

**Entwicklung einer Methode  
zur nicht-invasiven Bestimmung der Pulsdruckvariation durch  
oszillometrische Messung am Oberarm**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Saskia Julia Hülsen geb. Smolka**

**aus Backnang**

**2014**

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hoeft
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. S. C. Müller

Datum der Mündlichen Prüfung: 18. August 2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	10
2. Methoden .....	14
2.1 Vortests .....	14
2.1.1 Messung an starren Rohren .....	16
2.1.2 Validierungsmessungen an freiwilligen Probanden .....	16
2.2 Explorative Studie .....	18
2.2.1 Auswahl der Patienten .....	18
2.2.2 Ablauf der Untersuchung .....	19
2.2.3 Messprotokoll für die explorative Studie .....	20
2.3 Validierungsstudie .....	21
2.3.1 Messprotokoll für die Validierungsstudie .....	22
2.4 Rechenalgorithmen und Statistik .....	23
2.4.1 Regressionsanalyse .....	24
2.4.2 Bias .....	24
2.4.3 Bland-Altman-Analyse .....	25
3. Ergebnisse .....	27
3.1 Vortests .....	27
3.2 Explorative Studie .....	31
3.2.1 Fallzahl .....	31
3.2.2 Messwerte .....	32

3.3	Statistische Analyse .....	34
3.3.1	Regressionsanalyse .....	34
3.3.2	Bias .....	37
3.3.3	Bland-Altman-Analyse .....	37
3.4	Validierungsstudie .....	39
4.	Diskussion .....	41
4.1	Methodenkritik .....	42
4.1.1	Vortests .....	42
4.1.2	Explorative Studie .....	42
4.1.3	Validierungsstudie .....	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	44
4.2.1	Vortests .....	44
4.2.2	Explorative Studie .....	45
4.3	Vergleich mit anderen Methoden .....	48
4.4	Ausblick .....	69
4.4.1	Weiterführende Entwicklungsansätze eines Messapparates .....	69
5.	Zusammenfassung .....	73
6.	Anhang .....	75
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	75
6.2	Tabellen .....	77
7.	Literaturverzeichnis .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the Curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
Ca	Carcinom, Karzinom
Ch	Charrière
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
DAP	Diastolic Arterial Pressure, Diastolischer arterieller Druck
DF	Degree of Freedom, Freiheitsgrad in der Varianzanalyse
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DK	Blasen-Dauerkatheter
$dt/dP_{\max}$	Index der linksventrikulären Kontraktilität
dst	(exponential) downslope time

dt	Zeitliche Veränderung
EDV	Enddiastolisches Volumen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EU	Europäische Union
FFP	Fresh Frozen Plasma, Gefrorenes Frischplasma (GFP)
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
HÄS	Hydroxyäthylstärke
HI	Herzindex, engl. Cardiac Index (CI)
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ISK	Interskalenärer Katheter
IST	Intensivstation, engl. Intensive Care Unit (ICU)
i.v.	intravenös
K	Kalibrierungsfaktor
KOF	Körperoberfläche
KG	Körpergewicht

LOA	Limits of Agreement, Übereinstimmungsgrenzen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVOT	Left Ventricular Output Track, Linksventrikuläre Auswurfbahn
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MAP	Medium Arterial Pressure, Mittlerer arterieller Druck
MCP	Medium Cuff Pressure, Mittlerer Druck in der Oberarmmanschette
MS	Medium Square Sum, mittlere Quadratsumme
m/w	männlich/weiblich
MW	Mittelwert
NFK	Nervus femoralis-Katheter
NIBD	Nicht invasiver Blutdruck
NIPPV	Non-invasive Pulse Pressure Variation, Nicht invasiv gemessene Pulsdruckvariation
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
p	Geschätztes Maß der statistischen Signifikanz
PAK	Pulmonalarterieller Katheter

PAP <sub>m</sub>	Medium Pulmonary Artery Pressure, Mittlerer Pulmonalarterieller Druck
PAOP, PCWP	Pulmonary Artery Occlusion Pressure, Pulmonary Capillary Wedge Pressure, Wedge-Druck, Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PAW	Pressure of Airway, Atemwegsdruck
PCHZV, PCCO	Pulskontur-Herzzeitvolumen, Pulse Contour Cardiac Output
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure, Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO®	Produkteigennamen [Pulse contour continuous cardiac output]
PLR	Passive Leg Raising
POP	Pulse Oximetry Plethysmographic Waveform Amplitude, Pulsoxymetrische plethysmographische Wellenamplitude
PP	Pulse Pressure, Pulsdruck
PPV	Pulse Pressure Variation, Pulsdruckvariation
PVI	Pleth Variability Index, Plethysmographischer Variabilitätsindex
R	Regressionskoeffizient
RAP	Right Atrial Pressure, Rechtsatrialer Druck
RVEDP	Right Ventricular end-diastolic Pressure, Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck

SAP	Systolic Arterial Pressure, Systolischer arterieller Druck
SPV	Systolic arterial pressure variation, Systolische arterielle Druckvariation
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SS	Square Sum, Quadratsumme
SvO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen, engl. Stroke volume
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemic Vascular Resistance, systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemic Vascular Resistance Index, Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
T <sub>B</sub>	Temperatur des Blutes
T <sub>I</sub>	Temperatur des Injektates
TEP	Totalendoprothese
VO	Volumen der Sauerstoffaufnahme
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

## 1. Einleitung

Das erweiterte perioperative hämodynamische Monitoring als Teil eines Behandlungsprotokolls kann im Rahmen einer zielgrößengesteuerten Therapie dazu beitragen den Behandlungserfolg bei bestimmten operativen Eingriffen zu verbessern (Michard et al., 2007). Dabei scheint eine Flüssigkeitstherapie, die sich am individuellen Bedarf orientiert ein entscheidender Faktor zu sein. Sowohl ein Mangel an Flüssigkeit als auch ein Überschuss an zugeführter Flüssigkeit können negative Auswirkungen auf den Verlauf haben (Price et al., 2004). Ein Hauptziel des perioperativen Monitoring ist es demnach, den Flüssigkeitsbedarf und die Kreislaufreaktion auf eine Volumengabe („Volumenreagibilität“) des einzelnen Patienten abzuschätzen (Renner et al., 2009).

Als volumenreagibel bezeichnet man einen Patienten, dessen Schlagvolumen durch eine Volumenzufuhr gesteigert werden kann. Die Volumenreagibilität hängt von der Fähigkeit des Herzens ab, auf ein erhöhtes Volumenangebot mit einer Erhöhung des Schlagvolumens zu reagieren. Diesen Zusammenhang erläutert das nach dessen Erstbeschreibern benannte Frank-Starling-Gesetz (s. Abb.1).

Reagiert das Herz auf ein erhöhtes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV), also die Vorfüllung des linken Ventrikels (Vorlast bzw. Preload), gleichfalls mit einer Erhöhung des linksventrikulären Schlagvolumens (LVSV), so befindet es sich im steilen und somit volumenreagiblen Teil der Frank-Starling-Kurve (s. Abb. 1: helle Kästen). Bleibt bei steigendem LVEDV das LVSV jedoch nahezu gleich (s. Abb. 1: dunkle Kästen) beschreibt dieses, dass auch durch weitere Erhöhung der ventrikulären Vorlast keine Steigerung des Auswurfs des linken Ventrikels mehr erzielt werden kann.

Der Verlauf der Frank-Starling-Kurve weist jedoch deutliche individuelle Unterschiede auf, die abhängig von einer Reihe von anatomischen und physiologischen Voraussetzungen und Parametern sind, so dass kein Absolutwert und kein statischer Parameter die Spanne benennen können, in welcher für den Einzelnen eine relevante Volumenreagibilität besteht. Die Bestimmung dieses Wertes muss also durch ein dynamisches Verfahren geschehen und auf inter- und intraindividuelle Unterschiede reagieren.

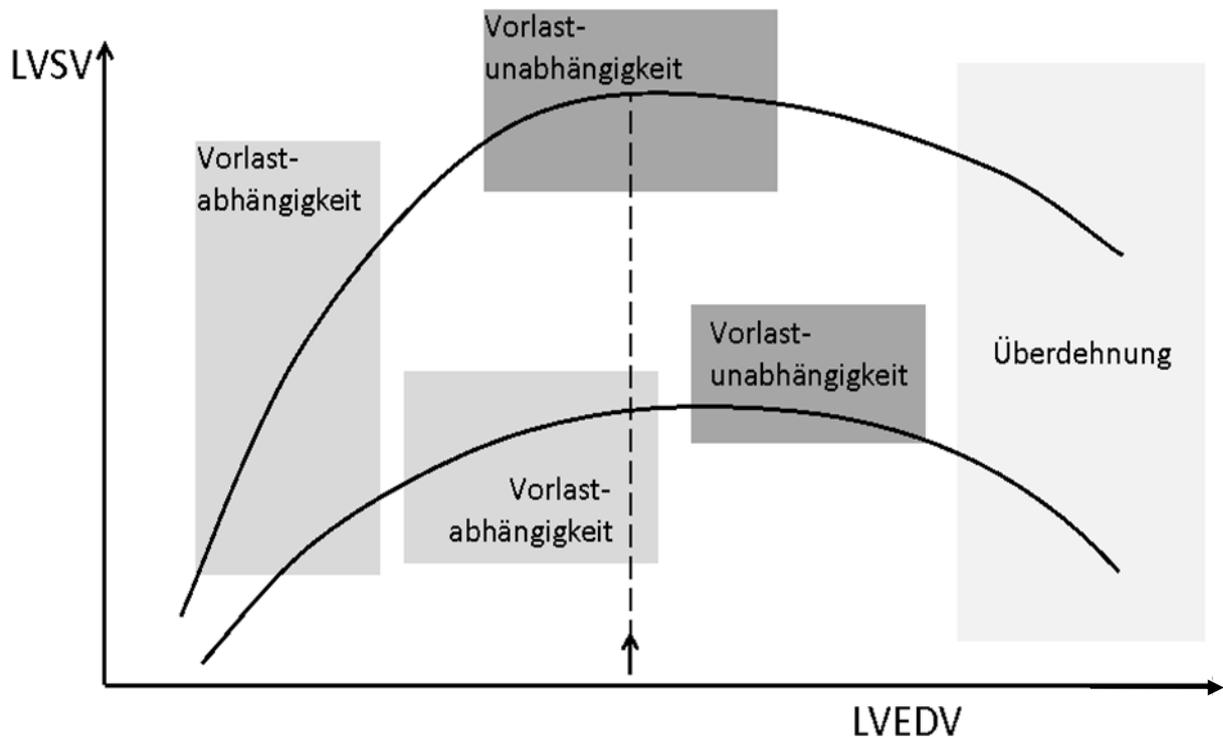


Abbildung 1: Frank-Starling-Kurve, LVSV: Linksventrikuläres Schlagvolumen, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, helle Kästen: Bereich der Volumenreagibilität, dunkle Kästen: nicht volumenreagibler Bereich (modifiziert nach Reuter, 2003)

Um die Volumenreagibilität eines Patienten abzuschätzen, wurden bis vor einigen Jahren vor allem der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP, engl. Pulmonary artery occlusion pressure) verwendet. Der Nutzen dieser Verfahren zur Vorhersage der Volumenreagibilität hat sich jedoch als gering erwiesen (Isaacson et al., 1990; Richard et al., 2003). Zudem zeigten sich in verschiedenen Studien (Monnet et al., 2004; Leibowitz und Beilin, 1997; Isaacson et al., 1990; Shah et al., 1984) sogar eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der Anlage eines pulmonalarteriellen Katheters (PAK).

Zwar sind im Vergleich dazu die Risiken bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) zur Bestimmung des ZVD und hierüber Ermittlung der Vorlast eher gering; da dieses ein statischer Parameter ist, lassen sich jedoch direkten Rückschlüsse auf die

Volumenreagibilität ziehen, so dass die Aussagekraft im Vergleich zu anderen Messmethoden deutlich eingeschränkt ist.

Alternativ besteht die Möglichkeit die Volumenreagibilität durch echokardiographische Methoden wie der Bestimmung der Veränderung der maximalen aortalen Blutflussgeschwindigkeit ( $\Delta V_{\text{peak}}$ ) und der korrigierten aortalen Flusszeit ( $FT_c$ ) zu ermitteln. Der hohe Kosten- und Personalaufwand hierbei schränkt die klinische Durchführbarkeit und Kosteneffektivität allerdings stark ein.

Eine zuverlässige Vorhersage der hämodynamischen Reaktion eines Patienten auf eine Volumengabe kann prinzipiell durch jedes Verfahren erfolgen, dass die Messung der Schlagvolumenvariation (SVV) bzw. Pulsdruckvariation (PPV, engl. Pulse Pressure Variation) ermöglicht, wie zahlreiche Untersuchungen (Michard, 2005; Monnet und Teboul, 2007) zeigen konnten. Diese Verfahren beruhen auf den respiratorisch bedingten Schwankungen des Schlagvolumens (SV) bzw. Pulsdrucks (PP, engl. Pulse Pressure) während des Atemzyklus unter mechanischer Beatmung.

Die Amplitude der hieraus resultierenden Oszillationen ist vom Volumenstatus eines Individuums abhängig. Zwar lässt sich anhand der Druckvariationen keine Aussage über das tatsächliche Blutvolumen oder die absolut vorliegende kardiale Vorlast tätigen, jedoch wird es möglich das Patientengut zu unterteilen in „Responder“, also diejenigen, die auf eine Flüssigkeitsgabe mit einer Erhöhung des Schlagvolumens reagieren, und „Non-Responder“ (Michard und Teboul, 2002). Es wird somit möglich abzuschätzen, ob und inwiefern eine Person individuell von einer Volumengabe profitiert. Gerade bei den Patientengruppen, wo diese Einschätzung am häufigsten notwendig ist, also bei Patienten mit risikobehafteten operativen Eingriffen und bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation, ist es also prinzipiell möglich, dieses bereits vor Gabe eines Volumenbolus zu eruieren (Michard, 2005). Die kontrollierte mechanische Beatmung ist eine Grundbedingung hierfür, da die funktionellen hämodynamischen Parameter SVV und PPV nur durch Interaktion zwischen Überdruckbeatmung und kardiovaskulärem System entstehen. Nur hierdurch kann das Tidalvolumen, welches die Größe dieser Werte beeinflusst, und die Beatmungsfrequenz die gesamte Zeit über kontrolliert und konstant gehalten werden (Bayerlein, 2008). SVV und PPV erlauben unter dieser Voraussetzung also eine Vorhersage der Volumenreagibilität eines Patienten.

Die Methoden um diese zu ermitteln, erfordern aber üblicherweise zumindest eine arterielle Kanülierung und sind somit auch mit den typischen Komplikationen invasiver Verfahren behaftet. Deshalb werden sie im operativen Umfeld nur bei einem geringen Teil der Patienten eingesetzt. Die Entwicklung eines nicht invasiv bestimmbarer Parameters, der die Volumenreagibilität vorhersagen kann, ist also von großer Bedeutung für die perioperative Medizin.

Die respiratorischen Variationen des Schlagvolumens lassen sich auch während der konventionellen nicht-invasiven Messung des Blutdrucks (NIBD) nachweisen. In Anlehnung an die PPV bietet ein Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung der Pulsdruckvariation (NIPPV, engl. Non-Invasive Pulse Pressure Variation) somit prinzipiell die Möglichkeit der nicht-invasiven Vorhersage der Volumenreagibilität. Eine Verfeinerung dieser Messmethode ist jedoch zur Präzisierung der erhaltenen Messwerte notwendig.

Ziel der vorgelegten Arbeit ist der Nachweis der Machbarkeit der nicht-invasiven Bestimmung der Pulsdruckvariation und darauf aufbauend der hierüber ermittelten individuellen Volumenreagibilität.

Hierzu wurden

- Zunächst ein modifizierter Aufbau der konventionellen nicht-invasiven Messung des Blutdrucks über eine Oberarmmanschette mit einem hieran angeschlossenen Messapparat entwickelt und überprüft
- Erste Erfahrungen mit einem experimentellen System zur Bestimmung der NIPPV an Patienten während verschiedener größerer Operationen gesammelt und dann basierend auf den hierbei erhaltenen Ergebnissen
- Ideen für einen verbesserten Aufbau entwickelt, den es künftig in einer Machbarkeitsstudie zu validieren gilt.

## 2. Methoden

Die Studie wurde durch die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrichs-Wilhelms-Universität Bonn unter der Votumsnummer 213/08 genehmigt und mit dem schriftlichen Einverständnis der Patienten sowie auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Die Probanden wurden über den Versuchscharakter der Messungen aufgeklärt. Die Untersuchungen wurden zum Teil von der UP Med-AG (München, Deutschland) finanziell unterstützt.

Entsprechend dem Ablauf der Studie gliedert sich die Beschreibung der Methoden in die Beschreibung

- der Vortests an starren Rohren und freiwilligen Probanden
- der explorativen Patientenstudie
- der Entwicklung eines hinreichend präzisen Messapparates.

### 2.1 Vortests

Der erste Schritt um die Methode zur nicht-invasiven Beobachtung der Herz-Lungen-Interaktionen mit Hilfe eines Verfahrens ähnlich der nicht-invasiven oszillometrischen automatisierten Blutdruckmessung zu entwickeln, bestand in der Verbesserung der Signalqualität und der Charakterisierung der Materialeigenschaften der Manschette.

Eine konventionelle Blutdruckmanschette (criticon Dura-cuff<sup>®</sup>, "large adult", GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) wurde mithilfe einer Blasenspritze (Omnifix<sup>®</sup> Solo Perfusorspritze, 50/60 ml; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) vollständig entleert um Messartefakte durch eventuell vorbestehende Luftansammlungen zu vermeiden. Die Oberarmmanschette wurde an einen Druckabnehmer (CODAN pvb critical care, Forstinning, Deutschland) angeschlossen, die Druckkurven kontinuierlich mit einer Frequenz von 300 Hz an einen Patientenmonitor (S/5, Datex Ohmeda, Freiburg, Deutschland) aufgezeichnet und von hier aus mittels des Klinik internen Netzwerks der Universitätsklinik Bonn weiter zum für die Datenspeicherung verwendeten Computer (Toshiba Tecra A2, Toshiba Europe GmbH, Neuss, Deutschland) übertragen (s. Abb. 2).

Die Datenaufzeichnung der gemessenen Werte erfolgte über das Programm S/5 Collect (Datex Ohmeda). Ein Beutel mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9 % FreeFlex-Beutel, 500 ml, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) versetzt mit methylenblauer Lösung (Methylenblue Injection, USP, Akorn and Raley Inc., Lake Forest, IL, USA) um Verwechslungen mit für Patienten bestimmter Infusionsflüssigkeit auszuschließen. Diese wurde über eine Infusionsleitung (Heidelberger Verlängerung 200 cm, 3x4 mm, B. Braun Melsungen AG) an einen Drei-Wege-Hahn (Discofix<sup>®</sup>3-Drei-Wege-Hahn, B. Braun Melsungen AG) angeschlossen, von welchem aus je eine weitere Leitung zu einer Perfusorspritze und zur Manschette führte. Für die Füllung wurde zunächst der Drei-Wege-Hahn so eingestellt, dass die Blasenspritze mit dem Infusionsbeutel verbunden war, und die Flüssigkeit in die Spritze eingesogen. Danach wurde die Richtungseinstellung des Drei-Wege-Hahns verändert, so dass eine Verbindung zwischen Perfusorspritze und Manschette hergestellt wurde, und die Flüssigkeit in den Innenraum der Manschette eingespritzt.

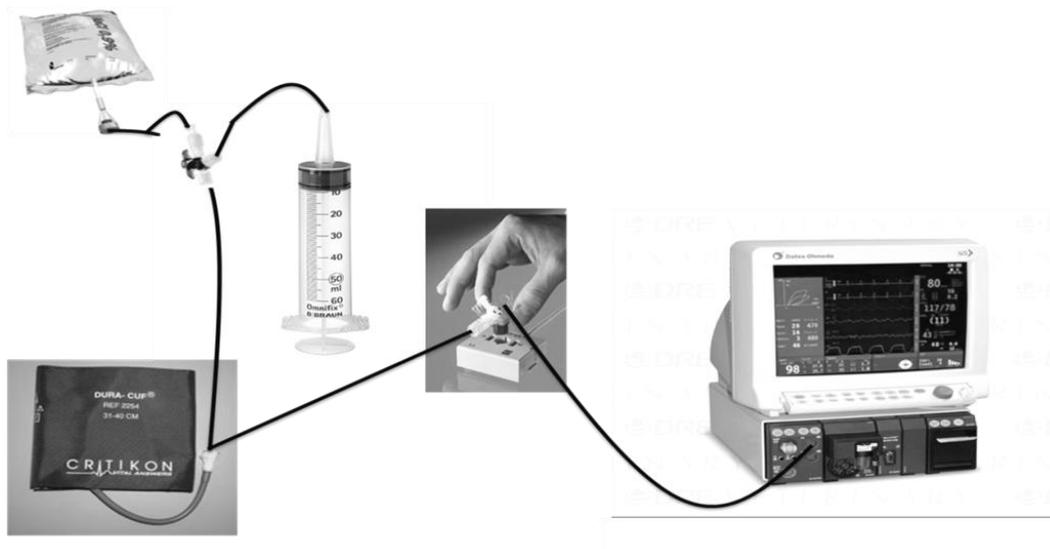


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des experimentellen Messapparates in den Vortests zur Überprüfung der Druck-Volumen-Beziehung der modifizierten Blutdruckmanschette für die Messung der nicht-invasiven Pulsdruckvariation

Um die Eigenschaften der Blutdruckmanschette besser abschätzen zu können, wurden vor Beginn der explorativen Studie die folgenden Messungen durchgeführt.

### 2.1.1 Messung an starren Rohren

Für die Untersuchung der Druck-Volumen-Beziehung der modifizierten Manschette in Abhängigkeit des Füllvolumens wurde diese zunächst um starre Rohre mit unterschiedlichem Durchmesser (HT-Rohre 75 mm und 110 mm; Kunststoffe Geb. Ostendorf GmbH, Vechta, Deutschland; Beispiel s. Abb. 3) montiert. An jedem Rohr wurden fünf Messreihen durchgeführt.



Abbildung 3: Beispiel eines für die Untersuchungen der Druck-Volumen-Beziehung der modifizierten Manschette verwendetenes HT-Kunststoff-Rohr, Kunststoffe Geb. Ostendorf GmbH

Vor Beginn der Messung wurde für jeden neuen Datensatz (Messreihe des jeweiligen Rohres) ein Nullabgleich an allen Druck aufnehmenden und übertragenden Sensoren durchgeführt. Das Füllvolumen der Manschette wurde mithilfe des im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Messapparates in 20 ml-Schritten erhöht und hierbei jeweils der aktuell vorliegende Manschettendruck gemessen.

### 2.1.2 Validierungsmessungen an freiwilligen Probanden

In einem nächsten Schritt testeten wir die von uns modifizierten Blutdruckmanschetten durch Messungen an vier gesunden und spontan atmenden, freiwilligen Probanden zur präziseren Charakterisierung des Einflusses des Füllmediums auf die Signalqualität der Pulsdruckkurve, sowie zur ersten konkreten Durchführung des von uns entwickelten Messmanövers.

Hierzu wurden zeitgleich Messungen mit je einer Manschette, die mit einem kompressiblen Medium (Luft) gefüllt war an einem Arm, sowie mit einem nicht kompressiblen Medi-

um (isotone Kochsalzlösung) in der modifizierten Manschette am anderen Arm des Probanden durchgeführt und ein Messprotokoll erstellt.

Zunächst legten wir dem Probanden die konventionelle Blutdruckmanschette an einen Oberarm und die mit Flüssigkeit zu füllende zuvor beschriebene modifizierte Manschette am Oberarm der kontralateralen Seite an.

Vor Beginn des eigentlichen Messmanövers wurde zunächst je dreimal der Blutdruck mit einer dem klinischen Standard entsprechenden Oberarmmanschette (criticon Duracuff<sup>®</sup>, „medium adult“ oder „large adult“ abhängig vom Oberarmumfang des Probanden, GE Healthcare, Waukesha, USA) des Probanden gemessen. Hierbei wurden eine jeweils zu beachtende Pause nach jedem Messvorgang zur Entspannung der Gefäße und das Wechseln des Messarms und des Vergleichsarms beachtet, um auf diese Weise erzeugten Messartefakten vorzubeugen.

