

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

**Klinische Erprobung des Respiratory Systolic Variation
Tests zur Vorhersage der Volumenreagibilität nach
großen abdominalchirurgischen Eingriffen.**

Dissertation

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

Vorgelegt von

Kira Katharina Stahl

aus Stuttgart

Hamburg 2015

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19. 01. 2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. D. Reuter

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. S. Kluge

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungen.....	5
0) Zusammenfassung.....	7
0) Abstract.....	8
1) Einleitung.....	9
1.1) Hintergrund.....	9
1.2) Physiologische Grundlagen von Volumenstatus und –reagibilität.....	11
1.2.1) Vorlast.....	11
1.2.2) Volumenreagibilität.....	11
1.3) Füllungsdrücke.....	16
1.4) Zentrale Blutvolumina.....	17
1.5) Dynamische Parameter.....	20
1.6) Der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT).....	23
2) Fragestellung.....	26
3) Material und Methoden.....	27
3.1) Patientenkollektiv.....	27
3.2) Intraoperative Narkoseführung.....	28
3.3) Studienvorbereitung.....	29
3.4) Versuchsablauf.....	30
3.4.1) Versuchsparameter.....	30
3.4.2) Baseline-Messung.....	31
3.4.3) Folgemessungen.....	32
3.5) Messverfahren.....	34
3.5.1) Grundlegende Hämodynamik.....	34
3.5.2) Transkardiopulmonale Thermodilution.....	34
3.5.3) Pulskonturanalyse	38
3.5.4) Der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT).....	41
3.5.5) Blutgasanalyse.....	43
3.6) Statistische Analyse.....	44

4) Ergebnisse.....	45
4.1) Demographische Daten	45
4.2) Basisdaten Hämodynamik.....	46
4.3) Vergleich des RSVT mit SVV und PPV.....	47
5) Diskussion und Fazit.....	53
5.1) Klinische Bedeutung.....	53
5.2) Bewertung des Respiratory Systolic Variation Tests.....	55
5.3) Limitationen RSVT Allgemein.....	58
5.4) Limitationen der vorliegenden Studie	61
5.5) Fazit.....	64
6) Literatur.....	65
7) Danksagung.....	72
8) Lebenslauf.....	73
9) Eidesstattliche Erklärung.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Frank-Starling-Kurve	12
Abbildung 1.2: Abhängigkeit der Morbidität von Volumengabe	15
Abbildung 1.3: Beatmungsinduzierte Herz-Lungen-Interaktion	21
Abbildung 1.4: Prinzip des Respiratory Systolic Variation Tests RSVT	24
Abbildung 3.1: Versuchsablauf	33
Abbildung 3.2: Prinzip der Thermodilution	35
Abbildung 3.3: kontinuierliche HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse	38
Abbildung 3.4: Screenshot des Respiratory Systolic Variation Tests RSVT	42
Abbildung 4.3.1: Dot-Histogramm PPV	48
Abbildung 4.3.2: Dot-Histogramm SVV	49
Abbildung 4.3.3: Dot-Histogramm RSVT	50
Abbildung 4.4: Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurven	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Risikoklassifikation nach American Society of Anesthesiologists (ASA)	27
Tabelle 4.1: Demographische Daten	46
Tabelle 4.2: Entwicklung der hämodynamischen Parameter	47
Tabelle 4.3: Flächen unter der Kurve (AUC)	52

Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area Under Curve (dt. Fläche unter der Kurve)
BiPAP	Biphasisch positiver Atemwegsdruck
BMI	Body Mass Index
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
Fr	French
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
HES	Hydroxyethylstärke
HI	Herzindex
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
i.v.	Intravenös
LVEDA	Linksventrikuläre enddiastolische Fläche
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MAD	Arterieller Mitteldruck

NiBD	Non-invasive Blutdruckmessung
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
Paw	Atemwegsdruck
PEEP	Positiv endexpiratorischer Atemwegsdruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output (dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen)
PP	Pulsdruck
PPV	Pulsdruckvariation
ROC	Receiver Operating Characteristic (-Kurven)
RSVT	Respiratory Systolic Variation Test
s.a.	Siehe auch
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
V.	Vena
vgl.	vergleiche
VLS	Volumenladeschritt
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

0) Zusammenfassung

Hintergrund: Eine rationale Steuerung der angewandten Volumentherapie ist in der Anästhesie und Intensivmedizin eine vorherrschende Aufgabe zur Optimierung der Herz-Kreislauf-Funktion. Ein valider Parameter zur Prädiktion der Volumenreagibilität des jeweiligen Patienten ist daher von enormer klinischer Relevanz. Die vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, das neue Verfahren des Respiratory Systolic Variation Tests (RSVT) im Vergleich mit Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) an Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen zu evaluieren.

Methoden: In die Studie gingen 24 Datensätze ein, welche an mechanisch ventilerten Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen erhoben wurden. Es erfolgte die Applikation dreier Volumenladeschritte mit je 300ml 6% Hydroxyethylstärke 130/0,4 und die sukzessive Messung des Herzindex (HI) mittels Thermodilution, sowie die Anwendung des RSVT. Als Grenzwert der Volumenabhängigkeit wurde ein Anstieg des HI von >10% gewertet.

Ergebnisse: Insgesamt gingen 72 Volumenladeschritte in die Studie ein, davon waren 41 als volumenabhängig zu werten. Die angewandte ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic – Kurven) ergab eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,70 für PPV, 0,72 für SVV und 0,77 für RSVT. Zwischen den einzelnen Parametern zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz ($p > 0,05$). Als Grenzwerte konnten durch Berechnung des Youden-Index 9,9% für SVV, 10,1% für PPV und 19,7% für RSVT ermittelt werden.

Fazit: Bezüglich einer Vorhersage der Volumenreagibilität kann das neue RSVT Manöver als mindestens gleichwertig zu den dynamischen Vorlastindikatoren SVV und PPV angesehen werden. Die enorm relevante Limitation der Tidalvolumenabhängigkeit von SVV und PPV besteht dabei für den RSVT nicht.

Zudem ist das Testverfahren einfach durchzuführen und rasch zu reproduzieren und bietet somit eine höchstmögliche Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen verschiedener Anwender. In Zusammenschau erscheint der RSVT als äußerst vielversprechende Alternative um im klinischen Alltag die Volumentherapie ventilierter Patienten individuell und reflektiert zu steuern.

0) Abstract

Introduction: Providing an optimized and goal-directed volume therapy is still an ongoing challenge in anesthesiology and intensive care. The evaluation of parameters for the prediction of volume responsiveness is therefore still in the focus of interest. Taking this into account, this study is concerned with the comparison of the established dynamic preload indicators stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) with the respiratory systolic variation test (RSVT) in patients after abdominal surgery.

Methods: In this study, 24 mechanically ventilated patients after abdominal surgery were included. After the application of three volume loading steps each consisting of 300 ml 6% hydroxyethylstarch 130/0,4, the cardiac index (CI) was detected by transpulmonary thermodilution. Afterwards, the respiratory systolic variation test (RSVT) was administered. As a threshold value for a positive volume response, we used an increase of CI by more than 10%.

Results: A total of 72 volume loading steps were enrolled in our study, thereof 41 being considered as showing a positive volume response. The analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves showed an area under the curve (AUC) of 0,70 for PPV, 0,72 for SVV and 0,77 for RSVT. There was no significant difference between the parameters ($p > 0,05$). Threshold values were identified by calculating the Youden Index as 10,1% for PPV, 9,9% for SVV and 19,7° for RSVT.

Conclusion: Regarding the prediction of volume responsiveness, the new automated respiratory systolic variation test (RSVT) can be considered as equal to the preload indicators SVV and PPV. Besides that, the RSVT has the major advantage of being independent of the applied tidal volume. The RSVT can be used and replicated easily and therefore provides a high level of comparability between the results of different operators. In summary, the RSVT appears to be a promising alternative for guiding goal-directed volume therapy in mechanically ventilated patients.

1) Einleitung

1.1) Hintergrund

In der Anästhesie und Intensivmedizin stellt die Optimierung der Herz-Kreislauf-Funktion einen der wichtigsten Aufgabenbereiche zu einer optimalen Patientenversorgung dar. Die Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoff-Versorgung des Gewebes und lebenswichtiger Organe steht hierbei an erster Stelle. Eine adäquate Makrozirkulation ist eine unabdingbare Voraussetzung für ausreichende Gewebe-Oxygenierung und ist somit entscheidend für das klinische Outcome des Betroffenen.

Hierfür spielt das Herzzeitvolumen (HZV) als Produkt von Herzfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV) die zentrale Rolle. Es gilt: $\text{HZV} = \text{HF} * \text{SV}$. Das Herzzeitvolumen bestimmt vorherrschend das Ausmaß der vorhandenen Makrozirkulation und somit das Sauerstoffangebot in der Peripherie. Eine direkte Quantifizierung des HZV benötigt im klinischen Alltag jedoch ein relativ hohes Maß an invasivem Monitoring.

Um die Gewebedurchblutung selbst zu quantifizieren, werden daher nach wie vor Surrogatparameter wie die venöse Sauerstoffsättigung, Laktatkonzentration oder klinische Parameter wie Urinproduktion herangezogen.

Dennoch stellt sich die Frage, inwiefern das Herzzeitvolumen bestimmt und vor allem verbessert werden kann um die Voraussetzungen für eine adäquate Endorganperfusion sicherzustellen.

Die Größe des Herzzeitvolumens ist dabei im Wesentlichen durch die folgenden Determinanten bestimmt:

- Vorlast
- Nachlast
- Kontraktilität

Von besonderer Bedeutung für eine sinnvolle Volumensubstitution ist daher die Erfassung dieser drei Parameter. Die Nachlast im Sinne der systolischen Ventrikel-Wandspannung muss berücksichtigt werden und wird maßgeblich vom Gefäßwiderstand beeinflusst.

Hinsichtlich der Kontraktilität gilt zu beachten, inwiefern das Myokard in der Lage ist, sich an veränderte Volumen- und Druckbedingungen anzupassen um die Gefahr einer etwaigen iatrogenen Herzinsuffizienz oder eines Lungenödems zu minimieren (De Hert et al., 2006; Noritomi et al., 2010; Trepte et al., 2011).

Die Bestimmung und Beeinflussung der kardialen Vorlast steht im klinischen Alltag zur Optimierung des Herzzeitvolumens und damit der Verbesserung der Endorganperfusion im Fokus. In Zusammenschau aller drei der vorgenannten Determinanten ist es dann möglich, eine optimale Volumentherapie durchzuführen, die individuell auf den Patienten angepasst ist.

Insbesondere kritisch kranke Patienten leiden häufig unter Flüssigkeitsverlusten, hervorgerufen durch perioperativen Blutverlust oder durch interstitielle Flüssigkeitsverschiebungen. Der Minderperfusion lebensnotwendiger Organe muss hierbei durch die Verbesserung des Herzzeitvolumens entgegen gewirkt werden. Zur Einschätzung der Hypovolämie sind daher valide Parameter vonnöten, die als Resultat eine optimierte Volumentherapie nach sich ziehen.

Der Benefit einer frühestmöglichen hämodynamischen Stabilisierung konnte in zahlreichen Studien objektiviert werden, es zeigte sich eine signifikante Reduktion von Komplikationen und Letalität sowohl im intensivmedizinischen (Goepfert et al., 2013; Rivers et al., 2001) als auch im perioperativen Bereich (Goepfert et al., 2007; Hamilton et al., 2011; Pearse et al., 2005; Salzwedel et al., 2013).

Im Folgenden soll zunächst die zugrundeliegende Physiologie erörtert und schließlich auf wesentliche Surrogatparameter zur Erfassung und Beurteilung der Vorlast eingegangen werden.

1.2) Physiologische Grundlagen von Volumenstatus und –reagibilität

1.2.1) Vorlast

Als essentieller Parameter der kardialen Auswurfleistung hat die Vorlast eine zentrale Bedeutung inne. Es gilt jedoch zunächst, die physiologische Definition von der rein klinischen abzugrenzen. Definitionsgemäß beschreibt die Vorlast die Wandspannung am Ende der Diastole, also die Vordehnung der myokardialen Sarkomere zum Zeitpunkt der maximalen Füllung des Herzens (Klinke et al., 2005). Nicht nur die bessere Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente, sondern insbesondere die Öffnung dehnungsensitiver Calcium-Kanäle erhöht die Auswurfleistung des Herzens in der Systole gemäß des Frank-Starling-Mechanismus'.

Im klinischen Gebrauch wird der Begriff der Vorlast zumeist als quantitatives Maß des Volumens, das dem Herzen enddiastolisch zur Füllung beider Ventrikel zur Verfügung steht, verwandt. Dieses summatorische Volumen klinisch direkt zu quantifizieren, ist jedoch nach wie vor nur eingeschränkt möglich. Daher werden zur Vorlastbestimmung Surrogatparameter herangezogen, die kardialen Füllungsdrücken oder zentralen Blutvolumina entsprechen. Diese Parameter werden ab Kapitel 1.3 hinsichtlich ihrer Eignung und Limitationen diskutiert. Zunächst soll im Folgenden jedoch auf den Begriff der Volumenreagibilität eingegangen werden um eine deutliche Abgrenzung der Begrifflichkeiten zu gewährleisten.

1.2.2) Volumenreagibilität

Der Begriff der Volumenreagibilität ist hinsichtlich einer individualisierten Flüssigkeitstherapie von deutlich höherer Relevanz als der rein quantitative Wert der Vorlast. Daher müssen beide Begriffe sorgfältig voneinander abgegrenzt werden (Cheung et al., 1994; Michard & Reuter, 2003b; Michard & Teboul, 2002; Reuter et al., 2003b).

Definitionsgemäß beschreibt der Begriff der Volumenreagibilität die Reaktion des jeweiligen Patienten auf eine Erhöhung des intravasalen Volumens im Sinne eines erhöhten Schlagvolumens. Als volumenreagibel gilt hierbei also die Erhöhung des Herzzeitvolumens um einen relevanten Wert nach Volumengabe.

Betrachtet man nun das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) als kardiale Auswurfleistung in Abhängigkeit vom linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV), welches direkt mit der Vorlast in Bezug gesetzt werden kann, ergibt sich eine direkte Korrelation im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus¹. Dieser beschreibt die erhöhte Auswurfleistung des Herzens bei erhöhter enddiastolischer Wandspannung, also erhöhter Vorlast. Dieser Zusammenhang zeigt sich nachfolgend graphisch dargestellt in der Funktionskurve des linken Ventrikels, auch „Frank-Starling-Kurve“ genannt.

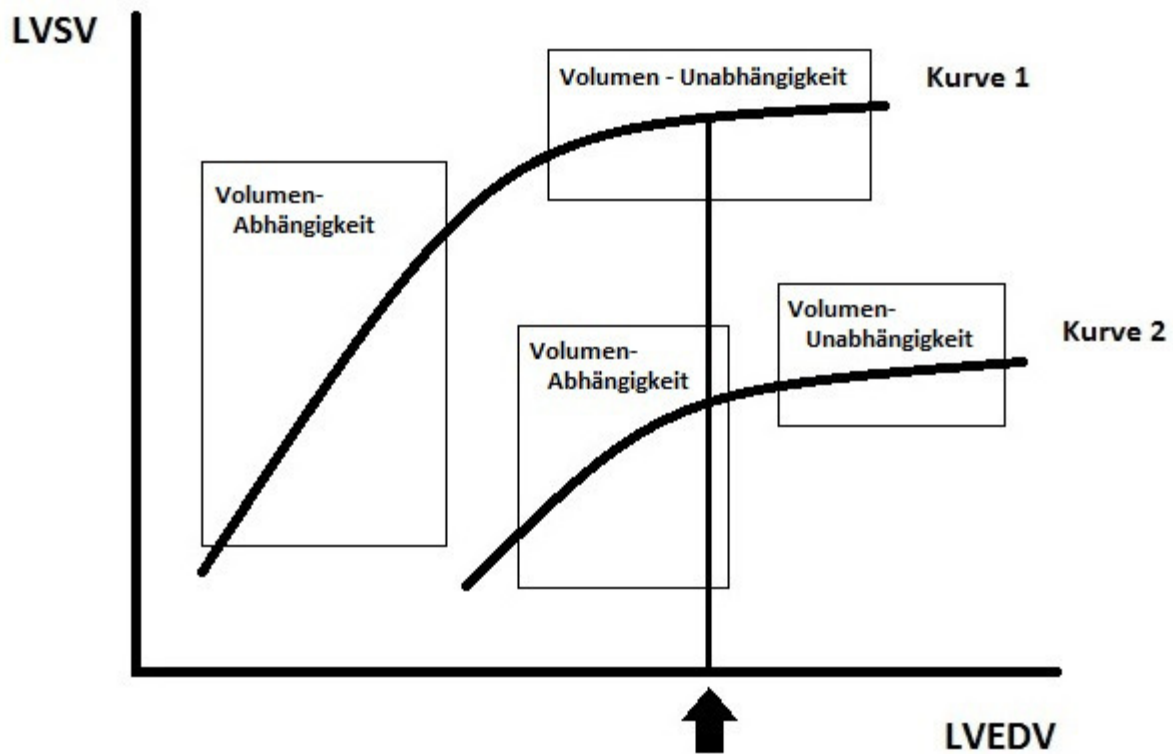


Abb. 1.1) Linksventrikuläre Starlingkurve bei normaler (Kurve 1) und eingeschränkter (Kurve 2) Pumpfunktion

LVSV: Linksventrikuläres Schlagvolumen

LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Quelle: eigene Darstellung, nach Reuter et al., Anästhesist 2003; 52: 1005-13.

