

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Vorhersage der rechtsventrikulären Volumenreagibilität

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Michael Florian Gräßler
aus Deggendorf

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.05.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner

Für Aniella

Inhaltsverzeichnis

1 Publikation der Originalarbeit	5
2 Darstellung der Publikation	12
2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	12
2.2 Material und Methoden	15
2.3 Ergebnisse	17
2.4 Diskussion	18
2.5 Literaturverzeichnis	21
2.6 Abbildungsverzeichnis	24
2.7 Abkürzungsverzeichnis	25
3 Zusammenfassung	26
4 Erklärung des Eigenanteils	28
5 Danksagung	29
6 Lebenslauf	30
7 Eidesstattliche Erklärung	31

1. Publikation der Originalarbeit

Journal of Anesthesia
https://doi.org/10.1007/s00540-021-02937-5

ORIGINAL ARTICLE



Assessing volume responsiveness using right ventricular dynamic indicators of preload

Michael F. Graessler¹ · Karin H. Wodack¹ · Hans O. Pinnschmidt² · Sarah Nishimoto¹ · Christoph R. Behem · Daniel A. Reuter³ · Constantin J. C. Trepte¹

Received: 24 September 2019 / Accepted: 18 April 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose Dynamic indicators of preload currently only do reflect preload requirements of the left ventricle. To date, no dynamic indicators of right ventricular preload have been established. The aim of this study was to calculate dynamic indicators of right ventricular preload and assess their ability to predict ventricular volume responsiveness.

Materials and methods The study was designed as experimental trial in 20 anaesthetized pigs. Micro-tip catheters and ultrasonic flow probes were used as experimental reference to enable measurement of right ventricular stroke volume and pulse pressure. Hypovolemia was induced (withdrawal of blood 20 ml/kg) and thereafter three volume-loading steps were performed. ROC analysis was performed to assess the ability of dynamic right ventricular parameters to predict volume response.

Results ROC analysis revealed an area under the curve (AUC) of 0.82 (CI 95% 0.73–0.89; $p < 0.001$) for right ventricular stroke volume variation (SVV_{RV}), an AUC of 0.72 (CI 95% 0.53–0.85; $p = 0.02$) for pulmonary artery pulse pressure variation (PPV_{PA}) and an AUC of 0.66 (CI 95% 0.51–0.79; $p = 0.04$) for pulmonary artery systolic pressure variation (SPV_{PA}).

Conclusions In our experimental animal setting, calculating dynamic indicators of right ventricular preload is possible and appears promising in predicting volume responsiveness.

Keywords Right ventricle · Volume responsiveness · Dynamic indicators · Pulmonary artery catheter

Introduction

The assessment and prediction of fluid responsiveness are key elements for the management of fluid therapy. In clinical practice, dynamic left ventricular indicators of preload, such as stroke volume variation (SVV) or pulse pressure variation

(PPV), have been shown to be the most suitable parameters to detect and predict volume responsiveness [1–3].

To date, dynamic indicators of preload have only been studied for systemic circulation and in this context, only provide information on the preload requirements of the left ventricle. An important aspect that is often forgotten in relation to SVV and PPV is that not only controlled ventilation and sinus rhythm, but also normal right ventricular function are indispensable prerequisites [4]. Knowledge of right ventricular preload and preload requirements is crucial since, due to its lower contractile reserve, the right ventricle is particularly sensitive to modifications of preload or afterload [5]. Therefore, the right heart represents the weakest link in the chain when it comes to assessing preload requirements as well as volume responsiveness. As a result, in clinical situations where due to volume overload cardiac deterioration occurs, right ventricular deterioration is much more likely to occur first [6]. Right ventricular impairment may actually aggravate this situation, making the right ventricle even more dependent on adequate preload and more vulnerable to

Michael F. Graessler and Karin H. Wodack contributed equally.

✉ Michael F. Graessler
m.graessler@uke.de

¹ Department of Anesthesiology, Centre for Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

² Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Rostock, Rostock, Germany

Published online: 05 May 2021

Springer

change. Acute pulmonary artery embolism, cor pulmonale in acute respiratory failure or right ventricular myocardial infarction are typical causes of right ventricular impairment in critically ill patients.

One reason why estimating right ventricular preload demand still presents enormous difficulties is that right ventricular preload variables, and fluid responsiveness in particular, are much more difficult to assess methodologically. The pressure-based parameter, central venous pressure (CVP), may be associated with right ventricular preload to some extent, but numerous studies have shown that CVP fails to predict fluid responsiveness properly [7–9]. Right ventricular volumetric parameters of preload, such as right ventricular end-diastolic volume (RVEDV), were also found to be poor predictors [10]. In right ventricular dysfunction, left ventricular SVV is typically high because of relative left ventricular hypovolemia due to right ventricular dysfunction. In such situations, there is actually no suitable parameter to predict the fluid responsiveness. However, previous publications have shown that during controlled mechanical ventilation there are also changes in right ventricular stroke volume due to changes in intrathoracic pressures and volumes [11–13]. This provides the possibility to calculate dynamic indicators of right ventricular preload as well.

To date, there is only one experimental study specifically aimed at quantifying right ventricular heart–lung interaction. In this study, right ventricular stroke volume variation (SVV_{RV}) was recorded during controlled mechanical ventilation and evaluated in two different preload situations. The authors concluded that SVV_{RV} appears to reflect the preload demands of the right ventricle [14]. However, no data exist on whether these parameters are able to predict the right ventricular volume response.

Thus, identifying a parameter to predict right ventricular fluid responsiveness is of highest clinical interest, as there are many clinical situations in which the right ventricle is likely to be crucial in assessing a patient's preload requirements [15–17]. The aim of this study was to calculate dynamic right ventricular preload parameters and evaluate their ability to properly predict fluid responsiveness in a controlled experimental model.

Methods

Ethical statement

Ethical approval for the trial (Ethical Committee N° 53/11) was provided by the local Governmental Commission on the Care and Use of Animals, Hamburg, Germany (Chairperson Karolin Zoll, PhD) on August 04, 2011. The animals received care in compliance with the “Guide for the Care

and Use of Laboratory Animals”. The project was carried out according to the ARRIVE Guidelines [18].

Study design

The study was designed as a experimental trial in 20 domestic pigs.

Experimental procedures

The experiments were conducted in a standardized environment in an animal operating theater. Animals were fasted overnight and anesthesia was induced with intramuscular ketamine 10 mg/kg, midazolam 0.3 mg/kg, azaperone 4 mg/kg and atropine 0.5 mg.

Anesthesia was maintained by continuous intravenous fentanyl (10 µg/kg/h) and inhaled sevoflurane (end-expiratory concentration 2.5%). Animals were mechanically ventilated with a tidal volume of 8 ml/kg bodyweight and a positive end-expiratory pressure of 5 cmH₂O (Zeus®; Draeger Medical, Lübeck, Germany). The ventilation frequency was set to maintain an end-expiratory arterial carbon dioxide tension (pCO₂) of 35–40 mmHg and was not changed throughout the experimental protocol.

A 7.5 Fr and a 12 Fr central venous catheter were inserted into the right internal and external jugular vein (Certofix® Trio S 730, 30 cm, Certofix® Trio HF S1220, 20 cm, B.Braun, Melsungen, Germany). An arterial line was placed in the right femoral artery. A continuous infusion rate of 10 ml/kg of a balanced solution (Sterofundin®, B.Braun, Melsungen, Germany) was applied. A sternotomy was performed and an ultrasound flow probe (Confidence PAU Flowprobe®, Chronic Liner, 16 mm, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) was placed around the pulmonary artery and connected to a flowmeter (Perivascular Flow Module®, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) to measure right ventricular stroke volume and calculate stroke volume variation using an experimental reference [19]. A pressure catheter was inserted into the pulmonary artery and fixed with a pouch suture (Millar Micro-Tip® pressure catheter, Houston, Texas, USA). A patch was then sewn into the pericardium, the sternum was re-approximated with cerclage wires and the soft tissues were closed in layers to restore closed chest conditions. During surgical preparation, meticulous care was taken not to injure the pleural cavities on either side. Warming blankets and heated infusions were used to keep the body temperature constantly above 37 °C.