Mittels dieser konventionellen Blutdruckmessung wurde zunächst der Mittelwert des mittleren arteriellen Drucks (MAP, Medium Arterial Pressure) des jeweiligen Probanden bestimmt und als Zielwert des Manschettendrucks, der während der Messung durch Flüssigkeitsfüllung in der modifizierten Manschette am kontralateralen Oberarm erreicht werden sollte, gewählt. Dieser Druck wurde für jeweils eine Minute beibehalten.

Zeitgleich wurde die konventionelle Blutdruckmanschette erneut aufgepumpt, nun ebenfalls bis zum Erreichen des vorgegebenen Manschettenzieldruckes, und die Messung der Pulsdruckkurven an beiden Oberarmen kontinuierlich digital aufgezeichnet.

Es wurden an jedem Probanden drei aufeinander folgende Messvorgänge mit dazwischen liegenden fünfzehnminütigen Pausen zur Normalisierung des Blutdrucks durchgeführt und nach jedem Vorgang die Manschetten der beiden Arme miteinander ausgetauscht. Das Abwechseln der Messseite birgt den Vorteil, dass Messartefakte aufgrund systematischer Einflüsse durch anatomische und physiologische Gegebenheiten, basierend auf möglichen intraindividuellen Unterschieden beider Arme nahezu ausgeschlossen werden können.

## 2.2 Explorative Studie

### 2.2.1 Auswahl der Patienten

Die Messungen wurden an erwachsenen Patienten beider Geschlechter der Risikogruppen ASA I – III nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) durchgeführt, bei denen ein großer chirurgischer oder orthopädischer Eingriff indiziert war (z.B. ausgedehnter kolorektaler Eingriff, Zystektomie, Debulking-Operation bei Ovarial-Ca, Hüft-TEP u.ä.). Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die im Zuge der Operation (OP) notwendige Anlage einer arteriellen Kanüle sowie eines ZVK.

Leber- und thoraxchirurgische Eingriffe wurden von der Studie ausgeschlossen, da für diese Eingriffe eigene standardisierte volumenrestriktive Protokolle gelten.

### Einschlusskriterien

- Volljährige Patienten beider Geschlechter, die sich einem großen chirurgischen Eingriff mit Indikation für die Anlage einer arteriellen Kanüle, eines ZVK und eines DK unterzogen
- Risikogruppe ASA I-III

### Ausschlusskriterien

- Kardiale Arrhythmien (absolute Arrhythmie, (S)VES > 2/min))
- schwere pAVK
- nicht mögliche invasive Messbarkeit des arteriellen Druckes bzw. der NIPPV
- Kontraindikation gegen die Anlage eines ZVK
- schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder das Vorliegen eines kardialen Lungenödems
- Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nach Cockcroft-Gault oder Kreatinin im Serum > 1,2 mg/dl)
- sonstige Kontraindikationen einer standardisierten Volumentherapie

- thrombozytäre Gerinnungsstörungen, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 5 Tage, andere hämorrhagische Diathese
- Überempfindlichkeit gegen Hydroxyäthylstärke (HÄS)
- Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie.

Da es sich um eine prospektive Anwendungsstudie handelt, war eine Randomisierung nicht erforderlich.

### 2.2.2 Ablauf der Untersuchung

Die Rekrutierung und Aufklärung der Patienten erfolgte am Vortag der Operation im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgespräches durch einen Facharzt. Die Patienten erhielten am Vorabend der Operation 150 mg Ranitidin, sowie eine Stunde präoperativ 7,5 mg Midazolam und 150 mg Ranitidin.

Mit Beginn der Narkoseeinleitung wurden die Patienten entsprechend des Klinik internen Standards für große chirurgische Eingriffe überwacht (die mit \*gekennzeichneten Zugänge wurden nach Einleitung der Narkose platziert):

- 5-Pol-EKG
- Pulsoxymetrie (Datex-Ohmeda S/5, Datex-Ohmeda, Duisburg, Deutschland)
- Urinproduktion über Harnblasenkatheter mit Temperatursonde (Frauen 14 Charrière (Ch), Männer 16 Ch, Mod. Fc400, Smith, Maryland, USA)
- kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung und Messung des Herz-Zeit-Volumens über die Arteria femoralis (Katheter: Intellegio System, bestehend aus Intellegio Katheter (5 French), Bedbox und Monitor (UP Med AG, München, Deutschland)

weitere Zugänge:

- zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis dextra (3-Lumen, 7 French, Mod. ES 18703, Arrow Int., Reading, USA)

- peripher venöser Zugang (Vasofix Braunüle, Größe 16 gauge, B. Braun, Melsungen, Deutschland)
- gegebenenfalls wurde vor Narkoseeinleitung ein Periduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie gelegt. Dieser wurde intraoperativ nicht beschickt.

Nach Kanülierung der Arteria femoralis beziehungsweise Arteria radialis und Anlage des intraarteriellen Katheters durch einen anästhesiologischen Facharzt wurde die Narkose mit 2-2,5 mg Propofol pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) eingeleitet. Zur Analgesie wurden 0,1-0,15 µg Fentanyl geben. Die hinreichende Tiefe der Narkose wurde anhand des erloschenen Lidreflexes des Patienten überprüft. Die orotracheale Intubation wurde mit 0,1 mg/kg Cis-Atracurium erleichtert. Nach Platzierung eines Endotrachealtubus (Frauen 7,5 mm, Männer 8,0 mm, „Hilo“, Mallinckrodt Medical Supplies, Athlone, Irland) wurde der Patient mechanisch mit einem Tidalvolumen von 8-10 ml/kg KG beatmet.

Anschließend erfolgte die Anlage des ZVK in die Vena subclavia oder Vena jugularis interna durch den zuständigen Anästhesisten.

Für die Durchführung der Flüssigkeitstherapie und aller sonstigen intraoperativen therapeutischen Maßnahmen war jeweils der für die Narkose verantwortliche Anästhesist zuständig.

Vor und während der Operation wurden wiederholt arterielle oder venöse Proben aus dem Femoraliskatheter oder ZVK entnommen und Blutgasanalysen (BGA) erhoben.

### 2.2.3 Messprotokoll für die explorative Studie

Zusätzlich zum üblichen Monitoring des jeweiligen operativen Eingriffs wurde der perioperative Überwachungsapparat durch die in Abschnitt 2.1 beschriebene modifizierte Blutdruckmanschette, für die die Möglichkeit der Füllung mit Wasser besteht, und den daran angeschlossenen Messaufbau (s. Abb. 2) erweitert.

Nach dem vollständigen Entlüften wurde die Manschette vorab mit 100 ml isotoner Kochsalzlösung gefüllt und dann an den Oberarm angelegt, der hinsichtlich der operati-

ven Gegebenheiten und der zu operierenden Körperregion für den Untersucher leichter zu erreichen war. Bei jedem Eingriff wurde vor Beginn der Datenaufzeichnung ein Nullabgleich an allen Druck aufnehmenden und übertragenden Sensoren durchgeführt.

Während des Eingriffs erfolgte die kontinuierliche Messung der Pulsdruckvariation (PPV) und des MAP mittels des Katheters in der Arteria femoralis oder der Arteria radialis. Darüber hinaus erfolgte alle 15 Minuten die Füllung der modifizierten Oberarmmanschette zur Messung der nicht invasiv gemessenen Pulsdruckvariation (NIPPV). Der MAP des Patienten galt wie schon in den Vormessungen an Probanden als Zielwert für den Druck, der durch zusätzliche Flüssigkeitsauffüllung der Manschette zum jeweiligen Messzeitpunkt in derselben erreicht werden sollte. Der Wert für den beim einzelnen Messvorgang angestrebten mittleren Manschettendruck (MCP) orientierte sich also am jeweils aktuellen MAP, welcher über den Druckabnehmer am Femoraliskatheter gemessen wurde. Er gab somit die augenblicklich zum Erreichen des Zieldrucks benötigte Flüssigkeitsmenge vor, welche zu jedem Messvorgang für 5 Minuten in der Manschette belassen wurde. Innerhalb dieser jeweiligen Phase des aufgefüllten Zustands wurde die nicht-invasiv gemessene arterielle Druckkurve sowie die Kurve der intraarteriell gemessenen PPV kontinuierlich über den oben beschriebenen Messapparat abgeleitet und aufgezeichnet, um im Nachhinein einen Vergleich zur aus der Arteria femoralis oder Arteria radialis kontinuierlich abgeleiteten Druckkurve und PPV anstellen zu können.

In der explorativen Studie wurden nur die Daten und Kurven hämodynamisch stabiler Patienten betrachtet, die während der gesamten Operation keine Kolloide, Plasmaexpander oder vasoaktiven Substanzen benötigten. Es ging also lediglich darum, einen Nachweis für die Korrelation der erhaltenen Messdaten der PPV und NIPPV zu erbringen.

### **2.3 Validierungsstudie**

In einer späteren Phase der explorativen Studie sollte nun eine klinische Validierung der zuvor beschriebenen und getesteten Methode erfolgen. Durch die jeweiligen Messungen sowohl vor als auch nach einer definierten Volumengabe sollte der prädiktive Wert der

NIPPV mit dem prädiktiven Wert der konventionellen PPV und die individuelle Reaktion eines Patienten darauf verglichen werden.

### 2.3.1 Messprotokoll für die Validierungsstudie

Ziel der Validierungsstudie war die Festlegung von Schwellenwerten für die Vorhersage einer Volumenreagibilität für die NIPPV.

Während des Eingriffes wurde eine zielgrößenorientierte Volumentherapie durchgeführt. Ein therapiebedürftiger Volumenmangel wird wie folgt definiert:

- Ein arterieller Druck  $< 90$  mmHg systolisch, Mitteldruck  $< 60$  mmHg oder Abfall um 20 % gegenüber dem Wert unmittelbar vor Hautschnitt bei adäquater Narkosetiefe (BIS 40-60)
- HF  $> 90$ /min bei adäquater Narkosetiefe
- Urinproduktion  $< 25$  ml/h
- Zentralvenöse Sättigung  $< 65$  %
- Abfall des BE  $> 3$  mmol/l gegenüber der ersten Messung

Diese Werte galten im Zuge der Validierungsstudie als Hinweis auf einen hypovolämischen Zustand des Patienten. In einem solchen Fall bestand also prinzipiell die

Indikation zur Gabe eines kolloidalen Volumenbolus in Form von HÄS, Gelafundin, EKs oder FFPs.

Es wurden daher im Falle einer Volumengabe zusätzliche Messdurchgänge nach demselben Schema des in Abschnitt 2.2.3 beschriebenen Messmanövers jeweils vor und nach Gabe des definierten Volumenbolus durchgeführt. Auch bei diesen Messmanövern wurde die modifizierte Oberarmmanschette auf den aktuellen MAP des Patienten als Zieldruck aufgefüllt und die Werte von PPV, NIPPV und EKG wurden kontinuierlich über fünf Minuten aufgezeichnet, so dass im Nachhinein die NIPPV-Kurve mit der invasiv abgeleiteten Druckkurve verglichen werden konnte. Hierbei lag der Fokus auf dem prädiktiven Wert der individuellen Volumenreagibilität durch Messungen vor und nach Einsatz

der Volumenboli und auf der Überprüfung der gemessenen Werte von PPV und NIPPV anhand der tatsächlichen Reaktion des Patienten auf die Flüssigkeitszufuhr.

## 2.4 Rechenalgorithmen und Statistik

Aus dem erhobenen Datensatz der NIPPV- und PPV-Messwerte verwendeten wir pro durchgeführten Messvorgang an einem Patienten jeweils 10 hierin aufeinanderfolgende Respirationszyklen zur Analyse. Die Auswahl der verwendeten Messzyklen erfolgte nach visueller Kontrolle möglicher Artefakte. Zunächst wurden die einzelnen Werte für NIPPV und PVV bestimmt und anschließend der Mittelwert über diese 10 Zyklen berechnet (Tab. 3 und 4 im Anhang). Letztlich gingen die Daten von 4 Patienten über je 4 Messvorgänge in die Auswertung ein. Die einzelnen Respirationszyklen identifizierten wir über eine automatische Erkennung des inspiratorischen Anstiegs des Drucks in den Luftwegen. Die Auswertung erfolgte manuell.

Die Herzzyklen wurden sowohl bei der arteriell-invasiven als auch bei der nicht-invasiven Messung mithilfe der lokalen Minima der Kurve in der Diastole und Maxima in der Systole ermittelt. Der invasive Pulsdruck (PP) sowie der über die Manschette bestimmte Pulsdruck (NIPP) ist bei beiden Messmethoden als Differenz zwischen dem jeweiligen systolischen arteriellen und dem darauf folgenden diastolischen Pulsdruck eines jeden Herzzyklus festgelegt.

Die Festlegung der PPV erfolgte gemäß des bisher im klinischen Alltag üblichen Standards (Michard, 2005) für jeden Respirationszyklus:

$$PPV = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{max} + PP_{min}} \times 200$$

Gleichermaßen wurde die NIPPV mithilfe der NIPP für jeden Respirationszyklus bestimmt:

$$NIPPV = \frac{NIPP_{max} - NIPP_{min}}{NIPP_{max} + NIPP_{min}} \times 200$$

### 2.4.1 Regressionsanalyse

Zunächst trugen wir die einzelnen  $PPV_{art}$ -Werte auf der x-Achse des Koordinatensystems gegen die zum selben Zeitpunkt gemessenen NIPPV-Werte auf der y-Achse gegeneinander auf. Dann wurde über Microsoft Excel die Regressionsgerade durch unsere Werte zur Beschreibung der Beziehung zwischen x und y bzw.  $PPV_{art}$  und NIPPV ermittelt.

Für die Steigung der Regressionsgeraden gilt

$$y = a \times x + b$$

beziehungsweise

$$NIPPV = a \times PPV_{art} + b$$

Anschließend wurden die einzelnen Beobachtungspunkte der  $PPV_{art}$  und NIPPV über jeweils die 10 gleichen aufeinanderfolgenden Respirationszyklen ermittelt. Dieses Verfahren wurde für jeden Patienten viermal durchgeführt, so dass die Anzahl der Mittelwerte von  $PPV_{art}$  und NIPPV insgesamt 16 beträgt.

Von diesen Werten wurde erneut eine Regressionsanalyse erstellt.

### 2.4.2 Bias

Beim Vergleich einer etablierten mit einer neu einzuführenden Messmethode ergibt sich in den statistischen Berechnungen häufig eine deutliche Differenz zwischen den beiden Mittelwerten der Messwerte der einzelnen Parameter. Diese Verzerrung (engl. Bias) basiert auf einer systemischen Ungleichheit beider Messmethoden (Schmidt, 2001). Die Berechnung des Bias erfolgt aus der Differenz zwischen dem gemessenen Wert und dem anerkannten Referenzwert mithilfe der Formel

$$Bias = \bar{x} - x_{Ref}$$

Diese statistische Methode ermöglicht also einen besseren Vergleich der bereits bekannten Abschätzung der Volumenreagibilität mithilfe der PPV mit der von uns eingeführten NIPPV.

Zur Quantifizierung der Übereinstimmung beider Methoden wurde diese von Bland und Altman vorgeschlagene Statistik angewandt (1986). Dabei entspricht der Bias dem Mittelwert der Differenz zwischen den Messwerten beider Methoden, und die Limits of Agreement (LOA, englisch für Übereinstimmungsgrenzen) dem 95 %-Konfidenzintervall der Differenzen (Bischoff, 2002).

Setzt man also voraus, dass PPV und NIPPV einer Normalverteilung folgen, müssten 95% der Differenzen (NIPPV-PPV) innerhalb der Limits of Agreement liegen.

Beide Methoden gelten als klinisch gegenseitig austauschbar, wenn eine klinisch akzeptable Höhe der Differenz innerhalb der Limits of Agreement vorliegt.

#### 2.4.3 Bland-Altman-Analyse

Die von Bland und Altman entwickelte Methode zur Visualisierung und Berechnung der Daten eröffnet weitere Möglichkeiten die Ergebnisse der einzelnen Messverfahren miteinander zu vergleichen.

Die Analyse nach Bland und Altman ermöglicht die Überprüfung inwiefern sich eine neu eingeführte von einer bereits anerkannten bzw. seit längerer Zeit durchgeführten Messmethode unterscheidet. Die Diskrepanz, die sich dazwischen finden lässt, zeigt, ob die neue Methode als gleichwertiger beziehungsweise generell möglicher Ersatz für die ältere, etablierte Methode gelten kann. Üblicherweise geht man im Bereich des hämodynamischen Monitorings davon aus, dass ein prozentualer Fehler  $p(x)$  von weniger als 30 % dafür spricht, dass beide Methoden prinzipiell austauschbar sind. Andernfalls kann die neue Methode nicht die alte Methode adäquat ersetzen (Critchley und Critchley, 1999).

Im Bland-Altman-Diagramm lässt sich optisch die Schwankungsbreite hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen beiden Messmethoden beurteilen. Die Größe und Richtungstendenz der Abweichungen zeigen Größe und Vorzeichen des Medians. Die klinische Relevanz der Abweichungen geben die Limits of Agreement an.

Zudem wird eine Visualisierung des Bias (vgl. 2.4.2), also ob generell eine Methode höher beziehungsweise tiefer als die andere misst, ermöglicht und es zeigt sich, ob und in wie weit die Abweichung zwischen den Methoden beziehungsweise die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Messwerte abhängt. Dieses sieht man anhand der Richtung der Punktwolke der diskreten Werte. Für die Abhängigkeit der Abweichungen von der Höhe der Messwerte kann über eine logarithmische Darstellung der Messwerte eine Aussage getätigt werden. Ein systematischer Messfehler, also ein Bias, kann ausgeglichen werden, indem der Mittelwert von den Messergebnissen der neuen Methode, also in unserem Fall der NIPPV, abgezogen wird (Schmidt, 2001). Hinzu kommt die Möglichkeit eventuelle Ausreißer innerhalb des Datensatzes zu identifizieren.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Vortests

Bei den Voruntersuchungen an starren Rohren ließen sich unabhängig vom Durchmesser des Rohres jeweils näherungsweise lineare Druckkurven des Füllvolumens im relevanten Bereich des erwünschten Manschettendrucks aufzeichnen (s. Abb. 4 und 5).

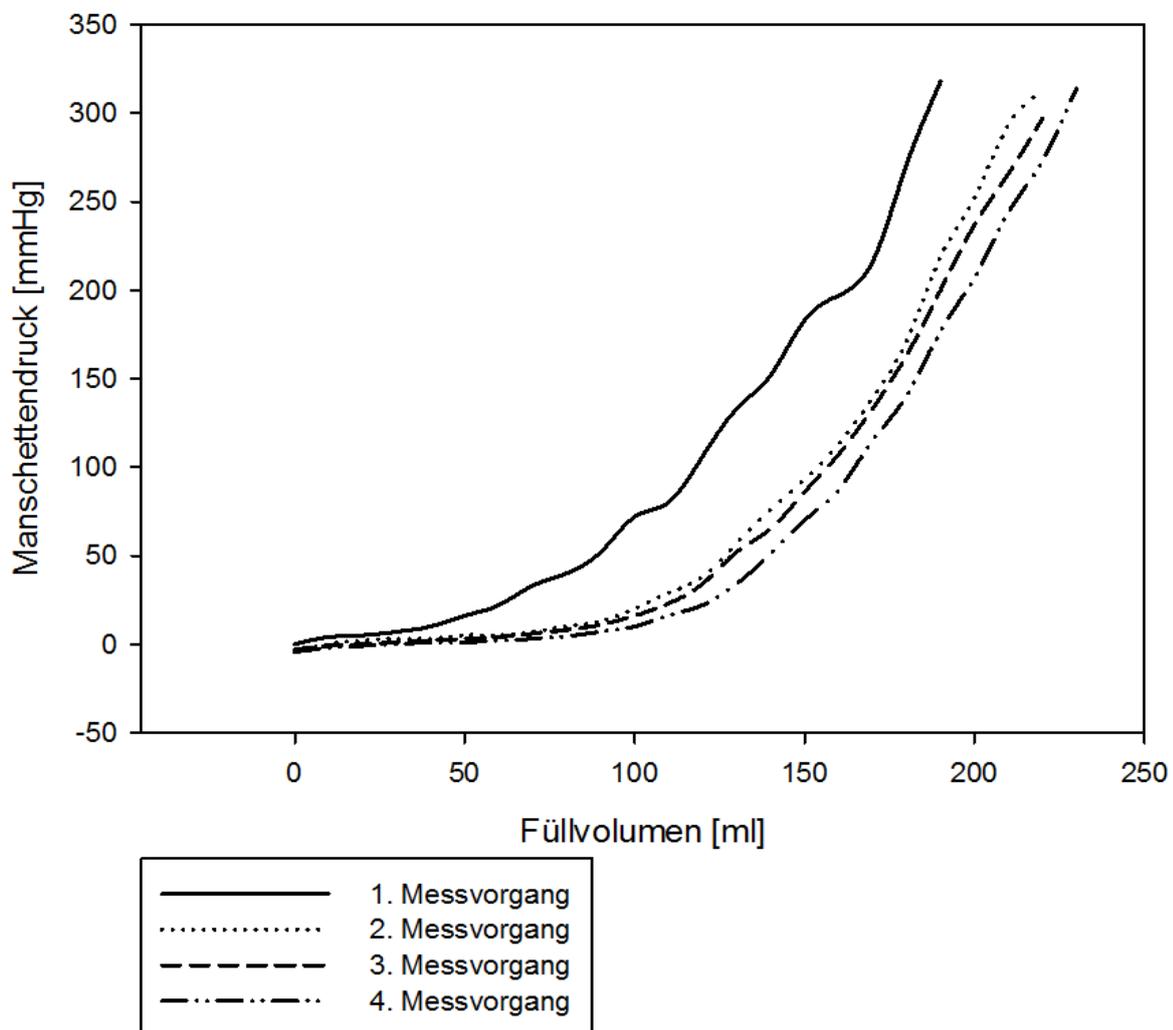


Abbildung 4: Druck-Volumen-Diagramm, Manschettenvortests kleines Rohr (75mm)

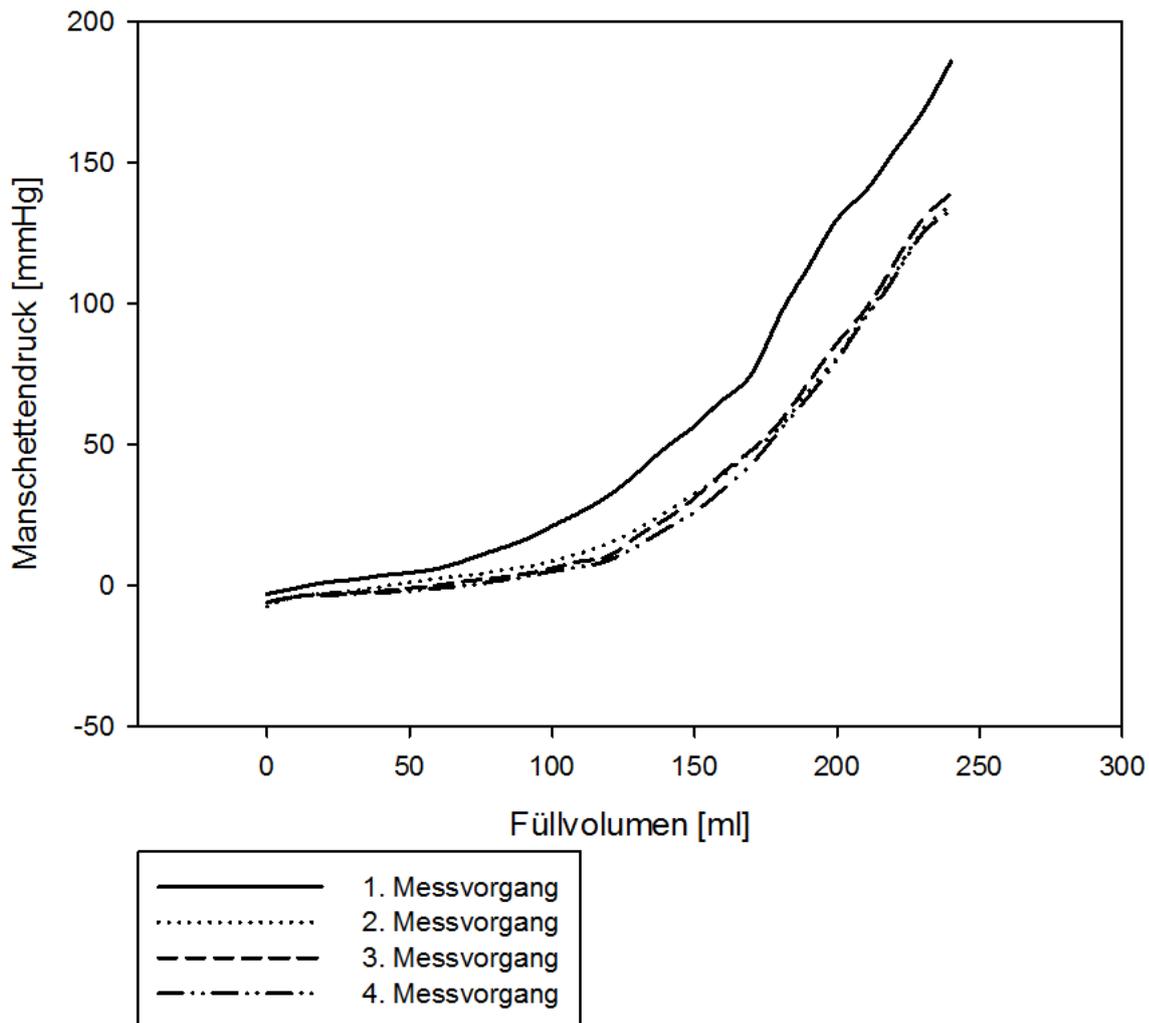


Abbildung 5: Druck-Volumen-Diagramm, Manschettentests großes Rohr (110mm)

Bis dahin stieg der Druck in Abhängigkeit des Füllvolumens in der Manschette vergleichsweise geringer an und ab dieser Flüssigkeitsmenge resultierten die Änderungen des Volumens in einer verstärkten Zunahme des Drucks.