Bei der Betrachtung der Kurve 1 zeigt sich der Frank-Starling-Mechanismus des gesunden Herzens. Befindet sich der linke Ventrikel auf dem linken, steil ansteigenden Teil der Starling-Kurve, wird er mit zunehmendem enddiastolischem Volumen mit einem deutlichen Anstieg des Schlagvolumens reagieren. Durch Volumengabe ist es an diesem Punkt also möglich, das Herzzeitvolumen zu steigern. Das Herz ist volumenreagibel und bei dem Patienten besteht zu diesem Zeitpunkt eine Hypovolämie und Indikation zur Volumenersatztherapie. Mit dem Abflachen der Kurve ändert sich der Volumenstatus des Herzens zur Normovolämie. Eine weitere Volumengabe verändert das Schlagvolumen nicht mehr, der linke Ventrikel ist nicht volumenreagibel.

Betrachtet man nun aber vergleichend die Kurve 2, wird der Unterschied zwischen einem physiologisch schlagenden Herzen und einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion (z.B. bei einer Kardiomyopathie) deutlich. Bei einem bestimmten enddiastolischen Volumen (Pfeil-Markierung) ist beim gesunden Herz bereits die Phase der Volumenunabhängigkeit erreicht, beim pathologischen Myokard allerdings würde eine weitere Volumengabe die Herzleistung verbessern, da noch Volumenreagibilität vorliegt.

Anders als die rein quantitative Größe der Vorlast, erlaubt die Volumenreagibilität also einen Rückschluss auf die hämodynamische Veränderung durch Steigerung des zur Verfügung stehenden Volumens.

Im klinischen Umfeld der Anästhesiologie und Intensivmedizin können Entzündungsreaktionen, perioperativer Blutverlust und große Wundflächen zu einer für den Patienten relevanten Hypovolämie führen. Daraus kann eine Minderperfusion der Endorgane resultieren, was im schlimmsten Fall zu einem Multiorganversagen führen mag. Daher ist eine adäquate Volumensubstitution unabdingbar, die jedoch unter Berücksichtigung der jeweiligen Patienteneuphorie erfolgen muss. Die Steigerung der Vorlast durch Volumeninfusion mag das Herzzeitvolumen steigern und somit das Outcome deutlich verbessern.

Jedoch muss berücksichtigt werden, auf welchem Abschnitt der oben beschriebenen Frank-Starling-Kurve das Herz des jeweiligen Patienten anzusiedeln ist. Eine unreflektierte Flüssigkeitssubstitution mit großen Volumina führt nicht nur in Bereiche der Volumenunabhängigkeit, sondern kann insbesondere beim vorgeschädigten Myokard durch eine Volumenüberladung eine akute Exazerbation der Herzinsuffizienz bedingen. Die kardiale Dekompensation bringt sukzessive nicht nur die Ausbildung pulmonaler, intestinaler und peripherer Ödeme mit sich, sondern birgt auch die Gefahr der mangelnden Endorganperfusion (Bellamy, 2006; Boyd et al., 2011). Um solche lebensgefährlichen Situationen zu vermeiden, ist nicht nur die genaue quantitative Kenntnis der Vorlast vonnöten, sondern vielmehr eine individuelle Einschätzung der Volumenreagibilität des jeweiligen Patienten.

Die Kenntnis eines Parameters zur Vorhersage der Volumenreagibilität ist somit von enormem klinischen Belang und steht daher seit Jahren mit höchster Relevanz im Fokus klinischer Forschung.

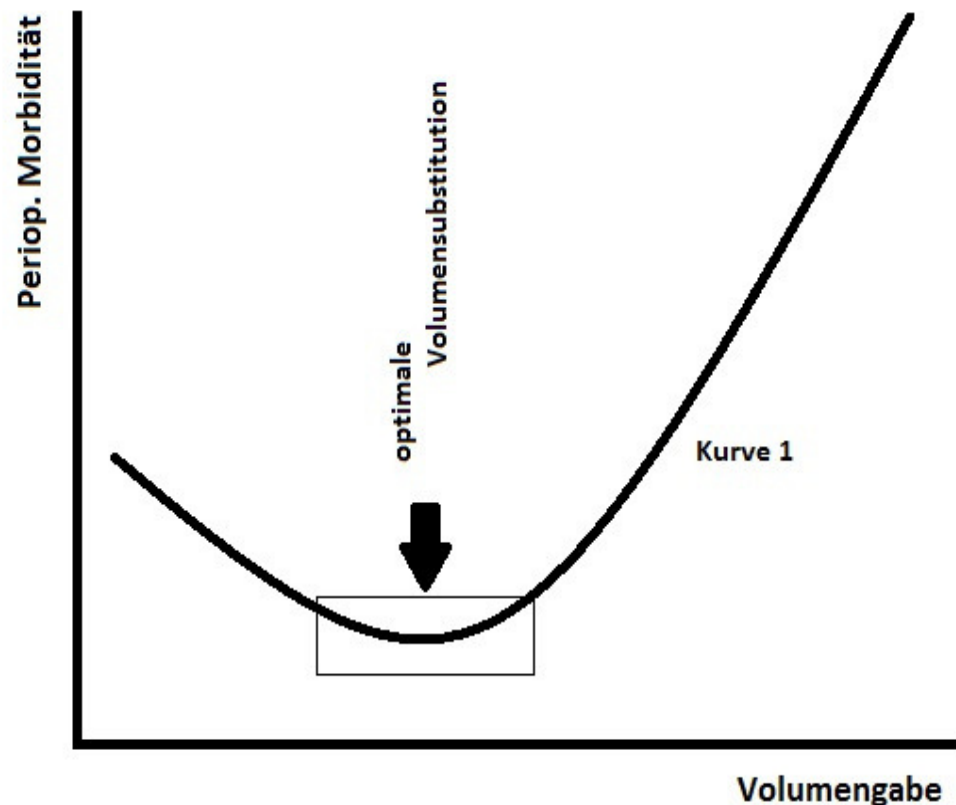


Abb. 1.2) Kurve 1 zeigt den Verlauf des perioperativen Morbiditäts-Risikos bei zunehmender Volumengabe.

Quelle: eigene Darstellung, nach Bellamy MC. Wet, dry or something else? Br J Anaesth 2006

Abbildung 1.2 veranschaulicht eindrucksvoll den Verlauf einer angewandten Volumentherapie (x-Achse) und deren Einfluss auf die perioperative Morbidität (y-Achse). Durch fortwährende Volumensubstitution kommt es zunächst zu einer Abnahme der Morbidität im Sinne einer Steigerung des Herzzeitvolumens und Sicherstellung einer adäquaten Endorganperfusion. Wird die Volumengabe jedoch ohne kritische Evaluation fortgesetzt, wird der Scheitelpunkt der Kurve überschritten. In Folge der drohenden Myokardüberlastung und der möglichen Entwicklung peripherer und pulmonaler Ödeme steigt die Morbidität rapide an. Neben dem perioperativen Bereich ist dieser Zusammenhang sicher in gleichem Maße für die Volumentherapie in der Intensivmedizin anzuwenden.

Das Ausmaß der Volumensubstitution auf den optimalen Bereich einzugrenzen ist daher stets das Ziel jeder reflektierten zielorientierten Volumentherapie und benötigt valide Parameter zur Steuerung (Haas et al., 2015).

1.3) Füllungsdrücke

Als klinisch gängigste Parameter zur Bestimmung der Vorlast werden bis heute vor allem zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) in mmHg herangezogen.

Dies ist basierend auf der Annahme, dass der Füllungsdruck der Ventrikel mit dem zur Verfügung stehenden intravasalen Volumen korreliert ist. Insbesondere der ZVD gilt nach wie vor als „der“ Parameter der Vorlast, welcher über das Volumen, das dem rechten Herzen enddiastolisch zur Verfügung steht, Auskunft geben soll.

Diese Annahme trägt jedoch nicht der Tatsache Rechnung, dass der ZVD von zahlreichen Faktoren abseits vom intravasalen Volumen beeinflusst wird. Beispielsweise führt erhöhter abdominaler Druck wie auch veränderte mediastinale Bedingungen (Vorliegen eines Pleuraergusses oder Höhe des Tidalvolumens eines maschinell beatmeten Patienten) zur Darstellung eines falsch hohen ZVD, der nicht mit der vorliegenden Ventrikelfüllung in Bezug gesetzt werden kann.

Schlussfolgernd kann kein allgemeingültiger Zielwert des ZVD definiert werden, der interindividuell zur Optimierung des Volumenstatus' herangezogen werden kann.

Auch eine Veränderung im Verlauf des ZVD lässt keinen direkten Rückschluss auf den Volumenstatus oder gar eine Vorhersage der Volumenreagibilität des Patienten zu (Michard & Reuter, 2003b; Michard & Teboul, 2002; Reuter et al., 2002c; Teboul & Monnet, 2009).

Die Anlage eines pulmonalarteriellen Katheters, welcher über das rechte Herz eingeschwenkt wird und in einem Seitenast der Pulmonalarterie zu liegen kommt, liefert den pulmonalarteriellen Verschlussdruck PAOP, der ebenfalls häufig als Vorlast-Parameter insbesondere für das linke Herz herangezogen wird. Die Limitationen des ZVD gelten jedoch analog auch für den PAOP (Gelman, 2008; Kumar et al., 2004; Marik et al., 2008), wodurch dieser ebenfalls nur unzureichend zur Einschätzung des Volumenstatus' verwendet werden kann.

Nichtsdestotrotz können insbesondere rasche Schwankungen der kardialen Füllungsdrücke in Zusammenschau mit weiteren klinischen und hämodynamischen Parametern zu einer ersten Beurteilung des Patienten hilfreich sein.

Für eine differenzierte Volumentherapie auf Basis einer objektiven Einschätzung von Volumenstatus und -reagibilität sind die kardialen Füllungsdrücke jedoch keinesfalls ausreichend geeignet.

1.4) Zentrale Blutvolumina

Alternativ zur reinen Messung der Füllungsdrücke stehen Verfahren zur Bestimmung der zentralen Füllungsvolumina zur Verfügung. Das Prinzip der transkardiopulmonalen Thermodilution beruht auf der Applikation eines Kälteindikators über einen zentralen Venenkatheter. Nach Passage des Herzens und der Lungenstrombahn erfolgt die Aufzeichnung der Temperaturänderungskurve an einem speziellen, arteriell eingebrachten Katheter (z.B. in der Arteria femoralis). Hierüber können intermittierend sowohl das Herzzeitvolumen (HZV), als auch weitere zentrale Volumina wie das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV), das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) erhoben werden (Reuter et al., 2002b; Sakka et al., 2000).

Das GEDV stellt einen zunächst theoretischen Wert dar, der das enddiastolische Volumen aller vier Herzhöhlen widerspiegelt. Dieses entspricht nicht exakt dem tatsächlich vorliegenden Blutvolumen, ist jedoch sehr eng mit der tatsächlichen Vorlast korreliert. Der Vorteil einer GEDV-orientierten Volumentherapie konnte in klinischen Studien bereits belegt werden (Bendjelid & Romand, 2003; Lichtwarck-Aschoff et al., 1992; Michard et al., 2003a; Reuter et al., 2002b; Sakka et al., 2000).

Das intrathorakale Blutvolumen ITBV ist in seiner Berechnung direkt mit dem GEDV korreliert und weist somit eine vergleichbare Aussagekraft auf.

Die Berechnung des EVLW als Quantifizierung des extravaskulären Lungenwassers stellt im Wesentlichen einen Surrogatparameter für das frühzeitige Erkennen einer drohenden Volumenüberladung dar. Hierdurch wird eine zügige Intervention ermöglicht, um der Ausbildung eines Lungenödems entgegen zu wirken.

Ferner können die mittels Thermodilution ermittelten Blutvolumina in Verbindung mit der Körperoberfläche des Patienten als Indizes (entsprechend GEDI, ITBI, ELWI) individualisiert werden und erlauben so einen noch exakteren Rückschluss auf die Volumensituation des Patienten.

Zusammenfassend gilt, dass die Bestimmung der zentralen Füllungsvolumina den rein statischen Parametern ZVD und PAOP signifikant überlegen sind (Michard et al., 1999).

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine Erhöhung des GEDV mit einem erhöhten Schlagvolumen korreliert ist und somit eine deutlich verbesserte Quantifizierung der Vorlast ermöglicht (Bendjelid & Romand, 2003; Lichtwarck-Aschoff et al., 1992; Michard et al., 2003a; Reuter et al., 2002b; Sakka et al., 2000).

Dieser Fortschritt stellt einen wichtigen Schritt in Richtung einer optimalen Volumenersatztherapie dar. Allerdings ist für die klinische Situation vor allem eine Vorhersage der Volumenreagibilität von höchster Relevanz. Der prädiktive Wert der volumetrischen Vorlastparameter konnte jedoch allenfalls eingeschränkt nachgewiesen werden (Hofer et al., 2005; Reuter et al., 2002c; Reuter et al., 2003b), da bei der reinen Erfassung der enddiastolischen Volumina zahlreiche hämodynamische Parameter außer Acht gelassen werden. Anhand der Funktionskurve des linken Ventrikels zeigt sich, dass die Position auf der Kurve entscheidender dafür ist, ob eine Steigerung des HZV durch Volumengabe erzielt werden kann, als die reine Größe des Füllungsvolumens.

Ergänzend kommt daher im klinischen Alltag zudem verstärkt die Echokardiographie zur Mitbeurteilung des intravasalen Blutvolumens zum Einsatz. Die transthorakale oder transösophageale Darstellung der Herzhöhlen erlaubt eine Aussage über den Füllungszustand des Herzens. Hierfür wird im Wesentlichen die Fläche des linken Ventrikels zum Zeitpunkt des Endes der Diastole bestimmt. Die tatsächliche Korrelation der linksventrikulären enddiastolischen Fläche (LVEDA) mit der realen Vorlast konnte in klinischen Studien hinlänglich belegt werden (Beaulieu, 2007; Cheung et al, 1994). Durch Betrachtung der LVEDA war die Quantifizierung der Vorlast valide möglich. Eine prädiktive Aussage hinsichtlich der Volumenreagibilität konnte jedoch auch hier nicht sicher nachgewiesen werden.

Limitationen der Echokardiographie bestehen zudem bei atypischen Ventrikelkonfigurationen oder vorliegenden Kontraindikationen für das transösophageale Verfahren. Zudem ist die Durchführung stark abhängig von den Fertigkeiten des Untersuchers und der jeweils angelegten Schnittebene. Die Reproduktion der verwendeten Schnittebene zu einem späteren Zeitpunkt ist daher ebenso wie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zweier Untersucher stets mit einem gewissen Fehlerpotential behaftet.

Weiterhin fehlt also für die optimale Beurteilung eines Patienten ein Parameter, der im klinischen Alltag möglichst minimal-invasiv und einfach zu bestimmen ist und zudem valide sowie reproduzierbare Grenzwerte aufweist, die interindividuell angewandt werden können um eine individualisierte Volumentherapie zu steuern.

1.5) Dynamische Parameter

Bereits vor über 60 Jahren von Cournand et al. erstmals erwähnt (Cournand et al., 1948), gewannen in den letzten Jahren dynamische Parameter zunehmend an Bedeutung, die aus dem Zusammenspiel von mechanischer Beatmung und Herzaktion resultieren.

Gegensätzlich zu den physiologischen Druckveränderungen eines Atemzugs führt die Inspiration unter mechanischer Beatmung zu einer Druckerhöhung in den Atemwegen und somit zu einer Erhöhung des gesamten intrathorakalen Druckes. In der ersten Phase der maschinellen Inspiration führt dieser intrathorakale Druckanstieg zu einem Auspressen der zum Herzen führenden Gefäße. Dies führt zu einer erhöhten Vorlast, woraus sich konsekutiv ein Anstieg von Schlagvolumen und HZV (gemäß des Frank-Starling-Mechanismus') und somit auch ein erhöhter arterieller Druck ergibt. Diese Phase wird als Delta-up Komponente bezeichnet. Während der zweiten Inspirationsphase steigt der intrathorakale Druck allerdings noch weiter an, wodurch der venöse Rückstrom zu den Ventrikeln reduziert wird. Resultierend ergibt sich über die linksventrikuläre Vorlastsenkung ein Abfall der arteriellen Blutdruckkurve. Dieser Abfall des systolischen Blutdrucks wird als Delta-down bezeichnet. Im Zuge der Expiration kommt es zum Absinken des intrathorakalen Druckes, der venöse Rückstrom nimmt erneut zu. Somit entsteht die zyklisch undulierende Blutdruckkurve, die auf den mechanischen Atemzyklus mit jeweiliger Steigerung beziehungsweise Reduktion des Schlagvolumens reagiert.