Experimental animals

The study was conducted on 20 German Landrace domestic pigs with a mean age of 3 months and a mean body weight of 36.7 ± 4.7 kg, 11 males and 9 females.

Housing and husbandry

The animals arrived at the animal facilities of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf 10 days before the experiments to allow acclimatization and recovery from transport-related stress. The animals were kept in an enriched environment.

Experimental results and measurements

After baseline measurements, hypovolemia was induced. Within 15 min, 20 ml/kg body weight of blood was removed. The withdrawn blood was collected in a special blood bag (CompoFlex P 4170, FreseniusKabi, Bad Homburg, Germany). After 5 min for equilibration, measurements (M1) were performed. Re-transfusion of the drained blood was then initiated in three steps over 5 min each at 7 ml/kg body weight. After each step, 5 min was allowed for equilibration before measurements (M2–M4). A schema of the experimental procedure is shown in Fig. 1.

Data collection and processing

Data were recorded at M0–M4 using adapted hardware from ADInstruments (ADInstrumentsPowerLab®, ADInstruments Ltd, Oxford, UK) and Transonic (Perivascular Flow Module, Transonic Systems Inc, Ithaca, NY, USA). Data analysis was performed offline using LabChart® software (LabChart Pro, version 8, ADInstruments, Oxford, United Kingdom).

Right ventricular stroke volume variation (SVV_{RV}) was calculated offline from the pulmonary artery flow signal. Pulmonary artery pulse pressure variation (PPV_{PA}) and systolic pressure variation (SPV_{PA}) were calculated from pulmonary artery pressure tracings. Calculations of mean

right ventricular stroke volume, pulse pressure and systolic pressure were performed on 10 respiratory cycle data using the following formulae:

$$SVV_{RV}(\%) = \frac{(SV_{max_{RV}} - SV_{min_{RV}})}{(SV_{mean_{RV}})} \times 100$$

$$PPV_{PA}(\%) = \frac{(PP_{max_{PA}} - PP_{min_{PA}})}{(PP_{mean_{PA}})} \times 100$$

$$SPV_{PA}(\%) = \frac{(SP_{max_{PA}} - SP_{min_{PA}})}{(SP_{mean_{PA}})} \times 100$$

Statistical methods

The ability to predict volume responsiveness was assessed for each variable by nonparametric estimation of the receiver-operating characteristic (ROC) curves and their AUCs [20]. Considering the three time points together as cluster data. ANOVA-type statistics were evaluated to examine whether an individual AUC was significantly different from 0.5. The response to volume application was considered positive, if right ventricular stroke volume increased by at least 15% (criterion value) [3, 19, 20]. Ideal cutoff values were identified by calculating the Youden Index [21]. Mixed models were fit to data of the dependent variables MAP, HR, RV_{SV} , SVV_{RV} , MPAP, SPV_{PA} , PPV_{PA} and CVP assuming a fixed effect for point of measurement and random intercepts for animals. This was followed by post hoc comparisons of points of measurement with preceding points of measurement via pairwise contrasts. Model-estimated marginal means and their 95% confidence intervals are presented. Prior to mixed model analyses, histograms of

Experimental Protocol:

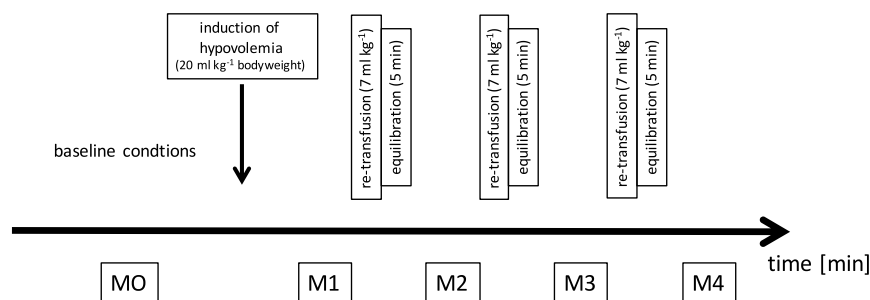


Fig. 1 Schematic display of the experimental protocol containing the volume withdrawal and the re-transfusion steps

data of the dependent variables were visually examined for normal distribution. Statistical analysis was performed using SPSS® for Windows® (IBM® SPSS Statistics version 25.0; Armonk, NY, USA) except for ROC analyses that were done using R. Statistical significance was appraised for $p < 0.05$.

Results

Hemodynamic data

Induction of hypovolemia resulted in a significant decrease of mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary artery pressure (MPAP) as well as CVP and a significant increase of dynamic parameters of preload of the right ventricle (SVV_{RV} , PPV_{PA} and SPV_{PA}) from M0 to M1. All hemodynamic data throughout the experimental protocol are presented in Table 1.

Prediction of volume responsiveness

In each animal, 3 volume-loading steps were performed, thus in total 60 volume-loading steps were analyzed except for SPV and PPV that had only 57 valid observations due to missing data. The ROC curves are presented in Fig. 2. In detail SVV_{RV} presented with an AUC of 0.82 (CI 95% 0.73–0.89; $p < 0.001$), PPV_{PA} with an AUC of 0.72 (CI 95% 0.53–0.85; $p = 0.02$) and SPV_{PA} with an AUC of 0.66 (CI 95% 0.51–0.79; $p = 0.04$). CVP presented with an AUC of 0.47 (CI 95% 0.33–0.62; $p = 0.71$).

According to the ROC analysis in this experimental model in pigs, the following cutoff values for the prediction of volume responsiveness can be proposed: $SVV_{RV} > 45.8\%$ (Youden Index 0.53; sensitivity 80%;

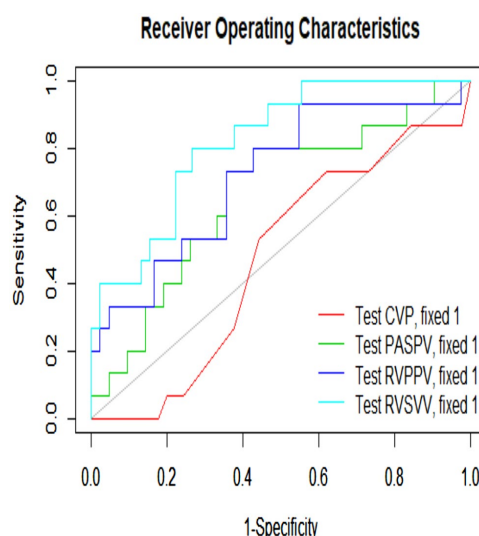


Fig. 2 Receiver-operating characteristic (ROC) for right ventricular stroke volume variation (SVV_{RV}), pulmonary artery pulse pressure variation (PPV_{PA}), pulmonary artery systolic pressure variation (SPV_{PA}) and central venous pressure (CVP) with reference line (light blue). Areas under the curves (AUC) are given beside the curves

specificity 73.3%), $PPV_{PA} > 46.2\%$ (Youden Index 0.39; sensitivity 93.3%; specificity 45.2%), $SPV_{PA} > 21.1\%$ (Youden Index 0.36; sensitivity 73.3%; specificity 63.1%) and $CVP < 3$ (Youden Index 0.11; sensitivity 73.3%; specificity 37.8%).