Dieses führte schließlich zu einer Festlegung auf eine Vorfüllung der Manschette mit jeweils 100 ml Flüssigkeit in allen folgenden Untersuchungsreihen dieser Studie, da sich die Druckkurven im Bereich eines Füllvolumens von etwa 100 ml näherungsweise linear verhielten. Bei anderen Füllungsständen war die Linearität weniger ausgeprägt.

Bei einem Füllvolumen von 230 ml für die Messung am 75 mm-Durchmesser-Rohr beziehungsweise 330 ml am 110 mm-Durchmesser-Rohr beendeten wir die jeweilige Messreihe.

Bei den Messungen an den Probanden wurde der MAP als Zielwert des während des Manövers bestehenden Druckes in der flüssigkeitsgefüllten Manschette festgelegt, da an diesem Punkt die höchste Amplitude der Oszillationen in der Manschette zu erwarten sind (van Montfrans, 2001).

Die Prüfungen an den Probanden ergaben außerdem, dass bei steigendem Zieldruck eine größere Flüssigkeitsmenge zur Manschettenfüllung verwendet werden musste um den entsprechend höheren Zieldruck der Manschette zu erreichen (s. Tab. 1).

Test-person	Manschetten-druck (H <sub>2</sub> O, Grundvol. 100ml) [mmHg]	Druck in Luftmanschette [mmHg]	MAP [mmHg]	RR sys/dias Ausgangswert [mmHg]	Zusatzvolumen [ml]	Ges.-volumen [ml]
<b>A</b>	89	96	73	95/63	200	300
	61	62	68	88/58	140	240
	64	68	67	86/58	120	220
<b>B</b>	107	113	111	159/87	310	410
	104	106	106	145/87	270	370
	95	99	97	137/77	240	340
<b>C</b>	89	92	90	113/78	170	270
	91	92	86	107/75	210	310
	84	83	84	109/71	175	275
<b>D</b>	94	101	89	122/73	250	350
	84	90	85	114/70	170	270
	87	89	88	127/68	210	310

Tabelle 1: Messtabelle der Zielwerte des Drucks der modifizierten Oberarmmanschette und der konventionellen Blutdruckmanschette in Abhängigkeit vom vorliegenden mittleren arteriellen Druck eines Probanden sowie des dafür benötigten Flüssigkeitsvolumens

Veranschaulicht wird dieses in Abbildung 6, die zeigt dass die Steigerung des Füllungsvolumen linear gegenüber der Höhe des MAP und des Zieldrucks in der Manschette ist.

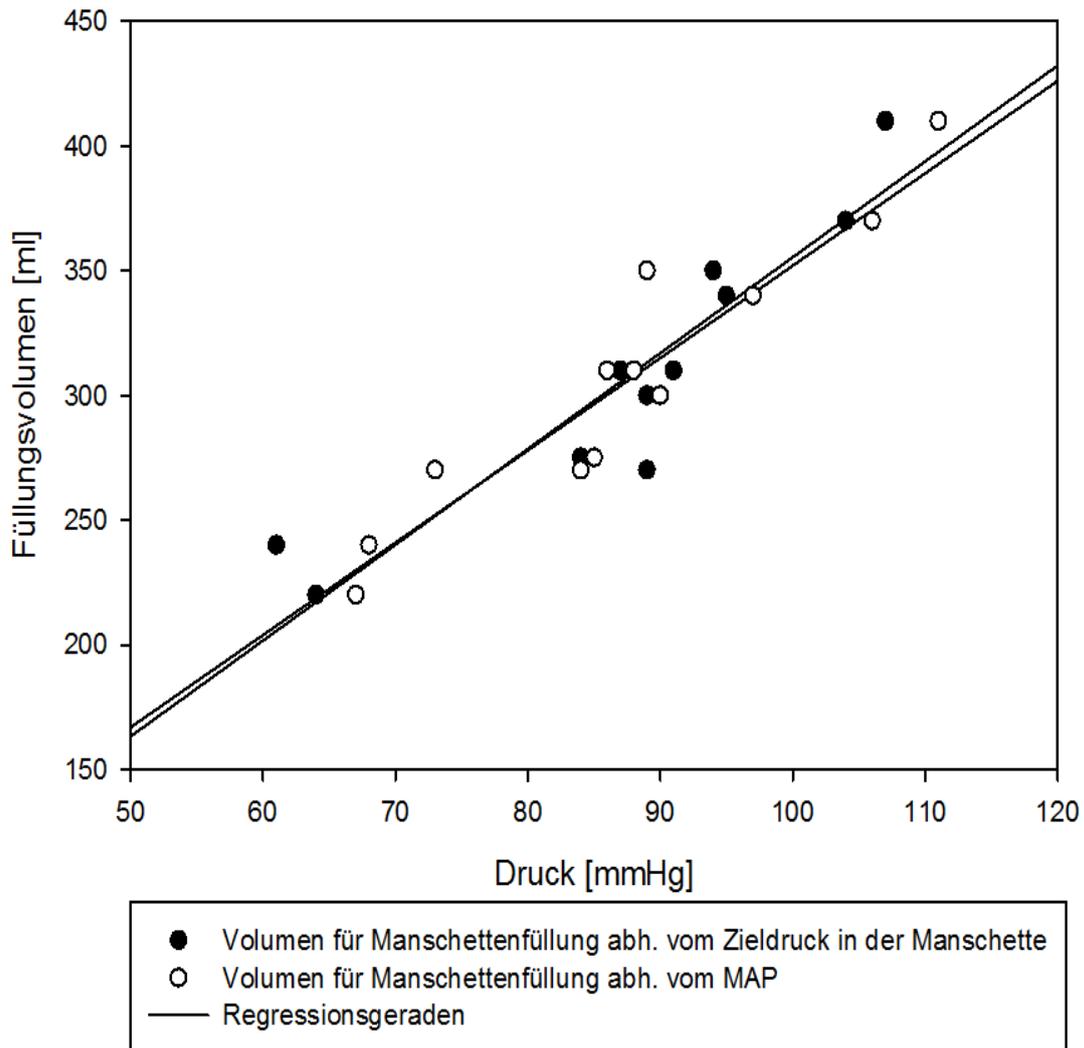


Abbildung 6: Steigerung des Füllungsvolumens in Abhängigkeit von der Höhe des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des Zieldrucks in der Manschette erhoben durch Vortests an freiwilligen Probanden

Die an gesunden Probanden durchgeführten Vortests zeigten des Weiteren, dass die Stärke der Oszillationen in der mit Flüssigkeit gefüllten Manschette bei gleichem Manschettendruck etwa der zwei- bis dreifachen Amplitude im Vergleich zur konventionellen Blutdruckmanschette entsprach (s. Abb. 7). Diese grundlegenden Prinzipien unserer Studie wurden bereits in unserer Veröffentlichung von 2009 dargestellt und erklärt.

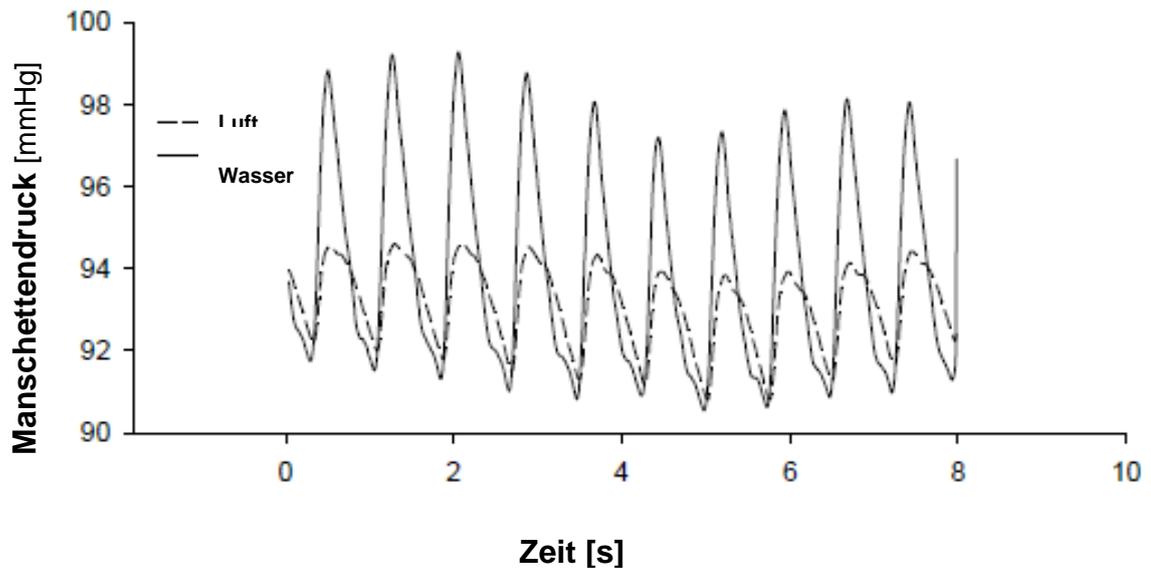


Abbildung 7: Vergleich der Signalstärke zwischen Luft und Wasser (modifiziert nach Kiefer et al., 2009)

## 3.2 Explorative Studie

### 3.2.1 Fallzahl

Die explorative Studie wurde an insgesamt zehn Patienten durchgeführt. Von der Auswertung mussten sechs Patienten ausgeschlossen werden. Hiervon vier wegen technischer Probleme mit der Datenaufzeichnungssoftware. Ein Patient verletzte die Einschlusskriterien und bei einem weiteren Patienten wurde die Operation abgebrochen, bevor eine ausreichende Menge an Daten erhoben werden konnte.

Somit gingen die Messungen an nur vier verbleibenden Patienten in die letztendliche Analyse der Ergebnisse ein.

Die demographischen und basalen Messdaten sowie die zum Zeitpunkt der Datenaufzeichnung gemessenen Vitalparameter der Studienpatienten zeigt Tabelle 2.

Parameter	MW +/- SD	Spannweite
Demographie		
Alter	49 +/- 13,6	30-72
Größe	174 +/- 4	168-178
Gewicht	88 +/- 10,3	77-105
Armumfang	33,5 +/- 2,5	31-38
Herzfrequenz [1/min]	59 +/- 10	49-70
invasiver arterieller Druck (syst) [mmHg]	101 +/- 43	81-118
invasiver arterieller Druck (diast) [mmHg]	62 +/- 7	54-72
invasiver arterieller Druck (med) [mmHg]	73 +/- 12	62-82
invasiver MAP zum Messmanöverzeitpunkt [mmHg]	74 +/- 8	65-83
Messdruck in der OA-Manschette [mmHg]	75 +/- 8	67-85
PPV	12 +/- 7	6 -21
NIPPV	18 +/- 12	10-36
Füllvolumen [ml]	360 +/- 17	340-378
PAWmax	18,2 +/- 3,3	15,4-21,9
PAWmin	5,4 +/- 0,4	5-6
AF [1/min]	8 +/- 2	5-10
Tidalvolumen [ml]	651 +/- 109	554-768
AMV [l/min]	5,5 +/- 3,0	3,4-7,3
O <sub>2</sub>	56 +/- 7	47-62
CO <sub>2</sub>	36 +/- 2	34-38

Tabelle 2: Demographie und Mittelwerte der Messdaten der Studienpatienten

### 3.2.2 Messwerte

Um vor Beginn der Durchführung der eingehenderen statistischen Analysen einen ersten Eindruck über das Verhalten der Messkurven des arteriell gemessenen Pulsdrucks (PP<sub>art</sub>, engl. Arterial Pulse Pressure) und des nicht-invasiv gemessenen Pulsdrucks (NIPP, engl. Non-invasive Pulse Pressure) zu bekommen, betrachteten wir zunächst die beiden Kurvenverläufe bei einzelnen Patienten vergleichend und hierbei orientiert am Atemwegsdruck (PAW, engl. Pressure of Airway), arteriellen Blutdruck und Manschetendruck (Kiefer et al., 2009).

Hier ließ sich, wie Abbildung 8 am Beispiel eines einzelnen Patienten über die Länge von 3 einzelnen Respirationszyklen zeigt, leicht visualisieren, dass der NIPP während allen Phasen eines Respirationszyklus eng mit dem PP korrelierte.

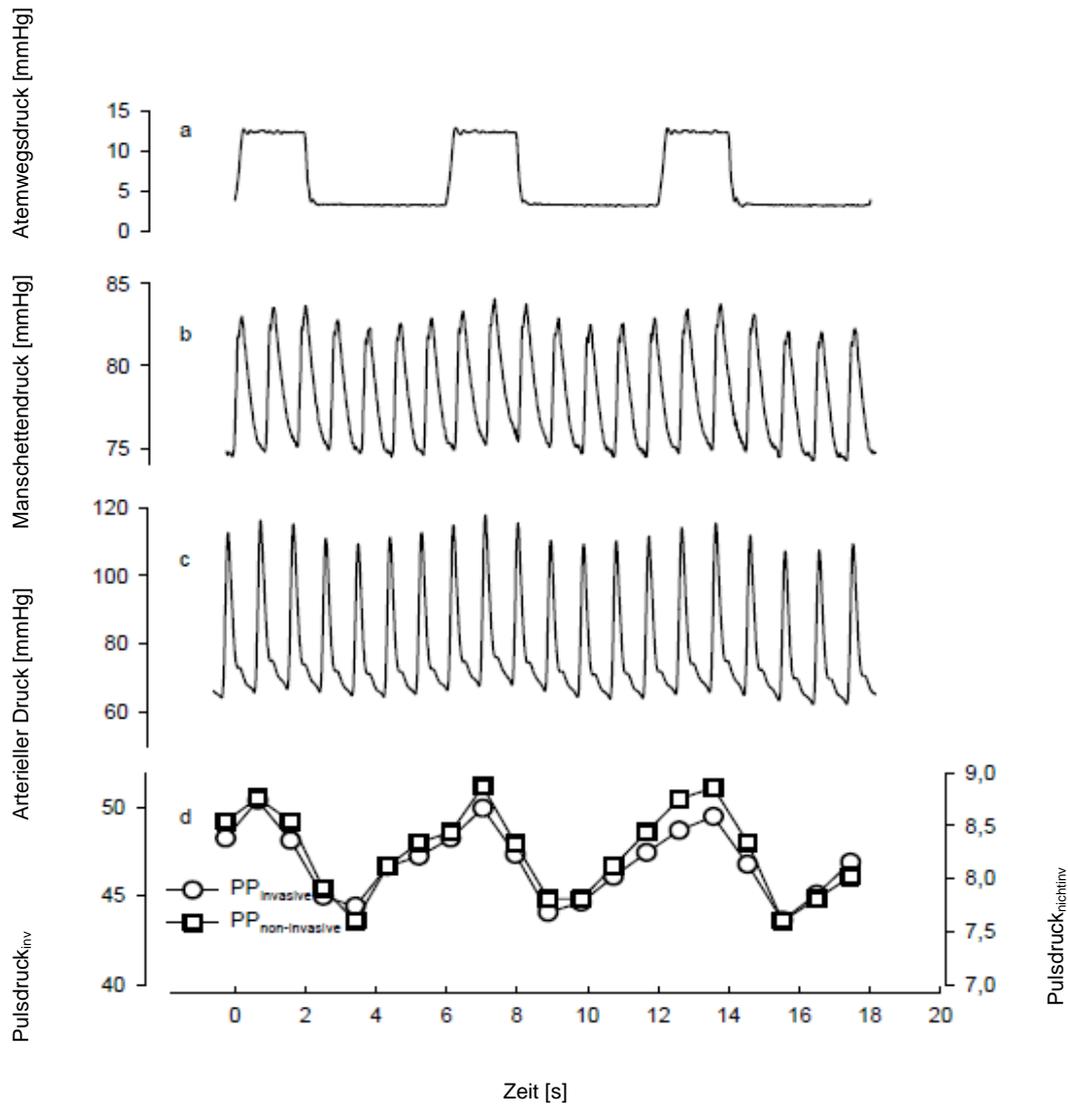


Abbildung 8: Vergleich von arteriell gemessenem Pulsdruck ( $PP_{invasive}$ ), nicht-invasiv gemessenem Pulsdruck ( $PP_{non-invasive}$ ), arteriellem Blutdruck, Manschettendruck und Atemwegsdruck am Beispiel eines einzelnen Patienten (modifiziert nach Kiefer et al., 2009)

Diese sichtbare Übereinstimmung galt es nun mittels mathematischer Mittel zu überprüfen, definieren und erklären. Die aus den arteriell und nicht-arteriell aufgezeichneten Druckkurven erhaltenen Daten wurden in eine Tabelle importiert (Excel 2000, Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) und die zeitgleichen absoluten Werte des nicht-invasiv gemessenen arteriellen Blutdrucks, der PPV sowie des EKG wurden gegen die Zeit aufgetragen.

Die Tabellen 3-6 im Anhang zeigen die Auflistung der einzelnen Messwerte jedes Patienten, also jeweils 10 PPV- und 10 NIPPV-Werte auf Grund der 10 in die Analyse eingehenden Respirationszyklen pro Messvorgang bei insgesamt 4 Messungen pro Patient, also eine Gesamtheit von 160 Beobachtungen.

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen und Analysen, die im folgenden Kapitel angeführt werden, wurden mithilfe des Programms Sigmaplot® (Sigmaplot 12®, Systat Software Inc., San José, CA, USA) für Datenanalyse erstellt.

#### 3.3.1 Regressionsanalyse

Führen wir nun die Regressionsanalyse mit den von uns gemessenen Werten für  $PPV_{art}$  und NIPPV durch und tragen die Werte auf der x- und y-Achse gegeneinander auf, erhalten wir eine Punktwolke, die sich im Bereich der unteren Werte eher dicht darstellt und sich bei höheren Werten dann breiter auffächert (Abb. 9). Für die Steigung der Regressionsgeraden ergibt sich hieraus nun mit einem Wert von 1,6088 für a und einem Wert von -1,0118 für b:

$$y = 1,6088 \times x - 1,0118$$

beziehungsweise

$$NIPPV = 1,6088 \times PPV - 1,0118$$

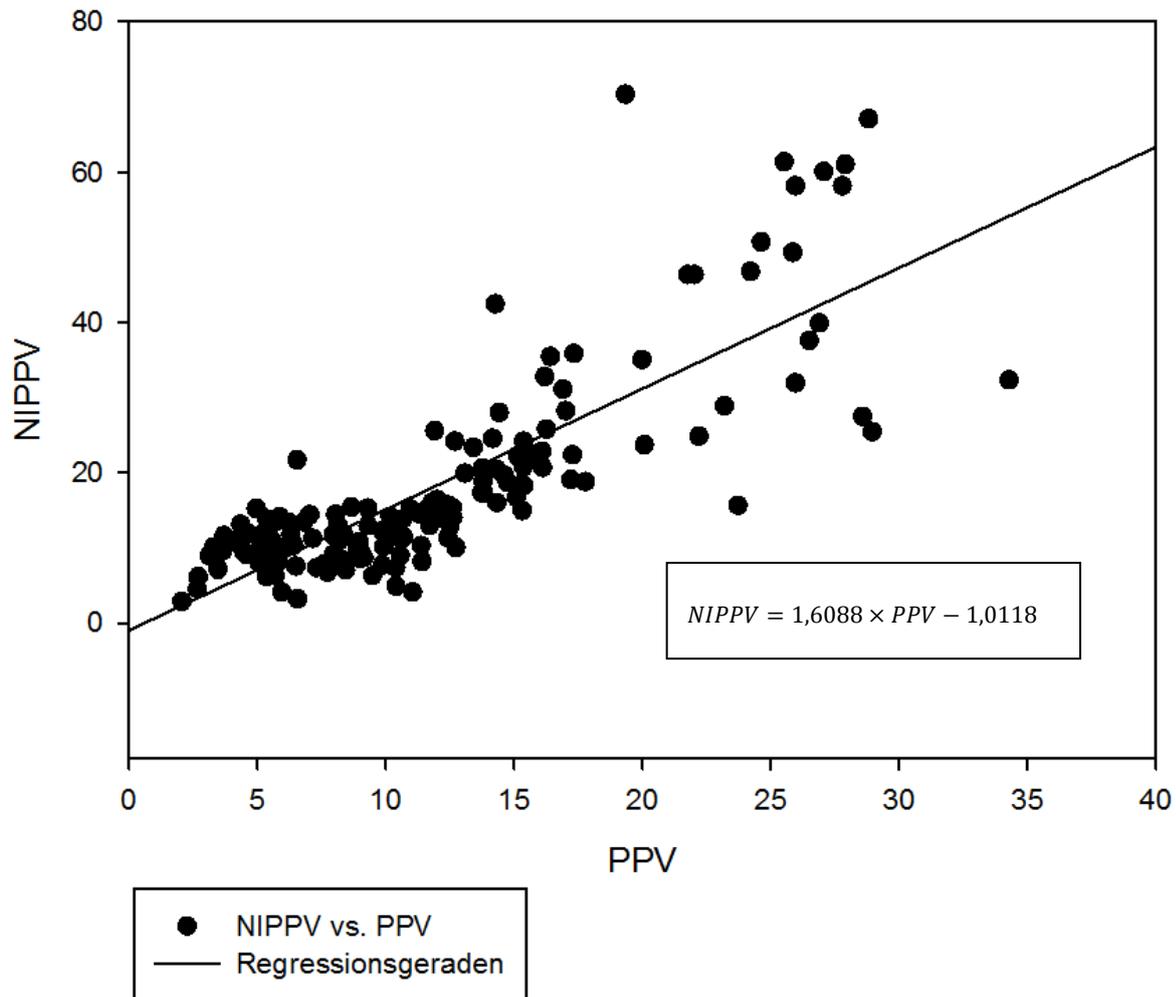


Abbildung 9: Regressionsanalyse aller Messwerte von PPV (arterielle Pulsdruckvariation) und NIPPV (nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation) für Patienten 1-4 bei jeweils 4 Messmanövern pro Patient

Bei 160 Datenpunkten und einem daraus resultierenden Mittelwert (MW) für die  $PPV_{art}$  von 11,8 ergibt sich für die Gesamtheit aller Datenpunkte eine Standardabweichung (SD, engl. Standard Deviation) der PPV von 5,7.

