbesondere die Pulsdruckvariation (PPV) und die Schlagvolumenvarianz (SVV). Sie sind gekoppelt an physiologische Phänomene, die durch Veränderung der intrathorakalen Druckverhältnisse z.B. während der Atmung entstehen. Während der frühen Inspiration kommt es zur Kompression der Pulmonalvenen, wodurch der gesteigerte Rückstrom zur Erhöhung der linksventrikulären Vorlast und zur Steigerung des Schlagvolumens führt. Dem gegenüber steht die intrathorakale Druckerhöhung am Ende der Inspiration, durch die der venöse Rückstrom und damit auch die rechtsventrikuläre Vorlast vermindert wird und das Schlagvolumen senkt. Unter der Voraussetzung einer kontrollierten Beatmung und eines Sinusrhythmus kann aus der Undulation der Blutdruckkurve abgeschätzt werden, in welchem Teil der Frank-Starling-Kurve man sich befindet [Michard et al., 2000]. Unter physiologischen Bedingungen befindet man sich im steilen Teil der Frank-Starling-Kurve. Das bedeutet, dass das Herz eine Erhöhung der Vorlast in eine Steigerung des Schlagvolumens umsetzen kann und damit volumenreagibel ist. Im flachen Teil der Frank-Starling-Kurve resultiert aus einer Vorlasterhöhung nur eine unzureichende oder gar keine Steigerung des Schlagvolumens. Will man bei einem Patienten zur Erhöhung des Herzzeitvolumens das Schlagvolumen steigern, ist es also wichtig zu wissen, in welchem Teil der Frank-Starling-Kurve sich der Patient

befindet und ob daher eine Volumengabe zielführend ist oder Katecholamine zur Steigerung des Schlagvolumens notwendig sind. Ein Volumenbolus wäre in letzterem Fall nicht nur wirkungslos, sondern schlimmstenfalls auch schädlich [Pinsky, 2015]. In einer Arbeit von Pinsky et al. konnte gezeigt werden, dass bei einer PPV $\geq 13\%$ oder einer SVV $\geq 10\%$ ein Volumenbolus von 500 ml zu einer Steigerung des SV um $\geq 15\%$ führt [Pinsky, 2007]. Auch Huang et al. kam bei ARDS-Patienten zu dem Ergebnis, dass bei einer PPV $> 12\%$ ein Volumenbolus zu signifikantem Anstieg des HI führt [Huang et al., 2008]. In weiteren Studien an unterschiedlichen Patientengruppen konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden [Reuter et al., 2003, Berkenstadt et al., 2001].

Wie bei allen klinischen Parametern sind auch hier die Limitationen zu beachten. Von grundlegender Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass sowohl PPV als auch SVV nur bei kontrolliert beatmeten Patienten Anwendung findet. Weiterhin verfälschen Arrhythmien, niedrige Tidalvolumina, hohe intraabdominelle Drücke (z.B. beim Pneumoperitoneum) und ein niedriges Herzfrequenz-Atemfrequenzverhältnis die gemessene PPV bzw. SVV [Michard et al., 2015]. In einer Studie an herzchirurgischen Patienten wurden außerdem nach Eröffnung des Thorax signifikant niedrigere PPV und SVV-Werte gemessen, die nicht mit einer Änderung des SVI einhergingen. Es wird daher davon ausgegangen, dass bei offenem Thorax bzw. offenem Perikard diese Parameter nicht verwertbar sind [Rex et al., 2007]. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen kann PPV bzw. SVV in verschiedenen Behandlungsprotokollen Verwendung finden und das Outcome der Patienten verbessern [Benes et al., 2014].

1.4 Nachlast

Eine weitere Determinante des Herzzeitvolumens ist die Nachlast. Es ist darunter diejenige Kraft zu verstehen, die der Kontraktion der Herzmuskelfasern entgegenwirkt. Sie entspricht dabei der Wandspannung, die aufgebracht werden muss, um die Aortenklappe zu öffnen und anschließend Blut auszuwerfen. Nach dem Gesetz von Laplace ist die ventrikuläre Wandspannung abhängig von Ventrikeldruck, Wanddicke und Ventrikelgröße. Die Ventrikelsystole beginnt mit einer isovolumetrischen Anspannung, wobei sich hauptsächlich der

Ventrikeldruck erhöht. Die maximale Wandspannung wird bereits bei Öffnung der Aortenklappe erreicht. Überschreitet der Ventrikeldruck den Druck in der Aorta öffnet sich die Aortenklappe und Blut wird gegen den aortalen Druck ausgeworfen. Der weitere Anstieg des Ventrikeldruckes während der Austreibungsphase erklärt sich durch die Verringerung der Ventrikelgröße, die Wandspannung steigt nicht weiter an. Die Nachlast darf daher nicht mit dem systolischen Druck in der Aorta verwechselt werden [Janssens et al., 2016]. Die Messung der Nachlast ist sehr aufwändig und wird im klinischen Alltag nicht durchgeführt. Der Ventrikeldruck und die Ventrikelgröße werden allerdings vom MAP und dem systemischen vaskulären Widerstand (SVR) beeinflusst. In Analogie zum Gesetz von Darcy gilt vereinfacht die Beziehung:

$$HZV = \frac{MAP - ZVD}{SVR} \quad (11)$$

Der mittlere arterielle Druck, das Herzzeitvolumen und der systemische vaskuläre Widerstand stehen damit in direkter Abhängigkeit zueinander. Bei gleichbleibendem SVR führt eine Änderung des HZV zu einer gleichsinnigen Änderung des MAP. Umgekehrt führt beispielsweise eine Verringerung des SVR durch Vasodilatation zu einem Abfall des MAP - ohne Änderung des HZV. Eine Vasokonstriktion (z.B. durch die Gabe von Vasopressoren) wird dagegen den MAP steigern und zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels führen. Es erhöht sich damit die Kraft, die gegen die Kontraktion des Ventrikels gerichtet ist - definiert als die Nachlast. Damit können der systemische vaskuläre Widerstand bzw. der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) und der mittlere arterielle Druck als Surrogatparameter für die Nachlast verwendet werden. Jedoch muss dabei beachtet werden, dass der periphere Widerstand nicht mit der Nachlast gleichzusetzen ist und sich bei pharmakologischer Therapie nicht gleichsinnig verändert [Lang et al., 1986]. Weiterhin bedeutet eine Steigerung der Nachlast auch einen höheren myokardialen Sauerstoffverbrauch. Dies kann insbesondere bei vorbestehend eingeschränkter myokardialer Funktion deletär sein [Nikolaidis et al., 2004].

1.4.1 MAP

Der mittlere arterielle Druck wird gern als Surrogatparameter für eine ausreichende Perfusion und Nachlast im klinischen Alltag verwendet. Mithilfe einer einfachen Näherungsformel kann der MAP aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruckwert errechnet werden:

$$MAP = DAP + \frac{1}{3} \cdot (SAP - DAP) \quad (12)$$

Auf diese Weise ist dieser Parameter bestechend leicht mittels nicht-invasiver Blutdruckmessung zu erheben. Oft rückt dabei jedoch in den Hintergrund, dass der oft verwendete Normwert von $MAP > 65$ mmHg willkürlich gewählt und bislang nicht hinreichend validiert werden konnte [Janssens et al., 2016]. Für die Perfusion ist der Perfusionsdruck, also die Differenz zwischen dem im System vorgeschalteten Druck (durch MAP bestimmt) und dem nachgeschalteten Druck (*effective downstream pressure* (EDP)) entscheidend. Der EDP entspricht einem kritischen Verschlussdruck, der durch den Gefäßtonus und dem Gewebedruck bestimmt wird [Book et al., 2017]. Insbesondere muss jedoch beachtet werden, dass Druck nicht gleich Perfusion bedeutet. Durch Vasodilatation bedingte arterielle Hypotonie kann die Mikrozirkulation verbessern [Taylor et al., 1999]. Obgleich in verschiedenen Studien untere Grenzwerte für den MAP beschrieben wurden, muss beachtet werden, dass dieser Parameter hohen individuellen Unterschieden unterliegt [Wo et al., 1993]. Außerdem ergeben sich aufgrund der strukturellen Veränderungen bei chronischen Hypertonikern ebenfalls andere Grenzen der Autoregulation [Weyland et al., 2012].

Demgegenüber ist allein aus physiologischen Überlegungen ein gewisser Perfusionsdruck notwendig, um eine Organdurchblutung zu gewährleisten. So kann der cerebrale Blutfluss bei einem MAP zwischen etwa 60 bis 160 mmHg durch Anpassung des cerebralen Vasotonus konstant gehalten werden. Bei einem MAP-Abfall unter 50-60 mmHg kommt es auch bei intakter Autoregulation zu einem steilem Abfall der Hirndurchblutung, die schnell zur Unterschreitung eines kritischen cerebralen O_2 -Angebots führt [Lewis et al., 2001]. Die Nierendurchblutung wird ebenfalls autoreguliert in einem Bereich

des MAP von ca. 60-150 mmHg. Ein Abfall des MAP unter die Autoregulationsgrenze führt daher schnell zum ischämischen Nierenschaden, der als erstes die Tubuluszellen betrifft, da hier der pO_2 physiologisch schon am geringsten ist. Der Zusammenhang von intraoperativer Hypotonie und akutem Nierenversagen konnte bereits in mehreren Studien dargestellt werden [Sun et al., 2015, Walsh et al., 2013, Salmasi et al., 2017, Goren et al., 2015]. Für die Koronardurchblutung ist auch ein ausreichender Perfusionsdruck notwendig. Da die Koronargefäße allerdings in der Diastole gefüllt werden, ist der diastolische Druck in der Aorta entscheidend. Bei kritischer Abnahme des diastolischen aortalen Druckes kommt es zur Minderperfusion und konsekutiv zur myokardialen Ischämie. Das erhöhte Auftreten von Myokardischämien bei intraoperativer Hypotonie konnte ebenfalls in mehreren Studien dargestellt werden [Salmasi et al., 2017, Van Waes et al., 2016]. Darüberhinaus konnten Monk et al. eine erhöhte 30-Tages-Mortalität für kritische intraoperative Hypotonien ($MAP < 49$ mmHg oder MAP-Abfall > 50 % für länger als fünf Minuten) feststellen [Monk et al., 2015].

Zusammenfassend steht der mittlere arterielle Druck zwar in direkter Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen, ist jedoch umgekehrt kein Garant für ein ausreichendes HZV. Davon unabhängig sind für die Organperfusion ausreichend hohe Perfusionsdrücke notwendig, wenn gleich bei sehr niedrigem Gefäßwiderstand das Herzzeitvolumen normal ist.

1.5 Hämodynamisches Monitoring

Hämodynamisches Monitoring umfasst die kontinuierliche oder wiederholte Echtzeitmessung verschiedener Parameter, die Aufschluss über den hämodynamischen Zustand des Patienten geben sollen. Es soll damit möglich sein, die Ursache einer veränderten Kreislaufsituation zu diagnostizieren, eine Therapie zu steuern und zum richtigen Zeitpunkt einzusetzen und die Effektivität dieser Therapie zu überprüfen. Außerdem hat die Überwachung der hämodynamischen Parameter präventiven Charakter, wenn man auf Grundlage des Monitorings die Kreislauffunktion aufrechterhalten und Komplikationen vermeiden kann. Zusätzlich zum Basismonitoring, welches z.B. die Überwachung von Herzfrequenz, EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasiver Blutdruckmes-

sung, Blutgasanalyse, Urinausscheidung, Körpertemperatur umfasst, können die oben beschriebenen Determinanten im Rahmen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings überwacht werden. Für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wie z.B. die Thermodilutionsmessung via Pulmonalarterienkatheter oder weniger invasiv die transpulmonale Thermodilution, transösophageale/ transthorakale Echokardiografie, Ösophagus-Doppler. Es gibt verschiedene Surrogatparameter für die Determinanten der Kreislauffunktion. Die verschiedenen hämodynamischen Parameter sind durch die oben beschriebenen Zusammenhänge miteinander verbunden und sollten nur gemeinsam interpretiert werden. Mithilfe des hämodynamischen Monitorings kann dann die Ursache einer Kreislaufinstabilität frühzeitig erkannt und differenziert therapiert werden. Weitaus schwieriger erscheint die Frage nach den adäquaten Zielwerten dieser Surrogatparameter.

1.6 Fragestellung

Der Begriff der *goal-directed therapy* (GDT) wurde bereits von Shoemaker geprägt [Shoemaker et al., 1988]. Seit der Studie von Rivers et al. erlangte das Konzept der GDT jedoch große Bedeutung. Er konnte an einer Studie an Sepsispatienten zeigen, dass durch eine frühzeitige zielgerichtete Therapie die intrahospitale Mortalität und Morbidität gesenkt werden kann. Es wurden innerhalb einer randomisierten kontrollierten Studie 263 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock in eine Kontrollgruppe, die die Standardtherapie erhielt, und in eine Interventionsgruppe, die nach einem Protokoll therapiert wurde, aufgeteilt und verglichen. Im Rahmen des Protokolls zur GDT wurde dabei zusätzlich zu MAP, ZVD und Urinausscheidung auch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung gemessen und optimiert [Rivers et al., 2001].

Abgeleitet von der GDT bei Sepsispatienten wurde vielfach untersucht, inwiefern das Konzept bei chirurgischen Hochrisikopatienten oder bei Hochrisikoeingriffen angewendet werden kann und postoperative Komplikationen reduzieren kann. Zentrale Rolle spielt dabei die Gewährleistung eines adäquaten Sauerstoffangebotes.

An einer Studie mit Patienten, die sich einer großen abdominalchirurgischen Operation unterziehen mussten, untersuchte Donati et al. einen Algorithmus zur GDT mit der Sauerstoffextraktionsrate als primären Zielparame-ter. In der Protokollgruppe zeigte sich eine geringere Inzidenz an Organversagen und eine Verkürzung des notwendigen Intensivaufenthaltes [Donati et al., 2007]. Auch Mayer und Kollegen untersuchten abdominalchirurgische Hochrisiko-Patienten. Sie setzen in ihrem Algorithmus jedoch am Herzindex an und konnten in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der postoperativen Komplikationen beobachten [Mayer et al., 2010]. Weitere Studien an dieser Patientengruppe zeigten ebenfalls weniger Komplikationen bei Behandlung nach einem GDT-Konzept [Benes et al., 2010, Ramsingh et al., 2013, Salzwedel et al., 2013]. Goepfert und Kollegen untersuchten in einer großen Studie an kardiochirurgischen Patienten einen Algorithmus, der sich am initial individuell definierten optimalen globalen enddiastolischen Volumenindex orientiert. Auch er konnte eine signifikante Reduktion postoperativer Komplikationen und eine kürzere Intensivverweildauer durch die perioperative GDT zeigen [Goepfert et al., 2013].

Diese Algorithmen bedürfen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings, welches in den meisten Fällen durch das Verfahren der transpulmonalen Thermodilution erfolgte. Eines der am häufigsten verwendeten Geräte ist der PiCCO®-Monitor der Firma Pulsion Medical Systems AG, München (seit 2014 Getinge Deutschland GmbH, Rastatt). Bereits in der Software implementiert ist der Pulsion Decision Algorithmus, der für die Anwendung auf Intensivstationen entwickelt wurde. Ein weiterer Algorithmus - Pulsion Algorithm - für den perioperativen Gebrauch wurde ebenfalls von Pulsion Medical Systems gemeinsam mit medizinischen Experten entwickelt. Die genannten Algorithmen werden in einer Broschüre zur *goal-directed therapy*, die von der Firma Pulsion Medical Systems herausgegeben wurde, vorgestellt [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Im Kapitel 2.6 werden die Algorithmen ausführlich beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit sollen diese Algorithmen und die verwendeten makrohämodynamischen Parameter miteinander verglichen werden. Dabei sollen die therapeutischen Konsequenzen herausgearbeitet werden, die sich bei der Entscheidung für einen Algorithmus der zielgerichteten hämodyna-

mischen Therapie für die Patienten ergeben. Außerdem sollen wirtschaftliche Faktoren diskutiert werden.

Tabelle 1: Übersicht der Algorithmenauswahl.

Algorithmus	Autor	Jahr	Studiengruppe und Ergebnis der Studie
Donati	Donati et al.	2007	Abdominalchirurgie: Geringere Inzidenz an Organversagen, kürzerer Intensivaufenthalt
Mayer	Mayer et al.	2010	Abdominalchirurgie: Geringere postoperative Komplikationsrate, kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer
Oldenburg	Weyland et al., modifiziert nach Mayer et al.	2010	
Benes	Benes et al.	2010	Abdominalchirurgie: Reduktion postoperativer Komplikationen
Ramsingh	Ramsingh et al.	2013	Abdominalchirurgie: Schnellere Rückkehr der Darmfunktion, frühere Umstellung auf orale Ernährung, bessere „Quality of Recovery“-Scores postoperativ, kürzerer Krankenhausaufenthalt
Salzwedel	Salzwedel et al.	2013	Abdominalchirurgie: Reduktion postoperativer Komplikationen
Goepfert	Goepfert et al.	2013	Kardiochirurgie: Reduktion postoperativer Komplikationen, kürzerer Intensivaufenthalt
Pulsion Algorithm	Pulsion Medical Advisory Board	2014	
Pulsion Decision	Pulsion Medical Systems	2014	

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung wurde in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Städtischen Klinikum München-Bogenhausen GmbH eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Im Juli 2011 erfolgte die Genehmigung durch die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer München (Nr. 11003).

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Art der Operationen

Für die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die einen elektiven thorax- oder viszeralchirurgischen Eingriff erhalten und postoperativ zur Überwachung auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt werden sollten. Das Spektrum der Eingriffe umfasste dabei:

- Keil- und Lappenresektion der Lunge
- atypische Lungenresektion
- Pneumektomie
- Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD)
- Gastrektomie
- Leberteilresektion
- Pankreaslinksresektion
- Dünndarmresektion
- explorative Laparatomie
- Nebennierenresektion
- Hemikolektomie

- Cholezystektomie
- thorakoabdominelle Ösophagusresektion

2.2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- Elektiver nicht-endoskopischer abdominal- oder thoraxchirurgischer Eingriff
- Indikation für ZVK und arteriellen Katheter
- Volljähriger Patient
- Zustimmung zur Studienteilnahme durch den Patienten
- Zustimmung zur Datenschutzerklärung durch den Patienten

2.2.3 Ausschlusskriterien

Bei Zutreffen eines der folgenden Kriterien erfolgte der Studienausschluss.

- Ablehnung der Studienteilnahme durch den Patienten
- Ablehnung der Datenschutzerklärung durch den Patienten
- Notfalloperation
- Teilnahme des Patienten an einer weiteren prospektiven Studie
- Kontraindikation zur Anlage eines ZVK oder eines arteriellen Katheters
- Keine postoperative Überwachung durch die Intensivstation 05
- Nicht-einwilligungsfähiger Patient

Die meisten Patienten wurden in die Risikogruppen ASA II und III eingeteilt. Ein Patient wurde ASA I und 3 Patienten ASA IV klassifiziert. Diese Patienten erhalten aufgrund des erhöhten perioperativen Risikos durch Dauer, Art der Operation oder patientenseitige Vorerkrankungen ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Dazu gehört neben der nicht-invasiven

Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz, EKG und Sauerstoffsättigung im Rahmen des Basismonitoring auch die invasive Überwachung der Kreislauf-funktion mit dem PiCCO₂-Monitor der Firma Pulsion Medical Systems SE. Für den Anschluss des PiCCO₂-Monitors benötigt der Patient einen ZVK und einen peripherarteriellen Zugang zur invasiven Blutdruckmessung. Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation.

2.3 Aufbau

Am Tag vor der Operation wurden die Patienten für die Narkose und die Studienteilnahme ausführlich über Ablauf, Zweck und Risiken aufgeklärt. Präoperativ wurden die Patienten in den Operationstrakt des Klinikums München-Bogenhausen eingeschleust. Bei Ankunft des Patienten im Vorbereitungsraum der Anästhesie prüfte der zuständige Anästhesist die Identität des Patienten, sowie die Aufklärungsunterlagen zur Operation, Narkose und zur Studienteilnahme. Dem Patienten wurden im Rahmen des Basismonitoring EKG, Blutdruckmanschette und Pulsoxymeter angelegt. Falls mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch vereinbart, wurde dann ein PDK zur perioperativen Schmerztherapie gelegt. Die Narkoseinduktion erfolgte nach Klinikstandard mit Fentanyl (Fentanyl-Janssen, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss), Propofol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.) und Atracurium. Nach endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit Inhalationsanästhetika oder als TIVA aufrechterhalten. Im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings erfolgte die Anlage eines Zentralvenenkatheters in die Vena jugularis interna und eines arteriellen Thermodilutionskatheters in die Arteria femoralis. Es wurde der Thermodilutionskatheter mit dem arteriellen Drucksystem verbunden, der PiCCO₂-Monitor angeschlossen und das System auf atmosphärischen Druck genullt. Am ZVK wurde der Injektattemperatursensor angeschlossen, sodass die Temperatur der bei einer Messung injizierten NaCl-Lösung gemessen werden kann. Anschließend wurden Name, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten im PiCCO₂-Monitor dokumentiert. Aus den Daten wird durch die Software des Monitors das *predicted body weight* (PBW) nach der folgenden Formel berechnet.

$$PBW[kg] = 50 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4) \text{ für Männer} \quad (13)$$

$$PBW[kg] = 45,5 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4) \text{ für Frauen} \quad (14)$$

Die Beatmung wurde durch den zuständigen Anästhesisten eingestellt, es sollte jedoch ein Tidalvolumen von 6-8 ml/kg PBW eingehalten werden. Zur genaueren Bilanzierung während und nach der OP wurde dem Patienten außerdem ein Blasendauerkatheter gelegt. Vor OP-Beginn erfolgte die erste Messung am Patienten. Nach der ersten Messung wurde der Patient in den Operationssaal gefahren und an die Beatmungsmaschine und den Monitor angeschlossen. Das arterielle Drucksystem wurde nochmals auf den atmosphärischen Druck genullt. Der Patient wurde für die Operation gelagert und anschließend erfolgte die nächste Messung am Patienten, bevor die Operation begann. Es wurden 8 Messzeitpunkte definiert, an denen bei jedem Patienten eine Messung durchgeführt werden sollte. Darüber hinaus wurden bei einigen Patienten weitere Messungen im Rahmen des klinischen Monitorings durchgeführt. Im Folgenden werden die Messzeitpunkte der Studie aufgeführt und definiert.

- T1 – Die Messung erfolgt nach der Einleitung der Narkose und vor der Lagerung des Patienten.
- T2 – Die Messung erfolgt am gelagerten Patienten vor Schnitt.
- T3 – Die Messung erfolgt ca. 30 Minuten nach Aufspritzen des PDK.
- T4 – Die Messung erfolgt am Ende der OP vor Extubation.
- T5 – Die Messung erfolgt nach Aufnahme des beatmeten Patienten auf die Intensivstation.
- T6 – Die Messung erfolgt unmittelbar vor Extubation des beatmeten Patienten.
- T7 – Die Messung erfolgt nach der Extubation des Patienten.
- T8 – Die Messung erfolgt vor Verlegung des Patienten von der Intensivstation, i. d. R. am 1. postoperativen Tag.

2.3.1 Aufbau des PiCCO-Monitors

Für die transpulmonale Thermodilution wurde der PiCCO₂ Science-Monitor (PC8500_Science) der Firma PULSION Medical Systems AG, München DE (seit 2014 Getinge Deutschland GmbH, Rastatt) verwendet. Die Science-Version wurde zu Forschungszwecken entwickelt und ermöglicht ein Aufzeichnen und Exportieren der Rohdaten der Thermodilutionsmessung, sowie der kontinuierlichen HZV-Messung. Die Trenddaten wurden in der ASCII-Codierung in einer csv-Datei gespeichert und konnten am Monitor auf einen USB-Stick übertragen werden. Diese Datei enthielt dabei alle kontinuierlich gemessenen Parameter, wobei diese im Intervall von 1-2 Sekunden aufgezeichnet wurden, und weiterhin die Daten, die aus einer Thermodilutionsmessung erhalten wurden. Nach Einbringen des arteriellen Thermodilutionskatheters PV2015L20 wurde dieser mit dem PiCCO-Monitoring Kit PV8515 verbunden. Der darin enthaltene Druckabnehmer wurde über das arterielle Druckkabel PMK-206 mit dem *AP-Port* des PiCCO₂-Monitors verbunden. Um eine Spülung des Systems zu ermöglichen, wurde ein 500 ml-Beutel 0,9 %iger NaCl-Lösung in einem Druckbeutel (auf 300 mmHg aufgepumpt) angeschlossen. Darüber erfolgt die kontinuierliche Aufzeichnung der Blutdruckkurve. Ein handelsüblicher Zentralvenenkatheter wurde mit dem im PiCCO Monitoring Kit enthaltenen Injektattemperatursensor PV4046 verbunden. Dieser diente der Messung der Temperatur der zur Thermodilution zu injizierenden Flüssigkeit. An den Sensor wurde dann das Injektattemperatursensor-Kabel PC80109 angeschlossen. Dieses Kabel wurde mit dem Temperaturverbindungskabel PC80150 verbunden. Das Temperaturverbindungskabel wurde anschließend an den arteriellen Thermodilutionskatheter angeschlossen und übertrug so die Temperaturdaten vom Injektattemperatursensor und die Temperatur des Blutes vom Thermodilutionskatheter an den PiCCO₂-Monitor. Es wurde außerdem die arterielle Blutdruckkurve über ein Verbindungskabel vom PiCCO₂-Monitor auf den Hauptüberwachungsmonitor übertragen. Mit einem weiteren Druckkabel PMK-206 konnte am ZVK der ZVD gemessen werden.

2.4 Messungen am Patienten

Eine Messung am Patienten umfasste eine Thermodilutionsmessung, eine arterielle und zentralvenöse Blutgasanalyse, sowie eine detaillierte Dokumentation zur aktuellen Beatmung und Medikation, die schriftlich auf dem für jeden Patienten vorliegenden Case Report Form erfolgte. Zur arteriellen und zentralvenösen BGA wurde vor der Thermodilutionsmessung Blut mit Blutgasröhrchen (Blutgas-Monovette[®], Sarstedt AG & Co. KG, Nürnberg) entnommen. Die Analyse erfolgte durch Geräte der RapidSystems[®] Familie (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn). Bei korrekter intraarterieller Lage des Thermodilutionskatheters war am Monitor die entsprechende arterielle Druckkurve sichtbar. Zur geräteinternen Dokumentation der Thermodilutionsmessung wurde zunächst die Rohdatenaufzeichnung am PiCCO₂-Monitor aktiviert. Anschließend wurde über das Menü des Monitors die Thermodilutionsmessung gestartet. Es erfolgte in drei Messzyklen die Injektion von jeweils 15 ml kalter 0,9 %iger NaCl-Lösung in den Injektattemperatursensor am ZVK. Nach dem Prinzip der transpulmonalen Thermodilution wurde in der Arteria femoralis durch die Temperatursonde des Thermodilutionskatheters die Änderung der Temperatur des Blutes gemessen und daraus das Herzzeitvolumen und abgeleitete Parameter gemessen. Im Case Report Form sollten außerdem die aktuellen Einflussfaktoren der Messung dokumentiert werden. Dazu wurden vom Beatmungsgerät (Drägerwerk AG & Co. KgaA, Lübeck) der Beatmungsmodus, die Atemvolumina, die Frischgaszufuhr, die Dosierung der Inhalationsanästhetika, die Beatmungsdrücke und der expiratorische CO₂-Partialdruck abgelesen und notiert. Außerdem sollten die aktuellen Werte des Basismonitoring, die Volumenzufuhr und Ausfuhr (Urinausscheidung, Blutung), Dosierung und kumulierte Dosis der kreislaufwirksamen Medikation, sowie die Gabe von Blutprodukten dokumentiert werden. Aus den Ergebnissen der zentralvenösen und arteriellen BGA wurde die Sauerstoffextraktionsrate berechnet und notiert.

2.4.1 Auswertung der Rohdaten

Der PiCCO₂ Science-Monitor zeichnet alle kontinuierlich gemessenen Parameter und die Rohdaten der Thermodilutionsmessung in einer csv-Datei auf.