Table 1 Hemodynamic parameters throughout the experimental protocol

	Baseline	Hypovolemia	1st volume-loading step	2nd volume-loading step	3rd volume-loading step
HR (min^{-1})	103 [97;110]	101.845 [94;107]	104 [97;110]	101[95;108]	104 [97;110]
MAP (mmHg)	78 [74;82.6]	62 [57;66] *	73 [68;77]*	73 [69;77]	79 [76;84]*
mPAP (mmHg)	35 [33;37]	28 [26;31]*	32 [29;34]*	32 [29; 34]	33 [30;35]
SV_{RV} (ml)	29 [27;31]	21 [19;23]*	25 [23;27]*	26 [24;28]	27 [24;28]
SVV_{RV} (%)	35,680 [28;39]	55 [49;60]*	42,614 [37;48]*	40 [35;45]	35,960 [31;41]*
PPV_{PA} (%)	47 [40;49]	60 [53;67] *	56 [49;63]*	50 [43;56]*	51 [44;57,652]
SPV_{PA} (%)	18 [15;21]	23 [20;26] *	22 [19;25]	20 [18; 23]	20 [17; 23]
CVP (mmHg)	5.9 [4.2;7.5]	3.9 [2.2; 5.6] *	4.9 [3.2; 6.6]*	6.1 [4.4; 7.7]*	5.9 [4.3; 7.6]

Data are presented as mixed model-estimated marginal means with 95% confidence intervals. Model-estimated marginal means and their 95% confidence intervals are presented. Prior to mixed model analyses, histograms of data of the dependent variables were visually examined for normal distribution

HR heart rate, MAP mean arterial pressure, mPAP mean pulmonary artery pressure, SV_{RV} right ventricular stroke volume, SVV_{RV} right ventricular stroke volume variation, PPV_{PA} pulmonary artery pulse pressure variation, SPV_{PA} pulmonary artery systolic pressure variation, CVP central venous pressure

*Significantly different from preceding point of measurement ($p < 0.05$)

Discussion

Our study provides the first results regarding the possibility of predicting the volume response by calculating SVV_{RV} , PPV_{PA} and SPV_{PA} as dynamic right ventricular indicators of preload in an experimental animal model. The data show that SVV_{RV} in particular has a valuable predictive capability and may have the potential to assess volume response and guide volume therapy in the future [10].

Although right ventricular heart–lung interactions have been described in the literature [22, 23], surprisingly, no attempt has been made to calculate and assess the ability to predict volume responsiveness using right ventricular dynamic indicators of preload. This may be due to the fact that hemodynamic variables, used to assess preload and predict volume responsiveness derived from the right ventricle, are much more difficult to assess methodologically. Our results demonstrate for the first time the ability of dynamic parameters to predict fluid response based on hemodynamic signals from the right ventricle and pulmonary circulation. Pulmonary artery pulse pressure and systolic pressure can be derived from a pulmonary artery catheter, however, there is no system that allows online measurement and calculation of PPV_{PA} and SPV_{PA} in a clinical application. The only previous study reporting the calculation of right ventricular SVV as a dynamic indicator was published by Kubitz et al. The authors calculated SVV_{RV} in hypovolemia and during two other loading conditions in 15 anesthetized and ventilated pigs. They were able to show that a significant increase in SVV_{RV} occurred during volume depletion and a consequent decrease with re-transfusion. It was concluded that SVV_{RV} seemed to reflect right ventricular volume requirements [14]. However, no evaluation of SVV_{RV} was performed to predict volume response.

An indispensable prerequisite for dynamic preload indicators is that they require not only controlled mechanical ventilation and sinus rhythm, but also adequate right ventricular function to properly predict fluid responsiveness. If right ventricular function is impaired and right ventricular stroke volume decreases, reduced left ventricular preload and relative hypovolemia result. Under these conditions, left ventricular dynamic indicators of preload cannot differentiate absolute hypovolemia from relative left ventricular hypovolemia due to right ventricular impairment. These aspects highlight the importance of identifying new predictors of volume responsiveness based on right ventricular hemodynamics. In clinical situations where cardiac deterioration occurs due to volume overload, it is much more likely that right ventricular decline will occur first due to smaller muscle mass and

lower contractile reserve. Therefore, sometimes monitoring volume responsiveness using dynamic right ventricular preload indicators could be a very attractive alternative for high-risk patients.

In a multicenter study of patients undergoing coronary artery revascularization, Ranucci et al. showed that in the presence of poor right ventricular function, no suitable parameter for predicting fluid responsiveness could be identified [16]. In another experimental study, it was found that induction of experimental right ventricular failure by increasing MPAP resulted in a significant increase in left ventricular PPV and SVV , whereas they remained unchanged during the subsequent volume challenge and failed to predict volume responsiveness [25]. In the presence of increased pulmonary artery pressures or right ventricular dysfunction, established left ventricular dynamic indicators of preload also fail to correctly predict fluid responsiveness [24, 25]. Dynamic indicators of preload derived from right ventricular and pulmonary artery hemodynamic signals could help finding an individualized optimal position on the Frank–Starling curve and optimizing preload according to the precarious needs of the right ventricle. In addition, they may have the potential to distinguish hypovolemia from right ventricular impairment. This could be of particular interest when right ventricular impairment is already present and very precise volume therapy is needed, as volume overload can be even more deleterious and lead to further deterioration of right ventricular function [23, 26].

SVV_{RV} , PPV_{PA} and SPV_{PA} , reflecting right ventricular preload conditions, showed different and higher cutoff values compared to dynamic indicators of preload derived from the left ventricle. The higher cutoff values are coherent with the reported cutoff values of about 40% for the Superior Vena Cava Collapsibility Index, which is calculated as the difference in the diameter of the vena cava during the respiratory cycle [24]. These cutoff values reflect the high compliance of the venous system with consecutive changes in right ventricular preload, which are also reflected in SVV_{RV} and PPV_{PA} . Another possible explanation for the much higher cutoff values for SVV_{RV} and PPV_{PA} in our study, compared with those reported for left ventricular SVV and PPV , could be the high pulmonary vascular compliance. The pulmonary vasculature and capillary bed act as a kind of filter, smoothing the effects before they reach the left heart, with consecutive lower values for left ventricular SVV and PPV . In addition, the right ventricle, with its lower contractile reserve, has a higher preload dependence. Due to these aspects, even small changes in right ventricular preload lead to relevant changes in right ventricular stroke volume and higher SVV_{RV} compared to left ventricular SVV .

At this time, we cannot present data that precisely quantify to what extent variations in venous return or changes in right ventricular afterload contribute to the occurrence of

SVV_{RV} and PPV_{PA} , but the literature reports that afterload appears to be of minor importance [25]. This is an important aspect that should be investigated in future studies. A comparison of AUCs in our study shows the highest value for SVV_{RV} . One possible explanation is that SVV is less affected by changes in arterial vasomotor tone compared with PPV . An effect that has already been reported for left ventricular dynamic indicators of preload [27, 28]. Although CVP is a parameter that shows an association with right ventricular preload, in our results, with an AUC of 0.47, CVP is no better than a fifty-fifty chance and fails to predict right ventricular volume response, as shown in previous studies [7, 8, 29].

In fact, there are some limitations of our study. One aspect that needs to be considered is that our studied animals had relatively high baseline pulmonary artery pressures. Our understanding is that this was due to our experimental setup and surgical preparation. Since we used a micro-tip catheter in the pulmonary artery to achieve the best possible signal quality, a pouch suture on the pulmonary artery was required. This inevitably led to some reduction in vessel diameter and consequently an increase in pulmonary artery resistance and pressure. Another aspect that may have had some influence was the use of ketamine as an anesthetic, as ketamine increases systemic and pulmonary vascular resistance. However, only a single dose of ketamine was administered for induction of anesthesia and given the elimination half-life of ketamine, this effect should have been less important. The fact that dynamic right ventricular indicators of preload can only be derived using a pulmonary artery catheter limits their clinical applicability to a group of high-risk or critically ill patients. Since the primary focus of this study was to assess volume responsiveness based on right ventricular dynamic indicators of preload, no hemodynamic data from the systemic circulation were obtained in our experimental setup. Therefore, we cannot present data on the behavior of left ventricular dynamic indicators of preload (SVV_{LV} , PPV , SV_{LV} , CO) and compare them with our results.