Der Mittelwert der NIPPV über die insgesamt 160 Beobachtungen beträgt 18,0 mit einer  $SD_{NIPPV}$  von 10,4. Die Gesamtkorrelation zwischen den beiden Methoden wurde mit einem Regressionskoeffizienten  $R = 0,8142$  bei einem vorliegenden  $p < 0,0001$  für die einzelnen Atemzyklen für gut befunden. Betrachtete man die durchschnittliche NIPPV über

je 10 aufeinander folgende Atemzyklen, stellte sich sogar eine noch stärkere lineare Korrelation dar ( $R = 0,9218$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die große Differenz zwischen den Mittelwerten beider Messmethoden zeigt, dass die jeweilige Ausgangsbasis relativ weit von der anderen entfernt liegt und somit eine deutliche Verzerrung (Bias) hinsichtlich der Messwerte von  $PPV_{art}$  und NIPPV besteht. Abbildung 10 visualisiert die Regressionsanalyse der Mittelwerte.

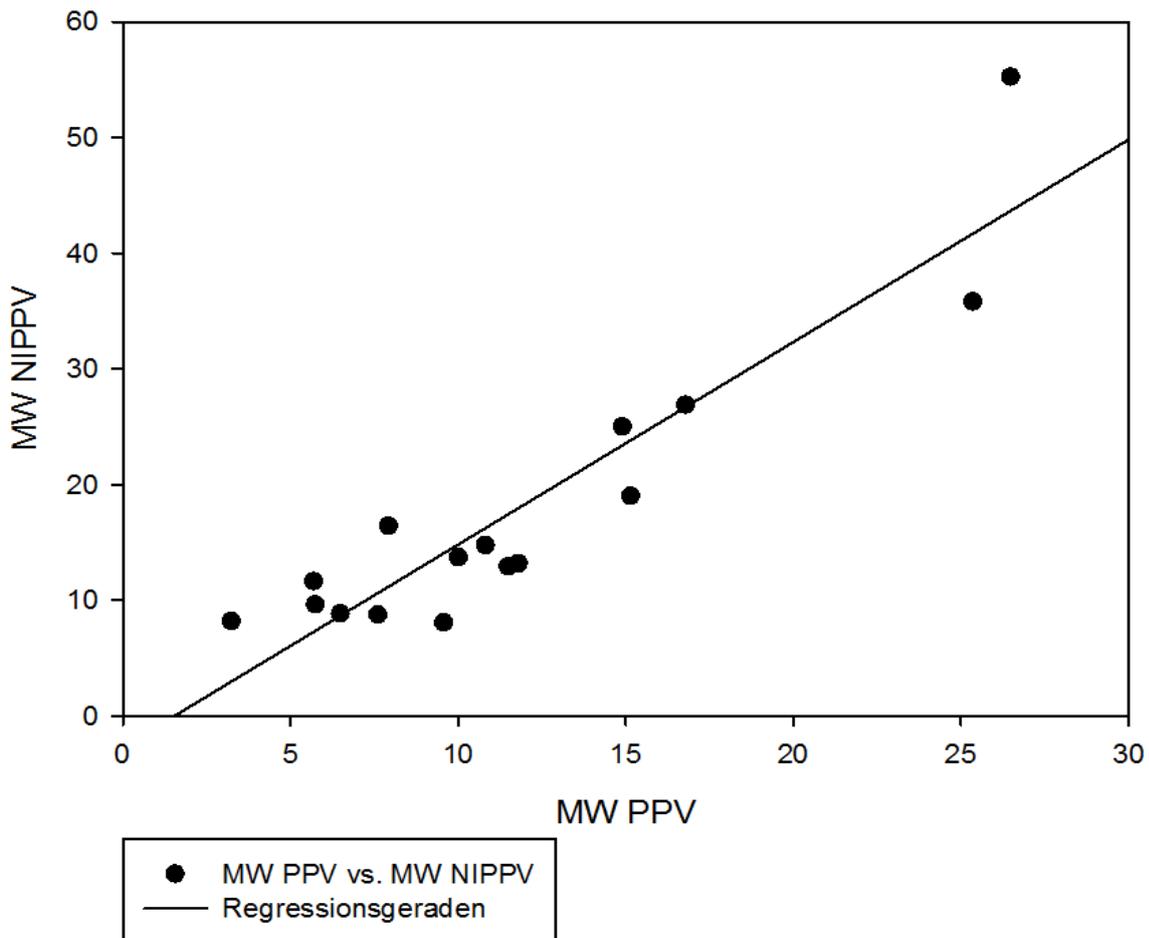


Abbildung 10: Regressionsanalyse der Mittelwerte der Messwerte über je 10 Respirationszyklen von PPV (arterielle Pulsdruckvariation) und NIPPV (nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation) für 4 Patienten bei 4 Messmanövern pro Patient

### 3.3.2 Bias

Setzen wir unsere Werte also in die Formel für den Bias ein, ergibt sich über

$$\text{Bias} = \text{NIPPV} - \text{PPV}$$

ein mittlerer Bias von 6,18 bei einer SD des Bias zwischen  $\text{PPV}_{\text{art}}$  und NIPPV von 6,99 und einem Limit of Agreement (LOA) von 13,99.

Innerhalb der über 10 Respirationszyklen gemittelten Werte besteht jeweils ein deutlicher Ausreißer sowohl für PPV (26,48) als auch NIPPV (55,25) und dadurch auch für den sich ergebenden Bias an diesem Messpunkt (28,77). Lässt man diesen von der Gesamtheit aller Messwerte abweichenden Punkt außer Acht, verändert sich der mittlere Bias auf nur noch 4,67 bei einer SD von 3,68 und einem LOA von 7,35.

### 3.3.3 Bland-Altman-Analyse

Verwenden wir nun den Goldstandard für den Vergleich zweier Messmethoden miteinander und erstellen ein Bland-Altman-Diagramm für alle 160 Datenpunkte (s. Abb. 11), zeigt sich, dass sich der Großteil der Messwerte bei einem Bias von 6,18 und einer Standardabweichung von 8,91 innerhalb der LOA, also zwischen -11,29 und 23,64 befindet.

Die 95 %-Konfidenzintervalle der LOA liegen bei einem Bias von 4,80 bis 7,56 im oberen Bereich bei 21,25 bis 26,03 und im unteren Bereich bei -13,68 bis -8,89.

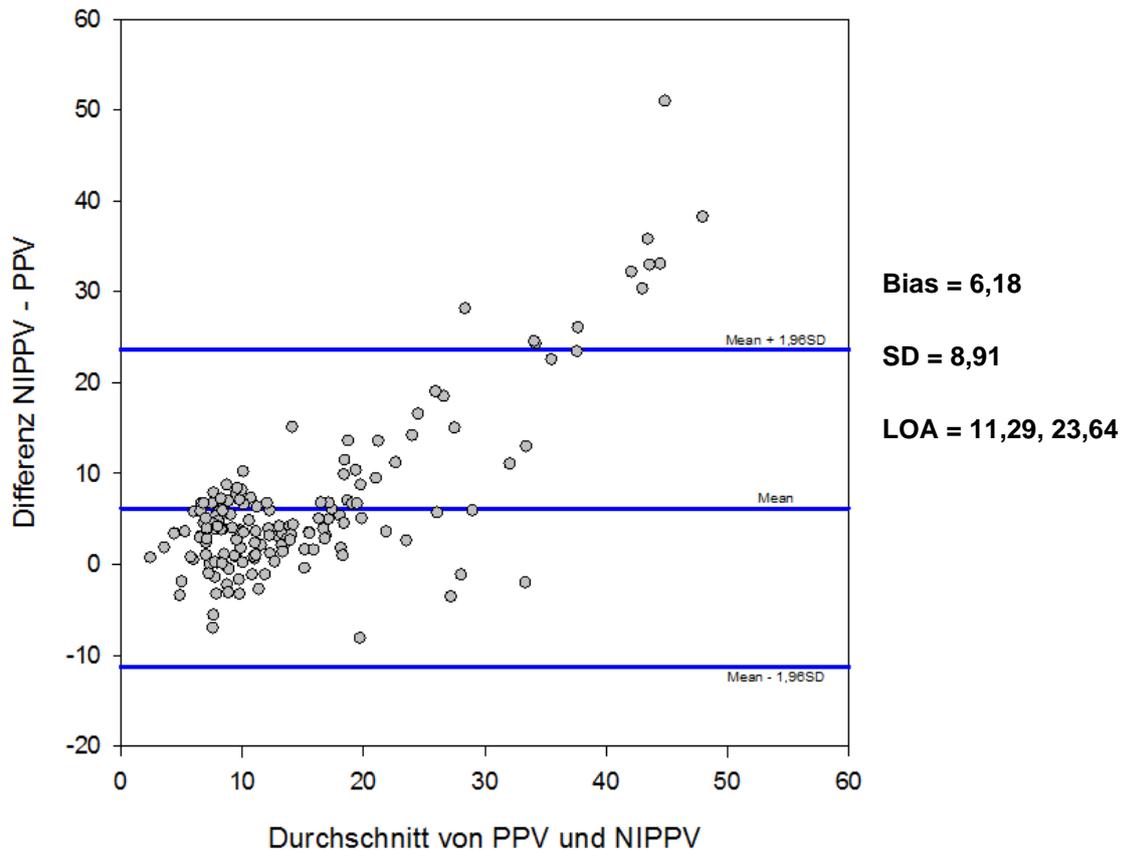


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm für alle Messmanöver des Vergleichs von arterieller Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessener Pulsdruckvariation (NIPPV) (160 Datenpunkte)

Umso stärker zeigt sich die Übereinstimmung in der Beziehung zwischen den beiden Messmethoden, wenn man die über 10 Respirationszyklen gemittelten Werte für PPV und NIPPV mittels eines Bland-Altman-Diagramms darstellt (Abb.12). Hier beträgt bei dem bereits bekannten Bias von 6,1789 mit einem 95 %-Konfidenzintervall für den Bias von 2,4282 bis 9,9296 die Standardabweichung lediglich noch 6,99 bei bestehenden LOA von -7,53 und 19,89. Die 95 %-Konfidenzintervalle liegen für das obere LOA bei 13,39 bis 26,38 und für das untere LOA bei -14,03 bis -10,35.

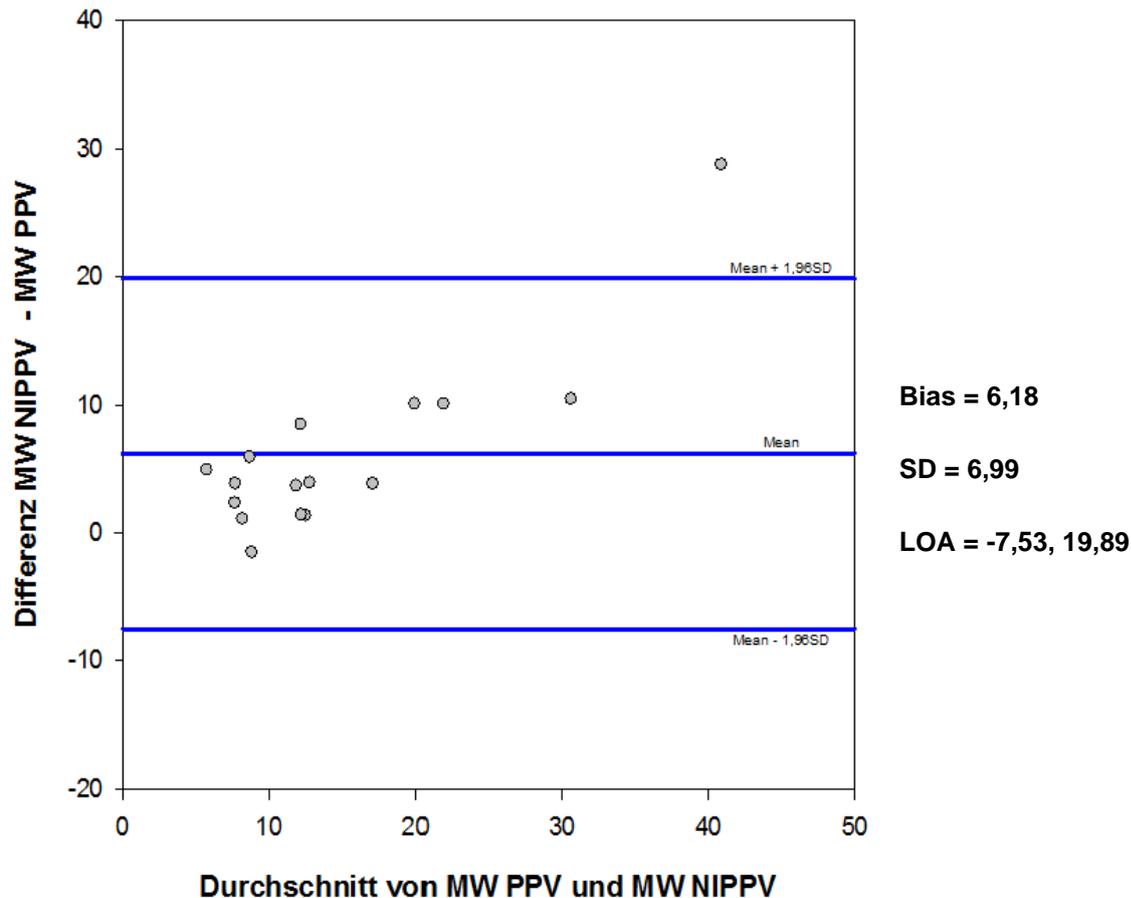


Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm für die Mittelwerte von PPV und NIPPV über je 10 Respirationszyklen (16 Datenpunkte)

### 3.4 Validierungsstudie

Für den Versuch die positive Prädiktivität der nicht-invasiv gemessenen PPV in weiteren Messungen intraoperativ an Patienten nach dem in 2.3.1 erklärten Messprotokoll zu validieren, konnten nicht ausreichend viele Patienten rekrutiert werden um anhand ihrer Messergebnisse sinnvolle statistische Berechnungen und Analysen durchzuführen. Dieses liegt vor allem in den Schwierigkeiten begründet, die sich durch die örtlichen Gegebenheiten und den generellen Ablauf einer Operation ergeben, so dass die Messungen und hiernach die benötigten Volumengaben nicht zu den vorgegebenen Zeitpunkten oder nicht dauerhaft erfolgen konnten und somit keine ausreichenden Datensätze für eine Auswertung vorhanden sind. Außerdem existierten weiterhin die technischen Probleme, vor allem hinsichtlich der verwendeten Datenaufzeichnungssoftware, aufgrund

welcher bereits in der explorativen Studie einige Patientendaten nicht für die Studie genutzt werden konnten.

Die Validierungsstudie wurde nicht fortgeführt, da die notwendigen Verbrauchsmaterialien für den Aufbau des vollständigen Messapparates von der Firma nicht mehr zur Verfügung gestellt wurden.

## 4. Diskussion

Zur Wahl des geeigneten Verfahrens für die frühzeitige Erkennung einer (latenten) Kreislaufinstabilität und zur und Überwachung der Flüssigkeitstherapie gibt es eine rege Diskussion. Die zugrundeliegende Ursache für eine kardiovaskuläre Instabilität kann sehr unterschiedlich sein, z.B. Hypovolämie, Sepsis, ischämische Herzinsuffizienz etc., weshalb die Anforderungen an ein solches Monitoring vielfältig sind. Auswahlkriterien für das Monitoring sind neben Genauigkeit und Präzision auch Kosten, Personalaufwand und Relevanz im Klinikalltag. Die hier diskutierten Verfahren zur Ermittlung von Volumenstatus bzw. Volumenreagibilität eines Patienten bedienen sich verschiedener Prinzipien um ein adäquates Monitoring zu ermöglichen.

Bei einigen Methoden werden vergleichende Messungen vor und nach einer Volumengabe genutzt bzw. Autotransfusion über eine Flüssigkeitsverschiebung z.B. durch passives Anheben der Beine (PLR, engl. Passive Leg Raising). Hierbei wird die  $SvO_2$  oder das HZV als Maß verwendet. Das zweite Prinzip besteht in der Ermittlung von Wahrscheinlichkeitsparametern, deren Schwankungen in Abhängigkeit des Volumenhaushaltes eines Patienten stehen, z.B. PPV, NIPPV, PVI (engl. Pleth Variability Index) und FTc. Die dritte Gruppe bilden nicht quantitative Verfahren. So ist z.B. bei einer TEE das „kissing papillary muscles“-Zeichen, also die echokardiographisch sichtbare Berührung der kardialen Papillarmuskeln, Ausdruck einer deutlichen Reduktion des systolischen Volumens.

Diese Fülle an Möglichkeiten ein hämodynamisches Monitoring durchzuführen spiegelt die weitreichende Diskussion hinsichtlich des optimalen Verfahrens wider, mit der auch wir uns während der Entwicklung und Überprüfung unserer eigenen Messmethode intensiv auseinandergesetzt haben.

## 4.1 Methodenkritik

### 4.1.1 Vortests

Flüssigkeit ist vor allem wegen ihrer Inkompressibilität im Gegensatz zu Luft, die als Gasgemisch in Dichte und Eigenschaften stark von den Umgebungsbedingungen bezüglich Temperatur, Luftdruck und Wasserdampfsättigung abhängt, ein geeigneteres Material zur präzisen Aufnahme der Pulsdruckkurve. Es eignet sich daher gut, um eine genaue Dokumentation der Pulsdruckvariation zu ermöglichen, damit eine optimale Vorhersage über die Volumenreagibilität eines Patienten getroffen werden kann.

In den Vortests konnte dieses bestätigt werden, so dass sie als gute Grundlage für die folgende explorative Studie dienen. Die geringe Anzahl der Vorprüfungen (zwei Rohrgrößen, vier individuelle Probanden) verringert nicht die Gültigkeit unserer Testergebnisse. Denn hierbei sollte lediglich kurz herausgestellt werden, dass Flüssigkeit auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften tatsächlich die Signalstärke der Druckkurven deutlich erhöht.

Des Weiteren fand in diesen Vortests eine Ermittlung des Vorfüllungsvolumens der Manschette für die weiteren Messungen im Rahmen der explorativen Studie statt, deren Herleitung bereits erklärt wurde (vgl. Abschnitt 3.1 und 3.2.2). Hierdurch wurden die nachfolgenden Messungen erleichtert, da nicht das gesamte Manschettenvolumen zum Messvorgang eingefüllt werden musste, sondern bereits eine Vorfüllung bestand.

Zudem wurden dadurch die Materialeigenschaften der Manschette charakterisiert, mit dem Resultat, dass somit eine Linearität über dem gesamten relevanten Druckbereich gegeben ist.

### 4.1.2 Explorative Studie

Es galt im Rahmen der explorativen Studie zunächst einen für Untersuchungen am Patienten geeigneten Messaufbau zu entwickeln und hierdurch die Bestimmung der nicht-invasiven Pulsdruckvariation innerhalb der Gegebenheiten in einem Operationssaal zu

ermöglichen. Das von uns konstruierte Messsystem, bestehend aus einem Druckabnehmer angeschlossen an die konventionelle Oberarmmanschette mit Befüllungsschlauch, an welchen über einen Drei-Wege-Hahn eine Blasenspritze und eine Infusionsflasche zwischengeschaltet waren, sollte zunächst die Manschette evakuieren und anschließend Wasser als signalverstärkendes Medium einfüllen. Hierfür war jeweils zunächst die Blasenspritze mit Flüssigkeit aus dem Infusionsbeutel zu füllen, anschließend die Flussrichtung des Drei-Wege-Hahns zu wechseln um schließlich diese beiden Einzelschritte zu wiederholen. Damit einhergehend stellte das gesamte Manöver einer Messung aufgrund der nicht vorhandenen Automatisierung einen erheblichen Koordinations- und Kraftaufwand für die Untersucher dar. Außerdem wurde deutlich, dass die Durchführung am Patienten in dieser Form innerhalb der beengten und mit vielen Einschränkungen versehenen Räumlichkeiten eines OP-Saals im klinischen Alltag so nicht ohne Weiteres umzusetzen wäre. Auch die Übertragung vom Druckabnehmer der Manschette zum Überwachungsmonitor und zum aufzeichnenden Computer konnte zum Teil aufgrund seiner Positionierung in der Nähe des OP-Gebietes und wegen Manipulationen an dieser Stelle durch die Operateure oder den die Narkose durchführenden und überwachenden Anästhesisten nicht immer korrekt gewährleistet werden. Dieses galt allerdings ebenfalls für den korrelierenden invasiven Druckabnehmer der PPV in der Arteria femoralis und stellt hierdurch keinen zusätzlichen Nachteil im Bezug auf die nicht-invasive Messung dar.

Durch die Analyse der im Rahmen der explorativen Studie erhobenen Messdaten, unabhängig davon, ob sie in die letztendliche Auswertung aufgrund ausreichenden Datenmaterials und zufriedenstellender Datenqualität mit einbezogen werden konnten, sowie die Auseinandersetzung mit den Erfahrungen und Problemen des von uns entwickelten Messapparates und des durchgeführten Messmanövers die Weiterentwicklung der Manschetten, ergaben sich zudem Ideen und Ansätze für eine zukünftige Verbesserung und Automatisierung dieser Methode ergaben (vgl. Kap. 4.3 Ausblick).

#### 4.1.3 Validierungsstudie

Vor allem die Messungen in der Phase zur Validierung der durch die explorative Studie erhaltenen Ergebnisse, die nun zusätzlich die hämodynamische Reaktion eines Patien-

ten in Volumenmangelsituationen und darauf folgender Volumengabe enthielten, wurden durch die dynamischen Abläufe innerhalb des Operationssaales im Zustand der Hypovolämie, bei denen eine Bolusgabe laut Protokoll indiziert gewesen wären, stark in der tatsächlichen praktischen Machbarkeit eingeschränkt. Hier lagen keine stabilen Verhältnisse vor, so dass eine valide Aussage hinsichtlich des Vorher-/Nachher-Zustandes nicht möglich war.

Die Probleme im Bezug auf Messort und Messsituation, die sich im Rahmen der explorativen Studie schon herausgestellt hatten, trafen für die Validierungsstudie erneut zu und führten in diesem Rahmen zu keinerlei auswertbaren Untersuchungsergebnissen.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Vortests**

Die Festlegung der Verwendung von einem flüssigen Füllmedium der Manschette anstatt Luft ergibt sich daraus, dass bei Zunahme des Volumens im umschlossenen Kompartiment gleichfalls der Druck zunimmt. Da beim Aufpumpen bzw. Füllen der Manschette ein Teil der hierfür aufgebrauchten Energie zur Kompression des Füllmediums benötigt wird, nimmt die messbare Energie ab. Luft als komprimierbares Medium in der Manschette dämpft aufgrund ihrer hohen Compliance den Druckanstieg stärker, wohingegen Flüssigkeit nicht komprimierbar ist und das Signal somit deutlicher erhalten bleibt als bei der Verwendung von Luft.

Aus den Vorabmessungen an starren Rohren und freiwilligen Probanden (s.o.) ging hervor, dass die Vorfüllung der Manschette mit einem definierten Flüssigkeitsvolumen ein schnelleres Auffüllen auf den Zieldruck ermöglicht und daher den gesamten Messablauf beschleunigt. Somit stellt die Manschettenvorfüllung eine Voraussetzung für ein adäquates Messprofil dar. Da sich in den Vortests an starren Rohren zeigte, dass näherungsweise lineare Druckkurven in einem Bereich von etwa 100 ml Füllvolumen bestehen, jedoch bei niedrigerem bzw. höherem Volumen ein stärkerer Anstieg des Drucks in Abhängigkeit vom Volumen resultiert, ergibt sich eine hinreichende Begründung für die Festlegung von 100 ml als Vorfüllvolumen.

#### 4.2.2 Explorative Studie

Als gänzlich neue Modifikation der bisher üblichen invasiven PPV-Messung stellte sich die Schwierigkeit bei der Durchführung einer nicht-invasiven Messung zunächst in der Auswahl eines geeigneten Mediums zur Manschettenfüllung. Flüssigkeit, in diesem Falle isotone Kochsalzlösung, war aufgrund einer zwei- bis dreimal höheren Oszillationsamplitude wesentlich besser geeignet als Luft, was in den Vortests bestätigt werden konnte.