Die Dateien wurde auf einen USB-Stick exportiert und am Computer ausgewertet. Zur Auswertung der csv-Dateien wurde ein Script angewandt, welches die Daten zu den einzelnen Thermodilutionsmessungen extrahierte. Dieses Script wurde begleitend zu dieser Arbeit von Christian Gerstner erstellt (siehe Abbildung 2). Die Funktionsweise des Scripts wurde im Rahmen dieser Arbeit wie folgt ausgearbeitet:

Zunächst wurden die csv-Dateien der Patienten eingelesen. Es konnten die Daten von bis zu zehn Patienten gleichzeitig eingelesen werden. In den einzelnen csv-Dateien werden Thermodilutionsmessungen durch die Software des PiCCO₂ Science-Monitors mit „TD“ gekennzeichnet. Das Script identifizierte daran die einzelnen Thermodilutionsmessungen. Für jede Messung wurden in der csv-Datei zwei Datenpunkte angelegt, sodass eine vollständige Thermodilutionsmessung aus sechs Datenpunkten bestand. Das Script untersuchte weiterhin, ob die einzelnen Datenpunkte vollständig waren, also zu jedem Parameter ein Wert ermittelt werden konnte. Wenn die sechs einzelnen Datenpunkte in einem zeitlichen Zusammenhang von maximal zehn Minuten standen und vollständig waren, wurden diese zu einer Thermodilutionsmessung zusammengefasst. Zu jeder Thermodilutionsmessung wurden dann die gemessenen Werte für die Parameter ausgegeben. Für PPV, SVV, SV, SVI, HI_{pc}, SVRI, MAP, SAP, DAP und HF wurden die Mittelwerte aus den sechs Datenpunkten ausgegeben. Für PVPI, GEDI, ELWI, HI wurde der letzte Wert der sechs Datenpunkte ausgegeben, da die einzelnen Rohwerte der einzelnen Messungen intern schon gemittelt in der csv-Datei angegeben wurden. Weiterhin wurden die Patientencharakteristika Patienten-ID, Alter, Größe, Gewicht, BSA, PBW und PBSA, sowie das Startdatum und die Anzahl der Messungen ausgegeben.

Die dadurch gewonnenen Daten zu den Thermodilutionsmessungen wurden in eine Microsoft Excel-Tabelle übertragen, sowie auch weitere Daten, die in dem Case Report Form dokumentiert wurden. Anhand der Messwerte wurden die unten beschriebenen Algorithmen durch eine Formel der Methode „WENN - DANN“ in der Excel-Tabelle beschrieben. Es wurde damit das Ergebnis „Intervention notwendig“ oder „Intervention nicht notwendig“ ausgegeben. Dabei blieb unberücksichtigt, um welche Art der Intervention es sich handeln würde.

Messzeitpunkt	PVPI	PPV	SVV	GEDI	ELWI	SV	SVI	PCCI	SVRI	HI	Aps	Apd	Apm	HR	TB	MT
22.11.2011 13:24:48	1,7	4		838	9					3,66	117	54	79	70	36,3	
22.11.2011 13:24:48	1,7	4		838	9					3,66	117	54	79	70	36,3	
22.11.2011 13:25:52	2,1	4	4	723	10			51	3,63	1615	3,26	116	53	78	70	36,3
22.11.2011 13:25:52	2,1	4	4	723	10			51	3,63	1615	3,26	116	53	78	70	36,3
22.11.2011 13:26:55	1,8	4	4	772	9			45	3,26	1724	3,42	112	51	75	72	36,3
22.11.2011 13:26:55	1,8	4	4	772	9			45	3,26	1724	3,42	112	51	75	72	36,3
Auswertung	1,8	4	4	772	9			48	3,44	1670	3,42	115	53	77	71	36,3

Abbildung 2: Anzeige der Daten der Thermodilutionsmessungen

2.5 Thermodilutionsmessung

Das Herzzeitvolumen kann mithilfe eines Indikators und seiner Verdünnung im Blutstrom - die Indikatordilutionsmethode - bestimmt werden. Grundlage der Indikatordilutionsmethode ist das Prinzip des Massenerhalts. Eine dem Blutstrom zugesetzte Menge eines Indikators muss an einem stromabwärts gelegenen Messort vollständig wieder erscheinen. Adolf Fick postulierte 1870 erstmals die Messung des Herzminutenvolumens anhand des über die Lunge aufgenommenen Sauerstoffs. Demnach sollte sich das Herzminutenvolumen aus der pro Zeit aufgenommenen Menge an Sauerstoff und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz berechnen [Fick, 1870].

$$HMV = \frac{\dot{V}O_2}{avDO_2} \quad (15)$$

mit

HMV = Herzminutenvolumen

$\dot{V}O_2$ = aufgenommene Sauerstoffmenge

$avDO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Auf Grundlage dieser Idee wurden weitere Indikatoren zur Bestimmung des HZV vorgeschlagen. Besondere Bedeutung erlangte der Farbstoff Indocyaningrün (ICG), eine nicht-toxische Substanz, die nach Injektion durch die Bindung an α_1 -Lipoprotein vollständig intravasal verbleibt. Die Verwendung von Kälte als Indikator geht auf eine tierexperimentelle Arbeit von Fegler zurück [Fegler, 1954]. Wenige Jahre später erfuhr diese Methode erstmals Anwendung am Menschen [Branthwaite et al., 1968].

2.5.1 Das Stewart-Hamilton-Verfahren

Ende des 19. Jahrhunderts veröffentlichte Stewart eine Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens durch die Gabe von NaCl-Lösung [Stewart, 1897]. Das Herzzeitvolumen sollte dabei aus der Dilutionskurve berechnet werden. Problematisch waren jedoch Rezirkulationsphänomene. Der Blutstrom ist nicht konstant, sondern durch die Herzaktion pulsatil. Daher passieren Indikatorbestandteile zwei- oder dreimal den Messort und verursachen damit einen zweiten und dritten Gipfel in der Dilutionskurve. Für die Berechnung des Herzzeitvolumens ist jedoch nur die erste Passage bedeutend, sodass es durch diese Rezirkulationen zu Messfehlern kommt. Zur Umgehung dieser Rezirkulationsphänomene entwickelte Hamilton die Methode weiter [Hamilton et al., 1932]. Die Indikator-dilutionskurve zeigt nach initialem steilem Abfall einen immer flacheren Verlauf als Korrelat der Rezirkulationsphänomene. Hamilton extrapolierte den initialen exponentiell abfallenden Kurvenabschnitt zur Messung des Herzzeitvolumens (siehe Abbildung 5). Das HZV lässt sich daher nach der Stewart-Hamilton-Gleichung wie folgt berechnen.

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int_{t_i}^{t_{end}} (\Delta T_b) d(t)} \quad (16)$$

mit

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]

T_b = Temperatur des Blutes vor Injektion [°C]

T_i = Temperatur des Injektats [°C]

V_i = Injektatvolumen [ml]

Korrekturfaktor zum Ausgleich von spezifischem

K = Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut
und Injektat

$$\int_{t_i}^{t_{end}} (\Delta T_b) d(t) = \text{Fläche unter der Indikator-dilutionskurve}$$

2.5.2 Berechnung der zentralen Kompartimente

Ist das Herzzeitvolumen bekannt, lassen sich von der Indikator-dilutionskurve die Volumina der verschiedenen zentralen Kompartimente ableiten. Die folgenden Kompartimente werden dabei betrachtet:

- rechtsatriales enddiastolisches Volumen (RAEV)
- rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEV)
- pulmonales Blutvolumen (PBV)
- extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)
- linksatriales enddiastolisches Volumen (LAEV)
- linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEV)

Bei der Indikator-dilutionsmessung durchströmt der Indikator die verschiedenen Kompartimente (siehe Abbildung 3). Dabei ist jedoch die Verteilung vom Indikator abhängig. Während der Farbstoff Indocyaningrün streng intravasal verbleibt, verteilt sich der Indikator Kälte sowohl intra- als auch extravasal. Verwendet man beide Indikatoren (kaltes Indocyaningrün) gleichzeitig im Sinne der Doppelindikator-technik, können aus der Dilutionskurve extra- und intravasale Volumina berechnet werden.

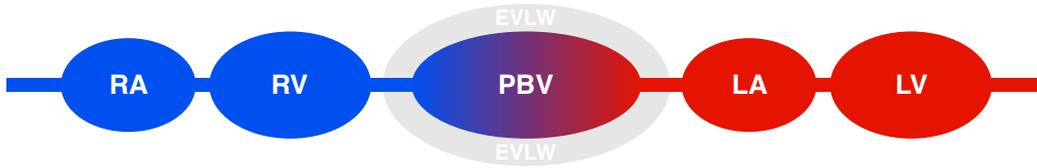


Abbildung 3: Darstellung der Kompartimente, die vom Indikator durchlaufen werden, modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München.

Da der Indikator sich auf dem Weg durch die Kompartimente mit dem Blutvolumen vermischt, entsteht die charakteristische Form der Dilutionskurve mit steilem Anstieg und langsamen exponentiellen Abfall. Aus der Form der Dilutionskurve lassen sich das Gesamtvolumen und das größte Einzelvolumen, das vom Indikator durchströmt wurde berechnen. Der exponentielle Abfall wird hauptsächlich durch das größte Einzelkompartiment bestimmt. Für die Berechnung des Gesamtvolumens hingegen ist die mittlere Transitzeit des Indikators notwendig. Die mittlere Transitzeit (*mean transit time*, MTt) ist die Zeit, die benötigt wird, bis die Hälfte der Indikatormenge den Messort passiert hat (siehe Abbildung 5). Multipliziert man die mittlere Transitzeit mit dem Herzzeitvolumen, lässt sich das vom Indikator durchströmte Gesamtvolumen berechnen. Für die Thermodilution entspricht dies dem intrathorakalen Thermalvolumen (ITTV), für die Farbstoffdilution mit ICG dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV). Das intrathorakale Thermalvolumen ist die Summe der vorher genannten Kompartimente:

$$ITTV = RAEV + RVEV + PBV + EVLW + LAEV + LVEV \quad (17)$$

$$ITTV = MTt_{th} \cdot HZV \quad (18)$$

Das pulmonale Blutvolumen (PBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bilden das pulmonale Thermalvolumen (PTV).

$$PTV = PBV + EVLW \quad (19)$$

Da ICG intravasal verbleibt, entspricht das intrathorakale Blutvolumen

als das von ICG durchströmte Gesamtvolumen, der Summe der intravasalen Kompartimente.

$$ITBV = RAEV + RVEV + PBV + LAEV + LVEV \quad (20)$$

$$ITBV = MTt_{ICG} \cdot HZV \quad (21)$$

$$ITBV = ITTV - EVLW \quad (22)$$

Das größte Einzelkompartiment wird durch die Multiplikation von exponentieller Abfallzeit (*downslope time*, DSt) und Herzzeitvolumen berechnet. Die exponentielle Abfallzeit entspricht dabei dem Zeitintervall mit dem maximalen Abfall der Dilutionskurve. Der größte Abfall der Dilutionskurve geschieht in dem größten Einzelkompartiment, da hier die größte Vermischung mit dem Blut stattfindet (siehe Abbildung 4).

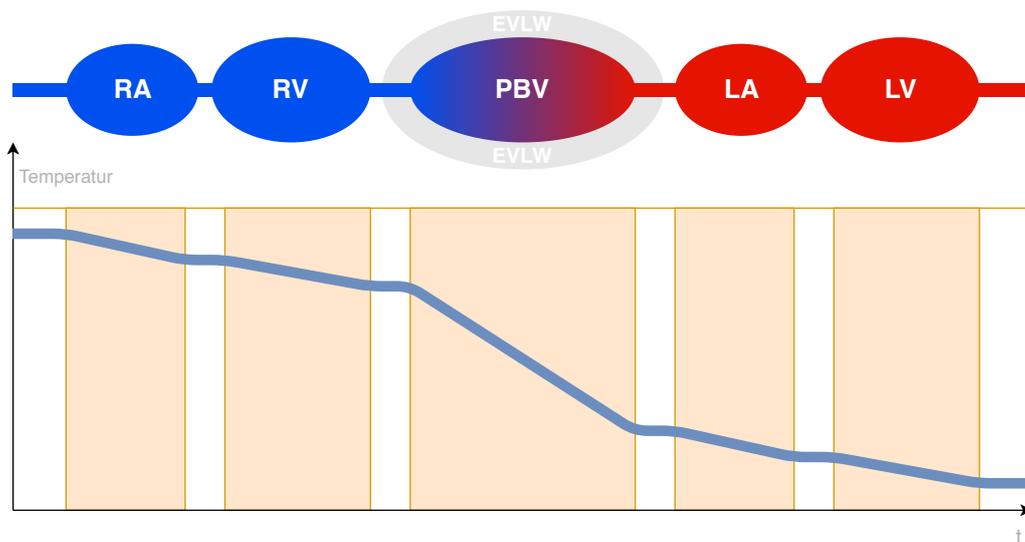


Abbildung 4: Darstellung des Temperaturabfalls über den Einzelkompartimenten

Durch Logarithmieren der Dilutionskurve erhält man eine Funktion der Veränderung des Anstiegs bzw. Abfalls der Dilutionskurve pro Zeiteinheit. Aufgetragen auf halblogarithmischem Papier wird der exponentielle Abfall der Dilutionskurve nach dem Maximum somit linear. Auf dieser Kurve werden zwei Punkte definiert. Der erste Punkt liegt bei 85 % des Kurvenmaxi-

mums und der zweite Punkt liegt bei 45 % des Maximums. Das Zeitintervall zwischen den beiden definierten Punkten entspricht der *downslope time*, DSt (siehe Abbildung 5). Das größte Einzelkompartiment, welches sich mit der exponentiellen Abfallzeit berechnen lässt, ist bei der Thermodilution das pulmonale Thermalvolumen (PTV) und bei der Farbstoffdilution das pulmonale Blutvolumen (PBV).

$$PTV = DSt_{th} \cdot HZV \quad (23)$$

$$PBV = DSt_{ICG} \cdot HZV \quad (24)$$

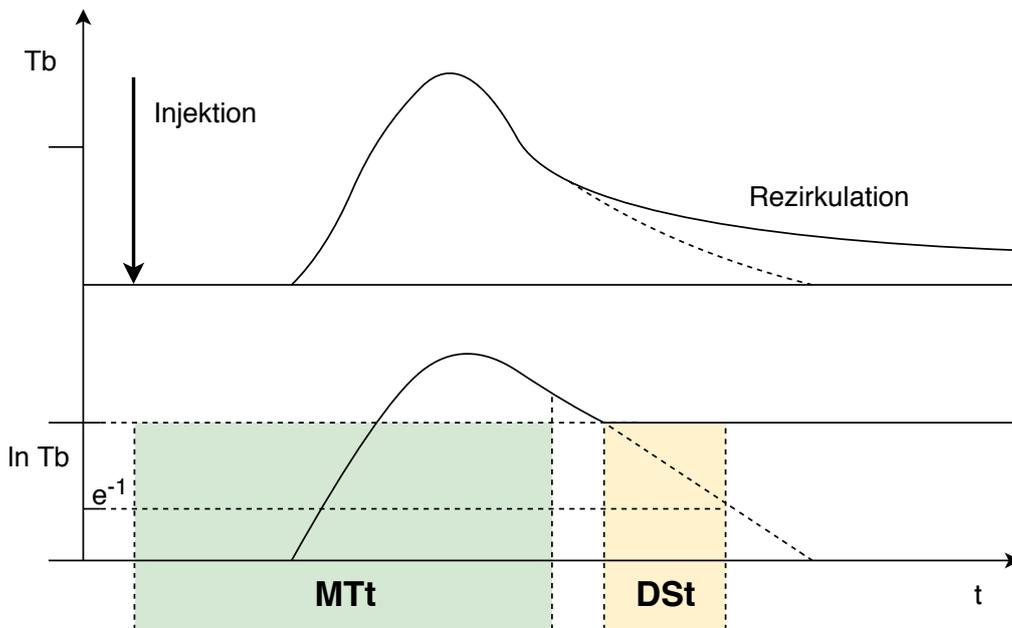


Abbildung 5: Indikator dilutionskurve (oben) und Auftragung auf halblogarithmischem Papier (unten), modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München.

Anhand der Dilutionskurven von ICG und Kälte lassen sich also HZV, ITTV bzw. ITBV und PTV bzw. PBV berechnen. Aus der Subtraktion von ITBV von ITTV lässt sich dann EVLW berechnen. Die Differenz zwischen ITTV und PTV bzw. ITBV und PBV entspricht weiterhin dem globalen enddiastolischen Volumen.

$$GEDV = ITTV - PTV \quad (25)$$

$$GEDV = ITBV - PBV \quad (26)$$

Im Jahr 2000 publizierten Sakka und Kollegen die strenge Korrelation von ITBV und GEDV. Es gilt:

$$ITBV = 1,25 \cdot GEDV \quad (27)$$

Mit dieser Kenntnis ist es nun möglich, die oben beschriebenen Kompartimente ITBV und PBV von GEDV abzuleiten [Sakka et al., 2000]. Es ist damit möglich, alle Kompartimente allein aus der Thermodilution im Sinne der *single indicator dilution technique* zu berechnen. Damit rückte das Doppelindikatorverfahren mit ICG im klinischen Alltag in den Hintergrund und findet heute vor allem in der Forschung noch Anwendung [Reuter et al., 2005].

Zur Anpassung der berechneten Volumina an Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten werden die Parameter auf das prognostizierte Körpergewicht (PBW) bzw. Körperoberfläche (PBSA) oder auf die tatsächliche berechnete Körperoberfläche BSA indiziert. PBW und PBSA werden durch die Software des PiCCO₂-Monitors berechnet.

$$PBW_m = 50 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4) \text{ für Männer} \quad (28)$$

$$PBW_f = 45,5 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4) \text{ für Frauen} \quad (29)$$

$$BSA = \text{Gewicht}^{0,425} \cdot \text{Größe}^{0,725} \cdot 0,007184 \quad (30)$$

$$PBSA_m = PBW_m^{0,425} \cdot \text{Größe}^{0,725} \cdot 0,007184 \text{ für Männer} \quad (31)$$

$$PBSA_f = PBW_f^{0,425} \cdot \text{Größe}^{0,725} \cdot 0,007184 \text{ für Frauen} \quad (32)$$

Die Indexparameter werden wie folgt berechnet:

$$HI = \frac{HZV}{BSA} \quad (33)$$

$$ITBVI = \frac{ITBV}{PBSA} \quad (34)$$

$$GEDVI = \frac{GEDV}{PBSA} \quad (35)$$

$$ELWI = \frac{EVLW}{PBW} \quad (36)$$

2.5.3 Pulskonturanalyse und Berechnung weiterer Parameter

Namensgebend für den PiCCO₂-Monitor ist die kontinuierliche Pulskonturanalyse (siehe Abbildung 6). Dies ermöglicht eine kontinuierliche Messung des HZV. In mehreren Studien konnte unter stabilen hämodynamischen Bedingungen zwar die Pulskonturanalyse gegenüber der Einzelmessung mittels transpulmonaler Thermodilution validiert werden [Goedje et al., 1999, Rödiger et al., 1999, Della Rocca et al., 2002, Mielck et al., 2003]. Bei Änderungen der hämodynamischen Situation z.B. durch Änderung des Vasotonus oder durch die Gabe von Katecholaminen, durch Änderung des Volumenstatus durch beispielsweise Blutung ist die HZV-Messung durch Pulskonturanalyse jedoch unterlegen. Es ist dann eine erneute Kalibration durch eine Thermodilutionsmessung notwendig [Bein et al., 2007, Hamzaoui et al., 2008, Piehl et al., 2008, Shih et al., 2013]. Die kontinuierliche HZV-Messung erfolgt nach folgender Formel:

$$HZV_{pc} = cal \cdot HF \cdot \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt \quad (37)$$

mit

HZV_{pc} = Herzzeitvolumen aus Pulsconturanalyse

cal = Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor, aus letzter Thermodilutionsmessung

HF = Herzfrequenz

$\int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$ = Fläche unter der Pulskurve während der Systole

SVR = Systemischer vaskulärer Widerstand

$C(p)$ = Aortale Impedanz

$\frac{dP}{dt}$ = Steigung der Druckkurve

$HI_{pc} = \frac{HZV_{pc}}{BSA}$

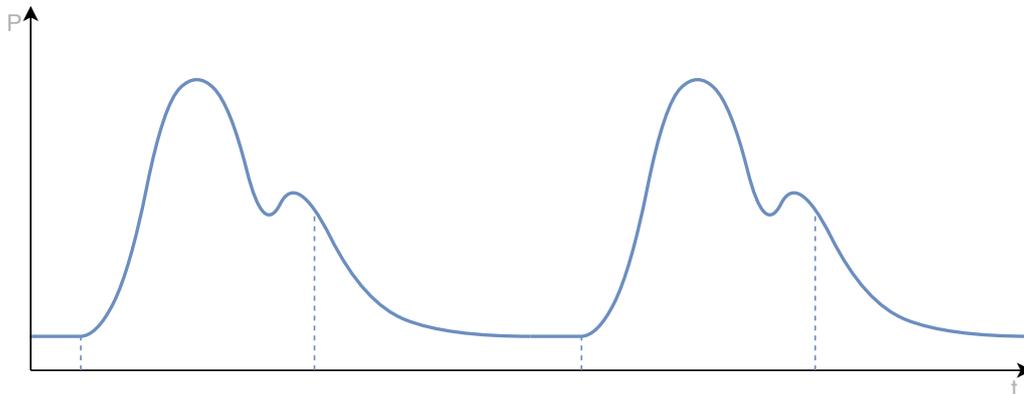


Abbildung 6: Pulskurve und Darstellung der zur HZV-Bestimmung berücksichtigten Fläche unter der Kurve, modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE, München

Neben dem Herzzeitvolumen können aus der Pulsconturanalyse noch weitere Parameter ermittelt werden. So wird kontinuierlich das Schlagvolumen (SV) bzw. der Schlagvolumenindex (SVI) aus HZV und HF berechnet:

$$SV = \left(\frac{HZV_{pc}}{HF} \right) \cdot 1000 \quad (38)$$

$$SVI = \frac{SV}{BSA} \quad (39)$$

Aus vier aufeinander folgenden Herzschlägen kann wiederum die Schlagvolumenvarianz (SVV) ermittelt werden. Es wird dabei aus vier Schlägen die Differenz zwischen maximalem Schlagvolumen und minimalem Schlagvolumen zu dem mittleren Schlagvolumen ins Verhältnis gesetzt.

$$SVV = \frac{(SV_{max} - SV_{min})}{SV_{mittel}} \quad (40)$$

Nach dem gleichen Verfahren kann auch die Pulsdruckvariation (PPV) berechnet werden. Dieser liegt anstelle des Schlagvolumens die Amplitude der Blutdruckkurve PP zugrunde.

$$PPV = \frac{(PP_{max} - PP_{min})}{PP_{mittel}} \quad (41)$$

Direkt aus der Blutdruckkurve ist der mittlere arterielle Druck (MAP) abzuleiten.

$$MAP = DAP + \frac{1}{3} \cdot SAP - DAP \quad (42)$$

Verbindet man den Druckabnehmer mit dem ZVK kann der zentrale Venendruck (ZVD) gemessen werden. Sind ZVD, MAP und das HZV bekannt, kann daraus der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) bzw. der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) berechnet werden.

$$SVR = \left(\frac{(MAP - ZVD)}{HZV} \right) \cdot 80 \quad (43)$$

$$SVRI = \left(\frac{(MAP - ZVD)}{HI} \right) \cdot 80 \quad (44)$$

Der PiCCO₂-Monitor berechnet noch weitere Parameter wie den pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) (Verhältnis von EVLW zu PBV) oder Parameter der kardialen Kontraktilität und des kardialen Auswurfs. In den für diese Studie ausgewählten Algorithmen werden diese Parameter jedoch nicht verwendet und finden daher in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

2.6 Auswahl der Algorithmen

In der vorliegenden Arbeit sollen verschiedene ausgewählte Algorithmen der hämodynamischen GDT miteinander verglichen werden. In der Studie, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, ist ein Algorithmus implementiert. Nach einer Messung wurde die Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter des Algorithmus überprüft. Wurde eine O₂ER größer 27 % gemessen, so wurde der Algorithmus angestoßen. Die im Algorithmus nachfolgenden Schritte sollen anhand der Parameter eine kausale Therapie leiten. Sind die Bedingungen für die Validität von PPV erfüllt, so ist im nächsten Schritt anhand von PPV zu prüfen, ob der Patient volumenreagibel ist. Ist dies der Fall, so soll unter Berücksichtigung des EVLW Volumen gegeben werden. Ist der Patient nach dem PPV nicht volumenreagibel, so betrachtet der Algorithmus die weiteren Parameter und gibt die entsprechende Therapie mit Vasopressoren, Inotropika, Chronotropika oder Volumen an (siehe Abbildung 7, 8, 9). Nach Durchführung der durch den Algorithmus vorgegebenen Therapie sollte eine Kontrollmessung erfolgen. Die Kontrollmessungen blieben in dieser Arbeit jedoch unberücksichtigt. Der vorliegende Algorithmus wurde nach Arbeiten von Donati und Goepfert modifiziert [Donati et al., 2007, Goepfert et al., 2007]. In der vorliegenden Arbeit wird dieser Algorithmus weiter als „Bogenhausen-Algorithmus“ bezeichnet.

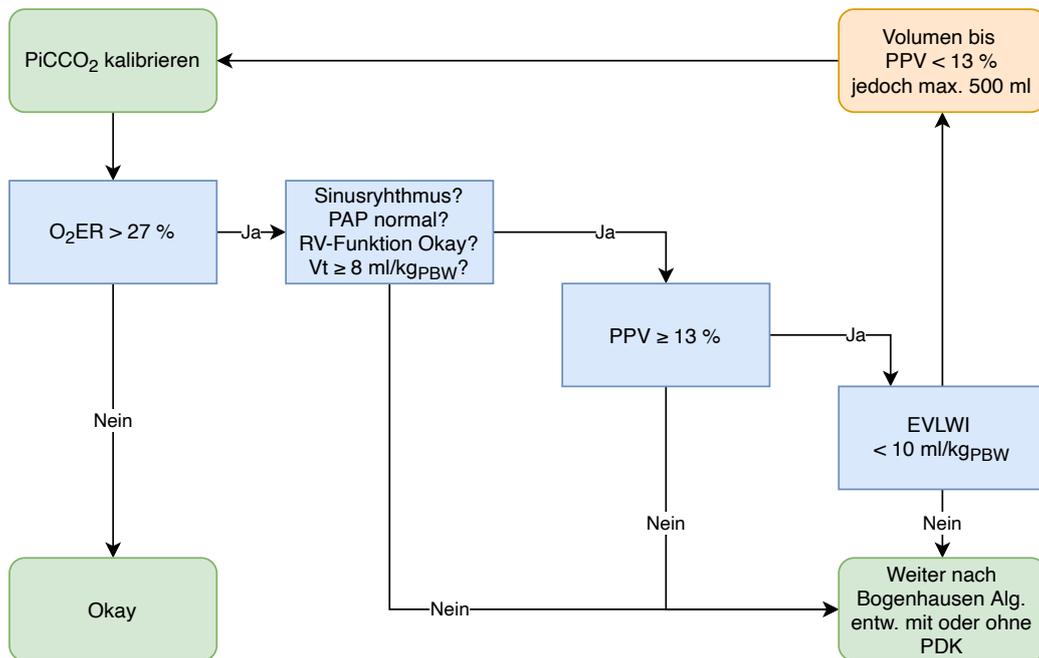


Abbildung 7: Bogenhausen-Algorithmus, modifiziert nach [Donati et al., 2007, Goepfert et al., 2007]

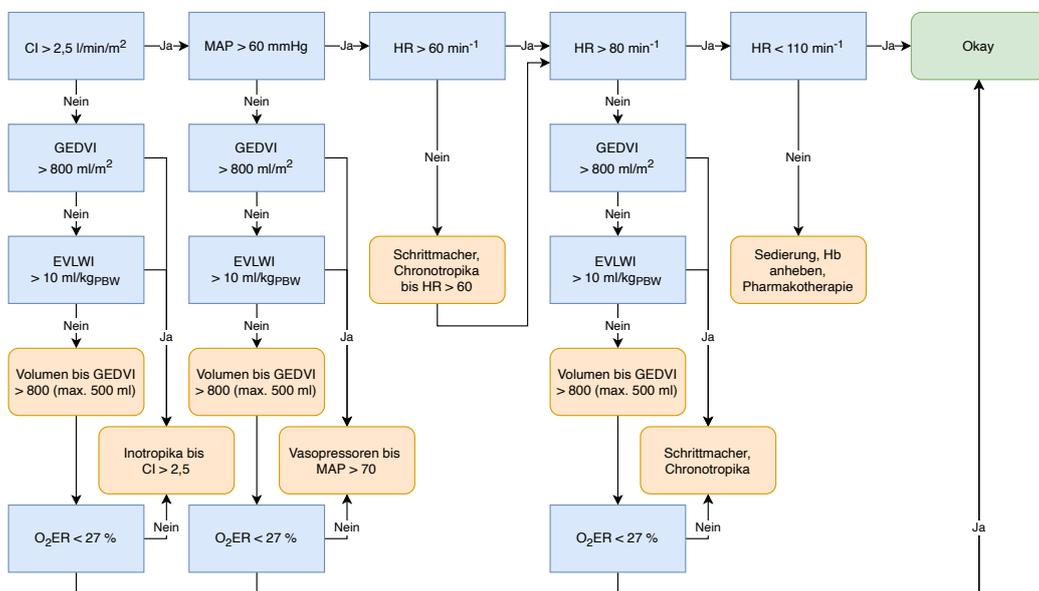


Abbildung 8: Bogenhausen-Algorithmus, für iatrogene oder idiopathische Bradykardie

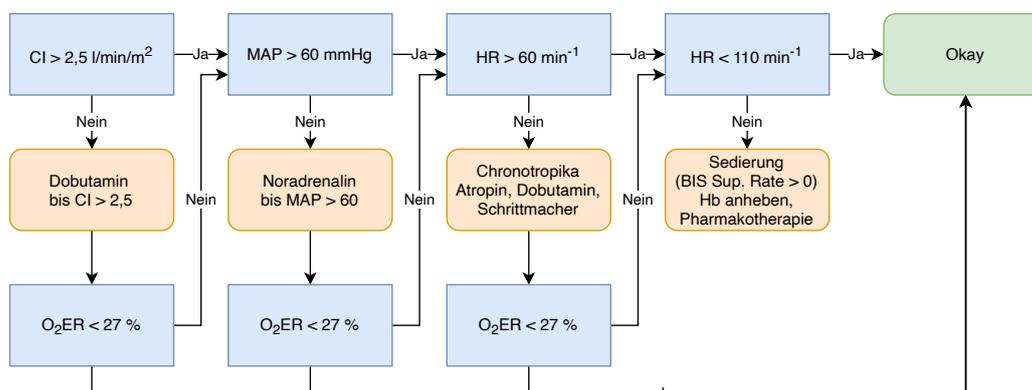


Abbildung 9: Bogenhausen-Algorithmus, für Patienten mit PDK

Es wurden weitere Algorithmen der GDT ausgewählt, mit denen der „Bogenhausen-Algorithmus“ hinsichtlich Parameter bzw. Parametergrenzen und der resultierenden Interventionshäufigkeit verglichen wurde. Die gewählten Algorithmen sind deterministisch. Es werden nacheinander Parameter gemessen und daraufhin erfolgt entweder eine weitere Messung oder eine Therapieanweisung. Weiterhin sind die Parameter, die in den Algorithmen Anwendung finden, mithilfe des PiCCO₂-Monitors oder mittels Blutgasanalyse messbar. Die Algorithmen wurden nach dem jeweiligen Eingangsparameter in drei unterschiedliche Gruppen geordnet. Betrachtet man die Algorithmen als binäre Baumstruktur, so ist die Gruppe, innerhalb der ein einzelner Parameter diskriminiert, in der ersten Stufe am größten. In den folgenden Stufen werden die Gruppen, die die Parameter trennen, immer kleiner und damit wird auch ihr Einfluss auf die Gesamtgruppe immer kleiner. Der Eingangsparameter ist daher von besonderer Bedeutung, weil er den größten Einfluss auf die Frage, ob eine Intervention stattfinden muss oder nicht, hat.