Moreover, dynamic right ventricular indices of preload are likely to have the same methodological limitations as established left ventricular parameters. That is, they require controlled mechanical ventilation and regular cardiac sinus rhythm [30, 31]. Ventilator settings will also affect right ventricular SVV_{RV} and PPV_{PA} . Since this is the first study to investigate their ability to predict volume response, we do not know whether these parameters require the same ventilator settings as left ventricular SVV and PPV . In our experimental setup, we chose the ventilator settings recommended for dynamic left ventricular indicators of preload. Differences in ventilator settings would also affect the cutoff values of these parameters, wherefore the reported cutoff values apply to our ventilator settings only. These aspects

were not investigated in our study and should be addressed before these parameters can potentially be translated into clinical practice. So far, we can only postulate the advantage, that evaluation of right ventricular volume responsiveness may be of particular value to guide volume therapy in conditions of right ventricular failure, but we cannot present data in right ventricular impairment at this time.

In conclusion, the results of our study demonstrate the ability to predict volume responsiveness by calculating dynamic indicators of right ventricular preload in an experimental animal model. The results show that SVV_{RV} and PPV_{PA} in particular have reasonable predictive ability and have the potential to become valuable tools for assessing volume responsiveness and guiding fluid therapy in the future.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The study was supported by departmental funds of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Medical Center Hamburg-Eppendorf.

Declarations

Conflict of interest Daniel A. Reuter is a member of Pulsion Medical Advisory Board. Constantin J.C. Trepte has received honorary for lectures by Maquet. All the other authors declare no conflicts of interest.

Presentation LIVES 2017 30th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. 2011;25(6):904–16.
2. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):650.
3. Cecconi M, Monti G, Hamilton MA, Puntis M, Dawson D, Tuccillo ML, Della Rocca G, Grounds RM, Rhodes A. Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(5):527–33.
4. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, Jakob SM, Takala J. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely

- increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14(3):R122.
5. Chemla D, Berthelot E, Assayag P, Attal P, Hervé P. Physiopathologie hémodynamique du ventricule droit [Pathophysiology of right ventricular hemodynamics]. *Rev Mal Respir*. 2018;35(10):1050–62.
 6. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1463–82.
 7. 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(1):172–8.
 8. Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, Friedheim TJ, Hinsch A, Goepfert MS, Mann O, Izbicki JR, Goetz AE, Reuter DA. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):717–26.
 9. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):369–75.
 10. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000–8.
 11. Charron C, Caille V, Jardin F, Vieillard-Baron A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(3):249–54.
 12. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):671–6.
 13. 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* (1985). 1999;87(5):1644–50.
 14. Kubitz JC, Richter HP, Petersen C, Goetz AE, Reuter DA. Right ventricular stroke volume variation: a tool to assess right ventricular volume responsiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(9):992–5.
 15. Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Heart Lung Vessel*. 2014;6(3):157–70.
 16. Ranucci M, Pazzaglia A, Tritapepe L, Guarracino F, Lupo M, Salandini V, Del Sarto P, Condemi A, Campodonico R, Laudani G, Pittarello D, Belloni L, Ri Ve RRVRG. Fluid responsiveness and right ventricular function in cardiac surgical patients. A multicenter study. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(1):21–9.
 17. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, Galy C, Slama M, Dupont H. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: false-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2570–5.
 18. Kilkeny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(2):94–9.
 19. Dean DA, Jia CX, Cabreriza SE, D'Alessandro DA, Dickstein ML, Sardo MJ, Chalik N, Spotnitz HM. Validation study of a new transit time ultrasonic flow probe for continuous great vessel measurements. *ASAIO J*. 1996;42(5):M671–6.
 20. Brunner EZ, Zapf A. Nonparametric ROC Analysis for Diagnostic Trials. In: Balakrishnan N, editor. *Handbook of Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials Planning Analysis and Inferential Methods*. London: Wiley; 2013.
 21. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–5.
 22. Pinsky MR. Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(3):765–71.
 23. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*. 1983;68(2):266–74.
 24. 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(9):1734–9.
 25. Pinsky MR. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(5):1237–45.
 26. Vieillard-Baron A, Charron C. Preload responsiveness or right ventricular dysfunction? *Crit Care Med*. 2009;37(9):2662–3.
 27. Pinsky MR. Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg*. 2003;96(5):1245–7.
 28. Hofer CK, Muller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005;128(2):848–54.
 29. Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2009;24(5):329–37.
 30. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. *Br J Anaesth*. 2005;95(6):746–55.
 31. Guinot PG, de Broca B, Abou Arab O, Diouf M, Badoux L, Bernard E, Lorne E, Dupont H. Ability of stroke volume variation measured by oesophageal doppler monitoring to predict fluid responsiveness during surgery. *Br J Anaesth*. 2013;110(1):28–33.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. Darstellung der Publikation

2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Es konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass eine frühe und zielgerichtete Kreislauf- und Volumentherapie die Sterblichkeit kritisch kranker Patient: innen senken und deren Outcome verbessern kann.¹⁻³ Ziel dabei ist es, sowohl einen Volumenmangel, also eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens, als auch eine Hypervolämie zu vermeiden, welche die Gefahr der Entwicklung einer ödematösen Gewebeschädigung (z.B. eines Lungenödems) mit sich bringt. Daher sind suffiziente Steuerungsvariablen essenziell, anhand derer eine adäquate Flüssigkeits- und Volumentherapie ausgerichtet werden kann.⁴

Lange Zeit galten druckbasierte Variablen – wie der zentrale Venendruck (ZVD) oder der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) – als Standardvariablen zur Einschätzung der Vorlast und somit auch zur Steuerung einer Volumentherapie. Allerdings haben viele randomisiert-kontrollierte Studien der letzten Jahre gezeigt, dass diese Variablen ungeeignet sind, einen Anstieg des kardialen Schlagvolumens nach Flüssigkeitsgabe vorherzusagen.⁵⁻⁷ Dieser Anstieg des Schlagvolumens unter Flüssigkeitsgabe wird als Volumenreagibilität bezeichnet und bildet die zentrale Grundlage für eine zielgerichtete Volumentherapie. Dies bedeutet, dass ein zu erwartender Anstieg des Schlag- und damit auch des Herzzeitvolumens eine Indikation zur Flüssigkeitsgabe darstellt, da dies zu einer verbesserten Endorganperfusion führt, wohingegen eine Flüssigkeitsgabe ohne Verbesserung des Herzzeitvolumens lediglich zu einer Hypervolämie mit der Konsequenz einer verstärkten Ödembildung beiträgt.⁸ Im schlimmsten Fall kann diese Volumenüberladung zu Einschränkung der kardialen Funktion führen.⁹ In Bezug auf Variablen, welche geeignet sind, die Volumenreagibilität vorherzusagen und dementsprechend eine Volumentherapie zu steuern, haben sich in den letzten Jahren sogenannte dynamische Vorlastvariablen, wie Schlagvolumenvariation (SVV) oder Pulsdruckvariation (PPV) als Steuerungsvariablen etabliert. Diese dynamischen Variablen haben sich als gute Prädiktoren der Volumenreagibilität erwiesen, da sie durch patientenindividuelle Faktoren bestimmt werden.^{10,11} Das Grundprinzip dieser Variablen beruht auf Herz-Lungen-Interaktionen unter kontrollierter, maschineller Beatmung.¹² Durch Veränderungen des intrathorakalen Druckes kommt es zu Veränderungen des venösen Rückstroms zum Herzen.

Dadurch variiert die Füllung des Ventrikels und basierend auf dem Frank- Starling-Mechanismus in Konsequenz auch das ausgeworfene Schlagvolumen.¹³⁻¹⁵ Der Frank–Starling–Mechanismus beschreibt, dass bei besserer Füllung und damit optimierter Vorlast mit folglich besserer Vordehnung der Kardiomyozyten das Herz auf Grund besserer Kraftentwicklung ein höheres Schlagvolumen auswerfen kann (Abbildung 1).