Die Zusammenhänge des mechanisch applizierten Atemwegsdrucks und dem zeitgleich kontinuierlich erhobenen Verlauf des arteriellen Blutdrucks sind in Abbildung 1.3 dargestellt.

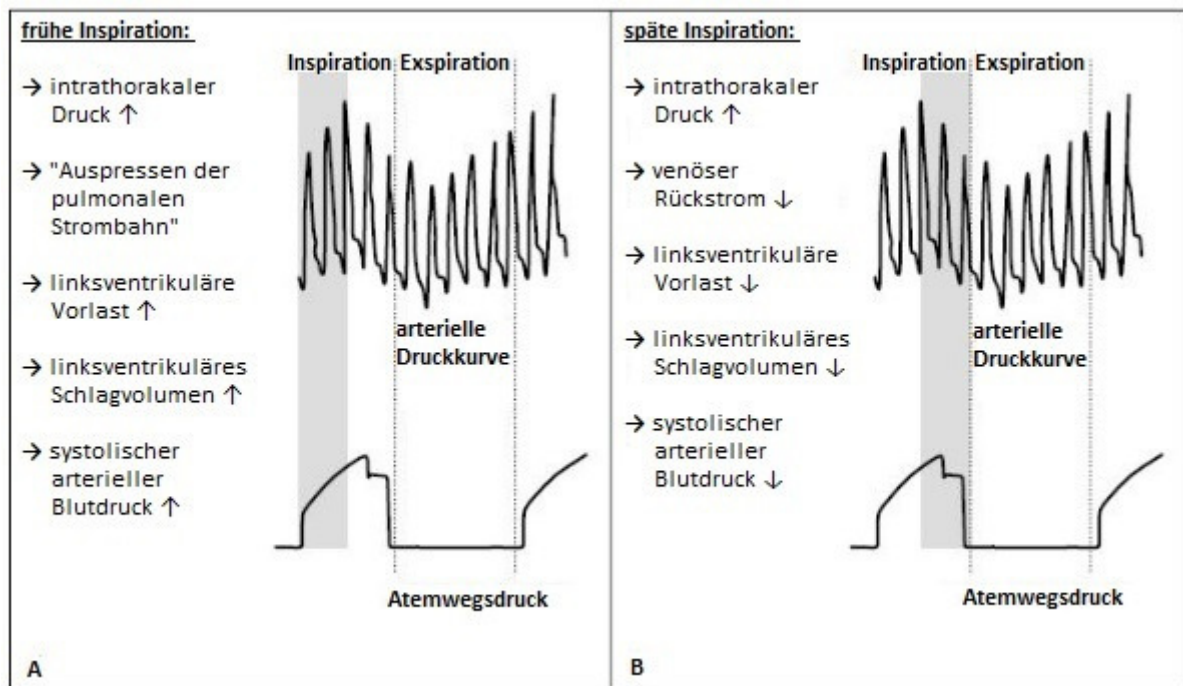


Abb. 1.3) Beatmungsinduzierte Herz-Lungen-Interaktion während früher (A) und später (B) Inspirationsphase

Dargestellt sind aortale Blutdruckkurven

sowie der Atemwegsdruck-Verlauf unter mechanischer Beatmung

Quelle: Reuter DA et al., Anästhesist 2003; 52: 1005-13

Die kontinuierliche Ableitung des arteriellen Blutdrucks erfolgt hierbei zumeist in der distalen Aorta über einen femoral eingebrachten arteriellen Katheter. Das Ausmaß der Kurvenundulation in Abhängigkeit vom Beatmungszyklus steht in direktem Zusammenhang mit der Position des linken Ventrikels auf der Frank-Starling-Kurve (vgl. Abb. 1.1). Das Prinzip der arteriellen Pulsconturanalyse wurde bereits 1930 vom Münchener Physiologen Otto Frank beschrieben (Frank, 1930).

Diese Methode sollte einen direkt quantifizierbaren Rückschluss auf die aktuell bestehende Volumenreagibilität ermöglichen (Michard, 2005). In den letzten Jahren hielt diese Technik daher vermehrt in den klinischen Alltag Einzug. Insbesondere wird die Pulsdruckvariation (PPV) verwendet, wobei der Pulsdruck definitionsgemäß die Differenz von systolischem und diastolischem Pulsdruck darstellt. Es gilt: $PP = PP_{sys} - PP_{dia}$ (Michard et al., 2000a; Michard et al., 1999; Michard & Teboul, 2000b). Die PPV ergibt sich dann aus der zyklischen Veränderung des Pulsdrucks und gilt als Surrogatparameter für das Schlagvolumen, wobei auch die Schlagvolumenvariation (SVV) unter Berechnung des Flächenintegrals direkt quantifizierbar ist (Reuter et al., 2002a).

Zahlreichen Studien gelang es, den durch Pulskonturanalyse erhobenen Parametern PPV und SVV eine prädiktive Fähigkeit auf die Volumenreagibilität des beatmeten Patienten nachzuweisen (Berkenstadt et al., 2001; Michard et al., 2000a; Reuter et al., 2002a; Reuter et al., 2002c). Hierbei zeigte die Erhebung der Pulsdruckvariation (PPV) mitunter eine bessere Korrelation zur beatmungsinduzierten Herzzeitvolumenvariation (Marik et al., 2009).

Bei der Verwendung der dynamischen Parameter müssen jedoch ebenfalls die jeweiligen Limitationen berücksichtigt werden. So ist eine zielführende Durchführung der Pulskonturanalyse nur dann gegeben, wenn ein regelmäßiger Herzrhythmus besteht. Liegen Arrhythmien oder gehäufte Extrasystolen vor, ist die Berechnung des Herzzeitvolumens aus der Blutdruckkurve nicht länger valide möglich (Michard, 2005).

Auch anatomische Gegebenheiten, die zu veränderter Thoraxcompliance führen oder die Notwendigkeit eines applizierten positiven endexpiratorischen Atemwegsdruckes (PEEP) nehmen Einfluss auf die Pulskonturanalyse (Kubitz et al., 2006; Reuter et al., 2004).

Die wesentliche Limitation der erhobenen Werte von SVV und PPV besteht jedoch in der direkten Einflussnahme der applizierten Atemwegsdrücke auf die Undulation der Blutdruckkurve. Schlussfolgernd ergibt sich eine essentielle Abhängigkeit der Werte vom applizierten Tidalvolumen.

Die ermittelten Grenzwerte (PPV < 13%, SVV < 10%) zur Steuerung der Volumentherapie sind damit nur anwendbar bei Beatmungseinstellungen mit Tidalvolumina von 8-10 ml/kg Körpergewicht (De Backer et al., 2005; Reuter et al., 2003a; Vallee et al., 2009).

Auch unter assistierten Beatmungsformen oder bei vorliegenden Spontanatemzügen ist die Bestimmung von PPV oder SVV nicht länger zuverlässig möglich.

Überdies sind die hier erhobenen Werte von dem früh-inspiratorischen Anstieg des Schlagvolumens abhängig, welcher nicht auf den Volumenstatus des Patienten zurückzuführen ist. Auf dieser Basis zeigten Studien die mangelhafte Anwendbarkeit von SVV und PPV bei Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion (Eichhorn et al., 2012; Reuter et al., 2003c), wobei es gerade diese Patientenklientel ist, die einer optimalen und reflektierten Volumensubstitution bedarf.

1.6) Der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT)

Azriel Perel, israelitischer Wissenschaftler und Direktor der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Sheba Medical Center der Universität Tel Aviv, gilt als Erfinder eines neuen Testverfahrens zur Evaluation der Volumenreagibilität (Perel et al., 2005).

Der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT) basiert ebenfalls auf der grundlegenden Tatsache, dass das Ausmaß der Blutdruckvariation in direkter Korrelation mit der Höhe der positiven Atemwegsdrücke unter mechanischer Ventilation steht. Diese applizierten Drücke waren bei der Ermittlung von SVV und PPV eher Variablen und Limitationsfaktoren. Nun sollen sie vereinheitlicht und als einfach durchzuführendes Testverfahren in zukünftige Beatmungsgeräte implementiert werden.

Der RSVT bietet damit erstmalig die Möglichkeit, die Volumenreagibilität unabhängig vom applizierten Tidalvolumen zu bestimmen. Darüber hinaus ist das Testverfahren bei assistierten Beatmungsformen potentiell anwendbar, sofern die artefaktfreie Durchführung möglich ist (Eichhorn et al., 2011; Perel et al., 2005; Preisman et al., 2005).

Unter kontinuierlicher arterieller Blutdruckmessung werden drei standardisierte Atemhübe mit Beatmungsdrücken in Höhe von 10, 20 und 30 cmH₂O in Folge appliziert.

Der Abfall des systolischen Blutdruckpeaks als Antwort auf den erhöhten intrathorakalen Druck wird nach jeder der drei Druckapplikationen registriert. Sukzessive ergibt sich eine fallende Gerade aus drei minimalen Blutdruckspitzen. Anhand der Steigung dieser Geraden lässt sich eine Aussage über den Volumenstatus des beatmeten Patienten treffen.

Das Prinzip des RSVT ist nachfolgend in Abbildung 1.4 dargestellt.

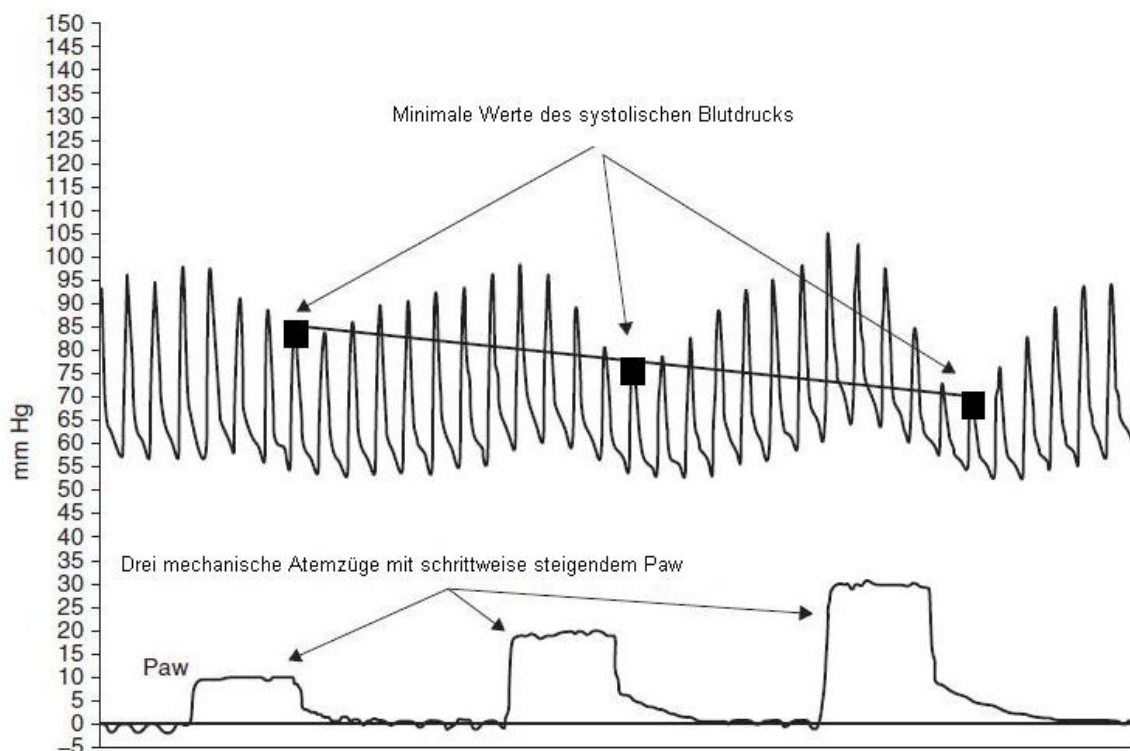


Abb. 1.4) Reaktion des systolischen arteriellen Blutdrucks auf drei konsekutiv applizierte Atemwegsdrücke (Paw) von 10, 20 und 30 cmH₂O

Quelle: Preisman et al., BJA 2005.

Aus den drei mechanischen Atemzügen mit schrittweise steigendem Atemwegsdruck (Paw) ergeben sich drei auf den jeweiligen Paw folgende Minimal-Blutdrücke, aus denen die RSVT-Gerade mit negativer Steigung ermittelt wird.

Die Interpretation der entstandenen Geraden lässt direkte Rückschlüsse auf den Volumenbedarf des Patienten zu. Ist der Patient in hohem Maße volumenbedürftig, wird der venöse Rückstrom zum Herzen bei steigendem intrathorakalen Druck umso stärker vermindert. Im Zustand der Normo- oder Hypervolämie ist im Gegenzug kaum ein Abfall des Blutdrucks zu verzeichnen. Schlussfolgernd ergibt sich für die negative Steigung der RSVT-Geraden ein umso höherer Wert, je hypovolämer ein Patient ist.

Der große Vorteil des Verfahrens liegt insbesondere in der Unabhängigkeit von der vorliegenden Beatmungsform. Zudem werden zur Bestimmung des RSVT bis auf eine intravasale Blutdruckmessung keine weiteren invasiven Katheter benötigt.

Die Evaluation des RSVT erfolgte bereits 2005 durch Studien an Patienten, die sich kardiovaskulären Operationen unterzogen. Postoperativ wurden nach mehreren standardisierten Volumenladeschritten sowohl der neue RSVT-Parameter als auch klassische Werte wie unter anderem SVV, PPV und ZVD erhoben. Es wurden hierbei RSVT und PPV als diejenigen Parameter identifiziert, die am akkuratesten die Volumenreagibilität widerspiegeln (Preisman et al., 2005). Allerdings ist lediglich der RSVT unabhängig von den vorliegenden Beatmungseinstellungen (Eichhorn et al., 2011; Perel et al., 2005; Preisman et al., 2005).

Diese ersten Ergebnisse der Evaluation des RSVT rechtfertigen die Hoffnung in ein neues Messverfahren, das in gängige Beatmungsgeräte implementiert werden kann. Hierüber könnte zukünftig die valide Erfassung der Volumenreagibilität eines beatmeten Patienten möglich sein, ohne jedoch eine Abhängigkeit vom bestehenden Tidalvolumen aufzuweisen.

Um die Zuverlässigkeit und Durchführbarkeit des RSVT im klinischen Alltag weiter zu evaluieren, sind aber nach wie vor klinische Studien vonnöten. Insbesondere der Vergleich der Ergebnisse des RSVT mit den bislang verwendeten Parametern hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich der Volumenreagibilität steht hierbei im Fokus.

2) Fragestellung

Die Validität und Durchführbarkeit eines Testverfahrens sowie die Reproduktion der ermittelten Werte ist entscheidend für die zukünftige klinische Relevanz. Insbesondere an Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen ist der RSVT bislang unzureichend erprobt.

Die Intention der vorliegenden Studie liegt in der Evaluation des RSVT als standardisiertes minimal-invasives Verfahren zur Beurteilung der Volumenreagibilität eines beatmeten Patienten. Insbesondere der berechnete Winkel der erhaltenen Geraden aus Minimalwerten der arteriellen Blutdruckkurve nach Atemwegsdruckapplikation kann zukünftig als prädiktiver Marker der Volumenreagibilität dienen. Hierzu wurde ein Versuchsprotokoll mit mehreren Volumenladeschritten durchgeführt, um die Fähigkeit des RSVT zur Prädiktion der Volumenreagibilität zu überprüfen.

Zusätzlich müssen auch die dynamischen Parameter (SVV und PPV) simultan erhoben werden, um den prädiktiven Wert der neuen Parameter in einen direkten Vergleich setzen zu können.

Unter diesen Gesichtspunkten liegen dieser Arbeit die folgenden Fragestellungen zugrunde:

- 1) Wie einfach und zuverlässig durchführbar ist der RSVT bei einem potentiell hypovolämen Patientenkollektiv nach großen bauchchirurgischen Eingriffen?
- 2) Ist der aus dem Testverfahren resultierende RSVT-Winkel in seiner Aussagekraft bezüglich der Volumenreagibilität eines beatmeten Patienten besser oder gleich gut zu bewerten mit bereits anerkannten hämodynamischen Parametern, insbesondere den validierten dynamischen Vorlastindikatoren SVV und PPV?