2.6.1 Algorithmen mit Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter

Der „Bogenhausen-Algorithmus“ verwendet wie oben beschrieben die Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter. Dem Algorithmus liegt eine Arbeit von Donati und Kollegen zugrunde, die ebenfalls die O₂ER als Eingangsparameter verwendeten [Donati et al., 2007]. Der Algorithmus von Donati et al. sollte in dieser Arbeit im Vergleich herangezogen werden (siehe

Abbildung 10).

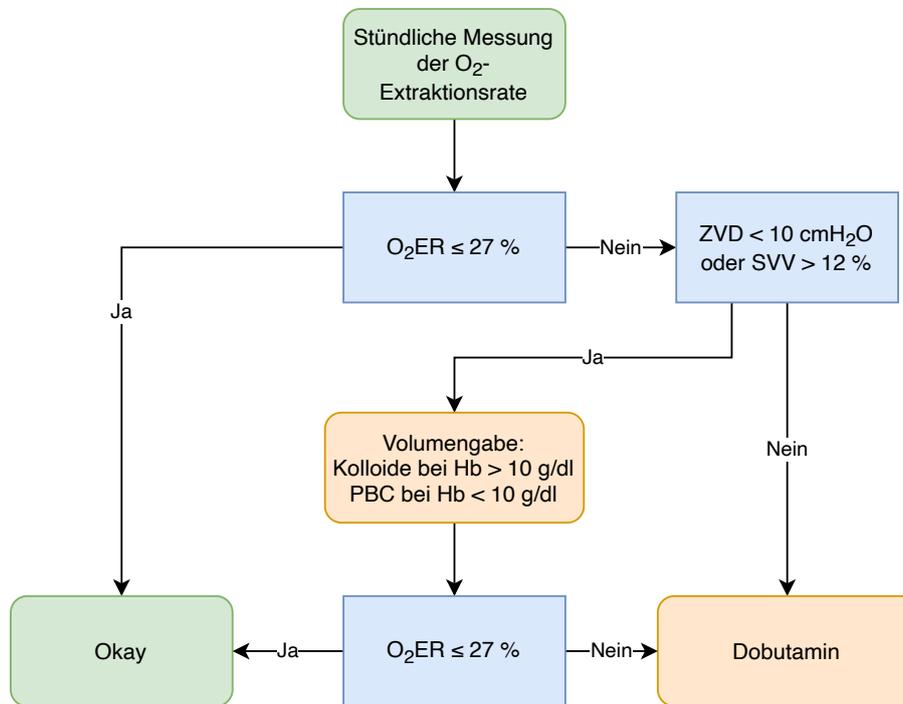


Abbildung 10: Algorithmus von Donati et al. [Donati et al., 2007]

2.6.2 Algorithmen mit Herzindex als Eingangsparameter

Eine weitere Gruppe von Algorithmen nutzt den Herzindex als Eingangsparameter. Dabei haben die Autoren unterschiedliche Grenzwerte für das HI festgelegt.

Ein Algorithmus stammt von Mayer und Kollegen (siehe Abbildung 11), die eine randomisierte prospektive Studie zur GDT an 60 Patienten aus der Viszeralchirurgie durchführten. Es wurden zwei Gruppen (GDT-Gruppe vs. Kontrollgruppe) mit jeweils 30 Patienten miteinander verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts. Sekundäre Endpunkte waren perioperative Komplikationen, die Dauer des Intensivaufenthalts, Menge und Art der intraoperativ verabreichten Flüssigkeiten und vasoaktiven bzw. inotropen Substanzen. Als Ergebnis der Studie zeigte sich ein reduzierter stationärer Krankenhausaufenthalt, eine geringere postoperative Komplikationsrate. Es zeigte sich kein Unterschied in der Dau-

er des Intensivaufenthalts und in der Menge der intraoperativ verabreichten Volumen. In der GDT-Gruppe wurden jedoch mehr Kolloide und weniger Kristalloide verabreicht. Der Verbrauch an Norepinephrin, Epinephrin und Nitraten war in beiden Gruppe gleich, in der GDT-Gruppe wurde jedoch mehr Dobutamin als Inotropikum verbraucht [Mayer et al., 2010] .

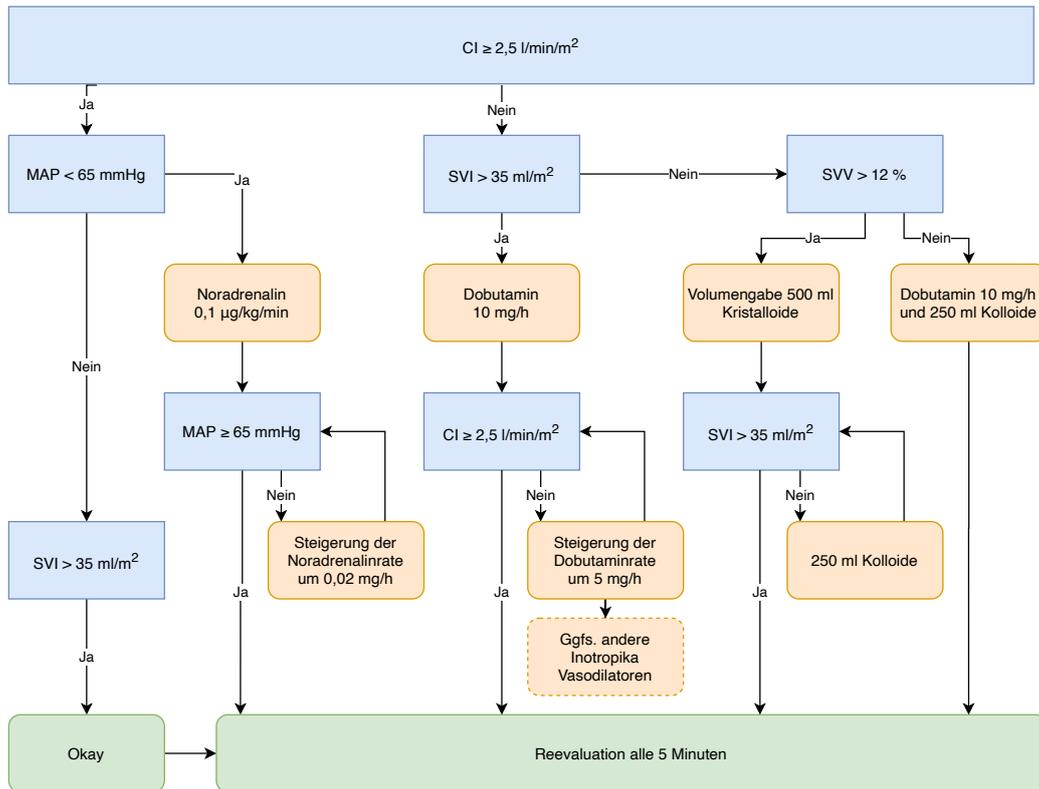


Abbildung 11: Algorithmus von Mayer et al. [Mayer et al., 2010]

Der Algorithmus wurde von Weyland und Kollegen zugunsten einer Altersadaptation des HI und der Verwendung der SvO₂ modifiziert. Dieser im Folgenden als „Oldenburg-Algorithmus“ bezeichnete Algorithmus ist in der Broschüre „Peri OP & ICU Algorithms - Goal Directed Therapy“ enthalten [Pulsion Medical Systems SE, 2014].

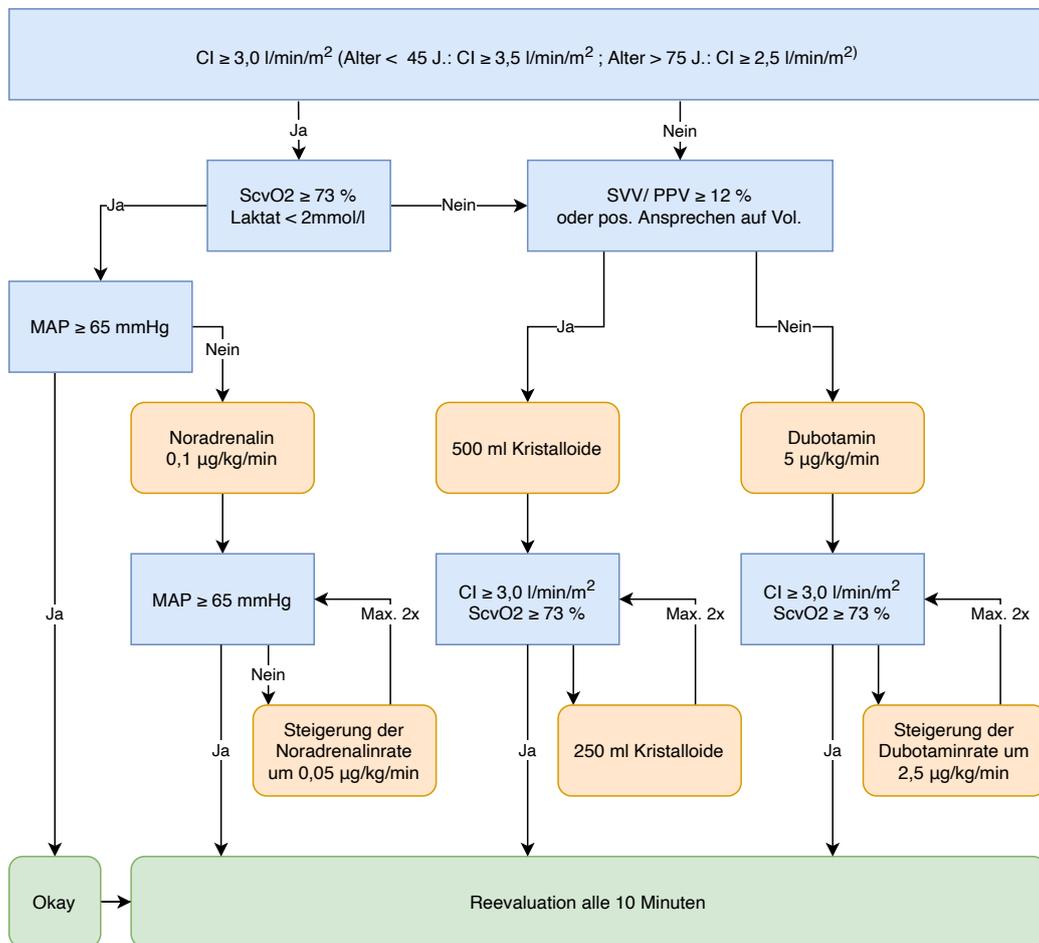


Abbildung 12: Oldenburg-Algorithmus von Weyland et al., modifiziert nach [Mayer et al., 2010]

Ebenfalls in der oben genannten Broschüre enthalten sind die beiden Algorithmen „Pulsion Decision“ und „Pulsion Algorithm“. Der „Pulsion Algorithm“ (siehe Abbildung 13) ist für den perioperativen Gebrauch gedacht und betrachtet den HI unter Berücksichtigung von Laktat und ScvO₂ [Pulsion Medical Systems SE, 2014].

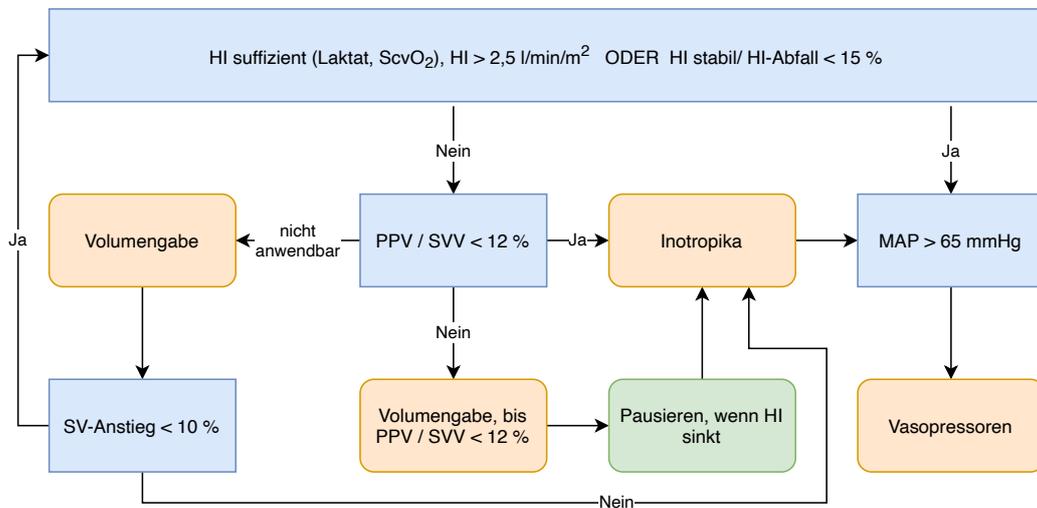


Abbildung 13: perioperativer Pulsion Algorithm [Pulsion Medical Systems SE, 2014]

Der „Pulsion Decision Algorithmus“ (siehe Abbildung 14) ist deutlich komplexer und für den Gebrauch auf Intensivstation gedacht. Es sind höhere Zielwerte für den HI gefordert und anstelle der dynamischen Vorlastparameter ist GEDI als volumetrischer Vorlastparameter implementiert, da dieser sich angesichts der methodischen Grenzen der dynamischen Parameter im Bereich der Intensivmedizin besser eignet [Pulsion Medical Systems SE, 2014].

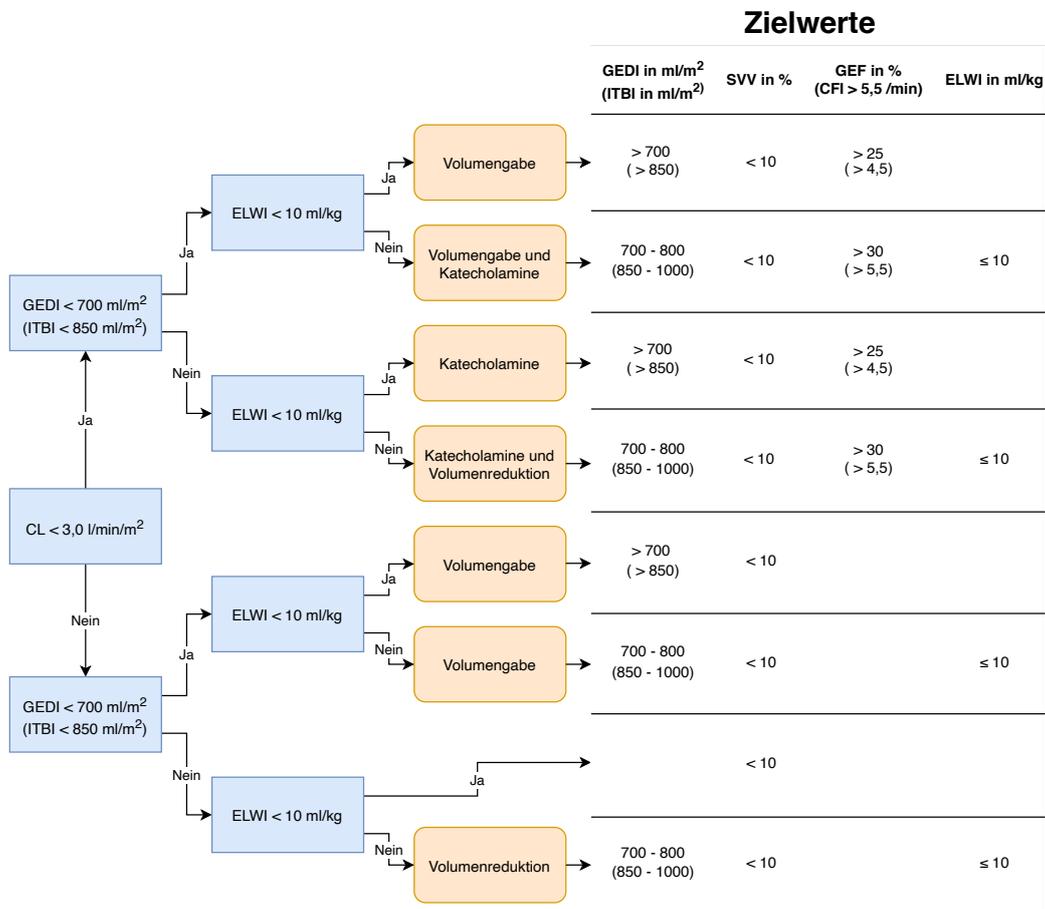


Abbildung 14: Pulsion Decision - Algorithmus für die Intensivstation [Pulsion Medical Systems SE, 2014]

Diese vier Algorithmen werden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mit dem „Bogenhausen-Algorithmus“ verglichen.

2.6.3 Algorithmen mit Vorlastparametern als Eingangsparameter

Andere Autoren nutzten in ihren GDT-Algorithmen Vorlastparameter als Eingangsvariablen.

Benes und Kollegen publizierten eine randomisierte prospektive Studie an 120 viszeralkirurgischen Patienten (jeweils 60 Patienten in Kontrollgruppe vs. Protokollgruppe) mit einem GDT-Algorithmus (siehe Abbildung 15), der auf SVV beruhte. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zahl der postope-

rativen Komplikationen innerhalb 30 Tagen nach OP. Sekundäre Endpunkte waren Dauer des Intensiv- und des Krankenhausaufenthalts, sowie die Mortalität. Es wurde eine signifikante Reduktion der postoperativen Komplikationen in der Protokollgruppe festgestellt. Es ergab sich kein Unterschied in der Dauer des Intensiv- und des Krankenhausaufenthalts und ebenfalls nicht hinsichtlich der Mortalität [Benes et al., 2010].

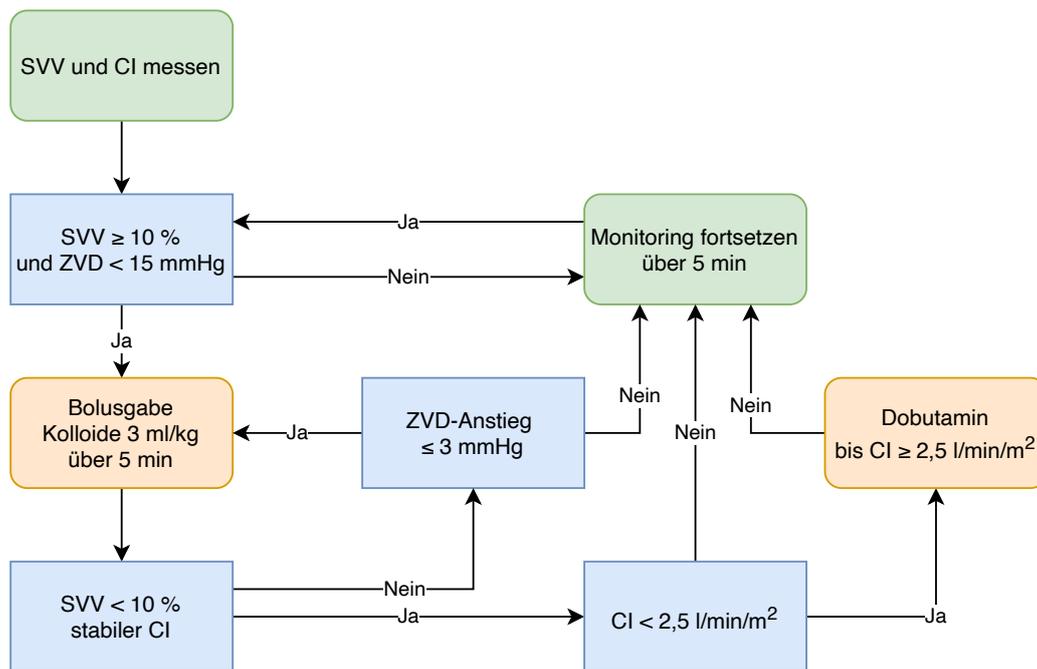


Abbildung 15: Algorithmus von Benes et al. [Benes et al., 2010]

Drei Jahre später publizierten Salzwedel et al. einen weiteren Algorithmus (siehe Abbildung 16), der auf PPV als Eingangsparameter beruhte. In der prospektiven randomisierten Multicenterstudie wurde eine Kontrollgruppe (81 viszeralkirurgische Patienten) mit der Studiengruppe (79 viszeralkirurgische Patienten) verglichen. Primärer Endpunkt war das Auftreten vordefinierter Komplikationen im postoperativen Verlauf von 28 Tagen. Sekundärer Endpunkt der Studie war die Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts. Als Ergebnis der Studie konnte eine signifikante Reduktion postoperativer Komplikationen nachgewiesen werden. Ein Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts ergab sich jedoch nicht [Salzwedel et al., 2013].

In dem Algorithmus wird initial unter Berücksichtigung von PPV der optimale HI bestimmt. Dieser optimale HI muss jedoch mindestens $2,5 \text{ l/min/m}^2$ betragen. Aus methodischen Gründen wird in der Algorithmusanalyse dieser Grenzwert anstelle eines möglicherweise höheren optimalen HI verwendet.

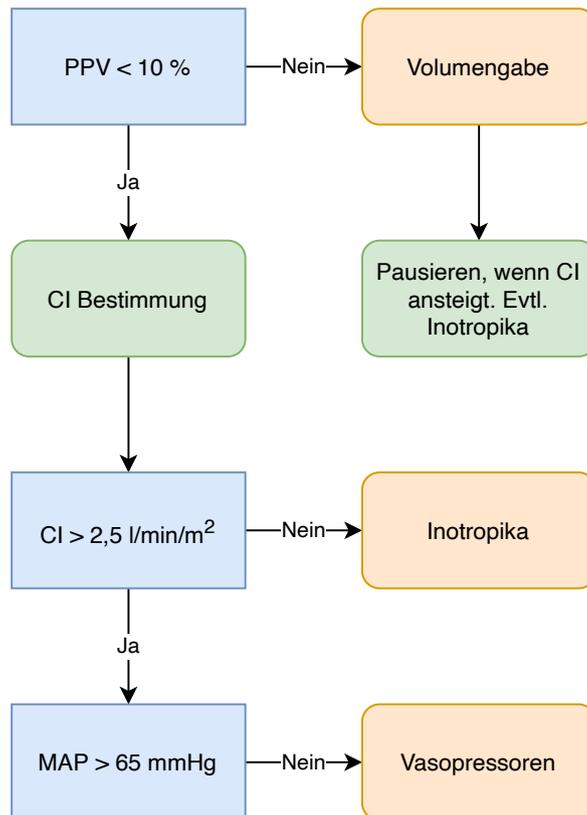


Abbildung 16: Algorithmus von Salzwedel et al. [Salzwedel et al., 2013]

Auch Ramsingh et al. publizierte im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie einen Algorithmus zur GDT (siehe Abbildung 17). Es wurden 38 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe (20 Patienten) vs. GDT-Gruppe (18 Patienten). Der angewandte Algorithmus ist darauf ausgerichtet, SVV im festgelegten Normbereich unter 12 % zu halten. Primäre Endpunkte waren die Wiederkehr der Darmfunktion und der Beginn der oralen Ernährung nach abdominalchirurgischer Operation. Sekundäre Endpunkte waren die postoperative Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts, sowie der „Quality of Recovery Score“ am zweiten und vierten postoperati-

ven Tag (Fragebogen zum subjektiven Befinden nach Allgemeinanästhesie). Es konnte eine schnellere Rückkehr der Darmfunktion in der GDT-Gruppe und eine frühere Aufnahme der oralen Ernährung gefunden werden. Weiterhin zeigten sich bessere „Quality of Recovery Scores“ am postoperativen Tag 2 und 4, sowie eine kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts [Ramsingh et al., 2013].

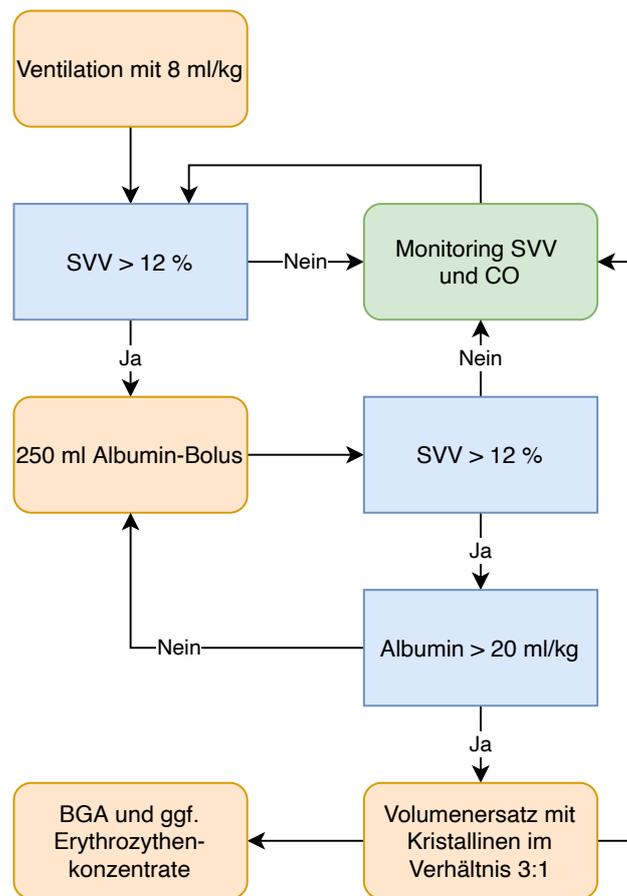


Abbildung 17: Algorithmus von Ramsingh et al. [Ramsingh et al., 2013]

Aus einer prospektiven randomisierten Studie von Goepfert et al. an 100 kardiochirurgischen Patienten stammt ein weiterer Algorithmus (siehe Abbildung 18), bei dem der Limitation der dynamischen Vorlastparameter (siehe Kapitel 1.3.2) Rechnung getragen wird und der daher den volumetrischen Vorlastparameter GEDI als Eingangsparameter nutzt. Im Originalalgorithmus wird ein individualisierter suffizienter GEDI anhand von SVV präope-

rativ festgelegt, an dem sich dann im intraoperativen Verlauf der Algorithmus orientiert. In dem Algorithmus ist jedoch als Alternative SVV angegeben, welches in der vorliegenden Arbeit aus methodischen Gründen anstelle von GEDI angewandt wird. In der Studie wurde in der Studiengruppe als primäres Ergebnis eine signifikante Reduktion der Dauer des Intensivaufenthalts mit einem früheren Erreichen der Kriterien für Verlegung auf eine Normalstation erreicht. Weiterhin war der Verbrauch an Noradrenalin in der Studiengruppe geringer und es konnte eine Reduktion postoperativer Komplikationen gezeigt werden [Goepfert et al., 2013].