Im Vergleich zum Signal der invasiv gemessenen arteriellen Druckkurve wies das NIPP-Signal eine stärkere Variation der Baseline synchron zum Druck innerhalb der Atemwege in Abhängigkeit von den Respirationsbewegungen auf, die mit der PPV nicht korrelierten.

Der Ablauf der Messvorgänge innerhalb des Operationssaals stellte sich schnell als sehr umständlich heraus, da für jedes der fünfminütigen Messmanöver zunächst Flüssigkeit aus der Infusion in die Spritze und anschließend weiter in die Manschette zu pumpen war. Dieses geschah zudem nicht in jedem Falle in einem ausreichend kurzen Zeitraum, vor allem da das Volumen der Blasenspritze maximal 100 ml umfasste, jedoch teilweise größere Flüssigkeitsmengen erforderlich waren zum Erreichen des angestrebten Zieldrucks in der Manschette.

Der hohe Prozentsatz, nämlich über 50 %, der von der Studie ausgeschlossenen Patienten begründet sich hauptsächlich darin, dass die Übertragung der am Patienten positionierten Druckabnehmer durch Manipulationen im Rahmen der Operation mit vielen Messartefakten versehen war oder im Abbruch der Messvorgänge resultierte.

Die Verwendbarkeit der manuell offline berechneten PPV ist der automatisierten PPV-Messung hinsichtlich der klinischen Aussagekraft gleich gestellt, was schon Perel 2008 nachweisen konnte. Dementsprechend erfolgte auch im Rahmen unserer Messungen die Mittelung der diskontinuierlich erhaltenen NIPPV-Kurven über einen zuvor definierten Zeitraum als Entsprechung zu den kontinuierlich gemessenen PPV-Kurven.

Die Art und Weise der Datenaufzeichnung beider Messpunkte (invasiv und nicht-invasiv) und anschließende Auswertung der Kurven zeigten trotz der geringen Fallzahl generell, dass die Korrelation der invasiven und nicht-invasiven PPV-Messung verifizierbar ist (vgl. Abb. 8-13). Daher konnte die Annahme getroffen werden, dass es generell möglich

sein würde durch Messung der NIPPV die Volumenreagibilität eines Patienten vorherzusagen und zu verifizieren.

Deshalb entschlossen wir uns zu einem Validierungsversuch dieser Studie um zu eruieren, ob auch die Volumenreagibilität durch die NIPPV genauso gut vorhersagbar ist wie es im Falle der PPV gemessen über einen arteriellen Katheter bereits in vergangenen Studien (Bonnazzi et al., 2002; Ivanov et al., 1997) gezeigt werden konnte. Hierdurch könnte die Relevanz der von uns geprüften Messmethode für die Erhebung klinischer Daten und davon abhängige Optimierung der perioperativen Volumentherapie bestätigt werden.

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Messergebnisse in den Abbildungen 9 und 10 stellt sich die Dichte im Anfangsbereich bis zu einer PPV/NIPPV von etwa 15 bis 20 % relativ stark und eng beieinander liegend dar, fächert jedoch mit steigender Höhe der PPV- und NIPPV-Werte im Verlauf des Graphen nach rechts und nach oben hin weiter um die Regressionsgeraden herum auf. Dieses Phänomen kommt bei einem Vergleich verschiedener Messmethoden in der Praxis recht häufig vor und verringert nicht die Aussagekraft hinsichtlich der Beziehung zwischen den beiden Messmethoden.

Der Grund ist, dass die Stärke der Korrelation auch unabhängig vom tatsächlichen Bias von Spannbreite und Verteilung der Messwerte abhängig ist. Je enger die Messwerte verteilt sind, umso mehr wird die Stärke der Korrelation vom zufälligen Fehler bestimmt. Dazu kommt, dass durch lineare Regression ohnehin ausschließlich lineare Zusammenhänge erfasst werden können (Bland und Altman, 2003).

Eine exakte Aussage darüber, ab welchem Wert genau die Variationen der Pulsdruckkurve im Rahmen der durch uns überprüften nicht-invasiven Methode (NIPPV) gleichzusetzen sind mit dem Volumenmangel eines Patienten, kann basierend auf unseren Messergebnissen bisher nicht getätigt werden. Hier zeigt sich also ein Ansatzpunkt für zukünftige ergänzende und weiter reichende Studien (vgl. Kapitel 4.3 Ausblick).

Ein Vergleich zwischen der Regressionsanalyse aller Werte und der Regressionsanalyse der Mittelwerte (s. Abb. 9 und 10) zeigt, dass die Mittelung der gemessenen Werte für  $PPV_{art}$  und NIPPV extrem wichtig ist und die Ergebnisse der Regressionsanalyse einen objektivierbaren besseren Zusammenhang aufweisen. So befinden sich hier im Ge-

gensatz zur Punktwolke aller insgesamt 160 Beobachtungspunkte nun alle Punkte innerhalb des Prädiktionsintervalls der Regressionskurve und der größte Teil zudem innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls. Der hauptsächliche Effekt durch die Mittelung der Messwerte besteht aber darin, dass sich der Regressionskoeffizient von  $R = 0,8142$  auf  $R = 0,9218$  verbessert.

Vor allem im Hinblick auf die in unserer Messung gesammelten Daten ist die von Bland und Altman eingeführte Methode, die heutzutage als Goldstandard zum Vergleich eines etablierten mit einem neu entwickelten Verfahren gilt, zielführend (Bland und Altman, 1986). Hierin zeigt sich, ob die neue Methode als gleichwertiger beziehungsweise generell möglicher Ersatz für die ältere, etablierte Methode gelten kann. Ein geringer Unterschied in den Messwerten würde besagen, dass beide Methoden prinzipiell möglich sind, da die verschiedenen erhaltenen Messergebnisse nicht zu Abweichungen in der Behandlung eines Patienten führen würden. Andernfalls kann die neue Methode nicht die alte Methode adäquat ersetzen (Bland und Altman, 1986).

Im Bland-Altman-Diagramm lässt sich optisch die Schwankungsbreite hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen beiden Messmethoden beurteilen. Die Größe und die Richtungstendenz der Abweichungen zeigen Größe und Vorzeichen des Medians. Die klinische Relevanz der Abweichungen geben die Limits of Agreement an.

In unserer explorativen Studie liegen, wie in Abbildungen 11 und 12 ersichtlich, die einzelnen Werte mit geringer Streudichte um die Größe des jeweiligen Bias. Es lässt sich graphisch eine Tendenz der Abweichungen in Richtung der höheren Werte erkennen.

Vor allem Abbildung 12, die den Graphen für die jeweils über 10 Respirationszyklen gemittelten Werte darstellt, zeigt, dass hier nur eine geringe Schwankungsbreite besteht. Dieser Graph kann entgegen der Darstellung des Bias für die Gesamtheit aller Messpunkte als der Relevantere angesehen werden, da in der letztlichen Auswertung und Interpretation die Volumengabe ohnehin abhängig von den über 10 Zyklen gemittelten Werten gemacht wird. Somit sind die gemittelten Werte maßgeblich für die klinische Überwachung und gegebenenfalls hiermit eingehende Volumentherapie. Nur noch ein Ausreißer hier befindet sich oberhalb des oberen 95 %-Konfidenzintervalls, so dass die klinische Vergleichbarkeit der beiden Messmethoden als gegeben angesehen werden kann.

### 4.3 Vergleich mit anderen Methoden

Verfahren, die zur Steuerung der Volumentherapie eingesetzt werden, haben grundsätzlich Eines gemeinsam: Sie dienen der Beantwortung der Frage, ob ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt von einer Volumengabe profitiert. Des Weiteren dient die Beurteilung des Volumenstatus auch der Differenzierung von Schockformen und ist deshalb auch ein Teil des hämodynamischen Monitorings, sowohl in der Notaufnahme als auch im OP und auf der Intensivstation (Bloos et al., 2007).

Mittlerweile konnte in einer Großzahl von Studien und Untersuchungsreihen herausgestellt werden, dass bei Operationen unabhängig vom Auftreten einer hypovolämischen Situation oder gar eines Schocks ein Benefit für die Patienten durch adäquate perioperative Volumentherapie erzielt werden kann. Ein eventuell zu erwartender Volumenverlust wird hierbei von vorneherein ausgeglichen und führt zu verbesserten Outcome hinsichtlich des Allgemeinzustands und der Dauer der Heilung, wie u.a. Kehlet und Wilmore (2008), Dalfino et al. (2011), Corcoran et al. (2012) beschrieben.

Zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ kann durch ein konsequentes Herzzeitvolumen-Monitoring anhand der beschriebenen Parameter und ihrer Schwankungen differenziert werden, somit ist es leichter möglich den individuellen Nutzen einer perioperativen Volumentherapie vorherzusagen. Im Gegensatz zu „Respondern“, also volumenreagiblen Patienten, lässt sich bei „Non-Respondern“ die Herzauswurfleistung nicht auf eine Volumengabe hin steigern (Michard und Teboul, 2002). Liegt einer Hypotonie oder einer Kreislaufinstabilität nicht eine Hypovolämie zu Grunde, sondern ein kardiales Versagen kann eine forcierte Flüssigkeitstherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der kardialen Situation (Absteigender Teil der Frank-Starling-Kurve, s. Abb. 1). Auch bei Patienten, deren kardiale Funktion nicht im absteigenden, sondern im horizontalen Teil der Frank-Starling-Kurve liegt, bedeutet die forcierte Gabe Flüssigkeit ohne Verbesserung der kardialen Leistung eine nicht indizierte medizinische Intervention, die aber zu vermehrten perioperativen Komplikationen führt (Lowell et al., 1990). Dies kann verhindert werden, wenn entweder nach einmaliger Volumengabe bereits eine Messung Kreislaufreaktion durchgeführt oder bereits vor der Gabe eine Abschätzung der Volumenreagibilität durchgeführt wird. So kann bei „Non-Respondern“ (vgl. Einfüh-

nung, Kap. 1) die ineffektive und möglicherweise schädliche Gabe von Flüssigkeit vermieden werden (Cannesson et al., 2005).

Hieraus ergibt sich zunächst einmal auch die Notwendigkeit diese Messungen bereits perioperativ, also mit Beginn einer Flüssigkeitstherapie und schon vor Beginn der Operation selbst anzufangen, um von Beginn an unmittelbar und adäquat auf die Ergebnisse reagieren zu können.

Eine klassische Methode zur Bestimmung der Volumenreagibilität besteht anhand des rechtsatrial mittels ZVK gemessenen ZVD. Hierüber erfolgt dann die Bestimmung der kardialen Vorlast, also dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV). Dieser Parameter zur Abschätzung des intravasalen Volumens, wird auch heute noch häufig eingesetzt, obwohl die Korrelation zwischen den beiden Größen sehr schlecht ist (Marik et al., 2008). Jedoch ist die Abschätzung der Volumenreagibilität anhand des ZVD immer noch sehr verbreitet, aufgrund der einfachen Verfügbarkeit und geringen Invasivität des Verfahrens (Boyd et al., 2011; Ytrebø, 2011). Dieses betont einmal mehr, dass eine definitive Notwendigkeit besteht ein valides, einfach verfügbares, wenig- bis nicht-invasives Verfahren zur Abschätzung der Volumenreagibilität zu etablieren.

Mithilfe des ZVKs lässt sich aber außerdem die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bestimmen, welche unter der Voraussetzung einer normalen Sauerstoffsättigung des Patienten und der Annahme, dass die Sauerstoffverwertung bei ihm normal von Statten geht, das Vorliegen eines ausreichend hohen Herzzeitvolumens bestätigen würde. Bei Bestehen eines arteriovenösen Shunts oder im Schockzustand und bei Sepsis, gilt diese Ableitung jedoch nicht. Gerade für die Patientengruppen, deren HZV man vorrangig bestimmen möchte, ist die Aussagekraft der über den ZVK gemessenen Werte also viel zu gering. Der ZVK ist also gänzlich ungeeignet zur Bestimmung der Volumenreagibilität eines Patienten (Giraud et al, 2011).

Der von den beiden Kardiologen William Ganz und Harold Jeremy Swan 1970 (Swan et al., 1970) entwickelte Pulmonalarterienkatheter (PAK) dient sowohl zur Messung der Drücke in der rechten Herzhälfte und in der Pulmonalarterie, als auch zur Erfassung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP, engl. Pulmonary Artery Occlusion Pressure; bzw. Wedge-Druck, PCWP), der unter physiologischen Bedingungen dem Druck im linken Vorhof entspricht. Dieses erlaubt durch vergleichende Vorher-Nachher-Mes-

sungen bei einer Flüssigkeitsgabe die Abschätzung des in unserer Studie vorrangig untersuchten Parameters der Volumenreagibilität.

Über den Pulmonalarterienkatheter kann der intravasale Widerstand bestimmt werden und die Entnahme von gemischt venösen Blutproben erfolgen, aus welcher zusätzlich die Berechnung von Gasaustauschparametern und eine weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit dieser möglich ist. Der PAOP ist ein Maß für den linksventrikulären Füllungsdruck, durch den sich letztlich die Größe des sich vor dem linken Ventrikel befindlichen Volumens i.e. das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV, Vorlast) abschätzen lässt. Infolge der Messung dieses Werts je vor und nach einem Volumenbolus lässt sich auch eine Aussage hinsichtlich der Volumenreagibilität eines Patienten treffen.

Im klinischen Alltag ist die Indikation zur Anlage eines PAK jedoch kritisch und vorrangig unter Betrachtung des individuell erzielbaren Benefits für einen Patienten zu stellen, da eine nicht unerhebliche Anzahl möglicher Risiken und Komplikationen vorhanden sind (Fretschner, 2004).

Bei der zentralvenösen Punktion, die für den Vorschub des PAK in die Pulmonalarterie erforderlich ist, besteht die Möglichkeit der Fehlpunktion, des Auftretens von Hämatomen nach Punktion, sowie von Aneurysmen, arteriovenösen Fisteln, Thrombophlebitiden oder Venenspasmen. Bereits beim Einschwenken des Katheters kann es zu Arrhythmien und Herzstillstand durch Kammerflimmern kommen. Das Risiko eines Lungeninfarkts ist gegeben, wenn der Katheter zu lange in der Wedge-Position verbleibt, weil der Ballon nicht entleert wurde oder der Katheter zu weit eingeschwenkt wurde. Auch Lungenarterienembolien und Lungenabszesse können vorkommen. Des Weiteren kann es durch zu starkes Aufblasen des Ballons zu Ballonrupturen oder Gefäßrupturen mit Hämoptoe und respiratorischer Insuffizienz, sowie Schock und Kreislaufstillstand aufgrund einer massiven Blutung kommen. Zudem besteht bereits nach einer Liegedauer des PAKs von wenigen Stunden die Gefahr einer Schädigung des Endokards mit konsekutiver Insuffizienz der Trikuspidalklappe. Vor allem bei zu weitem Vorschieben des Katheters ist außerdem die Möglichkeit einer Knotenbildung gegeben.

Hinzu kommt das erhebliche Risiko des Katheters als Infektionsquelle für sowohl lokale als auch systemische Infektionen sowie die Entwicklung einer generalisierten Sepsis. Im Speziellen zu benennen ist hierbei die Entstehung einer bakteriellen Sepsis mit Endo-

karditis aufgrund einer aufsteigenden Infektion am Katheter, vor allem bei zu langer Blockung des Katheters (Swan et al., 1970). Außerdem steigt die Infektionsrate bei einem über 72 Stunden liegenden Katheter so stark an, dass eine Entfernung oder gegebenenfalls ein Austausch gegen einen neuen Katheter erfolgen sollte. Die oben genannten Risiken im Rahmen der Venenpunktion und Katheteranlage bestehen dann erneut.

Die Thermodilution ist ein weiteres, heutzutage sehr häufig in der klinischen Praxis verwendetes Verfahren, bei welchem dem Patienten über einen Katheter eine definierte Menge kalter Flüssigkeit (z.B. NaCl 0,9 %) als Bolus in den rechten Vorhof injiziert wird und anschließend der Temperaturverlauf des Blutes mittels einer Thermosonde aufgezeichnet wird, wobei die in der Aorta gemessenen Temperaturveränderungen die Berechnung des HMV ermöglichen.

Dieses geschieht z.B. über den Swan-Ganz-Katheter (PAK), der perkutan über die Vena jugularis interna oder Vena subclavia in den rechten Herzvorhof vorgeschoben wird und weiter über die rechte Herzkammer im Stamm der Arteria pulmonalis platziert wird. Durch eine in den Katheter integrierte Heizspirale (Thermistor) kann er kontinuierliche Messungen der Temperatur vornehmen.

Der zeitliche Verlauf der am Thermistor registrierten Temperaturänderung hängt ab von der kardialen Pumpleistung und der damit einhergehenden Vermischung der injizierten kalten Flüssigkeit mit einer unterschiedlich großen Blutmenge. Hieraus kann schlussendlich das Herzminutenvolumen berechnet werden (s. Abb. 13).

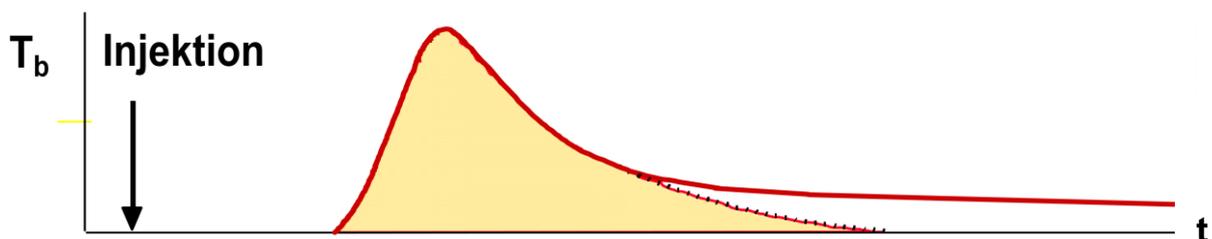


Abbildung 13: Pulskonturanalyse über Thermodilution, zeitlicher Verlauf der Temperaturänderung des Blutes ( $T_b$ ) nach Injektion des Indikators (modifiziert nach Pulsion Medical Systems AG, 2005)

Es erfolgen hierbei wie auch bei der invasiven PPV-Messung und bei der von uns eingeführten Methode der nicht-invasiv gemessenen PPV jeweils vergleichende Messungen vor und nach Gabe eines Volumenbolus um die Volumenreagibilität eines Patienten zu bestimmen.

Trotz der zu erwartenden hohen Präzision aufgrund der direkten invasiven Messung liegt die Fehlerrate bei den temperaturabhängigen Indikatorverdünnungsverfahren bei über 15 %, da strikte Anforderungen an das Messsystem zu stellen sind. So muss z.B. die Temperaturdifferenz zwischen Temperatur des Injektionsmittels und Temperatur des Blutes möglichst groß gewählt werden.

Auf einem ähnlichen Wege funktionierten auch in der Vergangenheit verwendete Farbstoffverdünnungsverfahren, daher sind auch die Risiken und möglichen Komplikationen vergleichbar mit denen des Thermodilutionsverfahrens. Da diese Verfahren aber sehr aufwändig und teuer, und zudem störungsanfällig sind, kommt eine Anwendung im klinischen Alltag heute praktisch nicht mehr vor.

Die klassischen druckbasierten Messverfahren rechts- oder linksatrialer Befüllungsdrücke und des Herzzeitvolumens, wie z.B. über ZVK oder PAK, die einen Aufschluss über den Volumenhaushalt eines Patienten geben können, sind als Mittel zur Abschätzung der Volumenreagibilität, wie bereits angeführt, im klinischen Alltag sehr eingeschränkt (Michard und Teboul, 2002). Auch die später folgenden Möglichkeiten der volumetrischen Messung über Thermodilution scheitern in der Praxis häufig an der Umsetzung und der Fülle der oben erwähnten zu erfüllenden Grundvoraussetzungen.

Bei sedierten und mechanisch beatmeten Patienten galt über lange Zeit die systolische arterielle Druckvariation (SPV, engl. Systolic Pressure Variation) als Korrelat für Variationen des Schlagvolumens i.e. der Volumenreagibilität. Auch dieser Parameter ist druckbasiert, lässt sich aber gut zur Quantifizierung der Hypovolämie eines Patienten heranziehen, da zwischen den Variationen des systolischen arteriellen Drucks (SAP, engl. Systolic Arterial Pressure) und den Variationen des Schlagvolumens und somit den Werten für das Herzzeitvolumen, durch dessen Erniedrigung eine Hypovolämie definiert und quantifiziert ist, eine direkte Proportionalität besteht (Tavernier et al., 1998; Perel et al., 1987).

Der Zusammenhang, der zwischen der Größe der SPV, also der Variationsbreite des SAP und dem Volumenstatus von schwer kranken Patienten besteht, wurde erstmalig von Rick und Burke (1978) beschrieben, die in einer Studie an 100 mechanisch beatmeten Patienten zeigen konnten, dass die Amplitude der SPV im hypovolämischen Zustand, im Gegensatz zum Status der Normo- oder Hypervolämie 10 mmHg übersteigt. Es steht somit fest, dass dieser Wert eine Aussage hinsichtlich des Flüssigkeitshaushalts eines Patienten treffen kann (Tavernier et al., 1998).

Beim mechanisch beatmeten Patienten lassen sich respirationsabhängige zyklische Veränderungen im Blutfluss der Vena cava, Pulmonalarterie und Aorta nachweisen (Morgan et al., 1966); während der Inspiration zeigt sich zunächst ein Abfall des Blutflusses in der Vena cava und direkt im Anschluss daran in Pulmonalarterie und Aorta. Der Abfall wird durch Kompression der Vena cava aufgrund des erhöhten Inspirationsdruckes während der mechanischen Beatmung ausgelöst (Amoore und Santamore, 1994; Vieillard-Baron et al., 2004), des Weiteren besteht gemäß des Frank-Starling-Mechanismus ein erniedrigtes SV in der Pulmonalarterie, da das rechtsventrikuläre Preload in der Inspiration abfällt (Michard, 2005). Bei spontan atmenden Patienten liegen diese Verhältnisse so nicht vor, was erklärt, weshalb die Messung der Volumenreagibilität mit einem dynamischen Verfahren wie unserem nur unter maschineller Beatmung zielführend ist.

Die SVV des linken Ventrikels kommt außerdem zustande durch das erhöhte Afterload des rechten Ventrikels, bedingt durch einen erhöhten inspiratorischen transpulmonalen Druck, also einer gesteigerten Differenz zwischen alveolarem und pleuralem Druck (Jardin et al., 1990), sowie eine ebenfalls hierdurch bedingt erhöhte linksventrikuläre Vorlast (LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, engl. Preload). Das Blut wird somit stärker aus den Kapillaren in die rechte Herzhälfte befördert (Brower et al., 1985). Das linksventrikuläre SV steigt also während der Inspiration durch das Zusammenspiel aus steigendem LV-Preload und sinkendem LV-Afterload (Abel et al., 1987; Fessler et al., 1988; Pinsky et al., 1985). Genau umgekehrt verhält es sich im rechten Ventrikel. Hier sinkt in der Inspiration der Preload während zur selben Zeit der Afterload ansteigt.

In der Kurve des Monitors stellt sich dieser Mechanismus mit etwa 2 Sekunden Verzögerung dar, weil das Blut diese Zeit für die pulmonale Passage benötigt (Vieillard-Baron

et al., 1999), so dass einige Herztöne bis zur sichtbar werdenden Kurvenveränderung vergehen und die Visualisierung dieser auf dem Monitor dann in die Expirationsperiode des Atemzyklus fällt. Dieses ist bei der zeitabhängigen Analyse der Ergebnisse zu beachten.

Anhand der Frank-Starling-Kurve (s. Abb. 14) lässt sich verdeutlichen, dass Veränderungen des Schlagvolumens stets abhängig von Veränderungen der Vorlast, also des linksventrikulären enddiastolischen Volumens sind (LVEDV). Dementsprechend steht fest, dass die Schlagvolumenvariation ein Ausdruck der Volumenreagibilität eines Menschen ist i.e. dass bei einer Volumengabe und somit einer Erhöhung des LVEDV auch das Schlagvolumen steigt. Im steileren Anteil der Frank-Starling-Kurve, z.B. bei einer erniedrigten Vorlast i.S. einer Hypovolämie, bedingt jedoch ein Anstieg des LVEDV eine größere SVV (bzw.  $\Delta SV$ ) als im flachen Teil der Frank-Starling-Kurve, in welchem derselbe Anstieg des LVEDV nur noch eine geringe SVV ausmacht. Mit anderen Worten heißt dies, dass bei bereits vorliegender höherer Vorlast (LVEDV) die Volumenreagibilität eines Individuums geringer ist.