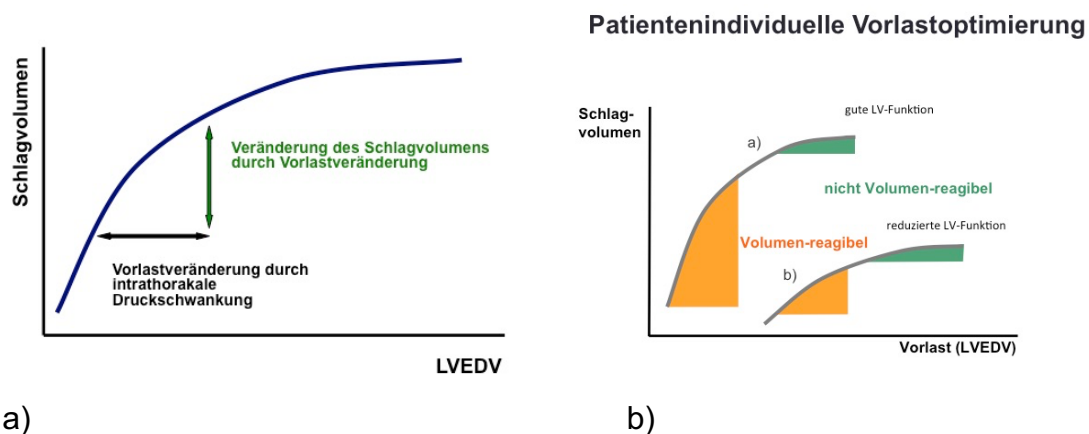


Abbildung 1:

a) Schematische Darstellung des Frank-Starling Mechanismus. Es wird ersichtlich, dass sich das vom Herzen ausgeworfene Schlagvolumen in Abhängigkeit von der kardialen Vorlast (Enddiastolisches Volumen (EDV)) ändert.

b) Schematische Darstellung des patientenindividuellen Verlaufes der Frank-Starling Kurve. Hier zeigt sich, dass jeweils ein individueller Volumen-reagibler und ein nicht Volumen-reagibler Bereich bestimmt werden kann.

Im Fall einer bereits geringen Füllung des Ventrikels führen die Veränderungen des intrathorakalen Druckes und Rückflusses zu großen Schwankungen im Schlagvolumen des Herzens, während diese bei guter Füllung und einem ausreichenden Volumenstatus deutlich kleiner ausfallen (Abbildung 2).

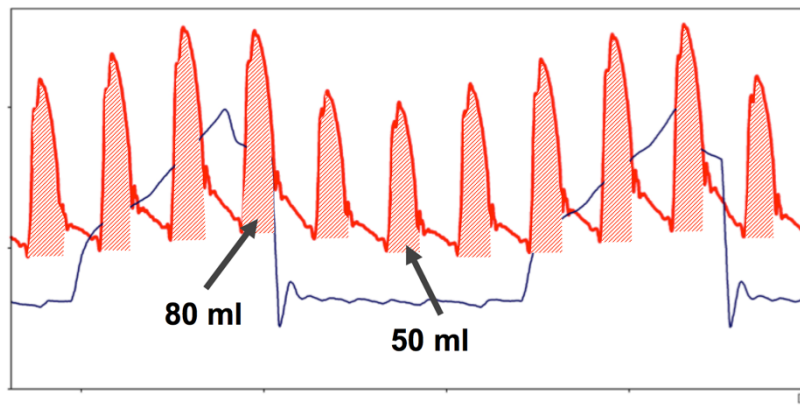


Abbildung 2: Schematische Darstellung der ausgeprägten zyklischen Schwankungen des Schlagvolumens bei relevanter Hypovolämie (Fläche der roten Kurve; z.B. 80ml oder 50 ml) in Abhängigkeit vom Atemwegsdruck während kontrollierter mechanischer Beatmung (blaue Kurve). Die Unterschiede zwischen den Maxima und Minima können quantifiziert und in Form von dynamischen Vorlastvariablen ausgedrückt werden.

Dynamische Vorlastvariablen zeigen zwar eine hervorragende Eignung zur Vorhersage der Volumenreagibilität, weisen jedoch eine wesentliche Einschränkung auf. Sie sind bislang lediglich im systemischen Kreislauf gemessen und erfasst worden und liefern daher nur Information über die Vorlast und Volumenreagibilität des linken Herzens. Darüber hinaus ist eine adäquate rechtsventrikuläre Funktion eine unbedingte Voraussetzung für ihren sinnvollen Einsatz.¹⁶

Der rechte Ventrikel ist jedoch besonders empfindlich gegenüber Veränderungen der Vor- und Nachlast. Dies beruht vor allem auf seiner wesentlich geringeren myokardialen Masse und der daraus resultierenden deutlich niedrigeren funktionellen Reserve.¹⁷ Insofern stellt der rechte Ventrikel häufig den limitierenden Faktor im Hinblick auf eine Flüssigkeits- und Volumentherapie dar. Aus diesen Erkenntnissen lässt sich folgern, dass der Kenntnis der rechtsventrikulären Vorlast und vor allem der Volumenreagibilität eine besondere Bedeutung in der Therapie kritisch kranker Patient:innen zukommen sollte. Dies gilt umso mehr in klinischen Situationen, in welchen der rechte Ventrikel akut belastet oder in seiner Funktion eingeschränkt ist.¹⁸

Hier gibt es eine ganze Reihe an klinisch höchst relevanten Erkrankungen. Neben rein kardialen Ursachen, wie einem Myokardinfarkt, welcher vornehmlich das rechtsventrikuläre Myokard betrifft oder einer Lungenarterienembolie können vor allem auch pulmonale Erkrankungen, wie etwa eine Pneumonie mit konsekutivem

Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)) zur Entwicklung einer schweren akuten Rechtsherzbelastung führen.^{19,20}

Bisher ist es sehr schwierig, gezielte Aussagen über die rechtsventrikuläre Funktion und insbesondere die rechtsventrikuläre Vorlast oder gar Volumenreagibilität zu treffen. Die Echokardiographie stellt in diesem Zusammenhang die einzige Methode dar, mit welcher sich die Frage nach der rechtsventrikulären Pumpfunktion und zu einem gewissen Grad auch nach der rechtsventrikulären Füllung beantworten lässt. Die Volumenreagibilität des rechten Ventrikels lässt sich jedoch auch durch die Echokardiographie nicht ausreichend beurteilen. Weiterhin ist die Echokardiographie nicht kontinuierlich verfügbar und zudem Untersucher-abhängig. Daher ist sie als Monitoringverfahren, anhand dessen eine kontinuierliche Überwachung und Therapiesteuerung erfolgen soll, nicht geeignet.²¹

Das Grundprinzip, dass die beschriebenen Herz-Lungen-Interaktionen auch für den rechten Ventrikel ableitbar sind, ist zwar bereits 1984 beschrieben, jedoch bisher in der Forschung noch nicht weiterverfolgt worden.¹² Bislang existiert lediglich eine weitere Veröffentlichung, welche in einem experimentellen Ansatz zeigen konnte, dass sich eine rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation aus Herz-Lungen-Interaktionen ableiten lässt und dass diese sich bei Vorliegen eines relevanten Volumenmangels verändert.²² Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit in einem nächsten Schritt die Fähigkeit rechtsventrikulärer dynamischer Vorlastvariablen, wie einer rechtsventrikulären Schlagvolumenvariation, zur Vorhersage der rechtsventrikulären Volumenreagibilität zu untersuchen.

2.2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als experimentelle Studie an 20 deutschen Landschweinen durchgeführt. Die entsprechende Genehmigung wurde von der Behörde für Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg unter der Nummer 53/11 erteilt. Die Unterbringung, Versorgung und Pflege der Tiere wurde gemäß den ARRIVE Guidelines durch die Forschungstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gewährleistet.²³ Narkoseinduktion, chirurgische Präparation und die Durchführung der Messungen erfolgten gemäß des im genehmigten Antrag festgelegten Versuchsprotokolls (s. Abbildung 3).