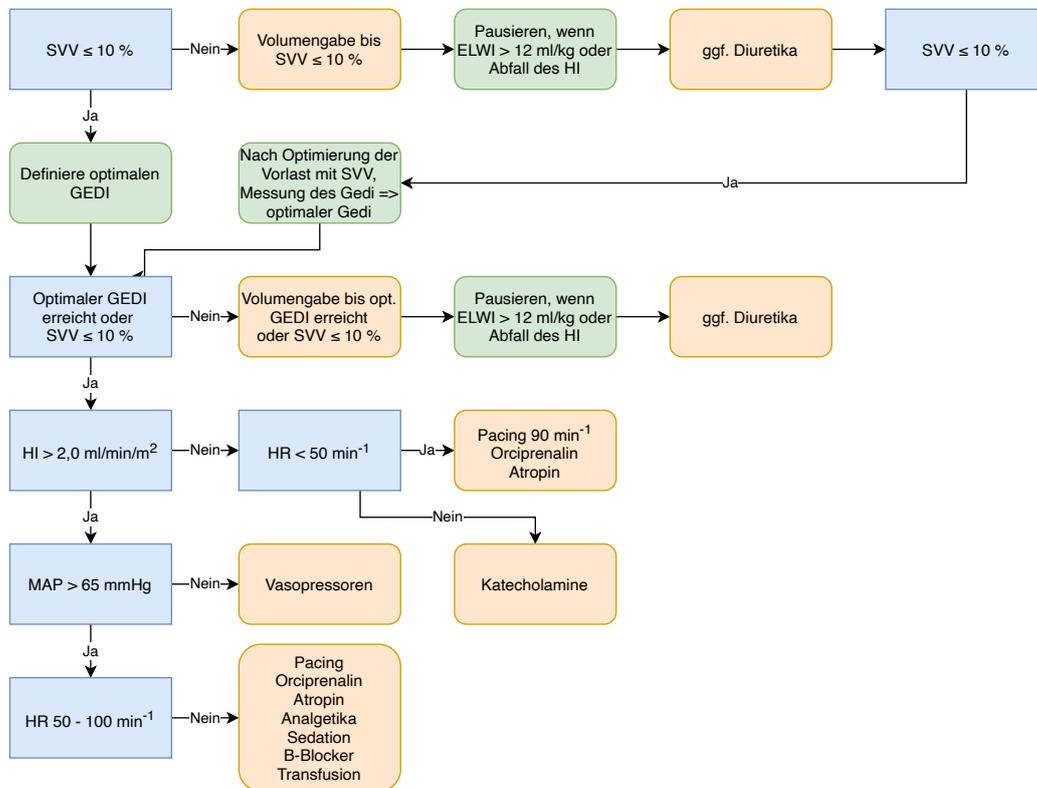


Abbildung 18: Algorithmus von Goepfert et al. [Goepfert et al., 2013]

In der vorliegenden Arbeit wurden auch diese vier Algorithmen zum Vergleich herangezogen.

2.7 Statistische Auswertung

Zunächst sollten für jeden Algorithmus die Häufigkeit der Interventionen ausgewertet werden. Mithilfe von Microsoft Excel (Excel 2010[®], Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) wurde aus der Datentabelle die Häufigkeit der Interventionen über alle Messungen in absoluter und relativer Häufigkeit ausgewertet. Weiterhin wurde die Häufigkeit der interventionsbedürftigen Patienten ermittelt, also die Zahl der Patienten, die mindestens einmal interveniert werden sollten.

Die weitere statistische Analyse erfolgte mit SPSS (SPSS Statistics 24.0[®], IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Es wurde untersucht, inwiefern sich die einzelnen makrohämodynamischen Parameter in der Nicht-Interventionsgruppe von der Interventionsgruppe bei den einzelnen Algorithmen unterscheiden. Dazu wurden für jeden Parameter einzeln Mittelwerte mit Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervall in der jeweiligen Nicht-Interventionsgruppe und Interventionsgruppe der einzelnen Algorithmen ermittelt und geprüft, ob diese sich signifikant unterscheiden. Jeder Patient wurde mehrfach gemessen - zu den vorgegebenen Messzeitpunkten. Es handelt sich also um abhängige Daten. Die statistische Analyse wurde unter Berücksichtigung dessen mithilfe von Verallgemeinerten Schätzungsgleichungen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

In die Studie wurden insgesamt 127 Patienten eingeschlossen. Es wurde kein Patient nachträglich ausgeschlossen. Aus organisatorischen oder technischen Gründen konnten nicht bei allen Patienten zu jedem Messpunkt vollständige Datensätze erhoben werden. Es wurden daher nur Patienten berücksichtigt, die mindestens eine vollständige Messung nach Einleitung vor Schnitt, mindestens eine vollständige Messung intraoperativ und mindestens eine vollständige Messung nach Naht und vor Extubation hatten. Es konnten dadurch die Daten von 91 Patienten mit diesen Messpunkten analysiert werden. Ein Patient davon ist durch eine postoperative Komplikation verstorben. Bei diesem Patienten wurde eine Pneumonektomie der linken Lunge durchgeführt. Der Eingriff war zunächst erfolgreich und der Patient wurde vital stabil zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Dort wurde die Naht der linken A. pulmonalis insuffizient und der Patient verstarb im hämorrhagischen Schock. Da dieses Ereignis erst nach Verlegung auf die Intensivstation geschah, konnten zu den untersuchten Messpunkten (vor Schnitt, intraoperativ und nach Naht) gültige und vollständige Datensätze erhoben werden, sodass auch dieser Patient bei der Analyse berücksichtigt wurde. Einige Algorithmen enthalten die dynamischen Vorlastparameter PPV und SVV. Diese sind jedoch nur valide, wenn der Patient kontrolliert beatmet wird und im Sinusrhythmus ist. Um auch diese Algorithmen analysieren zu können, wurde darauf verzichtet, Messzeitpunkte nach Extubation bzw. unter Spontanatmung zu betrachten.

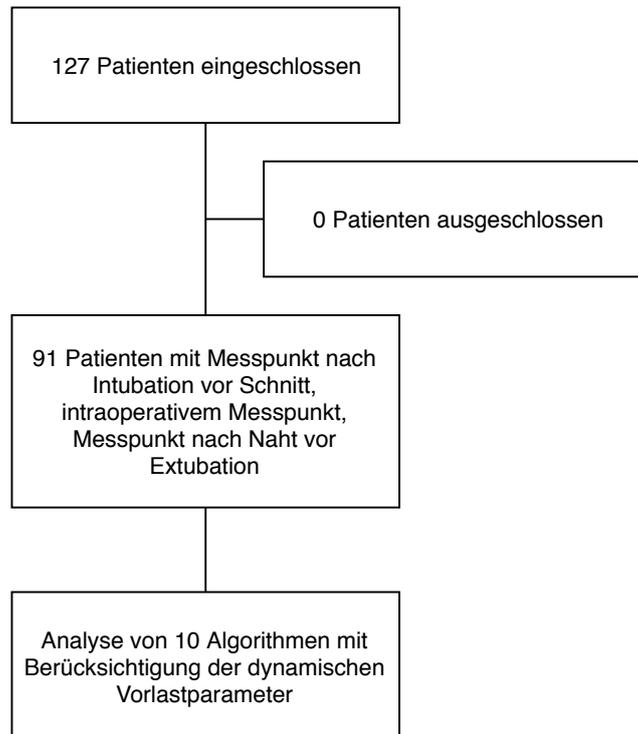


Abbildung 19: Überblick Patientencharakteristik

Es wurden 91 Patienten mit insgesamt 340 Messungen (Datensätze) untersucht. Davon unterzogen sich 50 Patienten einem viszeralchirurgischen Eingriff, 36 Patienten einem thoraxchirurgischen Eingriff und fünf Patienten einem thorakoabdominellen Eingriff. Die Patienten waren überwiegend (in 58 Fällen) ASA 3 klassifiziert, in 31 Fällen ASA 2. Je ein Patient wurde als ASA 1 bzw. ASA 4 eingestuft. Es waren hauptsächlich ältere Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren und einer Geschlechterverteilung von 51 männlichen und 40 weiblichen Patienten. In Tabelle 2 sind weitere Patientencharakteristika und hämodynamische Ausgangsparameter aufgeführt.

Tabelle 2: Patientencharakteristik und hämodynamische Ausgangsparameter

	Median	Mittelwert \pm 1 SD
Alter	70 Jahre	
Größe		171 cm \pm 8 cm
Gewicht		74,5 kg \pm 17,6 kg
Hb	12,2 g / dl	11,9 g / dl \pm 1,6 g / dl
HI	2,02 l / min / m ²	2,20 l / min / m ² \pm 0,7 l / min / m ²
O ₂ ER	17,0 %	17,2 % \pm 6,8 %
ScvO ₂	81,3 %	82,2 % \pm 6,8 %
PPV	10 %	11,3 % \pm 5,6 %
MAP	64 mmHg	68,1 mmHg \pm 17,4 mmHg

3.2 Analyse der Interventionshäufigkeiten

Bei der Analyse der Interventionshäufigkeiten wurde für jeden Patienten zu jedem Messzeitpunkt für jeden Algorithmus geprüft, ob die Kriterien für eine Intervention erfüllt sind. Dabei blieb unberücksichtigt, um welche Art der Intervention es sich handeln würde. Diese Prüfung wurde mithilfe von Microsoft Excel durch eine WENN-DANN-Analyse retrospektiv durchgeführt. In Abbildung 20 sind die relativen Interventionshäufigkeiten für jeden Algorithmus dargestellt. Die Stichprobe bezieht sich hierbei auf die Anzahl der Datensätze ohne Bezug zum Patienten. Die Datenbeschriftung gibt die relative Interventionshäufigkeit an. Zur besseren Übersicht sind die Algorithmen in allen folgenden Abbildungen verschiedenen Farben zugeordnet. Es geht dabei um den Eingangsparameter, der einen wesentlichen Einfluss darauf hat, ob eine Intervention notwendig ist. Gelb sind hier die Algorithmen des Klinikums Bogenhausen und von Donati dargestellt, da diese im ersten Schritt die O₂-Extraktionsrate betrachten. Die blau dargestellten Algorithmen betrachten zuerst den Herzindex, während die grün dargestellten Algorithmen primär nach den Vorlastparametern entscheiden.

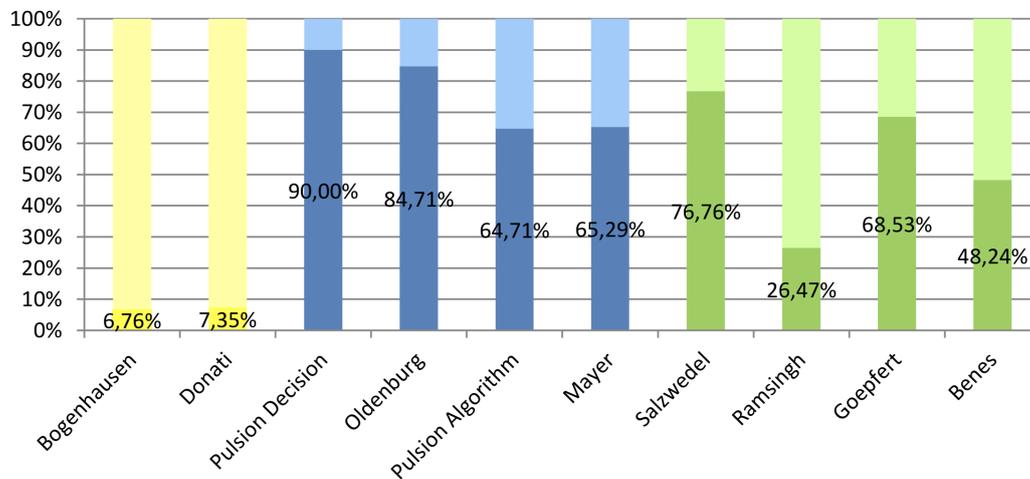


Abbildung 20: Relative Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Anzahl der Datensätze

Tabelle 3: Analyse der Interventionshäufigkeiten

Algorithmus	Interventionshäufigkeit	Prozentualer Anteil	Datensätze
Bogenhausen	23	6,76 %	340
Donati	25	7,35 %	340
Pulsion Decision	306	90,00 %	340
Oldenburg	288	84,71 %	340
Pulsion Algorithm	220	64,71 %	340
Mayer	222	65,29 %	340
Salzwedel	261	76,76 %	340
Ramsingh	90	26,47 %	340
Goepfert	233	68,53 %	340
Benes	164	48,24 %	340

In Abbildung 21 sind folgend die absoluten Interventionshäufigkeiten für jeden Algorithmus mit Bezug auf den Patientenzahl dargestellt. Die Datenbeschriftung gibt dabei an, wie viele Patienten mindestens einmal die Kriterien für eine Intervention erfüllt haben.

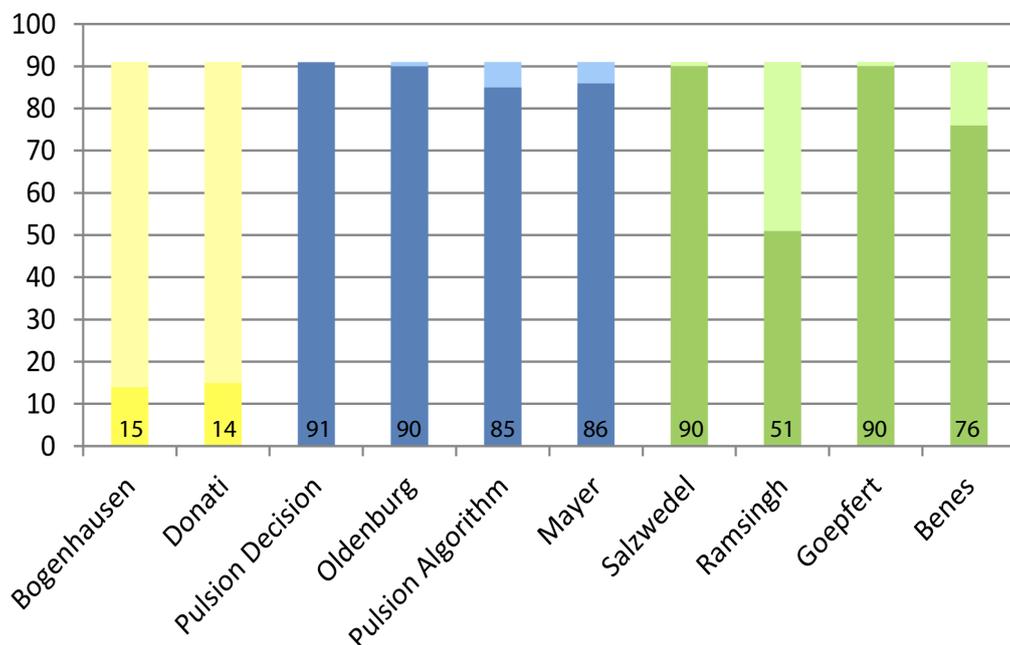


Abbildung 21: Absolute Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Patientenzahl

Tabelle 4: Analyse der absoluten Interventionshäufigkeiten nach Algorithmus, bezogen auf die Patientenzahl

Algorithmus	Patienten mit Intervention	Patienten ohne Intervention	Patientenzahl
Bogenhausen	14	77	91
Donati	15	76	91
Pulsion Decision	91	0	91
Oldenburg	90	1	91
Pulsion Algorithm	85	6	91
Mayer	86	5	91
Salzwedel	90	1	91
Ramsingh	51	40	91
Goepfert	90	1	91
Benes	76	15	91

Weiterhin wurde untersucht, wie sich die Interventionshäufigkeiten in Bezug auf den Bogenhausen Algorithmus unterscheiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Außer der Interventionshäufigkeit beim Algorithmus nach Donati unterscheiden sich alle anderen Interventionshäufigkeiten signifikant vom Bogenhausen-Algorithmus. Daneben wird auch die Odds Ratio angegeben.

Tabelle 5: Parameterschätzer

Parameter	Hypothesentest			Wald-Konfidenzintervall für Odds Ratio		
	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Odds Ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
(Konstanter Term)	66,595	1	0,000	0,068	0,036	0,129
Benes	58,607	1	0,000	13,286	6,852	25,764
Goepfert	100,665	1	0,000	30,968	15,837	60,556
Ramsingh	20,663	1	0,000	5,110	2,529	10,324
Salzwedel	138,405	1	0,000	46,812	24,665	88,845
Mayer	94,772	1	0,000	26,779	13,815	51,911
Pulsion	87,635	1	0,000	26,099	13,184	51,669
Algorithm						
Oldenburg	141,689	1	0,000	77,925	38,036	159,644
Pulsion	150,900	1	0,000	125,429	58,022	271,147
Decision						
Donati	1,847	1	0,174	1,097	0,960	1,253
Bogenhausen				1		

3.3 Ergebnisse der Parameteranalyse

Im nächsten Schritt wurde untersucht, inwiefern sich die einzelnen makrohämodynamischen Parameter in der Nicht-Interventionsgruppe von der Interventionsgruppe bei den einzelnen Algorithmen unterscheiden. Dazu wurden für jeden Parameter einzeln Mittelwerte mit Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall in der jeweiligen Nicht-Interventionsgruppe und Interventionsgruppe der einzelnen Algorithmen ermittelt und geprüft, ob diese sich signifikant unterscheiden.

3.3.1 Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Die zentralvenöse Sättigung $ScvO_2$ soll nach Expertenmeinung über 70 % liegen [DGAI, DGTHG, 2017]. Pulsion Medical Systems SE gibt einen Normalbereich der $ScvO_2$ zwischen 70 - 80 % vor [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Der Oldenburg Algorithmus gibt eine $ScvO_2$ über 73 % vor. Im ersten Schritt wird bei keinem der untersuchten Algorithmen die $ScvO_2$ kontrolliert. Bei dem von Donati et al. publizierten Algorithmus und den nach Donati und Goepfert modifizierten Bogenhausen-Algorithmus wird jedoch die O_2 -Extraktionsrate kontrolliert und soll normwertig unter 27 % liegen. Die O_2 -Extraktionsrate ergibt sich aus der Subtraktion der zentralvenösen Sättigung von der arteriellen Sättigung. Da die arterielle Sättigung unter adäquater Beatmung keinen großen Schwankungen unterliegt, hängt die O_2 -Extraktionsrate maßgeblich von der zentralvenösen Sättigung ab. Demnach ist zu erwarten, dass diese sich bei dem Algorithmus nach Donati und dem Bogenhausen-Algorithmus signifikant unterscheiden müssen. Im Oldenburg-Algorithmus wird die zentralvenöse Sättigung erst im zweiten Schritt nach Analyse des Herzindex kontrolliert. Falls die $ScvO_2$ trotz eines normalen Herzindex unter 73 % liegt, führt dies zur Intervention. Sollten sowohl HI als auch $ScvO_2$ normal sein, muss jedoch im dritten Schritt des Algorithmus geprüft werden, ob der mittlere arterielle Druck über 65 mmHg liegt. Andernfalls müsste trotz $ScvO_2$ über 73 % hier interveniert werden, sodass einige Messungen mit normalem $ScvO_2$ der Interventionsgruppe zugeordnet werden. Dennoch ist auch hierbei von einer signifikant unterschiedlichem $ScvO_2$ zwischen Nicht-Intervenierte und Intervenierte auszugehen.

Die Ergebnisse sind nun folgend in Abbildung 22, sowie in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

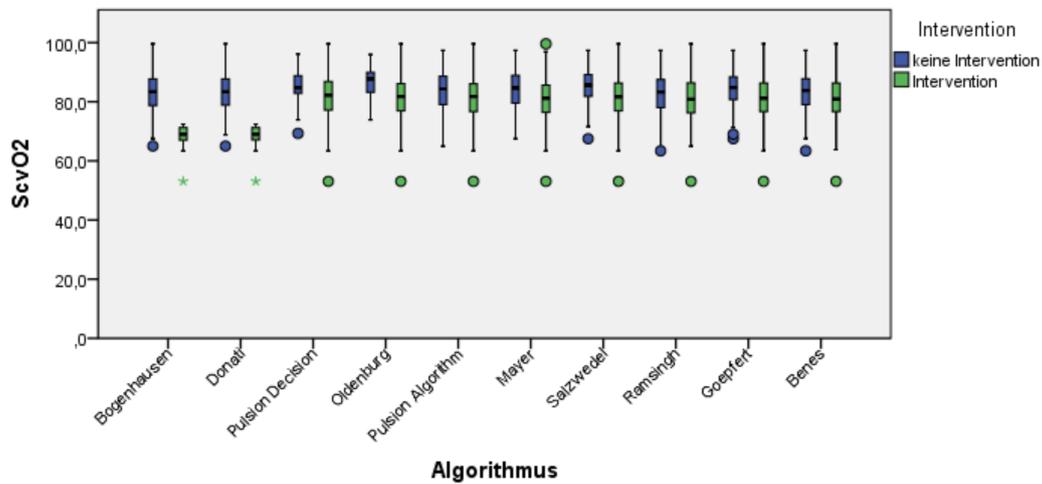


Abbildung 22: Parameteranalyse ScvO₂.

Tabelle 6: Parameteranalyse ScvO₂ (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	69,663	0,9836	67,735	71,591
Keine Interv.	83,019	0,4826	82,973	83,965
Donati				
Intervention	69,855	0,9248	68,043	71,668
Keine Interv.	83,094	0,4711	82,171	84,018
Pulsion Decision				
Intervention	81,888	0,5764	80,758	83,018
Keine Interv.	85,128	0,9281	83,309	86,947
Oldenburg				
Intervention	81,513	0,5932	80,350	82,676
Keine Interv.	85,972	0,6844	84,630	87,313
Pulsion Algorithm				
Intervention	81,695	0,6182	80,483	82,906
Keine Interv.	83,150	0,7382	81,703	84,597
Mayer				
Intervention	81,464	0,6130	80,263	82,666

Tabelle 6: Parameteranalyse ScvO₂ (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Keine Interv.	83,606	0,6697	82,293	84,918
Salzwedel				
Intervention	81,552	0,5984	80,379	82,725
Keine Interv.	84,338	0,7716	82,826	85,850
Ramsingh				
Intervention	80,359	0,8946	78,605	82,112
Keine Interv.	82,881	0,5828	81,739	84,023
Goepfert				
Intervention	81,349	0,6267	80,121	82,577
Keine Interv.	84,068	0,6516	82,791	85,345
Benes				
Intervention	81,022	0,6741	79,701	82,344
Keine Interv.	83,304	0,6288	82,071	84,536

Tabelle 7: Gesamtergebnisse ScvO₂ (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	173,645	1	0,000
Donati	193,842	1	0,000
Pulsion Decision	13,320	1	0,000
Oldenburg	34,719	1	0,000
Pulsion Algorithm	3,650	1	0,056
Mayer	10,163	1	0,001
Salzwedel	12,448	1	0,000
Ramsingh	9,291	1	0,002
Goepfert	16,502	1	0,000
Benes	12,257	1	0,000

Es zeigt sich, dass sich die zentralvenöse Sättigung zwischen Nicht-Intervenierten und Intervenierten nicht nur bei den Algorithmen von Donati, Bogenhausen und Oldenburg wie erwartet signifikant unterscheiden. Einen signifikant-

ten Unterschied gibt es auch bei den Algorithmen Pulsion Decision, Mayer, Salzwedel, Ramsingh, Goepfert und Benes. Wenn man die Mittelwerte betrachtet, fällt jedoch auf, dass außer bei der Interventionsgruppe des Donati- und Bogenhausen-Algorithmus keiner unter 70 % liegt. Somit ist die ScvO₂ bei den meisten Algorithmen in der Interventionsgruppe zwar signifikant niedriger als in der Nicht-Interventionsgruppe. Nach dem von Experten empfohlenen Normalbereich ergibt sich bei der Interventionsgruppe in diesen Fällen allerdings keine therapeutische Konsequenz.

3.3.2 Sauerstoffextraktionsrate

Bei den Algorithmen Donati und Bogenhausen wird die Sauerstoffextraktionsrate im ersten Schritt kontrolliert. Daher ist zu erwarten, dass diese sich zwischen der Interventionsgruppe und der Nicht-Interventionsgruppe signifikant unterscheidet. Wie oben für die zentralvenöse Sättigung beschrieben, ist diese auch im Oldenburg Algorithmus enthalten. Durch den oben dargestellten Zusammenhang zwischen ScvO₂ und O₂ER ist hier ebenfalls ein signifikantes Ergebnis zu erwarten.

Die Ergebnisse werden in Abbildung 23 und in den Tabelle 8 und Tabelle 9 aufgezeigt.

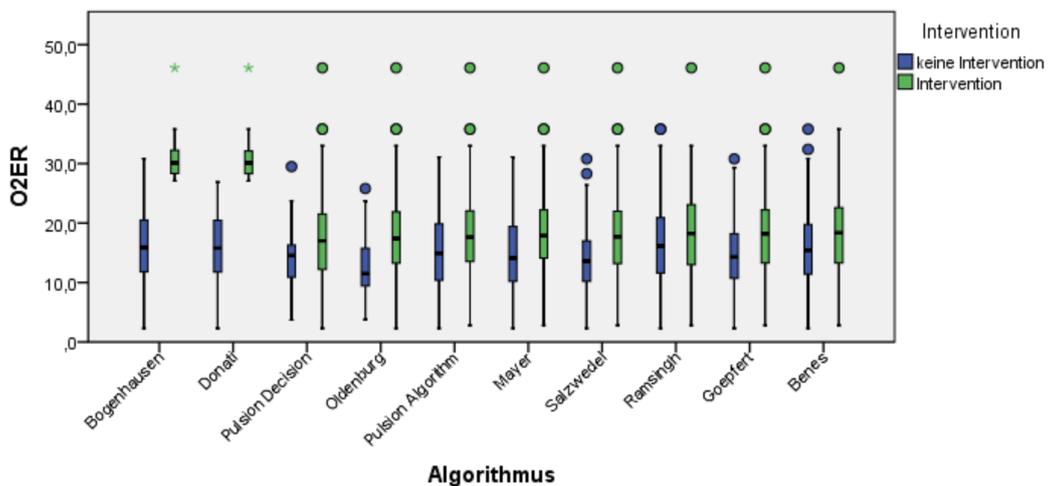


Abbildung 23: Parameteranalyse O₂ER.

Tabelle 8: Parameteranalyse O₂ER (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	29,529	0,9780	27,612	31,446
Keine Interv.	16,144	0,4546	15,253	17,035
Donati				
Intervention	29,321	0,9206	27,516	31,125
Keine Interv.	16,069	0,4426	15,202	16,937
Pulsion Decision				
Intervention	17,284	0,5572	16,192	18,376
Keine Interv.	13,980	0,8494	12,316	15,645
Oldenburg				
Intervention	17,668	0,5740	16,543	18,793
Keine Interv.	13,111	0,7034	11,732	14,489
Pulsion Algorithm				
Intervention	17,628	0,5943	16,464	18,793
Keine Interv.	15,733	0,6886	14,384	17,083
Mayer				
Intervention	17,787	0,5849	16,640	18,933
Keine Interv.	15,400	0,6440	14,138	16,662
Salzwedel				
Intervention	17,693	0,5754	16,565	18,821
Keine Interv.	14,573	0,7060	13,189	15,957
Ramsingh				
Intervention	18,970	0,8381	17,327	20,612
Keine Interv.	16,226	0,5644	15,120	17,333
Goepfert				
Intervention	17,923	0,5949	16,757	19,089
Keine Interv.	14,870	0,6267	13,642	16,098
Benes				
Intervention	18,328	0,6403	17,073	19,583
Keine Interv.	15,693	0,6061	14,505	16,881

Tabelle 9: Gesamtergebnisse O₂ER (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	178,298	1	0,000
Donati	196,162	1	0,000
Pulsion Decision	16,248	1	0,000
Oldenburg	33,231	1	0,000
Pulsion Algorithm	7,172	1	0,007
Mayer	13,895	1	0,000
Salzwedel	18,861	1	0,000
Ramsingh	12,716	1	0,000
Goepfert	23,880	1	0,000
Benes	18,574	1	0,000

Neben den erwarteten signifikanten Ergebnissen bei den Algorithmen nach Donati, Bogenhausen und Oldenburg, zeigen sich hier auch bei allen anderen Algorithmen signifikant unterschiedliche Sauerstoffextraktionsraten zwischen jeweils Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe. Trotz der signifikant niedrigeren O₂ER in den Nicht-Interventionsgruppen, stellt man hier ebenfalls bei Betrachtung der Mittelwerte fest, dass sich sowohl Interventions- als auch Nichtinterventionsgruppen weit unter 27 % befinden. Ausnahme davon bilden wie bei der Analyse der zentralvenösen Sättigung die Algorithmen nach Donati und Bogenhausen.