3) Material und Methoden

3.1) Patientenkollektiv

Die vorliegenden Daten entstammen aus Untersuchungen, welche nach Genehmigung durch die Ethikkommission im Jahre 2009 am Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurden.

Zwischen Juli 2009 und August 2010 wurden 25 Patienten in die Studie aufgenommen und postoperativen Messungen unterzogen. Hierfür wurde ein Tag vor der geplanten Operation eine gesonderte Aufklärung durchgeführt, über mögliche Risiken informiert und das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Es erfolgte die Aufnahme klinischer und demographischer Daten des jeweiligen Patienten, sowie deren Einteilung nach der ASA-Klassifikation (s. Tab. 3.1).

Klasse	Präoperativer Zustand
1	Gesunder Patient.
2	Geringgradige bis mittelschwere systemische Erkrankung.
3	Schwere systemische Erkrankung.
4	Schwere, lebensbedrohliche systemische Erkrankung.
5	Moribunder Patient, der ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben würde.

Tab. 3.1) Risikoklassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur Einschätzung des perioperativen Risikos.

Weitere **Einschlusskriterien** waren:

- Volljährigkeit
- tiefe Analgosedierung
- kontrolliert mögliche Beatmung ohne Spontanatemzüge.

Die Patienten unterzogen sich vor Studienbeginn großen abdominalchirurgischen Eingriffen, während und nach denen der Volumenstatus des Patienten zumeist einer Stabilisierung bedarf.

Ausschlusskriterien waren neben Nichterfüllung der Einschlusskriterien:

- Operationen an der Lunge in der Vorgeschichte oder Pneumothorax
- schwere postoperative hämodynamische Instabilität
- klinisch relevante Herzklappenfehler
- Vorhofflimmern oder persistierende Arrhythmien
- Relevante Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin > 1,5 mg/dl)

3.2) Intraoperative Narkoseführung

Im Zuge der Operation waren alle Patienten ab dem Vorabend nüchtern; die Prämedikation erfolgte mit 7,5 mg Midazolam oral eine halbe Stunde vor Einleitung der Anästhesie.

Am Tag des operativen Eingriffs erhielten die Patienten vor der Operation folgendes Monitoring:

- 5-Kanal-EKG
- Pulsoxymetrie
- Non-invasive Blutdruckmessung
- 2-3 venöse periphere Venenverweilkanülen
- 8 Fr dreilumiger zentraler Venenkatheter eingebracht in eine V. jugularis (B. Braun, Melsungen)
- Blasen-Dauerkatheter
- 5 Fr Femoraliskatheter eingebracht in eine A. femoralis (PV2025 L20, Pulsioath, Pulsion Medical Systems, München)

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die intravenöse Applikation von 0,3 µg/kg Sufentanil, 3 mg/kg Propofol und 0,6 mg/kg Rocuronium, die Aufrechterhaltung erfolgte mittels kontinuierlicher intravenöser Gabe von 150 µg/kg/min Propofol und 0,2 µg/kg/h Sufentanil. Alle Patienten wurden mittels blockbaren Tuben intubiert beatmet, hierbei wurde druckkontrolliert ein Tidalvolumen von 8 ml/kg appliziert. Es bestand ein Inspirations-Expirations-Verhältnis von 1:2 sowie ein Positiv endexpiratorischer Druck von 5 cmH₂O. Das expiratorische CO₂ wurde bei 35-40 mmHg durch Modifikation der Beatmungsparameter eingestellt.

Während der Operation wurden die Patienten je nach Bedarf mit kristalloiden (Ringer-Lösung) und kolloidalen Lösungen (6% Hydroxyethylstärke 130/0,4) versorgt. Die Grenze zur Bluttransfusion wurde definiert als ein Hämoglobin-Wert von unter 7 g/dl, keiner der Patienten benötigte eine Transfusion von Fresh Frozen Plasma (FFP).

Um einen Zielwert des mittleren arteriellen Drucks von MAD = 70-90 mmHg (entsprechend der angewandten Richtlinien für große chirurgische Eingriffe) sicherzustellen, erfolgte nach Bedarf die Applikation eines Vasokonstriktors (Noradrenalin) mittels kontinuierlicher Gabe über ein Perfusor-System.

3.3) Studienvorbereitung

Zur kontinuierlichen Erhebung von sowohl ZVD als auch arteriellem Druck wurden der einliegende zentrale Venenkatheter sowie der femoralarterielle Katheter erneut überprüft und mit unabhängigen Druckaufnehmern (bestehend aus Druckleitungen und Spülsystemen) bestückt (Pulsion Medical Systems, München). Beide Systeme wurden vor der Messung auf Höhe des rechten Vorhofs zur Raumluft geeicht.

Die Patienten wurden an ein studienspezifisches Beatmungsgerät mit integrierter RSVT-Software angeschlossen (Evita XL, Dräger Medical, Lübeck) und mit einheitlichen Atemwegsdrücken beatmet (BiPAP, Positiv endexpiratorischer Druck 5 cmH₂O, Steuerungsdruck reguliert zur Erzielung eines Tidalvolumens von 8 ml/kg Körpergewicht, Atemfrequenz justiert zur Aufrechterhaltung einer Normokapnie). Das Vorliegen einer Normokapnie wurde durch eine präexperimentelle Blutgasanalyse sichergestellt.

Zur Durchführung der thermodilutorischen Messung wurde der ZVK mit temperatursensiblen Injektatsensoren bestückt und Geschlecht, Gewicht und Größe des Patienten in PiCCO eingegeben. Zur Kalibrierung des Systems wurden Probethermodilutionen vorgenommen (Indikatorlösung 15 ml NaCl 0,9%, <10°C). Die von PiCCO ermittelten Daten wurden in 1-sekündigem Abstand an ein Studiennotebook zur Aufzeichnung übertragen (PiCCO 2, Pulsion Medical Systems, München).

Die Dauermedikation (Narkose und eventuelle Gabe von Katecholaminen) wurde beibehalten.

3.4) Versuchsablauf

3.4.1) Versuchsparameter

Nach der Äquilibrationsphase der verschiedenen Systeme erfolgte die Aufzeichnung der relevanten Parameter.

Kontinuierlich erhoben wurden:

- Systolischer und Diastolischer Blutdruck
- Arterieller Mitteldruck (MAD)
- Herzfrequenz (HF)
- Zentralvenöser Druck (ZVD)
- Atemwegsdruck (Paw)
- Schlagvolumenvariation (SVV)
- Pulsdruckvariation (PPV)

Intermittierend erhoben wurden:

- Herzzeitvolumen (HZV)
- Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDI)
- Extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI)
- Steigung der RSVT-Geraden (RSVT)

3.4.2) Baseline-Messung

Zu Beginn der Studie wurden die Ausgangswerte des Patienten vor Volumengabe ermittelt. Hierzu wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt und Basisdaten zu arteriellem Druck, Herzfrequenz, ZVD und Atemwegsdrücken aufgenommen. Die kontinuierlich erhobenen Referenzwerte für SVV und PPV wurden vor den weiteren Parameterbestimmungen aus jeweils drei Einzelwerten gemittelt.

Im Anschluss wurden drei Thermodilutions-Messungen (Injektion hier und im Folgenden 15 ml NaCl 0,9%, <10°C) durchgeführt. Bei der Injektion wurde im Besonderen auf gleich bleibende Kühlung sowie rasche und kontinuierliche Applikation des Sensorinjektats geachtet. Im Falle einer Abweichung von mehr als 10% Toleranzgrenze der erhaltenen Messwerte wurde die jeweilige Messung verworfen und weitere verifizierende Messungen vorgenommen. Die Werte aus drei validen Messungen ergaben im Mittel die aktuellen Werte des Herzindex (HI), GEDI und ELWI.

Nach sicherem Ausschluss von intervenierenden Spontanatemzügen erfolgte die Anwendung des RSVT-Manövers zur Baseline-Bestimmung des RSVT-Wertes. Auch hier erfolgte die dreimalige Durchführung des Testverfahrens, also die Applikation der drei Atemwegsdrücke von 10 – 20 – 30 cmH₂O. Bei Messungenauigkeiten oder einer Abweichung der erhaltenen Werte von >10% wurden weitere Messungen vorgenommen. Der Mittelwert der erhaltenen validen drei Geradensteigungen der RSVT-Geraden wurde als Baseline-Wert weiter verwendet.

3.4.3) Folgemessungen

Um eine mögliche Volumenreagibilität zu ermitteln, folgten drei Volumenladeschritte (VLS). Die Volumengabe erfolgte mit Kolloid-Lösung (6% Hydroxyethylstärke 130/0,4) in einer Menge von 300 ml über ein druckreguliertes Infusionssystem.

Die sechsprozentige kolloidale Hydroxyethylstärke-Lösung (HES) weist im Vergleich zu kristalloiden Lösungen (z.B. Ringer-Acetat) ein deutlich höheres Molekulargewicht auf, im Falle der hier verwendeten Lösung 130.000 Dalton. Durch diese strukturellen Eigenschaften erhöht die Infusion den intravasalen kolloidosmotischen Druck und verbleibt länger im Gefäßsystem. Sukzessive kann der Kreislauf bei starken Volumenverschiebungen oder Massenblutungen stabilisiert werden (Förster, 1988; Zander, 2006).

Nach der Volumengabe erfolgte die Aufnahme der hämodynamischen und respiratorischen Werte sowie die Ermittlung von SVV und PPV. Wie in der Baseline-Messung ausführlich dargestellt, erfolgten im Anschluss mindestens drei Messungen mittels Thermodilution sowie drei RSVT-Bestimmungen. Die Mittelwerte der erhaltenen Parameter wurden nach obengenannten Kriterien bestimmt und dem jeweiligen Messzeitpunkt zugeordnet. Im Anschluss wurde jeweils eine Blutgasanalyse entnommen. Insgesamt wurde in drei Volumenladeschritten jeweils die gleiche Menge Kolloidlösung infundiert und danach sämtliche Werte erhoben.

Während des gesamten Versuchsablaufs wurden alle Patienten kontinuierlich streng überwacht, um eine frühzeitige Detektion einer möglichen Volumenüberlastung sicherzustellen. Insbesondere die Registrierung einer signifikanten Steigerung des ZVD oder eines Abfalls von arteriellem Druck oder des Herzindex (HI) hätte zu einer sofortigen Beendigung der Volumengabe geführt und den Patienten von weiteren Folgemessungen ausgeschlossen.

Im Folgenden ist der Versuchsablauf grafisch dargestellt.

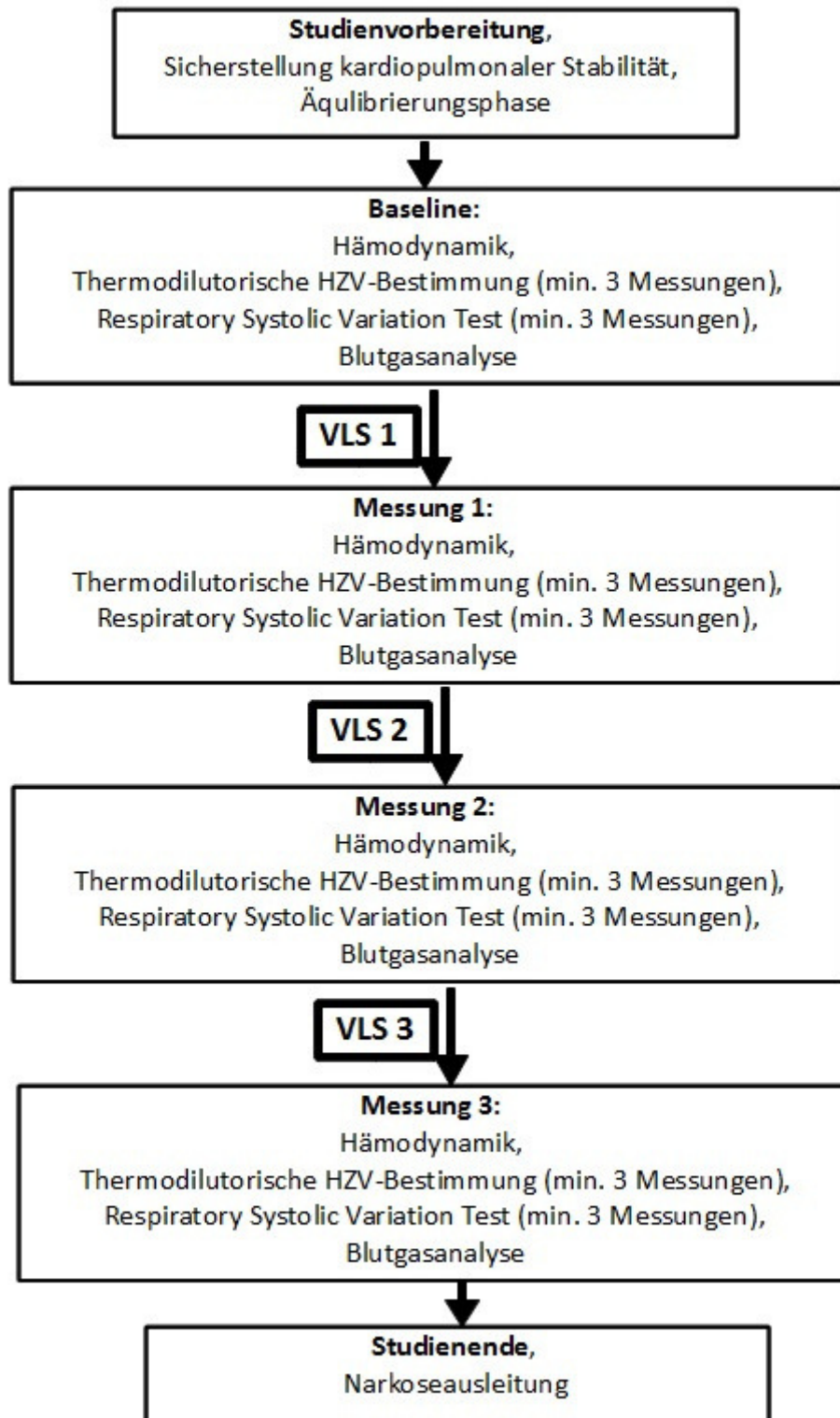


Abb. 3.1) Versuchsablauf

VLS = Volumenladeschritt

Quelle: eigene Darstellung

3.5) Messverfahren

3.5.1) Grundlegende Hämodynamik

Die kontinuierlich erhobenen Kreislaufparameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz sowie arterieller Mitteldruck wurden über den in eine A. femoralis eingebrachten Katheter (PV2025 L20, Pulsioath, Pulsion Medical Systems, München) erfasst und zur Aufzeichnung an das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems AG, München) übertragen.

Der zentrale Venendruck (ZVD) wurde über den zentralen Venenkatheter in einer V. jugularis interna abgenommen und ebenfalls über das PiCCO-System aufgezeichnet.

Das PiCCO-System wurde vor Inbetriebnahme auf Höhe des rechten Vorhofs zur Raumluft geeicht.

3.5.2) Transkardiopulmonale Thermodilution

Intermittierend wurden im Zuge der vier Messzeitpunkte die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings durch transkardiopulmonale Thermodilution erfasst.

Hierbei wird das Sensorinjektat (15 ml NaCl 0,9%, gekühlt auf $<10^{\circ}\text{C}$) zügig über den zentralen Venenkatheter in den Kreislauf eingebracht. Der applizierte Kältebolus durchläuft das rechte Herz, nachfolgend die Lungenstrombahn, das linke Herz und Aorta bis zur Passage des mit einem Thermosensor bestückten Katheters in der A. femoralis. Hier erfolgt die Aufzeichnung als Kurve der Temperaturänderung, welche von der Höhe des intrathorakalen Blutvolumens sowie des Blutflusses abhängig ist.