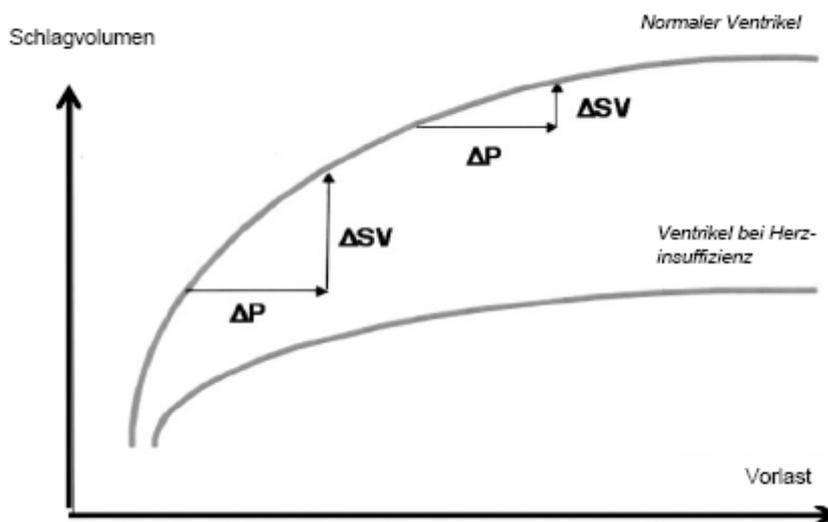


Abbildung 14: Veränderungen des Schlagvolumens (SV) in Abhängigkeit von Veränderungen der Vorlast (LVEDV) beim Gesunden und beim Herzinsuffizienten

In der jüngeren Vergangenheit gilt die PPV, die nicht vom intrathorakalen Druck abhängig ist als stärkstes Korrelat des SV und damit einhergehend des individuellen Volumenstatus, so dass mit ihrer Hilfe eine sehr präzise Vorhersage der Volumenreagibilität ge-

tätigt werden kann (Michard et al., 2000). Es wird jeweils die Differenz zwischen maximalem und minimalem Pulsdruck ( $PP_{\max} - PP_{\min}$ ) während eines mechanischen Atemzuges im Verhältnis zum Mittelwert aus diesen beiden Werten berechnet, um somit die prozentuale Pulsdruckvariation zu erhalten (Michard et al., 1999):

$$PPV [\%] = 100 \times \frac{PP_{\max} - PP_{\min}}{\left(\frac{PP_{\max} + PP_{\min}}{2}\right)}$$

Die Methoden, die darauf abzielen die PPV zu bestimmen sind bis zum heutigen Tage jedoch viel diskutiert und kritisiert worden, so dass weiterhin zahlreiche unterschiedliche Verfahren in der klinischen Überwachung von hypovolämischen Patienten gängig sind, die versuchen die Volumenreagibilität eines Patienten entweder durch Ermittlung dieses oder anderer Parameter zu erhalten.

Zur Korrelation der PPV mit dem Volumenhaushalt und der Volumenreagibilität eines Individuums wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an Messungen und Studien durchgeführt. Auch Cannesson (2005) befasste sich mehrfach mit diesem Thema. Er erarbeitete, dass die positiven und negativen Werte zur Vorhersage einer Steigerung des Herzindex (HI, engl. Cardiac Index, CI) um 15 %, einem also als relevant zu betrachtenden Wert, nach einer Kolloidgabe von 500 ml 94 % betragen, beziehungsweise 96 %, wenn die PPV über 13 % liegt. Auch in einer Großzahl anderer wissenschaftlicher Arbeiten konnte ein solch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Renner, 2009; Monnet et al., 2004; Pölönen et al., 2000). Michard und Mitarbeiter stellen beispielsweise heraus, die PPV sei "kein Indikator des Volumenstatus noch ein Marker des kardialen Preload, sondern ein Indikator für die Position auf der Frank-Starling-Kurve" (2007), also ein prädiktiver Wert für die individuelle Reagibilität eines Patienten nach Volumengabe in Abhängigkeit seiner Positionierung auf der Frank-Starling-Kurve.

Es steht also fest, dass die PPV ein hervorragend geeigneter Parameter ist um die Volumenreagibilität eines Patienten vorherzusagen, jedoch steht die Methode wegen der Notwendigkeit einer arteriellen und zentralvenösen Kanülierung mit all ihren Komplikationsrisiken (vgl. oben) seit Jahren in der Kritik (Dalen, 2001; Leibowitz und Beilin, 1997). Deswegen wurde diese Methode meist nur bei schwer kranken und Hochrisi-

kopatienten angewandt, bei welchen eine kontinuierliche und absolut präzise Überwachung des Volumenstatus unumgänglich war. Bei unerwartetem Eintreten einer Hypovolämie innerhalb anderer Patientengruppen war somit keine direkte Messung der PPV möglich, da diese Patienten im Vorhinein nicht mit einem Femoralis- oder Radialiskatheter ausgestattet waren (Cannesson et al., 2005). Außerdem geschah die exakte Überwachung auch innerhalb der Hochrisikogruppe wegen des aufwändigen und komplizierten Messapparates in fast allen Fällen erst postoperativ im Rahmen eines Aufenthaltes auf der Intensivstation, obgleich als gesichert gilt, dass bereits prä- und intraoperatives Flüssigkeitsmanagement entscheidend für das Outcome eines Patienten ist (Boldt et al., 2006; Shoemaker, 1996).

Einschränkend kommt für diese Methode hinzu, dass Spontanatmung und kardiale Arrhythmien eventuell zu einer fälschlichen Interpretation der Messwerte führen können (Keyl et al., 2001; Michard, 1999). Allerdings betreffen diese methodischen und interpretatorischen Einschränkungen auch unsere Studie und die Evaluierung unserer nicht-invasiven Messmethode, sowie auch die bisher erfolgten Untersuchungen hinsichtlich der pulsoxymetrischen Bestimmung der Volumenreagibilität, so dass sich der Einsatz dieser Verfahren hauptsächlich auf den Operationssaal fokussiert. Heutzutage ermöglichen verschiedene weitere, durchweg indirekte Methoden in der klinischen Praxis die Messung beziehungsweise Berechnung der Volumenreagibilität über das HZV.

Echokardiographische Verfahren, Herzkatheteruntersuchungen, Herz-CT und –MRT und Myokardszintigraphie schätzen das SV ab, welches multipliziert mit der Herzfrequenz (HF) das Herzminutenvolumen (HMV) ergibt:

$$HMV = HF \times SV$$

Die echokardiographische Berechnung des Schlagvolumens erfolgt meist über eine Abschätzung von Ventrikelvolumen und Ejektionsfraktion, was jedoch eine recht ungenaue Methode darstellt und daher lediglich die grobe Abschätzung des HMV ermöglicht.

Es ist auch möglich echokardiographisch den Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT, engl. Left Ventricular Output Track) im zweidimensionalen Bild zu messen und damit eine Fläche zu berechnen, die dann mit dem über die Pulswellen-

dopplerkurve bestimmten Velocity Time Integral (engl. VTI, Geschwindigkeits-Zeit-Integral) multipliziert wird und so den Wert für das HMV ergibt:

$$HMV = \pi \times LVOT \times \frac{2}{4} VTI$$

Alle echokardiographischen Methoden bergen jedoch bei zudem ungenauer Abschätzung des HMV den Nachteil eines großen apparativen Aufwands und die Notwendigkeit einer hinreichenden Expertise des Untersuchers. Daher kommt die Echokardiographie im Alltag nicht in der akuten oder gar notfallmäßigen Bestimmung des HMV und der Volumenreagibilität zum Einsatz, sondern ist meist beschränkt auf allgemeine diagnostische Untersuchungen und Stuserhebungen von Patienten.

Um anhand des HMV letztlich die Volumenreagibilität eines Patienten bestimmen zu können, sind wie auch zum Teil bei den bisher beschriebenen Messverfahren vergleichende Messungen vor und nach einer Volumengabe von Nöten. Hier besteht beispielsweise die Möglichkeit über passives Anheben der Beine (PLR) z.B. mithilfe eines „Head-Tilt“-Manövers, bei welchem der Patient zügig aus einer halbsitzenden Position in eine liegende Position mit angehobenen Beinen gebracht wird (vgl. Abb. 15), eine Volumenverschiebung in die zentralen Blutgefäße zu imitieren und hierüber die Kreislaufreaktion eines Individuums auf eine mögliche Volumengabe zu überprüfen. Dieses wird unter anderem bei Messungen mithilfe von Echokardiographie oder auch bei der Thermodilutionsmethode eingesetzt, um die Volumenreagibilität eines Patienten beschreiben zu können.



Abbildung 15: Head Tilt Manöver, Passive Leg Raising (PLR)

Im letzten Jahrzehnt wurde auf Grundlage der bekannten Unzulänglichkeiten und bestehenden Problematik der bisherigen Möglichkeiten zur Ermittlung der Volumenreagibilität zusehends eine große Anzahl an Systemen entwickelt, die weniger invasiv sind und vornehmlich auf einer Analyse der Pulskontur basieren. Hierbei wird nach invasiver Ableitung der arteriellen Blutdruckkurve das Schlagvolumen und darüber schlussendlich das Herzzeitvolumen berechnet und anhand Vorher-/Nachher-Vergleich die Volumenreagibilität eines Patienten bestimmt.

Allen voran ist hier das PiCCO<sup>®</sup> (engl. Pulscontour Continuous Cardiac Output, Pulskontur-Herzzeitvolumen)-System (Firma Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) zu nennen. Dieses basiert auf einer Pulskonturanalyse im Sinne einer „beat-to-beat“-Berechnung des HZV (Berechnung des HZV von einem zum nächsten Herzschlag), da dieses hier jeweils proportional zur Area under the curve (engl. AUC, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) unter Multiplikation mit einem Kalibrierungsfaktor ist. Die Formel hierzu lautet:

$$HZV \approx AUC \times Kal$$

Dabei erfolgt die Bestimmung des Kalibrierungsfaktors intermittierend mittels Thermodilution, z.B. einmal pro Schicht auf der Intensivstation (ITS, engl. Intensive Care Unit, ICU) oder einmalig zu Beginn einer Operation. Im Gegensatz zum PAK liegt bei der Thermodilution der arterielle Katheter in der Arteria femoralis oder der Arteria radialis. Daher erfolgt die Messung hier nicht pulmonalarteriell und kontinuierlich, sondern transpulmonal und diskontinuierlich. Zum Anderen erfolgt zusätzlich die kontinuierliche Ableitung der arteriellen Blutdruckkurve ebenfalls direkt aus dem katheterisierten Gefäß, das Verfahren ist also weniger invasiv verglichen mit dem PAK (Seiler, 2003; Zowislo, 2003). Die möglichen Risiken und Komplikationen sind daher weniger umfangreich und gravierend, jedoch besteht weiterhin die Gefahr z.B. von Blutungen, Thrombosen, Infektionen und der Entwicklung von Aneurysmen sowie arteriovenösen Fisteln.

In neuerer Zeit werden des Weiteren Versuche unternommen, die Kalibrierung durch ein thermodilutorisches Verfahren gänzlich zu ersetzen und den Kalibrierungsfaktor anhand einer Datenbank über Alter, Gewicht, Geschlecht etc. eines Patienten zu ermitteln, so dass das Verfahren der Pulskonturanalyse noch einfacher durchführbar und leichter verfügbar wäre.

Zur Berechnung des HZV und hierüber Bestimmung der Volumenreagibilität braucht man bei dieser Methode zusätzlich aber auch noch einen ZVK um das für die Thermodilution benötigte kalte Wasser möglichst herznah zu injizieren. Würde dieses über einen peripheren Zugang erfolgen, hätte bereits bis zum Erreichen des Herzens eine deutliche Erwärmung eingesetzt, so dass die Aufzeichnung der in der Aorta gemessenen Temperaturveränderung verfälscht würde. Da im klinischen Operationsalltag aber der ZVK ohnehin deutlich häufiger zum Einsatz kommt als alle weiteren bisher vorhandenen und in der klinischen Praxis akzeptierten bzw. etablierten Messmethoden des HZV bzw. der Volumenreagibilität, ist dieses beim Großteil der in Frage kommenden Fälle nicht als weiteres invasives Verfahren, sondern als ohnehin im Rahmen des operativen Patientenmonitorings recht regelmäßig eingesetzte Methode einzustufen.

Die Vorlast wird bei dem Verfahren mittels PiCCO<sup>®</sup>-Katheter über das globale enddiastolische Volumen (GEDV) oder das intrathorakales Blutvolumen (ITBV) bestimmt.

Dass zwischen dem GEDV als Korrelat des LVEDV und somit der Vorlast und der Volumenreagibilität ein direkter Zusammenhang besteht, konnte in der Vergangenheit bereits in einigen wissenschaftlichen Studien bestätigt werden und gilt somit als gesichert (Michard, 2005; Reuter et al., 2002).

Um ein sich möglicherweise entwickelndes Lungenödem abzuschätzen kann das extravasale Lungenwasser (EVLW) ebenfalls mit diesem Verfahren gemessen werden. Auch die Kontraktilität des Herzmuskels kann beurteilt werden. Sie gilt gemeinsam mit Vor- und Nachlast gemäß des Frank-Starling-Mechanismus als Determinante des HZV, so dass über vergleichende Messungen vor und nach einer Fluidgabe auch die Volumenreagibilität beurteilt werden kann.

Wichtiger für den Vergleich mit der von uns durchgeführten Studie ist jedoch, dass über die PiCCO<sup>®</sup>-Methode eine kontinuierliche Pulskonturanalyse durchgeführt werden kann, durch welche die Errechnung von Pulskontur-Herzeitvolumen (PCHZV, engl. Pulse Contour Cardiac Output: PCCO i.e. das durch Pulskonturanalyse bestimmte HZV), arterieller Blutdruck ( $RR_{art}$ ), Herzfrequenz, SV, SVV und SVR (engl. Systemic Vascular Resistance, Systemischer Gefäßwiderstand) und dPmx (Index der linksventrikulären Kontraktilität) erfolgt. Individuell können unter Kenntnis und Eingabe von Patientengröße und Gewicht in den PiCCO<sup>®</sup>-Rechner außerdem der PCHI (engl. Pulse Contour Heart Index,

durch Pulskonturanalyse ermittelter Herzindex), der SVI (Schlagvolumenindex) und der SVRI (engl. Stroke Volume Resistance Index) bestimmt werden.

Ein zentraler Punkt ist hier, dass für die Durchführung einer Pulskonturanalyse mittels PiCCO® die physiologische Windkesselfunktion der Aorta für die Berechnungen berücksichtigt wird. Dafür muss die individuelle Aortencompliance durch das transpulmonal gemessene HZV und den arteriellen Blutdruck basierend auf Größe, Gewicht, Geschlecht und möglicherweise vorbestehender Arteriosklerose eines Patienten bestimmt werden.

Eine weitere Grundvoraussetzung für dieses Verfahren besteht in einer guten Qualität der abgeleiteten Druckkurve, welche u.a. in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften des Druckmesssystems steht. Die Eigenfrequenz des Systems muss über 12 Hz liegen bei einem Dämpfungskoeffizienten zwischen 0,3 und 0,5. Weitere basale Anforderungen bestehen hinsichtlich des Punktionsortes, der individuellen Anatomie des Gefäßsystems, des Schlagvolumens und der Herzmechanik, die z.B. durch mögliche Herzklappenfehler eingeschränkt ist.

Das Schlagvolumen ist im Rahmen der PiCCO®-Pulskonturanalyse proportional zur Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve (AUC) (s. Abb.16).

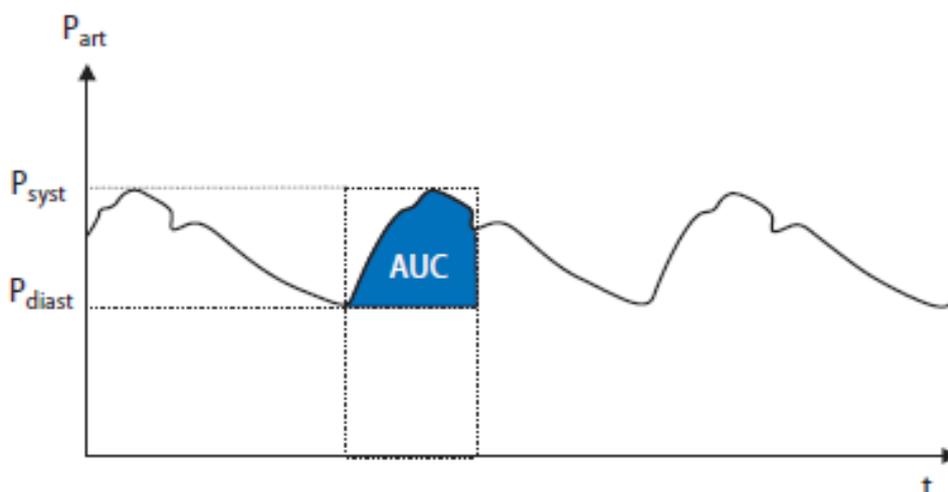


Abbildung 16: Pulswellenkonturanalyse mithilfe der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve (AUC), Quelle: Hoeft et al., 2008

Es kann gezeigt werden, dass ein Flächenanteil unter der Aortendruckkurve während der Auswurfphase proportional zum jeweils ausgeworfenen Schlagvolumen ist (Seiler, 2003). Es wird hierbei derjenige Teil der Kurve betrachtet, der der Zeitspanne der Öffnung der Aortenklappe entspricht. Da bei der Pulswellenkonturanalyse die Ermittlung des SV jeweils pro Schlag erfolgt, kann über die Variation des SV (SVV) zwischen zwei oder mehr Schlägen die Bestimmung der Volumenreagibilität eines Patienten erfolgen.

Eine mittels PiCCO<sup>®</sup> gemessene Schlagvolumenvariation über 12 Prozent beim kontrolliert beatmeten Patienten, dessen Herz im Sinusrhythmus schlägt, lässt auf einen Volumenmangel schließen (Giraud et al, 2011; Pinsky, 2007).

Die Tatsache, dass unsere explorative Studie im Gegensatz zum Gros anderer Studien und Testreihen nicht in der intensivmedizinischen Betreuung, sondern direkt prä-, intra- und postoperativ durchgeführt wurde, trägt verschiedenen Grundvoraussetzungen Rechnung (s. Tab. 9).

Die wichtigste Voraussetzung für eine valide Messung der PPV ist die kontrollierte maschinelle Beatmung ohne Spontanatmungsanteile mit Tidalvolumina, die größer als 6-8 ml/kg sind.

Julian Bayerlein stellte zum Beispiel in seiner Dissertationsarbeit (2008) heraus, dass sich bei Tidalvolumina von 5, 10 und 15 ml/kg signifikante Änderungen der SVV- und PPV-Werte im Zustand der Hypovolämie sowie bei Normovolämie messen lassen. Bei größeren vorgegebenen Tidalvolumina nahmen SVV und PPV größere Werte und bei kleineren Tidalvolumina kleinere Werte an. Eine signifikante Korrelation zwischen Tidalvolumen und den SVV- bzw. PPV-Werten war sowohl vor als auch nach einer Volumengabe zu beobachten. Allerdings wurde die Korrelation nach Volumengabe noch deutlicher, was sich auch an einer Zunahme der Korrelationskoeffizienten R von 0,60 auf 0,65 demonstrieren ließ.

Aktuell tendieren die Intensivmediziner in Europa zu einer Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Spontanatmung des Patienten, wann immer diese Möglichkeit vorliegt (Huber und Rockmann, 2008). In diesem Falle fehlt die kontrollierte maschinelle Beatmung als Grundprinzip einer validen PPV-Messung.

Insbesondere auch die Intensivmedizinische Abteilung der Universität Bonn wird nach diesem Prinzip geführt (Wrigge et al., 2005). Falls keine Spontanatmung vorliegt, liegt das angestrebte Tidalvolumen möglichst bei 6 ml/kg. Dieses entspricht weitreichenden Untersuchungen des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS, engl., Akutes Atemnot-Syndrom des Erwachsenen) -Netzwerks, dass durch ein niedrigeres Tidalvolumen im Vergleich zur traditionellen Beatmung mit einem Tidalvolumen von 8-10 ml/kg eine deutliche Reduktion der Patientenmortalität und der Anzahl der Beatmungstage erzielt werden konnte (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 2000).

Bei erhaltener Spontanatmung, welche bei Patienten auf Intensivstationen im Normalfall angestrebt wird, fehlt aber nicht nur die Regelmäßigkeit der Druckschwankungen, sondern auch die ausreichende Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse, um eine valide Messung der PPV zu ermöglichen. Im Rahmen größerer Eingriffe im Operationssaal besteht hingegen immer eine kontrollierte maschinelle Beatmung.

Weitere Voraussetzung hierfür ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus (Michard, 2000). Auf der Intensivstation (ITS, engl. Intensive Care Unit, ICU) ist dieses aufgrund der oft vorliegenden kardialen Instabilität der Patienten häufiger als im OP nicht gegeben. Des Weiteren liegt auf der Intensivstation häufig ein pathologischer intraarterieller Druck, eine gestörte rechtsventrikuläre Funktion oder ein erhöhter intraabdomineller Druck vor. In der Summe dieser Einschränkungen ist die Anwendbarkeit der PPV auf einer typischen Intensivstation sehr eingeschränkt.

Voraussetzung	OP	ICU
Kontrollierte maschinelle Beatmung	pos	neg
Tidalvolumen > 8l/min	pos	neg
Sinusrhythmus	pos	(pos)
normaler intraarterieller Druck	pos	pos/neg
normale rechtsventrikuläre Funktion	pos	pos/neg
normaler intraabdomineller Druck	pos	pos/neg

Tabelle 7: Voraussetzungen für eine valide Messung der PPV, Vergleich zwischen Bedingungen im OP und auf der Intensivstation (ICU)

Wir sind daher der Ansicht, dass unser Verfahren zur Berechnung der Volumenreagibilität anhand der NIPPV seine vorrangige Anwendung im Operationssaal finden wird, da auf der Intensivstation zu viele Grundvoraussetzungen nicht erfüllt sind. Intra- bzw. perioperativ bieten sich dynamische, druckbasierte Parameter als Messgrößen an wie eben PPV, NIPPV oder der plethysmographische Variabilitätsindex (PVI), auf der Intensivstation sind eher statische, volumetrische Parameter maßgeblich.

Zudem ist die unblutige Blutdruckmessung und davon abhängige NIPPV-Bestimmung auch im Zustand des hypovolämischen Schocks durchführbar (Natalani et al., 2006a; Michard et al., 2007), so dass es in allen möglichen Phasen eines operativen Eingriffs einen stabilen Messparameter darstellt.

Auf internationaler Ebene überprüfen weitere Arbeitsgruppen in der letzten Zeit verschiedene nicht-invasive Methoden zur Messung von Veränderungen des Volumenhaushalts. Die pulsoxymetrische photoelektrische Plethysmographie ist hierbei ein genutztes Verfahren, das zudem einfach und kostengünstig durchführbar ist. Zwar unterscheidet sich die photoplethysmographische von der arteriellen Kurvenform insofern, als dass sie vorrangig Veränderungen des Volumens und nicht des Druckes anzeigt, jedoch besteht eine hohe Korrelation zur PPV, auch im Zusammenhang mit der Volumenreagibilität (Cannesson et al., 2005; Natalini et al., 2006).

Cannesson und Mitarbeiter testeten im Jahre 2008 (2008a, 2008b) die respiratorischen Variationen in der pulsoxymetrischen plethysmographischen Wellenamplitude zur Vorhersage der Volumenreagibilität im OP mittels des PVI (engl. Pleth Variability Index).