3.3.3 Herzindex

Der Herzindex ist das Volumen, welches das Herz in einer Minute auswirft, auf die Körperoberfläche indiziert. Ein Normalwert ist für den Herzindex bisher nicht wissenschaftlich belegt. Postoperativ sollte der HI nach bisherigem Expertenkonsensus über 3,0 l/min/m² liegen [DGAI, DGTHG, 2017]. Von Pulsion Medical Systems SE wird der Normalbereich des Herzindex mit 3,0 - 5,0 l/min/m² angegeben [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Die Algorithmen Pulsion Decision, Oldenburg, Pulsion Algorithm und Mayer kontrollieren den Herzindex im ersten Schritt. Daher ist der Unterschied des Herzindex bei diesen Algorithmen zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe erwartungsgemäß signifikant. Desweiteren wird der Herzindex im Salzwedel, Goepfert und Bogenhausen Algorithmus im zweiten Schritt

kontrolliert.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 und in den Tabellen 10 und Tabelle 11 dargestellt.

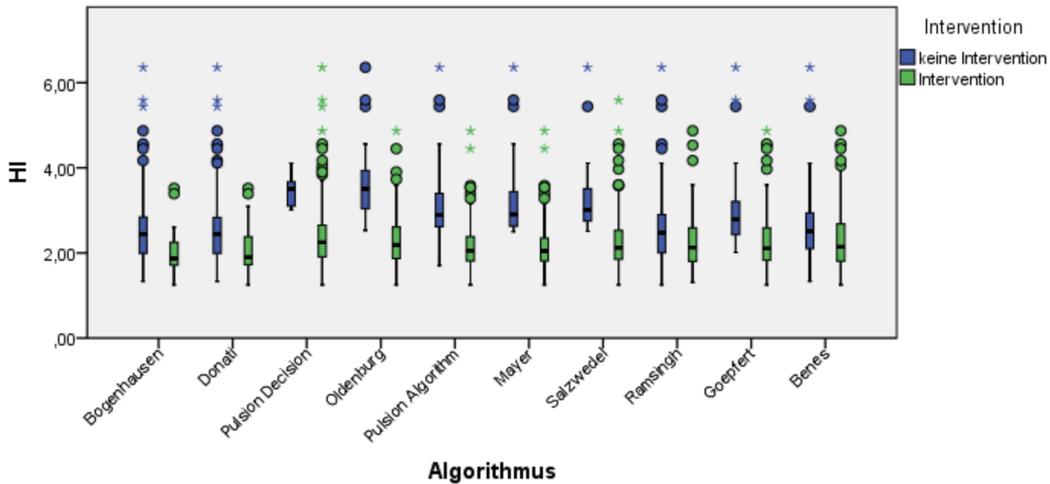


Abbildung 24: Parameteranalyse HI.

Tabelle 10: Parameteranalyse HI (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	2,0715	0,08842	1,8982	2,2448
Keine Interv.	2,5001	0,05931	2,3838	2,6163
Donati				
Intervention	2,1657	0,10838	1,9533	2,3781
Keine Interv.	2,4963	0,05940	2,3799	2,6127
Pulsion Decision				
Intervention	2,3737	0,05485	2,2662	2,4812
Keine Interv.	3,3586	0,08420	3,1936	3,5237
Oldenburg				
Intervention	2,2975	0,04479	2,2097	2,3853
Keine Interv.	3,4142	0,10270	3,2129	3,6155
Pulsion Algorithm				
Intervention	2,1876	0,04603	2,0973	2,2778

Tabelle 10: Parameteranalyse HI (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Keine Interv.	2,9851	0,06583	2,8561	3,1141
Mayer				
Intervention	2,1838	0,04588	2,0939	2,2738
Keine Interv.	3,0101	0,06541	2,8819	3,1382
Salzwedel				
Intervention	2,2836	0,05126	2,1831	2,3841
Keine Interv.	3,0814	0,07719	2,9301	3,2327
Ramsingh				
Intervention	2,2322	0,07602	2,0832	2,3812
Keine Interv.	2,5606	0,06905	2,4253	2,6959
Goepfert				
Intervention	2,2827	0,05133	2,1820	2,3833
Keine Interv.	2,8822	0,08077	2,7239	3,0405
Benes				
Intervention	2,2820	0,06049	2,1634	2,4005
Keine Interv.	2,6490	0,07483	2,5024	2,7957

Tabelle 11: Gesamtergebnisse HI (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	26,595	1	0,000
Donati	10,110	1	0,001
Pulsion Decision	131,775	1	0,000
Oldenburg	136,947	1	0,000
Pulsion Algorithm	169,021	1	0,000
Mayer	173,593	1	0,000
Salzwedel	141,070	1	0,000
Ramsingh	14,104	1	0,000
Goepfert	84,137	1	0,000
Benes	30,475	1	0,000

Der Herzindex unterscheidet sich in allen Algorithmen zwischen Interven-

tionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe signifikant.

3.3.4 Globaler enddiastolischer Volumenindex

Der globale enddiastolische Volumenindex ist ein volumetrischer Vorlastparameter. Er setzt sich zusammen aus den enddiastolischen Volumina aller vier Herzbinnenräume. Sein Normalwert wird von Pulsion Medical Systems SE mit 680-800 ml/m² angegeben [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Nach Expertenkonsensus sollte der GEDI zwischen 640-800 ml/m² liegen [DGAI, DGTHG, 2017]. Der globale enddiastolische Volumenindex wird im Pulsion Decision Algorithmus im zweiten Schritt kontrolliert. Dabei wird ein unterer Grenzwert von 700 ml/m² angegeben. Im Goepfert Algorithmus ist im zweiten Schritt ein optimaler GEDI zu bestimmen. Dieser wird im Algorithmus als derjenige Wert bestimmt, der bei SVV < 10 % zu messen ist. Falls der optimale GEDI nicht bestimmt wurde, entfällt der GEDI aus dem Goepfert-Algorithmus und man entscheidet anhand des SVV. Da bei dieser retrospektiven Wenn-Dann-Analyse kein optimaler GEDI bestimmt werden konnte, wird der GEDI hier nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Analyse des globalen enddiastolischen Volumenindex sind in Abbildung 25, Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

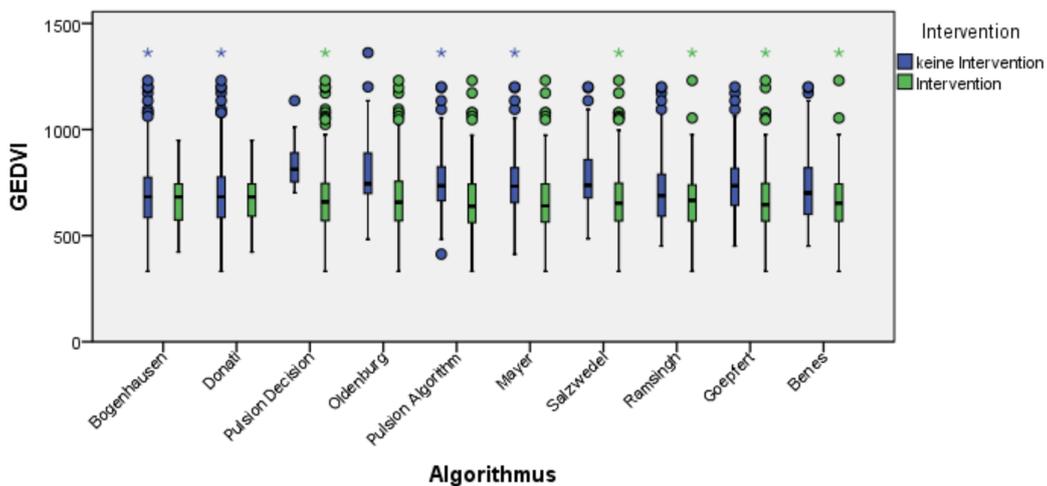


Abbildung 25: Parameteranalyse GEDI.

Tabelle 12: Parameteranalyse GEDI (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	679,07	33,485	613,44	744,70
Keine Interv.	699,87	14,480	671,49	728,25
Donati				
Intervention	689,01	31,739	626,80	751,22
Keine Interv.	699,32	14,532	670,83	727,80
Pulsion Decision				
Intervention	688,10	14,498	659,68	716,52
Keine Interv.	790,63	21,239	749,01	832,26
Oldenburg				
Intervention	682,98	14,125	655,30	710,67
Keine Interv.	781,78	21,494	739,65	823,91
Pulsion Algorithm				
Intervention	674,62	14,792	645,63	703,61
Keine Interv.	741,29	14,566	712,74	769,84
Mayer				
Intervention	674,81	14,708	645,99	703,64
Keine Interv.	742,54	15,214	712,72	772,36
Salzwedel				
Intervention	682,91	14,480	654,53	711,29
Keine Interv.	748,41	16,507	716,06	780,77
Ramsingh				
Intervention	667,76	18,457	631,58	703,93
Keine Interv.	709,59	14,958	680,27	738,91
Goepfert				
Intervention	678,30	14,496	649,89	706,71
Keine Interv.	741,78	15,918	710,58	772,98
Benes				
Intervention	669,59	14,609	640,96	698,23
Keine Interv.	724,89	15,996	693,54	756,24

Tabelle 13: Gesamtergebnisse GEDI (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	0,427	1	0,513
Donati	0,116	1	0,734
Pulsion Decision	22,159	1	0,000
Oldenburg	28,294	1	0,000
Pulsion Algorithm	42,237	1	0,000
Mayer	39,366	1	0,000
Salzwedel	30,441	1	0,000
Ramsingh	7,839	1	0,005
Goepfert	46,585	1	0,000
Benes	26,237	1	0,000

Aus Tabelle 13 ist ersichtlich, dass sich der GEDI in allen Algorithmen außer dem Bogenhausen und dem Donati Algorithmus signifikant zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe unterscheidet.

3.3.5 Pulsdruckvariation

Die Pulsdruckvariation gehört zu den dynamischen Vorlastparametern und gibt bei kontrolliert beatmeten Patienten Informationen darüber, wie gut der Patient auf eine Volumengabe ansprechen wird. Der Normalwert wird von Pulsion Medical Systems SE mit $PPV < 13\%$ angegeben [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Der Salzwedel Algorithmus kontrolliert die PPV im ersten Schritt. Im zweiten und dritten Schritt wird hier nach dem Herzindex und dem mittleren arteriellen Druck entschieden, ob trotz normalem PPV von unter 10% interveniert werden soll. Daher gibt es auch Patienten mit normalem PPV in der Interventionsgruppe. Dennoch ist ein signifikanter Unterschied des PPV zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe beim Salzwedel Algorithmus zu erwarten. Die Schlagvolumenvariation SVV ist eng verwandt mit der PPV und ist ebenfalls Ausdruck der Volumenreagibilität. Die Algorithmen von Ramsingh, Goepfert und Benes betrachten im ersten Schritt die Schlagvolumenvariation. Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen PPV und SVV erwartet man auch bei diesen Algorithmen einen signifikanten Unterschied des PPV bei Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe. In allen anderen Algorithmen werden PPV oder SVV zwar

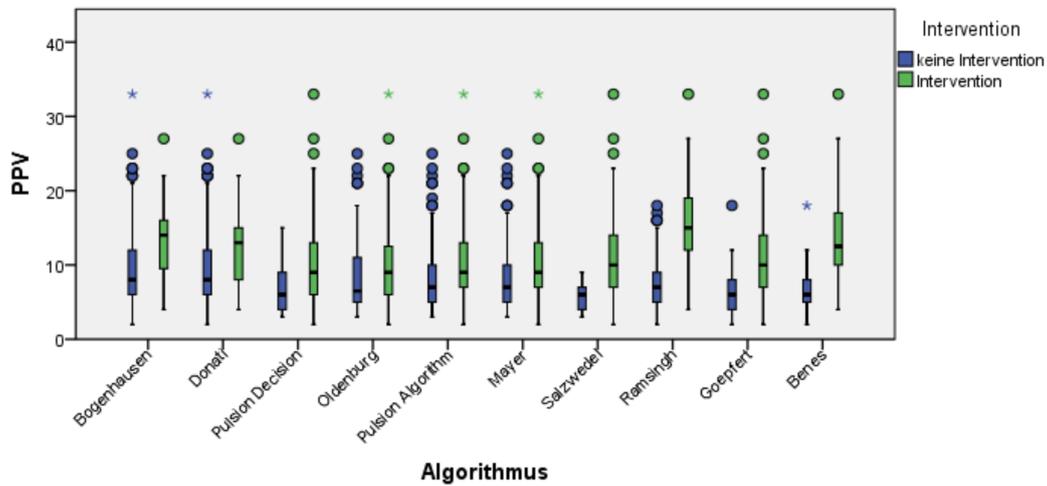


Abbildung 26: Parameteranalyse PPV.

an späterer Stelle berücksichtigt, haben jedoch ausschließlich Einfluss auf die Art der Therapie, nicht jedoch auf die Entscheidung, ob interveniert werden müsste oder nicht.

In Abbildung 26, Tabelle 14 und Tabelle 15 sind die Ergebnisse der statistischen Analyse dargestellt.

Tabelle 14: Parameteranalyse PPV (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	12,80	1,110	10,62	14,97
Keine Interv.	9,44	0,380	8,69	10,18
Donati				
Intervention	12,14	1,178	9,83	14,45
Keine Interv.	9,46	0,380	8,72	10,21
Pulsion Decision				
Intervention	9,96	0,402	9,17	10,74
Keine Interv.	6,86	0,515	5,85	7,87
Oldenburg				
Intervention	9,90	0,394	9,13	10,67
Keine Interv.	8,25	0,822	6,64	9,86

Tabelle 14: Parameteranalyse PPV (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Pulsion Algorithm				
Intervention	10,42	0,455	9,53	11,31
Keine Interv.	8,24	0,510	7,24	9,24
Mayer				
Intervention	10,46	0,448	9,59	11,34
Keine Interv.	8,11	0,489	7,15	9,07
Salzwedel				
Intervention	10,75	0,415	9,93	11,56
Keine Interv.	6,10	0,280	5,55	6,65
Ramsingh				
Intervention	15,31	0,592	14,15	16,47
Keine Interv.	7,66	0,217	7,23	8,08
Goepfert				
Intervention	11,20	0,451	10,32	12,09
Keine Interv.	6,30	0,293	5,73	6,88
Benes				
Intervention	13,05	0,452	12,17	13,94
Keine Interv.	6,56	0,196	6,18	6,94

Tabelle 15: Gesamtergebnisse PPV (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	9,360	1	0,002
Donati	5,308	1	0,021
Pulsion Decision	29,354	1	0,000
Oldenburg	4,196	1	0,041
Pulsion Algorithm	14,165	1	0,000
Mayer	18,714	1	0,000
Salzwedel	133,506	1	0,000
Ramsingh	159,244	1	0,000
Goepfert	126,247	1	0,000
Benes	198,705	1	0,000

Neben den erwarteten signifikanten Ergebnissen bei Salzwedel, Ramsingh, Goepfert und Benes zeigen sich beim Bogenhausen Algorithmus, Pulsion Decision, Pulsion Algorithm und Mayer hochsignifikante Unterschiede, sowie beim Oldenburg und beim Donati Algorithmus signifikante Unterschiede der PPV zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe.

3.3.6 Schlagvolumenvariation

Die Schlagvolumenvariation gehört ebenfalls zu den dynamischen Vorlastparametern. Sie gibt ebenso an, wie stark ein Patient auf eine Volumengabe mit einem Anstieg des Schlagvolumens reagieren würde. Nach Angabe von Pulsion Medical Systems SE soll $SVV < 10\%$ liegen [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Die Schlagvolumenvariation wird in den Algorithmen nach Ramsingh, Goepfert und Benes im ersten Schritt kontrolliert. Beim Salzwedel Algorithmus wird die eng verwandte Pulsdruckvariation im ersten Schritt kontrolliert. Bei diesen Algorithmen ist daher ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe zu erwarten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 27, Tabelle 16 und Tabelle 17 veranschaulicht.

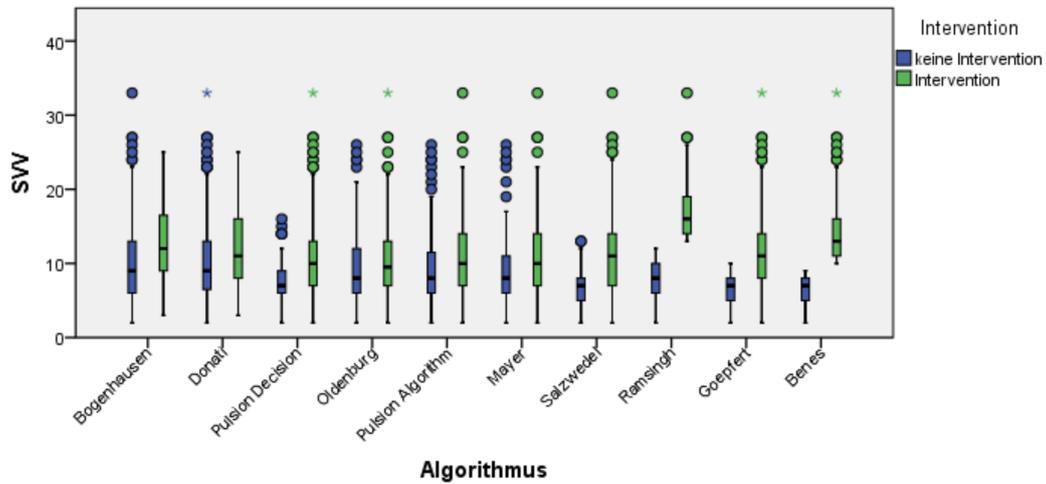


Abbildung 27: Parameteranalyse SVV.

Tabelle 16: Parameteranalyse SVV (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	12,12	1,076	10,01	14,22
Keine Interv.	10,09	0,399	9,31	10,87
Donati				
Intervention	11,69	1,092	9,55	13,83
Keine Interv.	10,10	0,399	9,32	10,89
Pulsion Decision				
Intervention	10,49	0,422	9,67	11,32
Keine Interv.	7,71	0,614	6,51	8,91
Oldenburg				
Intervention	10,45	0,410	9,65	11,26
Keine Interv.	8,92	0,931	7,09	10,74
Pulsion Algorithm				
Intervention	10,99	0,465	10,08	11,90
Keine Interv.	8,83	0,544	7,76	9,89
Mayer				
Intervention	11,05	0,467	10,14	11,97

Tabelle 16: Parameteranalyse SVV (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Keine Interv.	8,66	0,536	7,61	9,71
Salzwedel				
Intervention	11,19	0,445	10,32	12,06
Keine Interv.	7,10	0,361	6,39	7,81
Ramsingh				
Intervention	16,78	0,492	15,82	17,74
Keine Interv.	7,88	0,201	7,48	8,27
Goepfert				
Intervention	11,88	0,460	10,98	12,78
Keine Interv.	6,66	0,293	6,09	7,24
Benes				
Intervention	14,10	0,407	13,30	14,89
Keine Interv.	6,67	0,176	6,32	7,02

Tabelle 17: Gesamtergebnisse SVV (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	3,938	1	0,047
Donati	2,358	1	0,125
Pulsion Decision	18,256	1	0,000
Oldenburg	2,867	1	0,000
Pulsion Algorithm	14,366	1	0,000
Mayer	17,732	1	0,000
Salzwedel	80,256	1	0,000
Ramsingh	293,383	1	0,000
Goepfert	163,502	1	0,000
Benes	324,817	1	0,000

Es zeigen sich signifikante Unterschiede der SVV zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe wie erwartet bei den Algorithmen

nach Ramsingh, Goepfert, Benes und Salzwedel. Außerdem zeigen sich signifikante Unterschiede beim Mayer Algorithmus, Pulsion Decision und Pulsion Algorithm, sowie schwach signifikant beim Bogenhausen Algorithmus.

3.3.7 Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck wird häufig als Surrogatparameter für eine ausreichende Organperfusion genutzt. Bisherige Daten zeigen, dass ein kritischer Perfusiondruck mit Organkomplikationen einhergeht. Dabei wird von Experten ein unterer Grenzwert von 65 mmHg angegeben [DGAI, DGTHG, 2017]. Die hohe individuelle Variabilität und der Einfluss kardiovaskulärer Vorerkrankungen sollte jedoch mit berücksichtigt werden. Pulsion Medical Systems SE gibt einen Zielbereich von 70 – 90 mmHg an [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. In den Algorithmen Bogenhausen, Oldenburg, Pulsion Algorithm, Mayer, Salzwedel und Goepfert wird der mittlere arterielle Druck an verschiedenen späteren Schritten kontrolliert. Dabei wird der Zielwert subnormal bei 60 bzw. 65 mmHg angesetzt. Die Ergebnisse werden in Abbildung 28, Tabelle 18 und Tabelle 19 veranschaulicht.

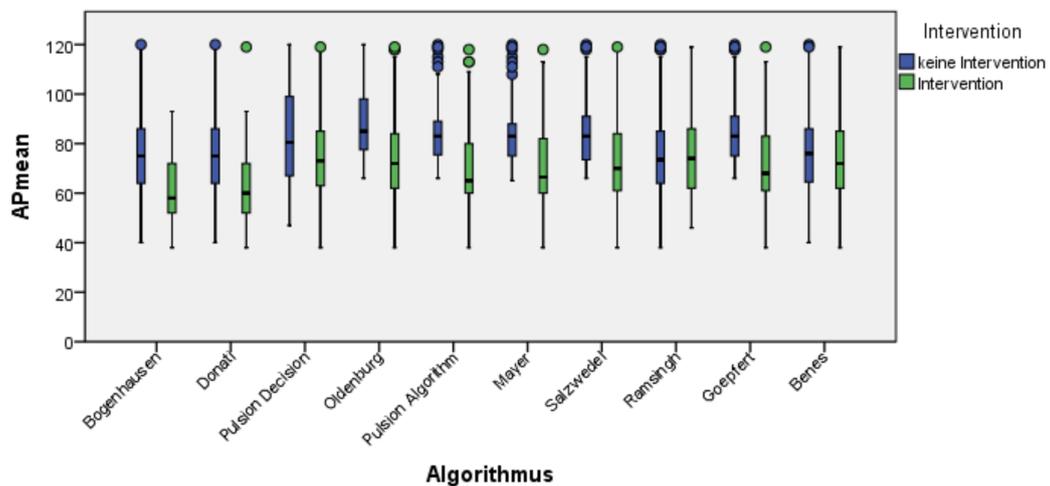


Abbildung 28: Parameteranalyse MAP.

Tabelle 18: Parameteranalyse MAP (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	59,57	3,266	53,17	65,97
Keine Interv.	76,47	1,154	74,21	78,73
Donati				
Intervention	63,17	3,965	55,40	70,94
Keine Interv.	76,31	1,149	74,06	78,56
Pulsion Decision				
Intervention	74,51	1,085	72,38	76,63
Keine Interv.	83,42	3,225	77,10	89,74
Oldenburg				
Intervention	73,35	1,108	71,18	75,52
Keine Interv.	86,48	1,856	82,85	90,12
Pulsion Algorithm				
Intervention	70,62	1,242	68,18	73,05
Keine Interv.	84,02	1,228	81,61	86,43
Mayer				
Intervention	70,84	1,228	68,43	73,24
Keine Interv.	83,89	1,258	81,43	86,36
Salzwedel				
Intervention	72,53	1,174	70,23	74,83
Keine Interv.	84,69	1,630	81,50	87,89
Ramsingh				
Intervention	73,53	1,909	69,78	77,27
Keine Interv.	76,09	1,305	73,53	78,64
Goepfert				
Intervention	71,07	1,175	68,76	73,37
Keine Interv.	84,73	1,401	81,98	87,48
Benes				
Intervention	72,49	1,306	69,93	75,05
Keine Interv.	78,10	1,541	75,08	81,12

Tabelle 19: Gesamtergebnisse MAP (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	23,631	1	0,000
Donati	9,969	1	0,002
Pulsion Decision	8,043	1	0,005
Oldenburg	44,444	1	0,000
Pulsion Algorithm	72,732	1	0,000
Mayer	71,565	1	0,000
Salzwedel	44,636	1	0,000
Ramsingh	1,383	1	0,240
Goepfert	83,072	1	0,000
Benes	10,852	1	0,001

Der Unterschied des MAP zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe war bei allen Algorithmen mit Ausnahme des Ramsingh Algorithmus signifikant.

3.3.8 Sauerstoffangebot-Index

Der Sauerstoffangebot-Index gibt die Menge des im arteriellen Blut enthaltenen Sauerstoffs pro Minute an und ist indiziert auf die Körperoberfläche. Er wird berechnet aus der arteriellen Sauerstoffsättigung, dem Hämoglobingehalt, dem Herzzeitvolumen und dem gelösten Sauerstoffanteil. Pulsion gibt einen Normalwert von 400 – 650 ml/min/m² vor [Pulsion Medical Systems SE, 2014]. Der DO₂I wird selbst in keinem Algorithmus kontrolliert, ist jedoch entsprechend seiner Berechnung stark vom Herzindex abhängig. Daher ist bei allen Algorithmen, die den Herzindex im ersten Schritt kontrollieren, ein signifikantes Ergebnis zu erwarten. Die statistische Auswertung wird in Abbildung 29, Tabelle 20 und Tabelle 21 dargestellt.

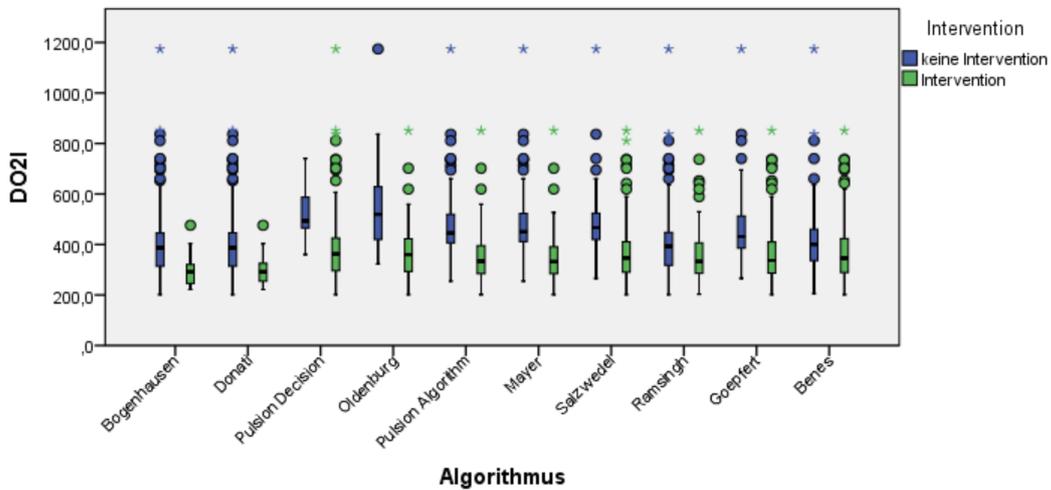


Abbildung 29: Parameteranalyse DO₂I.

Tabelle 20: Parameteranalyse DO₂I (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Bogenhausen				
Intervention	307,659	18,1062	272,171	343,146
Keine Interv.	396,588	9,9222	377,141	416,035
Donati				
Intervention	315,209	18,3310	279,281	351,137
Keine Interv.	396,658	9,9295	377,196	416,119
Pulsion Decision				
Intervention	376,953	9,4666	358,399	395,508
Keine Interv.	516,897	17,1924	483,200	550,593
Oldenburg				
Intervention	365,359	7,7928	350,086	380,633
Keine Interv.	528,776	19,2446	491,057	566,494
Pulsion Algorithm				
Intervention	350,763	7,9682	335,145	366,380
Keine Interv.	463,401	12,2470	439,398	487,405
Mayer				
Intervention	350,242	7,9194	334,720	365,764
Keine Interv.	466,947	12,1402	443,153	490,742

Tabelle 20: Parameteranalyse DO₂I (Schätzer)

Algorithmus	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Wald-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Salzwedel				
Intervention	363,134	8,5197	346,436	379,832
Keine Interv.	480,663	15,0207	451,223	510,103
Ramsingh				
Intervention	351,270	13,1529	325,491	377,049
Keine Interv.	405,493	10,9244	384,082	426,904
Goepfert				
Intervention	362,667	8,7646	345,489	379,846
Keine Interv.	452,042	12,9780	426,606	477,479
Benes				
Intervention	363,618	10,2292	343,570	383,667
Keine Interv.	416,335	11,8165	393,175	439,495

Tabelle 21: Gesamtergebnisse DO₂I (Schätzer)

Algorithmus	Wald-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Bogenhausen	22,269	1	0,000
Donati	17,959	1	0,000
Pulsion Decision	73,675	1	0,000
Oldenburg	96,345	1	0,000
Pulsion Algorithm	116,998	1	0,000
Mayer	119,709	1	0,000
Salzwedel	90,089	1	0,000
Ramsingh	16,106	1	0,000
Goepfert	79,182	1	0,000
Benes	27,963	1	0,000

Der Sauerstoffangebot-Index ist in allen Algorithmen zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe signifikant unterschiedlich.