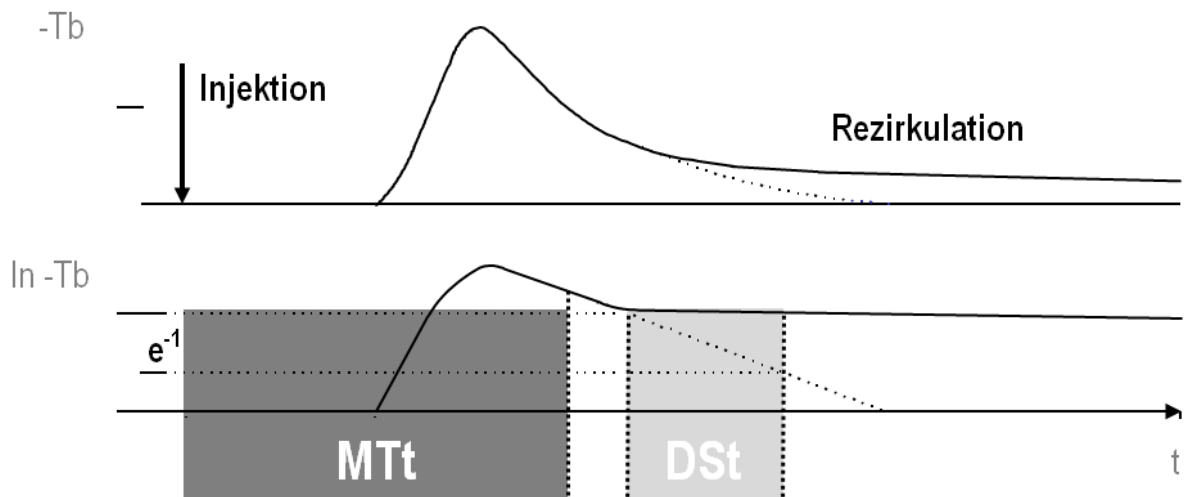


Abb. 3.2) Prinzip der Thermodilution

MTt = Mittlere Durchgangszeit

DSt = Exponentielle Abfallzeit

Quelle: Dittmann 2006

Durch die Berechnung des Integrals unter der Kurve ist dann die Bestimmung des Herzzeitvolumens möglich.

$$\text{HZV} = \frac{V_{\text{Injektat}} \times (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times \Delta t} \quad (\text{Dittmann 2006})$$

HZV = Herzzeitvolumen

V_{Injektat} = Injektatvolumen

T_{Blut} = Bluttemperatur

T_{Injektat} = Injektattemperatur

K = Korrekturfaktor aus spezif. Gewicht und spezif. Wärmekapazität von Blut und Injektat

$$\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times \Delta t = \text{Kurvenintegral}$$

Um eine valide Momentaufnahme des Kreislaufs darstellen zu können, wurden zu jedem Messzeitpunkt jeweils mindestens drei Thermodilutions-Messungen durchgeführt, deren Mittelwert ins hämodynamische Monitoring einging.

Des Weiteren ist über die Analyse der Thermodilutionskurve die Ermittlung der verschiedenen intrathorakalen Volumina möglich.

Das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV) ist ein zunächst fiktiver Wert, der das Gesamtvolumen aller vier Herzhöhlen zu einem gemeinsamen enddiastolischen Zeitpunkt widerspiegelt. Obwohl es naturgemäß nicht möglich ist, dass sich im Herzzyklus sowohl Atrien als auch Ventrikel in der Diastole befinden, erlaubt das GEDV einen validen Rückschluss auf den Volumenstatus des Patienten.

Das GEDV lässt sich folgendermaßen berechnen:

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

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen

PTV = Pulmonales Thermovolumen

Das Intrathorakale Thermovolumen (ITTV) beschreibt dasjenige Blutvolumen, das der applizierte Kältebolus durchlaufen hat, also das gesamte Herz, die Lungenstrombahn inklusive des Extravaskulären Lungenwassers (EVLW) sowie die arteriellen Gefäße bis zum Femoraliskatheter. Es errechnet sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und Mittlerer Durchgangszeit (MTT):

$$\mathbf{ITTV = HZV * MTT}$$

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen

HZV = Herzzeitvolumen

MTT = Mittlere Durchgangszeit

Die Mittlere Durchgangszeit (MTT) ist definiert als Zeitraum von der Applikation des Kältebolus' bis zu dem Zeitpunkt, bei dem 50% des Kältebolus' am Detektionsort, also dem arteriellen Katheter, angekommen sind (vgl. Abb. 3.2).

Das Pulmonale Thermovolumen (PTV) beschreibt das vom Kältebolus durchlaufene Volumen der Lungenstrombahn inklusive des Extravaskulären Lungenwassers (EVLW). Es errechnet sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und Exponentieller Abfallzeit (DST):

$$\text{PTV} = \text{HZV} * \text{DST}$$

PTV = Pulmonales Thermovolumen

HZV = Herzzeitvolumen

DST = Exponentielle Abfallzeit

Die Exponentielle Abfallzeit (DST) ist auf der Thermodilutionskurve derjenige Bereich, in dem die Bluttemperatur nach Durchgang des Kältebolus' wieder exponentiell ansteigt, also die Passage des Kälteinjektats abfällt (vgl. Abb. 3.2).

Zur Vermeidung einer iatrogenen Überwässerung des Patienten wurde in dieser Studie die Verwendung des Extravaskulären Lungenwassers (EVLW) als Marker herangezogen. Eine signifikante Erhöhung des Parameters lässt auf die Entwicklung eines Lungenödems schließen, was in der vorliegenden Studie zum sofortigen Ende der Volumengabe und zum Ausschluss des Patienten von weiteren Messungen geführt hätte. Auch das EVLW wird durch transkardiopulmonale Thermodilution ermittelt. Es errechnet sich aus der Differenz des Intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) und des Intrathorakalen Blutvolumens (ITBV):

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

EVLW = Extravaskuläres Lungenwasser

ITTV = Intrathorakales Thermovolumen

ITBV = Intrathorakales Blutvolumen

Zur Berechnung des EVLW ist die Kenntnis des Intrathorakalen Blutvolumens vonnöten. Dieses besteht aus GEDV und Pulmonalem Blutvolumen. Letzteres ist jedoch durch einfache Thermodilution nicht zu ermitteln, es konnte jedoch ein direkter Zusammenhang zwischen ITBV und GEDV nachgewiesen werden:

$$\text{ITBV} = 1,25 * \text{GEDV} - 28,4$$

ITBV = Intrathorakales Blutvolumen

GEDV = Globales Enddiastolisches Volumen

Alle der vorgenannten durch Thermodilution ermittelbaren Volumina stehen bei ihrer direkten Berechnung nicht in Zusammenhang mit dem jeweiligen Patienten. Es sind also Absolutwerte zum Zeitpunkt der Enddiastole, die zur individualisierten Volumentherapie nur bedingt einsetzbar sind. Um den jeweiligen Patienten optimal beurteilen zu können, werden daher Indices verwandt, die die Körperoberfläche des Patienten berücksichtigen. Es entstehen hieraus beispielsweise der Globale Enddiastolische Volumenindex (GEDI), wie auch der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBI) oder der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI). Mittels der Indexwerte der jeweiligen Volumenparameter ist dann eine individualisierte und reflektierte Volumeneinschätzung möglich.

3.5.3) Pulskonturanalyse

Neben dem durch Thermodilution intermittierend erhobenen Wert für das Herzzeitvolumen bietet PiCCO auch die Möglichkeit einer kontinuierlichen Berechnung mittels Pulskonturanalyse. Hierbei wird die invasive Blutdruckmessung genutzt um das Integral unter der Pulsdruckkurve auszuwerten. Das HZV stellt sich in dieser Berechnung als Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen dar. Das Schlagvolumen wird nach Eichung mittels Thermodilution aus dem Integral unter der Blutdruckkurve errechnet.

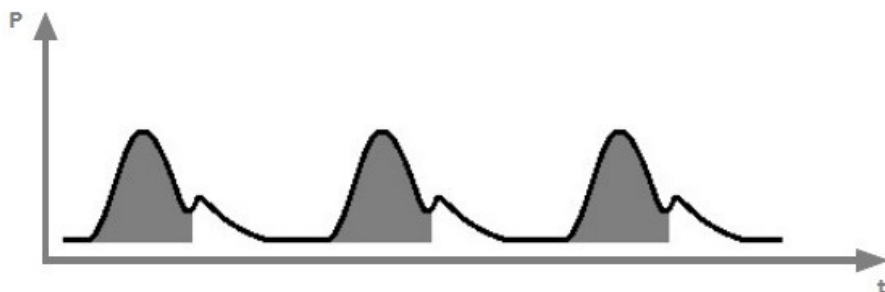


Abb. 3.3) kontinuierliche HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse

Quelle: eigene Darstellung

Ebenfalls geht der Kalibrationsfaktor in die Berechnung ein, welcher spezifische hämodynamische Parameter des jeweiligen Patienten berücksichtigt. Hieraus ergibt sich:

$$\text{HZV}_{\text{PC}} = \text{cal} \cdot \text{HF} \cdot \int_{\text{Systole}} \left(\frac{\text{P}(t)}{\text{SVR}} + c(p) \cdot \frac{\Delta P}{\Delta t} \right) \Delta t \quad (\text{Dittmann, 2006})$$

HZV = Herzzeitvolumen

cal = Kalibrationsfaktor

HF = Herzfrequenz

P(t)/SVR = Fläche unter Druckkurve

C(p) aortale Compliance

$\Delta P/\Delta t$ = Änderung des Druckes pro Zeit

Durch die Pulsconturanalyse ist es dann auch möglich, permanent die dynamischen Vorlastparameter Pulsdruckvariation (PPV) und Schlagvolumenvariation (SVV) zu erheben. Diese Werte beruhen auf dem Einfluss der maschinellen Ventilation und der daraus resultierenden Undulation der arteriellen Blutdruckkurve.

Unter maschineller Beatmung entsteht im Gegensatz zum physiologischen Atemzyklus ein applizierter positiver intrathorakaler Druck, dem die Lunge passiv folgt und sich entfaltet. Durch diese zyklische Druckveränderung wird der venöse Rückstrom zum Herzen maßgeblich beeinflusst (vgl. Abb. 1.3). Je höher der Füllungsdruck der dem Herzen zuführenden Gefäße (vor allem V. Cava und Lungengefäße), desto weniger wird der Auswurf des linken Herzens vom intrathorakalen Druck beeinflusst. Beim Patienten mit ausgeglichenem Volumenhaushalt ist das Myokard in der Lage, leicht wechselnde Vorlastmengen auszugleichen und einen gleichmäßigen systolischen Auswurf zu gewährleisten. Beim Vorliegen einer Hypovolämie ist der Füllungsdruck der venösen Gefäße stark erniedrigt, sodass eine beatmungsinduzierte phasenweise Erhöhung des intrathorakalen Drucks zu einer deutlichen Erniedrigung des ausgeworfenen Schlagvolumens führt.

Durch die zyklisch applizierten positiven intrathorakalen Drücke der mechanischen Ventilation entsteht somit die atemsynchrone Undulation der Blutdruckkurve.

Das Schlagvolumen des jeweiligen Patienten kann durch die Berechnung des Kurvenintegrals unter der Blutdruckkurve bestimmt werden. Die Schlagvolumenvariation errechnet sich dann aus den Schlagvolumina eines Zeitintervalls von 30 Sekunden, welche in Bezug zu ihrem arithmetischen Mittelwert gesetzt werden. Hieraus ergibt sich die Variation des Schlagvolumens als Prozentangabe.

$$\mathbf{SVV = (SVmax - SVmin) / SVmean}$$

SVV = Schlagvolumenvariation

SVmax = Mittelwert der 4 maximalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden

SVmin = Mittelwert der 4 minimalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden

SVmean = Mittleres Schlagvolumen der letzten 30 Sekunden

Zusätzlich kann der bestehende Pulsdruck direkt aus systolischen und diastolischen Druckwerten quantifiziert werden:

$$PP = PP_{sys} - PP_{dia}$$

Die Pulsdruckvariation errechnet sich dann aus den Pulsdruckwerten eines Zeitintervalls von 30 Sekunden, welche in Bezug zu ihrem arithmetischen Mittelwert gesetzt werden.

Hieraus ergibt sich die Variation des Pulsdrucks als Prozentangabe.

$$\mathbf{PPV = (PPmax - PPmin) / PPmean}$$

PPV = Pulsdruckvariation

PPmax = Mittelwert der 4 maximalen Pulsdrücke der letzten 30 Sekunden

PPmin = Mittelwert der 4 minimalen Pulsdrücke der letzten 30 Sekunden

PPmean = Mittlerer Pulsdruck der letzten 30 Sekunden

3.5.4) Der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT)

Der RSVT macht sich den Zusammenhang von intrathorakaler Druckerhöhung und der sukzessive abfallenden Pulsdruckkurve zunutze, um mittels eines standardisierten Verfahrens einen prädiktiven Marker für die Volumenreagibilität zu ermitteln.

Die Software des automatisierten RSVT war im Zuge der durchgeführten Studie direkt in das verwendete Beatmungsgerät implementiert (Evita XL, Drägermedical, Lübeck). Zu Beginn des RSVT ermittelt die Software sowohl die kontinuierlich abgeleitete systolische Pulsdruckkurve als auch den simultanen mechanischen Atemzyklus. Vor Applikation der einheitlichen Atemwegsdrücke ist die Detektion einer Inspiration vonnöten. Als Schwellenwert für den Beginn der Inspiration wird hierbei ein Atemwegsdruck von 1,5 cmH₂O über dem Positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) verwendet. Für das Ende der Inspiration gilt ein Druck von 1,0 cmH₂O über dem PEEP als Grenze.

Nach der Kalibrationsphase erfolgt die Applikation dreier aufeinanderfolgender druckkontrollierter Atemzüge mit konsekutiv ansteigenden Drücken von 10 – 20 – 30 cmH₂O. Simultan wird die Pulsdruckkurve aufgezeichnet. Nach jedem der drei applizierten Atemwegsdrücke detektiert die RSVT-Software den jeweilig folgenden minimalen systolischen Pulsdruck. Hieraus ergeben sich im Zuge jedes Messintervalls drei Punkte minimalen Pulsdrucks, die zu einer Geraden mit negativer Steigung verbunden werden. Abbildung 3.4 zeigt einen Screenshot des Testverfahrens.



Abbildung 3.4) Screenshot des Testverfahrens

Die Software ermittelt aus der ersten und dritten minimalen Pulsdruckspitze die RSVT-Gerade und errechnet die negative Steigung als RSVT-Angle (in Grad) in folgender Weise:

$$\text{RSVT Angle} = (P \text{ art.1} - P \text{ art.3}) / (P \text{ insp.3} - P \text{ insp.1})$$

RSVT Angle = negative Steigung der RSVT-Geraden

P art.1 = Minimaler systolischer Blutdruck im 1. applizierten Atemzug

P art.3 = Minimaler systolischer Blutdruck im 3. applizierten Atemzug

P insp.1 = Mittlerer applizierter Druck im 1. Atemzug

P insp.3 = Mittlerer applizierter Druck im 3. Atemzug

Je höher der Winkel der Geraden (RSVT Angle) ausfällt, desto höher ist die negative Steigung der RSVT-Geraden und umso stärker unduliert die Pulsdruckkurve als Folge der applizierten positiven intrathorakalen Drücke. Der RSVT Angle lässt also einen sofortigen Rückschluss auf den Volumenstatus des Patienten zu.

Im Zuge des vorliegenden angewandten Studienprotokolls (vgl. Abb. 3.1) wurden zu jedem der Messzeitpunkte (Baseline-Messung, Messung 1, 2 und 3) jeweils mindestens drei unabhängige RSVT-Manöver durchgeführt und deren Mittelwert errechnet. Hierbei wurde eine Abweichung von jeweils 10% der einzelnen Messungen akzeptiert, andernfalls wurden zur Verifikation weitere Datensätze angefertigt.

3.5.5) Blutgasanalyse

Zu allen Messzeitpunkten wurde gemäß Studienprotokoll eine Blutgasanalyse durch ein Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL800 Flex) durchgeführt. Hierüber wurde im Sinne der Minimierung einer Patientengefährdung eine adäquate Beatmungssituation sichergestellt, sowie vorliegende Werte von Hämoglobin und Elektrolyten kontrolliert.

3.6) Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden ausgewertet durch die Nutzung von SigmaPlot 10 mit integriertem SigmaStat 3.5 für Windows (Systat Software Inc. San José, Kalifornien, USA). Zunächst wurden die Daten auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests mit Lilliefors Korrektur überprüft.

Normalverteilte Daten wurden im Anschluss durch eine one-way-Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) analysiert. Lag keine Normalverteilung vor, wurde eine Varianzanalyse der Rangsummen (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks) durchgeführt. Zur Durchführung der post-hoc-Testung wurde im Anschluss der Tukey-Test angewandt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5% beziffert, dies entspricht einer statistischen Signifikanz von $p < 0,05$.

Im Folgenden werden normalverteilte Daten als Mittelwert (Standardabweichung) ausgedrückt, nicht-normalverteilte Daten werden im Median (25%-75%) angegeben.

Die Validität der erhobenen Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität wurde erhoben durch die Generierung von Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurven. Die ROC-Kurven wurden statistisch durch die Methode von DeLong verglichen (DeLong et al., 1988).

Mittels Berechnung des Youden-Index (Sensitivität + (1 – Spezifität)) wurden diejenigen Messwerte ermittelt, welche die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen.

Als Grenzwert zur Trennung von Volumen-Respondern und Non-Respondern wurde ein Anstieg des Herzindex (HI) von 10% zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gewählt.

4) Ergebnisse

4.1) Demographische Daten

Insgesamt wurden 24 Patienten (13 weiblich und 11 männlich) in die Studie eingeschlossen. Bei einem der 25 Patienten konnte die Studie aufgrund persistierender kardialer Arrhythmien nicht erfolgreich abgeschlossen werden.

Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 24 und 80 Jahren, im Mittel bei 59,9 Jahren ($\pm 15,6$), Körpergröße und -gewicht bei Mittelwerten von 1,70 m ($\pm 0,1$) bzw. 85,0 kg ($\pm 27,1$), hieraus resultiert ein BMI von durchschnittlich 29,1 kg/m² ($\pm 7,7$). Nach der Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) (vgl. Tab. 3.1) waren die Patienten von 1-4, im Mittel 2,6, einzustufen.

Die Dauer der durchgeführten chirurgischen Eingriffe lag im Mittel bei 252 Min (± 94), bei 15 der Patienten wurde eine Leber (teil) resektion durchgeführt.

Die vorliegenden Daten zur Demographie und den durchgeführten chirurgischen Eingriffen sind im Folgenden in Tabelle 4.1 dargestellt.

Alter [Jahre]	59,9 (15,6)
Größe [cm]	170,0 (10,0)
Gewicht [kg]	85,0 (27,1)
BMI [kg/m ²]	29,1 (7,7)
Geschlecht	weiblich 13 männlich 11
ASA Klassifizierung	2,6 (1-4)
Operationszeit [min]	252 (94)
Art des Eingriffs	Leberresektion (15) Wirbelsäulenchirurgie (3) Gastrektomie (2) Colon Resektion (2) Gyäkologische Eingriffe (2)

Tabelle 4.1: Demographische und chirurgische Daten der untersuchten Patienten.

Die Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (25%-75%) angegeben.

BMI = Body Mass Index

ASA = Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists.

4.2) Basisdaten Hämodynamik

Gemäß des Studienprotokolls wurden zu vier Messzeitpunkten hämodynamische Daten erhoben und aufgezeichnet:

M1: Baseline Messung

M2: Volumenladeschritt 1

M3: Volumenladeschritt 2

M4: Volumenladeschritt 3

Die Entwicklung der aufgenommenen hämodynamischen Daten unter Volumengabe ist nachfolgend in Tabelle 4.2 dargestellt.

	M1	M2	M3	M4
MAD [mmHg]	67,7 (13,1)	75,5 (11,1)	85,8 (11,9)*	92,2 (16,4)
HF [min ⁻¹]	71,2 (12,0)	69,2 (10,9)	70,5 (11,8)	73,5 (13,8)
HI [l min ⁻¹ m ⁻²]	2,6 (0,7)	3,0 (0,7)	3,4 (0,7)	3,7 (0,8)
SVV [%]	16,1 (9,0)	7,2 (5,6-14,6) *	5,3 (3,7-11,0)	6,4 (5,1)
PPV [%]	14,4 (9,0)	11,1 (6,6)	8,5 (4,8)*	7,4 (4,0)
RSVT Angle [°]	37,5 (21,9-42,9)	25,6 (13,9)*	14,7 (7,7-20,2)	7,4 (4,6-11,9)

Tabelle 4.2: Entwicklung hämodynamischer Parameter unter Durchführung des Studienprotokolls.

Die Daten sind angegeben als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (25%-75%).

* bezeichnet einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zum vorherigen Messzeitpunkt.

M1 Baseline Messung

M2 Messung nach Volumenladeschritt 1

M3 Messung nach Volumenladeschritt 2

M4 Messung nach Volumenladeschritt 3

Bezüglich der hämodynamischen Parameter zeigte sich im Versuchsablauf eine deutliche Veränderung unter Volumengabe. Erwartungsgemäß war ein Anstieg von MAD und HI ebenso wie ein simultaner Abfall von Herzfrequenz, SVV und PPV sowie des RSVT Angle zu verzeichnen.

4.3) Vergleich des RSVT mit SVV und PPV

Zur weiteren Betrachtung wurden insgesamt 72 Volumenladeschritte (jeweilig 3 VLS bei 24 Patienten) isoliert betrachtet. Es wurde innerhalb dieser 72 Datensätze zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern unterschieden. Hierfür wurde als Bedingung eine Erhöhung des Herzindex von 10% zum vorherigen Messzeitpunkt festgelegt. Hieraus ergaben sich 41 Datensätze (57%) mit positiver Entwicklung des Herzindex auf Volumengabe, die übrigen 31 Volumenladeschritte wurden als Non-Responder eingestuft.

Zur Validierung des neuen Testverfahrens RSVT wurde im Wesentlichen der Vergleich des RSVT Angle mit den etablierten und aussagekräftigsten dynamischen Vorlastindikatoren Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) angestellt.

Die Verteilung der beiden Datensatzgruppen Responder und Non-Responder sind in den nachfolgenden Punkt-Histogrammen für die drei kompetitiven Parameter dargestellt (Abbildung 4.3).

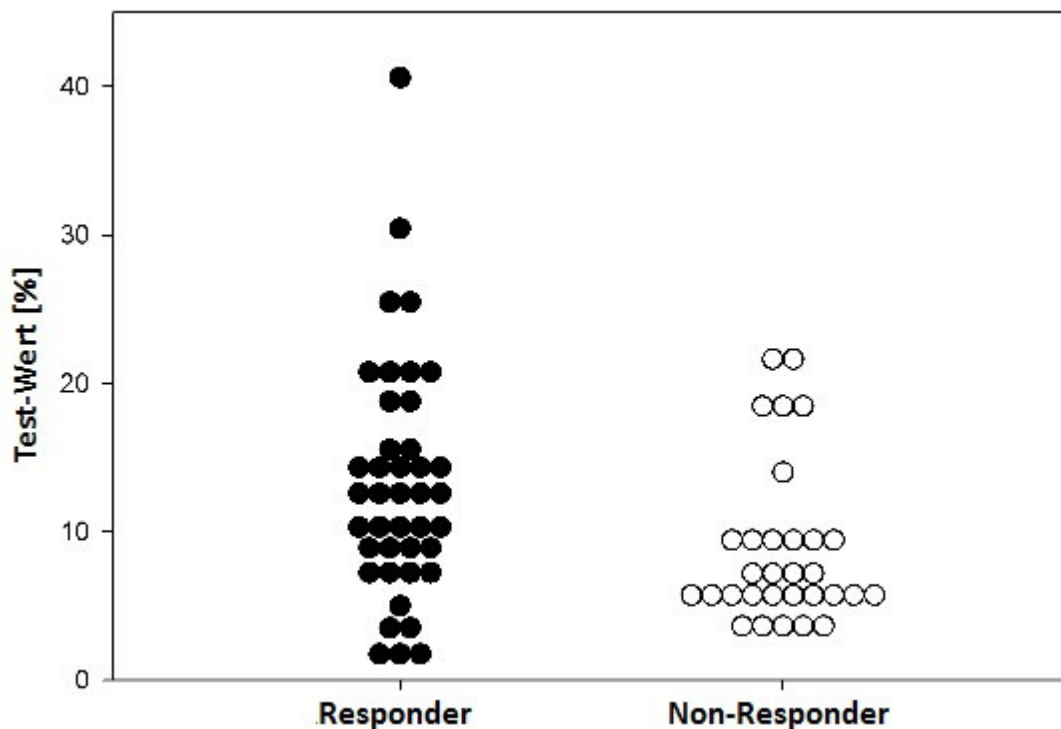


Abb. 4.3.1) Pulsdruckvariation (PPV)

- repräsentiert einen Messwert mit signifikanter Erhöhung (>10%) des HI auf Volumen (Responder)
- repräsentiert einen Messwert ohne signifikante Erhöhung (<10%) des HI auf Volumen (Non-Responder)

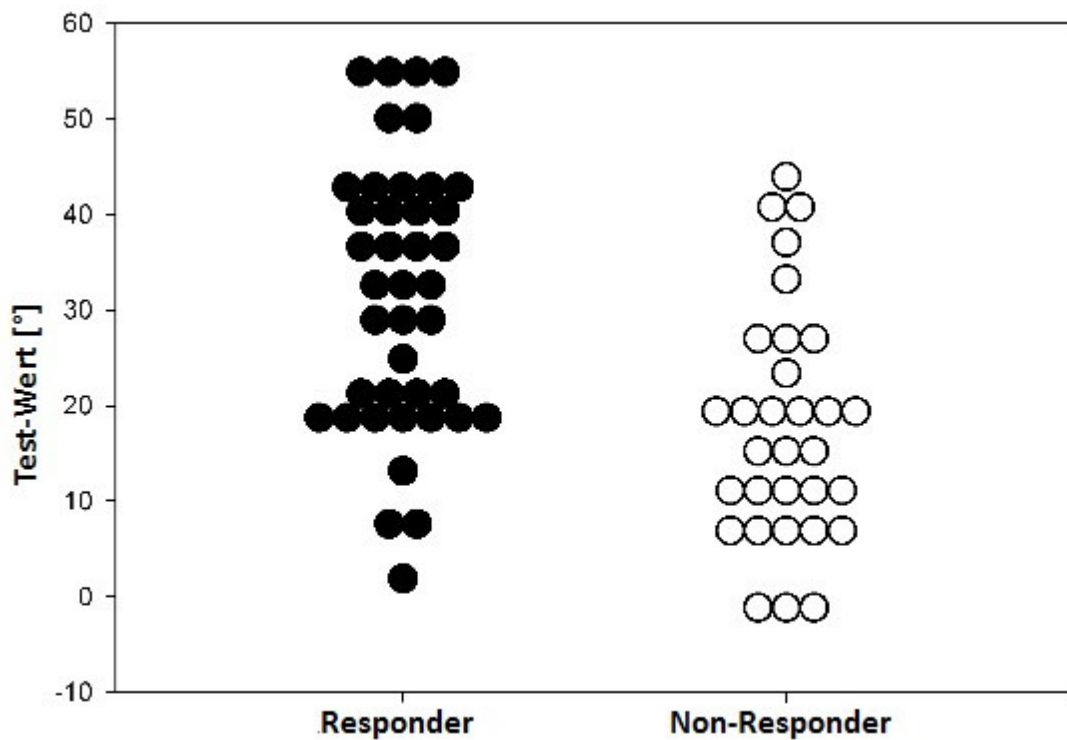


Abb. 4.3.3) Respiratory Systolic Variation Test (RSVT Angle)

- repräsentiert einen Messwert mit signifikanter Erhöhung (>10%) des HI auf Volumen (Responder)
- repräsentiert einen Messwert ohne signifikante Erhöhung (<10%) des HI auf Volumen (Non-Responder)

Ebenso wurden für die drei verglichenen Parameter Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurven erstellt und verglichen, vgl. folgende Abbildung 4.4.

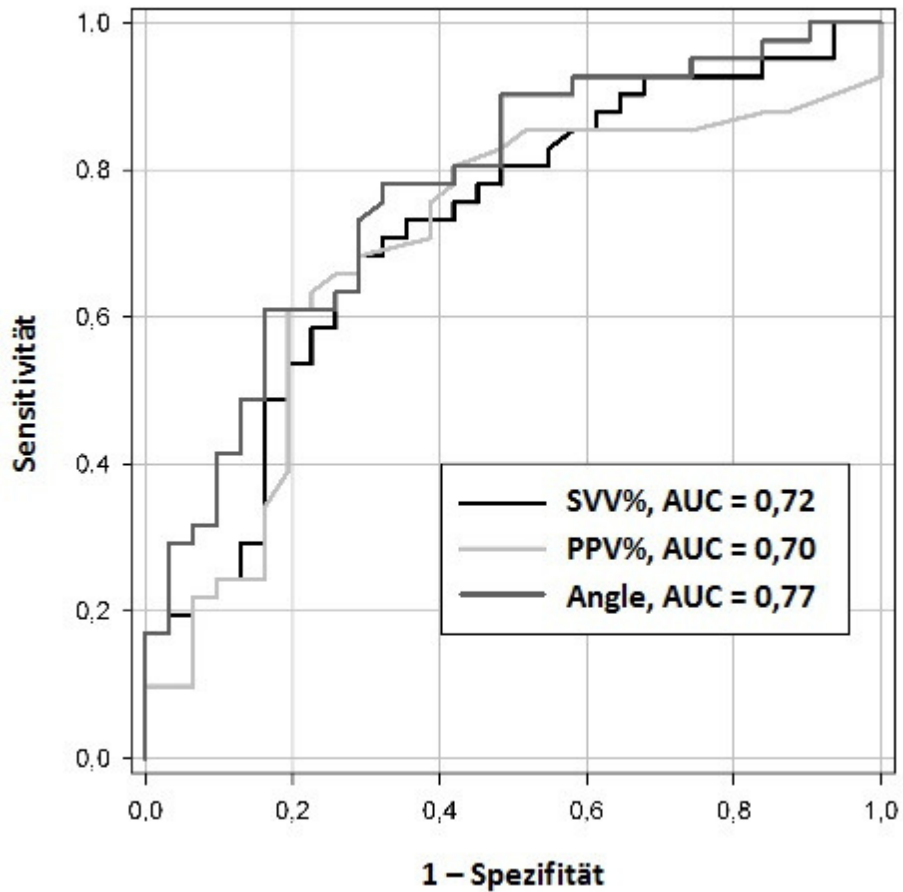


Abb. 4.4) Receiver Operating Characteristic- (ROC-) Kurven

für Pulsdruckvariation (PPV), Schlagvolumenvariation (SVV) und den Respiratory Systolic Variation Test (RSVT Angle).

AUC = Flächenintegral unter der Kurve

In Zusammenschau der durchgeführten Berechnungen wurde für alle untersuchten Parameter bei einer Herzindex-Steigerung von >10% eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUC = Area under curve) von signifikant höher als 0,5 nachgewiesen.

Im Einzelnen sind die Areas under Curve (AUC) in Tabelle 4.3 dargestellt.

Areas under Curve	
PPV	0,70 (95% Konfidenzintervall 0,21 bis 0,85)
SVV	0,72 (95% Konfidenzintervall 0,21 bis 0,85)
RSVT Angle	0,77 (95% Konfidenzintervall 0,55 bis 0,80)

Tabelle 4.3) Areas under Curve

Zwischen den einzelnen AUC-Werten bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Mittels der angewandten ROC-Analysen dieser Studie konnten durch die Berechnung des Youden-Index anzuwendende Grenzwerte für die untersuchten Variablen festgelegt werden um eine Vorhersage zur Volumenreagibilität treffen zu können:

PPV > 10,1% (Sensitivität 61,0%; Spezifität 80,7%; Youden Index 0,42),

SVV > 9,9% (Sensitivität 63,4%; Spezifität 74,2%; Youden Index 0,38),

RSVT Angle > 19,7° (Sensitivität 78,1%; Spezifität 67,7%; Youden Index 0,46).

5) Diskussion und Fazit

5.1) Klinische Bedeutung

Im Rahmen der im Zuge der vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Respiratory Systolic Variation Test (RSVT) als mindestens gleichwertig zu den etablierten Parametern SVV und PPV zu bewerten ist. Eine Vorhersage der Volumenreagibilität ist im gleichen Maße valide möglich. Zudem zeichnet sich das Testverfahren durch einfache Durchführbarkeit und hohe Reproduktionsfähigkeit aus. Die wesentliche Limitation für SVV und PPV im Sinne einer Abhängigkeit vom applizierten Tidalvolumen besteht für das RSVT-Manöver nicht.

Die Volumentherapie ist in der Anästhesie und Intensivmedizin eine tägliche Herausforderung zur Optimierung der Herz-Kreislauf-Funktion. Insbesondere bei Patienten nach großen bauchchirurgischen Eingriffen, bei denen die Problematik der postoperativen Hypovolämie einem besonderen Augenmerk bedarf, ist dies meist vonnöten. Gerade bei diesem Patientenkontext kommt es durch den Stress der großen Operation häufig zu Flüssigkeitsverschiebungen, die einer Volumentherapie bedürfen.

Die Grundlage der Volumengabe liegt hierbei in der Erhöhung des Herzzeitvolumens, was in verbesserter Organperfusion resultiert und das klinische Outcome des Patienten nachweislich verbessert (Bellamy, 2006; Haas et al., 2015). Ein valider Parameter zur Prädiktion der Volumenreagibilität des individuellen Patienten ist daher von enormer klinischer Relevanz.

Die zuverlässige Unterscheidung von Patienten, deren Herzzeitvolumen auf Volumengabe mit einer deutlichen Erhöhung reagiert (Responder) und denjenigen Patienten, die sich auf der Funktionskurve des linken Ventrikels bereits auf dem abgeflachten Abschnitt befinden (Non-Responder) ist von enormer Wichtigkeit für eine reflektierte Volumentherapie kritisch kranker Patienten. Insbesondere drohen bei unreflektierter und unnötiger Volumengabe Gewebeschäden bis hin zum Lungenödem und resultierend ein deutlich verschlechtertes klinisches Outcome (Boyd et al., 2011; Hamilton et al., 2011).