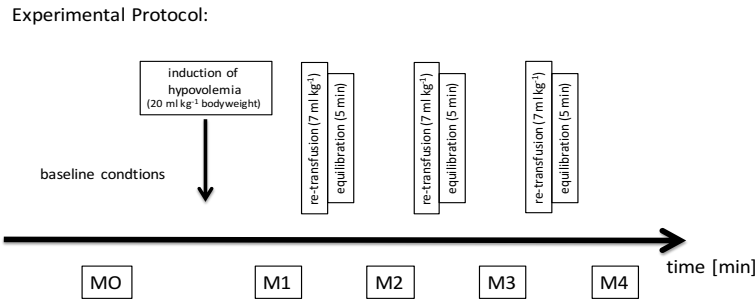


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs und der Messpunkte

Es wurde darauf geachtet die Unterschiede in Bezug auf Größe und Gewicht der Tiere möglichst gering zu halten, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Im Hinblick auf die Untersuchung der Volumenreagibilität wurde ein Modell gewählt, in welchem zunächst eine Hypovolämie erzeugt wurde, um sicherzustellen, dass der zu untersuchende Zustand der Volumenreagibilität mit einer hohen Sicherheit vorliegt. Im Anschluss wurden insgesamt drei Volumenladeschritte durchgeführt, mit dem Ziel sowohl volumenreagible Zustände als auch nicht-volumenreagible Zustände zu erreichen. Zur Vermeidung möglicher Hämodilutionseffekte erfolgten die Volumen-Ladeschritte mit dem zuvor entnommenen Vollblut. Um eine möglichst hohe Präzision bei der Messung hämodynamischer Variablen zu erreichen, wurden invasive, experimentelle Messmethoden in Form von Micro-Tip Kathetern und Ultraschallflusssmessung verwendet. Auf Grund ihrer Invasivität können diese Methoden allerdings nicht in einer potenziellen klinischen Folgestudie angewendet werden, was eine Limitation in Bezug auf die Translation der Studie darstellt. Die Veränderungen hämodynamischen Variablen wurden statistisch anhand eines mixed model und mit Hilfe einer ANOVA ausgewertet, um signifikante Veränderungen zwischen den Messpunkten zu erfassen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Die dynamischen rechtsventrikulären Vorlastvariablen wurden entsprechend den etablierten linksventrikulären Variablen anhand der folgenden Formeln über 10 Atemzyklen (bei fester Atemfrequenz) berechnet:

$$SVV_{RV} (\%) = \frac{(SV_{max_{RV}} - SV_{min_{RV}})}{(SV_{mean_{RV}})} * 100$$

$$PPV_{PA} (\%) = \frac{(PP_{max_{PA}} - PP_{min_{PA}})}{(PP_{mean_{PA}})} * 100$$

$$SPV_{PA} (\%) = \frac{(SP_{max_{PA}} - SP_{min_{PA}})}{(SP_{mean_{PA}})} * 100$$

Die Fähigkeit der kalkulierten dynamischen Vorlastvariablen einen Anstieg des Herzzeitvolumens und damit die Volumenreagibilität vorherzusagen wurde mittels einer ROC Analyse ermittelt. Dabei wurde ein Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 15% zur Definition einer Volumenreagibilität verwendet. Dieser Wert steht im Einklang mit vielen früheren, experimentellen und klinischen Studien. Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve; AUC) diente dabei als Gütekriterium für die Vorhersagefähigkeit in Bezug auf die Volumenreagibilität. Bei einer AUC > 0.5 kann von einer suffizienten Vorhersage der Volumenreagibilität ausgegangen werden.

2.3 Ergebnisse

Die Induktion einer Hypovolämie führte zu einer signifikanten Abnahme des mittleren arteriellen Drucks (MAP), des mittleren Lungenarteriendrucks (MPAP) sowie des zentralen Venendrucks (CVP) und zu einem signifikanten Anstieg der dynamischen Vorlastvariablen des rechten Ventrikels (SVV_{RV}, PPV_{PA} und SPV_{PA}). Die Volumenladeschritte führten anschließend zu einem signifikanten Anstieg der hämodynamischen Variablen und zu einer Abnahme der dynamischen Vorlastvariablen. Bei jedem Tier wurden drei Volumenladeschritte durchgeführt,

so dass insgesamt 60 Volumenladeschritte analysiert wurden, mit Ausnahme von SPV und PPV, für die aufgrund fehlender Daten nur 57 gültige Berechnung vorlagen. Im Einzelnen wies SVV_{RV} eine AUC von 0,82 (CI 95% 0,73 - 0,89; $p < 0,001$), PPV_{PA} eine AUC von 0,72 (CI 95% 0,53 - 0,85; $p = 0,02$) und SPV_{PA} eine AUC von 0,66 (CI 95% 0,51 - 0,79; p-Wert = 0,04) auf. Der CVP wies eine AUC von 0,47 auf (CI 95% 0,33 - 0,62; p-Wert = 0,71). Nach der ROC-Analyse in diesem experimentellen Modell können die folgenden Grenzwerte für die Vorhersage der Volumenreagibilität angegeben werden: $SVV_{RV} > 45,8 \%$ (Youden Index 0,53; Sensitivität 80 %; Spezifität 73,3 %), $PPV_{PA} > 46,2 \%$ (Youden Index 0,39; Sensitivität 93,3 %; Spezifität 45,2 %), $SPV_{PA} > 21,1 \%$ (Youden Index 0,36; Sensitivität 73,3 %; Spezifität 63,1 %) und $CVP < 3$ (Youden Index 0,11; Sensitivität 73,3 %; Spezifität 37,8 %).

2.4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass dynamische rechtsventrikuläre Vorlastvariablen eingesetzt werden können, um die Volumenreagibilität des rechten Ventrikels vorherzusagen. Wie bereits in der Literatur beschrieben konnten die rechtsventrikulären dynamischen Vorlastvariablen aus Herz-Lungen-Interaktionen unter kontrollierter, mechanischer Beatmung abgeleitet werden. Darüber hinaus konnte die vorliegende Arbeit mittels einer ROC-Analyse zeigen, dass diese Variablen in der Lage sind, einen Anstieg des rechtsventrikulären Schlagvolumens vorherzusagen. Die Tatsache, dass bisher die Eignung dynamischer rechtsventrikulärer Vorlastvariablen nicht hinreichend ??? wurde, kann maßgeblich dadurch bedingt sein, dass diese methodologisch deutlich schwieriger zu bestimmen sind. Jedoch ermöglichen sie in der Zukunft eine potenziell differenziertere und zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie, welche sich auch an den spezifischen Bedürfnissen des rechten Ventrikels orientiert. Die bisher zur Verfügung stehenden linksventrikulären Vorlastvariablen sind nicht in der Lage zwischen einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion und einer tatsächlichen Hypovolämie zu differenzieren. In beiden Fällen kommt es zu einer Abnahme der linksventrikulären Füllung und konsekutiv zu einer Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens.²⁴ Obgleich die vorliegende Arbeit keine Daten unter eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion präsentieren kann, so

gibt es hier einen wichtigen Ansatzpunkt für den Einsatz dynamischer rechtsventrikulärer Vorlastvariablen in der Zukunft. Die bestehende Literatur zeigt ebenfalls, dass bisher keine Variablen, welche eine Vorhersage der Volumenreagibilität bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion ermöglichen, etabliert werden konnten.^{16,24} Auch wenn die Daten dieser Arbeit auf Grund des experimentellen Ansatzes mit invasiven, im klinischen Alltag nicht einsetzbaren Messmethoden erhoben wurden, so gibt es bereits erste Ansätze in der Literatur das rechtsventrikuläre Schlagvolumen und den pulmonalarteriellen Pulsdruck mit Hilfe eines konventionellen Pulmonalarterien-Katheters via Pulskonturanalyse zu bestimmen. Dies würde in der Zukunft den Einsatz dieser Monitoring Verfahren im klinischen Alltag ermöglichen.²⁵