3.4 Ergebnisse aus der Analyse der Eingangsparameter der Algorithmen

Es wurden nun die Eingangsparameter der Algorithmen genauer untersucht. Bei allen Algorithmen führt ein pathologischer Wert des ersten Parameters im Algorithmus zu einer Intervention. Daher hat der Eingangsparameter des Algorithmus den größten Einfluss auf diese Entscheidung. Als Eingangsparameter werden entweder die O₂-Extraktionsrate, der Herzindex oder die dynamischen Vorlastparameter PPV und SVV herangezogen. Dabei werden in den betrachteten Algorithmen unterschiedliche Grenzwerte gefordert. Für die Untersuchung der Eingangsparameter wurden die Datensätze nun algorithmenunabhängig anhand des jeweiligen Grenzwertes in Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe eingeteilt. Alle anderen Parameter spielten dabei keine Rolle.

Zunächst wurden analog zum Vergleich der Algorithmen die Interventionshäufigkeiten betrachtet. Diese sind in Abbildung 30 dargestellt.

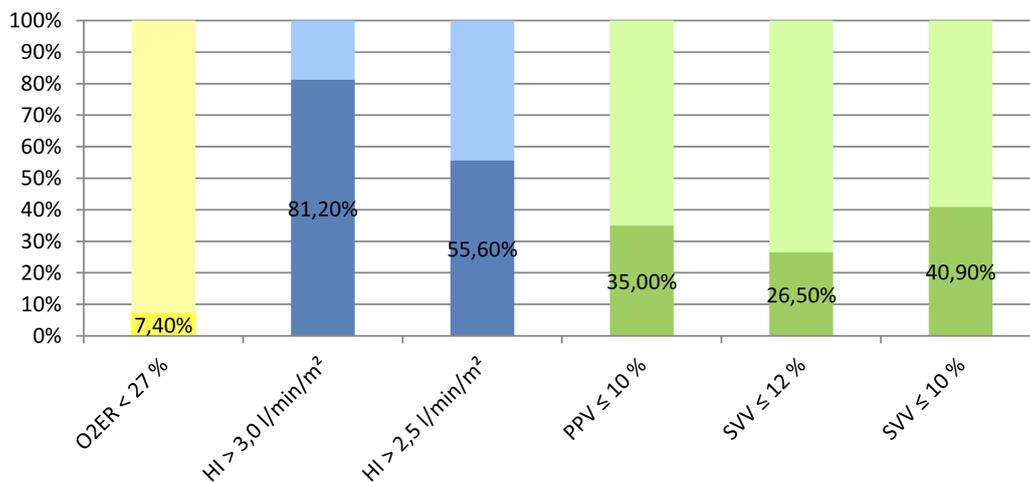


Abbildung 30: Interventionshäufigkeit nach Eingangsparametern.

Man erkennt, dass die Interventionshäufigkeiten bei der O₂-Extraktionsrate mit 7,4 % sehr niedrig ausfallen, während ein Herzindex mit einem Grenzwert von 3,0 l/min/m² zu einer Interventionsquote von 81,2 % führt. Reduziert man den Grenzwert des Herzindex auf 2,5 l/min/m² sinkt die Interventionshäufigkeit auf 55,6 %. Die dynamischen Vorlastparameter liegen

mit ihrer Interventionshäufigkeit dazwischen.

3.4.1 Analyse der Parameter für den Eingangsparameter Sauerstoffextraktionsrate

Es wurde untersucht, wie sich die makrohämodynamischen Parameter verhalten, wenn man Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe nur anhand der O₂-Extraktionsrate mit einem Grenzwert von 27 % betrachtet. Zur Interventionsgruppe gehören dabei alle Datensätze, bei denen die O₂-ER > 27 % war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22.

Tabelle 22: Vergleich der Parameter für Intervention anhand der O₂ER.

Parameter	Mittelwert	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
ScvO ₂					
O ₂ ER ≤ 27 %	83,1	0,471	82,2	84,0	< 0,001
O ₂ ER > 27 %	69,9	0,925	68,0	71,7	
PPV					
O ₂ ER ≤ 27 %	9,5	0,380	8,7	10,2	0,021
O ₂ ER > 27 %	12,1	1,178	9,8	14,5	
SVV					
O ₂ ER ≤ 27 %	10,1	0,399	9,3	10,9	0,125
O ₂ ER > 27 %	11,7	1,092	9,6	13,8	
GEDI					
O ₂ ER ≤ 27 %	699,3	14,532	670,8	727,8	0,734
O ₂ ER > 27 %	689,0	31,739	626,8	751,22	
ELWI					
O ₂ ER ≤ 27 %	8,3	0,226	7,84	8,72	0,903
O ₂ ER > 27 %	8,2	0,440	7,38	9,1	
HI					
O ₂ ER ≤ 27 %	2,50	0,059	2,40	2,61	0,001
O ₂ ER > 27 %	2,17	0,108	1,95	2,38	
MAP					
O ₂ ER ≤ 27 %	76,3	1,149	74,1	78,6	0,002

Tabelle 22: Vergleich der Parameter für Intervention anhand der O₂ER.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
O ₂ ER > 27 %	63,2	3,965	55,4	70,9	
DO ₂ I					
O ₂ ER ≤ 27 %	396,7	9,930	377,2	416,1	< 0,001
O ₂ ER > 27 %	315,2	18,331	279,3	351,1	

In der Tabelle ist ersichtlich, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung signifikant unterschiedlich ist zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe. Der Mittelwert der Interventionsgruppe liegt über 27 %. Dieses Ergebnis war aufgrund des mathematischen Zusammenhangs von O₂ER und ScvO₂ zu erwarten. Auch der Herzindex, der mittlere arterielle Druck und der Sauerstoffangebot-Index unterscheiden sich signifikant. Die Mittelwerte von HI und DO₂I liegen jedoch sowohl bei einer O₂ER > 27 % als auch bei einer O₂ER ≤ 27 % unterhalb des Normbereiches. Der mittlere arterielle Druck ist bei einer O₂ER > 27 % unter 65 mmHg. Die Pulsdruckvariation unterscheidet sich schwach signifikant zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe. Die physiologisch verwandte Schlagvolumenvariation zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied.

3.4.2 Analyse der Parameter für den Eingangsparameter Herzindex

Im Folgenden wurden die Parameter für den Herzindex als Eingangsparameter untersucht. Dabei wurden als Grenzwerte für die Einteilung in die Interventionsgruppe ein Herzindex unter 3,0 l/min/m² bzw. ein Herzindex unter 2,5 l/min/m² gewählt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 23.

Tabelle 23: Vergleich der Parameter für Intervention anhand des HI.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
ScvO ₂					
HI ≥ 3,0	85,9	0,784	84,3	87,4	< 0,001
HI < 3,0	81,4	0,567	80,3	82,5	
HI ≥ 2,5	83,3	0,672	82,2	84,7	0,004
HI < 2,5	81,3	0,627	80,1	82,5	
O ₂ ER					
HI ≥ 3,0	13,1	0,760	11,6	14,6	< 0,001
HI < 3,0	17,8	0,545	16,8	18,9	
HI ≥ 2,5	15,7	0,646	14,4	16,9	0,001
HI < 2,5	18,0	0,601	16,8	19,2	
PPV					
HI ≥ 3,0	7,3	0,570	6,2	8,4	< 0,001
HI < 3,0	10,2	0,422	9,4	11,0	
HI ≥ 2,5	8,2	0,443	7,4	9,1	< 0,001
HI < 2,5	10,8	0,479	9,8	11,7	
SVV					
HI ≥ 3,0	8,6	0,640	7,3	9,8	0,002
HI < 3,0	10,6	0,432	9,7	11,4	
HI ≥ 2,5	9,0	0,486	8,1	10,0	< 0,001
HI < 2,5	11,2	0,488	10,2	12,1	
GEDI					
HI ≥ 3,0	762,4	19,202	724,7	800,0	< 0,001
HI < 3,0	683,8	14,274	655,8	711,8	
HI ≥ 2,5	739,9	15,542	709,4	770,4	< 0,001
HI < 2,5	665,6	15,156	635,9	695,3	
ELWI					
HI ≥ 3,0	8,3	0,280	7,8	8,9	0,785
HI < 3,0	8,3	0,236	7,8	8,7	
HI ≥ 2,5	8,4	0,275	7,8	8,9	0,442

Tabelle 23: Vergleich der Parameter für Intervention anhand des HI.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
HI < 2,5	8,2	0,235	7,7	8,7	
MAP					
HI ≥ 3,0	81,2	2,244	76,8	85,6	0,002
HI < 3,0	74,1	1,151	71,8	76,3	
HI ≥ 2,5	79,0	1,497	76,1	81,9	< 0,001
HI < 2,5	72,6	1,345	69,9	75,2	
DO ₂ I					
HI ≥ 3,0	526,3	16,416	494,1	558,5	< 0,001
HI < 3,0	359,8	6,855	346,4	373,2	
HI ≥ 2,5	465,5	11,223	443,5	487,5	< 0,001
HI < 2,5	331,7	6,303	319,3	344,0	

HI in l/min/m²

In beiden Tabellen sieht man, dass sich alle Parameter mit Ausnahme von ELWI zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe signifikant unterscheiden. Bei Betrachtung der ScvO₂ und der O₂ER fällt auf, dass die Mittelwerte sowohl von Interventions- als auch von Nicht-Interventionsgruppe im Normbereich liegen. Auch der mittlere arterielle Druck ist zwar in der Interventionsgruppe niedriger als in der Nicht-Interventionsgruppe, trotzdem aber im Normbereich. Bei den anderen Parametern liegen die Mittelwerte der Interventionsgruppe jeweils außerhalb und die Mittelwerte der Nicht-Interventionsgruppe jeweils im Normbereich.

3.4.3 Analyse der Parameter für die Vorlastparameter PPV und SVV als Eingangsparameter

Es wurden außerdem die dynamischen Vorlastparameter als Eingangsparameter untersucht. Als Grenzwerte dienten unter Berücksichtigung der Algorithmen $PPV > 10 \%$, $SVV > 10 \%$ und $SVV > 12 \%$. In den jeweiligen

Interventionsgruppen und Nicht-Interventionsgruppen wurden dann die übrigen Parameter verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 und Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 24: Vergleich der Parameter für Intervention anhand des PPV.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
ScvO ₂					
PPV ≤ 10 %	83,3	0,573	82,2	84,4	< 0,001
PPV > 10 %	80,1	0,783	78,6	81,7	
O ₂ ER					
PPV ≤ 10 %	15,8	0,552	14,7	16,9	< 0,001
PPV > 10 %	19,1	0,752	17,6	20,6	
SVV					
PPV ≤ 10 %	7,8	0,255	7,3	8,3	< 0,001
PPV > 10 %	14,8	0,495	13,9	15,8	
GEDI					
PPV ≤ 10 %	711,5	15,579	681,0	742,0	0,003
PPV > 10 %	673,5	15,976	642,2	704,8	
ELWI					
PPV ≤ 10 %	8,3	0,234	7,9	8,8	0,432
PPV > 10 %	8,2	0,280	7,6	8,7	
HI					
PPV ≤ 10 %	2,59	0,066	2,46	2,72	< 0,001
PPV > 10 %	2,25	0,070	2,12	2,39	
MAP					
PPV ≤ 10 %	76,9	1,3 29	74,3	79,5	0,013
PPV > 10 %	72,6	1,510	69,7	75,6	
DO ₂ I					
PPV ≤ 10 %	409,2	11,2	387,2	431,2	< 0,001
PPV > 10 %	356,3	11,0	334,8	377,8	

Tabelle 25: Vergleich der Parameter für Intervention anhand des SVV.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
ScvO ₂					
SVV ≤ 10 %	83,3	0,591	82,1	84,4	< 0,001
SVV > 10 %	80,6	0,745	79,2	82,1	
SVV ≤ 12 %	82,9	0,583	81,7	84,0	0,002
SVV > 12 %	80,4	0,895	78,6	82,1	
O ₂ ER					
SVV ≤ 10 %	15,7	0,569	14,6	16,8	< 0,001
SVV > 10 %	18,7	0,714	17,3	20,1	
SVV ≤ 12 %	16,2	0,564	15,1	17,3	< 0,001
SVV > 12%	19,0	0,838	17,3	20,6	
PPV					
SVV ≤ 10 %	6,9	0,200	6,4	7,3	< 0,001
SVV > 10 %	13,8	0,456	12,9	14,7	
SVV ≤ 12 %	7,7	0,217	7,2	8,1	< 0,001
SVV > 12%	15,3	0,592	14,2	16,5	
GEDI					
SVV ≤ 10 %	717,5	15,486	687,2	747,9	< 0,001
SVV > 10 %	670,6	15,186	640,9	700,4	
SVV ≤ 12 %	709,6	14,958	680,3	738,9	0,005
SVV > 12%	667,8	18,457	631,6	703,9	
ELWI					
SVV ≤ 10 %	8,4	0,239	8,0	8,9	0,029
SVV > 10 %	8,1	0,255	7,6	8,6	
SVV ≤ 12 %	8,4	0,239	8,0	8,9	0,024
SVV > 12%	7,9	0,292	7,3	8,5	
HI					
SVV ≤ 10 %	2,62	0,073	2,48	2,77	< 0,001
SVV > 10 %	2,26	0,062	2,13	2,38	
SVV ≤ 12 %	2,56	0,069	2,43	2,70	< 0,001

Tabelle 25: Vergleich der Parameter für Intervention anhand des SVV.

Parameter	Mittelwert	Standard- fehler	95 % Konfidenzintervall		Bonferroni Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	
SVV > 12%	2,23	0,076	2,08	2,38	
MAP					
SVV ≤ 10 %	77,4	1,442	74,5	80,2	0,005
SVV > 10 %	72,6	1,398	69,8	75,3	
SVV ≤ 12 %	76,1	1,305	73,5	78,6	0,240
SVV > 12%	73,5	1,909	69,8	77,3	
DO ₂ I					
SVV ≤ 10 %	413,4	11,688	390,5	436,4	< 0,001
SVV > 10 %	358,5	10,328	338,3	378,7	
SVV ≤ 12 %	405,5	10,924	384,1	426,9	< 0,001
SVV > 12%	351,3	13,153	325,5	377,0	

Es ist zu sehen, dass sich fast alle Parameter signifikant zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe unterscheiden. Als Ausnahme davon sind der ELWI bei einem Grenzwert PPV > 10 % und der MAP bei SVV > 12 % nicht signifikant unterschiedlich.

Trotz des signifikanten Unterschiedes liegen die Mittelwerte von ScvO₂ und O₂ER in allen Interventionsgruppen und Nicht-Interventionsgruppen im Normbereich. Auch die Mittelwerte des mittleren arteriellen Drucks sind immer über 65 mmHg. Die Mittelwerte des Herzindex liegen in den Nicht-Interventionsgruppen jeweils über 2,5 l/min/m², jedoch unter 3,0 l/min/m². In den Interventionsgruppen liegen die Mittelwerte des Herzindex jeweils unter 2,5 l/min/m². Die Mittelwerte des DO₂I und des GEDI liegen in den Interventionsgruppen jeweils unterhalb des Normbereiches und in den Nicht-Interventionsgruppen im Normbereich. PPV und SVV sind physiologisch verwandt und zeigen deshalb erwartungsgemäß signifikante Unterschiede jeweils zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe. Außerdem liegen

die Mittelwerte jeweils in der Interventionsgruppe oberhalb des Normbereiches und in der Nicht-Interventionsgruppe im Normbereich.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Algorithmen zur hämodynamischen zielgerichteten Therapie unter Nutzung der durch den PiCCO₂-Monitor gemessenen makrohämodynamischen Parameter hinsichtlich ihrer Eignung zur perioperativen *goal-directed therapy* zu vergleichen. Es sollte untersucht werden, welche Unterschiede sich durch die Nutzung verschiedener makrohämodynamischer Parameter als Zielparameter in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen ergeben. Beim Vergleich der Interventionshäufigkeiten zeigte sich, dass es große Unterschiede zwischen den einzelnen Algorithmen gibt, wobei Algorithmen, die den Herzindex als Zielparameter verwenden, die höchsten Interventionsraten aufweisen, während die Algorithmen, die die Sauerstoffextraktionsrate als Zielparameter verwenden, die niedrigsten Interventionsraten zeigten.

4.1 Auswahl der Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden verschiedene makrohämodynamische Parameter perioperativ gemessen. Geeignet ist dafür eine Patientengruppe, bei der aufgrund des hohen perioperativen Risikos ein erweitertes hämodynamisches Monitoring indiziert ist. Abgesehen von patientenspezifischen Risikofaktoren (z.B. kardiopulmonale Vorerkrankungen oder das Vorliegen kardialer Risikofaktoren) bergen große offene viszeralchirurgische Eingriffe wie zum Beispiel Duodenopankreatektomien, Ösophagektomien und Operationen an Leber und Gallengängen, oder auch offene thoraxchirurgische Eingriffe ein hohes Risiko für perioperative kardiale oder pulmonale Komplikationen [DGAI, DGIM, DGCH, 2017, Klein, 2009]. Bei diesen Eingriffen ist perioperativ aufgrund der Invasivität des Eingriffs und der langen Operationsdauer mit großen Volumenverschiebungen und Kreislaufschwankungen zu rechnen. In unserer Klinik ist daher für diese Hochrisikoeingriffe die invasive Blutdruckmessung mittels arteriellem Katheter, sowie die Anlage eines Zentralvenenkatheters Standard. Diese beiden Verfahren sind notwendig für den Anschluss des PiCCO₂-Monitors und die Messung weiterer makrohämodynamischer Parameter. Regelmäßige Blutgaskontrollen im perioperativen Verlauf werden ebenfalls zur Kontrolle der Oxygenierung, des Hämoglobin-

wertes und der Elektrolyte standardmäßig durchgeführt. Zur Untersuchung hämodynamischer Therapiealgorithmen erscheint diese Patientengruppe daher gut geeignet.

4.2 Auswahl der Algorithmen

Es sollten für diese Arbeit verschiedene Algorithmen zur hämodynamischen *goal-directed therapy* ausgewählt und verglichen werden. Im Rahmen der Studie wurden bei viszeralchirurgischen und thoraxchirurgischen Hochrisikopatienten die makrohämodynamischen Parameter mithilfe des PiCCO₂-Monitors sowie die Sauerstoffextraktionsrate gemessen. Es sollten daher Algorithmen ausgewählt werden, deren Zielparameter ebenfalls durch transkardiopulmonale Thermodilution gemessen wurden oder die Sauerstoffextraktionsrate bzw. zentralvenöse Sättigung nutzen. Es wurden weiterhin Algorithmen gewählt, die ebenfalls an abdominalchirurgischen Patienten untersucht wurden. Viele Algorithmen zur hämodynamischen *goal-directed therapy* sind in einer Broschüre der Firma Pulsion Medical Systems SE vorgestellt. Dabei wurden Algorithmen, die auf der primären Gabe eines Flüssigkeitsbolus und der daraus resultierenden Kreislaufreaktion beruhen, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die Volumengabe selbst bereits eine Therapie darstellt. Mit betrachtet wurden dagegen die von der Firma Pulsion Medical Systems SE selbst erstellten Algorithmen „Pulsion Decision“ und „Pulsion Algorithm“. Diesen Algorithmen liegen keine Untersuchungen an Patienten im Rahmen einer Studie zugrunde. Sie entsprechen der Expertenmeinung des Medical Advisory Board der Firma Pulsion [Pulsion Medical Systems SE, 2014].

4.3 Auswahl der Messzeitpunkte

Im Rahmen der Studie waren ursprünglich acht Messzeitpunkte perioperativ vorgesehen. Aus organisatorischen Gründen war es oft nicht möglich, für jeden Patienten alle Messzeitpunkte einzuhalten. Es wurden für diese Arbeit daher nur Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens eine Messung nach Einleitung und vor Beginn der OP, mindestens eine intraoperative Messung und eine Messung nach Ende der OP vor Ausleitung der Narkose vorlagen. Zu den Messzeitpunkten unterlagen die Patienten verschiedenen Einflussfak-

toren. So wurde die erste Messung meist unmittelbar nach Narkoseinduktion durchgeführt. Zur Einleitung der Narkose wurde Propofol als Hypnotikum eingesetzt. Propofol hat ein ausgeprägtes hämodynamisches Nebenwirkungsprofil. Die starke Sympathikolyse führt dabei einerseits zur Vasodilatation, andererseits zeigt Propofol auch eine direkte negativ inotrope Wirkung [Keyl et al., 2000]. Die zweite Messung erfolgte intraoperativ. Sowohl bei viszeralchirurgischen Eingriffen, als auch bei thoraxchirurgischen Eingriffen treten dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der OP hämodynamische Veränderungen auf. Diese entstehen zum Beispiel durch Volumenverschiebungen durch Blutverlust und Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie, Freisetzung vasoaktiver Substanzen bei abdominalchirurgischen Operationen, Veränderung der Druckverhältnisse bei Eröffnung des Abdomens oder des Thorax oder während der Ein-Lungen-Ventilation bei thoraxchirurgischen Eingriffen. Insbesondere während der Ein-Lungen-Ventilation kommt es zu komplexen hämodynamischen Veränderungen. Die kollabierte Lunge wird zwar nicht mehr ventiliert, jedoch weiterhin perfundiert, sodass ein ausgeprägter Rechts-Links-Shunt entsteht. Durch die hypoxische Vasokonstriktion wird die Durchblutung der nicht-ventilierten Lunge stark eingeschränkt, was die Shuntfraktion zumindest reduziert. Damit wird die Durchblutung der ventilierten Lunge auf etwa 65-80 % des HZV gesteigert. Es kommt weiterhin zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes, was wiederum eine Belastung für das rechte Herz darstellt [Klein, 2009]. Welchen Einfluss die Einlungenventilation auf die makrohämodynamischen Parameter hat, ist noch nicht abschließend geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass die transpulmonale Thermodilutionsmethode in der Messung des Herzzeitvolumens dem Pulmonalarterienkatheter gleichwertig ist [Hüter et al., 2004]. Aufgrund des Risikoprofils des Pulmonalarterienkatheters erscheint die transkardiopulmonale Thermodilution dennoch sinnvoll [Haas et al., 2009]. Die letzte Messung erfolgte nach Ende der Operation vor Ausleitung der Narkose. Im Laufe der Operation hat der Patient einen Blutverlust erlitten, Flüssigkeits- bzw. Volumenersatz und eine kreislaufwirksame Therapie erhalten. Messungen nach Extubation wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da die dynamischen Vorlastparameter, die in den untersuchten Algorithmen Anwendung finden, nur bei kontrolliert beatmeten Patienten ausgewertet werden können

[Michard et al., 2000].

4.4 Unterschiede der Interventionshäufigkeiten in Bezug auf die Algorithmen

Es wurden zunächst alle Algorithmen im Sinne einer Wenn-Dann-Analyse auf die Notwendigkeit einer Intervention zu den einzelnen Messzeitpunkten untersucht. Es fällt schnell auf, dass sich die Häufigkeiten einer Interventionsnotwendigkeit zwischen den Algorithmen sehr stark unterscheiden. Bei einer Gesamtanzahl von 340 untersuchten Messzeitpunkten, war bei dem Algorithmus „Pulsion Decision“ in 90 % der Fälle eine Intervention notwendig, während nach dem Algorithmus von Bogenhausen nur in 7 % der Fälle interveniert werden sollte. Innerhalb dieser großen Spannweite kamen auch die anderen Algorithmen zu sehr unterschiedlichen Interventionshäufigkeiten. Es wurden bei 91 Patienten jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten Messungen durchgeführt. Betrachtet man nun, wie viele Patienten mindestens einmal die Kriterien für eine notwendige Intervention erfüllten, zeigen sich ebenfalls große Unterschiede zwischen den Algorithmen. Wiederum erfüllen nach dem „Pulsion Decision“-Algorithmus alle Patienten mindestens einmal die Kriterien für eine Intervention, während nach dem Algorithmus von Bogenhausen nur 14 Patienten interveniert werden sollten. Berücksichtigt man die jeweiligen Eingangsp Parameter der Algorithmen, so fällt auf, dass die Algorithmen, die den Herzindex als ersten Zielp Parameter betrachten, die höchsten Interventionsraten hatten. Auch die Algorithmen, bei denen die Vorlastparameter primäre Zielp Parameter sind, hatten hohe Interventionsraten zwischen 77 % und 26 %. Dabei zeigten die Algorithmen nach Salzwedel (77 %) und Goepfert (69 %) sehr hohe Interventionshäufigkeiten. Bei diesen beiden Algorithmen wird im zweiten Schritt, wenn PPV bzw. SVV normal sind, wiederum der Herzindex betrachtet, sodass Patienten mit nicht erhöhtem PPV bzw. SVV und dennoch niedrigem Herzindex interveniert werden sollen. Lediglich die beiden Algorithmen („Bogenhausen“ und „Donati“), die primär die zentralvenöse Sättigung bzw. die Sauerstoffextraktionsrate betrachten, haben sehr niedrige Interventionsraten. Es ist also eine starke Abhängigkeit der Interventionsraten vom primären Zielp Parameter der Algorithmen zu beobachten.

Dieser Zusammenhang wird durch die weiteren Analysen der Eingangsparameter selbst deutlich.

4.5 Einfluss der Auswahl des Eingangsparameters auf die Interventionsnotwendigkeit

Aus der Analyse der Interventionshäufigkeiten ist ersichtlich, dass die Interventionsraten sich zwischen den Algorithmen stark unterscheiden, wobei die Auswahl des Eingangsparameters einen großen Einfluss zu haben scheint. Es wurden weiterführend die in den Algorithmen verwendeten Eingangsparameter einzeln untersucht. Betrachtet man die Interventionshäufigkeiten in Abbildung 30, so zeigt sich ein ähnliches Ergebnis wie bei der algorithmenbasierten Betrachtung. Ein Herzindex von mindestens $3,0 \text{ l/min/m}^2$ führt zur höchsten Interventionsrate (81 % der Fälle), ein Herzindex von mindestens $2,5 \text{ l/min/m}^2$ zeigt schon nur noch eine Interventionshäufigkeit von 56 %. Die meisten Patienten haben demnach einen niedrigeren Herzindex zu den perioperativen Messzeitpunkten. Gleichzeitig zeigt sich jedoch, dass die Interventionsraten für die dynamischen Vorlastparameter deutlich niedriger liegen. Eine erhöhte globale Sauerstoffausschöpfung $> 27 \%$ zeigt sich dabei noch seltener in nur 7 % der Fälle. In den Originalstudien zu den verschiedenen Algorithmen wurden die makrohämodynamischen Parameter fortlaufend evaluiert und gegebenenfalls wurde gemäß dem untersuchten Algorithmus therapiert. Es gibt daher keine Angabe, wie häufig Patienten im Rahmen dieser Studien therapiert werden mussten. Bei Betrachtung der einzelnen Studien hinsichtlich der Flüssigkeits- und Katecholaminverbrauches fällt auf, dass in den Studiengruppen gegenüber den Kontrollgruppen signifikant mehr Kolloide verabreicht wurden [Mayer et al., 2010, Benes et al., 2010, Ramsingh et al., 2013, Goepfert et al., 2013] und der Einsatz von Dobutamin signifikant höher war [Mayer et al., 2010, Donati et al., 2007, Salzwedel et al., 2013].

4.6 Untersuchung der makrohämodynamischen Parameter

Weiterführend wurden die einzelnen Parameter in Bezug auf die Algorithmen untersucht. Es wurde dabei die Gruppe mit Interventionsbedarf mit der Gruppe ohne Interventionsbedarf verglichen. Außerdem wurden die einzelnen Parameter in Bezug auf die Eingangsparameter unabhängig von den Algorithmen untersucht, sodass Zusammenhänge zwischen den Parametern besser veranschaulicht werden können.