Zwischen der PPV und den respirationsbedingten Schwankungen der über pulsoxymetrische Plethysmographie ermittelten Wellenamplitude (POP, engl. Pulse Oximetry Plethysmographic) konnte in verschiedenen Untersuchungen durch statistische Analysen ein linearer Zusammenhang dargestellt und ein Vergleich beider Parameter durchgeführt werden (Cannesson et al., 2005; Abb. 17).

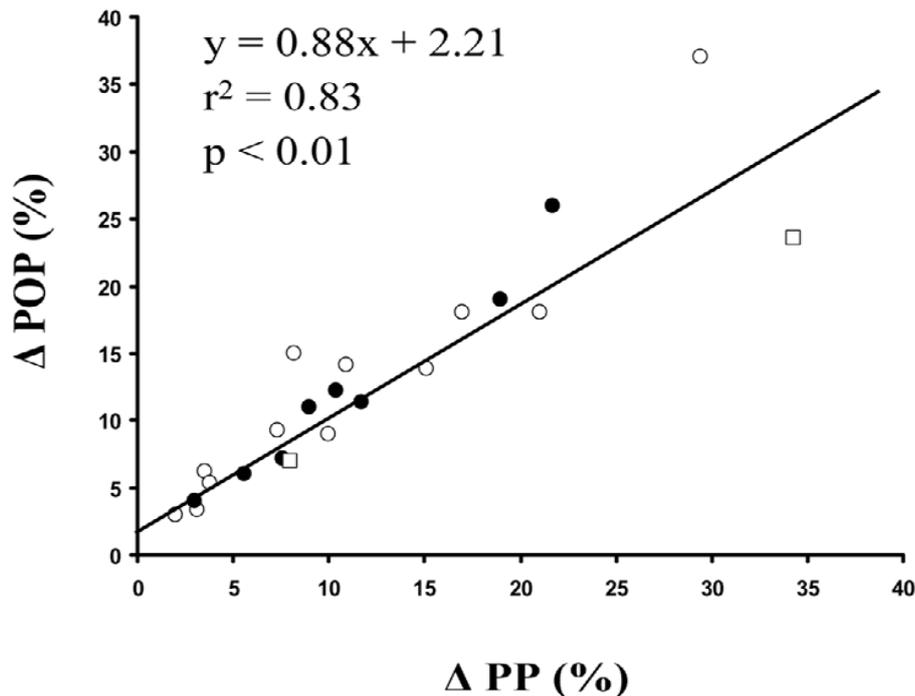


Abbildung 17: Korrelation zwischen den respirationsabhängigen Variationen der Wellenamplituden von pulsoxymetrischer Plethysmographie (dPOP) und arteriell gemessenem Pulsdruck (PPV bzw.  $\Delta PP$ ), leere Kreise = Pat. mit Vasopressor-Unterstützung, leere Quadrate = Pat. mit schwerer Hypotension, Quelle: Cannesson et al., 2005

Stellt man einen direkten Vergleich der Korrelation von dPOP und PPV mit der von uns bestimmten Korrelation von NIPPV und PPV an (vgl. Abb. 18), so ergibt sich bei einem Wert für das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  von 0,83 in der Plethysmographie gegenüber 0,63 in den Ergebnissen unserer Studie ein etwas stärkerer Zusammenhang zwischen dPOP und PPV.

Obwohl unsere Studie auf einer vorerst geringen Anzahl durchgeführter Messungen und einem bisher maschinell nur ansatzweise entwickelten Messaufbau basiert, ist der p-Wert bei beiden Messmethoden jedoch  $>0,01$ , so dass davon auszugehen ist, dass mit Weiterentwicklung der von uns eingeführten Messmethode die Ergebnisse im Vergleich noch deutlich verbessert werden können. Eine klare Differenzierung des beobachteten Patientenguts in „Responder“ und „Non-Responder“ im Rahmen der adaptierten Flüssigkeitstherapie konnte zudem anhand der plethysmographischen Methode oft nicht getätigt werden (Natalini et al., 2006a), andere Studien waren diesbezüglich zwar etwas

erfolgreicher, der Parameter muss aber in Zukunft noch eingehender geprüft werden, bevor eine großflächigere Verwendung angegangen werden kann.

Der Ansatz in den Studien zur pulsoxymetrischen Überwachung des Volumenhaushalts war wie auch in der von uns durchgeführten Studie, vorrangig die Ermittlung eines nicht-invasiven Messweges zur Bestimmung des hämodynamischen Status. Die tatsächliche Volumenreagibilität und die hieraus entstehende Bedeutung für das Outcome eines einzelnen Patienten wurden dabei nicht genauer betrachtet.

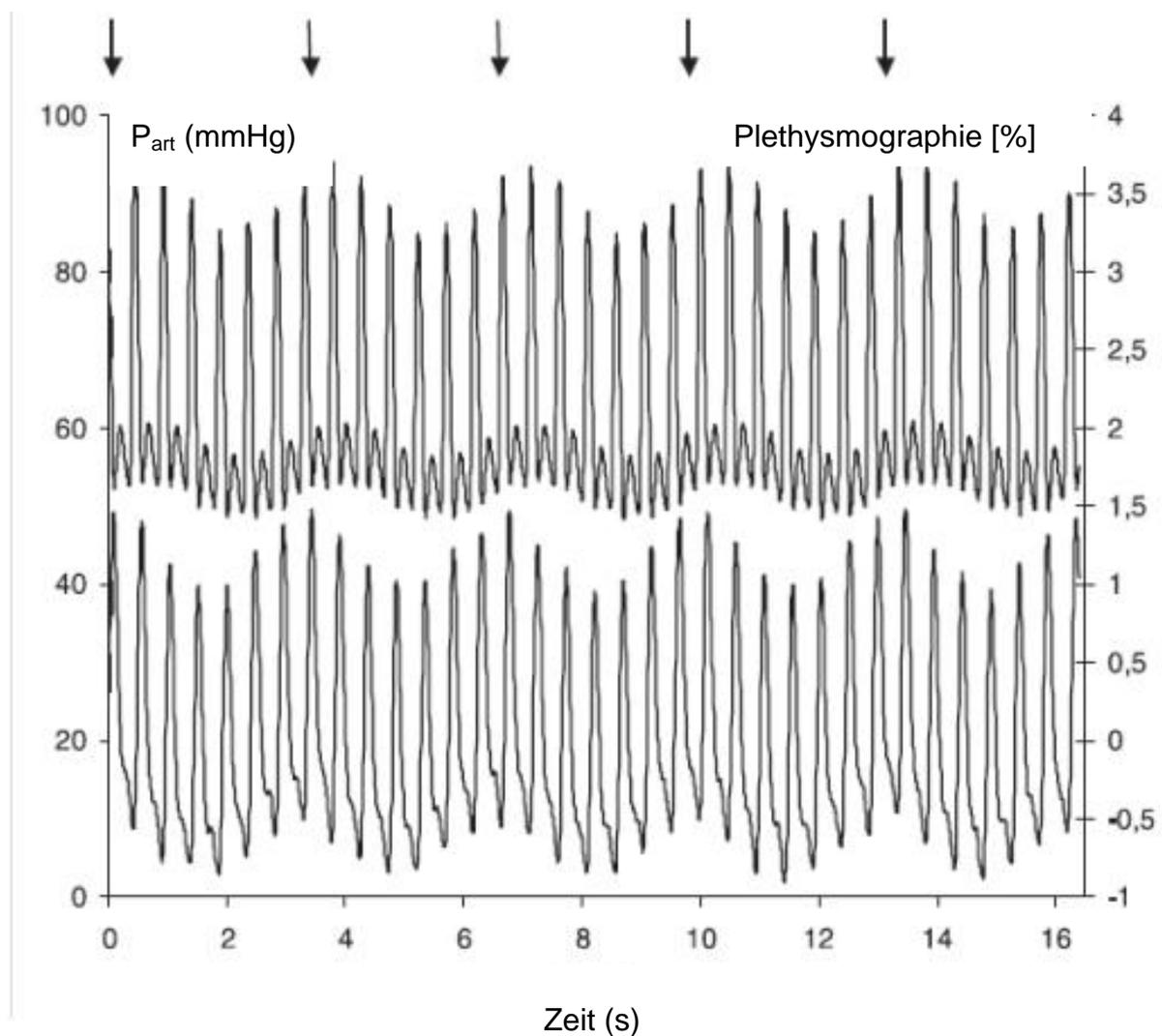


Abbildung 18: Methodenvergleich zwischen arterieller Pulsdruckwelle ( $P_{art}$ ) und plethysmographischer Druckwelle, modifiziert nach Natalini et al., 2006a

Sowohl unser als auch das pulsoxymetrische Verfahren haben durchaus das Potential in der Zukunft weitreichender im klinischen Alltag zum Einsatz kommen. Es stehen hier jeweils nicht nur die Analysen absoluter Messwerte im Vordergrund, sondern vor allem auch die Bedeutung der möglichen klinischen Einsetzbarkeit und des konsekutiven Nutzen des Verfahrens.

Eines haben jedoch viele in der Vergangenheit durchgeführte Studien gemeinsam, unabhängig davon ob sie sich auf die Messung von SVV, PPV oder nicht-invasiven Parametern konzentrieren, von dem sich unser Ansatz unterscheidet. Die Studien wurden überwiegend postoperativ bzw. auf der Intensivstation durchgeführt, wohingegen wir mit den Messungen intraoperativ begannen. Das Zeitfenster, in dem mit den Interventionen zur Erreichung der Zielparameter begonnen wird, ist bekanntermaßen maßgeblich für den Therapieerfolg (Pölönen et al., 2000; Yu et al., 2009). Aufgrund dessen betrachtet diese Arbeit nicht die postoperative, sondern bereits die intraoperative Durchführung und Überwachung einer Volumentherapie, da schon ab diesem Zeitpunkt die für das Outcome des Patienten wichtigen Therapiemöglichkeiten durchgeführt und überwacht werden sollten, um das Optimum in dieser Hinsicht zu erreichen (Boldt et al., 2006).

Ausführlich wurde dieses von der Arbeitsgruppe um Rivers 2001 in einer Studie bezüglich frühzeitiger zielgerichteter Flüssigkeitstherapie bei hochgradiger Sepsis bzw. septischem Schock recherchiert und untersucht. Hier konnte herausgestellt werden, dass Ausgangspunkte, die zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität innerhalb dieser Patientenkohorte führen, wie z.B. intravaskulärer Volumenmangel, periphere Vasodilatation, eine herabgesetzte Herzmuskelkraft und ein erhöhter Stoffwechsel, die insgesamt zu einer globalen Gewebehypoxie führen, durch eine frühzeitige adäquate Überwachung und Therapie minimiert werden können.

Ein Teil der Patienten innerhalb dieser Studie wurden nach dem in Abbildung 19 dargestellten Schema der frühzeitigen zielorientierten Volumentherapie behandelt, der andere Teil nach den in der jeweiligen Klinik üblichen Standards.

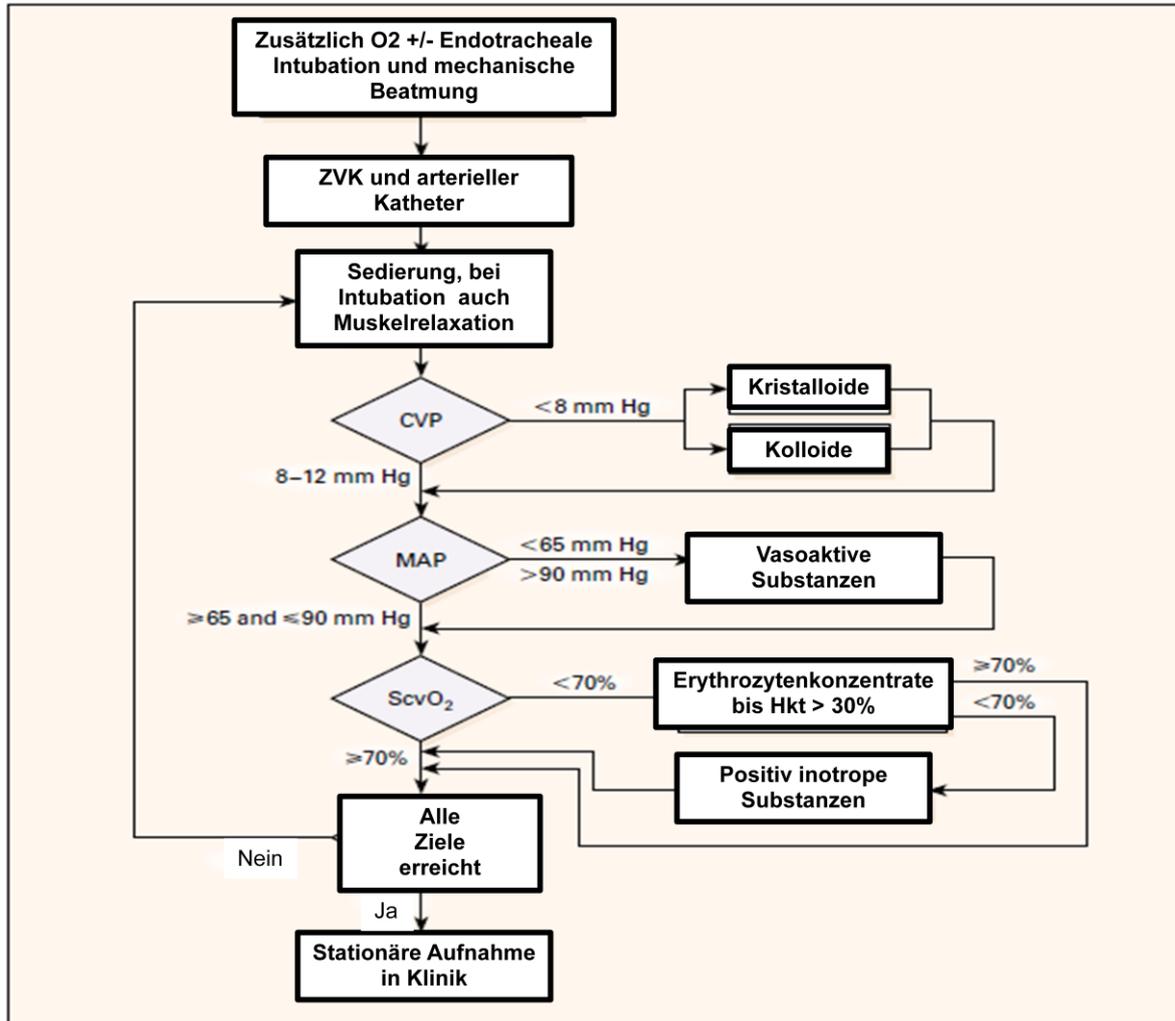


Abbildung 19: Behandlungsprotokoll für Early goal-directed therapy i.e. frühzeitige zielorientierte Therapie, modifiziert nach Rivers et al., 2001

Als wichtigster Vergleichswert wurde in dieser Studie die Klinik-Mortalität der Patienten überprüft. Hier zeigte sich für die Gesamtheit aller in die Studie eingeschlossenen Patienten eine signifikant geringere Sterblichkeit von 38 % in der Gruppe für „Early goal-directed Therapy“ gegenüber 59 % in der Standardgruppe.

Der zweitwichtigste Endpunkt war die Verweildauer in der Notaufnahme vor Weiterverlegung auf die Intensivstation. Auch hier erzielte die „Early goal-directed Therapy“-Gruppe mit im Durchschnitt 6,3 gegenüber 8 Stunden signifikant bessere Ergebnisse (Rivers et al., 2001). Die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns stellt diese Studie also überdeutlich heraus und untermauert daher auch unseren Ansatz, die-

ses im Rahmen von operativen Eingriffen bereits prä- und perioperativ umfassend einzusetzen.

In Deutschland legen das Medizinproduktegesetz und die Medizingerätebetriebsverordnung, basierend auf der europäischen Norm EN 740 die durchzuführenden intraoperativen Überwachungsmaßnahmen fest (Heck und Fresenius, 2004). Des Weiteren existiert eine Standardisierung der Überwachung der Allgemeinanästhesie und der Ausstattung von Narkosearbeitsplätzen anhand einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI, 2011).

Im Rahmen einer Risikostratifizierung wird aktuell ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Anlage eines ZVK erst ab ASA III, entsprechend Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, empfohlen. Lediglich bei hohem Patientengrundrisiko (ASA IV und V) ist derzeit ein Ausmaß des Monitorings, welches auch eine Messung der PPV durch den Pulmonalarterienkatheter etc. beinhaltet, stets indiziert.

Hierdurch wird deutlich, dass nur bei einem geringen Anteil aller operierten Patienten mit den bisherigen standardisierten jeweils den Leitlinien entsprechenden Überwachungsmethoden die Möglichkeit zu einer kontinuierlichen Beobachtung des Volumenstatus überhaupt gegeben ist, so dass der Großteil keine adäquate patientenbezogene Einführung und vor allem Überwachung einer individuellen Flüssigkeitstherapie erhalten kann. Eine nicht-invasive Methode würde für jeden Patienten diese Chance schaffen ohne dass dieser zusätzliche Komplikationen durch ein invasives Verfahren in Kauf nehmen müsste, welches bei geringem bestehenden Patienten- und OP-Risiko sicherlich nicht zu rechtfertigen wäre.

Besonders beim Patienten mit erhöhtem Risiko könnte ein nicht-invasives Verfahren dazu beitragen ihm weitere Risiken oder zusätzliche Komplikationen, die im Rahmen invasiver Verfahren möglicherweise auftreten würden, bei ohnehin schon schwerem Verlauf zu ersparen (vgl. oben).

Die Einführung einer nicht-invasiven PPV- oder SVV-Messung ist also auf Dauer von sehr großer Bedeutung.

## 4.4 Ausblick

In Zukunft sollte es also gelingen einen Messapparat und eine Methode zu entwickeln und zu validieren die eine apparative Erfassung und im Rahmen der perioperativen Therapie die Beibehaltung dieser Zielparameter gewährleisten kann, während sie gleichzeitig ohne zusätzliche Risiken für den Patienten auskommt. Nach Möglichkeit sollte diese Messmethode leicht für jeden Untersucher und in jeder klinischen Situation durchführbar sowie eine kostengünstige Lösung sein.

Basierend auf unseren Messergebnissen und der Bearbeitung und Analyse diverser Studien (Cannesson et al. 2008a, b; Natalani et al., 2006a), deren Untersuchungen in eine ähnliche Richtung gingen, werden im Ausblick Ansatzpunkte für zukünftige Weiterentwicklungs- und Verbesserungsmöglichkeiten des nicht-invasiven hämodynamischen Monitorings und der Erfassung der Volumenreagibilität erläutert.

Zukünftige Ansatzpunkte um eine nicht-invasive Messmethode zu entwickeln und für den klinischen Alltag im Patientenmonitoring zu etablieren, bestehen aus

- der Weiterentwicklung des Messapparates und der Hardware
- der Weiterentwicklung des Messablaufs
- der weiterführenden Validierung und
- der Überprüfung der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag
- sowie der Überprüfung des Nutzens für den Patienten.

### 4.4.1 Weiterführende Entwicklungsansätze eines Messapparates

Die notwendigen folgenden Schritte in der weiteren Entwicklung des Messapparates werden von dem eingebundenen industriellen Kooperationspartner UP-MED AG München unternommen, da es sich in erster Linie um medizintechnische Entwicklungsarbeit handelt, die nicht im Rahmen einer medizinischen Dissertation auszuführen ist.

Zunächst sollte die konventionelle Blutdruckmanschette nach unserer Ideengebung mit alternativen Medien gefüllt werden, um die durch Füllung mit Flüssigkeit aufgetretenen Probleme (vgl. Kap. 4.1 Methodenkritik) zu eliminieren.

Möglich wäre eine Füllung mit Polystyrol-Schaumstoffkugeln wie sie z.B. in Vakuumlagerungsmatratzen zur Anwendung kommen. Solche Füllungen steifen bei der Anlage eines Vakuums aus, da der Umgebungsdruck sie komprimiert und die Kugeln untereinander eine hohe Reibung haben. Allerdings wäre hierbei zu beachten, dass diese Manschetten in ihrem Verhalten dann in erster Linie von der Compliance der Kügelchen bestimmt wurden und somit also die Dämpfung dieses weichen Materials auf Grund seiner Compliance eher noch einen gegenteiligen Effekt erzielte.

Der aktuell durch die Firma UP-MED AG München verfolgte Ansatz durch ein Vakuum in einer der Manschette eine hohe Steifigkeit bzw. eine möglichst geringe Dämpfung zu erzeugen, wurde aber erhalten und weiter abgewandelt.

Inzwischen wurde ein mehrlagiger Manschettenaufbau (Vaku-Cuff<sup>®</sup>) patentiert, der aus einem inneren Kern aus mehreren Schichten inkompressiblen Zellulose-Mischwerkstoffs (80g/m<sup>2</sup>) ähnlich handelsüblichem Drucker- oder Kopiererpapier und einer äußeren Manschette besteht, die in ihrem Aufbau weitgehend einer konventionellen Blutdruckmanschette entspricht. An dem inneren Kern kann nach Inflation der äußeren Manschette ein Vakuum angelegt werden und die Manschette somit formschlüssig an das Messkompartiment (i.d.R. der Oberarm) angekoppelt und ausgesteift werden.

Auf der Innenseite der Aussteifungsschicht befindet sich ein mit 10 ml Wasser gefülltes, 18 cm<sup>2</sup> großes Latexkissen, das als Übertragungsmedium für die Druckschwankungen innerhalb des Messkompartimentes dient, und das an einen externen Druckwandler angeschlossen werden kann. Der mögliche Aufbau eines solchen Messapparates und die potentielle Durchführung eines Messprotokolls zur Überprüfung und Validierung dieser Manschette werden im Folgenden kurz beschrieben.

## **Experimenteller Aufbau der PPV-Messung**

Der bereits beschriebene Vaku-Cuff<sup>®</sup>, welcher jeweils an den Oberarmumfang des Patienten anzupassen ist, sollte in verschiedenen Größen ähnlich einer konventionellen Blutdruckmanschette zur Verfügung stehen.

Vor der ersten Nutzung jeder einzelnen Manschette ist der Vaku-Cuff<sup>®</sup> mittels einer Vakuumpumpe zu evakuieren und eine Füllung des Sensor-Pads mit 10 ml destilliertem und entgastem Wasser vorgenommen. Der Vaku-Cuff<sup>®</sup>-Druckabnehmer wird dann über ein Kabel an einen Datenmonitor (z.B. Datex Ohmeda S5) zur Übertragung der Messkurve und zur Aufzeichnung der Messdaten an ein Intellegio System (Monitor und Bed-box) angeschlossen. Nach Anlegen des Vaku-Cuff<sup>®</sup> um den Oberarm des Patienten muss dieser außen herum durch eine konventionelle Blutdruckmanschette fixiert werden, die ebenfalls abhängig vom Oberarmumfang des Patienten und bedingt durch die Einbeziehung der Dicke des Vaku-Cuff<sup>®</sup> je etwas größer gewählt werden sollte. Über einen Klettverschluss auf deren Außenseite kann der Druckabnehmer für den Vaku-Cuff<sup>®</sup> auf Herzhöhe des Patienten fixiert werden.

Für die wissenschaftliche Validierung der entwickelten Manschette müssen bestimmte standardisierte Untersuchungsbedingungen gegeben sein um eine korrekte Evaluation der klinischen Machbarkeit garantieren zu können. Der Proband sollte sich während des gesamten Untersuchungsvorgangs in einem Krankenhausbett in Beach-Chair-Position (vgl. Abb. 15) befinden um eine möglichst normotone Herzaktion und periphere Durchblutung zu gewährleisten.

## **Durchführung der Messung**

Zunächst sollten wie auch in den Vortests zu unserer explorativen Studie konventionelle Blutdruckmessungen an beiden Oberarmen stattfinden, die zur Ermittlung der durchschnittlichen Blutdruckwerte und eines Kalibrierungsfaktors zur Minimierung möglicher Seitendifferenzen dienen.

Anschließend wird am rechten Arm die konventionelle Oberarmmanschette entfernt und des Vaku-Cuff<sup>®</sup> sowie die äußere Fixierungsmanschette wie oben beschrieben angelegt.

Zunächst wird die äußere Fixierungsmanschette schnellstmöglich bis auf 200 mmHg aufgepumpt und sofort wieder entlüftet bis auf den vorher ermittelten MAP. Direkt hierauf wird der Vaku-Cuff® auf mindestens -600 mbar evakuiert. Anschließend kann die Datenaufzeichnung für 60 Sekunden gestartet werden, welche mit der Entlüftung der äußeren konventionellen Manschette sowie der Belüftung des Vaku-Cuffs® endet.

Beim 2. Messmanöver nach einer Pause zur Gefäßdekompression wird 30 Sekunden nach Beginn der Datenaufzeichnung ein Head Tilt Manöver (entspricht PLR, passive leg raising, vgl. Abb. 15, S. 69) am Patientenbett vorgenommen um eine durch eine Verschiebung des Kreislaufvolumens in die großen Gefäße eine Volumengabe zu imitieren. Nach einer kurzen Stabilisierungsphase von 10 Sekunden werden dann für 30 Sekunden weitere Daten aufgezeichnet bevor der Messvorgang wie oben beschrieben beendet wird.

Beide Messvorgänge müssen in derselben Reihenfolge mindestens ein Mal wiederholt werden um später mit den Werten aus mehreren Vorgängen einen Mittelwert berechnen zu können. Je häufiger diese Messungen auf jeder Seite erfolgen, desto höher ist die Validität der erhaltenen Mess- und Mittelwerte.

## 5. Zusammenfassung

Die Volumenreagibilität eines Patienten abzuschätzen und davon abhängig eine individuell angepasste Flüssigkeitstherapie durchführen zu können, hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte als sehr bedeutsam für den klinischen Krankheits- und Behandlungsverlauf herausgestellt. Es steht fest, dass bereits das prä- und intraoperative Management des Volumenhaushaltes einen deutlichen Einfluss auf das Outcome eines Patienten hat (Cannesson et al., 2008; Rivers et al., 2001; Boldt et al, 2006).

Die Möglichkeiten, die im klinischen Alltag dafür zur Verfügung stehen haben sich im Rahmen dessen mittlerweile deutlich weiter entwickelt, so dass anfänglich verwendete Methoden wie der ZVD (Ytrebø, 2001; Boyd et al., 2011) oder PAOP (Dalen, 2001; Ivanov, 1997) heutzutage als obsolet gelten. Den anderen in der Zwischenzeit mehr oder weniger etablierten Verfahren wie Echokardiographie, Thermodilution oder Pulskonturanalyse z.B. mittels PiCCO<sup>®</sup> mangelt es an der Praktikabilität im klinischen Alltag oder der Kosteneffizienz. Hervorzuheben ist hier, dass diese Methoden fast gänzlich intensivstationären Patienten vorbehalten sind, da eine Messung innerhalb der Gegebenheiten eines Operationssaales kaum durchführbar ist.

Als zuverlässige Parameter zur Vorhersage der hämodynamischen Reaktion eines Patienten auf eine Volumengabe gelten daher aktuell vor allem SVV und PPV (Michard, 2005; Monnet et Teboul, 2007). Da aber auch diese bisher invasiven Messungen bedürfen, fand sich hier der Ansatzpunkt unserer Studie, die Entwicklung einer Methode zur nicht-invasiven Ermittlung der Pulsdruckvariation (PPV) und davon abhängig zur Abschätzung der Volumenreagibilität eines Patienten.

Unsere Messungen konnten zeigen, dass es generell möglich ist einen Parameter, der mit der PPV korreliert, durch eine nicht-invasive Methode zu ermitteln und auszuwerten. Verglichen mit der arteriell gemessenen PPV erweist sich die Messung mithilfe einer flüssigkeitsgefüllten Oberarmmanschette, vor allem aufgrund der bisher fehlenden Automatisierung, als derzeit noch etwas schwieriger und aufwendiger. Diese Defizite führten allerdings im Rahmen unserer Studie zu weiterreichenden Überlegungen und Entwicklungsansätzen (vgl. Kap. 4.4 Ausblick), so dass es in der Zukunft möglich sein soll-

te, anhand dieser einen simplifizierten, geeigneten Messaufbau zu etablieren und im klinischen Alltag dauerhaft einzusetzen.

Besonders in Anbetracht der Tatsache, dass die Ergebnisse der Messungen unserer Studie gute und mit denen der invasiven PPV-Messung vergleichbare Werte erbrachten, kann man zusammenfassend sagen, dass hierin durchaus eine adäquate Möglichkeit für künftige Entwicklungen im hämodynamischen Monitoring gesehen werden kann. Diese müssten jedoch in nachfolgenden Studien zunächst noch in ihrer Aussagekraft im Rahmen von tatsächlich durchgeführter und überprüfter Volumentherapie weiter überprüft werden.

Die ebenfalls relativ neu eingeführten Verfahren zur Ermittlung des Volumenhaushaltes eines Patienten anhand pulsoxymetrisch gemessener Druckkurven stehen aktuell ebenfalls noch in der Phase der Überprüfung und Optimierung, so dass hier abzuwarten bleibt, ob sie sich gegenüber oder neben bisherigen Methoden behaupten können.

Das erweiterte perioperative hämodynamische Monitoring ist also heutzutage weiterhin in einer Phase der Neueinführung und Weiterentwicklung adäquater Messverfahren, jedoch für den Patienten risikoarmer Messverfahren. Die Möglichkeiten hierfür sind zwar prinzipiell weit gefächert, jedoch hinsichtlich der Einsetzbarkeit im klinischen Alltag letztlich limitiert.

Es bleibt abschließend zu sagen, dass in diesem Bereich auch in Zukunft, neben der Verbesserung und Anpassung etablierter Verfahren, ein großes Potential zur Progression neuer Entwicklungen und alternativer Messmethoden sowie deren klinischer Überprüfung verbleibt.

## 6. Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Frank-Starling-Kurve, LVSV: Linksventrikuläres Schlagvolumen, LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, helle Kästen: Bereich der Volumenreagibilität, dunkle Kästen: nicht volumenreagibler Bereich (modifiziert nach Reuter DA, 2003).....	11
<b>Abbildung 2:</b> Schematischer Aufbau des experimentellen Messapparates in den Vor- tests zur Überprüfung der Druck-Volumen-Beziehung der modifizierten Blutdruckman- schette für die Messung der nicht-invasiven Pulsdruckvariation.....	15
<b>Abbildung 3:</b> Beispiel eines für die Untersuchungen der Druck-Volumen-Beziehung der modifizierten Manschette verwendetes HT-Kunststoff-Rohr, Kunststoffe Geb. Ostendorf GmbH.....	16
<b>Abbildung 4:</b> Druck-Volumen-Diagramm, Manschettenvortests kleines Rohr.....	27
<b>Abbildung 5:</b> Druck-Volumen-Diagramm, Manschettenvortests großes Rohr.....	28
<b>Abbildung 6:</b> Steigerung des Füllungsvolumens in Abhängigkeit von der Höhe des mitt- leren arteriellen Drucks (MAP) und des Zieldrucks in der Manschette erhoben durch Vor- tests an freiwilligen Probanden.....	30
<b>Abbildung 7:</b> Vergleich der Signalstärke zwischen Luft und Wasser (modifiziert nach Kiefer et al., 2009).....	31
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich von arteriell gemessenem Pulsdruck ( $PP_{invasive}$ ), nicht-invasiv gemessenem Pulsdruck ( $PP_{non-invasive}$ ), arteriellem Blutdruck, Manschettendruck und Atemwegsdruck am Beispiel eines einzelnen Patienten (modifiziert nach Kiefer et al., 2009).....	33
<b>Abbildung 9:</b> Regressionsanalyse aller Messwerte von PPV (arterielle Pulsdruckvariati- on) und NIPPV (nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation) für Patienten 1-4 bei je- weils 4 Messmanövern pro Patient.....	35

- Abbildung 10:** Regressionsanalyse der Mittelwerte der Messwerte über je 10 Respirationszyklen von PPV (arterielle Pulsdruckvariation) und NIPPV (nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation) für 4 Patienten bei 4 Messmanövern pro Patient.....36
- Abbildung 11:** Bland-Altman-Diagramm für alle Messmanöver des Vergleichs von arterieller Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessener Pulsdruckvariation (NIPPV) (160 Datenpunkte).....38
- Abbildung 12:** Bland-Altman-Diagramm für die Mittelwerte von PPV und NIPPV über je 10 Respirationszyklen (16 Datenpunkte).....39
- Abbildung 13:** Pulskonturanalyse über Thermodilution, zeitlicher Verlauf der Temperaturänderung des Blutes ( $T_b$ ) nach Injektion des Indikators (modifiziert nach Pulsion Medical Systems AG, 2005).....51
- Abbildung 14:** Veränderungen des Schlagvolumens (SV) in Abhängigkeit von Veränderungen der Vorlast (LVEDV) beim Gesunden und beim Herzinsuffizienten.....54
- Abbildung 15:** Head Tilt Manöver, Passive Leg Raising (PLR).....57
- Abbildung 16:** Pulswellenkonturanalyse mithilfe der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve (AUC), Quelle: Hoeft et al., 2008.....60
- Abbildung 17:** Korrelation zwischen den respirationsabhängigen Variationen der Wellenamplituden von pulsoxymetrischer Plethysmographie (dPOP) und arteriell gemessenem Pulsdruck (PPV bzw.  $\Delta PP$ ), leere Kreise = Pat. mit Vasopressor-Unterstützung, leere Quadrate = Pat. mit schwerer Hypotension, Quelle: Cannesson et al., 2005.....64
- Abbildung 18:** Methodenvergleich zwischen arterieller Pulsdruckwelle ( $P_{art}$ ) und plethysmographischer Druckwelle, modifiziert nach Natalini et al., 2006a.....65
- Abbildung 19:** Behandlungsprotokoll für Early goal-directed therapy i.e. frühzeitige zielorientierte Therapie, modifiziert nach Rivers et al., 2001.....67

## 6.2 Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Messtabelle der Zielwerte des Drucks der modifizierten Oberarmmanschette und der konventionellen Blutdruckmanschette in Abhängigkeit vom vorliegenden mittleren arteriellen Druck eines Probanden sowie des dafür benötigten Flüssigkeitsvolumens.....	29
<b>Tabelle 2:</b> Demographie und Mittelwerte der Messdaten der Studienpatienten.....	32
<b>Tabelle 3:</b> Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 1.....	78
<b>Tabelle 4:</b> Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 2.....	79
<b>Tabelle 5:</b> Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 3.....	80
<b>Tabelle 6:</b> Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 4.....	81
<b>Tabelle 7:</b> Voraussetzungen für eine valide Messung der PPV, Vergleich zwischen Bedingungen im OP und auf der Intensivstation (ICU).....	62

Messvorgang	Zyklus	PPV	NIPPV
<b>Patient 1 - 1</b>	1	10	8
1	2	5	11
1	3	9	15
1	4	10	6
1	5	6	10
1	6	9	7
1	7	6	6
1	8	5	6
1	9	7	7
1	10	9	10
<b>Patient 1 - 2</b>	1	9	9
2	2	8	12
2	3	11	4
2	4	10	5
2	5	9	10
2	6	10	10
2	7	9	10
2	8	8	9
2	9	11	4
2	10	10	7
<b>Patient 1 - 3</b>	1	12	26
3	2	15	22
3	3	11	14
3	4	12	15
3	5	6	4
3	6	8	12
3	7	9	15
3	8	11	8
3	9	12	15
3	10	12	16
<b>Patient 1 - 4</b>	1	7	11
4	2	8	8
4	3	3	6
4	4	9	8
4	5	6	11
4	6	7	3
4	7	5	10
4	8	8	14
4	9	8	7
4	10	5	9

Tabelle 3: Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 1

Messvorgang	Zyklus	PPV	NIPPV
<b>Patient 2 - 1</b>	1	17	31
1	2	17	36
1	3	16	26
1	4	16	33
1	5	20	35
1	6	15	20
1	7	16	22
1	8	15	24
1	9	20	24
1	10	15	18
<b>Patient 2 - 2</b>	1	14	25
2	2	14	28
2	3	15	21
2	4	14	42
2	5	16	29
2	6	15	15
2	7	13	23
2	8	13	24
2	9	16	21
2	10	17	28
<b>Patient 2 - 3</b>	1	22	25
3	2	34	32
3	3	19	70
3	4	24	16
3	5	27	38
3	6	22	46
3	7	22	46
3	8	29	25
3	9	29	27
3	10	26	32
<b>Patient 2 - 4</b>	1	29	67
4	2	28	61
4	3	26	51
4	4	24	47
4	5	28	58
4	6	27	40
4	7	27	60
4	8	26	61
4	9	26	58
4	10	26	49

Tabelle 4: Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 2

Messvorgang	Zyklus	PPV	NIPPV
<b>Patient 3 - 1</b>	1	8	13
1	2	8	8
1	3	23	29
1	4	7	14
1	5	7	13
1	6	10	14
1	7	11	13
1	8	8	12
1	9	8	8
<b>Patient 3 - 2</b>	10	10	12
2	1	14	17
2	2	11	11
2	3	12	13
2	4	12	15
2	5	14	16
2	6	11	10
2	7	11	11
2	8	12	11
2	9	8	11
2	10	12	16
<b>Patient 3 - 3</b>	1	11	12
3	2	9	13
3	3	12	14
3	4	11	9
3	5	11	14
3	6	11	15
3	7	13	14
3	8	13	13
3	9	13	15
3	10	13	10
<b>Patient 3 - 4</b>	1	15	19
4	2	17	19
4	3	14	19
4	4	18	19
4	5	15	17
4	6	12	16
4	7	15	18
4	8	14	20
4	9	17	22
4	10	14	21

Tabelle 5: Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 3

Messvorgang	Zyklus	PPV	NIPPV
<b>Patient 4 - 1</b>	1	3	9
1	2	4	11
1	3	3	10
1	4	4	12
1	5	3	5
1	6	2	3
1	7	3	6
1	8	4	10
1	9	3	10
1	10	3	7
<b>Patient 4 - 2</b>	1	6	8
2	2	5	10
2	3	6	12
2	4	5	15
2	5	6	13
2	6	6	10
2	7	5	12
2	8	5	11
2	9	6	10
2	10	6	13
<b>Patient 4 - 3</b>	1	5	8
3	2	6	14
3	3	7	8
3	4	5	10
3	5	5	8
3	6	6	10
3	7	6	8
3	8	6	10
3	9	6	10
3	10	6	10
<b>Patient 4 - 4</b>	1	5	9
4	2	4	13
4	3	7	22
4	4	16	35
4	5	13	20
4	6	14	17
4	7	5	12
4	8	5	14
4	9	4	10
4	10	5	12

Tabelle 6: Arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und nicht-invasiv gemessene Pulsdruckvariation (NIPPV) über 4x10 Respirationszyklen bei Patient 4

## 7. Literaturverzeichnis

Abel JG, Salerno TA, Panos A, Greyson ND, Rice TW, Teoh K, Lichtenstein SV. Cardiovascular effects of positive pressure ventilation in humans. *Ann Thorac Surg* 1987, 43: 198-206

Amoore JN, Santamore WP. Venous collapse and the respiratory variability in systemic venous return. *Cardiovasc Res* 1994, 28: 472-479

Bayerlein JA, 2008. Einfluss des Tidalvolumens auf Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation beim kontrolliert beatmeten Patienten nach kardialer Bypass-Operation. Dissertation LMU München. [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/9297/1/Bayerlein\\_Julian\\_A.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/9297/1/Bayerlein_Julian_A.pdf) (Zugriffsdatum 18.12.2011)

Bischoff D, 2002. Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs bei Patienten mit Sepsis – Ein Methodenvergleich zwischen der Berechnung mit der Fickschen Formel und der indirekten Kalorimetrie. [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS\\_thesis\\_0000000586](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_0000000586) (Zugriffsdatum 20.02.2013)

Bloos F, Bauer M, Reinhart K. Schock – Klassifikation und Klinische Zeichen. In: Hugo van Aken, Hrsg. *Intensivmedizin*, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007: 856

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, 1: 307-310

Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: Analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003, 22: 85-93

Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M, Marsicano M, Prampolini F, Ornaghi M, Sternjakob S, Tshomba Y. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, 23: 445-451

Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permut S. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985, 58: 954-963

Boldt J, Broscheit J, Dieterich HJ, Goetz A, Gombotz J, Neff TA, Pestel G, Reuter D, Smolle KH, Stocker R, 2008. Kohler: Algorithmen zur perioperativen Volumentherapie. [http://www.makro-mikro.com/download/makromikro\\_nr\\_33.pdf](http://www.makro-mikro.com/download/makromikro_nr_33.pdf) (Zugriffsdatum 18.12.2011)

Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid Resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011, 39: 259-265

Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohe J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005, 9: 562-568

Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, Lehot JJ. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008a, 101: 200-206

Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, Lehot JJ. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg* 2008b, 106: 1189-1194

Connors Jr AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson Jr WJ, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996, 276: 889-897

Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012, 114: 640-651

Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999, 15: 85-91

Dalen JE. The pulmonary artery catheter-friend, foe, or accomplice? *JAMA* 2001, 286: 348-350

Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011, 15: R154

DGAI, 02.11.2011: Ausstattung des anästhesiologischen Arbeitsplatzes. [http://www.dgai.de/06pdf/08\\_389-QS-Sicherung.pdf](http://www.dgai.de/06pdf/08_389-QS-Sicherung.pdf) (Zugriffsdatum: 15.11.2011)

Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006, 34: 2536-2540

Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988, 65: 1244-1250

Fretschner R. Techniken und Apparaturen in der Anästhesie, Erweitertes Monitoring. In: Klöss T, Hrsg. *Anästhesie*, 1. Auflage. München – Jena: Urban und Fischer Verlag, 2004: 121-122

Fretschner R. Akut lebensbedrohliche Zustände – Schock. In: Klöss T, Hrsg. *Anästhesie*, 1. Auflage. München – Jena: Urban und Fischer Verlag, 2004: 323-332

Giraud R, Siegenthaler N, Gavet-Ageron A, Combescure C, Romand JA, Bendjedlid K. ScVO<sub>2</sub> as a marker to define fluid responsiveness. *J Trauma* 2011, 70: 754-760

Heck M, Fresenius M. Monitoring. In: Heck M, Fresenius M, Hrsg. *Repetitorium Anaesthesiologie*. New York – Heidelberg - Berlin: Springer, 2004: 157-164

Hoeft A. Herzzeitvolumen und abgeleitete Größen. In: Hoeft A, Metzler H, Pasch T, Hrsg. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer, 2008: 114-127

Huber W, Rockmann F. Invasive und nicht invasive Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2008, 45: 337-359

Isaacson IJ, Lowdon JD, Berry AJ, Smith RB III, Knos GB, Weitz FI, Ryan K. The value of pulmonary artery and central venous monitoring in patients undergoing abdominal

aortic reconstructive surgery: A comparative study of two selected, randomized groups. *J Vasc Surg* 1990, 12: 754-760

Ivanov RI, Allen J, Sandham JD, Calvin JE. Pulmonary artery catheterization: A narrative and systematic critique of randomized controlled trials and recommendations for the future. *New Horiz* 1997, 5: 268-276

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

Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track. *Ann Surg* 2008, 248: 189-198

Keyl C, Stockinger J, Laule S, Staier K, Schiebeling-Röme J, Wiesenack C. Changes in pulse pressure variability during cardiac resynchronization therapy in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2007, 11: 46-51

Kiefer N, Smolka S, Hoefft A, Zenker S. Non invasive oscillometric assessment of pulse pressure variation – a feasibility study. In: Dössel O, Schlegel W, Hrsg. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany: 314-317

Leibowitz AB, Beilin Y. Pulmonary artery catheters and outcome in the perioperative period. *New Horiz* 1997, 5: 214-221

Lohninger H, 19.03.2011. Rangkorrelation nach Spearman. [http://www.statistics4u.com/fundstat\\_germ/cc\\_corr\\_spearman.html](http://www.statistics4u.com/fundstat_germ/cc_corr_spearman.html) (Zugriffsdatum: 14.11.2011)

Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990, 18: 728-733

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, 134:172-178

Medizintechnik der Hochschule Bremerhaven, 2011: Messung des Herzzeitvolumen.  
[http://www.mt-load.de/mt3/medmesstech/data/06\\_Messung\\_Herzzeitvolumen.pdf](http://www.mt-load.de/mt3/medmesstech/data/06_Messung_Herzzeitvolumen.pdf)

(Zugriffsdatum: 13.11.2011)

Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 935-939

Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 134-138

Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest* 2002, 121: 2000-2008

Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005, 103: 419–428

Michard F, Lopes MR, Auler Jr JOC. Pulse pressure variation: Beyond the fluid management of patients with shock. *Crit Care* 2007, 11: 131-133

Monnet X, Richard C, Teboul JL. The pulmonary artery catheter in critically ill patients. Does it change outcome? *Minerva Anestesiol* 2004, 70: 219-224

Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Crit Care* 2007, 13: 549–553

Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966, 27: 584-590

Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: A clinical trial. *Anesth Analg* 2006a, 103: 1478-1484

Natalini G, Rosano A, Franceschetti ME, Facchetti P, Bernardini A. Variations in arterial blood pressure and photoplethysmography during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2006b, 103: 1182-1188

Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987, 67: 498-502

Perel A. Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2008, 106: 1031-1033

Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1985, 58: 1189-1198

Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med* 2002, 28: 386-388

Pinsky MR. Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care* 2007, 13: 528-531

Pölonen P, Ruokönen E, Hippelainen M, Poyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000, 90: 1052-1059

Price, JD, Sear JW, Venn RM. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 1: CD003004

Puhani J. Beschreibende Statistik, Streuungsmaße. In: Krick Fachmedien GmbH & Co. KG, Hrsg. *Statistik - Einführung mit praktischen Beispielen*. Würzburg: Lexika Verlag, 2001: 42-43

Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009, 23: 159-171

Reuter D, Felbinger T, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz A. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002, 16: 191-195

Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial." *JAMA* 2003, 290: 2713-2720

Rick JJ, Burke SS. Respirator paradox. *South Med J* 1978, 71: 1376-1378, 1382

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, 345: 1368-1377

Schmidt V, 2001. Methoden der Statistik. <http://www.mathematik.uni-ulm.de/stochastik/lehre/ss01/stochInfWi/vs1/node50.html> (Zugriffsdatum: 05.05.2012)

Seiler E, 2003. Der PiCCO-Katheter - Schon wieder ein neues technisches Spielzeug? Facharbeit Uniklinikum Münster. [http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/zentralauftritt/ukmmitarbeiter/schulen\\_weiterbildung/anin/arbeiten/intensivpflege\\_anaesthesie/Facharbeit\\_Seiler\\_0103.pdf](http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/zentralauftritt/ukmmitarbeiter/schulen_weiterbildung/anin/arbeiten/intensivpflege_anaesthesie/Facharbeit_Seiler_0103.pdf) (Zugriffsdatum 20.07.2011)

Shah KB, Rao TL, Laughlin S, El-Etr AA. A review of pulmonary artery catheterization in 6,245 patients. *Anesthesiology* 1984, 61: 271-275

Shoemaker WC. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. *New Horiz* 1996, 4: 300-318

Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970, 283: 447-451

Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999, 27: 639-660

Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998, 89: 1313-1321

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342:1301-1308

Van Montfrans GA. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Press Monit* 2001, 6: 287-290

Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 1999, 87: 1644-1650

Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004, 30: 1734-1739

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, De Boisblanc B, Connors Jr AF, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354: 2564-2575

Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G. Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care* 2005, 9: 780-789

Ytrebø LM. Stop filling patient against central venous pressure, please! *Crit Care Med* 2011, 39: 396-397

Yu YH, Dai HW, Yan ML, Gong SJ, Cai GL, Zhang ZC, Chen J, Yan J. An evaluation of stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated elderly patients with severe sepsis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2009, 21: 463-465

Zowislo A, 2003. Vergleich von Pulmonalarterienkatheter und der PiCCO<sup>®</sup>-Methode bei hämodynamisch instabilen Patienten. [http://www.zwai.net/pflege/Intensiv/Journal/Intensivmedizin/Erweitertes\\_haemodynamisches\\_Monitoring-PAK\\_vs\\_PiCCO](http://www.zwai.net/pflege/Intensiv/Journal/Intensivmedizin/Erweitertes_haemodynamisches_Monitoring-PAK_vs_PiCCO)  
(Zugriffsdatum: 18.12.2011)