Die absoluten Zahlenwerte und dementsprechend auch die Grenzwerte der rechtsventrikulären dynamischen Vorlastvariablen waren in der vorliegenden Arbeit deutlich höher als die Werte für die etablierten linksventrikulären Variablen. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die deutlich höhere vaskuläre Compliance der venösen und pulmonalen Gefäße, wodurch Variablen wie der pulmonalarterielle Pulsdruck deutlich höhere Schwankungen aufweisen als etwas der Pulsdruck einer steiferen Arterie wie der A. femoralis. Darüber hinaus zeigen auch echokardiographische rechtsventrikuläre Vorlastvariablen, wie der Vena Cava Collapsability Index, hohe Grenzwerte (VCCI Grenzwert bei 40%).²⁶ Auch wenn die Ergebnisse dieser Arbeit das Potenzial haben, einen wichtigen Beitrag zu einer differenzierteren und individualisierten Kreislauf- und Volumentherapie zu leisten, unterliegen sie auch gewissen Limitationen. So kann die vorliegende Arbeit keine Daten bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion präsentieren, was die unmittelbare klinische Anwendbarkeit der dynamischen rechtsventrikulären Vorlastvariablen einschränkt. Darüber hinaus sind diese Variablen im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Hilfe invasiver, wissenschaftlicher Referenzmethoden erhoben worden. Dies wäre in einer klinischen Studie nicht reproduzierbar. Es gibt jedoch erste Ansätze auch das rechtsventrikuläre Schlagvolumen mittels Pulskonturanalyse aus dem Signal eines konventionellen Pulmonalarterienkatheters zu bestimmen. Auch wenn diese Variablen auf diese Weise bestimmt werden können, so bleibt ihre Anwendung auf kritisch kranke Hochrisikopatient:innen beschränkt. Auch messtechnische Artefakte bei der

Ableitung der hämodynamischen Signale, welche die Ableitung rechtsventrikulärer funktioneller Vorlastparameter einschränken können, sind bei Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters sehr viel ausgeprägter. Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit bilden die in den Ergebnissen vorliegenden vergleichsweise hohen pulmonalarteriellen Drücke. Möglicherweise hat der Einsatz und die Fixierung eines Microtip-Katheters mittels einer Naht in der Pulmonalarterie zu einer gewissen Lumenreduktion mit konsekutiver Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks geführt. Auch der Einsatz von Ketamin im Rahmen der Narkoseinduktion könnte zu einer milden Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstands und damit des mittleren pulmonalarteriellen Druckes beigetragen haben.

Diese tierexperimentelle Arbeit konnte zeigen, dass dynamische rechtsventrikuläre Vorlastvariablen in der Lage sind, rechtsventrikuläre Volumenreagibilität vorherzusagen. Auch wenn der klinische Einsatz dieser Variablen in der Zukunft auf kritisch kranke und perioperative Hochrisikopatient:innen limitiert sein wird, so ermöglichen sie doch für diese höchst vulnerable Patientengruppe eine differenziertere sowie individualisierte Flüssigkeits- und Volumentherapie mit einem konsekutiv verbessertem Outcome.

2.5 Literaturverzeichnis

1. Kendrick JB, Kaye AD, Tong Y, Belani K, Urman RD, Hoffman C, Liu H. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr;35(Suppl 1):S29-S34.
2. Michard, F. and J.L. Teboul, *Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence*. *Chest*, 2002. **121**(6): p. 2000-8.
3. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017 Sep;**45**(9):1538-1545
4. Zampieri FG, Bagshaw SM, Semler MW. Fluid Therapy for Critically Ill Adults With Sepsis: A Review. *JAMA*. 2023 Jun 13;329(22):1967-1980
5. Yang, X. and B. Du, *Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis*. *Crit Care*, 2014. **18**(6): p. 650
6. Marik, P.E., M. Baram, and B. Vahid, *Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares*. *Chest*, 2008. **134**(1): p. 172-8
7. Magder, S., *Understanding central venous pressure: not a preload index?* *Curr Opin Crit Care*, 2015. **21**(5): p. 369-75.
8. Trepte, C.J., K.A. Bachmann, J.H. Stork, T.J. Friedheim, A. Hinsch, M.S. Goepfert, O. Mann, J.R. Izbicki, A.E. Goetz, and D.A. Reuter, *The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(4): p. 717-26.
9. Mitchell KH, Carlborn D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Dec;12(12):1837-44
10. Zhang, Z., B. Lu, X. Sheng, and N. Jin, *Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis*. *J Anesth*, 2011. **25**(6): p. 904-16.
11. Cecconi, M., G. Monti, M.A. Hamilton, M. Puntis, D. Dawson, M.L. Tuccillo, G. Della Rocca, R.M. Grounds, and A. Rhodes, *Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients*. *Minerva Anesthesiol*, 2012. **78**(5): p. 527-33.

12. Pinsky, M.R., *Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1984. **56**(3): p. 765-71
13. Jardin, F., J.C. Farcot, P. Gueret, J.F. Prost, Y. Ozier, and J.P. Bourdarias, *Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support*. Circulation, 1983. **68**(2): p. 266-74.
14. Vieillard-Baron, A., K. Chergui, R. Augarde, S. Prin, B. Page, A. Beauchet, and F. Jardin, *Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(6): p. 671-6.
15. Vieillard-Baron, A., Y. Loubieres, J.M. Schmitt, B. Page, O. Dubourg, and F. Jardin, *Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation*. J Appl Physiol (1985), 1999. **87**(5): p. 1644-50.
16. Daudel, F., D. Tuller, S. Krahenbuhl, S.M. Jakob, and J. Takala, *Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R122.
17. Chemla D, Berthelot E, Assayag P, Attal P, Hervé P. *Physiopathologie hémodynamique du ventricule droit [Pathophysiology of right ventricular hemodynamics]*. Rev Mal Respir. 2018 Dec; **35**(10):1050-1062. French.
18. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. *Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol. 2019 Apr **2**;73(12):1463-1482
19. Zochios, V. and N. Jones, *Acute right heart syndrome in the critically ill patient*. Heart Lung Vessel, 2014. **6**(3): p. 157-70.
20. Repesse, X., C. Charron, and A. Vieillard-Baron, *Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle*. Chest, 2015. **147**(1): p. 259-65.
21. Charron, C., V. Caille, F. Jardin, and A. Vieillard-Baron, *Echocardiographic measurement of fluid responsiveness*. Curr Opin Crit Care, 2006. **12**(3): p. 249-54.
22. Kubitz, J.C., H.P. Richter, C. Petersen, A.E. Goetz, and D.A. Reuter, *Right ventricular stroke volume variation: a tool to assess right ventricular volume responsiveness*. Minerva Anesthesiol, 2014. **80**(9): p. 992-5
23. Kilkenny, C., W.J. Browne, I.C. Cuthill, M. Emerson, and D.G. Altman, *Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research*. J Pharmacol Pharmacother, 2010. **1**(2): p. 94-9.
24. Vieillard-Baron, A. and C. Charron, *Preload responsiveness or right ventricular dysfunction?* Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2662-3.

25. Flick M, Sand U, Bergholz A, Kouz K, Reiter B, Flotzinger D, Saugel B, Kubitz JC. Right ventricular and pulmonary artery pulse pressure variation and systolic pressure variation for the prediction of fluid responsiveness: an interventional study in coronary artery bypass surgery patients. *J Clin Monit Comput.* 2022 Dec;36(6):1817-1825
26. Vieillard-Baron, A., K. Chergui, A. Rabiller, O. Peyrouset, B. Page, A. Beauchet, and F. Jardin, Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(9): p. 1734-9.