Betrachtet man die Ergebnisse für die zentralvenöse Sättigung, so fällt auf, dass die zentralvenöse Sättigung bei den herzindexbasierten Algorithmen in der Gruppe mit Interventionsbedarf zwar signifikant niedriger ist als in der Gruppe ohne Interventionsbedarf. Die zentralvenöse Sättigung ist jedoch auch in der Interventionsgruppe noch im Normbereich. Das Ergebnis wird durch die Untersuchung der Sauerstoffextraktionsrate bestätigt. Auch hier gibt es zwar einen signifikanten Unterschied bei den herzindexbasierten Algorithmen zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe. Die Sauerstoffextraktionsrate ist jedoch in beiden Gruppen nicht erhöht. Umgekehrt fällt bei den Ergebnissen für den Herzindex auf, dass bei den Algorithmen von Donati und Bogenhausen der Herzindex auch in der Gruppe ohne Interventionsbedarf nur bei $2,5 \text{ l/min/m}^2$ liegt. Dieses Ergebnis wird durch die Untersuchung der makrohämodynamischen Parameter bei der Analyse der Eingangsparameter noch bestätigt. Eine Sauerstoffextraktionsrate unter 27 % geht dabei einher mit einem Herzindex von $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Zu beachten ist, dass es sich dabei um einen Mittelwert handelt und bei einigen Patienten der Herzindex daher niedriger sein kann, während die Sauerstoffextraktionsrate nicht erhöht ist. Diese Überlegung spiegelt sich auch in der umgekehrten Analyse zum Herzindex wider. Bei einem Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ liegt die Sauerstoffextraktionsrate durchschnittlich bei nur 17 %, also weit unter dem kritischen Grenzwert.

Bisherige Daten legen nahe, dass die Erhaltung der gemischtvenösen Sättigung über 70 % prognostisch günstig ist [Van Beest et al., 2011]. Der Zielwert von $\text{ScvO}_2 > 70 \%$ geht auf eine GDT-Studie bei Sepsispatienten von Rivers et al. zurück [Rivers et al., 2001]. Für die gemischtvenöse Sättigung

anstelle der zentralvenösen Sättigung gibt es einige Untersuchungen für den postoperativen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen und bei Sepsis-Patienten. Die Daten legen nahe, dass eine normale gemischtvenöse Sättigung mit einem günstigeren Outcome assoziiert ist. Eine erhöhte gemischtvenöse Sättigung scheint insbesondere zusammen mit einem erhöhten Laktatspiegel prognostisch ungünstig zu sein. Auch der Zusammenhang zwischen gemischtvenöser und zentralvenöser Sättigung ist bereits untersucht worden [DGAI, DGTHG, 2017]. Jedoch sollte die gemischtvenöse Sättigung nicht unter allen Umständen mit der zentralvenösen Sättigung gleichgesetzt werden und die Vergleichbarkeit ist noch nicht abschließend geklärt [Van Beest et al., 2011]. Außerdem unterliegt die zentralvenöse Sättigung als Ausdruck für eine adäquate globale Sauerstoffversorgung verschiedenen Einflussfaktoren. Sie darf daher nicht vereinfacht als Surrogatparameter für den Herzindex herangezogen werden [Squara, 2014]. Ein unterer Grenzwert für den Herzindex ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Bisherige Studien zur GDT zeigten eine Verbesserung des Outcome, wenn der Herzindex mittels Protokoll oberhalb eines bestimmten Wertes erhalten wurde. Seit der Studie von Shoemaker et al., der noch supranormale Werte für das Sauerstoffangebot DO_2I anstrebte, gibt es jedoch Tendenzen zu niedrigeren Herzindex-Zielwerten im Rahmen der GDT [Weyland et al., 2012].

Untersucht man die Ergebnisse zu den dynamischen Vorlastparametern, so fällt zunächst auf, dass sich bei allen Algorithmen ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsgruppe ergibt. Außerdem liegt der Mittelwert der Interventionsgruppe jeweils über 10 % und der Mittelwert der Nicht-Interventionsgruppe jeweils unter 10 %. Eine Ausnahme davon bilden die beiden Algorithmen Pulsion Decision und Oldenburg, bei denen die Mittelwerte beider Gruppe nur knapp unter 10 % liegen. Die Mittelwerte für SVV liegen bei diesen beiden Algorithmen jedoch auch über 10 %. Umgekehrt zeigt sich auch bei den Algorithmen, die die dynamischen Vorlastparameter als Eingangsparameter haben, ein signifikanter Unterschied des Herzindex zwischen Interventionsgruppe und Nicht-Interventionsgruppe. Außerdem ist der Mittelwert des Herzindex in der jeweiligen Nicht-Interventionsgruppe über $2,5 \text{ l/min/m}^2$ und in der Interventionsgruppe unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Die zentralvenöse Sättigung ist bei diesen Algorithmen jedoch

in beiden Gruppen nicht vermindert. Die Ergebnisse aus der algorithmenbezogenen Analyse der Parameter werden bestätigt durch die Analyse der Eingangsparameter PPV und SVV. Der Zusammenhang zwischen den dynamischen Vorlastparametern, dem Herzindex und der Sauerstoffsättigung wird nochmals deutlich, wenn man die Ergebnisse aus der Analyse der Eingangsparameter gegenüberstellt. Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse im Folgenden auszugsweise wiederholt (siehe Tabellen 26, 27 und 28).

Tabelle 26: Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich O₂ER (Auszug aus Tabelle 22)

O ₂ ER	HI	PPV	SVV	GEDI	DO ₂ I
≤ 27%	2,50	9,5	10,1	699	396
> 27%	2,17	12,1	11,7	689	315

Tabelle 27: Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich HI (Auszug aus Tabelle 23)

HI	O ₂ ER	PPV	SVV	GEDI	DO ₂ I
≥ 2,5%	15,7	8,2	9,0	739	465
< 2,5%	18,0	10,8	11,2	665	331

Tabelle 28: Zusammenfassung: Parametervergleich der Eingangsparameter hinsichtlich PPV (Auszug aus Tabelle 24)

PPV	O ₂ ER	HI	SVV	GEDI	DO ₂ I
≤ 10%	15,8	2,59	7,8	711	409
> 10%	19,1	2,25	14,8	673	356

Ein Herzindex unter 2,5 l/min/m² geht mit einem PPV > 10 % einher. Die Sauerstoffextraktion hingegen ist dabei nicht erhöht. Der globale end-

diastolische Volumenindex als volumetrischer Vorlastparameter ist gleichzeitig etwas unterhalb des Normalbereiches. Der Herzindex könnte demnach durch Volumengabe gesteigert werden. Bezieht man nun noch den globalen Sauerstoffangebotsindex DO_2I mit ein, so sieht man, dass dieser bei einem Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ und bei einem $PPV > 10\%$ auch unterhalb des Normalbereiches liegt. Bei einem Herzindex über $2,5 \text{ l/min/m}^2$ und $PPV \leq 10\%$ dagegen ist DO_2I normal. Im Gegensatz dazu beträgt bei einer Sauerstoffextraktion $\leq 27\%$ der Herzindex $2,5 \text{ l/min/m}^2$ und $PPV 9,5\%$. Auch der volumetrische Vorlastparameter GEDI ist knapp im Normalbereich und das globale Sauerstoffangebot DO_2I knapp unterhalb des Normalbereiches. Dass diese Ergebnisse Konsequenzen für die Therapie bzw. insbesondere die Notwendigkeit einer Therapie des Patienten hat, wird durch die erheblichen Unterschiede in der oben dargestellten Interventionshäufigkeit deutlich. Es stellt sich jedoch dabei die Frage, welcher Parameter als primärer Zielparameter am besten geeignet erscheint. Derzeit beruhen die angegebenen Normalwerte der makrohämodynamischen Parameter auf Expertenmeinungen. In den bisherigen Studien wurde untersucht, ob sich durch die Erhaltung der makrohämodynamischen Parameter in diesen Normalbereichen das Outcome gegenüber einer Kontrollgruppe verbessern lässt. Weiterhin müssen die physiologische Besonderheiten der makrohämodynamischen Parameter beachtet werden. So ist auch zu beachten, dass die dynamischen Vorlastparameter lediglich Auskunft über die Volumenreagibilität des Patienten geben. Auch im normovolämen Zustand sollte am gesunden Herz ein Volumenbolus eine Steigerung des Schlagvolumens erzeugen. Aktuell gibt es keine Daten zu dynamischen oder volumetrischen Vorlastparametern im normovolämen Zustand. Nach der bisherigen Datenlage kann daher keine Aussage getroffen werden, welcher Zielparameter sich als Eingangsparemeter für die hämodynamische GDT am besten eignet. Die bisherigen Untersuchungen und Meta-Analysen zum Outcome bei Anwendung der GDT kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [Cecconi et al., 2013, Chong et al., 2018]. Dabei ist aufgrund der Heterogenität der Studien bezüglich Parameterauswahl in den Algorithmen, hämodynamischer Zielwerte, Patientenauswahl und Studiendesign eine korrekte Meta-Analyse schwierig [Kaufmann et al., 2018]. Der klinische Stellenwert der perioperativen *goal-directed therapy* ist daher aktuell noch immer in

Diskussion [Gillies et al., 2018].

4.7 Auswahl der Parameter in den untersuchten Algorithmen

Die in dieser Arbeit untersuchten Algorithmen zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie betrachten in mehreren Stufen verschiedene Parameter und indizieren anhand derer eine Volumen- oder Katecholamintherapie. Dabei sind die Algorithmen verschieden komplex aufgebaut und auch die Auswahl der Parameter ist unterschiedlich. Wie im Kapitel 2.6 beschrieben, kommt dem ausgewählten Eingangsparameter eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz zu. Dass die Auswahl dieses Eingangsparameters schwierig ist, spiegelt sich in den stark differierenden Interventionshäufigkeiten bereits wider. Es muss dabei beachtet werden, dass die verschiedenen makrohämodynamischen Parameter nur in Zusammenschau eine Aussage zum hämodynamischen Zustand des Patienten zulassen. So kann eine erhöhte SVV oder PPV Zeichen eines Volumenmangels sein oder aber eine Rechtsherzfunktionsstörung anzeigen. Ein Algorithmus, bei dem eine Volumengabe allein durch ein erhöhtes SVV erfolgen soll, wird dieser Situation nicht gerecht und kann folglich keine korrekte Therapieentscheidung angeben. Ein steigender ZVD oder ein erhöhter ELWI sollte dann ein Hinweis sein, die Volumenzufuhr zu stoppen. Eine Limitation der Volumenzufuhr ist allerdings in den untersuchten Algorithmen nur unzureichend implementiert. In den untersuchten Algorithmen kommt neben den dynamischen Vorlastparametern häufig das Herzzeitvolumen als Eingangsparameter zum Einsatz. Die grundlegende Überlegung der zielgerichteten hämodynamischen Therapie war in den ersten Studien von Shoemaker et al. das Anstreben einer globalen supranormalen Sauerstoffversorgung [Shoemaker et al., 1988]. Ein ausreichend hohes Herzzeitvolumen ist dafür eine Voraussetzung. Seither werden in den Algorithmen zur perioperativen GDT deutlich niedrigere Zielwerte für das HZV angestrebt. Wichtig zu beachten ist allerdings, dass das Herzzeitvolumen und das globale Sauerstoffangebot an den individuellen Sauerstoffverbrauch angepasst sein muss. Als Ausdruck für die Sauerstoffbalance kann die Sauerstoffextraktionsrate und die Plasma-Laktatkonzentration herangezogen

werden. Eine Therapiesteuerung nach dem HZV im Hinblick auf ein adäquates globales Sauerstoffangebot kann daher nur unter Berücksichtigung der Sauerstoffbalance erfolgen [Heringlake et al., 2018]. Im Hinblick auf ein individuell adäquates globales Sauerstoffangebot darf neben der Erhaltung des Herzzeitvolumens auch die Hämoglobinkonzentration nicht in Vergessenheit geraten. Gerade im perioperativem Umfeld bei chirurgischen Hochrisikoeingriffen, bei denen es nicht selten zu einem relevanten Blutverlust kommt, darf die Anpassung hämodynamischer Ziele und die Erhaltung einer ausreichenden Hämoglobinkonzentration in einem Algorithmus zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie nicht vernachlässigt werden. Ein einfacher Algorithmus, der therapeutische Konsequenzen aus nur wenigen Parametern zieht, kann diese Komplexität der Kreislafsituation nicht adäquat abbilden und führt daher zu übermäßig hohen oder niedrigen Interventionsraten oder gar falschen therapeutischen Konsequenzen.

4.8 Zielgerichtete hämodynamische Therapie und Hämoglobinkonzentration

Das grundlegende Ziel jeder hämodynamischen Therapie ist letztendlich die Erhaltung der Sauerstoffbalance. Um dies zu ermöglichen, muss ein an den Sauerstoffverbrauch angepasstes Sauerstoffangebot gewährleistet werden. Wie in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, hängt das Sauerstoffangebot nicht nur von einem ausreichenden Herzzeitvolumen ab. Eine ebenso große Bedeutung kommt der Hämoglobinkonzentration zu.

$$DO_2 = HZV \cdot (Hb \cdot S_aO_2 \cdot 1,34) + (p_aO_2 \cdot 0,0031) \quad (45)$$

$$DO_2I = HI \cdot (Hb \cdot S_aO_2 \cdot 1,34) + (p_aO_2 \cdot 0,0031) \quad (46)$$

Im physiologischen Sinn spiegelt die Hämoglobinkonzentration die Zahl der Sauerstoffträger wider, während das Herzzeitvolumen der Bewegung der Sauerstoffträger im Kreislauf entspricht. Allein aus dieser Vorstellung zeigt sich, dass die hämodynamischen Ziele für ein adäquates Sauerstoffangebot auch von der Hämoglobinkonzentration abhängen.

Der Zusammenhang zwischen hämodynamischen Zielwerten und Hb-Konzentration wird in keinem der in dieser Arbeit betrachteten Algorithmen berücksichtigt. Im Algorithmus von Donati et al. soll bei einer Sauerstoffextraktionsrate über 27 % und erhöhter Schlagvolumenvarianz eine Volumengabe erfolgen. Dabei sollen laut Algorithmus bei einer Hb-Konzentration unter 10 g/dl Erythrozytenkonzentrate gegeben werden. Nach dem Algorithmus von Goepfert et al. soll eine Transfusion bei einer Herzfrequenz über 100 /min und sonst stabilen Kreislaufverhältnissen erwogen werden. Dabei ist die Hämoglobinkonzentration nicht im Algorithmus berücksichtigt. Die Anwendung der zielgerichteten hämodynamischen Therapie ersetzt sicher nicht weitere Bestandteile einer guten perioperativen Patientenversorgung. Nichtsdestotrotz besteht wie oben beschrieben ein enger physiologischer Zusammenhang zwischen hämodynamischen Zielwerten und Hämoglobinkonzentration, sodass es sinnvoll erscheint, dass dieser auch in einem Algorithmus zur perioperativen zielgerichteten hämodynamischen Therapie hinterlegt ist. Vor der allzu liberalen Transfusion von Erythrozytenkonzentration im Rahmen der *early goal-directed therapy* ist bereits gewarnt worden [Meybohm et al., 2015].

Soll die Hämoglobinkonzentration bei einem GDT-Algorithmus implementiert werden, so müssen auch die Indikationen und angestrebten Zielwerte unter Berücksichtigung verschiedener patienteneigener Faktoren beachtet werden. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Transfusion von Fremdblutprodukten einen kausalen, dosisabhängigen Risikofaktor darstellt und mit einem schlechterem Outcome assoziiert ist [Gombotz et al., 2013]. Zur Erhöhung der Patientensicherheit, aber auch aus wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Gründen ist in den letzten Jahren die Transfusion allogener Blutprodukte in Diskussion geraten [Meybohm et al., 2017]. Seit 2010 wird von der World Health Organization weltweit die Implementierung eines Patient Blood Managements empfohlen. Dieses multimodale, interdisziplinäre Konzept soll unnötige Transfusionen vermeiden und baut auf drei Säulen auf:

- Anämie behandeln bzw. vermeiden
- Blutverlust minimieren
- Fremdbluttransfusionen vermeiden bzw. minimieren

Die Indikation für eine perioperative GDT wird vor allem bei großen, elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen gesehen. Diese Eingriffe sind häufig absehbar mit einem erhöhten Blutverlust verbunden. Aus anästhesiologischer Sicht kann neben der Behandlung einer präoperativ bestehenden Anämie hier eine adäquate Narkoseführung zur Minimierung des Blutverlustes beitragen. Dazu gehört zum Beispiel auch die hämodynamische Therapie. Zu hohe hämodynamische Zielwerte können dabei den Blutverlust bei akuten Blutungen unnötig erhöhen, zu niedrige Zielwerte bergen möglicherweise das Risiko einer Sauerstoffunterversorgung. Die kontrollierte Hypotension während akuten Blutungen kann zwar zur Verminderung des akuten Blutverlustes in Betracht gezogen werden [Meybohm et al., 2017]. Es ist jedoch nicht bekannt, welche MAP-Werte dabei toleriert werden können und wie lange. Als dritte Säule des Patient Blood Management sollen durch Ausschöpfung der Anämietoleranz Fremdbluttransfusionen vermieden werden [Gombotz et al., 2013]. Transfusionstrigger sind dabei nicht an eine bestimmte Hb-Konzentration gebunden. Vielmehr müssen patientenspezifische Faktoren wie Alter, Grunderkrankung, Komorbiditäten, Ausmaß und Geschwindigkeit des Blutverlustes und die Kreislaufsituation berücksichtigt werden [Bundesärztekammer, 2014]. Weiterhin muss beachtet werden, dass die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit nur bei Normovolämie sinnvoll beurteilt werden kann.

Unter Beachtung der in der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer angegebenen Hämoglobinkonzentrationen ergibt sich bereits rein rechnerisch ein Missverhältnis zu den bisher publizierten und in den Algorithmen zur GDT angestrebten hämodynamischen Zielwerten. Der mathematische Zusammenhang zwischen Zielwerten des globalen Sauerstoffangebot, des Herzindex und der Hämoglobinkonzentration ist in den Tabellen 29, 30 und 31 dargestellt. Es zeigt sich, dass die angestrebten Zielwerte von Sauerstoffangebot und Herzindex zum Teil sogar unphysiologisch hohe Hämoglobinkonzentrationen erfordern und nicht mit den angestrebten restriktiven Transfusionsregime in Einklang gebracht werden können. Im Umkehrschluss müssen mit den in der Querschnittsleitlinie empfohlenen Transfusionstrigger sehr viel niedrigere Werte des Sauerstoffangebots oder unphysiologisch hohe Werte des Herzindex toleriert werden.

Tabelle 29: Berechneter globaler Sauerstoffangebotsindex bei unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen und Herzindizes (bei 99% Sauerstoffsättigung)

HI <i>l/min/m²</i>	Hb <i>g/dl</i>	DO ₂ I <i>ml/min/m²</i>
3,0	12	478
	10	398
	8	318
	7	279
	6	239
2,5	12	398
	10	332
	8	265
	7	232
	6	199
2,0	12	318
	10	265
	8	212
	7	186
	6	159

Tabelle 30: Berechneter Herzindex bei unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen unter Annahme eines globalen Sauerstoffangebots im Referenzbereich (bei 99% Sauerstoffsättigung)

DO ₂ I <i>ml/min/m²</i>	Hb <i>g/dl</i>	HI <i>l/min/m²</i>
400	12	2,51
	10	3,02
	8	3,77
	7	4,31
	6	5,03
650	12	4,08
	10	4,90
	8	6,12

Tabelle 30: Berechneter Herzindex bei unterschiedlichen Hämoglobinkonzentrationen unter Annahme eines globalen Sauerstoffangebots im Referenzbereich (bei 99% Sauerstoffsättigung)

DO ₂ I <i>ml/min/m²</i>	Hb <i>g/dl</i>	HI <i>l/min/m²</i>
	7	7,00
	6	8,17

Tabelle 31: Berechnete Hämoglobinkonzentration bei unterschiedlichen Herzindizes und unter Annahme eines globalen Sauerstoffangebots im Referenzbereich (bei 99% Sauerstoffsättigung)

DO ₂ I <i>ml/min/m²</i>	HI <i>l/min/m²</i>	Hb <i>g/dl</i>
400	3,5	8,6
	3,0	10,1
	2,5	12,1
	2,0	15,1
650	3,5	14,0
	3,0	16,3
	2,5	19,6
	2,0	24,5

Es handelt sich bei dem dargestellten Werten um einen rein mathematischen Zusammenhang, der sich allein aus der Formel zur Berechnung des globalen Sauerstoffangebots ergibt. Es sind daher keine patientenspezifischen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Dauer oder Ursache des Blutverlustes berücksichtigt. Es fehlen bisher validierte Daten, welche Zielwerte für das globale Sauerstoffangebot bzw. den Herzindex physiologisch sind. Die bisher angestrebten hämodynamischen Ziele stehen in Kontrast zu einem restriktiven Transfusionsregime. Um die beiden Ansätze des Patient Blood Managements einerseits und einer perioperativen zielgerichteten hämodynamischen Therapie miteinander zu vereinen, müssen mit der Veränderung der Hämoglobinkonzentration im perioperativen Verlauf auch die hämodynamischen

Zielwerte angepasst werden. Dies hat in den bisherigen GDT-Algorithmen noch keine Anwendung gefunden.

4.9 Wirtschaftliche Aspekte

Die zielgerichtete hämodynamische Therapie war in den letzten Jahren immer wieder Gegenstand der anästhesiologischen Forschung. Dabei ist ihr Stellenwert im perioperativen Ablauf bei Hochrisikopatienten noch nicht vollständig geklärt. Neben medizinischen Faktoren sind auch wirtschaftliche Aspekte zu berücksichtigen. Der größte Anteil der Patienten in Deutschland ist gesetzlich krankenversichert, zu Beginn des Jahres 2018 sind das 72,8 Mio. Menschen. Für diese Patienten erfolgt die Abrechnung der erbrachten stationären Leistungen anhand des Leistungskataloges der Krankenkassen. Dieser Leistungskatalog unterliegt einem gesetzlichen Rahmen, der im Sozialgesetzbuch V verankert ist. Im Dritten Kapitel (§§ 11-68) sind die Leistungen der Krankenversicherung geregelt. Der Aspekt der Wirtschaftlichkeit medizinischer Leistungen ist durch das Wirtschaftlichkeitsgebot festgeschrieben § 12 Abs. 1 SGB V: Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

Vor diesem Hintergrund sollen im Folgenden die anfallenden Kosten für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring im Rahmen der *goal-directed therapy* nach dem Bogenhausen-Algorithmus diskutiert werden. Zunächst muss dabei qualitativ betrachtet werden, in welcher Form Kosten entstehen:

- Fixkosten:
 - Investitionskosten: Anschaffung der erforderlichen Geräte (PiCCO-Monitor, PiCCO-Modul)
 - Wartungskosten: Wartung und Verschleiß der Geräte
 - Qualitätsmanagement: Kosten durch Schulung der Mitarbeiter
- Variable Kosten:

1. Aufbau

- Materialkosten: Einmalartikel zum Aufbau der Geräte (PiCCO-Arterienkatheter, PiCCO-Monitoringkit, ZVK-Set)
- Personalkosten: höherer Zeitaufwand zum Aufbau des PiCCO-Monitors und Anlage PiCCO-Arterie und ZVK
- Stillstandskosten, bzw. Opportunitätskosten (Kosten durch Stillstand des OPs aufgrund längerer Dauer der Anästhesievorbereitung)

2. Messung

- Materialkosten: Einmalartikel pro Messung (50 ml NaCl 0,9 % Flasche, 2 BGA-Monovetten)
- Betriebskosten: Stromverbrauch PiCCO-Monitor

3. Therapie

- Arzneimittelkosten für Medikamente (Infusionen, Katecholamine, etc.) bei Therapienotwendigkeit nach Algorithmus
- Materialkosten und Betriebskosten bei Kontrollmessung nach Therapie zur Reevaluation

Die vorliegende Studie wurde als prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Dabei wurden makrohämodynamische Parameter im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels transpulmonaler Thermodilution evaluiert. Es wurde keine Kontrollgruppe gebildet und es wurden keine Prozesszeiten untersucht. Auch die Verwendung von Medikamenten wurde nicht differenziert ausgewertet. Es können daher verschiedene Kostenarten nicht quantitativ betrachtet werden. Im Folgenden werden die anfallenden Materialkosten durch Einmalartikel aufgeschlüsselt. Dies sind Kosten, die direkt bei jedem Patienten entstehen, bei dem ein erweitertes hämodynamisches Monitoring im Rahmen der GDT nach dem Bogenhausen-Algorithmus angewandt wird.

Zunächst werden sowohl im Bogenhausen-Algorithmus als auch im Algorithmus nach Donati je eine arterielle und eine zentralvenöse BGA benötigt, um die Sauerstoffextraktionsrate zu berechnen. Dabei fallen folgende Materialkosten (ohne Kosten durch die Analyse des Blutgasanalysegerätes) an:

- 4 Einmalspritzen 10 ml B.Braun Injekt® Solo Luer (B. Braun Melsungen AG): 0,20 Euro (exkl. MwSt.)
- 2 Blutgas-Monovetten® 1 ml Lithium-Heparin Luer (Sarstedt AG & Co. KG): 1,11 Euro (exkl. MwSt.)

Für die weitere Differenzierung einer zu hohen Sauerstoffextraktionsrate werden im Bogenhausen-Algorithmus weitere hämodynamische Parameter mittels PiCCO-Monitor gemessen. Es entstehen beim Aufbau des PiCCO-Monitors einmalig pro Patient Materialkosten für die Einmalgebrauchsartikel:

- PiCCO-Arterienkatheter PV2015L20-A (Getinge Deutschland GmbH): 130,38 Euro (exkl. MwSt.)
- PiCCO Monitoring Kit PV8215 (Getinge Deutschland GmbH): 24,38 Euro (exkl. MwSt.)
- NaCl 0,9% 500 ml Beutel für Druckinfusionssystem (Fresenius Kabi Deutschland GmbH): 2,17 Euro (exkl. MwSt.)
- 3-Lumen ZVK Multicath 3 Safe (Vygon GmbH & Co. KG): 25,37 Euro (exkl. MwSt.)
- EKG-Ableitungskabel zur ZVK-Platzierung (Vygon GmbH & Co. KG): 5,30 Euro (exkl. MwSt.)

Für jede durchgeführte Messung entstehen am Patienten noch weitere Materialkosten an Einmalgebrauchsartikeln:

- Einmalspritze 20 ml Injekt® Solo Luer (B. Braun Melsungen AG): 0,14 Euro (exkl. MwSt.)
- Mini-Spike® (B. Braun Melsungen AG): 0,87 Euro (exkl. MwSt.)
- NaCl 0,9% 50 ml (Fresenius Kabi Deutschland GmbH): 1,46 Euro (exkl. MwSt.)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Interventionshäufigkeiten für jeden Algorithmus untersucht (Kap. 4.4). Dabei fällt auf, dass nach dem Bogenhausen-Algorithmus nur in 6,8% der Fälle die Sauerstoffextraktionsrate erhöht ist und eine weitere differenzierte Untersuchung mittels transkardiopulmonaler Thermodilution notwendig macht. Gleichzeitig muss man bedenken, dass auch ohne Anwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie Kosten für die Anlage einer Arterie, eines Zentralvenenkatheters oder für Blutgasanalysen im Rahmen großer chirurgischer Eingriffe anfallen, obgleich ein einfacher Arterienkatheter in Seldinger-Technik für die Anlage an der A. radialis mit 12,22 Euro exkl. MwSt. (Leader-Cath Arterienkatheter, Vygon GmbH & Co. KG) erheblich günstiger ist.

Diese Kostenaufstellung gilt für den Bogenhausen-Algorithmus. Die in dieser Arbeit verglichenen Algorithmen erfordern unterschiedliche Monitoringverfahren. Die anfallenden Kosten unterscheiden sich daher je nach gewähltem Algorithmus, wie aus Tabelle 32 in Kombination mit Tabelle 33 hervorgeht.

Tabelle 32: Anfallende Kosten in Euro exkl. MwSt. mit benötigtem Material in Relation zur Interventionshäufigkeit in Prozent

Algorithmus	Zielgröße	Verfahren	Kosten	Int.häufigkeit
Bogenhausen	O2ER	PiCCO, Blutgasanalyse	191,38	6,8
Donati	O2ER	Blutgasanalyse, Invasive Blutdruckmessung mit art. Pulskurvenanalyse	46,37	7,4
Pulsion Decision	HI	PiCCO	190,07	90,0
Oldenburg	HI	PiCCO, Blutgasanalyse	191,38	84,7
Pulsion Algorithm	HI	PiCCO	190,07	64,7
Mayer	HI	PiCCO	190,07	65,3
Salzwedel	PPV	PiCCO	190,07	76,8
Ramsingh	SVV	PiCCO	190,07	26,5
Goepfert	SVV	PiCCO	190,07	68,5
Benes	SVV	PiCCO	190,07	48,2

Tabelle 33: Anfallende Kosten in Euro exkl. MwSt. pro Verfahren in Kombination mit benötigtem Material

Verfahren	Material	Kosten
PiCCO	PiCCO-Arterienkatheter, PiCCO-Monitoringkit, NaCl 0,9 % 500 ml Beutel, 3-Lumen ZVK Multicath 3 Safe, EKG-Ableitungskabel zur ZVK-Platzierung, Einmalspritze 20 ml, Mini-Spike, NaCl 0,9 % 50 ml	190,07
PiCCO, Blutgasanalyse	2 Blutgas-Monovetten, 4 Einmalspritzen 10 ml, PiCCO-Arterienkatheter, PiCCO-Monitoringkit, NaCl 0,9 % 500 ml Beutel, 3-Lumen ZVK Multicath 3 Safe, EKG-Ableitungskabel zur ZVK-Platzierung, Einmalspritze 20 ml, Mini-Spike, NaCl 0,9 % 50 ml	191,38
Blutgasanalyse, Invasive Blutdruckmessung mit Pulskurvenanalyse	2 Blutgas-Monovetten, 4 Einmalspritzen 10 ml, Arterienkatheter Leader-Cath, NaCl 0,9 % 500 ml Beutel, 3-Lumen ZVK Multicath 3 Safe, EKG-Ableitungskabel zur ZVK-Platzierung	46,37

Unberücksichtigt bleiben Kosten durch den erhöhten Zeitaufwand durch den Aufbau des zusätzlichen PiCCO-Monitors und die Messungen der hämodynamischen Parameter am Patienten. Beim Vergleich der GDT-Algorithmen waren insbesondere die großen Unterschiede in den Interventionshäufigkeiten auffällig. Es ist anzunehmen, dass sich daraus auch Unterschiede in den anfallenden perioperativen Therapiekosten ergeben. In der vorliegenden Arbeit blieb beim Vergleich der ausgewählten Algorithmen jedoch die Art der Intervention unberücksichtigt, sodass eine quantitative Analyse der anfallenden Therapiekosten im Rahmen dieser Studie nicht möglich ist. Weiterhin entstehen Investitionskosten durch die Anschaffung der notwendigen Geräte für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring, sowie Kosten durch deren Wartung und Instandhaltung.

Demgegenüber muss berücksichtigt werden, dass durch eine mögliche Re-

duktion von Komplikationen und Verkürzung des Krankenhaus- oder Intensivaufenthaltes möglicherweise Kosten eingespart werden können. In einigen Studien wurde die Kostenersparnis durch Anwendung einer perioperativen zielgerichteten hämodynamischen Therapie anhand der erwarteten Verbesserung von Morbidität und Mortalität hochgerechnet. Demnach kann durch die Implementierung einer perioperativen GDT bei nicht-kardiochirurgischen Hochrisikoeingriffen eine signifikante Kostensenkung erreicht werden [Ebm et al., 2014, Landais et al., 2017]. Prospektive Untersuchungen zum tatsächlichen wirtschaftlichen Nutzen der perioperativen GDT und der Anwendung des PiCCO-Monitors stehen jedoch aktuell noch aus.

4.10 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals verschiedene Algorithmen der hämodynamischen Therapie hinsichtlich ihrer Eignung zur Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufs in der perioperativen Phase bei Hochrisikoeingriffen verglichen. Es wurden perioperativ zu festgelegten Zeitpunkten mittels transkardiopulmonaler Thermodilution verschiedene makrohämodynamische Parameter sowie Parameter zur Oxygenierung gemessen. Es handelte sich um Hochrisikoeingriffe aus der Viszeral- und Thoraxchirurgie, die ein erweitertes hämodynamisches Monitoring des Patienten rechtfertigten. Zum Vergleich wurden Algorithmen ausgesucht, die für den perioperativen Gebrauch bei Hochrisikoeingriffen in der Viszeral- und Thoraxchirurgie konzipiert sind. Zunächst konnten Unterschiede im Aufbau der Algorithmen aufgezeigt werden. Dabei lassen sich Algorithmen unterscheiden, die auf der Sauerstoffextraktion, auf dem Herzindex oder auf der Volumenreagibilität basieren. Bisher gibt es keine Untersuchungen, die die verschiedenen Algorithmen miteinander vergleichen, sodass es keine Daten zu outcome-relevanten Vorteilen und Nachteilen eines Algorithmus gegenüber den anderen gibt. Die Algorithmen wurden lediglich in einzelnen Studien gegenüber der Standardtherapie bei diesen Eingriffen verglichen. In der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass sich erhebliche Unterschiede in den Interventionshäufigkeiten ergeben, sowohl in Bezug auf die Algorithmen als auch in Bezug auf die Eingangsparameter selbst. Die Auswahl des Algorithmus hat damit bedeutenden Einfluss auf

die therapeutischen Konsequenzen. Die bisherige Datenlage erlaubt keinen Schluss, welcher Parameter sich dabei als primärer Zielparameter in einem Algorithmus am besten eignet. Es gibt bisher keine Untersuchungen zu Normalwerten der makrohämodynamischen Parameter. Hinzu kommt die hohe intra- und interindividuelle Variabilität der hämodynamischen Parameter und die Tatsache, dass der Kreislauf letztendlich auch an verschiedene Situationen angepasst werden muss. Aus physiologischen Überlegungen heraus, bietet die Verwendung der Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter im Rahmen von Algorithmen der zielgerichteten hämodynamischen Therapie jedoch einige Vorteile gegenüber der Verwendung des Herzindex oder der dynamischen Vorlastparameter PPV und SVV. Das grundlegende Ziel des Herz-Kreislaufsystems ist letztendlich die adäquate Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und die Sauerstoffextraktionsrate spiegelt das Verhältnis von globalem Sauerstoffangebot zu globalem Sauerstoffverbrauch wider. Sie steigt an, wenn mit dem Sauerstoffangebot der Sauerstoffbedarf global nicht mehr gedeckt werden kann. Ist die Sauerstoffextraktion erhöht, muss untersucht werden, was ursächlich für das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch ist. Entsprechend der Formel zur Berechnung des globalen Sauerstoffangebots kann im perioperativen Umfeld ein zu niedriges Herzzeitvolumen oder ein zu niedriger arterieller Sauerstoffgehalt, z.B. bei zu niedriger Hämoglobinkonzentration ursächlich sein. Die Berücksichtigung der Hämoglobinkonzentration als Ursache für ein in Relation zum Sauerstoffverbrauch zu niedriges Sauerstoffangebot ist ein Vorteil der Sauerstoffextraktionsrate. Die Beschreibung der Sauerstoffbalance ist auch in Bezug auf den Zielwert des Herzindex bzw. HZV von großer Bedeutung. Bei einem erhöhtem Sauerstoffverbrauch wird das Sauerstoffangebot zunächst durch Erhöhung des Herzzeitvolumens angepasst. Damit ist das Herzzeitvolumen eine individuell an den jeweiligen Sauerstoffverbrauch angepasste Stellschraube, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes zu ermöglichen. Die Definition absoluter Zielwerte für Herzindex bzw. Herzzeitvolumen im Rahmen der zielgerichteten hämodynamischen Therapie erscheint schon aus dieser Überlegung nicht sinnvoll und es gibt bisher keine wissenschaftlich validierten Normwerte für das Herzzeitvolumen bzw. den Herzindex. Physiologisch betrachtet kommt auch der Hämoglobinkonzentration bei der Definition eines

individuell bedarfsorientiertem Zielwert für den Herzindex eine große Bedeutung zu. Bei einer erniedrigten Hämoglobinkonzentration, z.B. infolge eines perioperativen Blutverlustes, ist ein höherer Herzindex für ein ausreichendes Sauerstoffangebot notwendig. Der Herzindex bzw. das Herzzeitvolumen erlaubt letztendlich keine Aussage zur Sauerstoffbalance und die Verwendung als primärer Zielparameter bei der zielgerichteten hämodynamischen Therapie ist daher kritisch zu betrachten. Zur Gewährleistung eines adäquaten Herzzeitvolumens ist ein ausgeglichener Volumenhaushalt mit Erhalt der kardialen Vorlast erforderlich. Zur Beschreibung der kardialen Vorlast stehen verschiedene Parameter zur Verfügung. Während die statischen Vorlastparameter die Vorlast mit einem numerischen Wert quantifizieren, zeigen die dynamischen Vorlastparameter PPV und SVV nur die Stellung im Frank-Starling-Mechanismus an. Anhand dieser beiden Parameter, die in einigen der untersuchten Algorithmen als Eingangsparameter Anwendung finden, kann nur die Volumenreagibilität abgeschätzt werden. Diese Parameter zeigen daher nur an, ob eine Volumengabe als Therapie das Schlagvolumen steigern kann, nicht ob die Steigerung des Schlagvolumens überhaupt notwendig ist. Bei ausgeglichenem Volumenhaushalt befinden wir uns im aufsteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve, sodass eine Volumenreagibilität prinzipiell physiologisch ist. Bei der Verwendung der dynamischen Vorlastparameter als hämodynamische Ziele und der Erhalt eines Zustandes, in dem eine weitere Volumengabe zu keiner Schlagvolumensteigerung mehr führt, birgt ein hohes Risiko für eine inadäquate Volumenzufuhr und damit einer Übertherapie. Bei den in dieser Arbeit verglichenen Algorithmen setzen nur zwei Algorithmen primär an der Sauerstoffextraktionsrate an. Der Algorithmus von Donati et al. betrachtet nach der Sauerstoffextraktionsrate die Volumenreagibilität anhand des zentralvenösen Druckes oder der Schlagvolumenvarianz und anhand dessen eine Therapieempfehlung. Für die Messung dieser Parameter ist lediglich die Anlage eines Arterienkatheters und eines Zentralvenenkatheters notwendig, sowie eine Blutgasbestimmung aus arteriellem und zentralvenösen Blut. Die Therapieempfehlung für Erythrozytenkonzentrate ab einem Hämoglobingehalt von unter 10 g/dl ist allerdings vor dem Hintergrund aktueller Leitlinien [Bundesärztekammer, 2014] äußerst kritisch zu betrachten. Der Bogenhausen-Algorithmus ist deutlich komplexer aufgebaut. Nach pri-

märer Betrachtung der Sauerstoffextraktionsrate wird geprüft, ob die dynamischen Vorlastparameter anwendbar sind und anhand der durch PiCCO gemessenen hämodynamischen Parameter werden differenziert Therapieempfehlungen ausgegeben. Für diesen Algorithmus ist die Nutzung des PiCCO-Monitors und daher die Anlage eines PiCCO-Arterienkatheters notwendig. Jedoch ist anhand der in dieser Studie untersuchten Interventionshäufigkeiten nur in 6,8% der Fälle eine weitere Differenzierung mittels PiCCO laut Algorithmus überhaupt notwendig. Die Verwendung des PiCCO-Monitors ist auch bei den Algorithmen von Mayer et al., Weyland et al., Goepfert et al., Benes et al., Salzwedel et al., dem perioperativem Pulsion Algorithmus und dem Pulsion Decision Algorithmus erforderlich. Es ist wichtig, bei der Auswahl eines Algorithmus zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie zu beachten, welche Messverfahren dafür notwendig sind. Für eine Bestimmung der Sauerstoffextraktionsrate genügt in den meisten Fällen die Anlage eines einfachen Arterienkatheters zum Beispiel in die A. radialis und ein Zentralvenenkatheter. Auch die dynamischen Vorlastparameter können aus der kontinuierlichen arteriellen Druckmessung bestimmt werden. Die Anlage des PiCCO-Monitors ist erheblich zeit- und materialaufwändiger, mit wesentlich höheren Kosten verbunden (Kap. 4.9) und birgt ein größeres Nebenwirkungsprofil durch die Anlage des größeren PiCCO-Arterienkatheters üblicherweise in die A. femoralis. Daneben wurde mit PiCCO-basierten Algorithmen ein höherer Verbrauch an Katecholaminen beschrieben [Mayer et al., 2010, Donati et al., 2007, Salzwedel et al., 2013]. Das dadurch bestehende Nebenwirkungsprofil sollte bei der Auswahl eines Algorithmus bzw. eines Messverfahrens mit berücksichtigt werden. Es gibt dabei aktuell keine Evidenz für die Zielwerte der durch PiCCO gemessenen Parameter und keine Evidenz für einen Vorteil durch die perioperative Anwendung von PiCCO. Zur genaueren Differenzierung der Ursache einer gestörten Sauerstoffbalance kann mit der Voraussetzung valider Zielwerte die Bestimmung weiterer hämodynamischer Parameter sinnvoll sein. Dabei können jedoch auch weniger invasive und kostengünstigere Alternativen wie zum Beispiel Ösophagus-Doppler, transthorakale oder transösophageale Echokardiografie oder zur Bestimmung der Volumenreagibilität auch der „passive leg raising“-Test in Betracht gezogen werden. Einen bedeutenden Vorteil gegenüber alternativen Verfahren bie-

tet PiCCO durch die Bestimmung der lungenspezifischen Parameter ELWI und PVPI. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesen Parametern ein Lungenödem diagnostiziert und überwacht werden kann und mittels PVPI ein ARDS abgegrenzt werden kann [Tagami et al., 2018]. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für pulmonale Komplikationen erscheint die Verwendung des PiCCO-Monitors und die Messung dieser Parameter gerechtfertigt. Ein weiterer Vorteil des PiCCO besteht in der Einfachheit der Messung, die damit Messergebnisse erzielt, die nicht vom Untersucher abhängig sind. So können beispielsweise auf Intensivstationen trotz schichtweise wechselndem Personal patientenspezifische Trends erstellt und beurteilt werden. Insofern gibt es Patienten, bei denen die Nutzung des PiCCO-Monitors zum erweiterten hämodynamischen Monitoring sinnvoll ist. Die großzügige Anwendung von PiCCO im Rahmen einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie jedoch sollte vor dem Hintergrund physiologischer Kausalzusammenhänge, fehlender valider Normwerte, des Nebenwirkungsprofils, deutlich höherer Kosten und bestehender Alternativverfahren äußerst kritisch betrachtet werden.

4.11 Limitationen

Zur Interpretation der vorliegenden Arbeit müssen verschiedene Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten ausgewählt, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen und des geplanten operativen Eingriffes ein hohes perioperatives Risiko aufweisen. Es ist nicht bekannt, inwiefern die Ergebnisse auf ein anderes Patientenkollektiv übertragen werden können. Weiterhin wurden in diese Studie sowohl abdominal- als auch thoraxchirurgische Patienten eingeschlossen. Inwiefern die an einigen Messpunkten durchgeführte Ein-Lungen-Ventilation die hämodynamischen Parameter beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt. Der Einsatz des Pulmonalarterienkatheters ist jedoch aufgrund höherer Komplikationsraten umstritten und der Einsatz der transkardiopulmonalen Thermodilution zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bietet trotz fehlender Evidenz eine mögliche Alternative [Haas et al., 2009]. In der vorliegenden Studie wurden die hämodynamischen Parameter nur zu definierten Messzeitpunkten erfasst. Es kann daher keine Aussage zu kurzfristigen Veränderungen während der

Operation gemacht werden. In dieser Studie sollten jedoch lediglich Unterschiede und Konsequenzen in Bezug auf die Vielfalt der Algorithmen im Rahmen der hämodynamischen zielgerichteten Therapie erfasst werden. Da es sich hierbei um eine Beobachtungsstudie handelt und die ausgewählten Algorithmen im Sinne einer „Was-wäre-wenn“-Analyse verglichen wurden, ist es nicht möglich, Aussagen zur unterschiedlichen Effektivität der Algorithmen zu treffen. Weiterhin ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit nicht die Art der durch die Algorithmen vorgeschlagenen Therapie berücksichtigt wurde. Eine differenzierte Aussage zum unterschiedlichen Einsatz kristalloider oder kolloider Lösungen oder zum Katecholaminbedarf kann daher nicht getroffen werden. Schlussendlich konnten in dieser Arbeit große Unterschiede zwischen den zur Verfügung stehenden Algorithmen der hämodynamischen *goal-directed therapy* aufgezeigt werden, die insbesondere für den Patienten erhebliche therapeutische Konsequenzen haben. Inwiefern diese Einfluss auf das postoperative Outcome haben, kann nur in weiterführenden Studien evaluiert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals verschiedene Algorithmen hinsichtlich ihrer Eignung zur perioperativen hämodynamischen zielgerichteten Therapie verglichen. Das Konzept der zielgerichteten Therapie mit der Idee nach zuvor festgelegten Zielwerten die Kreislauffunktion aufrechterhalten zu können, ist seit über 30 Jahren Gegenstand anästhesiologischer Forschung. In diesem Rahmen sind diverse Algorithmen unter Anwendung verschiedener Monitoringverfahren entwickelt und untersucht worden. Nachdem die zielgerichtete hämodynamische Therapie zunächst in der Intensivmedizin Anwendung fand, wurden in den letzten Jahren zunehmend Algorithmen für den perioperativen Gebrauch erstellt. In dieser Studie wurden einige dieser Algorithmen ausgewählt und im Hinblick auf die Konsequenzen für den Patienten, sowie unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Faktoren miteinander verglichen. Für viele der untersuchten Algorithmen ist ein Monitoring mittels PiCCO notwendig, für andere genügt die Aufzeichnung der Pulsdruckkurve oder eine Blutgasanalyse. Weiterhin unterscheiden sich die Algorithmen in Bezug auf den darin angewandten Eingangsparameter. Dabei werden entweder die Sauerstoffextraktionsrate, der Herzindex oder die dynamischen Vorlastparameter verwendet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen deutlich, dass die Wahl des Algorithmus und des verwendeten Eingangsparameters zum einen erheblichen Einfluss auf die hämodynamische Therapie hat. Zum anderen hat dies auch große wirtschaftliche Bedeutung. Für die Überlegenheit eines Algorithmus gegenüber den anderen gibt es aktuell keine Evidenz. Physiologische Überlegungen legen nahe, dass die Sauerstoffextraktionsrate als Eingangsparameter geeignet ist, Störungen der Sauerstoffbalance zu detektieren. Zwingend notwendig ist dann die Beurteilung weiterer makrohämodynamischer Parameter, um die Ursache der Störung diagnostizieren und adäquat therapieren zu können. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten zeigte sich jedoch nur in wenigen Fällen eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate, sodass bei den meisten Patienten eine weiterführende Diagnostik nicht notwendig gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund sollten die Vorteile, aber auch die Risiken und Kosten durch die Verwendung des PiCCO-Monitors bei diesem Patientenkollektiv berücksichtigt und mögliche Alternativen bedacht werden.

Einen besonderen Vorteil zeigt der PiCCO-Monitor durch die Messung lungenspezifischer Parameter. Ferner sind die Messungen weitgehend unabhängig vom Untersucher, was insbesondere beim Gebrauch auf Intensivstationen vorteilhaft sein kann. Weitaus komplexer ist die Beurteilung der makrohämodynamischen Parameter. Für viele dieser Parameter gibt es bisher keine validen Normwerte, obgleich in den Algorithmen Zielwerte für die entsprechenden hämodynamischen Parameter angegeben sind. Ein übergreifender Zielwert erscheint nicht sinnvoll, da bereits aus physiologischen Überlegungen heraus große inter- und intraindividuelle Unterschiede bei diesen hämodynamischen Parametern bestehen. Für die Beurteilung der gemessenen Parameter sollten individualisierte Konzepte etabliert werden, um zu hohe oder zu niedrige Therapieziele zu vermeiden. Es müssen dabei patientenspezifische Einflussfaktoren wie Alter, Körpergröße, Gewicht und Vorerkrankungen, sowie iatrogene Einflussfaktoren wie Narkose und Beatmung, insbesondere aber auch hämodynamische Schwankungen durch den operativen Ablauf berücksichtigt werden. Hämodynamische Parameter dürfen vor diesem Hintergrund nie alleinstehend betrachtet werden. Jeder Parameter gibt einen Hinweis auf eine Variable der Kreislaufsituation und diese kann nur in Zusammenschau aller Parameter zu einer korrekten Diagnose führen. Ein Algorithmus, der die Volumen- und Katecholamintherapie nach nur wenigen Parametern steuert, kann dieser Tatsache nicht gerecht werden und birgt das Risiko falscher therapeutischer Konsequenzen. Besonders wenig Berücksichtigung findet in den untersuchten Algorithmen und den darin vorgegebenen hämodynamischen Zielen der physiologische Stellenwert der Hämoglobinkonzentration. Gerade im Hinblick auf eine strengere Indikationsstellung zur Therapie mit Blutprodukten müssen hämodynamische Ziele genauer untersucht werden. Erst anhand wissenschaftlich validierter Erwartungsziele kann eine zielgerichtete hämodynamische Therapie erfolgreich umgesetzt werden. In einem dabei angewandten Algorithmus müssen alle hämodynamischen Parameter berücksichtigt werden, um eine differenzierte und an die Kreislaufsituation des Patienten angepasste Therapie zu ermöglichen. Schlussendlich muss dazu ein geeignetes Monitoringverfahren vor dem Hintergrund der erwarteten Notwendigkeit und unter strenger Abwägung des Nutzens und der Risiken für den Patienten gewählt werden.

Literatur

- Bundesärztekammer**, Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Hrsg.: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. Deutscher Ärzte-Verlag 2014
- Bein B, Meybohm P, Cavus E, Renner J, Tonner PH, Steinfath M, Scholz J, Doerges V**, The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesth Analg* 2007; 105: 107-13.
- Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M**, Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; 14: R118.
- Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F**, The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: 584.
- 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* 2001; 92: 984-9.
- Book M, Jelschen F, Weyland A**, Intraoperative Hypotonie: Pathophysiologie und klinische Relevanz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017; 52: 16-27.
- Branthwaite MA, Bradley RD**, Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol* 1968; 24: 434-8.
- Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A**, Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; 17: 209.

- Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I**, Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve perioperative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 469-483.
- Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., 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. *J Am Med Assoc* 1996; 11: 889-97.
- Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P**, Continuous and intermittent cardiac output measurement: Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002; 88: 350-6.
- DGAI, DGIM, DGCH**, Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 2017; 66: 442-458.
- DGAI, DGTHG**, S3-Leitlinie: Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. AWMF 2017. Registernr. 001-016.
- Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P**, Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007; 132: 1817-24.
- Ebm C, Cecconi M, Sutton L, Rhodes A**, A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 1194-203.
- Fegler G**, Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1954; 39: 153-64.

- Fick A**, Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Sitzungsberichte der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg 1870; 16.
- Fuchs F, Smith SH**, Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling relationship. *News Physiol Sci* 2001; 16: 5-10.
- Gillies MA, Pearse R, Chew MS**, Peri-operative goal-directed therapy: A definitive answer remains elusive. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 467-468.
- Goepfert MS, 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* 2007; 33: 96-103.
- Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roeher K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichenspurner 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* 2013; 119: 824-36.
- Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B**, Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27: 2407-12.
- Gombotz H, Hofmann A**, Patient Blood Management: Dreisäulenstrategie zur Verbesserung des Outcome durch Vermeidung allogener Blutprodukte. *Anaesthesist* 2013; 62: 519–527.
- Goren O, Matot I**, Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 2015; 115: ii3-ii14.
- Haas S, Kiefmann R, Eichhorn V, Goetz AE, Reuter DA**, Häemodynamisches Monitoring bei Einlungenventilation. *Anaesthesist* 2009; 58: 1085-1096.

- 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* 1932; 99: 534-551
- Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL**, Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med* 2008; 36: 434-40.
- Heringlake M, Sander M, Treskatsch S, Brandt S, Schmidt C**, Hämodynamische Zielvariablen auf der Intensivstation. *Anaesthesist* 2018; 67: 797-808.
- 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* 2005; 94: 748-755.
- Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, Tsai YH**, Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2810-6.
- Hüter L, Schwarzkopf K, Preussler NP, Gaser E, Schubert H, Karzai W, Schreiber T**, Measuring cardiac output in one-lung ventilation: a comparison of pulmonary artery and transpulmonary aortic measurements in pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 190-3.
- Janssens U, Jung C, Hennesdorf M, Ferrari M, Buerke M, Ebel H, Graf T, Thiele H, Kelm M, Simonis G**, Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologe* 2016; 10: 149-169.
- Kaufmann T, Clement RP, Scheeren TWL, Saugel B, Keus F, van der Horst ICC**, Perioperative goal-directed therapy: A systematic review without meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 1340-1355.

- 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* 2000; 91: 1188-1195.
- Klein U**, Anästhesie in der Thoraxchirurgie. In: DAAF Refresher Course Nr. 35/2009; Edition 1, Aktiv Druck & Verlag GmbH.
- 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* 2004; 32: 691-9.
- Landais A, Morel M, Goldstein J, Loriau J, Fresnel A, Chevalier C, Rejasse G, Alfonsi P, Ecoffey C**, Evaluation of financial burden following complications after major surgery in France: Potential return after perioperative goal-directed therapy. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36: 151-155.
- Lang RM, Borow KM, Neumann A, Janzen D**, Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation* 1986; 74: 1114-23.
- Lewis SB, Wong ML, Bannan PE, Piper IR, Reilly PL**, Transcranial Doppler identification of changing autoregulatory thresholds after autoregulatory impairment. *Neurosurgery* 2001; 48: 369-76.
- 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* 1996; 11: 180-8.
- 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* 2008; 134: 172-8.

- Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S**, Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R18.
- Meybohm P, Shander A, Zacharowski K**, Should we restrict erythrocyte transfusion in early goal directed protocols? *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 75.
- Meybohm P, Schmitz-Rixen T, Steinbicker A, Schwenk W, Zacharowski K**, Das Patient-Blood-Management- Konzept: Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. *Chirurg* 2017; 88: 867–870.
- Mielck F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H**, Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 211-6.
- Michard F, Teboul JL**, Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; 4: 282-9.
- Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL**, Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003; 124: 1900-8.
- Michard F, Chemla D, Teboul JL**, Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care* 2015; 19: 144.
- Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Oing ST, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE**, Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015; 123: 307-19.
- Monnet X, Teboul JL**, Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care* 2017; 21: 147.

- Nikolaidis LA, Trumble D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Mathier MA, Shen YT, Shannon RP**, Catecholamines restore myocardial contractility in dilated cardiomyopathy at the expense of increased coronary blood flow and myocardial oxygen consumption (MvO₂ cost of catecholamines in heart failure). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 409-19.
- Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, Rhue TS, Kocis KC, Cairns CB, Cairns BA**, Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1189-95.
- Pinsky MR**, Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 528-31.
- Pinsky MR**, Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care Med* 2015; 31: 89-111.
- Pulsion Medical Systems SE**, Peri OP & ICU Algorithms - Goal Directed Therapy. Booklet. München DE, 2014.
- Ramsingh DS, Sanghvi C, Gamboa J, Cannesson M, Applegate RL 2nd**, Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput* 2013; 27: 249-57.
- Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE**, Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31: 1399-404.
- Reuter DA, Goetz AE**, Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthesist* 2005; 54: 1135-51.
- Rex S, Schälte G, Schroth S, de Waal EE, Metzelder S, Overbeck Y, Rossaint R, Buhre W**, Limitations of arterial pressure variation and left ventricular stroke volume variation in estimating cardiac preload during open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1258-67.
- 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* 2001; 19: 1368-77.

Rödig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J, Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999; 82: 525-30.

Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A, Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999; 14: 78-83.

Sakka SG, Rühl 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* 2000; 26: 180-7.

Sakka SG, Reuter DA, Perel A, The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 347-353.

Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A, Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017; 126: 47-65.

Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG, Reuter DA, Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care* 2013; 17: R191.

Shih PC, Hung YC, Chen YL, Tsai HJ, Chen CY, Huang CJ, Agreement of cardiac output measurement between pulse contour analysis and thermodilution in various body positions: a porcine study. *J Surg Res* 2013; 181: 315-22.

- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS**, Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
- Squara P**, Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Crit Care* 2014; 18: 579.
- Stewart GN**, Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of Physiology* 1897; 22: 159-183.
- Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS**, Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015; 123: 515-23.
- Tagami T, Ong MEH**, Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 209-215.
- Taylor AJ, Moore TM**, Capillary fluid exchange. *Am J Physiol* 1999; 277: S203–S210.
- Van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M**, Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Crit Care* 2011; 15: 232.
- Van Waes JA, van Klei WA, Wijesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS**, Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology* 2016; 124: 35-44.
- Vincent JL**, The pulmonary artery catheter. *Journal of clinical monitoring and computing* 2012; 26: 341-345.
- Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI**, Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119: 507-15.

Weyland A, Grüne F, Intraoperative Hypotension - na und? In: DAAF Refresher Course Nr. 38/2012; Edition 1, Chapter 6, Aktiv Druck & Verlag GmbH.

Weyland A, Scheeren T, Hämodynamisches Monitoring - Verbessertes Outcome durch erweitertes perioperatives hämodynamisches Monitoring. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2012; 47: 92-99.

Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E, Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. Crit Care Med 1993; 21: 218–223.