Für die Vorhersage der Volumenreagibilität standen daher in den letzten Jahren zahlreiche Parameter im Interesse der Forschung. Hierzu konnte bereits hinlänglich gezeigt werden, dass die dynamischen hämodynamischen Parameter den statischen Werten überlegen sind (Gelman, 2008; Marik et al., 2008). Es zeigte sich jedoch auch die Notwendigkeit weiterer Testverfahren, insbesondere in Anbetracht der Limitationen und Einschränkungen der bislang angewandten Parameter.

Die vorliegende durchgeführte Studie stellt nun eine der Ersten dar, die den automatisierten RSVT im klinischen Alltag überprüft. In der Vergangenheit konnten bereits vielversprechende Resultate des RSVT am Tiermodell sowie an Patienten aus kardiovaskulären Fachrichtungen erzielt werden (Eichhorn et al., 2011; Perel et al., 2005; Preisman et al., 2005). Insbesondere bei Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen ist das Verfahren jedoch bislang unzureichend erprobt.

Im Zuge des Studienprotokolls lag besonderes Augenmerk auf der Durchführbarkeit, Anwendbarkeit und Reproduktionsfähigkeit des Verfahrens. Von besonderem wissenschaftlichen Interesse ist zudem der direkte Vergleich des RSVT mit den validierten Parametern SVV und PPV.

Zur Abgrenzung der Responder von der Population der Non-Responder wurde in der vorliegenden Studie ein Grenzwert von 10% Erhöhung des Herzzeitvolumens verwendet. Dieser Schwellenwert wurde in der Forschung bereits vielfach angewandt (Lahner et al., 2006).

5.2) Bewertung des Respiratory Systolic Variation Tests

Der RSVT als implementierte Software in das Beatmungsgerät stellt eine direkte Verbindung zwischen Beatmung und notwendiger Patientenüberwachung dar. Im Verlauf der durchgeführten Studie präsentierte sich das Testverfahren als einfach durchzuführen und rasch zu reproduzieren. Für den Anwender ist keine höhergradige Ausbildung oder das Erlernen praktischer Fertigkeiten vonnöten. Somit ist auch die Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen verschiedener Anwender in höchstem Maße gegeben.

Der RSVT definiert automatisch die drei niedrigsten systolischen Pulsdruckwerte nach jedem der applizierten Atemzüge. Für die Berechnung des RSVT Angle werden der erste und der dritte Punkt zu der abfallenden RSVT-Geraden verbunden. Zur exakten Bestimmung der Geraden sind also lediglich zwei der drei Punkte vonnöten, wobei der mittlere Punkt nicht direkt in die Berechnung eingeht. Dennoch bietet die Darstellung des zweiten minimalen Pulsdrucks dem Anwender eine gute Option zur direkten visuellen Kontrolle. So kann ein deutlich differenzierender Punkt zur Auffindung von Spontanatemzügen, Artefakten oder arrhythmischen Herzaktionen dienen. Die RSVT-Software bietet dann die Möglichkeit zur Intervention mittels manueller Verschiebung der detektierten Punkte. Problemlos kann auch die Wiederholung des Tests erfolgen.

Durch die benutzerfreundliche Integration der Software in das Beatmungsgerät ist die Durchführung des Tests in höchstem Maße simpel, das jeweilige Ergebnis wird mit minimaler Latenz berechnet und auf dem Bildschirm als RSVT Angle dargestellt. Hierdurch erhält der Anwender eine sofortige Rückmeldung über den Volumenstatus des Patienten. Hohe Werte des RSVT Angle zeigen dabei einen starken Abfall des Blutdrucks als Antwort auf die Erhöhung des intrathorakalen Drucks durch den RSVT und spiegeln damit eine Position des Herzens auf dem steilen Anteil der linksventrikulären Funktionskurve wider. Bei Patienten, die über ein ausreichendes Vorlast-Volumen verfügen, bleibt der RSVT Angle minimal. Hier sind die dem Herzen zuführenden Gefäße suffizient gefüllt und werden lediglich geringfügig von der Applikation des positiven Drucks beeinflusst.

Die Durchführung des RSVT erfordert zur Gewinnung dieser bedeutsamen Information neben einer invasiven Blutdruckmessung keine weitere Instrumentierung des Patienten oder zusätzliches Monitoring. In Abgrenzung zu den thermodilutorischen Verfahren ist kein zusätzliches invasives Verfahren, beispielsweise die Anlage eines zentralen Venenkatheters oder eines speziellen arteriellen Katheters wie etwa beim PiCCO-System vonnöten.

Obwohl in jüngster Zeit neue Systeme in den klinischen Alltag Einzug halten, die die Bestimmung des Herzzeitvolumens über reine Pulskonturanalyse ermöglichen, verfügt noch immer ein großer Prozentsatz der Patienten über eine invasive kontinuierliche Blutdruckmessung, die jedoch nicht zum erweiterten hämodynamischen Monitoring verwendet wird. Der RSVT als in das Beatmungsgerät implementierte Software stellt hier eine einfache Alternative zur Volumeneinschätzung des Patienten dar, ohne auch nur eines zusätzlichen Monitors zu bedürfen.

Sowohl die Durchführung des RSVT als auch die Bestimmung von SVV und PPV zur Ermittlung der Volumenreagibilität erfordern als grundlegende Voraussetzung einen maschinell beatmeten Patienten. Für die valide Erhebung von SVV und PPV ist zudem ein bestimmter Schwellenwert des Tidalvolumens vonnöten. Zahlreiche Studien definierten diesen Grenzwert als ein notwendiges Tidalvolumen von 8 ml/kg Körpergewicht. Unterhalb dieses Wertes ist die Aussagekraft von SVV und PPV nicht länger als valide anzusehen. Die Abhängigkeit vom Tidalvolumen stellt insofern die einschränkendste Limitation der dynamischen Vorlastparameter dar (De Backer et al., 2005; Reuter et al., 2003a; Vallee et al., 2009). Insbesondere bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin wird im Zuge einer lungenprotektiven Beatmung ein noch deutlich geringeres Tidalvolumen angestrebt. Bei der Anwendung von etwa 6 ml/kg Körpergewicht verlieren SVV und PPV jedoch ihre prädiktive Aussagekraft. Der große Vorteil des RSVT gegenüber den dynamischen Parametern SVV und PPV stellt also die Unabhängigkeit vom applizierten Tidalvolumen dar (Eichhorn et al., 2011; Perel et al., 2005; Preisman et al., 2005).

Auch bei forciert niedrigen Atemzugvolumina zur Gewährleistung einer lungenprotektiven Beatmungsform kann der RSVT valide durchgeführt werden, um verlässliche Informationen über den Volumenstatus des Patienten zu erheben. Dies ist insbesondere für Patienten, die von lungenprotektiver Beatmung maßgeblich profitieren, etwa beim Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), von großer klinischer Bedeutung (Determann et al., 2010; Needham et al., 2012; The ARDS Network, 2000; Uttman et al., 2012).

Einen weiteren positiven Aspekt stellt die Möglichkeit dar, dass der RSVT auch beim Vorliegen von leichten Spontanatemzügen Verwendung finden könnte. Gerade bei Weaning-Patienten, denen milde spontane Atemaktivität ermöglicht werden soll, könnte der RSVT dann in hohem Maße zum Erkenntnisgewinn beitragen. Die notwendige Voraussetzung ist jedoch, dass die bestehende Spontanatmung in lediglich geringem Maße vorliegt. Zudem muss der Patient in der Lage sein, das Testmanöver zu tolerieren, um nicht gegen die drei applizierten Atemwegsdrücke zu intervenieren.

Weiteres Augenmerk liegt auf der Frage, inwiefern der RSVT bei reduzierter kardialer Funktion Vorteile gegenüber den dynamischen Parametern aufweisen kann. Diese Fragestellung obliegt weiterer exakter Forschung. Jedoch kann bereits jetzt postuliert werden, dass der RSVT bei reduzierter Ventrikelfunktion den Werten SVV und PPV potentiell überlegen sein kann. Einer der Faktoren hierfür ist in der Tatsache zu begründen, dass der RSVT im Gegensatz zu SVV und PPV der Delta-up-Komponente keine Rechnung trägt. Wie in Abbildung 1.3 dargestellt, besteht unter mechanischer Ventilation in der frühen Inspirationsphase ein deutlicher Anstieg des Schlagvolumens. Diese als Delta-up Komponente bezeichnete Phase resultiert aus dem Auspressen der dem Herzen zuführenden Gefäße. Der Anstieg des Herzzeitvolumens steht in diesem Falle jedoch in keinem direkten Zusammenhang mit der Volumenreagibilität des Patienten (Pizov et al., 1989; Preisman et al., 2002; Tavernier et al., 1998). Dennoch geht der Anstieg der arteriellen Pulsdruckkurve irrtümlich in die Berechnung von SVV und PPV mit ein. Die Durchführung des RSVT ist im Gegenzug unabhängig von der Delta-up Komponente der frühinspiratorischen Phase und sollte daher eine höhere Aussagekraft insbesondere bei reduzierter myokardialer Funktion aufweisen.

Die von uns durchgeführte Studie wurde insbesondere angelegt um einen direkten Vergleich des RSVT mit den anderen dynamischen Vorlastparametern anzustellen. Abgesehen von vorgenannten Unterschieden hinsichtlich der klinischen Eignung und Einsetzbarkeit der Testverfahren steht daher die Evaluation der erhaltenen Ergebnisse im Vordergrund. Der Fokus liegt hierbei im Wesentlichen auf der Fähigkeit zur Prädiktion der Volumenreagibilität, also des Anstiegs des Herzzeitvolumens als Folge von Volumengabe. Wie in Kapitel 4.3 dargestellt, zeigen unsere Ergebnisse zwischen den ermittelten ROC-Kurven lediglich minimale Unterschiede der zu vergleichenden Werte. Im Zuge der Berechnung des Integrals (Area Under Curve, AUC) für SVV, PPV und RSVT konnte keine statistisch signifikante Differenz nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd kann das RSVT Manöver bezüglich der Vorhersage der Volumenreagibilität als mindestens gleichwertig zu den bislang angewandten Parametern SVV und PPV angesehen werden. In Zusammenschau mit den zahlreichen aufgezeigten Vorteilen bezüglich der klinischen Anwendbarkeit erscheint der RSVT als äußerst vielversprechende Alternative um im klinischen Alltag eine valide und reflektierte Volumentherapie zu steuern. Im perioperativen und insbesondere intensivmedizinischen Arbeitsfeld kann mittels des RSVT eine individualisierte Volumentherapie auch abseits der Einschränkungen, die für andere dynamische Vorlastparameter bestehen, erfolgen.

5.3) Limitationen RSVT Allgemein

Um eine bestmögliche und umfassende Beurteilung des Verfahrens zu ermöglichen, war in der vorliegenden Studie auch die Auseinandersetzung mit den bestehenden Limitationen der getesteten Methode notwendig. Zur korrekten Anwendung und Auswertung des RSVT ist die Kenntnis derjenigen Variablen von höchster Relevanz, die die Durchführung des Tests oder die erhaltenen Resultate möglicherweise beeinflussen.

Zunächst gilt als Einschränkung für den RSVT genauso wie für die anderen dynamischen Vorlastparameter die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Wie zuvor konstatiert, ist der RSVT im Gegensatz zu den anderen Testverfahren nicht auf einen strikten Grenzwert des Tidalvolumens beschränkt und kann daher auch bei assistierten Beatmungsformen seine Aussagekraft in gewissem Maße behalten. Grundsätzlich jedoch ist die maschinelle Beatmung zur Durchführung des RSVT eine notwendige Bedingung, wie auch die Akzeptanz der applizierten Atemwegsdrücke durch den Patienten mittels adäquater Sedierung.

Unter dem Aspekt der anzuwendenden Beatmungsformen gilt besonderes Augenmerk demjenigen Patientenklientel, das von erhöhten PEEP-Werten profitiert. Die durch das RSVT-Manöver applizierten Atemwegsdrücke von 10, 20 und 30 cmH₂O werden als zusätzliche Druckspitzen dem bestehenden PEEP hinzugefügt. Bei der Anwendung von hohen PEEP-Werten besteht daher theoretisch das Risiko der Überschreitung von empfohlenen Grenzwerten des Atemwegsdrucks. Der Anwender des RSVT-Verfahrens muss sich daher der Gefahr von möglichen Drucknekrosen als Folge eines iatrogenen Barotraumas bewusst sein. Inwiefern der RSVT aber tatsächlich lungenschädigende Atemwegsdrücke appliziert, obliegt weiterer Forschung. Aller Wahrscheinlichkeit nach werden die vom RSVT angewandten Drücke jedoch nicht die Schwellenwerte überschreiten, die auch für Rekrutierungsmanöver empfohlen werden (De Matos et al., 2012; Spieth & Dama de Abreu, 2012). Im Sinne der Wiedereröffnung atelektatischer Lungenbezirke werden im Zuge dieser Manöver ebenfalls kurzfristig hohe Atemwegsdrücke angewandt. Im Gegensatz zur schädigenden dauerhaften Applikation dieser Druckwerte erbringt eine intermittierende Anwendung der Druckspitzen eine deutlich verbesserte pulmonale Ventilation. Insofern ist auch die zeitweise Durchführung des RSVT vermutlich nicht mit einem erhöhten Risiko für Barotraumen behaftet.

Obwohl der RSVT bezüglich der Tidalvolumen-Abhängigkeit deutliche Vorteile gegenüber den etablierten Indikatoren SVV und PPV aufweist, müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden, die auf die Herz-Lungen-Interaktion Einfluss nehmen. Insbesondere ist hier die individuelle Thoraxcompliance von entscheidender Bedeutung für die Aussagekraft der erhaltenen Testresultate. Sowohl PPV und SVV als auch der RSVT müssen im Zusammenhang mit vorliegenden Veränderungen der Compliance von Thorax und Lunge gesehen werden. Diese Variable stellt sich als entscheidender Einflussfaktor auf Werte dar, die in ihrer Berechnung auf der Herz-Lungen-Interaktion basieren.

Bei pulmonalen Verletzungen oder einer operativen Open-Chest-Situation ist die physiologische Dehnbarkeit der Lunge deutlich verändert. Hieraus resultiert ein abweichendes Verhältnis von applizierten Atemwegsdrücken zur konsekutiven Ausdehnung des Lungengewebes. Ein Verfahren wie der RSVT, der auf der Reaktion des Pulsdrucks auf erhöhten intrathorakalen Druck im Sinne der pulmonalen Ausdehnung und der sich dadurch verändernden Vorlastbedingungen basiert, verliert damit teilweise die Validität seiner erhobenen Resultate. In der klinischen Situation einer unphysiologischen Thoraxcompliance ist der RSVT allerdings bislang unzureichend erprobt. Hierzu müssen weitere Studien zum Kenntnissgewinn beitragen, um diese Limitation für den RSVT hinsichtlich dem Ausmaß seiner Einschränkung weiter zu evaluieren.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur validen Erhebung des RSVT Angles stellte im Verlauf der durchgeführten Studie das Vorliegen einer rhythmischen Herzaktion dar. Diese ist notwendig für eine korrekte Detektion der minimalen Pulsdruckspitzen nach Druckapplikation. Das Vorliegen einer Arrhythmie und insbesondere gehäufte Extrasystolen hingegen beeinflussen die automatische Generierung der RSVT-Geraden im negativen Sinne. Die drei Pulsdruckpunkte werden in diesem Fall vielfach fehlerhaft bestimmt. Zur Korrektur des Fehlers ist die Wiederholung der Messung vonnöten oder es besteht die Notwendigkeit zur manuellen Bestimmung der minimalen Pulsdruckpunkte. Im letztgenannten Fall ist das Ergebnis jedoch untersucherabhängig und nicht länger automatisch und standardisiert erhoben.

Schlussfolgernd muss konstatiert werden, dass der RSVT seine Validität beim Vorliegen von Herzrhythmusstörungen in hohem Maße verliert. Messwiederholungen und ein geschulter Anwender des Verfahrens können dennoch zu guten Anhaltspunkten für den Volumenstatus und die erforderliche Volumensubstitutionstherapie des Patienten führen.

Als generelle Einschränkung der Verwendung der RSVT-Ergebnisse muss zudem der Tatsache Rechnung getragen werden, dass der RSVT lediglich die Reaktion der systolischen Pulsdruckwerte auf Volumengabe erhebt. Ein Rückschluss auf das Herzzeitvolumen und die damit verbundene Detektion von Respondern muss daher unter Vorbehalt erfolgen (Le Manach et al., 2012; Pierrakos et al., 2012).

5.4) Limitationen der vorliegenden Studie

Das wesentliche Ziel der durchgeführten Studie lag in der Evaluation der Methode des RSVT bezüglich der Durchführbarkeit im klinischen Alltag und der Vergleichbarkeit mit anderen dynamischen Vorlast-Indikatoren. Obwohl zu vielen wichtigen Fragestellungen zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden konnten, sind unter der Einhaltung des Studienprotokolls auch gewisse Limitationen der Studie einzuräumen.

Die Volumenladeschritte wurden mit Hydroxyethylstärke (jeweils 300 ml 6% HES 130/0,4) durchgeführt. Sowohl die Wahl der Substanz als auch die gegebene Menge der Volumenersatzlösung wurde im Zuge des Studienprotokolls standardisiert festgesetzt. In Konsequenz erfolgte eine einheitliche Gabe von 300 ml Kolloidlösung pro Volumenladeschritt, wobei die Individualisierung des Volumenbolus' im Sinne einer Anpassung an das jeweilige Körpergewicht unterblieb. Die applizierte Kolloid-Infusion als hyperosmolare Lösung führt durch die längere intravasale Verweildauer bekanntermaßen zu einer stärkeren Reaktion des Herzzeitvolumens als eine in entsprechender Menge verabreichte Kristalloid-Lösung (Trof et al., 2010).

Dennoch war der auf 300 ml festgesetzte Volumenbolus in seiner Menge eher gering gewählt. Diese Entscheidung wurde unter dem wichtigen Gesichtspunkt der Vermeidung von schädigender Volumenüberladung getroffen. Insbesondere lag die Priorität auf der Minimierung des Risikos einer möglichen Ausbildung von Gewebs- oder Lungenödemen sowie einer myokardialen Schädigung als Folge der Überbeanspruchung. Der somit begründet niedrig angesetzte Volumenbolus kann in der Betrachtung der erzielten Ergebnisse als Grund dafür angesehen werden, dass leicht niedrigere Werte für SVV und PPV erzielt wurden.

In der Literatur werden mitunter höhere Resultate für insbesondere die ROC-Kurven und die Fläche unter der Kurve (Area Under Curve, AUC) von SVV und PPV berichtet (Hofer et al., 2005). Trotz niedrigerer Werte sind die Ergebnisse der durchgeführten Studie eindeutig valide, zudem besteht eine hohe Aussagekraft bezüglich des Vergleichs der ermittelten Ergebnisse von SVV, PPV und RSVT.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass bei Applikation eines höhervolumigen Volumenbolus' und dessen Anpassung an das individuelle Körpergewicht deutlichere Ergebnisse hätten erzielt werden können. Dennoch ist es gelungen, die Vergleichbarkeit des RSVT mit den etablierten Parametern SVV und PPV als wesentliches Studienziel aufzuzeigen.

Ein weiterer Punkt, der in der vorliegenden Studie zunächst außer Acht gelassen wurde und somit weiterführender Forschung bedarf, ist ein potentieller Einfluss der Nachlast auf die Validität des RSVT. Die Unabhängigkeit der Schlagvolumenvariation SVV von einer Veränderung der kardialen Nachlast durch Verwendung von Vasopressoren konnte in Studien bereits gezeigt werden (Kubitz et al., 2007). Für die Genauigkeit des RSVT unter solchen Bedingungen existieren zum aktuellen Zeitpunkt noch keine expliziten Daten. Es kann jedoch postuliert werden, dass bei gleichem zugrundeliegendem Prinzip von RSVT und SVV auch bezüglich der Einflussnahme vasokonstriktiver Medikamente ähnliche Maßstäbe angesetzt werden können. Mutmaßlich wird sich der RSVT also ebenfalls als unabhängig von der bestehenden Nachlast darstellen. Dies nachzuweisen obliegt jedoch noch der Überprüfung in weiteren klinischen Studien.

Letztlich ist außerdem festzuhalten, dass die vorliegenden Ergebnisse bei hämodynamisch stabilen Patienten erhoben wurden. Eine adäquate Kreislaufsituation stellte eine notwendige Bedingung zur Studiendurchführung dar, um eine maximale Patientensicherheit zu gewährleisten. Daher können die erhaltenen Resultate nicht ohne Weiteres auf Notfallsituationen übertragen werden. Dies sind insbesondere plötzliche hämodynamische Veränderungen im Zuge starker Blutverluste bei Schockraum-Einsätzen, großen Operationen oder polytraumatisierten Patienten. Hierzu könnten in Zukunft weitere Studien beitragen, Erfahrungswerte zum notfallmäßigen Einsatz des RSVT zu erhalten.

5.5) Fazit

Abschließend kann festgehalten werden, dass in der durchgeführten Studie äußerst vielversprechende und klinisch relevante Ergebnisse erzielt werden konnten. Die wesentlichen Ziele und Fragestellungen lagen in der Evaluation der klinischen Anwendbarkeit sowie der Vergleichbarkeit des RSVT mit den bereits hinlänglich validierten Parametern SVV und PPV.

Der RSVT als automatisches und standardisiertes Testverfahren stellt durch seine Implementierung in die Beatmungsmaschine eine gelungene Verbindung zwischen Beatmung und Patientenüberwachung dar. Dabei ist der RSVT in seiner Anwendung äußerst einfach und zuverlässig und kann somit als probates Mittel zur Volumeneinschätzung mechanisch beatmeter Patienten im klinischen Alltag dienen.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse unserer Studie keinen signifikanten Unterschied der Sensitivität und Spezifität der Volumenreagibilität für den RSVT im Vergleich zu den anderen dynamischen Vorlastparametern SVV und PPV, die als klinisch etabliertes Referenzverfahren dienen. Schlussfolgernd erscheint der RSVT in gleichem Maße aussagekräftig bezüglich der Prädiktion der Volumenreagibilität des Patienten.

Der große Vorteil des Testverfahrens besteht im Gegensatz zu SVV und PPV in seiner Unabhängigkeit vom applizierten Tidalvolumen. Der RSVT stellt damit in der Anästhesiologie und Intensivmedizin eine äußerst vielversprechende Möglichkeit dar, eine Volumensubstitutionstherapie individualisiert und reflektiert zu steuern.

Die vorliegenden Ergebnisse der durchgeführten Studie stellen einen wichtigen Schritt in der Evaluation des RSVT dar. Zukünftig können weiterführende Studien dazu beitragen, die erhaltenen Resultate zu validieren und den RSVT in anderweitigen klinischen Situationen zu überprüfen.

6) Literatur

- BEAULIEU Y. 2007. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med*, 35, 235-49.
- BELLAMY MC. 2006. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*, 97, 755-7.
- BENDJELID K, ROMAND JA. 2003. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med*, 29, 352-60.
- BERKENSTADT H, MARGALIT N, HADANI M, FRIEDMAN Z, SEGAL E, VILLA Y, PEREL A. 2001. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*, 92, 984-9.
- BOYD JH, FORBES J, NAKADA TA, WALLEY KR, RUSSELL JA. 2011. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39, 259-65.
- CHEUNG AT, SAVINO JS, WEISS SJ, AUKBURG, SJ, BERLIN JA. 1994. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left-ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology*, 81, 376-87.
- COURNAND A, HURLEY LM, LARS W, DICKINSON WR. 1948. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol*, 151, 162-173.
- DE BACKER D, HEENEN S, PIAGNERELLI M, KOCH M, VINCENT JL. 2005. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*, 31, 517-23.
- DE HERT SG, ROBERT D, CROMHEECKE S, MICHARD F, NIJS J, RODRIGUS IE. 2006. Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20, 325-30.
- DE LONG ER, DE LONG DM, CLARKE-PEARSON DL. 1988. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44, 837-45.
- DE MATOS GF, STANZANI F, PASSOS RH, FONTANA MF, ALBALADEJO R, CASERTA RE, SANTOS DC, BORGES JB, AMATO MB, BARBAS CS. 2012. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care*, 16, R4.

- DITTMANN N. 2006. Einführung in die PiCCO-Technologie. Hämodynamisches Monitoring. Pulsion Medical Systems.
- EICHHORN V, GOEPFERT MS, EULENBURG C, MALBRAIN ML, REUTER DA. 2012. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A metaanalysis of the literature. *Med Intensiva*, 36, 467-74.
- EICHHORN V, TREPTE C, RICHTER HP, KUBITZ JC, GOEPFERT MS, GOETZ AE, REUTER DA. 2011. Respiratory systolic variation test in acutely impaired cardiac function for predicting volume responsiveness in pigs. *Br J Anaesth*, 106, 659-64.
- FÖRSTER H. 1988. Physikalisch-chemische und physiologische Bedeutung von Substitution und Molekulargewicht bei Hydroxyethylstärke. Hämorheologie und operative Medizin, MWP-Verlag München.
- FRANK O. 1930. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkessel-Theorie. *Z.Biol*, 90, 405.
- GELMAN S. 2008. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*, 108, 735-48.
- GOEPFERT MS, REUTER DA, AKYOL D, LAMM P, KILGER E, GOETZ AE. 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 33, 96-103.
- GOEPFERT MS, RICHTER HP, ZU EULENBURG D, GRUETZMACHER J, RAFFLENBEUL E, ROEHER K, VON SANDERSLEBEN A, DIEDRICH S, REICHENSPURNER H, GOETZ AE, REUTER DA. 2013. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 119, 824-836.
- HAAS SA, SAUGEL B, TREPTE CJ, REUTER DA. 2015. Goal-directed hemodynamic therapy: Concepts, indications and risks. *Anaesthesist*, 64, 494-505.
- HAMILTON MA, CECCONI M, RHODES A. 2011. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*, 112, 1392-402.
- HOFER CK, MULLER SM, FURRER L, KLAGHOFER R, GENONI M, ZOLLINGER A. 2005. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*, 128, 848-54.

- KLINKE R, PAPE HC, SILBERNAGL S. 2005. Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- KUBITZ JC, ANNECKE T, FORKL S, KEMMING GI, KRONAS N, GOETZ AE, REUTER DA. 2007. Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *Br J Anaesth*, 98, 591-7.
- KUBITZ JC, ANNECKE T, KEMMING GI, FORKL S, KRONAS N, GOETZ AE, REUTER DA. 2006. The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30, 90-5.
- KUMAR A, ANEL R, BUNNELL E, HABET K, ZANOTTI S, MARSHALL S, NEUMANN A, ALI A, CHEANG M, KAVINSKY C, PARRILLO JE. 2004. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32, 691-9.
- LAHNER D, KABON B, MARSCHALEK C, CHIARI A, PESTEL G, KAIDER A, FLEISCHMANN E, HETZ H. 2006. Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively. *Br J Anaesth*, 103, 346-51.
- LE MANACH Y, HOFER CK, LEHOT JJ, VALLET B, GOARIN JP, TAVERNIER B, CANNESON M. 2012. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology*, 117, 1165–1174.
- LICHTWARCK-ASCHOFF M, ZERAVIK J, PFEIFFER UJ. 1992. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 18, 142-7.
- MARIK PE, BARAM M, VAHID B. 2008. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134, 172-8.
- MARIK PE, CAVALLAZZI R, VASU T, HIRANI A. 2009. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 37, 2642-7.
- MICHARD F. 2005. Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest*, 128, 1902-3.

- MICHARD F, ALAYA S, ZARKA V, BAHLOUL M, RICHARD C, TEBOUL JL. 2003a. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 124, 1900-8.
- MICHARD F, BOUSSAT S, CHEMLA D, ANGUEL N, MERCAT A, LECARPENTIER Y, RICHARD C, PINSKY MR, TEBOUL JL. 2000a. Relationship between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 134-8.
- MICHARD F, CHEMLA D, RICHARD C, WYSOCKI M, PINSKY MR, LECARPENTIER Y, TEBOUL JL. 1999. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Car Med*, 159, 935-9.
- MICHARD F, REUTER DA. 2003b. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med*, 29, 1396.
- MICHARD F, TEBOUL JL. 2002. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 121, 2000-8.
- MICHARD F, TEBOUL JL. 2000b. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*, 4, 282-9.
- NEEDHAM DM, COLANTUONI E, MENDEZ-TELLEZ PA, DINGLAS VD, SEVRANSKY JE, DENNISON-HIMMELFARB CR, DESAI SV, SHANHOLTZ C, BROWER RG, PRONOVOST PJ. 2012. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *Bmj*, 344, e2124.
- NORITOMI DT, VIEIRA ML, MOHOVIC T, BASTOS JF, CORDIOLI RL, AKAMINE N, FISCHER CH. 2010. Echocardiography for hemodynamic evaluation in the intensive care unit. *Shock*, 34 Suppl 1, 59-62.
- PEARSE R, DAWSON D, FAWCETT J, RHODES A, GROUNDS RM, BENNETT ED. 2005. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care*, 9, R687-93.
- PEREL A, MINKOVICH L, PREISMAN S, ABIAD M, SEGAL E, CORIAT P. 2005. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesth Analg*, 100, 942-5.
- PIERRAKOS C, VELISSARIS D, SCOLLETTA S, HEENEN S, DE BACKER D, VINCENT JL. 2012. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med*, 38, 422-8.

- PIZOV R, YA'ARI Y, PEREL A. 1989. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg*, 68,150-6.
- PREISMAN S, DISEGNI E, VERED Z, PEREL A. 2002. Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography. *Br J Anaesth*, 88, 716-8.
- PREISMAN S, KOGAN S, BERKENSTADT H, PEREL A. 2005. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95, 746-55.
- REUTER DA, BAYERLEIN J, GOEPFERT MS, WEIS FC, KILGER E, LAMM P, GOETZ AE. 2003a. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 29, 476-80.
- REUTER DA, FELBINGER TW, KILGER E, SCHMIDT C, LAMM P, GOETZ AE. 2002a. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth*, 88, 124-6.
- REUTER DA, FELBINGER TW, MOERSTEDT K, WEIS F, SCHMIDT C, KILGER E, GOETZ AE. 2002b. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 16, 191-5.
- REUTER DA, FELBINGER TW, SCHMIDT C, KILGER E, GOEDJE O, LAMM P, GOETZ AE. 2002c. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28, 392-8.
- REUTER DA, GOETZ AE, PETER K. 2003b. Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anaesthesist*, 52, 1005-7, 1010-3.
- REUTER DA, GORESCH T, GOEPFERT MS, WILDHIRT SM, KILGER E, GOETZ AE. 2004. Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 92, 808-13.
- REUTER DA, KIRCHNER A, FELBINGER TW, WEIS FC, KILGER E, LAMM P, GOETZ AE. 2003c. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 31, 1399-404.

- RIVERS E, NGUYEN B, HAVSTAD S, RESSLER J, MUZZIN A, KNOBLICH B, PETERSON E, TOMLANOVICH M. 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345, 1368-77.
- SAKKA SG, RUHL CC, PFEIFFER UJ, BEALE R, MCLUCKIE A, REINHART K, MEIER-HELLMANN A. 2000b. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26, 180-7.
- SALZWEDEL C, PUIG J, CARSTENS A, BEIN B, MOLNAR Z, KISS K, HUSSAIN A, BELDA J, KIROV MY, SAKKA SG, REUTER DA. 2013. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care Med*, 17, R191.
- SPIETH PM, GAMA DE ABREU M. 2012. Lung recruitment in ARDS: We are still confused, but on a higher PEEP level. *Crit Care*, 16, 108.
- TAVERNIER B, MAKHOTINE O, LEBUFFE G, DUPONT J, SCHERPEREEL P. 1998. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*, 89, 1313-21.
- TEBOUL JL, MONNET X. 2009. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care*, 13, 175.
- THE ARDS NETWORK. 2000. 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, 1301-8.
- TREPTE CJ, EICHHORN V, HAAS SA, RICHTER HP, GOEPFERT MS, KUBITZ JC, GOETZ AE, REUTER DA. 2011. Thermodilution – derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function. *Crit Care Med*, 39, 2106-12.
- TROF RJ, SUKUL SP, TWISK JW, GIRBES AR, GROENEVELD AB. 2010. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med*, 36, 697-701.

- UTTMAN L, BITZEN U, DE ROBERTIS E, ENOKSSON J, JOHANSSON L, JONSON B. 2012. Protective ventilation in experimental acute respiratory distress syndrome after ventilator-induced lung injury: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 109, 584-94.
- VALLEE F, RICHARD JC, MARI A, GALLAS T, ARSAC E, VERLAAN PS, CHOUSTERMANN B, SAMII K, GENESTAL M, FOURCADE O. 2009. Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. *Intensive Care Med*, 35, 1004–1010.
- ZANDER R. 2006. Flüssigkeitstherapie, Mainz, Bibliomed - Medizinische Verlagsgesellschaft mbH.

7) Danksagung

Ich möchte hier die Möglichkeit nutzen, mich bei allen Menschen zu bedanken, die die praktische Durchführung der Studie und diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. D. Reuter für die Überlassung dieses interessanten Themas und insbesondere für das Wecken meiner anhaltenden Begeisterung für die Anästhesie und Intensivmedizin.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Constantin. Danke für jahrelange Unterstützung, für unermessliche Geduld und für jedwede Hilfestellung, ohne die diese Arbeit nie fertiggestellt worden wäre.

8) Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

9) Eidesstattliche Erklärung

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.

Hamburg, im Jahre 2015



Kira Katharina Stahl