2.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a: Schematische Darstellung des Frank-Starling Mechanismus

Abbildung 1b: Schematische Darstellung des patientenindividuellen Verlaufes der Frank-Starling Kurve

Abbildung 2: Schematische Darstellung der zyklischen Schwankungen des Schlagvolumens bei relevanter Hypovolämie

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs und der Messpunkte

2.7 Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom / Akutes Lungenversagen
HR	Heart rate / Herzfrequenz
MAP	Mean arterial pressure / mittlerer arterieller Blutdruck
MPAP	Mean pulmonary artery pressure / mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure / pulmonalkapillärer Wedgedruck
PP	pulse pressure / Pulsdruck
PPV	pulse pressure variation / Pulsdruckvariation
RV	right ventricle / rechter Ventrikel
SV	stroke volume / Schlagvolumen
SPV	systolic pressure variation/ systolische Druckvariation
SVV	stroke volume variation/ Schlagvolumenvariation
ZVD/CVP	zentraler Venendruck/ central venous pressure

3. Zusammenfassung

Eine frühe und zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie hat sich als vorteilhaft für Mortalität und Outcome kritisch kranker Patienten erwiesen. Der rechte Ventrikel stellt dabei auf Grund seiner niedrigen kontraktile Reserve häufig den limitierenden Faktor dar. Daher ist eine Kenntnis der rechtsventrikulären Vorlast und Volumenreagibilität entscheidend um sowohl eine Hyper- als auch eine Hypovolämie zu vermeiden. Dynamische Vorlastvariablen, wie Schlagvolumen- oder Pulsdruckvariation, welche sich in Studien als die geeignetsten Variablen zur Steuerung einer Volumentherapie erwiesen haben, spiegeln allerdings derzeit nur die Vorlastanforderungen des linken Ventrikels wider. Bislang wurden noch keine dynamischen Indikatoren für die rechtsventrikuläre Vorlast etabliert. Ziel dieser Studie war es, dynamische Indikatoren der rechtsventrikulären Vorlast zu berechnen und auf ihre Fähigkeit zur Vorhersage der ventrikulären Volumenreagibilität hin zu untersuchen. Die Studie wurde als prospektive, experimentelle Studie an 20 narkotisierten Schweinen durchgeführt. Experimentelle Referenzverfahren, wie Mikro-Katheter und Ultraschallflussmesssonden wurden dabei verwendet, um das rechtsventrikuläre Schlagvolumen und den Pulsdruck zu messen. Zur Erfassung der Volumenreagibilität wurde eine Hypovolämie (Entnahme von 20 ml/kg Blut) induziert und anschließend drei Volumenladeschritte durchgeführt. Zur Beurteilung der Fähigkeit der dynamischen rechtsventrikulären Variablen zur Vorhersage der Volumenreaktion, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Diese zeigte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,82 (CI 95% 0,73-0,89; $p < 0,001$) für die rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation (SVVRV), eine AUC von 0,72 (CI 95% 0,53-0,85; $p = 0,02$) für die pulmonalarterielle Pulsdruckvariation (PPVPA) und eine AUC von 0,66 (CI 95% 0,51-0,79; $p = 0,04$) für die systolische pulmonalarterielle Druckvariation (SPVPA). In dieser Arbeit konnte unter experimentellen, standardisierten Bedingungen gezeigt werden, dass die Bestimmung dynamischer Indikatoren der rechtsventrikulären Vorlast möglich ist und potenziell zur Vorhersage der rechtsventrikulären Volumenreagibilität genutzt werden kann.

Summary

Early and goal-directed fluid therapy has been shown to have beneficial effects on mortality and outcome of critically ill patients. However due to its low contractile reserve the right ventricle often represents the „weakest link in the chain“. Therefore, knowledge of right ventricular preload and volume responsiveness is critical to avoid both hypervolaemia as well as hypovolaemia. However, dynamic preload parameters, such as stroke volume or pulse pressure variation, which have been shown in studies to be the most appropriate parameters to guide volume therapy, currently only reflect the preload requirements of the left ventricle. To date, no dynamic indicators of right ventricular preload have been established. The aim of this study was to calculate dynamic indicators of right ventricular preload and assess their ability to predict ventricular volume responsiveness. The study was designed as an experimental trial in 20 anaesthetized pigs. Micro-tip catheters and ultrasonic flow probes were used as experimental reference methods to enable measurement of right ventricular stroke volume and pulse pressure. Hypovolemia was induced (withdrawal of blood 20 ml/kg) and thereafter three volume-loading steps were performed. ROC analysis was performed to assess the ability of dynamic right ventricular parameters to predict volume response. ROC analysis revealed an area under the curve (AUC) of 0.82 (CI 95% 0.73–0.89; $p < 0.001$) for right ventricular stroke volume variation (SVVRV), an AUC of 0.72 (CI 95% 0.53–0.85; $p = 0.02$) for pulmonary artery pulse pressure variation (PPVPA) and an AUC of 0.66 (CI 95% 0.51–0.79; $p = 0.04$) for pulmonary artery systolic pressure variation (SPVPA). In our experimental animal setting, calculating dynamic indicators of right ventricular preload is possible and appears promising in predicting volume responsiveness.

4. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Die Publikation, welche die Grundlage dieser Promotion bildet, wurde vom Verfasser dieser Promotionsarbeit verfasst. Die zur Datenerhebung notwendige experimentelle Studie wurde vom Verfasser gemeinsam mit den Co-Autoren Prof. Dr. Daniel A. Reuter und Professor Dr. Constantin Trepte geplant und gemeinsam ein entsprechender Antrag zur Genehmigung von Tierversuchen gestellt. Nach Genehmigung des Antrags wurden die Versuche vom Verfasser gemeinsam mit der Co-Autorin Dr. Karin Wodack verantwortlich durchgeführt. Dabei wurden sämtliche Tätigkeiten (operative Eingriffe, Anlage von Messkathetern, Bedienung der Messtechnik) sowohl vom Verfasser als auch von Dr. Karin Wodack durchgeführt. Die anschließende Auswertung der erhobenen Daten erfolgte allein durch den Verfasser. Die statistische Analyse erfolgt durch den Verfasser mit Unterstützung des Co-Autors Dr. Hans O. Pinnschmidt, Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie. Bei der anschließenden Interpretation der Ergebnisse unterstützten die Co-Autoren Dr. Christoph Behem und Professor Dr. Constantin Trepte den Verfasser. Das Manuskript der Publikation wurde schließlich allein vom Verfasser dieser Dissertation erstellt. Die Co-Autoren Professor Dr. Constantin Trepte und Dr. Christoph Behem unterstützten mit Korrekturvorschlägen bei der Erstellung der endgültigen Fassung. Die notwendigen Änderungen am Manuskript und die Antworten an die Gutachter im Rahmen des Reviewprozesses des Journals of Anesthesia, in dem die Publikation veröffentlicht wurde, wurden vom Verfasser eigenständig unter Supervision von Professor Dr. Constantin Trepte durchgeführt.

Der Co-Autorin Dr. Karin Wodack wurde auf Grund ihrer aktiven Beteiligung bei der Versuchsdurchführung eine geteilte Erstautorenschaft zu Teil. Um jedoch dem hohen Anteil des Verfassers dieser Dissertation an der Publikation Rechnung zu tragen ist sein Name der Erstgenannte der Publikation.

5. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater und dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Herrn Prof. Dr. Christian Zöllner für die Möglichkeit diese Dissertation in seiner Klinik durchführen zu können, für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Ferner gilt mein Dank an dieser Stelle seinem Vorgänger als Direktor der Klinik und meinem ehemaligen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alwin E. Goetz. Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Daniel A. Reuter für die überaus freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Einführung in die theoretischen Grundlagen der Hämodynamik und des hämodynamischen Monitorings. Darüber hinaus gilt Frau Dr. Karin Wodack mein Dank für die kollegiale Zusammenarbeit und Anleitung während der Durchführung der Versuche.

Mein unendlich großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Constantin Trepte, der mir nicht nur wissenschaftliches Arbeiten, sondern auch die Grundlagen der Anästhesie sowie die Begeisterung für dieses Fach nahegebracht hat und mich durch den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit hindurch begleitet hat. Nicht zu vergessen auch die chirurgischen Fertigkeiten, welche er mir während der Durchführung der Versuche vermittelt hat. Darüber hinaus hat er mich bei allen inhaltlichen Überarbeitungen sowie Reviews während des gesamten Veröffentlichungsprozesses maßgeblich unterstützt und bestärkt. Ferner gilt an dieser Stelle mein großer Dank Herrn Dr. Christoph Behem für seine Hilfsbereitschaft, Motivation und Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit sowie seine äußerst wertvolle und konstruktive Kritik während des gesamten Veröffentlichungsprozesses.

Abschließend gilt mein größter Dank dem wundervollsten Menschen, ohne den diese Arbeit nie hätte entstehen können, meiner Freundin Aniella Enders, die mich in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit unglaublich unterstützt, motiviert und immer wieder aufgebaut hat, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und immer für mich da war.

6. Lebenslauf

Entfällt aus Datenschutzrechtlichen Gründen.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: