

**Technische Universität München**

II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Klinisch-experimentelle Studie zum zirkulierenden Blutvolumen bei  
Intensivpatienten:  
Assoziation des zirkulierenden Blutvolumens und weiterer kardialer  
Vorlastparameter (ZVD, GEDV) mit dem Herzzeitvolumen.**

**Maximilian Preißler**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer  
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Diese Dissertation wurde am 16.06.2020 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>13</b>
1.1	KARDIALE VORLAST	15
1.1.1	<i>Frank-Starling-Mechanismus und Volumenreagibilität</i>	15
1.1.2	<i>Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast</i>	17
1.1.2.1	Statische Vorlastparameter	17
1.1.2.2	Dynamische Vorlastparameter	18
1.2	ZIRKULIERENDE BLUTVOLUMEN	22
1.2.1	<i>Blutvolumenmessung: Konventionelle Methoden</i>	24
1.2.1.1	Evans Blue	27
1.2.1.2	<sup>131</sup> I-Albumin	27
1.2.1.3	<sup>51</sup> Cr-Erythrozyten	28
1.2.2	<i>Blutvolumenmessung: ICG-Pulsdensitometrie</i>	29
1.3	INDIKATORDILUTIONSVERFAHREN	30
1.3.1	<i>PiCCO®-Technologie</i>	31
1.3.1.1	Transpulmonale Thermodilution	32
1.3.1.2	Pulskonturanalyse	35
1.3.2	<i>LiMON®-Technologie</i>	37
1.3.2.1	Indocyaningrün	37
1.3.2.2	Pulsdensitometrie	41
1.3.3	<i>Indizierung der volumetrischen Parameter</i>	45
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>48</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>50</b>
3.1	STUDIENART	50
3.2	POPULATION	50
3.3	STUDIENABLAUF	51
3.3.1	<i>Versuchsaufbau</i>	52
3.3.2	<i>Messungsablauf</i>	53
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	61

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>62</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	62
4.2	KORRELATIONEN DES SV UND BV MIT BIOMETRISCHEN PARAMETERN	69
4.2.1	<i>Korrelationen des SV mit biometrischen Parametern</i>	70
4.2.2	<i>Korrelationen des BV mit biometrischen Parametern</i>	70
4.3	KORRELATIONEN DES SV UND BV MIT HÄMODYNAMISCHEN PARAMETERN	71
4.3.1	<i>Korrelationen des SV mit hämodynamischen Parametern</i>	71
4.3.2	<i>Korrelationen des BV mit hämodynamischen Parametern</i>	73
4.4	GRAPHISCHE VERLAUF VON ZVD, GEDV, BV UND IHR BEZUG ZUR FRANK-STARLING-KURVE	74
4.4.1	<i>Zusammenhang zwischen ZVD und SV im Streudiagramm</i>	74
4.4.2	<i>Zusammenhang zwischen GEDV und SV im Streudiagramm</i>	75
4.4.3	<i>Zusammenhang zwischen BV und SV im Streudiagramm</i>	76
4.5	QUANTITATIVE ASSOZIATIONEN DES SV UND BV MIT BIOMETRISCHEN GRÖßEN	78
4.5.1	<i>Multivariate Regressionsanalyse des SV</i>	78
4.5.2	<i>Multivariate Regressionsanalyse des BV</i>	80
4.5.3	<i>Bestimmtheitsmaß (<math>R^2</math>) der multivariaten Regressionsanalyse</i>	80
4.6	QUANTITATIVE ASSOZIATIONEN DES SV, BV, GEDV MIT HÄMODYNAMISCHEN GRÖßEN	81
4.6.1	<i>Multivariate Regressionsanalyse des SV</i>	83
4.6.2	<i>Multivariate Regressionsanalyse des BV</i>	84
4.6.3	<i>Bestimmtheitsmaß (<math>R^2</math>) der multivariaten Regressionsanalyse</i>	86
4.7	ZVD, GEDV, BV UND IHRE VORHERSAGEKRAFT ALS SURROGAT-PARAMETER DER KARDIALEN VORLAST	89
4.7.1	<i>ROC-Analyse von ZVD, GEDV, BV zur Vorhersage eines <math>SV \geq 60</math> ml</i>	89
4.7.2	<i>ROC-Analyse von ZVD, GEDV, BV zur Vorhersage eines <math>HZV \geq 4</math> l/min</i>	91
4.7.3	<i>Youden Index und klinische Schwellenwerte für ZVD, GEDV, BV</i>	92
4.8	DATENLAGE DER AKTUELLEN STUDIEN	94
4.8.1	<i>Systematische Literaturrecherche</i>	94
4.8.2	<i>Übersicht relevanter klinisch-experimenteller Studien</i>	94

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>97</b>
5.1	BV ALS SURROGAT-PARAMETER DER KARDIALEN VORLAST	97
5.2	BIOMETRISCHE INDIZIERUNG UND KLINISCHER STELLENWERT DES BV	101
5.3	STELLENWERT DES ZVD UND SEIN BEZUG ZUM BV	104
5.4	DYNAMISCHE VORLASTPARAMETER IN DER INTENSIVMEDIZIN	107
5.5	LIMITATIONEN DER STUDIE	112
5.5.1	<i>Patientenkollektiv und Studiendesign</i>	112
5.5.2	<i>Inter-Observer-Variabilität</i>	113
5.5.3	<i>Technische Durchführung</i>	113
5.5.4	<i>Biometrische Datenerhebung</i>	114
5.5.5	<i>Reproduzierbarkeit der Messmethodik</i>	114
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>116</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>118</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>136</b>

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTIONSKURVE (FRANK-STARLING-KURVE)	16
ABBILDUNG 2: HERZ-LUNGEN-INTERAKTION UNTER MECHANISCHER BEATMUNG	19
ABBILDUNG 3: SVV UNTER MECHANISCHER BEATMUNG	20
ABBILDUNG 4: ANTEIL DER EINZELNEN FLÜSSIGKEITSKOMPARTIMENTE AM KÖRPERGEWICHT	22
ABBILDUNG 5: FUNKTIONELLE VERTEILUNG DES GESAMTBLUTVOLUMENS	24
ABBILDUNG 6: GRAPHISCHE DARSTELLUNG VON THERMODILUTION UND PULSKONTURANALYSE	32
ABBILDUNG 7: ZVK UND ARTERIELLER PiCCO-KATHETER® FÜR DIE TRANSPULMONALE THERMODILUTION	33
ABBILDUNG 8: BERECHNUNG DES GEDV	34
ABBILDUNG 9: MEAN TRANSIT TIME	34
ABBILDUNG 10: DOWN SLOPE TIME	35
ABBILDUNG 11: SVV IN DER PULSKONTURANALYSE	36
ABBILDUNG 12: LiMON® PC-5000 UND LiMON-MODUL® PC-5100	37
ABBILDUNG 13: CHEMISCHE STRUKTUR VON ICG	38
ABBILDUNG 14: KONZENTRATIONSVERLAUF VON ICG	41
ABBILDUNG 15: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PULSDENSITOMETRIE	42
ABBILDUNG 16: EXTINKTIONSSPEKTRUM VON ICG	42
ABBILDUNG 17: GRAPHISCHE ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KÖRPEROBERFLÄCHE UND BV BEI MÄNNERN	45
ABBILDUNG 18: SCHEMATISCHE ABLAUF EINER KLINISCHEN MESSREIHE	51
ABBILDUNG 19: SCHEMATISCHE VERSUCHSAUFBAU MIT PiCCO <sub>2</sub> ® UND LiMON® PC-5000	53
ABBILDUNG 20: PiCCO®-PROTOKOLL DER INTENSIVSTATION R3A (FRÜHER 2-11)	57
ABBILDUNG 21: EXEMPLARISCHE AUSDRUCK DER MESSERGEBNISSE AM LiMON® PC-5000	59
ABBILDUNG 22: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ZVD UND SV IM STREUDIAGRAMM	75
ABBILDUNG 23: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GEDV UND SV IM STREUDIAGRAMM	76
ABBILDUNG 24: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BV UND SV IM STREUDIAGRAMM	77
ABBILDUNG 25: MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE DES SV MIT HÄMODYNAMISCHEN GRÖßEN	84
ABBILDUNG 26: MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE DES BV MIT HÄMODYNAMISCHEN GRÖßEN	85
ABBILDUNG 27: $SV_{(H)PREDICTED}$ ZUR SCHÄTZUNG DES SV	87
ABBILDUNG 28: $BV_{(H)PREDICTED}$ ZUR SCHÄTZUNG DES BV	87
ABBILDUNG 29: $GEDV_{(H)PREDICTED}$ ZUR SCHÄTZUNG DES GEDV	88

ABBILDUNG 30: **ROC-KURVE ZUR VORHERSAGE EINES SV  $\geq$  60,00 ML** \_\_\_\_\_ 89

ABBILDUNG 31: **ROC-KURVE ZUR VORHERSAGE EINES HZV  $\geq$  4,00 L/MIN** \_\_\_\_\_ 91

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ETABLIERTE INDIKATOREN ZUR BLUTVOLUMENBESTIMMUNG _____	25
TABELLE 2: DOKUMENTIERTE ZWISCHENFÄLLE MIT ICG BIS ZUM JAHRE 1989 _____	40
TABELLE 3: FORMELN ZUR BERECHNUNG DER KÖRPEROBERFLÄCHE _____	46
TABELLE 4: FORMELN ZUR BERECHNUNG DES NORMALISIERTEN KÖRPERGEWICHTS _____	46
TABELLE 5: ANZAHL DER VERBRAUCHSMATERIALIEN PRO MESSREIHE _____	55
TABELLE 6: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KRANKHEITSURSACHEN IM STUDIENKOLLEKTIV _____	64
TABELLE 7: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND ERGEBNISSE DER PICCO®- UND LiMON®-MESSUNG _____	68
TABELLE 8: KORRELATIONEN DES SV UND BV MIT BIOMETRISCHEN PARAMETERN _____	69
TABELLE 9: KORRELATIONEN DES SV UND BV MIT HÄMODYNAMISCHEN PARAMETERN _____	72
TABELLE 10: MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE DES SV UND BV MIT BIOMETRISCHEN GRÖßEN _____	79
TABELLE 11: SCHÄTZUNG VON SV UND BV MIT HILFE BIOMETRISCHER GRÖßEN _____	80
TABELLE 12: KORRELATION VON KÖRPEROBERFLÄCHE UND $BV_{(B)PREDICTED}$ MIT DEM BV _____	81
TABELLE 13: MULTIVARIATE REGRESSIONSANALYSE DES SV UND BV MIT HÄMODYNAMISCHEN GRÖßEN _____	82
TABELLE 14: SCHÄTZUNG VON SV, BV UND GEDV MIT HILFE HÄMODYNAMISCHER GRÖßEN _____	86
TABELLE 15: ROC-FLÄCHE UND SCHWELLENWERTE ZUR VORHERSAGE EINES $SV \geq 60,00$ ML _____	90
TABELLE 16: ROC-FLÄCHE UND SCHWELLENWERTE ZUR VORHERSAGE EINES $HZV \geq 4,00$ L/MIN _____	92
TABELLE 17: RELEVANTE KLINISCH-EXPERIMENTELLE STUDIEN FÜR DEN ZEITRAUM 2006 BIS 2016 _____	96

# Formelverzeichnis

FORMEL 1: BESTIMMUNG DES GESAMTBLUTVOLUMENS	23
FORMEL 2: BESTIMMUNG DES BV	23
FORMEL 3: BESTIMMUNG DES HZV NACH FICK	30
FORMEL 4: BESTIMMUNG DES HZV NACH STEWART UND HAMILTON	31
FORMEL 5: MATHEMATISCHE BEZIEHUNG ZWISCHEN ITBV UND GEDV	33
FORMEL 6: BERECHNUNG DER SVV	36
FORMEL 7: BESTIMMUNG DES $\Omega$ -WERTES	43
FORMEL 8: BESTIMMUNG DES BV NACH LOMONOSSOW UND LAVOISIER	44
FORMEL 9: BESTIMMUNG DES INOTROPIC SCORE	60
FORMEL 10: BESTIMMUNG DES VASOPRESSOR DEPENDENCY INDEX	60
FORMEL 11: BESTIMMUNG DES BMI	63
FORMEL 12: BESTIMMUNG DES YODEN INDEX	93

# Abkürzungsverzeichnis

<i>AA</i>	Absolute Arrhythmie [Vorhofflimmern]
<i>AC</i>	Alternating Current [Variable „Licht“-Strom]
<i>AHA</i>	American Heart Association
<i>APACHE</i>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [Score]
<i>aPTT</i>	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<i>ARDS</i>	Acute Respiratory Distress Syndrome [Akute Lungenversagen]
<i>ATG</i>	Beatmungsmodus
<i>BH</i>	Body Height [Körpergröße]
<i>BMI</i>	Body Mass Index
<i>BSA</i>	Body Surface Area [Körperoberfläche]
<i>BV</i>	Zirkulierende Blutvolumen
<i>BV<sub>(B)</sub>predicted</i>	„Biometrisch“ geschätzte zirkulierende Blutvolumen
<i>BV<sub>(H)</sub>predicted</i>	„Hämodynamisch“ geschätzte zirkulierende Blutvolumen
<i>BVI</i>	Zirkulierende Blutvolumen Index
<i>BW</i>	Body Weight [Körpergewicht]
<i>CB</i>	Blutclearance von ICG-PULSION®
<i>CBI</i>	Blutclearance Index von ICG-PULSION®
<i>CK</i>	Creatinkinase
<i>CPI</i>	Kardiale Power Index
<i>CRP</i>	C-reaktive Protein
<i>cTnT</i>	Cardiac Troponin T
<i>DC</i>	Direct Current [Konstante „Licht“-Strom]
<i>DK</i>	Druckkontrollierte Beatmung
<i>dP<sub>max</sub></i>	Linksventrikuläre Kontraktilitätsindex
<i>DSt</i>	Down Slope time [Exponentielle Abfallzeit]
<i>DU</i>	Druckunterstützte Beatmung
<i>ELWI</i>	Extravaskuläre Lungenwasser Index
<i>EVLW</i>	Extravaskuläre Lungenwasser
<i>EZF</i>	Extrazellulärflüssigkeit

<i>FiO<sub>2</sub></i>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
<i>GCS</i>	Glasgow Coma Scale
<i>GEDI</i>	Globale enddiastolische Volumen Index
<i>GEDV</i>	Globale enddiastolische Volumen
<i>GEDV<sub>(H)predicted</sub></i>	„Hämodynamisch“ geschätzte globale enddiastolische Volumen
<i>GEF</i>	Global Ejection Fraction [Globale Auswurffraktion]
<i>GFR</i>	Glomeruläre Filtrationsrate
<i>gGT</i>	Gamma-Glutamyltransferase
<i>GOT</i>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<i>GPT</i>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<i>Hb</i>	Hämoglobin
<i>HF</i>	Herzfrequenz
<i>HI</i>	Herzindex
<i>HIV</i>	Humane Immundefizienz-Virus
<i>Hkt</i>	Hämatokrit
<i>HR</i>	Herzrhythmus
<i>HZV</i>	Herzzeitvolumen
<i>LABP</i>	Intraaortale Ballonpumpe
<i>ICG</i>	Indocyaningrün
<i>INR</i>	International Normalized Ratio
<i>IPPV</i>	Intermittent Positive Pressure Ventilation [Intermittierende Überdruckbeatmung]
<i>ITBV</i>	Intrathorakale Blutvolumen
<i>ITTV</i>	Intrathorakale Thermovolumen
<i>IZF</i>	Intrazellulärflüssigkeit
<i>KHK</i>	Koronare Herzkrankheit
<i>KIS</i>	Krankenhausinformationssystem
<i>LA</i>	Linke Atrium
<i>LDH</i>	Laktatdehydrogenase
<i>LV</i>	Linke Ventrikel
<i>LVEDA</i>	Linksventrikuläre enddiastolische Fläche
<i>LVEDAI</i>	Linksventrikuläre enddiastolische Flächen Index

<i>LVEDV</i>	Linksventrikuläre enddiastolische Volumen
<i>LVSV</i>	Linksventrikuläre Schlagvolumen
<i>MAD</i>	Mittlere arterielle Blutdruck
<i>MODS</i>	Multiple Organ Dysfunction Syndrome [Multiorganversagen]
<i>MTt</i>	Mean Transit time [Mittlere Transitzeit]
<i>NGAL</i>	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
<i>PaO<sub>2</sub></i>	Arterielle Sauerstoffpartialdruck
<i>PAWP</i>	Pulmonary Artery Wedge Pressure [Pulmonalarterielle Verschlussdruck]
<i>PBSA</i>	Predicted Body Surface Area [Normalisierte Körperoberfläche]
<i>PBV</i>	Pulmonale Blutvolumen
<i>PBW</i>	Predicted Body Weight [Normalisierte Körpergewicht]
<i>PCHI</i>	Pulskontur-Herzindex
<i>PCHZV</i>	Pulskontur-Herzeitvolumen
<i>PCT</i>	Procalcitonin
<i>PDR</i>	Plasma Disappearance Rate [Plasmaverschwinderate von ICG-PULSION <sup>®</sup> ]
<i>PEEP</i>	Positive End-Expiratory Pressure [Positiv endexpiratorische Druck]
<i>PPV</i>	Pulse Pressure Variation [Pulsdruck-Variation]
<i>PTV</i>	Pulmonale Thermovolumen
<i>PV</i>	Plasmavolumen
<i>PVPI</i>	Pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex
<i>RI5</i>	Retentionsrate von ICG-PULSION <sup>®</sup> nach 15 Minuten
<i>RA</i>	Rechte Atrium
<i>RISA</i>	Radio-Iodinated Serum Albumin [Radio-Iod markierte Serum-Albumin]
<i>ROC</i>	Receiver Operating Characteristic
<i>RR</i>	Blutdruck
<i>RV</i>	Rechte Ventrikel
<i>SA</i>	Spontanatmung
<i>SOFA</i>	Sequential Organ Failure Assessment [Score]
<i>SpO<sub>2</sub></i>	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
<i>SPV</i>	Systolic Pressure Variation [Systolische Druck-Variation]
<i>SR</i>	Sinusrhythmus
<i>SV</i>	Schlagvolumen

$SV_{(B)predicted}$	„Biometrisch“ geschätzte Schlagvolumen
$SV_{(H)predicted}$	„Hämodynamisch“ geschätzte Schlagvolumen
$SVI$	Schlagvolumen Index
$SV_{max}$	Mittelwert aus 4 maximalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden
$SV_{mean}$	Mittlere Schlagvolumen der letzten 30 Sekunden
$SV_{min}$	Mittelwert aus 4 minimalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden
$SVR$	Systemic Vascular Resistance [Systemische Gefäßwiderstand]
$SVRI$	Systemic Vascular Resistance Index [Systemische Gefäßwiderstandsindex]
$SVV$	Schlagvolumen-Variation
$TBV$	Total Blood Volumen [Gesamtblutvolumen]
$V_{Tidal}$	Tidalvolumen
$ZVD$	Zentralvenendruck
$ZVK$	Zentralvenenkatheter

## 1 Einleitung

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Intensivmedizin mit den unmittelbaren Folgen der beiden Weltkriege konfrontiert. Schwer verletzte Patienten prägten zu dieser Zeit das Bild der intensivmedizinischen Behandlung. War es im ersten Weltkrieg noch der hämorrhagische Schock, so rückte mit dem Einsatz von Bluttransfusionen das akute Nierenversagen als limitierender Faktor für das Überleben kritisch kranker Patienten in den Vordergrund. Unabhängig von der chirurgischen oder internistischen Genese des Schocks brachten Nierenersatztherapien den anschließenden Durchbruch. Anfang der 1970iger Jahre führte das vermehrte Auftreten des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zu einer stetigen Optimierung intensivmedizinischer Beatmungstechniken. Montgomery et al. (1985) zeigten jedoch schon zu dieser Zeit, dass knapp 75% der ARDS-Patienten nicht allein an den respiratorischen Komplikationen verstarben, sondern vielmehr an einer Dysfunktion unabhängiger Organsysteme. Diese multiple Organdysfunktion wurde in den darauffolgenden Jahren mit dem Begriff des Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) näher beschrieben (Bone et al., 1992). Entgegen der früheren Fokussierung auf die zugrundeliegende Erkrankung oder Verletzung erkannte man nun erstmals, dass vielmehr das Zusammenspiel und die Funktion aller lebenswichtigen Organsysteme das Überleben kritisch kranker Patienten definiert (Bell et al., 1983; Fry et al., 1980; Skillman et al., 1969; Tilney et al., 1973). Unumstrittenes und oberstes Ziel der Intensivmedizin bleibt deshalb bis heute die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebe- und Organperfusion. Insbesondere scheint die frühzeitige therapeutische Weichenstellung eine maßgebliche Rolle im Kampf gegen ein drohendes MODS zu spielen. Im Rahmen der Sepsistherapie sprechen nicht zuletzt Rivers et al. (2001) von den therapieentscheidenden „early golden hours“.

Die klassischen Vitalparameter mit dem arteriellen Blutdruck bieten dabei, sowohl in klinischen als auch präklinischen Situationen, den Vorteil der schnellen und ubiquitären Verfügbarkeit, erscheinen jedoch für eine differenzierte Volumen- und Schocktherapie als nicht ausreichend (Middleton und Davies, 2011; Pinsky, 2007). Vielmehr bestimmt der Blutfluss maßgeblich die Perfusion und Sauerstoffversorgung von Geweben und Organen (Holder und Clermont, 2015; Pinsky, 2007; Zanotti Cavazzoni und Dellinger, 2006). Das Herzzeitvolumen (HZV) als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz stellt das messbare Korrelat des Blutflusses dar. Zu den entscheidenden

Determinanten des SV zählen, neben Kontraktilität und Nachlast, vor allem die Vorlast des Herzens. Die kardiale Vorlast wird dabei im Wesentlichen durch das Blutvolumen bestimmt, welches dem Herzen im Rahmen seiner Pumpleistung zur Verfügung steht. Bis dato ist jedoch nur unzureichend geklärt, in welchem Umfang das Blutvolumen die hämodynamischen Zielgrößen SV und HZV beeinflusst. Zahlreiche Bemühungen der letzten Jahre widmen sich zwar in nachvollziehbarer Weise der kardialen Vorlast als zentrale Stellgröße der Volumentherapie. Sie lassen aber das Blutvolumen als ursächliche Triebkraft der myokardialen Vordehnung außer Acht (Mohsenin, 2015). Dabei steht dem Mediziner mit der Pulsdensitometrie ein minimal-invasives Verfahren der Blutvolumenbestimmung zur Verfügung.

Das in dieser Arbeit verwendete LiMON<sup>®</sup>-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) nutzt den Indikator Indocyaningrün (ICG) im Rahmen der Pulsdensitometrie und verzichtet dabei auf eine aufwändige Etablierung von arteriellen oder zentralvenösen Kathetern (ZVK). Die Optimierung des Blutflusses, zur Sicherstellung einer ausreichenden Gewebe- und Organperfusion, würde somit nicht allein den modernen Intensivstationen vorbehalten bleiben. Vielmehr wäre in der Notaufnahme oder präklinisch im Rettungswagen die Weichenstellung hin zu einer differenzierten Schocktherapie möglich. So regelhaft wie die klassischen Vitalparameter könnten in naher Zukunft auch minimal-invasive Verfahren der Blutvolumenbestimmung in die Risikobeurteilung von Notfallpatienten einfließen (Allgower und Burri, 1967; Bauer et al., 2006; Singer, 2016). Aus diesen Gründen möchte die vorliegende klinisch-experimentelle Arbeit neben den physiologischen und methodischen Hintergründen vor allem den Stellenwert des zirkulierenden Blutvolumens (BV) im Kontext des erweiterten hämodynamischen Monitorings beleuchten. Mit der sogenannten Plasma Disappearance Rate (PDR) liefert das verwendete LiMON<sup>®</sup>-System darüber hinaus wertvolle prognostische Informationen und erlaubt die Früherkennung eines drohenden Leberversagens (Sakka, 2007). Zum besseren Verständnis geht das folgende Kapitel neben den physiologischen Grundlagen der kardialen Vorlast und des BV auch auf die Methodik der transpulmonalen Thermodilution, der Pulskonturanalyse und der Pulsdensitometrie ein.

## **1.1 Kardiale Vorlast**

Vorlast, Kontraktilität und Nachlast stellen die entscheidenden Determinanten des SV dar. Bei konstanter Herzfrequenz entscheiden diese drei Parameter über die Pumpleistung des linken Ventrikels (Schmidt, 2010). In der medizinischen Literatur hat sich jedoch keine einheitliche Definition der kardialen Vorlast durchgesetzt (Norton, 2001). Im engsten Sinne ist unter der kardialen Vorlast die enddiastolische Wandspannung der Ventrikel zu verstehen. Im weitesten Sinne werden dagegen unter der Begrifflichkeit alle Faktoren subsummiert, welche am Ende der Diastole zu einer Dehnung der Herzkammern führen. Im klinischen Sprachgebrauch findet der Begriff Vorlast häufig synonyme Verwendung für das Blutvolumen, welches dem Herzen im Rahmen seiner Herzarbeit zur Verfügung steht.

### **1.1.1 Frank-Starling-Mechanismus und Volumenreagibilität**

Analog zur Skelettmuskulatur führt die myokardiale Vordehnung zu einer optimierten Überlappung der biochemisch aktivierbaren Flächen von Aktin- und Myosin (Huxley und Simmons, 1971). Darüber hinaus erhöht sich die dehnungsabhängige Calcium-Sensitivität des Troponin C (Backx und Ter Keurs, 1993). Mit zunehmender Vordehnung des Herzmuskels steigen somit Kontraktilität und SV bis zu einer physiologischen Grenze an (Rodriguez et al., 1992). Dabei entwickelt das Herz bei einer durchschnittlichen Sarkomerlänge von 2,2 bis 2,3  $\mu\text{m}$  die maximale Kontraktionskraft (Allen und Kentish, 1985; Fukuda et al., 2001). Benannt nach den Physiologen Otto Frank und Ernest Starling wird dieser Regelkreis aus Vorlast und SV als Frank-Starling-Mechanismus bezeichnet. Zur Veranschaulichung dient die in Abbildung 1 dargestellte Funktionskurve des linken Ventrikels. Sie wird als sogenannte Frank-Starling-Kurve bezeichnet. Mehr als ein Jahrhundert nach Otto Frank und Ernest Starling unterstreichen nun auch erstmals die Erkenntnisse der modernen Molekularforschung die Komplexität dieses Mechanismus (Kobirumaki-Shimozawa et al., 2014).

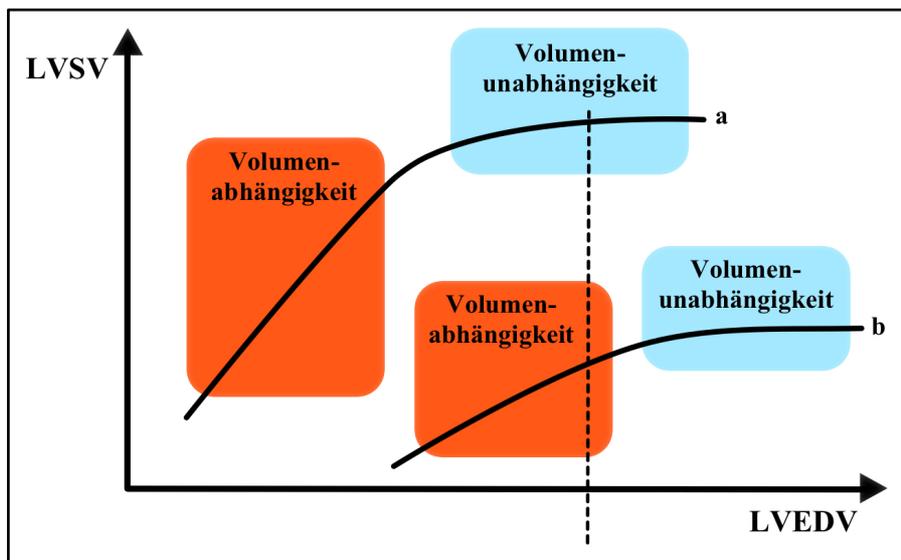


Abbildung 1: Linksventrikuläre Funktionskurve (Frank-Starling-Kurve)

Modifiziert nach Reuter, Goetz, et al. (2003)

*Trägt man das LVEDV gegen das LVSV auf, so erhält man die sogenannte linksventrikuläre Funktionskurve oder Frank-Starling-Kurve. Die linksventrikuläre Funktionskurve ist für eine (a) normale und (b) eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion dargestellt. Rote und grüne Kästchen kennzeichnen den Bereich der Volumenabhängigkeit und Volumenunabhängigkeit.*

In körperlicher Ruhe liegt die muskuläre Vordehnung der Herzkammern unterhalb des physiologischen Optimums von 2,2 bis 2,3  $\mu\text{m}$ . Das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) ist im aufsteigenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve lokalisiert (Abbildung 1: Rotes Kästchen). Eine Volumensubstitution würde bei diesen fiktiven Patienten eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) bewirken. Eine Optimierung von Vorlast und myokardialer Vordehnung sind die Folge. Es resultiert eine Steigerung des LVSV. Die myokardiale Funktion bezeichnet man als volumenabhängig und den Ventrikel als volumenreagibel. Klinisch imponiert das Bild einer Hypovolämie. Ventrikelmyokard, welches sich im flachen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befindet, reagiert auf eine Volumengabe ebenfalls mit einer Zunahme von LVEDV und Vorlast (Abbildung 1: Blaues Kästchen). Im Gegensatz zum volumenreagiblen Ventrikel kommt es jedoch nicht zu einer Steigerung des LVSV. Man spricht deshalb von Volumenunabhängigkeit und bezeichnet den Ventrikel als nicht-volumenreagibel. Klinisch imponiert ein Zustand der Normo- oder Hypervolämie.

Der Begriff Volumenreagibilität beruht somit auf den physiologischen Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus. Er beschreibt die Fähigkeit des linken Ventrikels auf eine Erhöhung der kardialen Vorlast mit einer Steigerung des SV

zu reagieren. In der graphischen Gegenüberstellung von Patienten mit (a) normaler und (b) eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion wird deutlich, dass eine Volumengabe beim herzinsuffizienten Patienten zu einer Optimierung von Vorlast und SV führt, wohingegen ein gesunder Herzmuskel bereits im flachen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve lokalisiert ist (Abbildung 1: Gestrichelte Linie). Eine Volumengabe wäre in diesem Fall nicht sinnvoll und die myokardiale Funktion demzufolge volumenunabhängig. Diese interindividuellen Unterschiede lassen die klinische Bedeutsamkeit kardialer Vorlastparameter erahnen.

### **1.1.2 Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast**

Der Begriff Surrogat-Parameter leitet sich vom Lateinischen „surrogatum“ ab. In klinischen Studien findet dieser „Ersatz“-Parameter immer dann Anwendung, wenn aus Gründen von Zeitaufwand, Wirtschaftlichkeit oder Invasivität der „Original“-Parameter nicht direkt bestimmt werden kann. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Surrogat- und „Original“-Parameter ist die Grundvoraussetzung (Prentice, 1989).

Die kardiale Vorlast entspricht per Definition der enddiastolischen Wandspannung des Ventrikels. In-vivo ist sie lediglich im Tiermodell direkt messbar (Rodriguez et al., 1992). Im klinischen Alltag bedarf es deshalb der Einführung eines Surrogat-Parameters. Durchgesetzt haben sich insbesondere statische und dynamische Vorlastparameter.

#### **1.1.2.1 Statische Vorlastparameter**

Zur klinischen Abschätzung von Vorlast und Volumenreagibilität werden bis heute die kardialen Füllungsdrücke herangezogen. Zentralvenendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP) spiegeln die Druckverhältnisse im rechten beziehungsweise linken Vorhof wider. Als klassische Vertreter der druckbasierten Vorlastparameter weisen sie jedoch eine Vielzahl von Störgrößen auf. Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen oder Veränderungen der myokardialen Compliance seien nur exemplarisch genannt. Extrakardial beeinflussen insbesondere intrathorakale und intraabdominelle Druckveränderungen die Wertigkeit von ZVD und PAWP. Darüber hinaus korrelieren ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ) beide Surrogat-Parameter zwar gut miteinander

(Osman et al., 2007), erlauben jedoch keinerlei Aussagen über die Volumenreagibilität der Patienten (Marik et al., 2008).

Die Entwicklung der volumenbasierten Vorlastparameter wurde maßgeblich durch die Echokardiographie geprägt. Insbesondere die transösophageale Echokardiographie und der linksventrikuläre enddiastolische Flächen Index (LVEDAI) erlauben valide Aussagen über das enddiastolische Volumen und die Vorlast des linken Ventrikels. Die Echokardiographie ist darüber hinaus den druckbasierten Vorlastparametern ZVD und PAWP in der Vorhersage einer Volumenreagibilität überlegen (Cheung et al., 1994; Kumar et al., 2004; Reuter et al., 2002). Für die Differenzierung zwischen volumenabhängiger und volumenunabhängiger Herzfunktion lassen sich jedoch keine exakten Grenzwerte angeben (Tavernier et al., 1998). Auch bei insgesamt guter Datenlage der Planimetrie und Volumetrie sprechen Untersucherabhängigkeit und personeller Aufwand gegen den flächendeckenden Einsatz der Echokardiographie. Insbesondere die mangelnde Reproduzierbarkeit durch variierende Schnittebenen stellt ein grundlegendes Problem in der echokardiographischen Therapiesteuerung dar. In der modernen Intensivmedizin haben sich deshalb vor allem kombinierte Verfahren der Pulsconturanalyse und Indikatordilution etabliert. Die transpulmonale Thermodilution ermöglicht dabei eine valide Quantifizierung der kardialen Vorlast mit Hilfe des sogenannten globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) und intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) (Gödje, Peyerl, Seebauer, Lamm, et al., 1998; Hofer et al., 2005; Hofer et al., 2006; Michard et al., 2003; Wiesenack et al., 2001). Darüber hinaus erlaubt das GEDV Aussagen über eine Volumenreagibilität der Patienten (Reuter et al., 2005; Trof et al., 2013).

### **1.1.2.2 Dynamische Vorlastparameter**

Der Einfluss maschineller Überdruckbeatmung auf das SV wurde erstmals von Cournand et al. im Jahre 1947 beschrieben. Rund 40 Jahre später rückten die beatmungsinduzierten Variabilitäten der Blutdruckkurve in den Fokus der klinischen Forschung (Jardin et al., 1983; Szold et al., 1989). Sowohl die transthorakale (Feissel et al., 2004) als auch die transösophageale Echokardiographie (Feissel et al., 2001; Vieillard-Baron et al., 2004) ermöglichten eine valide Erfassung dieser Variabilitäten. Im klinischen Alltag etablierten sich jedoch kommerzielle Verfahren der Pulsconturanalyse wie die Systeme PiCCO® (PULSION Medical Systems, Feldkirchen,

Germany), LiDCO® (LiDCO Group, London, UK), CNAP® (CN-Systems, Graz, Austria), FloTrac® und ClearSight® (EDWARDS Lifesciences, Irvine, USA). Sie erfassen kontinuierlich die Variation von Schlagvolumen (SVV), Blutdruckamplitude (PPV) und systolischem Blutdruck (SPV). Zuverlässige Aussagen über eine Volumenreagibilität der Patienten werden möglich (Bendjelid et al., 2004; Michard et al., 2000; Preisman et al., 2005; Reuter et al., 2002; Tavernier et al., 1998).

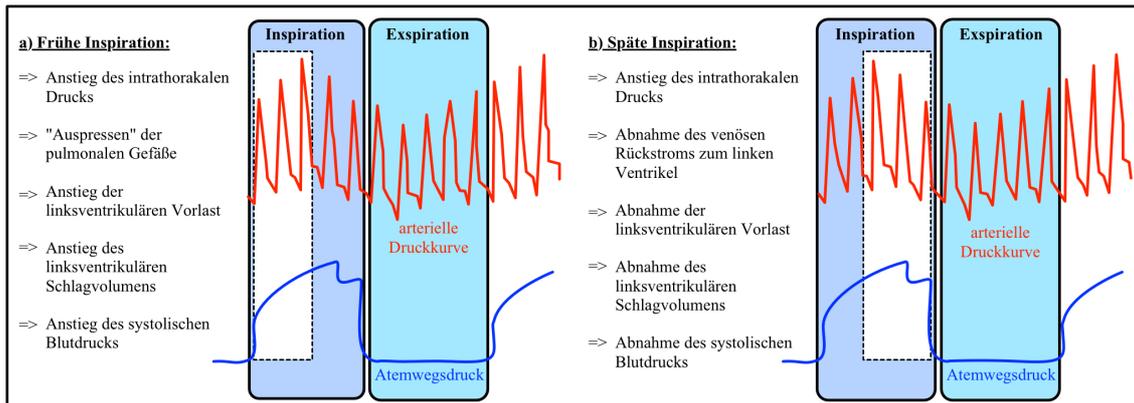


Abbildung 2: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung

Modifiziert nach Reuter, Goetz, et al. (2003)

*Im Rahmen einer kontrollierten Überdruckbeatmung nehmen die Atemwegsdrücke (blaue Kurve) einen messbaren Einfluss auf das SV und die Pulsdruckkurve (rote Kurve). Dargestellt sind der Atemwegsdruck und die Pulsdruckkurve sowohl für die Expiration als auch für die (a) frühe und (b) späte Phase der Inspiration.*

Das Grundprinzip der dynamischen Vorlastparameter beruht auf einem endogenen Volumenmanöver. Abbildung 2a verdeutlicht die Veränderungen des arteriellen Blutdrucks (rote Kurve) in der frühen Inspirationsphase. Dabei führt die kontrollierte Überdruckbeatmung durch einen Anstieg des intrathorakalen Drucks zum „Auspressen“ der pulmonalen Gefäße. Sowohl das enddiastolische Volumen als auch die Vorlast des linken Ventrikels nehmen zu. Durch die physiologischen Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus kommt es zum Anstieg von SV und arteriellem Blutdruck. Der steigende intrathorakale Druck bedingt jedoch im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der rechtsventrikulären Vorlast. In Abbildung 2b und der späten Inspirationsphase fallen somit linksventrikuläre Vorlast, SV und arterieller Blutdruck wieder ab.

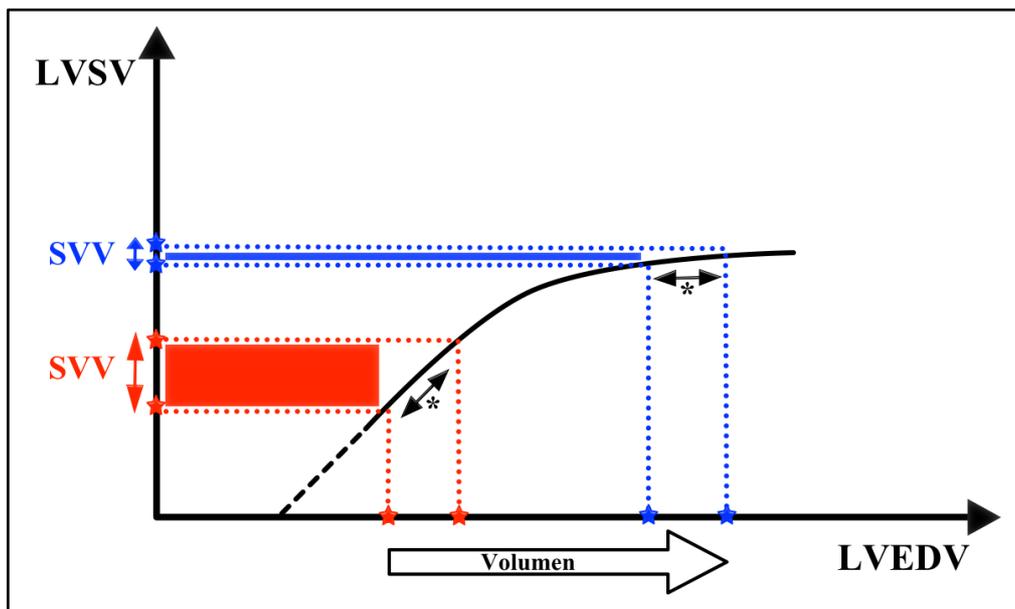


Abbildung 3: SVV unter mechanischer Beatmung

Modifiziert nach Reuter, Goetz, et al. (2003)

Die mit einem Stern (\*) markierten Pfeile verdeutlichen den Einfluss der mechanischen Beatmung auf die SVV im Sinne eines endogenen Volumenmanövers. Farblich differenziert ist die SVV sowohl für einen volumenreagiblen (roter Pfeil) als auch für einen nicht-volumenreagiblen Ventrikel (blauer Pfeil) dargestellt. Eine Volumengabe und Erhöhung des LVEDV führt somit lediglich beim volumenreagiblen Ventrikel zu einer relevanten Steigerung des LVSV.

Beatmungsinduzierte Veränderungen des SV und des Blutdrucks sind die Folge einer dynamisch variierenden Vorlast. Sie spiegeln die physiologischen Anpassungsvorgänge des Herzens im Rahmen des Frank-Starling-Mechanismus wider. Eine große Variation des Schlagvolumens (SVV), der Blutdruckamplitude (PPV) und des systolischen Blutdrucks (SPV) sprechen für einen Ventrikel, der sich im aufsteigenden Bereich der Frank-Starling-Kurve befindet (Abbildung 3: Roter Pfeil). Auf eine Volumengabe reagiert der Patient mit einer Steigerung des SV. Die kardiale Pumpfunktion ist volumenabhängig und der Ventrikel volumenreagibel. Eine SVV von 9,5% prognostiziert dabei eine Zunahme des HZV von durchschnittlich 5% mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 93% (Berkenstadt et al., 2001). Eine SVV von 10% hat sich deshalb als klinischer Grenzwert für die Differenzierung zwischen volumenabhängiger und volumenunabhängiger Ventrikelfunktion bewährt (Oren-Grinberg, 2010). Bei Volumengabe und einer SVV unter 10% ist nicht mit einer Steigerung des SV zu rechnen.

Zahlreiche Reviews und Metaanalysen der letzten Jahre sind sich über die hohe Wertigkeit der dynamischen Vorlastparameter einig (Hong et al., 2014; Meng und Heerdt, 2016; Sakka, 2015; Zhang et al., 2011). Vergleichende Untersuchungen an 30 kardiochirurgischen Patienten lassen darüber hinaus vermuten, dass eine valide Anwendung der dynamischen Vorlastparameter auch bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion möglich ist (Reuter, Kirchner, et al., 2003). Die klinische Anwendbarkeit der Variabilitäten beschränkt sich jedoch auf einen Kreis von Patienten mit Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung (W. Huber et al., 2015; Mair et al., 2016). Zudem bilden die überwiegend operativen Studienkollektive mit Muskelrelaxierung und kontrollierter Beatmung keinen repräsentativen Schnitt durch das Patientengut moderner Intensivstationen.

## 1.2 Zirkulierende Blutvolumen

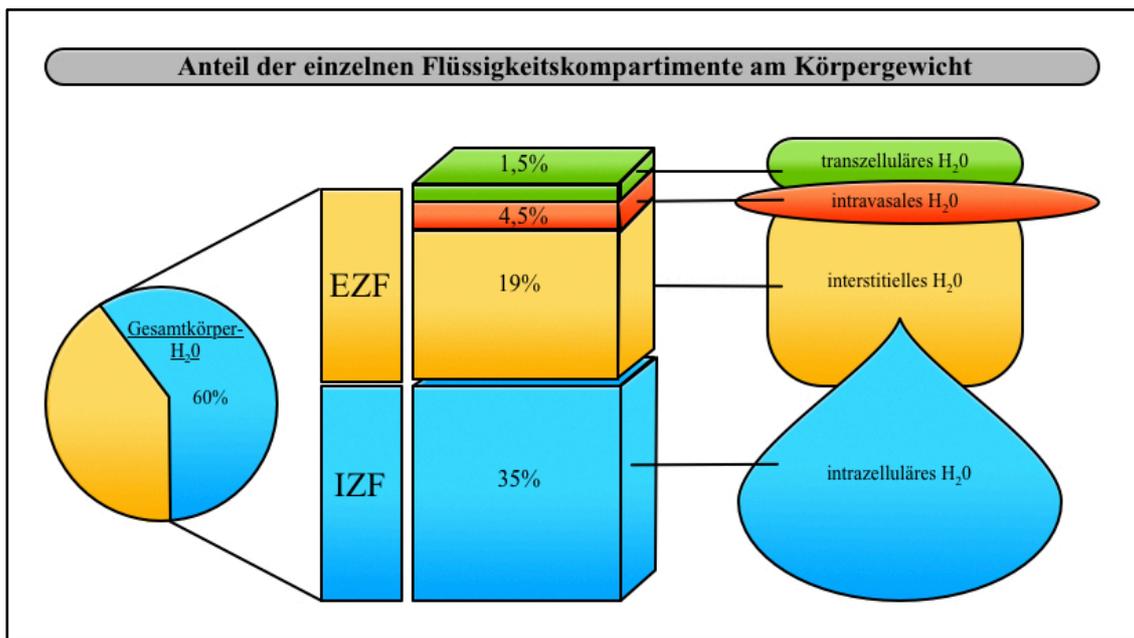


Abbildung 4: Anteil der einzelnen Flüssigkeitskompartimente am Körpergewicht

Modifiziert nach Silbernagl und Despopoulos (2007)

Mit einem Anteil von 60% besteht die Masse des menschlichen Körpers zu einem Großteil aus Flüssigkeit. Die Körperflüssigkeit teilt sich auf verschiedene Kompartimente auf. Abbildung 4 veranschaulicht den prozentualen Anteil der einzelnen Flüssigkeitskompartimente am Körpergewicht. Der Intrazellulärraum bildet den größten Flüssigkeitsraum des Menschen. Das Medium Blut nimmt im Erklärungsmodell der Kompartimente eine Zwischenstellung ein. Mit einem Anteil von 55% bildet das Blutplasma mehr als die Hälfte des gesamten Blutvolumens. Es wird dem Kompartiment der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) zugeschrieben. 45% des Blutes werden durch zelluläre Bestandteile gebildet. Sie repräsentieren das Kompartiment der Intrazellulärflüssigkeit (IZF). Der Hämatokrit hilft dabei den Anteil der zellulären Bestandteile am Gesamtblutvolumen näher zu charakterisieren. Die zellulären Bestandteile werden überwiegend von den Erythrozyten gebildet. Im weitesten Sinne beschreibt der Hämatokrit somit den Anteil der Erythrozyten am Gesamtblutvolumen. Durch körpereigene Regulationsmechanismen wird das Verhältnis von Gesamtblutvolumen, Plasmavolumen und Hämatokrit konstant gehalten (Formel 1). Die Korrektur des Hämatokrits um den Faktor 0,9 ist den Unterschieden in venösen, arteriellen und kapillären Blutgefäßen geschuldet. Diese Ungleichheit beruht auf den besonderen Fließeigenschaften der Erythrozyten.

$$TBV = \frac{PV}{1 - 0,9 \cdot Hkt}$$

**Formel 1: Bestimmung des Gesamtblutvolumens**

International Committee for Standardization in Haematology (1980)

Funktionell lässt sich ein sogenanntes zirkulierendes Blutvolumen vom Gesamtblutvolumen abgrenzen. Wie der Name bereits verdeutlicht, repräsentiert das BV den Anteil des Blutes, der sich gerade in der systemischen Zirkulation und nicht im Lungenkreislauf oder den Herzhöhlen befindet. Das BV wird aus der Differenz von Gesamtblutvolumen und ITBV gebildet (Formel 2).

$$BV = TBV - ITBV$$

**Formel 2: Bestimmung des BV**

Rhoades und Bell (2012)

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, befinden sich etwa 80% des Gesamtblutvolumens als BV in der systemischen Zirkulation. Lediglich 20% sind als ITBV in den pulmonalen Gefäßen und Herzhöhlen lokalisiert. Etwa 75% des BV fließen dabei in den venösen Kapazitätsgefäßen. (Rhoades und Bell, 2012)

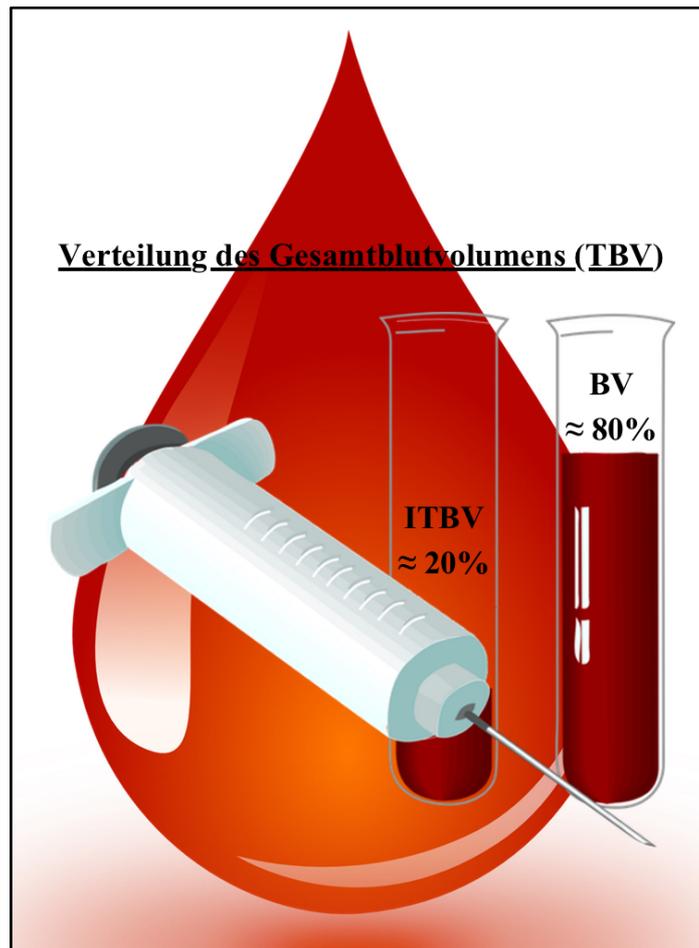


Abbildung 5: Funktionelle Verteilung des Gesamtblutvolumens

### 1.2.1 Blutvolumenmessung: Konventionelle Methoden

Die Wertigkeit des BV in der Behandlung kritisch kranker Patienten ist unumstritten. Die Vielzahl der veröffentlichten Messmethoden macht jedoch deutlich, dass bis dato kein Goldstandard zur Blutvolumenbestimmung etabliert werden konnte (Bradley und Barr, 1968; Crispell et al., 1950; Hahn et al., 1942; Lauer mann, 1991; Sterling und Gray, 1950; Tsch aikowsky et al., 1997). Alle konventionellen Messmethoden basieren auf dem Grundprinzip der Indikator dilution. Tabelle 1 liefert einen systematischen Überblick zu den in der Literatur verwendeten Indikatoren. Dank des Massenerhaltungsgesetzes nach Lomonossow und Lavoisier entspricht das Blutvolumen dem Verteilungsraum des applizierten Indikators. Eine ausschließliche Verteilung des Farbstoffs im Intravasalraum wird vorausgesetzt.

Erythrozytenindikatoren	Plasmaindikatoren
<b>Radioaktive Substanzen</b>	<b>Radioaktive Substanzen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chrom (<math>^{51}\text{Cr}</math>)</li> <li>➤ Indium (<math>^{111}\text{In}</math>, <math>^{113\text{m}}\text{In}</math>)</li> <li>➤ Phosphor (<math>^{32}\text{P}</math>)</li> <li>➤ Technetium (<math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Iod (<math>^{125}\text{I}</math>, <math>^{131}\text{I}</math>)</li> </ul>
<b>Farbstoffe</b>	<b>Farbstoffe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fluorescein-Natrium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Evans Blue</li> <li>➤ Fluorescein-Natrium</li> <li>➤ Indocyaningrün</li> <li>➤ Texas Red</li> </ul>
<b>Sonstiges</b>	<b>Sonstiges</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kohlenstoffmonoxid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Albumin</li> <li>➤ Hydroxyethylstärke</li> </ul>

Tabelle 1: Etablierte Indikatoren zur Blutvolumenbestimmung

Verfahren der Zellmarkierung gelten im Kontext der Blutvolumenbestimmung als besonders valide. Im Fokus der Markierung stehen Erythrozyten. Diese verlassen im physiologischen Zustand den Intravasalraum nicht (Baker, 1963; Swan und Nelson, 1971). Für die Markierung der Erythrozyten stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Radioaktive Substanzen ( $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fluoreszierende Farbstoffe (Fluorescein-Natrium) oder Kohlenstoffmonoxid. Ein Hauptkritikpunkt der zellmarkierenden Verfahren bleibt neben der zeitlich und technisch aufwändigeren Methodik vor allem das „Problem“ der bedarfsadaptierten peripheren Kapillardurchblutung (Funk et al., 1983; Intaglietta und Messmer, 1983). Dieser physiologische Mechanismus führt zu einer relevanten Abweichung des mikrozirkulatorischen Hämatokrits bis hin zum Extremfall eines vollständig erythrozytenfreien Gefäßabschnitts (Gaehtgens, 1991). In diesen Fällen lässt der gemessene Verteilungsraum des Erythrozytenindikators nur eingeschränkt Aussagen über das tatsächliche Blutvolumen zu.

Eine technisch unkompliziertere Variante der Blutvolumenbestimmung stellt dagegen die Verwendung von Plasmaindikatoren dar. Als bewährtes Verfahren hat sich die Erfassung der Plasmaproteine herausgestellt, allen voran das Protein Albumin und sein

Verteilungsvolumen. In Analogie zu den Zellmarkierungsmethoden kommen sowohl Farbstoffe (Evans Blue, Fluorescein-Natrium, Indocyaningrün, Texas Red) als auch radioaktive Substanzen ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) zur Markierung in Betracht. Darüber hinaus findet auch nicht-markiertes Albumin und das künstlich hergestellte Polymer Hydroxyethylstärke Anwendung als Plasmamarker. Im direkten Vergleich mit den zellgebundenen Markierungsmethoden liefern die Plasmaindikatoren größere Verteilungsräume und somit auch erhöhte Messwerte für das Blutvolumen.

Eine Metaanalyse von Lauer mann (1991) zur Erstellung von Blutvolumenreferenzwerten mit Hilfe von erythrozytenmarkierenden Indikatorverdünnungsmethoden ergab ein durchschnittliches Gesamtblutvolumen von 61,1 ml pro kg Körpergewicht für Frauen und 62,7 ml pro kg Körpergewicht für gesunde männliche Probanden. Das International Committee for Standardization in Haematology (1980) ermittelte dagegen mit Hilfe der RISA-Methode ein durchschnittliches Plasmavolumen von 40 ml pro kg Körpergewicht für beide Geschlechter. Ausgehend von einem normwertigen Hämatokrit von 41% für Frauen und 46% für Männer kann somit ein Gesamtblutvolumen von 63,4 ml beziehungsweise 68,3 ml pro kg Körpergewicht berechnet werden. Die mittleren Blutvolumina der erythrozytenmarkierenden Verfahren (Lauer mann, 1991) liegen somit für Frauen um 3,6% und für Männer um 8,2% unter den in der Literatur angegebenen Referenzwerten für die RISA-Methode (International Committee for Standardization in Haematology, 1980). Erklärt werden die unterschiedlichen Blutvolumenmesswerte im Wesentlichen durch zwei Hypothesen (Lauer mann et al., 1999). Zum einen wird davon ausgegangen, dass ein zusätzlicher „Plasma-Pool“ im mikrozirkulatorischen Schenkel des Blutkreislaufs lokalisiert ist, welcher darüber hinaus einen deutlich reduzierten Hämatokrit gegenüber der Makrozirkulation aufweist. Verantwortlich gemacht für diesen reduzierten Hämatokrit in den Kapillaren werden insbesondere dynamische Phänomene wie der Fåhræus-Lindqvist-Effekt. Zur Etablierung eines einheitlichen „Gesamtkörperhämatokrits“ wird deshalb in aller Regel der gemessene Makrohämatokrit um den Faktor 0,9 korrigiert (Formel 1). Andererseits wird davon ausgegangen, dass der transkapilläre Eiweißverlust bereits bei einer Durchmischungszeit von 10 Minuten zu einem relevanten Verlust des Plasmaindikators nach extravasal führt. Die verminderte Konzentration des zirkulierenden Indikators suggeriert somit ein erhöhtes Blutvolumen (Formel 8). Die Erkenntnisse von Baker (1963) und Bent-Hansen (1989) unterstreichen diese Hypothese. Sie konnten zeigen,

dass die molekulare Größe des verwendeten Plasmaindikatoren einen signifikanten Einfluss auf das ermittelte Blutvolumen nimmt.

Zusammenfassend betrachtet erschweren die bestehenden Differenzen in der Messmethodik und die uneinheitliche Verwendung des „Makrohämatokrit-Korrekturfaktors“ eine Etablierung von allgemein gültigen Normwerten. Zudem beruhen aktuelle Referenzwerte des Blutvolumens in aller Regel auf Studien, die sowohl Verfahren der Erythrozyten- als auch Plasmamarkierung nutzten (Brady et al., 1953; Dissmann et al., 1971).

### **1.2.1.1 Evans Blue**

Anfang des letzten Jahrhunderts untersuchten Dawson et al. (1920) zahlreiche Farbstoffe, die sich zur Injektion in den Blutkreislauf eignen. In den 1930er Jahren kam es schließlich zur Einführung des Farbstoffs Evans Blue in die klinische Praxis (J. G. Gibson und Evans, 1937; Gregersen et al., 1935). Viele Jahre galt er als Referenzmethode zur Bestimmung des Plasmavolumens und war auch unter der Bezeichnung T-1824 bekannt. Der Verteilungsraum von Evans Blue entspricht dem Plasmavolumen. Nach intravenöser Injektion kommt es zur raschen Bindung an Albumin (Rawson, 1943). Die zirkulierende Konzentration des Farbstoffs wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 610 nm ermittelt. Hämoglobin, aber auch Lipidkomplexe verfälschen dabei die photometrische Quantifizierung von Evans Blue (Farjanel et al., 1997). In der klinischen Praxis bereitet die lange Halbwertszeit von 100 Minuten Probleme (Jacob et al., 2007). Wiederholte Messungen führen zu einer Akkumulation des Farbstoffs im Blutkreislauf. Engmaschige Therapie- und Verlaufskontrollen kritisch kranker Patienten werden unmöglich. Darüber hinaus lassen sowohl die Erkenntnisse von Kornbrust und Barfknecht (1984) als auch von Nakane et al. (1988) ein mutagenes Potential von Evans Blue vermuten.

### **1.2.1.2 <sup>131</sup>I-Albumin**

J. G. Gibson, 2nd et al. (1946) verwendeten erstmals radioaktiv markiertes Serum-Albumin im Rahmen der Blutvolumenbestimmung. Neben <sup>131</sup>Iod wurde auch <sup>125</sup>Iod zur Markierung verwendet. Die klinisch geläufige Bezeichnung der RISA-Methode geht auf das englische Akronym „RISA“ im Sinne von Radio-Iodinated Serum Albumin zurück. Swan und Nelson (1971) stellten jedoch in ihrer Übersichtsarbeit die Genauigkeit der

RISA-Methode in Frage. Einer der Hauptkritikpunkte war, dass der radioaktiv markierte Indikator Albumin mit durchschnittlich 8% pro Stunde in beträchtlicher Weise den Intravasalraum verlässt. Pädiatrische Studien zeigten bereits 1964 einen beschleunigten intravasalen Verlust an Albumin im Vergleich zum Farbstoff Evans Blue (Jegier et al., 1964). Darüber hinaus limitieren die lange Halbwertszeit von 60 Tagen und die Radioaktivität des Indikator-Isotops eine flächendeckende Anwendung (Jacob et al., 2007). Sowohl die Risiken für Patient und Personal als auch die speziellen Lagerungs- und Entsorgungsmaßnahmen stellen ein beachtliches Problem in der klinischen Anwendung dar. In den darauffolgenden Jahren nutzten deshalb nicht-radioaktive Verfahren das Plasmaprotein Albumin als Indikator. Gillen et al. (1994) verwendeten einen fluoreszierenden Farbstoff, das sogenannte Texas-Red aus der Gruppe der Rhodamine. Das Verfahren korreliert gut mit der RISA-Methode ( $r = 0,90$ ;  $p < 0,01$ ). Die intravaskuläre Verweildauer von Texas Red ist vergleichbar mit Evans Blue und  $^{131}\text{I}$ -Albumin. Jüngste Studien von Margaron und Soni (2005) verzichteten sogar erstmals auf eine Markierung des Indikators Albumin. Sie bestimmten die Plasmakonzentration vor und nach Injektion eines nicht-markierten Bolus von Albumin. Vorteilhaft ist die flächendeckende Verfügbarkeit des Indikators Albumin. Auch zählt die Bestimmung der Albumin-Konzentration zur Routinediagnostik in der klinischen Chemie. Abweichungen der Messwerte von 10 bis 15% im Vergleich zur etablierten RISA-Methode sind jedoch festzustellen.

### **1.2.1.3 $^{51}\text{Cr}$ -Erythrozyten**

Zellgebundene Marker zur Blutvolumenbestimmung sind in puncto Messgenauigkeit den Plasmaindikatoren überlegen. Radioaktives  $^{51}\text{Chromium}$  fand Jahre lang Verwendung in der Markierung von Erythrozyten (Sterling und Gray, 1950). Es wird jedoch von den menschlichen Abwehrzellen phagozytiert und im Gewebe eingelagert. Über Monate hinweg ist  $^{51}\text{Chromium}$  im Organismus nachweisbar und führt zu einer beachtlichen Strahlenbelastung (Linderkamp et al., 1977; Swan und Nelson, 1971). Darüber hinaus basiert das Verfahren auf einer in-vitro Markierung von Spendererythrozyten. Neben der Strahlenbelastung gefährden somit auch Komplikationen der Bluttransfusion die Gesundheit der Patienten. Vergleichbare Messmethoden in der Neonatologie arbeiten mit Eigenblut und nicht-radioaktivem  $^{50}\text{Chromium}$ . Die Erythrozyten werden aus der Nabelschnur gewonnen und nach der Markierung reinfundiert (Yamabayashi et al., 1985).

### **1.2.2 Blutvolumenmessung: ICG-Pulsdensitometrie**

Sowohl die Pulsdensitometrie als auch das in-vitro Verfahren der Spektrophotometrie ermöglichen eine valide Quantifizierung des zirkulierenden Indikators ICG. In einem Rahmen von  $\pm 4\%$  liefern beide Methoden vergleichbare Messwerte (Imai et al., 1998). Darüber hinaus ist die Wertigkeit der ICG-Pulsdensitometrie und ICG-Spektrophotometrie vergleichbar mit der RISA-Methode (Haruna et al., 1998; Iijima et al., 1998) und den etablierten Indikator-Isotopen  $^{131}\text{I}$ -Albumin und  $^{51}\text{Cr}$ -Erythrozyten (Henschen et al., 1993). Auf das Verfahren der Pulsdensitometrie und den Indikator ICG wird gesondert im Kapitel 1.3.2.1 eingegangen.

### 1.3 Indikatordilutionsverfahren

In einem geschlossenen System ermöglichen Indikatordilutionsverfahren eine indirekte Bestimmung von Fluss und Volumen. Konstante Verhältnisse zum Zeitpunkt der Messung stellen eine Grundvoraussetzung dar. Der Indikator wird dabei als Bolus mit einer festgelegten Injektionsrate appliziert. Das Volumen des Bolus beziehungsweise die Injektionsrate müssen bekannt sein. Stromabwärts wird anschließend die Konzentration des Indikators als Funktion der Zeit erfasst. Mit Hilfe der injizierten Menge an Farbstoff können die unbekannt Parameter Fluss und Volumen berechnet werden (Zierler, 1962).

$$\text{HZV} = \frac{\dot{V}O_2}{c_aO_2 - c_vO_2}$$

Formel 3: Bestimmung des HZV nach Fick

Wandel (2004)

$[\dot{V}O_2]$  = Sauerstoffaufnahme pro Zeit  
 $[c_aO_2]$  = Arterielle Sauerstoffkonzentration  
 $[c_vO_2]$  = Venöse Sauerstoffkonzentration

Historische Grundlage stellt das sogenannte Prinzip nach Fick (1870) dar. Mit Hilfe des Indikators Sauerstoff beschrieb Fick erstmals ein valides Verfahren zur Bestimmung des HZV. Neben der arteriellen und venösen Blutgasanalyse ist für das Verfahren eine spirometrische Erfassung der Sauerstoffaufnahme pro Zeit notwendig (Formel 3).

Das Prinzip nach Fick wurde Ende des 19. Jahrhunderts von Stewart und Hamilton weiterentwickelt (Formel 4). Sie arbeiteten erstmals mit einem venös injizierten Indikator. In zahlreichen Untersuchungen validierten Stewart und Hamilton ihre Messmethodik für die klinische Anwendung (Kinsman et al., 1929; Stewart, 1893, 1897, 1921a, 1921b).

$$HZV = \frac{K \cdot (T_b - T_i) \cdot (V_i - V_t)}{\int_0^{\infty} (T_b(t) - T(t)) \cdot dt}$$

Formel 4: **Bestimmung des HZV nach Stewart und Hamilton**

Wandel (2004)

[K] = Korrekturkonstante aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat

[T<sub>b</sub>] = Bluttemperatur vor Injektion des „Kälte“-Bolus

[T<sub>i</sub>] = Temperatur des injizierten „Kälte“-Bolus

[V<sub>i</sub>] = Volumen des injizierten „Kälte“-Bolus

[V<sub>t</sub>] = Totraum des verwendeten Katheters

$[\int_0^{\infty} (T_b(t) - T(t)) \cdot dt]$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve

### 1.3.1 PiCCO®-Technologie

Das PiCCO®-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) stellt ein invasives Verfahren der hämodynamischen Überwachung dar. Das Akronym PiCCO® steht für Pulse Contour Cardiac Output. Mit seiner Markteinführung 1997 etablierte es sich neben dem hoch-invasiven pulmonalarteriellen Katheter als Goldstandard in der HZV-Messung (Sakka et al., 2012). Das Anwendungsgebiet des PiCCO®-Systems reicht von der intraoperativen Überwachung kardiochirurgischer Patienten bis hin zum Fachgebiet der Pädiatrie. Schwerpunktmäßig findet das Verfahren Anwendung in der intensivmedizinischen Betreuung kritisch kranker Patienten. Im Gegensatz zur exzellenten Datenlage bei Erwachsenen ist die klinische Validierung im Fachgebiet der Kinderheilkunde jedoch unzureichend, insbesondere das Teilverfahren der Pulskonturanalyse (Pulsion Medical Systems, 2013). Das Grundprinzip des PiCCO®-Systems basiert auf zwei unterschiedlichen Messverfahren (Abbildung 6). Die Pulskonturanalyse ermöglicht eine Überwachung der Hämodynamik in Echtzeit. Darüber hinaus liefert das Verfahren der transpulmonalen Thermodilution wichtige statische Messdaten, die unter anderem für die Kalibrierung der kontinuierlichen Messreihe benötigt werden.

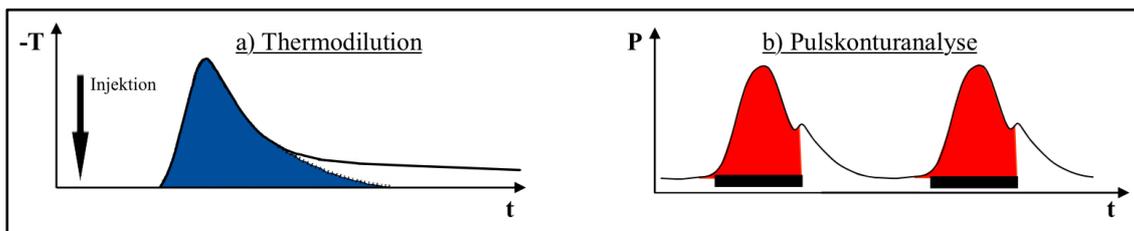


Abbildung 6: **Graphische Darstellung von Thermodilution und Pulsconturanalyse**

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

### 1.3.1.1 Transpulmonale Thermodilution

Im Jahre 1971 verwendeten Gee und Stage neben dem Farbstoff ICG erstmals „Kälte“ als eigenständigen Indikator. Weitere 20 Jahre mussten vergehen bis mit Einführung des PiCCO®-Systems (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) ein kommerzielles Verfahren geschaffen wurde, das einen definierten „Kälte“-Bolus als alleinigen Indikator nutzt. Basierend auf den Gesetzmäßigkeiten der Indikatordilution spricht man deshalb vom Prinzip der Thermodilution. Das PiCCO®-System arbeitet dabei klassischerweise mit einem Bolus kalter Kochsalzlösung und einem Volumen von 15 bis 20 ml. Laut PULSION Medical Systems sollte die Temperatur der Injektionslösung mindestens 10 Grad Celsius unter der Bluttemperatur des Patienten liegen. Der „Kälte“-Bolus wird über einen handelsüblichen ZVK appliziert (Abbildung 7). Nach Passage des kardiopulmonalen Systems detektiert ein spezieller arterieller Katheter (PiCCO-Katheter®) den Temperaturverlauf stromabwärts. Neben der klassischen Positionierung im Bereich der Arteria femoralis ist auch eine Platzierung in der Arteria radialis, Arteria brachialis oder Arteria axillaris möglich. Zur Vermeidung eines möglichen „Cross-Talk“-Phänomens des injizierten „Kälte“-Bolus auf den arteriellen Sensor, sollte bei einer simultanen Katheteranlage im Bereich der Leiste jedoch auf eine kontralaterale Positionierung des ZVK geachtet werden (Michard, 2004). Der anschließende Temperaturverlauf des „Kälte“-Indikators wird als sogenannte Thermodilutionskurve gegen die Zeit registriert (Abbildung 6a). Er ist abhängig vom Blutfluss und dem von der Indikatorwelle durchlaufenen Blutvolumen. Das HZV kann mit Hilfe von Formel 4 nach Steward und Hamilton ermittelt werden. Neben Temperatur und Volumen des injizierten „Kälte“-Bolus werden vor allem die Bluttemperatur und Fläche unter der Thermodilutionskurve für die Berechnung des HZV benötigt.

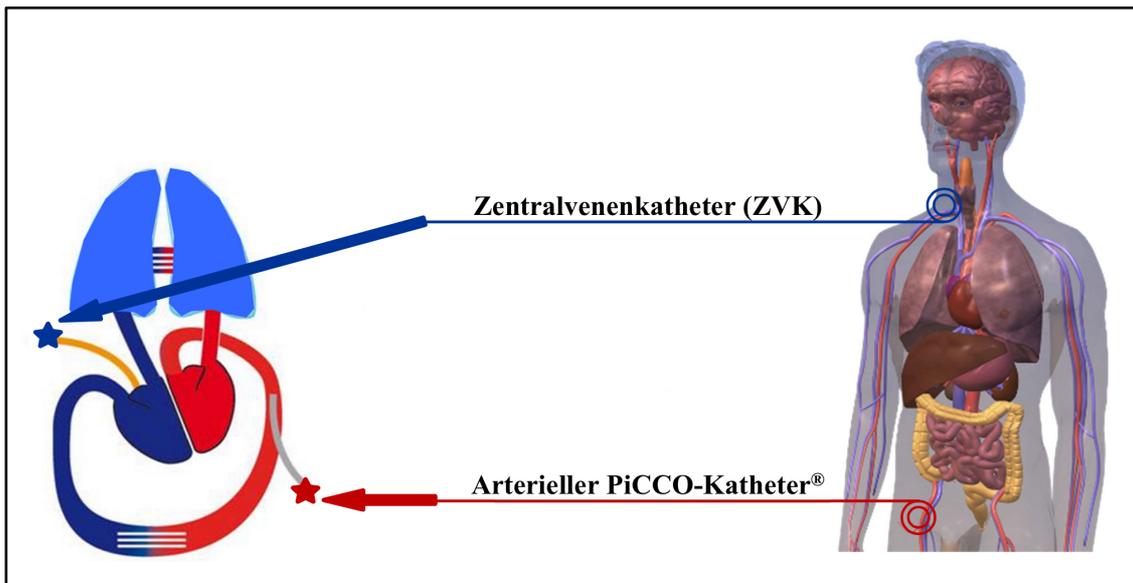


Abbildung 7: ZVK und arterieller PiCCO-Katheter® für die transpulmonale Thermodilution

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

Das sogenannte GEDV quantifiziert die Blutmenge aller vier Herzhöhlen. Das ITBV umfasst zusätzlich das Volumen der pulmonalen Gefäße. ITBV und GEDV stehen näherungsweise über die von Sakka et al. (2000) beschriebene Beziehung im Verhältnis (Formel 5).

$$\text{ITBV} \approx 1,25 \cdot \text{GEDV}$$

Formel 5: **Mathematische Beziehung zwischen ITBV und GEDV**

Oren-Grinberg (2010)

Wie in Abbildung 8 ersichtlich ist, stellt das GEDV die Differenz aus intrathorakalem Thermovolumen (ITTV) und pulmonalem Thermovolumen (PTV) dar. Das intrathorakale Thermovolumen repräsentiert den thorakalen Verteilungsraum des „Kälte“-Indikators. Dieser umfasst neben den vier Herzhöhlen (RA + RV + LA + LV) auch die gesamte Lunge (PBV + EVLW). Letztere bildet den Verteilungsraum des sogenannten pulmonalen Thermovolumens.

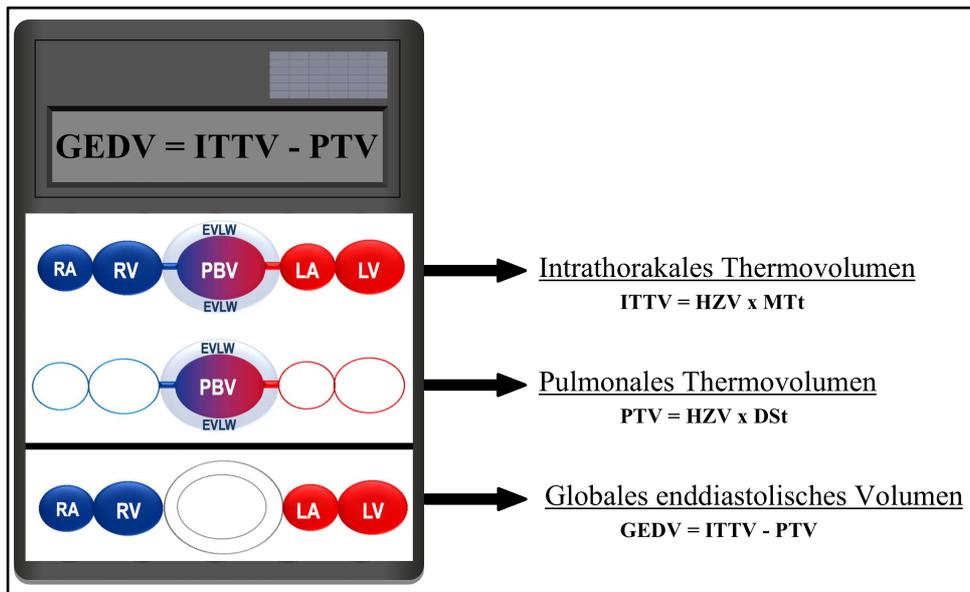


Abbildung 8: **Berechnung des GEDV**

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

Neben dem HZV werden für die Berechnung des GEDV die „mittlere Transitzeit“ (Mean Transit time = MTt) und die „exponentielle Abfallzeit“ (Down Slope time = DSt) des „Kälte“-Indikators benötigt. Die MTt repräsentiert dabei die Zeitspanne, bei der die Hälfte des Indikators den arteriellen Detektionspunkt passiert hat. Zur Erfassung der MTt wird die Flächenhalbierende unter der Thermodilutionskurve herangezogen (Abbildung 9).

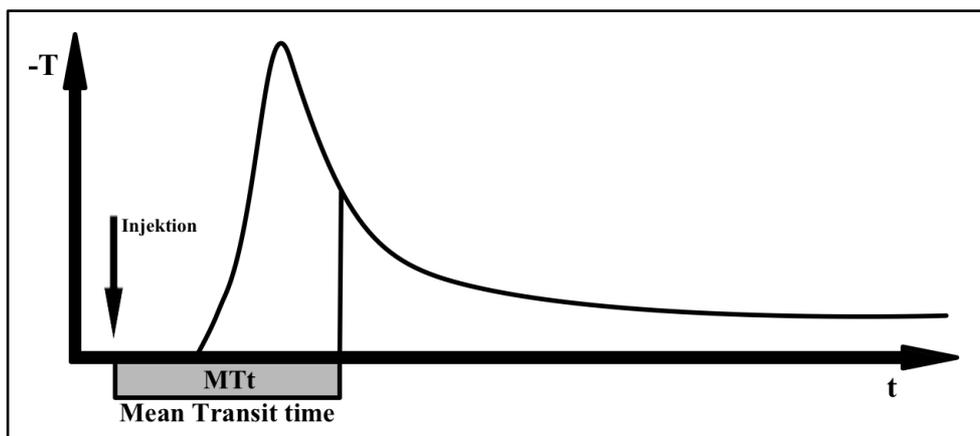


Abbildung 9: **Mean Transit time**

Modifiziert nach Newman et al. (1951)

Die sogenannte Down Slope time (DSt) stellt die Auswaschzeit des „Kälte“-Indikators dar und wird aus dem exponentiell abfallenden Schenkel der Thermodilutionskurve ermittelt (Abbildung 10). Sie wurde erstmals von Newman et al. (1951) beschrieben und bildet die mathematische Grundlage für die Berechnung von GEDV und pulmonalem Thermovolumen.

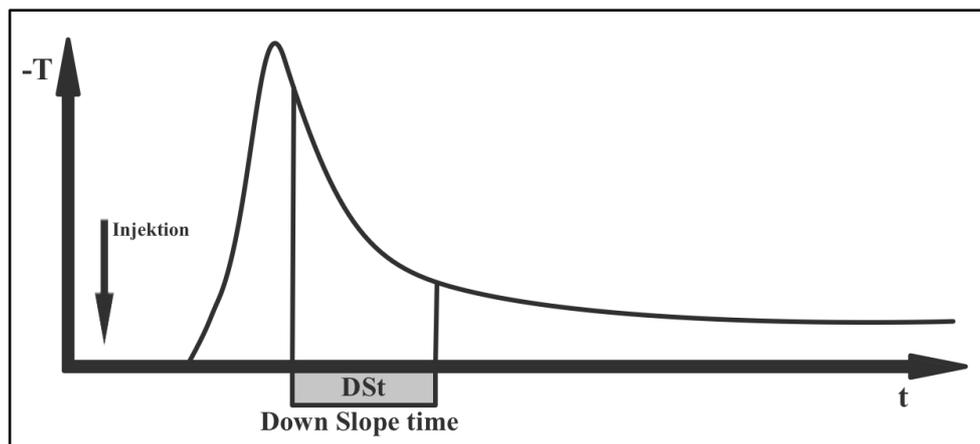


Abbildung 10: **Down Slope time**

Modifiziert nach Newman et al. (1951)

### 1.3.1.2 Pulskonturanalyse

Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb der Physiologe Otto Frank erstmals das Prinzip der arteriellen Pulskonturanalyse zur Abschätzung des kardialen Schlagvolumens (Frank, 1930). Dieses Prinzip stellt gemeinsam mit der transpulmonalen Thermodilution den Grundbaustein des hämodynamischen Überwachungssystems PiCCO<sup>®</sup> (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) dar. Herzschlag für Herzschlag ermöglicht es die Bestimmung zahlreicher Kreislaufparameter. Neben der kontinuierlichen Bestimmung des HZV (PCHZV = Pulskontur-Herzzeitvolumen), des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) und des linksventrikulären Kontraktilitätsindex (dPmax) sind besonders die dynamischen Vorlastparameter (SVV, PPV) von klinischer Relevanz. Das Verfahren der Pulskonturanalyse nutzt dabei die Fläche unter den systolischen Anteilen der Puls-Druck-Kurve (Abbildung 6b). Hierüber wird in Echtzeit das SV und die SVV des Patienten ermittelt (Formel 6). Die SVV wird wiederum durch intrathorakale Druckveränderungen im Rahmen der mechanischen Beatmung induziert (Abbildung 11).

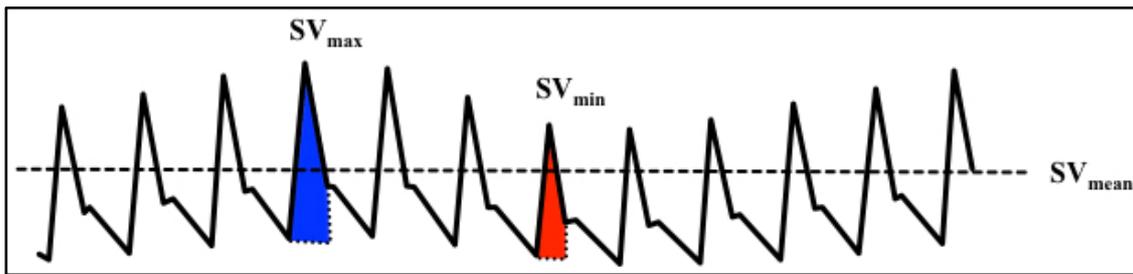


Abbildung 11: SVV in der Pulskonturanalyse

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

Iatrogene Veränderungen der Puls-Druck-Kurve durch den Einsatz von intraaortalen Ballonpumpen (IABP) stellen einen Sonderfall dar. Eine valide Verwendung der Pulskonturanalyse ist hier nicht möglich. Auch wenn der routinemäßige Einsatz der IABP im Rahmen der Herzinsuffizienztherapie von den europäischen Guidelines (2016) nicht mehr empfohlen wird, so würde das diskontinuierliche Prinzip der transpulmonalen Thermodilution eine valide diagnostische Alternative für Patienten mit IABP bieten (Pulsion Medical Systems, 2013).

$$SVV = \frac{(SV_{\max} - SV_{\min})}{SV_{\text{mean}}}$$

Formel 6: **Berechnung der SVV**

Pulsion Medical Systems (2013)

[ $SV_{\max}$ ] = Mittelwert aus 4 maximalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden

[ $SV_{\min}$ ] = Mittelwert aus 4 minimalen Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden

[ $SV_{\text{mean}}$ ] = Mittleres Schlagvolumen der letzten 30 Sekunden

### 1.3.2 LiMON<sup>®</sup>-Technologie

Neben dem PiCCO<sup>®</sup>-System stellt die LiMON<sup>®</sup>-Technologie ein weiteres Messverfahren der Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany) dar. Das Akronym LiMON<sup>®</sup> steht für die englische Bezeichnung Liver Function Monitoring. Seit seiner Markteinführung 2001 ermöglicht es eine minimal-invasive Erfassung der exkretorischen Leberfunktion mit Hilfe des Indikators ICG. Das zugrunde liegende Verfahren wird als Pulsdensitometrie bezeichnet. Technische Weiterentwicklungen ermöglichten im Jahre 2009 die Einführung einer Modultechnik (Abbildung 12). Das LiMON-Modul<sup>®</sup> integriert nun die komplexe Technologie in bestehende Monitoringsysteme wie den PiCCO<sub>2</sub><sup>®</sup>. Mit Einführung der Modultechnik wurde jedoch die Bestimmung des BV, eine wesentliche Zusatzfunktion des Vorgängermodells LiMON<sup>®</sup> PC-5000, ersatzlos gestrichen.

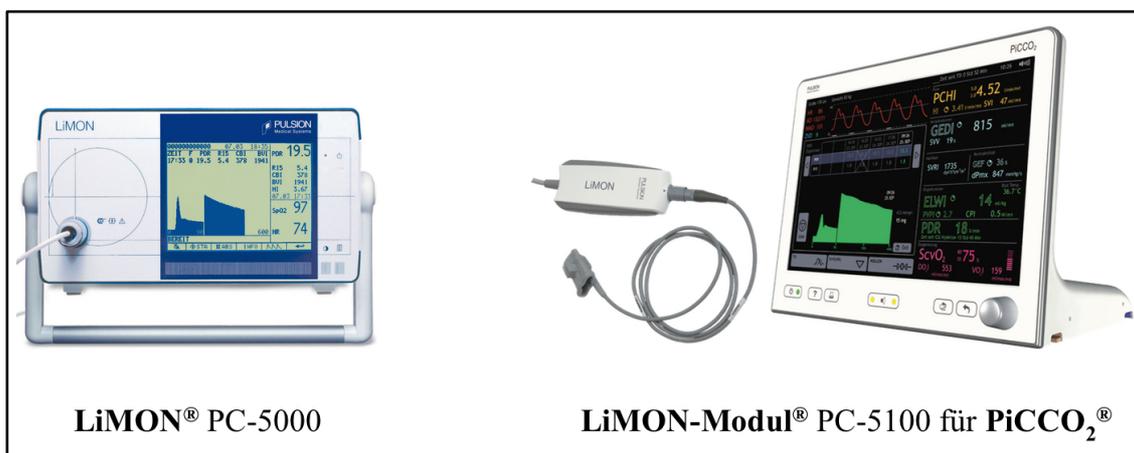


Abbildung 12: LiMON<sup>®</sup> PC-5000 und LiMON-Modul<sup>®</sup> PC-5100

#### 1.3.2.1 Indocyaningrün

ICG ist ein wasserlöslicher Farbstoff, welcher in der heutigen Medizin als Diagnostikum zur Quantifizierung der Organ- und Gewebepfusion eingesetzt wird. Schwerpunktmäßige Anwendung findet ICG in der Leberfunktionsdiagnostik. Darüber hinaus reicht das Anwendungsgebiet von der interdisziplinären Intensivmedizin über die Innere Medizin (Onkologie, Rheumatologie) und Augenheilkunde bis zum Fachgebiet der Chirurgie (Gefäßchirurgie, Herzchirurgie, Neurochirurgie, plastische Chirurgie). Entwickelt in den 1940er Jahren vermarktete die Firma EASTMAN KODAK (Rochester, USA) erstmalig im Jahre 1956 den Farbstoff für die Fotografie. Ein Jahr

später beschrieben Fox et al. (1957) den Farbstoff ICG im Rahmen der Indikatordilution und HZV-Bestimmung. Gelegentlich trifft man daher auch auf die synonymen Bezeichnungen FOXgreen oder CARDIOgreen. Aktuell wird der Farbstoff mit den Handelsnamen ICG-PULSION® und VERDYE® von der Firma DIAGNOSTIC GREEN (Aschheim-Dornach, Germany) vertrieben. ICG-PULSION® und VERDYE® sind als Ampullen mit 25 mg oder 50 mg ICG verfügbar. Die gebrauchsfertige Injektionslösung weist eine einheitliche ICG-Konzentration von 5 mg pro ml auf. ICG besitzt ein Molekulargewicht von 774,96 Dalton und liegt bei Raumtemperatur als grünes Pulver in festem Aggregatzustand vor. Mit der Summenformel  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$  und der in Abbildung 13 abgebildeten Strukturformel trägt das organische Kation die chemische Bezeichnung:

4 – (2 – {7 – [1,1 – Dimethyl – 3 – (4 – sulfobutyl) – 2,3 – dihydro – 1H – benz[e]indol – 2 – ylid]hepta – 1,3,5 – tri – enyl} – 1,1 – dimethyl – 1H – benzo[e]indol – 3 – io) – butan – 1 – sulfonat, Natriumsalz.

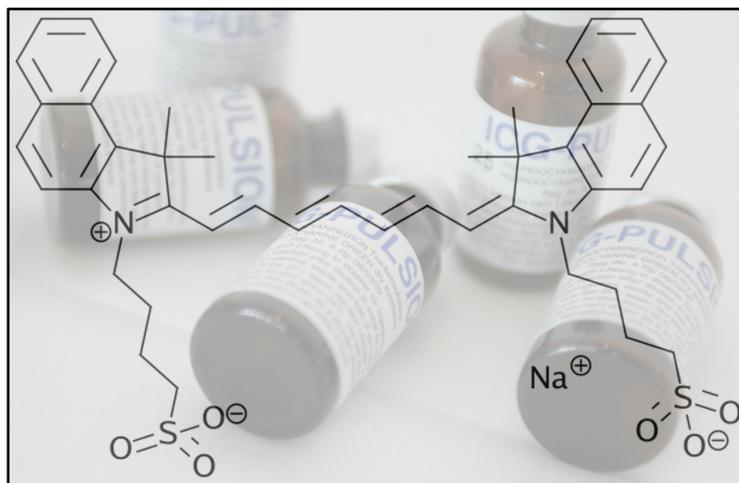


Abbildung 13: Chemische Struktur von ICG

Sowohl die exklusive Elimination des Farbstoffs ICG über die Leber als auch die fehlende enterohepatische Rezirkulation (Hollins et al., 1987) machen eine valide Quantifizierung der Leberfunktion möglich (Fazakas et al., 2006; Gödje, Peyerl, Seebauer, Dewald, et al., 1998; Lau et al., 1997; Sakka, 2007). Nach der intravenösen Applikation bindet ICG an Plasmaproteine, insbesondere an das Apolipoprotein B. Die minimale Aufnahme des Farbstoffs durch Nieren und Lunge ist vernachlässigbar.

Darüber hinaus konnte ICG bei gesunden Testpersonen weder im Urin noch in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden (Pulsion Medical Systems, 2010). Es findet keinerlei Aufnahme oder Ausscheidung von ICG in extrahepatischen Körpergeweben statt (Cherrick et al., 1960). Das Verteilungsvolumen von ICG entspricht dem Blutvolumen und ist vergleichbar mit den etablierten Plasmamarkern Evans Blue (Haneda und Horiuchi, 1986) oder Radio-Jod markiertem Albumin (Bradley und Barr, 1968).

Neben einer Objektivierung der Leberfunktion wird ICG auch als Herz-Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostikum eingesetzt. Offizielle Zulassungen besitzt ICG-PULSION® für die klinische Erfassung von BV, HZV, Leberfunktion und Perfusion von Gehirn und Aderhaut. Im Gegensatz zu den etablierten Plasmamarkern Evans Blue oder Radio-Jod markiertem Albumin liegt die Halbwertszeit von ICG bei lediglich 2 bis 3 Minuten (Henschen et al., 1993). Engmaschige Therapie- und Verlaufskontrollen werden somit in einem Abstand von 20 Minuten möglich (Goy et al., 2001). Im Kontext einer schweren Leberinsuffizienz oder portalen Hypertension sollten jedoch längere Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen gewählt werden (Kobayashi et al., 1974). Beim intensivmedizinischen oder intraoperativen Einsatz von ICG sollten darüber hinaus potentielle Artefakte bei der pulsoxymetrischen Überwachung bedacht werden. Bis zu 10 Minuten nach Injektion sind falsch niedrige Messwerte der peripheren Sauerstoffsättigung möglich. Dieser Effekt ist dosisabhängig (Scheller et al., 1986).

Laut PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany) wird der klinische Einsatz von ICG in über 4500 Publikationen der letzten 50 Jahre als sicher und nebenwirkungsarm beschrieben. Statistisch betrachtet treten bei 1 von 42.000 Anwendungen Überempfindlichkeitsreaktionen auf (Benya et al., 1989). Unabhängig von einer bestehenden Allergie oder Sensibilisierung gegen den ICG-Bestandteil Jod wurden schwerpunktmäßig anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Diese Reaktionen waren dosisabhängig. Ein signifikanter Anstieg der ICG-Zwischenfälle konnte für Dosierungen über 0,5 mg pro kg Körpergewicht dokumentiert werden (Speich et al., 1988). Insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz stellen eine Risikogruppe für Zwischenfälle mit ICG dar. 41,2% aller dokumentierten Zwischenfälle mit ICG und 9,3% der schweren Reaktionen traten bei dialysepflichtigen Patienten auf (Iseki et al., 1980). Bis zum Jahre 1989 wurden in der Literatur 17 schwere

Zwischenfälle und 2 Todesfälle beschrieben. Tabelle 2 fasst diese dokumentierten ICG-Zwischenfälle zusammen und gibt einen Überblick über Patientencharakteristika, Reaktionen und verwendete ICG-Dosierungen.

<b>Patient</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Reaktion</b>	<b>Dosis</b>
<b>1.</b>	63 Jahre	männlich	<i>Nausea, Urtikaria, Bronchospasmus, Vasodilatation</i>	5 mg
<b>2.</b>	53 Jahre	männlich	<i>Pruritus, Vasodilatation, Synkope</i>	5 mg
<b>3.</b>	51 Jahre	männlich	<i>Pruritus, Cephalgie</i>	5 mg
<b>4.</b>	25 Jahre	männlich	<i>Pruritus, Emesis, Cephalgie, Hypotonie</i>	10 mg
<b>5.</b>	70 Jahre	weiblich	<i>Pruritus, Urtikaria</i>	0,5 mg pro kg KG
<b>6.</b>	66 Jahre	männlich	<i>Nausea, Bronchospasmus, Vasodilatation</i>	5 mg
<b>7.</b>	46 Jahre	männlich	<i>Nausea, Bronchospasmus, Tod</i>	5 mg
<b>8.</b>	48 Jahre	männlich	<i>Urtikaria, Bronchospasmus</i>	27 mg
<b>9.</b>	32 Jahre	weiblich	<i>Bronchospasmus, Hypotonie</i>	5 mg
<b>10.</b>	49 Jahre	weiblich	<i>Bronchospasmus</i>	5 mg
<b>11.</b>	27 Jahre	männlich	<i>Bronchospasmus, Hypotonie</i>	10 mg
<b>12.</b>	47 Jahre	weiblich	<i>Nausea, Hypotonie</i>	5 mg
<b>13.</b>	49 Jahre	männlich	<i>Bronchospasmus, Hypotonie</i>	5 mg pro kg KG
<b>14.</b>	56 Jahre	männlich	<i>Bronchospasmus, Hypotonie, Herzkreislaufstillstand</i>	0,5 mg pro kg KG
<b>15.</b>	62 Jahre	männlich	<i>Angioödem, Bronchospasmus, Hypotonie</i>	0,5 mg pro kg KG
<b>16.</b>	44 Jahre	männlich	<i>Bronchospasmus, Hypotonie</i>	0,5 mg pro kg KG
<b>17.</b>	43 Jahre	männlich	<i>Hypotonie, Tod</i>	36 mg

**Tabelle 2: Dokumentierte Zwischenfälle mit ICG bis zum Jahre 1989**

Benya et al. (1989)

### 1.3.2.2 Pulsdensitometrie

Die Pulsdensitometrie stellt ein erweitertes Verfahren der Spektrophotometrie dar und macht sich, neben den Erkenntnissen der Pulsoxymetrie, das Prinzip der Indikatorverdünnung zu Nutze. Über einen Fingersensor wird nicht-invasiv und ohne Zeitverlust der Konzentrationsverlauf eines peripher-venös injizierten Farbstoffs erfasst (Abbildung 14).

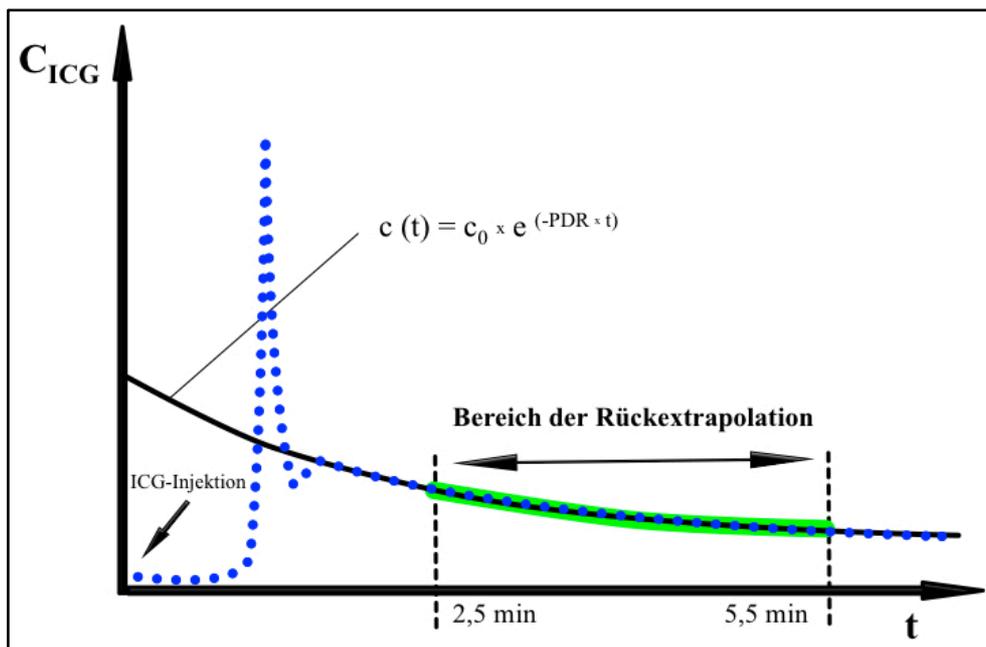


Abbildung 14: Konzentrationsverlauf von ICG

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

Die LiMON<sup>®</sup>-Technologie (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) basiert wiederum auf dem Verfahren der Pulsdensitometrie und verwendet den Indikator ICG. In Analogie zum Verfahren der Pulsoxymetrie arbeitet auch der LiMON-Fingersensor<sup>®</sup> mit zwei LED-Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlänge (Abbildung 15). Im nahen Infrarotbereich bei 805 nm imponiert das Extinktionsmaximum des Indikators ICG (Abbildung 16). Gleichzeitig weist Hämoglobin bei dieser Wellenlänge seinen isobestischen Punkt auf, das heißt die Extinktion von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin ist identisch. Die zweite Lichtquelle mit 905 nm dient dem LiMON<sup>®</sup>-System als Referenz. Im Gegensatz zu anderen Plasmabestandteilen besitzt ICG keine messbare Extinktion bei 905 nm.

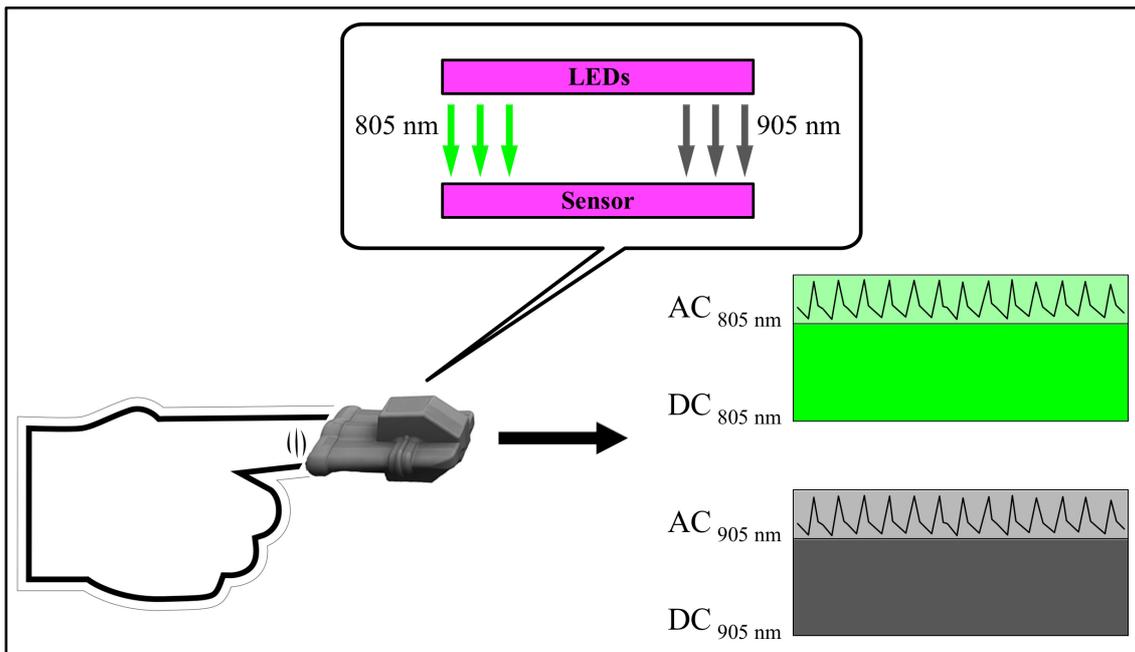


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Pulsdensitometrie

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

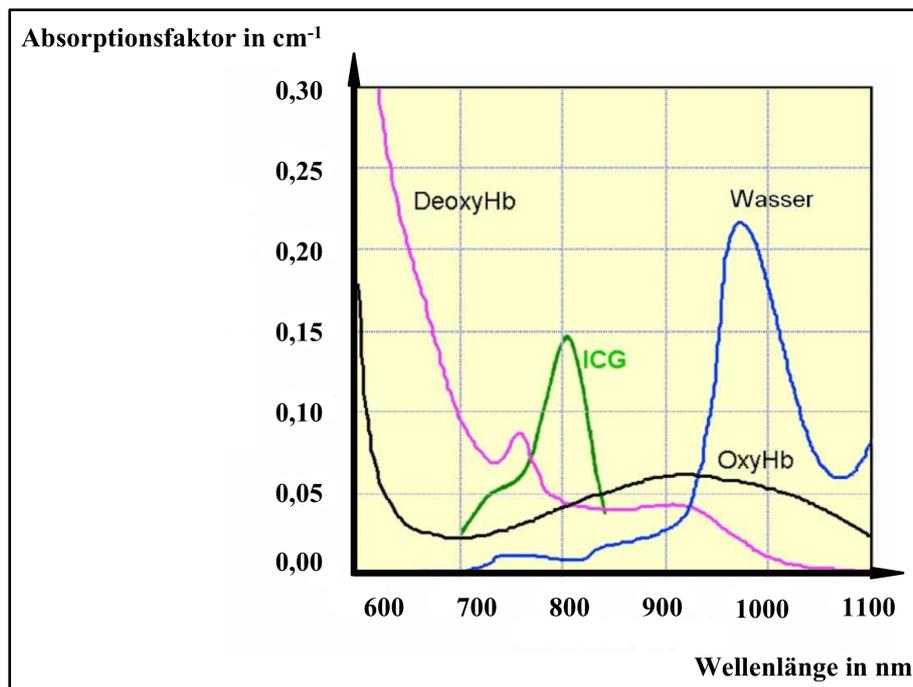


Abbildung 16: Extinktionsspektrum von ICG

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

$$\Omega = \frac{AC_{805}/DC_{805}}{AC_{905}/DC_{905}}$$

Formel 7: **Bestimmung des  $\Omega$ -Wertes**

Pulsion Medical Systems (2008)

Die beiden LED-Lichtquellen transmittieren das zwischen Emitter und Detektor befindliche Blut und Gewebe. Der arterielle Blutstrom führt zu einer pulsatilen Abschwächung der Lichtstrahlen, die im Bereich des Sensors als sogenannter variabler „Licht“-Strom (Alternating Current = AC) aufgezeichnet werden. Körpergewebe wie auch venöses, kapilläres und nicht-pulsatil fließendes arterielles Blut führen dagegen zu einer konstanten Absorption der Lichtstrahlen und erzeugen am Detektor einen konstanten „Licht“-Strom (Direct Current = DC). Aus dem variablen (AC) und konstanten „Licht“-Strom (DC) wird das normierte Verhältnis der beiden transmittierten Lichtintensitäten berechnet (Formel 7). Dieser Quotient wird als  $\Omega$ -Wert bezeichnet. Trägt man den  $\Omega$ -Wert gegen die Zeit auf, so repräsentiert er den relativen Konzentrationsverlauf des Indikators Indocyaningrün (Abbildung 14). Der graphische Verlauf entspricht einer Exponentialfunktion und bildet die Berechnungsgrundlage der LiMON<sup>®</sup>-Parameter PDR und BV.

Die sogenannte Plasma Disappearance Rate (PDR) kann sinngemäß mit „Plasmaverschwinderate“ des Indikators ICG übersetzt werden. Sie erlaubt eine valide Quantifizierung der Leberfunktion und -perfusion (Fazakas et al., 2006; Gödje, Peyerl, Seebauer, Dewald, et al., 1998; Lau et al., 1997; Sakka, 2007). Darüber hinaus besitzt die PDR eine beachtliche prognostische Wertigkeit und ist in puncto Sensitivität und Spezifität mit den etablierten Scoring-Systemen APACHE-II oder SAPS-II vergleichbar (Sakka et al., 2002). Ermittelt wird die PDR mit Hilfe einer Geraden. Sie wird dem exponentiell abfallenden Graphen angenähert und repräsentiert mit ihrer Steigung die „Plasmaverschwinderate“ des Indikators ICG. Die Firma PULSION Medical Systems nutzt für die Berechnung eine gleitende Regression über ein Zeitfenster von 180 Sekunden. Bleibt die ermittelte PDR für weitere 120 Sekunden konstant, so zeigt der LiMON<sup>®</sup>-Monitor den endgültigen Messwert an. Die Gesamtdauer der Messung beträgt somit 300 Sekunden. Bei ungenügender Signalqualität kann die Auswertung des Konzentrationsverlaufs auf ein Zeitfenster von 600 Sekunden erweitert werden.

Das BV lässt sich mit Hilfe des Massenerhaltungsgesetzes nach Lomonossow und Lavoisier aus dem Jahre 1789 berechnen. Neben der injizierten Menge an Indocyaningrün ( $m_i$ ) ist die Kenntnis der ICG-Konzentration zum Zeitpunkt 0 ( $c_0$ ) entscheidend (Formel 8). Sie wird als sogenannte „Steady-State“-Konzentration bezeichnet und beschreibt die Menge an ICG, die sich zum Zeitpunkt der vollständigen Durchmischung im Blut befindet, unter der Voraussetzung, dass keinerlei ICG-Ausscheidung über die Leber stattgefunden hat (Goy et al., 2001). Mit Hilfe einer mathematischen Extrapolation lässt sich die „Steady-State“-Konzentration zum Zeitpunkt 0 ermitteln, da die ICG-Elimination in den ersten 5 Minuten einer mono-exponentiellen Kinetik folgt (Sekimoto et al., 1997). Das Intervall zwischen 2,5 und 5,5 Minuten hat sich als optimaler Zeitpunkt für die mathematische Extrapolation herausgestellt (Iijima et al., 1998).

$$BV = \frac{m_i}{c_0}$$

**Formel 8: Bestimmung des BV nach Lomonossow und Lavoisier**

Goy et al. (2001)

### 1.3.3 Indizierung der volumetrischen Parameter

Ein Großteil aller medizinischen Messgrößen ist von den individuellen Körpereigenschaften der Patienten abhängig. Dies gilt insbesondere für die volumetrischen Parameter der PiCCO<sup>®</sup>- und LiMON<sup>®</sup>-Messung. Abbildung 17 verdeutlicht exemplarisch an 263 männlichen Probanden die enge Beziehung zwischen Körperoberfläche und BV.

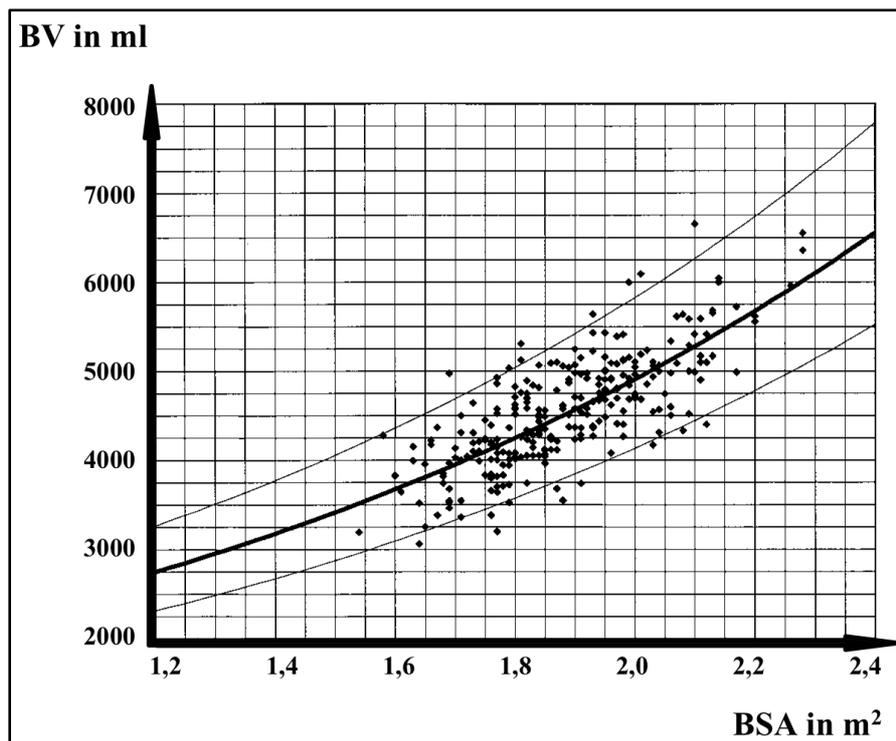


Abbildung 17: Graphische Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und BV bei Männern

Modifiziert nach Lauer mann et al. (1999)

Zur Etablierung von Normwerten und besseren Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven hat sich deshalb die Indizierung medizinischer Messgrößen bewährt. Als geeignete biometrische Bezugsgrößen dienen das Körpergewicht, die Körpergröße und die Körperoberfläche. Bei den hämodynamischen Parametern SV, HZV und BV findet eine Indizierung auf die Körperoberfläche statt. Die Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany) arbeitet hierfür mit zwei unterschiedlichen Formeln für die Körperoberfläche, abhängig vom Körpergewicht der Patienten (Tabelle 3). Es resultieren die indizierten Parameter SVI für das kardiale

Schlagvolumen, HI für das Herzzeitvolumen und BVI für das zirkulierende Blutvolumen.

Körperoberfläche (BSA)	Körpergewicht (BW)
$BSA = (BW^{0,5378} \times BH^{0,3964}) \times 0,024265$	BW < 15 kg
$BSA = (BW^{0,425} \times BH^{0,725}) \times 0,007184$	BW ≥ 15 kg

Tabelle 3: Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche

Pulsion Medical Systems (2013)

Körperoberfläche (BSA) in [m<sup>2</sup>]

Körpergewicht (BW) in [kg]

Körpergröße (BH) in [cm]

Normalisiertes Körpergewicht (PBW)	Habitus	Geschlecht
$PBW = 45,5 + 0,91 \times (BH - 152,4)$	erwachsen	weiblich
$PBW = 50 + 0,91 \times (BH - 152,4)$		männlich
$PBW = 42,2 + 0,89 (BH - 152,4)$	pädiatrisch [BH > 152,4 cm]	weiblich
$PBW = 39 + 0,89 \times (BH - 152,4)$		männlich
$PBW = (BH^2 \times 1,65) \div 1000$	pädiatrisch [BH < 152,4 cm]	weiblich & männlich

Tabelle 4: Formeln zur Berechnung des normalisierten Körpergewichts

Pulsion Medical Systems (2013)

Normalisiertes Körpergewicht (PBW) in [kg]

Körpergröße (BH) in [cm]

Die Indizierung des GEDV erfolgt dagegen mit Hilfe der normalisierten Körperoberfläche. Diese berechnet sich analog zur tatsächlichen Körperoberfläche mit den Formeln in Tabelle 3, verwendet jedoch das normalisierte Körpergewicht aus Tabelle 4 an Stelle des tatsächlichen Körpergewichts. Das normalisierte Körpergewicht

ist wiederum vom Habitus und Geschlecht des Patienten abhängig. In Grenzfällen ist aufgrund von Anatomie und Erscheinung des Patienten die zutreffende Berechnungsformel zu wählen. Es resultiert der indizierte Parameter GEDI für das globale enddiastolische Volumen.

## 2 Fragestellung

Ein adäquates HZV stellt als messbares Korrelat des Blutflusses die Perfusion und Sauerstoffversorgung von Geweben und Organen sicher (Holder und Clermont, 2015; Pinsky, 2007; Zanotti Cavazzoni und Dellinger, 2006). Insbesondere im Kampf gegen ein drohendes MODS spielt die Aufrechterhaltung des Blutflusses eine zentrale Rolle. Sie ermöglicht eine signifikante Prognoseverbesserung kritisch kranker Patienten (Cecconi et al., 2013; Hamilton et al., 2011). Definiert wird das HZV durch die vier Kerngrößen der Hämodynamik. Neben Herzfrequenz, Kontraktilität und Nachlast spielt insbesondere die kardiale Vorlast eine zentrale Rolle. Letztere wird durch die Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus in physiologischer Weise mit dem SV und HZV verknüpft. Das Blutvolumen gilt im Kontext der kardialen Vorlast als Triebkraft der myokardialen Vordehnung. Zwar fokussieren sich aktuelle Bemühungen zur Objektivierung des Volumenbedarfs kritisch kranker Patienten auf die kardiale Vorlast als zentrale Stellgröße der Hämodynamik. Sie lassen aber das für die Herzarbeit und Organperfusion zur Verfügung stehende Blutvolumen außer Acht (Mohsenin, 2015). Dabei ermöglichen pulsdensitometrische Verfahren wie das LiMON<sup>®</sup>-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) seit der Markteinführung im Jahre 2001 eine minimal-invasive Erfassung des BV.

Ungeklärt bleibt nach wie vor, in welchem Umfang das SV und HZV vom BV beeinflusst werden. Eine Studie von Yu et al. (2011) lässt bereits vermuten, dass das Blutvolumen neben der kardialen Vorlast eine zentrale Rolle in der Hämodynamik spielen muss. In ihrer Arbeit profitierten kritisch kranke Patienten im Rahmen der Volumentherapie von der zusätzlichen Bestimmung des Blutvolumens. In 44% der Fälle führten ergänzende Blutvolumenmesswerte zu einer Änderung der Therapiestrategie. Zur Blutvolumen-Gruppe randomisierte Patienten zeigten darüber hinaus eine signifikant reduzierte Sterblichkeit von 8% gegenüber 24% in der Kontroll-Gruppe ( $p = 0,03$ ). Dank des Studiendesigns konnte zudem verdeutlicht werden, dass ohne Kenntnis der Blutvolumenmesswerte ein therapiebedürftiger Volumenstatus erst mit einer Verzögerung von 1 bis 2 Tagen klinisch manifest wurde. Vergleichbare Erkenntnisse erlangten Shoemaker et al. (1973); Stephan et al. (2001) und Takanishi et al. (2009). Alle Arbeiten beantworteten aber nicht die Frage, ob das Blutvolumen selbst als alleiniger Parameter zur Optimierung des SV und HZV herangezogen werden kann. Die Aussage „preload for the heart and BV for the body“ von Yu et al. (2011)

unterstreicht nochmals die Bedeutung des Blutvolumens für die Perfusion und Sauerstoffversorgung von Geweben und Organen. Als Triebkraft der myokardialen Vordehnung beeinflusst das Blutvolumen aber auch maßgeblich die kardiale Vorlast.

Die vorliegende Arbeit soll deshalb neben den physiologischen und methodischen Hintergründen vor allem die Wertigkeit des BV als kardialen Vorlastparameter beleuchten. Lässt sich die Aussage „preload for the heart and BV for the body“ eventuell sogar modifizieren zu „BV for the heart and BV for the body“? Darüber hinaus sollen mögliche Korrelationen mit biometrischen und hämodynamischen Größen aufgezeigt und quantifiziert werden. Für den praxisorientierten Mediziner stellt sich zudem die Frage, welchen Stellenwert Verfahren der Pulsdensitometrie und das BV im klinischen Alltag einnehmen. Neben den Limitationen der Studie wird im Kontext der kardialen Vorlast auch auf die intensivmedizinische Bedeutung der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV eingegangen sowie die klinische Wertigkeit des ZVD herausgearbeitet. Als Referenzmethode zur Messung des SV, HZV und GEDV diene ein etabliertes Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO®-System, PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany). Hierbei gilt, insbesondere im intensivmedizinischen Setting, die hohe Wertigkeit des statischen Vorlastparameters GEDV als erwiesen (Sakka, 2015).

## **3 Patienten, Material und Methoden**

### **3.1 Studienart**

Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden Studien-unabhängig im Rahmen der Stationsroutine an 81 Intensivpatienten erhoben. Die Durchführung der praktischen Messungen erfolgte im Zeitraum vom 11. September 2013 bis 3. November 2014. Alle Patienten wurden von der internistischen Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar betreut. Im Fokus der praktischen Messungen standen die Geräte PiCCO® und LiMON® der Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany). Abschließend erfolgte eine retrospektive Auswertung der prospektiv erfassten Daten und Studien-unabhängigen Parameter.

### **3.2 Population**

In den 14 Monaten der klinischen Datenerhebung konnten 160 Thermodilutionsmessungen und 118 Messungen des BV an 81 Intensivpatienten durchgeführt werden. Insgesamt erfüllten 71 Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie.

In die Studie eingeschlossen wurden:

- Patienten mit einer Indikation zum erweiterten intensivmedizinischen Monitoring mittels PiCCO®- und LiMON®-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany).
- Die Indikation zum erweiterten Monitoring mittels PiCCO®- und LiMON®-System musste unabhängig von der klinischen Studie gegeben sein.
- Die erste Messreihe hatte innerhalb von 24 Stunden ( $\pm 8$  Stunden) nach Aufnahme zu erfolgen, die zweite Messreihe innerhalb von 48 Stunden ( $\pm 8$  Stunden) nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation.

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit einer Kontraindikation für die Anwendung der Überwachungssysteme PiCCO® und LiMON®. Insbesondere Unverträglichkeiten gegenüber dem jodhaltigen Indikator ICG und Schilddrüsendysfunktionen im Sinne einer latenten oder manifesten Hyperthyreose führten zum Studienausschluss.

- Patienten, bei denen aufgrund von Kreislaufinstabilität und eingeschränkter peripherer Perfusion eine Bestimmung des BV in keiner der beiden Messreihen möglich war.
- Patienten, die bereits vor Durchführung der zweiten Messreihe nach 48 Stunden ( $\pm$  8 Stunden) die Intensivstation verlassen hatten.

### 3.3 Studienablauf

Um eine hohe Qualität der klinischen Messdaten zu gewährleisten und die Inter-Observer-Variabilität möglichst gering zu halten, wurde im Vorfeld der Studie ein einheitliches Ablaufschema etabliert. Alle klinischen Messungen der 81 Intensivpatienten orientierten sich an einem strengen Ablaufschema. Abbildung 18 stellt eine normierte Messreihe dar. Diese wurde von jedem Patienten zweimal durchlaufen. Die erste Messreihe innerhalb von 24 Stunden ( $\pm$  8 Stunden), die zweite Messreihe innerhalb von 48 Stunden ( $\pm$  8 Stunden) nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation.

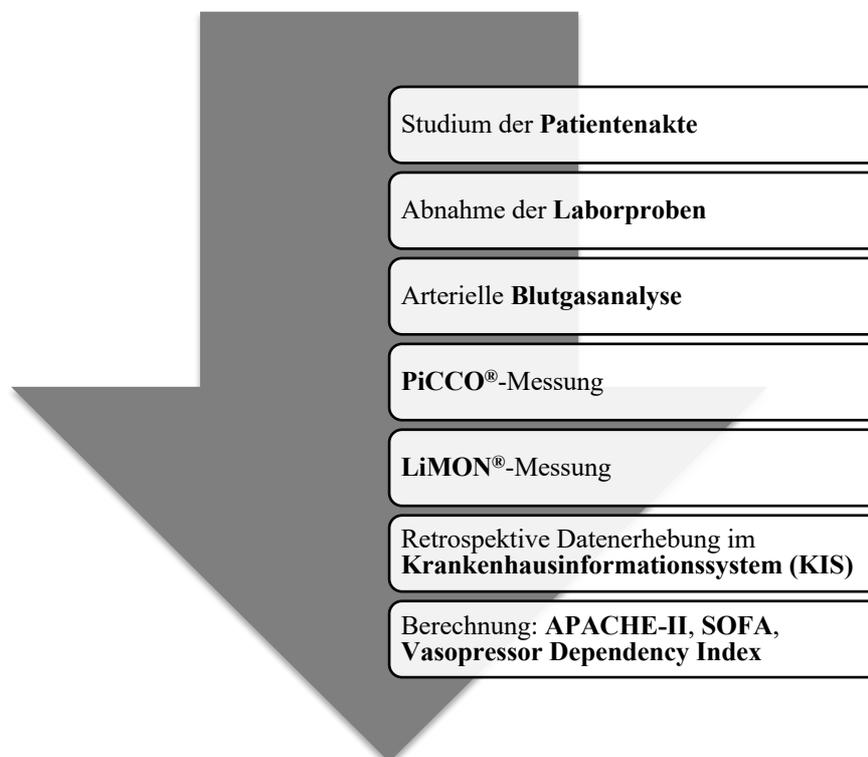


Abbildung 18: Schematische Ablauf einer klinischen Messreihe

### 3.3.1 Versuchsaufbau

Wie der schematische Ablaufplan in Abbildung 18 deutlich macht, lag der Schwerpunkt jeder Messreihe auf den Überwachungssystemen PiCCO<sup>®</sup> und LiMON<sup>®</sup> (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany). Im Rahmen der klinischen Studie wurden die Gerätemodelle PiCCO<sub>2</sub><sup>®</sup> PC-8500 (Version 3.1) und LiMON<sup>®</sup> PC-5000 (Version 1.5) verwendet. Die Auswertung der Laborproben erfolgte am Klinikum rechts der Isar im Hauptlabor des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München. Neben der Analyse klassischer Blutlaborwerte wurde eine zusätzliche Quantifizierung des Proteins Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) im Urin und Blutserum durchgeführt. Die Messung erfolgte mit Hilfe des Laboranalysegerätes Cobas<sup>®</sup> 8000 und der photometrischen Messeinheit c 502 der Firma ROCHE Diagnostics (Basel, Switzerland). Für die NGAL-Bestimmung wurden die Reagenzien (ST001CA), der Kalibrator (ST002CA) und der Kontroll-Kit (ST003CA) der Firma BIOPORTO Diagnostics (Hellerup, Denmark) verwendet. Die arterielle Blutgasanalyse erfolgte auf der Intensivstation R3a mit dem Blutgas- und Elektrolytanalysator RAPIDPoint<sup>®</sup> 400 und dem zugehörigen Reagenzien-Kit der Firma SIEMENS Healthcare Diagnostics (Erlangen, Germany). Mit Hilfe des hauseigenen Krankenhausinformationssystems (KIS) konnten weitere Patientendaten retrospektiv erhoben werden. Zum Zeitpunkt der klinischen Studie arbeitete das Klinikum rechts der Isar mit der aktuellen Version des SIEMENS Softwaremoduls i.s.h.med<sup>®</sup> und der IS-H<sup>®</sup> Branchenlösung für Gesundheitseinrichtungen der Firma SAP (Walldorf, Germany).

Der schematisch vereinfachte Versuchsaufbau in Abbildung 19 beschränkt sich aus didaktischen Gründen auf die beiden Hauptmessungen. Erkennbar sind die verwendeten Patientenmonitore PiCCO<sub>2</sub><sup>®</sup> PC-8500 und LiMON<sup>®</sup> PC-5000. Darüber hinaus ist ein handelsüblicher ZVK im Bereich der Vena subclavia und ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter (PiCCO-Katheter<sup>®</sup>) der Firma PULSION Medical Systems in der Oberschenkelarterie zu erkennen. Im Rahmen der Studie wurden ZVK und arterieller PiCCO-Katheter<sup>®</sup> vorzugsweise in der Vena jugularis interna und in der Arteria femoralis platziert. Der spezialisierte PiCCO-Katheter<sup>®</sup> liefert dabei sowohl arterielle Temperaturdaten als auch Informationen der arteriellen Druckkurve an das PiCCO<sup>®</sup>-System. Die Injektion des vordefinierten „Kälte“-Bolus wird von einem zwischengeschalteten Injektat-Temperatursensor erfasst und das

PiCCO<sup>®</sup>-Messverfahren automatisiert gestartet. Die Spritze zur Kochsalz-Injektion wurde über einen Dreiwegehahn mit dem distalen Ende des Injektat-Temperatursensors verbunden. Bei der anschließenden LiMON<sup>®</sup>-Messung kam lediglich ein Fingersensor zur pulsdensitometrischen Erfassung der Messdaten zur Anwendung. Im Gegensatz zum „Kälte“-Indikator der PiCCO<sup>®</sup>-Messung erfolgte die Applikation von ICG-PULSION<sup>®</sup> (DIAGNOSTIC GREEN, Aschheim-Dornach, Germany) über einen proximal des Injektat-Temperatursensors angebrachten Dreiwegehahn. Diese Maßnahme sollte eine Beschädigung des empfindlichen Temperatursensors durch den injizierten Farbstoff ICG verhindern.

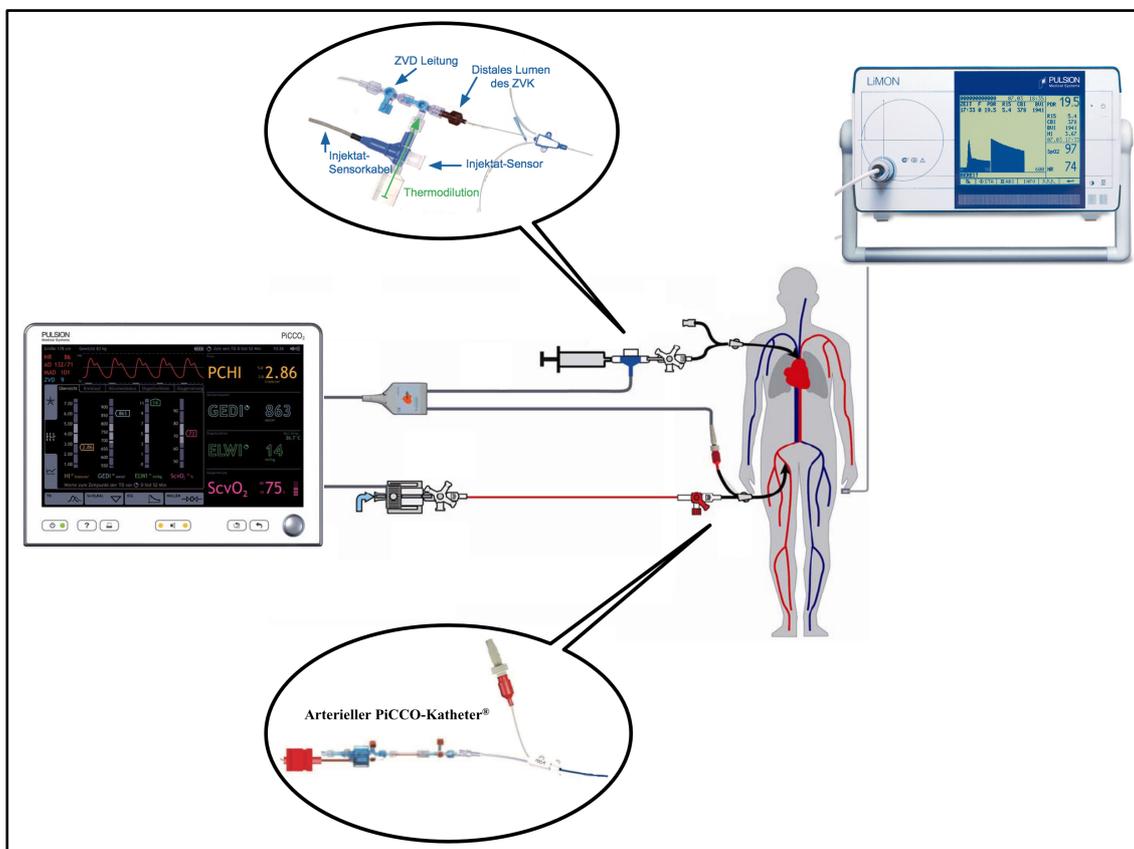


Abbildung 19: Schematische Versuchsaufbau mit PiCCO<sup>2</sup><sup>®</sup> und LiMON<sup>®</sup> PC-5000

Modifiziert nach PULSION Medical Systems

### 3.3.2 Messungsablauf

Ein ausgiebiges Studium der Patientenakte stand am Beginn jeder klinischen Messreihe (Abbildung 18). Besonderes Augenmerk lag, neben den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie, vor allem auf der aktuellen Epikrise des Patienten. Eine ausführliche

Absprache mit den betreuenden Intensivmedizinerinnen und Pflegekräften erfolgte im Anschluss. Vor dem ersten Patientenkontakt wurde zudem auf etwaige Infektionskrankheiten oder erweiterte Hygienemaßnahmen geachtet. Die aktuellen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention wurden zu jedem Zeitpunkt der klinischen Messung eingehalten. Die Prinzipien des hygienischen und sterilen Arbeitens werden als Standard vorausgesetzt und nicht explizit erläutert. Im Anschluss wurden sämtliche Materialien und Hilfsmittel bereitgelegt sowohl für die PiCCO®- und LiMON®-Messung als auch für die Blutgasanalyse und Abnahme der Laborproben. Schreibutensilien, Verbrauchsmaterial und LiMON®-Messgerät wurden auf einem fahrbaren Instrumententisch platziert. Das PiCCO®-Überwachungssystem war hingegen standardmäßig an jedem Bettplatz der Intensivstation R3a installiert. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die verwendeten Verbrauchsmaterialien pro Messreihe. Abnahme der Laborproben und arterielle Blutgasanalyse leiteten die Messungen am Patientenbett ein. Sie stellen eine tägliche Routinetätigkeit auf jeder Intensivstation dar und werden nicht näher erläutert. Urin- und Blutabnahmen dienten der quantitativen Bestimmung des Proteins NGAL. Die Auswertung erfolgte im Hauptlabor des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar. Eine Venenblut S-Monovette (K3 EDTA) und eine sterile Urin-Monovette der Firma SARSTEDT (Nümbrecht, Germany) wurden für die Abnahme der Laborproben verwendet. Die Urinabnahme erfolgte mit Hilfe einer Einmal-Injektions-Kanüle (G20) an der vorgesehenen Latexmembran des transurethralen Katheters, die Blutabnahme über einen Dreiwegehahn am arteriellen Kathetersystem. Die arteriellen Blutgas- und Elektrolytwerte konnten direkt auf der Intensivstation R3a erhoben werden mit dem Analysator RAPIDPoint 400 der Firma SIEMENS Healthcare Diagnostics (Erlangen, Germany). Spezielle Blutgas-Monovetten (Lithium-Heparin, Calcium-balanciert) der Firma SARSTEDT kamen zum Einsatz.

Artikel	Hersteller	Anzahl	Verwendungszweck
Aqua ad iniectabilia (10 ml)	B. BRAUN Melsungen	*	LiMON <sup>®</sup> -Messung
Beatmungsprotokoll	Intensivstation R3a	1	Dokumentation
Blutgas-Monovette (2 ml)	SARSTEDT	1	Blutgasanalyse
Combi-Stopper	B. BRAUN Melsungen	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
Einmal-Injektions-Kanüle (20G)	B. BRAUN Melsungen	1	NGAL-Messung
Handschuhe (unsteril)	B. BRAUN Melsungen	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
ICG-PULSION <sup>®</sup> (5 mg/ml)	PULSION Medical Systems	*	LiMON <sup>®</sup> -Messung
Kopfhaube	LOHMANN & RAUSCHER	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
Krankenunterlage (40x60 cm)	LOHMANN & RAUSCHER	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
Laboranforderung	Klinikum rechts der Isar	Nach Bedarf	NGAL-Messung
Mini-Spike	B. BRAUN Melsungen	3	PiCCO <sup>®</sup> -Messung
Mini-Spike	B. BRAUN Melsungen	*	LiMON <sup>®</sup> -Messung
Mundschutz	LOHMANN & RAUSCHER	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
NaCl 0,9% (10 ml)	B. BRAUN Melsungen	1	LiMON <sup>®</sup> -Messung
NaCl 0,9% (50 ml)	FRESENIUS KABI	1	PiCCO <sup>®</sup> -Messung
PiCCO-Protokoll	Intensivstation R3a	1	Dokumentation
Schutzmantel	LOHMANN & RAUSCHER	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
Spritze (20 ml)	B. BRAUN Melsungen	3	PiCCO <sup>®</sup> -Messung
Spritze (5 ml)	B. BRAUN Melsungen	*	LiMON <sup>®</sup> -Messung
Spritze (5/10/20 ml)	B. BRAUN Melsungen	*	LiMON <sup>®</sup> -Messung
Sterile Kompresse (10x10 cm)	LOHMANN & RAUSCHER	Nach Bedarf	Hygienisches Arbeiten
Urin-Monovette (10 ml)	SARSTEDT	1	NGAL-Messung
Venenblut S-Monovette (2,7 ml)	SARSTEDT	1	NGAL-Messung

**Tabelle 5: Anzahl der Verbrauchsmaterialien pro Messreihe**

*Die Anzahl der mit einem Stern (\*) markierten Artikel orientierte sich an der zu applizierenden Menge des Indikators ICG. Für die Bestimmung des BV wurde eine Dosierung von 0,5 mg ICG pro kg Körpergewicht verwendet. Dabei enthält 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung 5 mg ICG. Unter Berücksichtigung der benötigten ICG-Gesamtmenge wurde im Anschluss eine adäquate Spritzengröße gewählt. Die Injektion von ICG erfolgte als Bolus.*

Die PiCCO<sup>®</sup>-Messung erfolgte wie früher beschrieben (W. Huber et al., 2016; W. Huber und Schmid, 2007) und orientierte sich am Protokoll der Intensivstation R3a, welches zugleich der Dokumentation wichtiger PiCCO<sup>®</sup>-Messwerte diente (Abbildung 20). Zur Schaffung einer standardisierten Ausgangssituation wurden alle Patienten in Rückenlage und horizontale Flachlagerung gebracht. Krankheitsbedingte Kontraindikationen für eine temporäre Flachlagerung waren selten und wurden dokumentiert. Während der gesamten klinischen Messreihe lag das Augenmerk auf den Vitalparametern des Patienten. Biometrische Patientendaten wurden in der vorgesehenen Maske des PiCCO<sup>®</sup>-Monitors eingetragen und im Anschluss konnte ein Nullabgleich des arteriellen Drucksensors erfolgen. Neben der Lokalisation des ZVK wurden auch der ZVD, die Herzfrequenz, der Herzrhythmus, der arterielle Blutdruck und das Tidalvolumen im Protokoll festgehalten. Der jeweilige Beatmungsmodus (ATG) wurde nach den Rubriken Spontanatmung (SA), druckunterstützte Beatmung (DU) und druckkontrollierte Beatmung (DK) eingeteilt und dokumentiert. Nach Eingabe des aktuellen ZVD im Bedienfeld des PiCCO<sup>®</sup>-Monitors wurden in einer 20 ml Spritze 15 ml einer 4 bis 6 Grad Celsius kalten isotonischen Kochsalzlösung aufgezogen. Zum wiederholten keimfreien Aufziehen und Verschließen der 50 ml Kochsalzflasche diente ein Mini-Spike der Firma B. BRAUN (Melsungen, Germany). Zeitgleich mit Start des PiCCO<sup>®</sup>-Messvorgangs am Bedienfeld des Monitors wurde die Kochsalzspritze über einen Dreiwegehahn mit dem distalen Schenkel des Zentralvenenkatheters verbunden (Abbildung 19). Der nachgeschaltete Injektat-Temperatursensor registrierte die Applikation des kalten Kochsalz-Bolus. Nach erfolgter Injektion wurde der Dreiwegehahn umgehend verschlossen, um insbesondere bei negativen ZVD-Werten eine Luftaspiration ins zentralvenöse Gefäßsystem zu verhindern. Im Anschluss wurde erneut eine 20 ml Spritze mit 15 ml kalter Kochsalzlösung gefüllt. Ein akustisches Signal am PiCCO<sup>®</sup>-Monitor gab die Freigabe zur erneuten Kochsalz-Injektion. Analog zur ersten Teilmessung wurden insgesamt drei Thermodilutionsmessungen durchgeführt, anhand derer das PiCCO<sup>®</sup>-System die abschließenden Messwerte berechnete. Vasopressoren oder positiv inotrope Medikamente wurden in der Einheit  $\mu\text{g pro kg Körpergewicht pro Minute}$  in der letzten Spalte des PiCCO<sup>®</sup>-Protokolls dokumentiert.

**II. Medizinische Klinik, Intensivstation 2-11  
PICCO®-Protokoll**

Patient: \_\_\_\_\_ Größe [cm]: \_\_\_\_\_ Gewicht [kg]: \_\_\_\_\_ Seite: \_\_\_\_\_

Datum	Zeit	ZVK V. jug. V. fem.	HF	HR SR AA	RR syst. / diast. (MAD)	ZVD 2-10	ATG SA DU DK	V <sub>fluid</sub>	PCHI vor TD	SVRI 1700- 2400	dPmax 1200- 2000	GEDI 680- 800	SVV ≤10	PPV ≤10	ELWI 3,0-7,0	SVI 40-60	HI 3,0-5,0	GEF 25-35	PVPI 1,0-3,0	CPI 0,5-0,7	Pressor
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									
				/ ( )																	
		Volumengabe O beibehalten		O reduzieren O erhöhen		Diuretika/UF		O ja O nein		Katecholamine O beibehalten		O ändern: _____									

Abbildung 20: PiCCO®-Protokoll der Intensivstation R3a (früher 2-11)

Für die LiMON<sup>®</sup>-Messung galten in analoger Weise die Vorgaben des Herstellers PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany). Der Indikator ICG-PULSION<sup>®</sup> (DIAGNOSTIC GREEN, Aschheim-Dornach, Germany) ist als Trockensubstanz verfügbar und wird mit 5 ml Aqua ad iniectabilia in Lösung gebracht. Eine Ampulle enthält 25 mg ICG in Pulverform und die gebrauchsfertige Lösung hat eine Konzentration von 5 mg ICG pro ml. Neben einer 10 ml Ampulle Aqua ad iniectabilia wurden zur Anfertigung der gebrauchsfertigen ICG-Lösung ein Mini-Spike und eine 5 ml Spritze benötigt. Für die Bestimmung des BV kam eine Dosierung von 0,5 mg ICG pro kg Körpergewicht zur Anwendung. Abhängig von der Menge an ICG variierte die Anzahl der benötigten Ampullen und Verbrauchsmaterialien. Zur Injektion des Indikators wurde dementsprechend eine Spritze mit einem Volumen von 5 ml, 10 ml oder 20 ml verwendet. Nach Eingabe der biometrischen Patientendaten (Größe, Gewicht) konnte der LiMON<sup>®</sup>-Sensor am Finger des Patienten platziert werden. Die sogenannte Nagelbettprobe erleichterte die Auswahl des am besten durchbluteten Fingers. Sie bedient sich einem manuellen Druck auf das Nagelbett und beurteilt die anschließende Rekapillarisation. Um Artefakte während der Pulsdensitometrie zu verhindern, erfolgte eine Aufklärung des wachen Patienten, die Hand während des gesamten Messvorgangs ruhig zu halten. Die korrekte und störungsfreie Positionierung des Fingersensors wurde darüber hinaus durch den Untersucher überwacht, insbesondere bei Vigilanz geminderten oder unkooperativen Patienten. Zur Vermeidung möglicher Farbbinterferenzen wurde zu Beginn der Messung jede Art von Nagellacken entfernt. Während der gesamten Pulsdensitometrie wurde das Patientenzimmer abgedunkelt, um Störungen am Fingersensor durch seitlich einfallende Lichtstrahlen zu verhindern. Sobald das LiMON<sup>®</sup>-Gerät in seiner Anzeige von „instabil“ auf „stabil“ wechselte, konnte der Start-Knopf betätigt werden. Ein akustischer 10-Sekunden-Countdown signalisierte den Zeitpunkt der ICG-Bolus-Injektion. Im Gegensatz zur PiCCO<sup>®</sup>-Messung und Applikation des „Kälte“-Indikators erfolgte die ICG-Injektion über einen Dreiwegehahn am proximalen Ende des Injektat-Temperatursensors (Abbildung 19). Im Anschluss musste zur Kalibrierung der Indikatorverdünnungskurve das aktuelle HZV der PiCCO<sup>®</sup>-Messung in den LiMON<sup>®</sup>-Monitor übertragen werden. Die abschließenden Messwerte der Pulsdensitometrie konnten abhängig von der peripheren Signalqualität nach 5 bis 10 Minuten am Monitor abgelesen und ausgedruckt werden (Abbildung 21).

## Ausdruck der Messergebnisse am LIMON® PC-5000

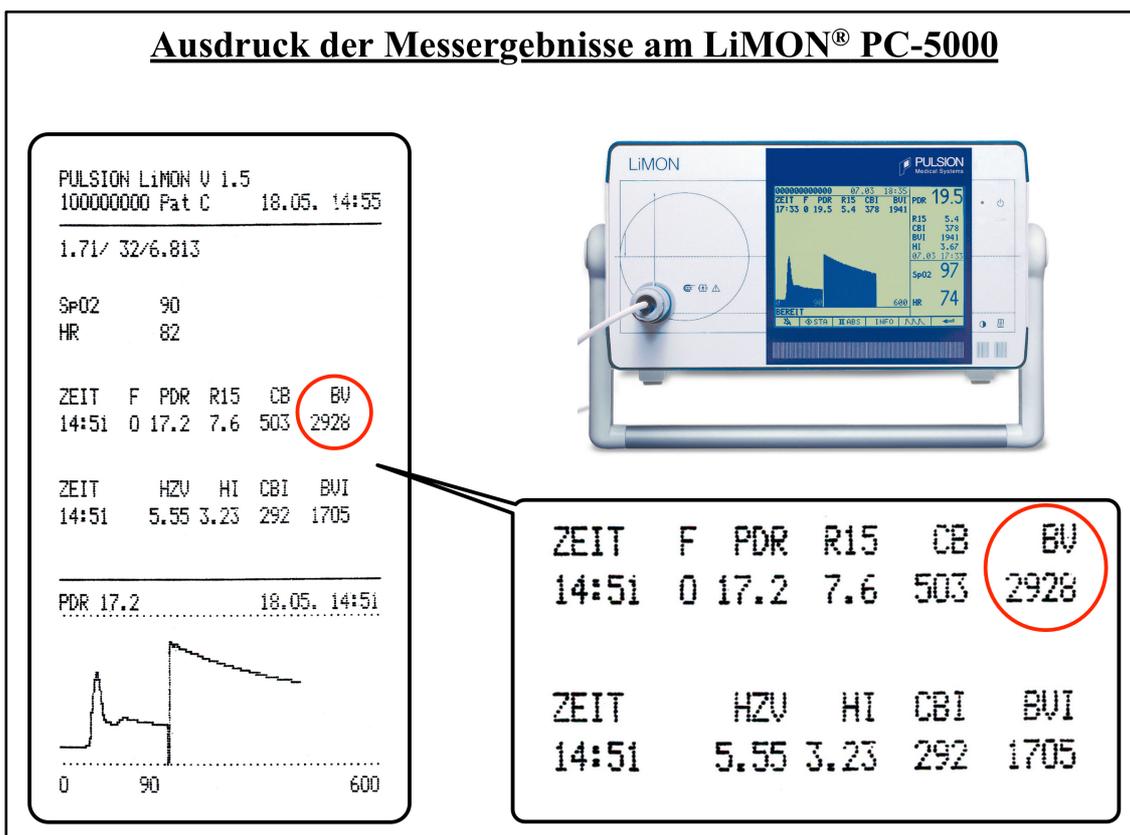


Abbildung 21: Exemplarische Ausdruck der Messergebnisse am LIMON® PC-5000

Mit Abschluss der klinischen Messungen erfolgte eine retrospektive Datenerhebung im KIS des Klinikums rechts der Isar. Neben einem Abgleich der Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen wurden insbesondere die individuellen Liegezeiten der Patienten recherchiert. Dabei war sowohl die Liegezeit im Klinikum rechts der Isar als auch die Liegezeit auf der Intensivstation R3a von Interesse. Etwaige Todesfälle und klinische Wiederaufnahmen wurden für einen Zeitraum von 28 Tagen ermittelt. Die aktuellsten Laborwerte zum Zeitpunkt der Messreihe wurden ebenfalls über das KIS abgefragt. Insbesondere die Blutlaborwerte Serum-Kreatinin, Bilirubin, Leukozyten und Thrombozyten waren für die abschließende Berechnung der intensivmedizinischen Scores (APACHE-II, SOFA) von Bedeutung. Der Hämatokrit sowie die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden bereits auf der Intensivstation R3a im Rahmen der Blutgasanalyse erfasst. Darüber hinaus wurden für jeden Patienten folgende Laborwerte dokumentiert: INR (International Normalized Ratio), aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), gGT (Gamma-Glutamyltransferase), CRP (C-reaktives Protein), PCT (Procalcitonin), GFR (glomeruläre Filtrationsrate),

cTnT (cardiac Troponin T), CK (Creatinkinase), LDH (Laktatdehydrogenase), Laktat und Harnstoff.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs kamen intensivmedizinische Scoring-Systeme zur Anwendung. Für jeden Patienten wurde während der ersten und zweiten Messreihe der individuelle APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score berechnet. Eine Objektivierung des Bedarfs an Vasopressoren und positiv inotropen Medikamenten erfolgte durch die Verwendung des von Cruz et al. (2009) beschriebenen Vasopressor Dependency Index. Dieser konnte mit Hilfe von Formel 10 ermittelt werden. Berechnungsgrundlage bildete der in Formel 9 dargestellte Inotropic Score (Shore et al., 2001; Wernovsky et al., 1995). Vasopressoren und Inotropika flossen mit der Einheit  $\mu\text{g}$  pro kg Körpergewicht pro Minute in die Berechnung ein.

$$\begin{aligned} \text{Inotropic Score} = & \\ & (\text{Dopamindosis} \cdot 1) + (\text{Dobutamindosis} \cdot 1) + (\text{Adrenalindosis} \cdot 100) \\ & + (\text{Noradrenalindosis} \cdot 100) + (\text{Phenylephrindosis} \cdot 100) \end{aligned}$$

**Formel 9: Bestimmung des Inotropic Score**

Cruz et al. (2009)

Aus dem Quotienten von Inotropic Score und mittlerem arteriellen Blutdruck wurde der Vasopressor Dependency Index berechnet (Formel 10). Je höher der Vasopressor Dependency Index eines jeweiligen Patienten, desto größer ist sein Bedarf an vasokonstriktorisch wirksamen oder positiv inotropen Medikamenten.

$$\text{Vasopressor Dependency Index} = \frac{\text{Inotropic Score}}{\text{mittlere arterieller Blutdruck}}$$

**Formel 10: Bestimmung des Vasopressor Dependency Index**

Cruz et al. (2009)

### **3.4 Statistische Auswertung**

Alle Messdaten wurden mit Hilfe eines MacBook-Pro-Retina<sup>®</sup> und dem zu diesem Zeitpunkt aktuellsten Betriebssystem MacOS-Sierra<sup>®</sup> (APPLE, Cupertino, USA) erfasst und ausgewertet. Die anfängliche Datenerhebung und Analyse der Patientencharakteristika erfolgte mit dem Programm Excel<sup>®</sup> (MICROSOFT, Redmond, USA) für Macintosh in der Version 14.6.4. Grundlage für die anschließenden statistischen Berechnungen bildete die Software SPSS<sup>®</sup> (IBM, Armonk, USA) für Macintosh in der Version 23.0.0.2. Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden zunächst alle Daten deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Als Maß für die Stärke monotoner Zusammenhänge diente der Korrelationskoeffizient nach Spearman. Ausgewählte Korrelationen wurden in einem Streudiagramm dargestellt. Zur weiteren Quantifizierung statistisch signifikanter Zusammenhänge erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse. Eine abschließende ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) überprüfte und quantifizierte die Vorhersagbarkeit definierter Grenzwerte. In Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität konnten mit Hilfe des Youden Index klinische Schwellenwerte für ausgewählte Surrogat-Parameter angegeben werden.

## 4 Ergebnisse

Auf der internistischen Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums rechts der Isar wurden vom 11. September 2013 bis zum 3. November 2014 die Messdaten von 81 intensivmedizinisch überwachungspflichtigen Patienten erhoben. Insgesamt wurden dabei 160 Thermodilutionsmessungen und 118 Bestimmungen des BV durchgeführt. 10 Patienten erfüllten die im Kapitel 3.2 festgelegten Kriterien der klinisch-experimentellen Studie nicht und wurden von der anschließenden Datenauswertung ausgeschlossen. Im Detail führte eine fehlende Bestimmbarkeit des BV in beiden Messreihen bei 8 von 10 Patienten zum Ausschluss. Insbesondere hämodynamische Instabilität und periphere Minderperfusion waren ursächlich für die fehlende Messbarkeit. 2 von 10 Patienten wurden dagegen vorzeitig von der Intensivstation entlassen und konnten die zweite Messreihe nach 48 Stunden ( $\pm$  8 Stunden) nicht durchlaufen. Kontraindikationen für die Anwendung von Indikator-dilutionsverfahren, insbesondere Unverträglichkeiten gegenüber dem Indikator ICG, führten bei keinem der 81 Patienten zum Ausschluss.

In den 14 Monaten der Datenerhebung wurden somit 71 Patienten mit 142 gültigen Thermodilutionsmessungen und 118 erfolgreichen Bestimmungen des BV in die vorliegende klinisch-experimentelle Studie eingeschlossen. Diese 71 Patienten stehen im Zentrum der Datenauswertung und werden im Folgenden als Studienkollektiv bezeichnet. Der arterielle PiCCO-Katheter<sup>®</sup> wurde ausschließlich im Bereich der Arteria femoralis platziert. Der ZVK lag sowohl in der Vena femoralis (n = 36), Vena jugularis interna (n = 34) als auch in der Vena subclavia (n = 1).

### 4.1 Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv bestand aus 71 schwer kranken Patienten, bei denen unabhängig und bereits vor Einschluss in die klinisch-experimentelle Studie eine Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO<sup>®</sup>- und LiMON<sup>®</sup>-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) gestellt wurde. Eine ausführliche und übersichtliche Darstellung der Patientencharakteristika liefern die Tabellen 6 und 7. Die oftmals ineinander übergehenden Krankheitsentitäten Pneumonie und ARDS waren hauptursächlich für eine Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation R3a. Diese Patienten werden der gemeinsamen Rubrik *ARDS, Pneumonie* (n = 22) zugeordnet. Komplikationen der *Leberzirrhose* (n = 20) und *Sepsis* (n = 18) stellten die zweit- und

dritthäufigste Krankheitsursache im Studienkollektiv dar. Der *hämorrhagische Schock* (n = 3), *kardiogene Schock* (n = 2) und die *intrakranielle Blutung* (n = 2) waren seltene Gründe für eine intensivmedizinische Betreuung auf der Station R3a. Insgesamt 4 Patienten können aufgrund ihrer ursächlichen Erkrankung nicht den genannten Gruppen zugeteilt werden. Sie werden unter der gemeinsamen Rubrik *Andere* (n = 4) geführt. Im Detail werden dieser Kategorie ein Patient mit akuter Pankreatitis (n = 1), ein gemischt internistisch-psychiatrischer Notfall (n = 1) und zwei weitere Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (n = 1) und Mamma-Karzinom (n = 1) zugeordnet.

Mit Hilfe von Körpergewicht und Körpergröße wurde für jeden Patienten der Body Mass Index (BMI) berechnet (Formel 11). Das Studienkollektiv wies einen durchschnittlichen BMI von  $24,9 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$  auf und lag somit laut der World Health Organization (2000) noch im statistischen Bereich des Normalgewichts. Das durchschnittliche Lebensalter lag bei  $63,2 \pm 12,2$  Jahren. Männliche Patienten (n = 43) waren im Studienkollektiv mit einem Anteil von 60,6% häufiger vertreten als Frauen (n = 28).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körpergröße}^2}$$

Formel 11: **Bestimmung des BMI**

Deurenberg et al. (1991)

BMI in  $[\text{kg/m}^2]$   
Körpergewicht in  $[\text{kg}]$   
Körpergröße in  $[\text{m}]$

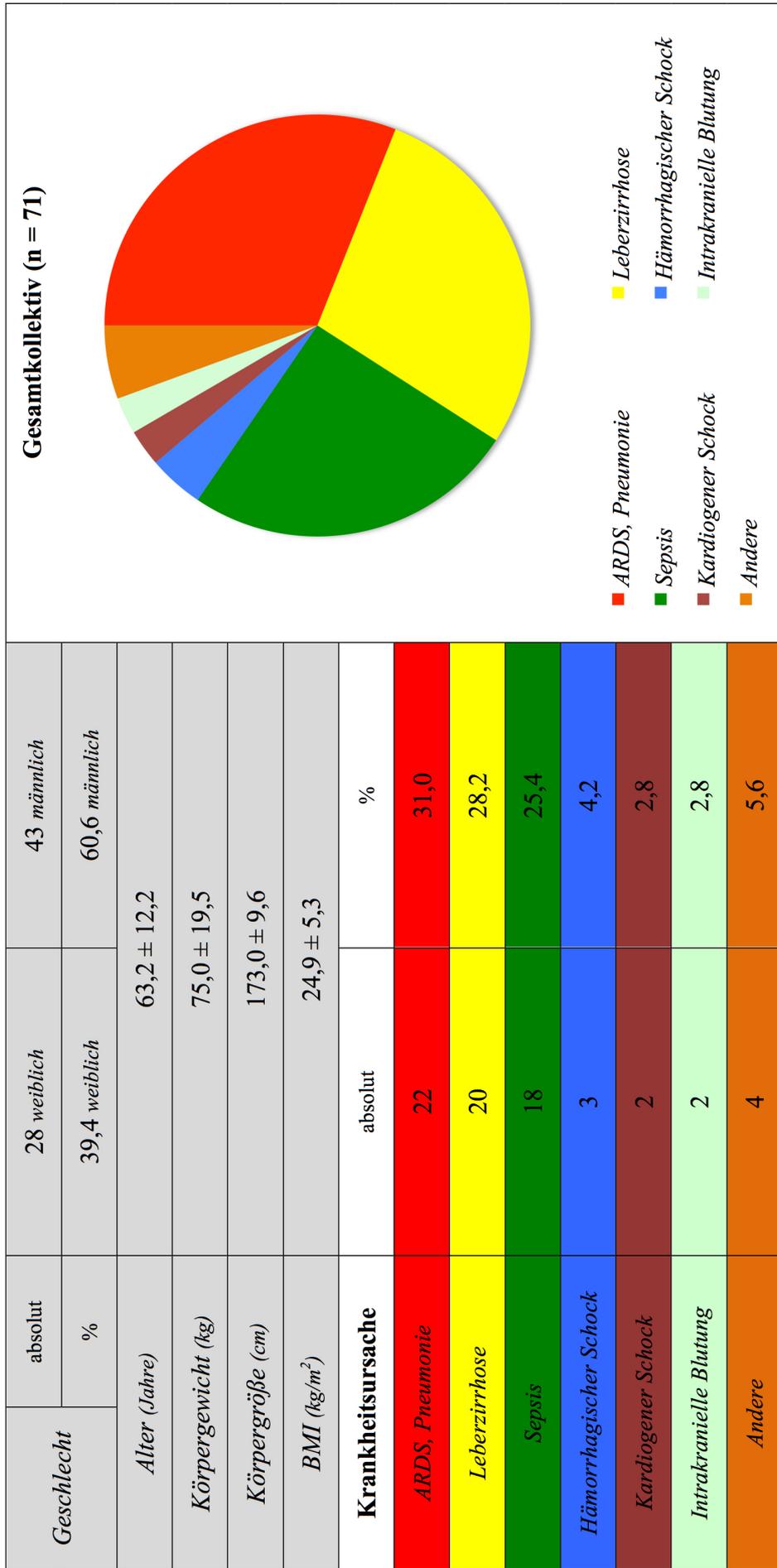


Tabelle 6: Patientencharakteristika und Krankheitsursachen im Studienkollektiv

Etablierte intensivmedizinische Scoring-Systeme wie der APACHE und SOFA kamen zum Einsatz, um den Schweregrad von Erkrankungen zu objektivieren und das Studienkollektiv mit unabhängigen Datenerhebungen vergleichbar zu machen. Der überarbeitete APACHE-II von Knaus et al. (1985) wurde in dieser Arbeit verwendet. Er basiert auf einer Weiterentwicklung des APACHE-I aus dem Jahre 1981 (Knaus et al.). Im Gegensatz zur aktuellen Version des APACHE-III ist eine Auswertung ohne Softwarehilfe möglich. Markgraf et al. (2001) postulierten dem APACHE-II gegenüber dem APACHE-III zudem eine präzisere Vorhersage der Überlebenschancen von kritisch kranken Patienten. Aus den 12 Akutparametern des Acute Physiology Score, den sogenannten Age Points und den Chronic Health Points, wurde eine abschließende Gesamtpunktzahl berechnet. Die schlechtesten Messwerte der ersten 24 Stunden nach Patientenaufnahme wurden für die Berechnung herangezogen. Eine Mehrfachbestimmung oder erneute Erhebung des APACHE-II nach mehr als 24 Stunden ist laut Knaus et al. (1985) nicht vorgesehen. Der Vollständigkeit geschuldet wird in dieser Arbeit der APACHE-II jedoch auch nach 48 Stunden  $\pm$  8 Stunden angegeben (Tabelle 7). Der APACHE-II rangiert in einem Wertebereich zwischen 0 und 100 Punkten. Werte zwischen 20 und 24 innerhalb der ersten 24 Stunden postulieren eine Letalität von 40% (bei nicht postoperativen Patienten). Im vorliegenden Studienkollektiv lag der APACHE-II im Rahmen der ersten Messreihe bei  $20,8 \pm 6,5$  Punkten und reduzierte sich in der zweiten Messreihe auf  $19,9 \pm 6,7$  Punkte.

Zur differenzierten Abschätzung von Morbidität und Mortalität wurde ergänzend der SOFA-Score ermittelt (Tabelle 7). Dieser ermöglicht eine Objektivierung der wichtigsten Organfunktionen auch über die ersten 24 Stunden hinaus. Erstmals unter dem Akronym Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score von Vincent et al. (1998) für septische Intensivpatienten beschrieben, wurde seine Anwendbarkeit zwei Jahre später auch für nicht septische Patienten bestätigt (Vincent et al., 2000). Demzufolge hat sich die heutige Übersetzung des Akronyms SOFA mit Sequential Organ Failure Assessment Score durchgesetzt. Im Fokus stehen die Organe Leber und Niere sowie die Funktionsfähigkeit des Atmungs-, Herz-Kreislauf-, Gerinnungs- und Zentralnervensystems. Das respiratorische System fließt über den Oxygenierungsindex nach Horowitz et al. (1974) in den SOFA-Score ein. Dieser wird durch den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) gebildet. Der Oxygenierungsindex dient der Quantifizierung einer pulmonalen Gasaustauschstörung. Die Funktion des Zentralnervensystems fließt über die Glasgow

Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett (1974) in den SOFA-Score ein. Diese quantifiziert eine etwaige Bewusstseinsstörung anhand der bestmöglichen Reaktion des Patienten auf einen Stimulus. Die resultierenden Reaktionen „Augen öffnen“, „verbale Kommunikation“ und „motorische Reaktion“ werden abschließend beurteilt. Einen Sonderfall stellen medikamentös sedierte Patienten dar. Eine objektive Beurteilung des Zentralnervensystems mit Hilfe der GCS ist bei ihnen nicht möglich. Eine Erhebung der GCS sollte deshalb vor jeder sedierenden Medikation stattgefunden haben. Darüber hinaus ist eine Verlaufsbeurteilung oder erneute Erhebung der GCS bei sedierten Patienten nicht aussagekräftig. Die durchschnittliche GCS lag in beiden Messreihen bei  $11,0 \pm 4,1$  und  $11,2 \pm 4,1$  Punkten. Die Konzentration von Kreatinin im Serum floss als wichtiger Retentionsparameter der Niere in die Berechnung von APACHE-II und SOFA ein. Die Kreatinin-Konzentration lag in beiden Messreihen bei  $1,9 \pm 1,4$  mg/dl. Der mögliche SOFA-Score rangiert in einem Wertebereich zwischen 0 und 24 Punkten. Für einen Score zwischen 7 und 9 Punkten muss mit einer Sterblichkeit von 15 bis 20% gerechnet werden. Zu einem sprunghaften Anstieg der Mortalitätsrate auf 40 bis 50% kommt es für Werte zwischen 10 und 12 Punkten (Ferreira et al., 2001). Für das Studienkollektiv wurde ein durchschnittlicher SOFA-Score von  $9,8 \pm 4,2$  und  $9,2 \pm 4,4$  Punkten in der ersten und zweiten Messreihe berechnet.

Die Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation R3a lag im Mittel bei  $12,8 \pm 16,7$  Tagen. Es wurde jedoch nicht differenziert, ob die Station aufgrund einer Zustandsverbesserung oder eines Todesfalls verlassen wurde. Ein mittlerer arterieller Blutdruck von  $79,7 \pm 14,5$  und  $81,8 \pm 13,6$  mmHg konnte an den aufeinanderfolgenden Messtagen erhoben werden. Als druckbasierter Parameter der kardialen Vorlast wurde der ZVD in der ersten Messreihe mit  $11,9 \pm 6,8$  mmHg und in der zweiten Messreihe mit  $12,9 \pm 7,0$  mmHg dokumentiert. In der anschließenden Thermodilutionsmessung ergaben sich ein GEDI von  $764,1 \pm 195,9$  und  $783,3 \pm 194,3$  ml/m<sup>2</sup>. Der Herzindex (HI) lag bei  $4,1 \pm 1,3$  und  $4,1 \pm 1,2$  l/min/m<sup>2</sup>, der SVI bei  $46,8 \pm 16,3$  und  $47,4 \pm 14,7$  ml/m<sup>2</sup>/Herzschlag. Die abschließende LiMON<sup>®</sup>-Messung lieferte einen BVI von  $2000,6 \pm 551,9$  und  $2123,2 \pm 788,8$  ml/m<sup>2</sup>. Der Bedarf an Vasopressoren wurde mit Hilfe des Vasopressor Dependency Index (Formel 10) objektiviert und lag in beiden Messreihen bei  $0,1 \pm 0,1$  und  $0,1 \pm 0,2$  mmHg<sup>-1</sup> (Tabelle 7), wobei ein Inotropic Score (Formel 9) von  $5,0 \pm 9,6$  und  $4,7 \pm 11,5$  die Berechnungsgrundlage bildete. Mit einem Anteil von 49,3% (n = 35) und 53,5% (n = 38) kamen etwa die Hälfte aller Patienten in der ersten und zweiten Messreihe ohne kreislaufwirksame Medikamente wie Vasopressoren oder

Inotropika aus. Das Katecholamin Noradrenalin musste in der ersten Messreihe bei 38,0% (n = 27) und in der zweiten Messreihe bei 32,4% (n = 23) der Studienpatienten zur Kreislaufunterstützung eingesetzt werden (Tabelle 7). Das synthetische Vasopressin-Analogon Terlipressin kam bei lediglich 8,5% (n = 6) der Patienten zum Einsatz, jedoch kontinuierlich während der ersten und zweiten Messreihe. Die Kombination aus Noradrenalin + Terlipressin wurde im Studienkollektiv mit 4,2% (n = 3) und 5,6% (n = 4) selten angewendet. Neben einer medikamentösen Kreislaufstabilisierung wurde bei 47,9% (n = 34) und 39,4% (n = 28) der Patienten eine maschinelle Beatmung notwendig. Die Beatmung erfolgte in 28,2% (n = 20) und 25,3% (n = 18) der Fälle druckunterstützt (Tabelle 7). Lediglich 19,7% (n = 14) und 14,1% (n = 10) der Patienten mussten in der ersten und zweiten Messreihen druckkontrolliert beatmet werden. Mit einem Anteil von 52,1% (n = 37) und 60,6% (n = 43) zeigte ein Großteil der Studienpatienten eine suffiziente Spontanatmung zum Zeitpunkt der Messung.

Die Anwendung der dynamischen Vorlastparameter SVV, PPV und SPV bleibt bekanntermaßen auf einen Kreis von Patienten mit Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung beschränkt (W. Huber et al., 2015; Mair et al., 2016). Neben dem Beatmungsmodus wurde deshalb auch der Herzrhythmus analysiert. Ein Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der jeweiligen Messreihe konnte für 85,9% (n = 61) und 87,3% (n = 62) der Patienten dokumentiert werden. Die übrigen 14,1% (n = 10) und 12,7% (n = 9) der Studienpatienten wiesen eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern auf. Die Grundvoraussetzung „Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung“ zur Verwendung der dynamischen Vorlastparameter erfüllten somit 15,5% (n = 11) beziehungsweise 14,1% (n = 10) aller Patienten.

		1. Messreihe (24h ± 8h)		2. Messreihe (48h ± 8h)	
<i>APACHE-II</i>		20,8 ± 6,5		19,9 ± 6,7	
<i>SOFA</i>		9,8 ± 4,2		9,2 ± 4,4	
<i>Glasgow Coma Scale</i>		11,0 ± 4,1		11,2 ± 4,1	
<i>Kreatinin im Serum (mg/dl)</i>		1,9 ± 1,4		1,9 ± 1,4	
<i>Liegezeit auf Intensivstation (Tage)</i>		12,8 ± 16,7			
<i>MAD (mmHg)</i> Normalwert: 70 – 105 mmHg		79,7 ± 14,5		81,8 ± 13,6	
<i>ZVD vor Thermodilution (mmHg)</i> Normalwert: 2 – 6 mmHg		11,9 ± 6,8		12,9 ± 7,0	
<i>GEDI (ml/m<sup>2</sup>)</i> Normalwert: 650 – 800 ml/m <sup>2</sup>		764,1 ± 195,9		783,3 ± 194,3	
<i>HI (l/min/m<sup>2</sup>)</i> Normalwert: 2,5 – 4,0 l/min/m <sup>2</sup>		4,1 ± 1,3		4,1 ± 1,2	
<i>SVI (ml/m<sup>2</sup>/Herzschlag)</i> Normalwert: 33 – 47 ml/m <sup>2</sup> /Herzschlag		46,8 ± 16,3		47,4 ± 14,7	
<i>BVI (ml/m<sup>2</sup>)</i> Normalwert: 2600 – 3200 ml/m <sup>2</sup>		2000,6 ± 551,9		2123,2 ± 788,8	
<i>Inotropic-Score</i>		5,0 ± 9,6		4,7 ± 11,5	
<i>Vasopressor Dependency Index (mmHg<sup>-1</sup>)</i>		0,1 ± 0,1		0,1 ± 0,2	
<b>Gesamtkollektiv (n = 71)</b>		absolut	%	absolut	%
Vasopressoren	<i>Keine Vasopressoren</i>	35	49,3	38	53,5
	<i>Noradrenalin</i>	27	38,0	23	32,4
	<i>Terlipressin</i>	6	8,5	6	8,5
	<i>Noradrenalin + Terlipressin</i>	3	4,2	4	5,6
Herzrhythmus	<i>Sinusrhythmus</i>	61	85,9	62	87,3
	<i>Absolute Arrhythmie</i>	10	14,1	9	12,7
Beatmungsmodus	<i>Spontanatmung</i>	37	52,1	43	60,6
	<i>Druckunterstützte Beatmung</i>	20	28,2	18	25,3
	<i>Druckkontrollierte Beatmung</i>	14	19,7	10	14,1
<i>Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung</i>		11	15,5	10	14,1

Tabelle 7: Patientencharakteristika und Ergebnisse der PiCCO®- und LiMON®-Messung

## 4.2 Korrelationen des SV und BV mit biometrischen Parametern

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse zur Abhängigkeit des SV und BV von den biometrischen Größen Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Hämoglobin und Hämatokrit dargestellt (Tabelle 8). Als Maß für die Stärke des monotonen Zusammenhangs diente der Korrelationskoeffizient nach Spearman.

		<b>SV</b> (n = 141)	<b>BV</b> (n = 118)
<b><i>Geschlecht</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,357**	r = 0,273**
	Signifikanz	p < 0,01	p < 0,01
<b><i>Alter</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = - 0,296**	r = - 0,193*
	Signifikanz	p < 0,01	p < 0,05
<b><i>Körpergröße</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,419**	r = 0,407***
	Signifikanz	p < 0,01	p < 0,001
<b><i>Körpergewicht</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,394**	r = 0,355***
	Signifikanz	p < 0,01	p < 0,001
<b><i>Hämoglobin</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = - 0,148	r = 0,001
	Signifikanz	p = 0,080	p = 0,990
<b><i>Hämatokrit</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = - 0,148	r = 0,000
	Signifikanz	p = 0,081	p = 0,999

Tabelle 8: Korrelationen des SV und BV mit biometrischen Parametern

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau

[\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau

[\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

#### **4.2.1 Korrelationen des SV mit biometrischen Parametern**

Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, korrelierte das SV im Studienkollektiv ( $n = 141$ ) signifikant mit den biometrischen Größen Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht. Der stärkste Zusammenhang bestand mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,419$  ( $p < 0,01$ ) für das SV und die Körpergröße, gefolgt vom Körpergewicht mit  $r = 0,394$  ( $p < 0,01$ ) und dem Geschlecht mit  $r = 0,357$  ( $p < 0,01$ ). Innerhalb der untersuchten biometrischen Größen wies das SV mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = - 0,296$  ( $p < 0,01$ ) den geringsten statistischen Zusammenhang mit dem Alter auf. Keine signifikanten Korrelationen zeigten sowohl die Hämoglobin-Konzentration mit  $r = - 0,148$  ( $p = 0,080$ ) als auch der Hämatokrit mit  $r = - 0,148$  ( $p = 0,081$ ).

Zusammenfassend ließ sich ein Anstieg des SV mit zunehmender Körpergröße und zunehmendem Körpergewicht beobachten. Frauen wiesen ein signifikant kleineres SV auf als Männer. Mit steigendem Lebensalter konnte eine Abnahme des SV festgestellt werden. Hämoglobin-Konzentration und Hämatokrit nahmen im Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das SV.

#### **4.2.2 Korrelationen des BV mit biometrischen Parametern**

Zur besseren Vergleichbarkeit vereint Tabelle 8 sowohl die Korrelationen des SV als auch die Korrelationen des BV mit ausgewählten biometrischen Parametern. Im Studienkollektiv ( $n = 118$ ) korrelierte das BV signifikant mit den biometrischen Größen Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht. In Analogie zum SV bestand der stärkste Zusammenhang mit  $r = 0,407$  ( $p < 0,001$ ) für das BV und die Körpergröße, gefolgt vom Körpergewicht mit  $r = 0,355$  ( $p < 0,001$ ) und dem Geschlecht mit  $r = 0,273$  ( $p < 0,01$ ). Den geringsten statistischen Zusammenhang zeigten mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = - 0,193$  ( $p < 0,05$ ) das BV und das Alter der Patienten. Keine signifikanten Korrelationen mit dem BV wiesen die Hämoglobin-Konzentration mit  $r = 0,001$  ( $p = 0,990$ ) und der Hämatokrit mit  $r = 0,000$  ( $p = 0,999$ ) auf.

Zusammenfassend ließ sich ein signifikanter Anstieg des BV mit zunehmender Körpergröße und zunehmendem Körpergewicht beobachten. Frauen wiesen ein signifikant kleineres BV auf als Männer. Mit steigendem Lebensalter zeigte sich eine

Abnahme des BV. Hämoglobin-Konzentration und Hämatokrit nahmen im Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das BV.

### **4.3 Korrelationen des SV und BV mit hämodynamischen Parametern**

In Analogie zum Kapitel 4.2 wurden mögliche Korrelationen des SV und BV mit ausgewählten hämodynamischen Größen untersucht (Tabelle 9). Als Maß für die Stärke des monotonen Zusammenhangs diente der Korrelationskoeffizient nach Spearman. Im Detail wurden statistische Zusammenhänge mit den Größen Herzfrequenz, Herzrhythmus, arterieller Blutdruck sowie ZVD, GEDV, SV und der Kreatinin-Konzentration im Serum überprüft.

#### **4.3.1 Korrelationen des SV mit hämodynamischen Parametern**

Wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist, wiesen im Studienkollektiv ( $n = 141$ ) die Parameter Herzfrequenz, Herzrhythmus, GEDV und die Kreatinin-Konzentration im Serum eine signifikante Korrelation mit dem SV auf. Keine signifikanten Zusammenhänge bestanden zwischen dem SV und den systolischen ( $r = 0,151$ ;  $p = 0,073$ ), diastolischen ( $r = 0,062$ ;  $p = 0,467$ ) und mittleren arteriellen Blutdruckwerten ( $r = 0,132$ ;  $p = 0,120$ ) sowie mit dem ZVD ( $r = 0,077$ ;  $p = 0,363$ ). Der stärkste Zusammenhang wurde für das GEDV mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,645$  ( $p < 0,001$ ) beobachtet, gefolgt von der Herzfrequenz mit  $r = - 0,503$  ( $p < 0,001$ ), dem Herzrhythmus mit  $r = - 0,247$  ( $p < 0,01$ ) und der Kreatinin-Konzentration im Serum mit  $r = 0,181$  ( $p < 0,05$ ).

Zusammenfassend ließen sich mit Anstieg des Vorlastparameters GEDV höhere Messwerte für das SV beobachten. Eine erhöhte Herzfrequenz korrelierte signifikant mit einem verminderten SV. Bei der Betrachtung des Herzrhythmus wiesen Patienten mit einer absoluten Arrhythmie ein geringeres SV auf als Patienten mit einem Sinusrhythmus. Ein erhöhtes SV korrelierte mit einer erhöhten Konzentration an Kreatinin im Serum. Das SV zeigte im Studienkollektiv weder einen statistischen Zusammenhang mit dem ZVD noch mit dem systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck.

		<b>SV (n = 141)</b>	<b>BV (n = 118)</b>
<b><i>Herzfrequenz</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = - 0,503***	r = - 0,167
	Signifikanz	p < 0,001	p = 0,070
<b><i>Herzrhythmus</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = - 0,247**	r = - 0,147
	Signifikanz	p < 0,01	p = 0,112
<b><i>Systolische Blutdruck</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,151	r = 0,104
	Signifikanz	p = 0,073	p = 0,261
<b><i>Diastolische Blutdruck</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,062	r = 0,127
	Signifikanz	p = 0,467	p = 0,170
<b><i>Mittlere arterielle Blutdruck</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,132	r = 0,152
	Signifikanz	p = 0,120	p = 0,101
<b><i>ZVD</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,077	r = 0,323***
	Signifikanz	p = 0,363	p < 0,001
<b><i>GEDV</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,645***	r = 0,607***
	Signifikanz	p < 0,001	p < 0,001
<b><i>SV</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 1,000	r = 0,666***
	Signifikanz		p < 0,001
<b><i>Kreatinin im Serum</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,181*	r = 0,305***
	Signifikanz	p < 0,05	p = 0,001

Tabelle 9: Korrelationen des SV und BV mit hämodynamischen Parametern

[Herzrhythmus] = Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau

[\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau

[\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

### 4.3.2 Korrelationen des BV mit hämodynamischen Parametern

Tabelle 9 stellt die Korrelationskoeffizienten von SV und BV gegenüber. Im Gegensatz zum SV korrelierte das BV mit  $r = 0,323$  ( $p < 0,001$ ) mit dem ZVD. Im direkten Vergleich mit dem SV wies das BV jedoch keine Korrelationen mit der Herzfrequenz ( $r = -0,167$ ;  $p = 0,070$ ) und dem Herzrhythmus ( $r = -0,147$ ;  $p = 0,112$ ) auf. Ähnlich wie für das SV bestanden beim BV keine signifikanten Zusammenhänge mit den systolischen ( $r = 0,104$ ;  $p = 0,261$ ), diastolischen ( $r = 0,127$ ;  $p = 0,170$ ) und mittleren arteriellen Blutdruckwerten ( $r = 0,152$ ;  $p = 0,101$ ). Signifikante Korrelationen zeigte das BV dagegen ebenfalls mit dem GEDV ( $r = 0,607$ ;  $p < 0,001$ ) und mit der Kreatinin-Konzentration im Serum ( $r = 0,305$ ;  $p = 0,001$ ). Den stärksten Zusammenhang wiesen das BV und SV mit  $r = 0,666$  ( $p < 0,001$ ) auf.

Zusammenfassend betrachtet korrelierte ein großes BV mit einem großen SV, einem großen GEDV und einem hohen ZVD. Analog zum SV wiesen Patienten mit einem großen BV erhöhte Konzentrationen an Kreatinin im Serum auf. Weder die Herzfrequenz noch systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruckwerte waren im Studienkollektiv signifikant mit dem BV assoziiert. Statistisch unbeeinflusst blieb das BV vom Herzrhythmus der Patienten.

#### **4.4 Graphische Verlauf von ZVD, GEDV, BV und ihr Bezug zur Frank-Starling-Kurve**

Der im Kapitel 1.1.1 erläuterte Frank-Starling-Mechanismus beschreibt die Fähigkeit des linken Ventrikels, auf eine Erhöhung der kardialen Vorlast mit einer Steigerung des SV zu reagieren. Eine Erhöhung der Vorlast führt durch eine optimierte Überlappung von kontraktilen Myofilamenten zu einer Steigerung von Kontraktionskraft und SV. Die Zunahme des SV erfolgt innerhalb physiologischer Grenzen, die graphisch durch die sogenannte linksventrikuläre Funktionskurve (Frank-Starling-Kurve) beschrieben werden (Abbildung 1). Auch die Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast unterliegen den Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus. Die Wertigkeit der Vorlastparameter ZVD, GEDV und BV lässt sich somit graphisch überprüfen. Dafür wurde das SV in einem kartesischen Koordinatensystem gegen die Surrogat-Parameter ZVD, GEDV und BV aufgetragen (Abbildung 22, 23, 24). Anschließend konnte in den resultierenden Streudiagrammen ein möglicher Bezug zur Frank-Starling-Kurve (rote Kurve) überprüft werden.

##### **4.4.1 Zusammenhang zwischen ZVD und SV im Streudiagramm**

Alle gültigen Messungen ( $n = 141$ ) des ZVD und SV wurden in ein kartesisches Koordinatensystem übertragen (Abbildung 22). Auf der Abszissenachse (x-Achse) ist der ZVD in mmHg aufgetragen, auf der Ordinatenachse (y-Achse) das zugehörige SV in ml. Die unorganisierte Punktwolke im Streudiagramm macht deutlich, dass im Studienkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen ZVD und SV bestand. Der Korrelationskoeffizient für ZVD und SV (Kapitel 4.3.1) lag bei  $r = 0,077$  ( $p = 0,363$ ). Zudem ist kein Bezug der Wertepaare ZVD und SV zur physiologischen Frank-Starling-Kurve (rote Kurve) erkennbar.

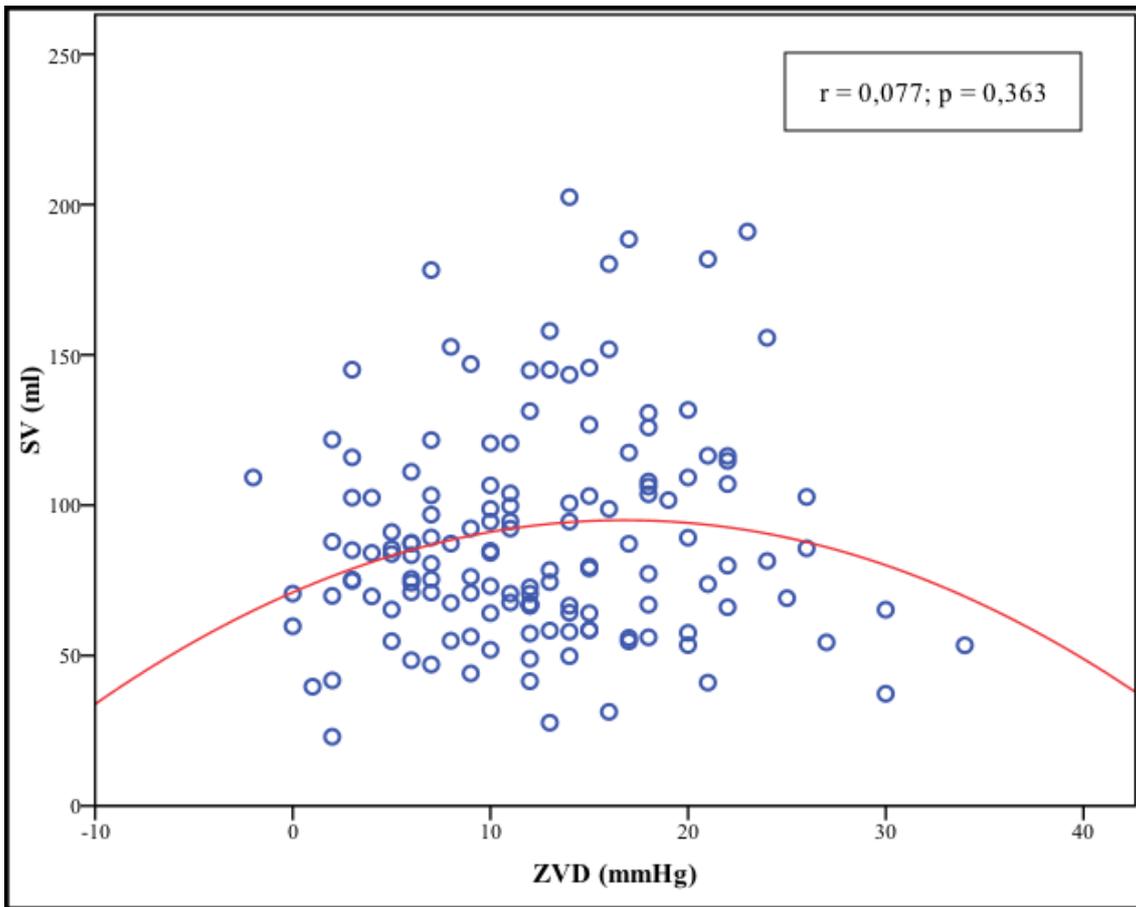


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen ZVD und SV im Streudiagramm

#### 4.4.2 Zusammenhang zwischen GEDV und SV im Streudiagramm

Analog zum Kapitel 4.4.1 wurden die gültigen Messungen ( $n = 141$ ) des GEDV und SV in ein kartesisches Koordinatensystem übertragen (Abbildung 23). Auf der Abszissenachse (x-Achse) ist das GEDV aufgetragen, auf der Ordinatenachse (y-Achse) das zugehörige SV in der gemeinsamen Einheit ml. Im Gegensatz zur Punktwolke in Abbildung 22 ist eine organisierte Verteilung der Wertepaare GEDV und SV zu erkennen. Sie folgen streng dem graphischen Verlauf der Frank-Starling-Kurve (rote Kurve). Der Korrelationskoeffizient für GEDV und SV (Kapitel 4.3.1) lag bei  $r = 0,645$  ( $p < 0,001$ ).

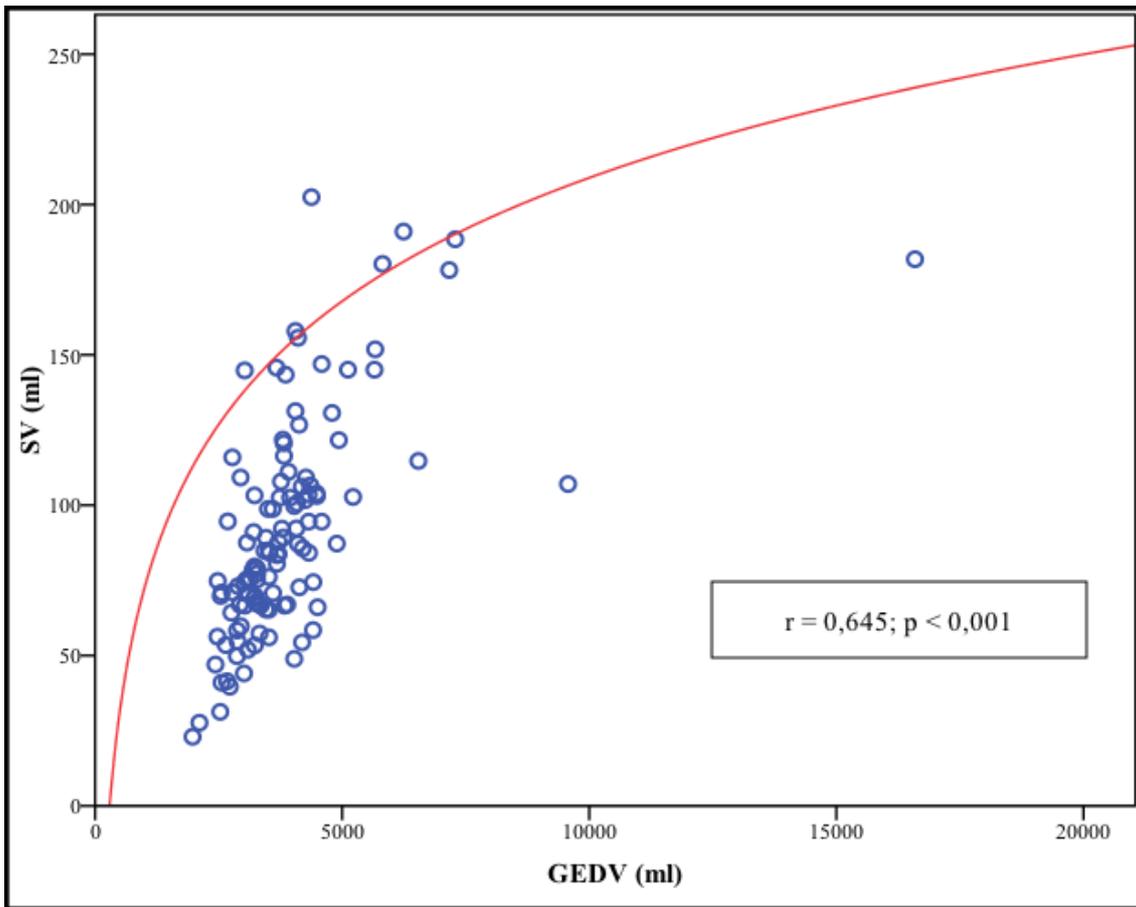


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen GEDV und SV im Streudiagramm

#### 4.4.3 Zusammenhang zwischen BV und SV im Streudiagramm

Analog zu den Kapiteln 4.4.1 und 4.4.2 wurden die gültigen Messungen ( $n = 118$ ) des BV und SV in ein kartesisches Koordinatensystem übertragen (Abbildung 24). Auf der Abszissenachse (x-Achse) ist das BV aufgetragen, auf der Ordinatenachse (y-Achse) das zugehörige SV in der gemeinsamen Einheit ml. Analog zum GEDV in Abbildung 23 weisen die Wertepaare BV und SV neben einer organisierten Verteilung auch einen strengen Bezug zur Frank-Starling-Kurve (rote Kurve) auf. Der Korrelationskoeffizient für BV und SV (Kapitel 4.3.1) lag bei  $r = 0,666$  ( $p < 0,001$ ).

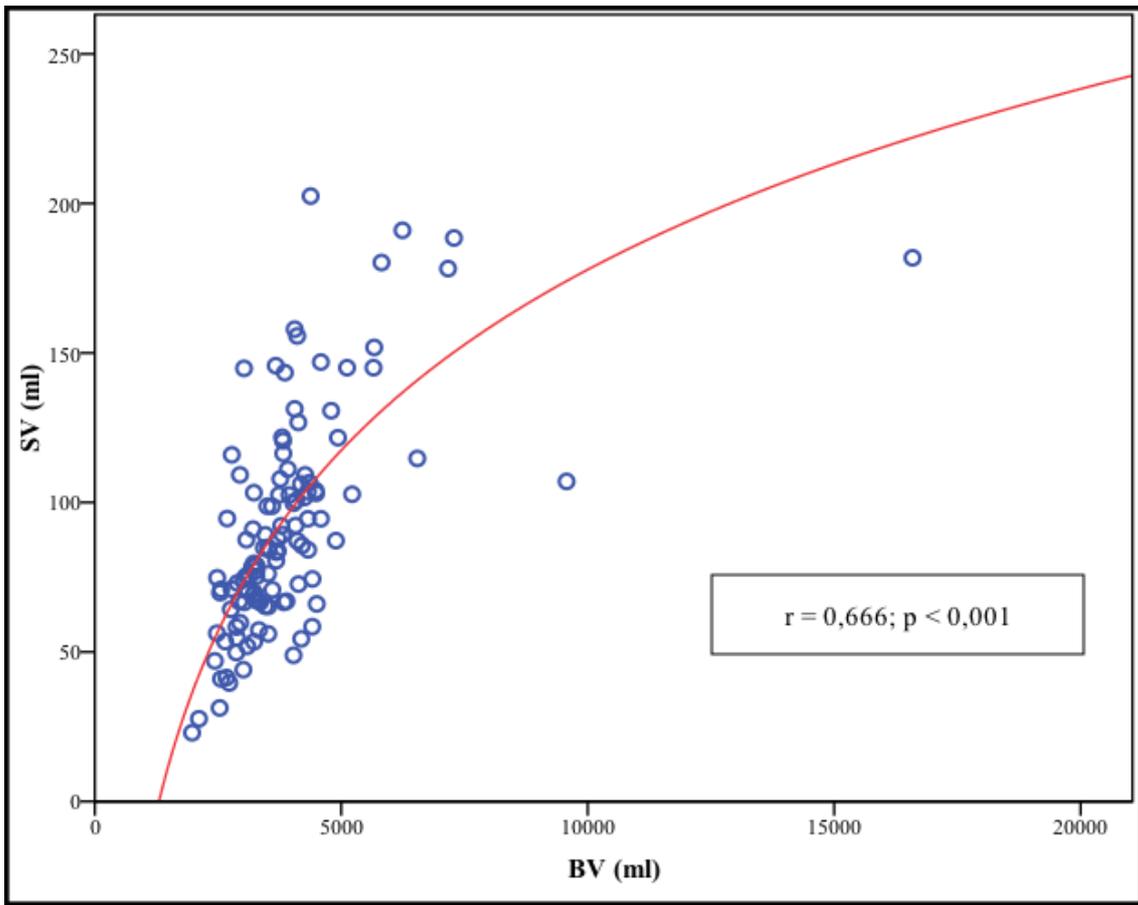


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen BV und SV im Streudiagramm

## 4.5 Quantitative Assoziationen des SV und BV mit biometrischen Größen

Im Kapitel 4.2 konnten univariate Korrelationen des SV und BV mit einzelnen biometrischen Größen nachgewiesen werden. Signifikante Zusammenhänge bestanden dabei sowohl mit dem Geschlecht und dem Alter als auch mit der Körpergröße und dem Körpergewicht der Patienten. Zur näheren Charakterisierung dieser statistischen Zusammenhänge wurde im folgenden Kapitel eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse sind unabhängig ihrer Signifikanz in Tabelle 10 dargestellt. Die multivariaten Regressionsanalysen der Kapitel 4.5.1 und 4.5.2 wurden dabei in mehreren Schritten erstellt und schlossen sukzessive alle biometrischen Größen von der statistischen Auswertung aus, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BV beziehungsweise mit dem SV aufwiesen.

### 4.5.1 Multivariate Regressionsanalyse des SV

Im folgenden Kapitel wurde in mehreren Schritten eine multivariate Regressionsanalyse des SV durchgeführt. Dabei wurden alle biometrischen Größen sukzessive von der statistischen Analyse ausgeschlossen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem SV aufwiesen. Das Körpergewicht ( $T = 4,338$ ;  $p = 0,000$ ) nahm den größten Einfluss auf das SV, gefolgt vom Alter ( $T = - 3,199$ ;  $p = 0,002$ ) und der Körpergröße ( $T = 2,805$ ;  $p = 0,006$ ). Wie Tabelle 10 übersichtlich darstellt, nahmen dagegen das Geschlecht ( $T = 0,843$ ;  $p = 0,401$ ), die Hämoglobin-Konzentration ( $T = 0,377$ ;  $p = 0,707$ ) und der Hämatokrit ( $T = - 0,426$ ;  $p = 0,671$ ) keinen signifikanten Einfluss auf das SV der Studienpatienten.

Zusammenfassend kann in diesem statistischen Modell bei einer Zunahme des Körpergewichts um ein Kilogramm mit einem Anstieg des SV um 0,656 ml (95%-KI: 0,357 – 0,956) gerechnet werden. Pro Lebensjahr nimmt das SV dagegen um 0,658 ml (95%-KI: - 1,065 – (- 0,251)) ab und steigt pro Zentimeter Körpergröße um 0,884 ml (95%-KI: 0,261 – 1,508) an.

Multivariate Regressionsanalyse		Biometrische Größen					
		Geschlecht	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)
SV in ml (n = 141)	B	5,241	-0,659**	0,715*	0,653***	11,670	-4,456
	T	0,843	-3,174**	1,944*	4,284***	0,377	-0,426
	p	0,401	0,002	0,054	0,000	0,707	0,671
	95%-KI	-7,053 – 17,534	-1,069 – (-0,248)	-0,013 – 1,442	0,351 – 0,954	-49,533 – 72,872	-25,154 – 16,241
BV in ml (n = 118)	B	268,471	-15,572	0,925	31,577***	245,895	-67,767
	T	0,786	-1,328	0,046	3,631***	0,152	-0,124
	p	0,434	0,187	0,963	0,000	0,880	0,901
	95%-KI	-408,787 – 945,728	-38,800 – 7,657	-39,049 – 40,900	14,343 – 48,810	-2960,882 – 3452,672	-1149,081 – 1013,547

Tabelle 10: Multivariate Regressionsanalyse des SV und BV mit biometrischen Größen

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau

[\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau

[\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

#### 4.5.2 Multivariate Regressionsanalyse des BV

Analog zum Kapitel 4.5.1 wurde in mehreren Schritten eine multivariate Regressionsanalyse des BV durchgeführt. Dabei wurden alle biometrischen Größen sukzessive von der statistischen Analyse ausgeschlossen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BV aufwiesen. Innerhalb der untersuchten biometrischen Größen nahm letztlich nur das Körpergewicht ( $T = 4,927$ ;  $p = 0,000$ ) einen signifikanten Einfluss auf das BV der Studienpatienten. Weder das Geschlecht ( $T = 0,786$ ;  $p = 0,434$ ) noch das Alter ( $T = - 1,328$ ;  $p = 0,187$ ), die Körpergröße ( $T = 0,046$ ;  $p = 0,963$ ), die Hämoglobin-Konzentration ( $T = 0,152$ ;  $p = 0,880$ ) und der Hämatokrit ( $T = - 0,124$ ;  $p = 0,901$ ) führten zu signifikanten Unterschieden im BV, wie Tabelle 10 übersichtlich darstellt.

Zusammenfassend kann in diesem statistischen Modell pro Kilogramm Körpergewichtszunahme mit einem Anstieg des BV um 34,206 ml (95%-KI: 20,456 – 47,957) gerechnet werden.

#### 4.5.3 Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der multivariaten Regressionsanalyse

		$R^2$
<b>SV<sub>(B)predicted</sub> (ml)</b>	$= - 71,385 + 0,656 \times \text{Körpergewicht (kg)} - 0,658 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,884 \times \text{Körpergröße (cm)}$	0,363
<b>BV<sub>(B)predicted</sub> (ml)</b>	$= 1331,083 + 34,206 \times \text{Körpergewicht (kg)}$	0,166

Tabelle 11: Schätzung von SV und BV mit Hilfe biometrischer Größen

Ausgehend von den multivariaten Regressionsanalysen der Kapitel 4.5.1 und 4.5.2 kann eine auf die Biometrie abgestimmte Schätzung des Schlagvolumens ( $SV_{(B)predicted}$ ) und zirkulierenden Blutvolumens ( $BV_{(B)predicted}$ ) erfolgen. Zusammen mit dem korrigierten Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) des statistischen Modells sind die Formeln für das  $SV_{(B)predicted}$  und  $BV_{(B)predicted}$  in Tabelle 11 aufgeführt.

		<b>BV (n = 118)</b>
<b><i>Körperoberfläche</i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,403***
	Signifikanz	p = 0,000
<b><i>BV<sub>(B)predicted</sub></i></b>	Korrelationskoeffizient	r = 0,615***
	Signifikanz	p = 0,000

Tabelle 12: **Korrelation von Körperoberfläche und  $BV_{(B)predicted}$  mit dem BV**

Mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman wurde im Anschluss für die Körperoberfläche und das  $BV_{(B)predicted}$  der statistische Zusammenhang mit dem BV berechnet (Tabelle 12).

#### **4.6 Quantitative Assoziationen des SV, BV, GEDV mit hämodynamischen Größen**

Das Kapitel 4.3 konnte univariate Korrelationen des SV und BV mit einzelnen Parametern der Hämodynamik aufzeigen. Statistisch signifikante Zusammenhänge bestanden dabei zwischen dem SV und der Herzfrequenz, dem Herzrhythmus (Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie), dem GEDV und der Kreatinin-Konzentration. Das BV wies neben der signifikanten Korrelation mit dem GEDV und der Kreatinin-Konzentration auch einen statistischen Zusammenhang mit dem ZVD auf. Darüber hinaus bestand eine hoch signifikante Korrelation zwischen SV und BV.

Zur näheren Quantifizierung dieser statistischen Zusammenhänge wurde in Analogie zum Kapitel 4.5 eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind unabhängig ihrer Signifikanz in Tabelle 13 dargestellt. Die multivariaten Regressionsanalysen der Kapitel 4.6.1 und 4.6.2 wurden in mehreren Schritten erstellt und schlossen sukzessive alle hämodynamischen Größen von der statistischen Auswertung aus, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BV beziehungsweise dem SV aufwiesen.

Multivariate Regressionsanalyse		Hämodynamische Größen									
		<i>HF</i> (1/min)	<i>HR</i> (absolute Arrhythmie)	<i>RR<sub>systolisch</sub></i> (mmHg)	<i>RR<sub>diastolisch</sub></i> (mmHg)	<i>MAD</i> (mmHg)	<i>ZVD</i> (mmHg)	<i>GEDV</i> (ml)	<i>BV</i> (ml)	<i>Kreatinin im Serum</i> (mg/dl)	
SV in ml (n = 141)	B	- 0,382**	- 18,140**	0,445	0,507	- 1,069	- 0,366	0,041***	0,006***	0,264	
	T	- 2,634**	- 2,548**	0,719	0,377	- 0,560	- 1,085	5,879***	3,609***	0,165	
	p	0,010	0,012	0,473	0,707	0,577	0,280	0,000	0,000	0,869	
	95%-KI	- 0,669 – (- 0,094)	- 32,252 – (- 4,027)	- 0,781 – 1,671	- 2,195 – 3,172	- 4,855 – 2,717	- 1,036 – 0,303	0,027 – 0,054	0,003 – 0,010	- 2,904 – 3,433	
	B	7,058	- 1004,646**	- 4,116	- 66,039	61,454	35,557*	1,995***		85,447	
BV in ml (n = 118)	T	0,875	- 2,594**	- 0,119	- 0,878	0,574	1,907*	5,914***		0,958	
	p	0,384	0,011	0,906	0,382	0,567	0,059	0,000		0,340	
	95%-KI	- 8,938 – 23,055	- 1772,312 – (- 236,980)	- 72,746 – 64,514	- 215,073 – 82,994	- 150,607 – 273,515	- 1,405 – 72,518	1,327 – 2,664		- 91,321 – 262,214	

Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalyse des SV und BV mit hämodynamischen Größen

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau  
 [\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau  
 [\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

#### 4.6.1 Multivariate Regressionsanalyse des SV

Im folgenden Kapitel wurde in mehreren Schritten eine multivariate Regressionsanalyse des SV durchgeführt. Dabei wurden alle hämodynamischen Größen sukzessive von der statistischen Analyse ausgeschlossen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BV aufwiesen. Wie in Abbildung 25 dargestellt, nahm das GEDV ( $T = 5,850$ ;  $p = 0,000$ ) den größten Einfluss auf das SV, gefolgt vom BV ( $T = 3,836$ ;  $p = 0,000$ ), der Herzfrequenz ( $T = -3,566$ ;  $p = 0,001$ ) und dem Herzrhythmus (Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie) zum Zeitpunkt der Messung ( $T = -2,372$ ;  $p = 0,019$ ). Keinen signifikanten Einfluss auf das SV nahmen dagegen der systolische ( $T = 0,719$ ;  $p = 0,473$ ), der diastolische ( $T = 0,377$ ;  $p = 0,707$ ) und der mittlere arterielle Blutdruck ( $T = -0,560$ ;  $p = 0,577$ ) sowie der ZVD ( $T = -1,085$ ;  $p = 0,280$ ) und die Kreatinin-Konzentration ( $T = 0,165$ ;  $p = 0,869$ ), wie Tabelle 13 aufzeigt.

Zusammenfassend kann im vorliegenden statistischen Modell bei einer Zunahme des GEDV um einen Milliliter mit einer Erhöhung des SV um 0,038 ml (95%-KI: 0,025 – 0,051) gerechnet werden. In analoger Weise kommt es pro Milliliter BV zu einer Zunahme des SV um 0,006 ml (95%-KI: 0,003 – 0,009). Eine Zunahme der Herzfrequenz führt dagegen mit jedem Herzschlag pro Minute zu einer Abnahme des SV um 0,460 ml (95%-KI: - 0,716 – (- 0,204)). Auch eine absolute Arrhythmie zum Zeitpunkt der Messung führt zu einer Verringerung des SV um 14,900 ml (95%-KI: - 27,348 – (- 2,451)).

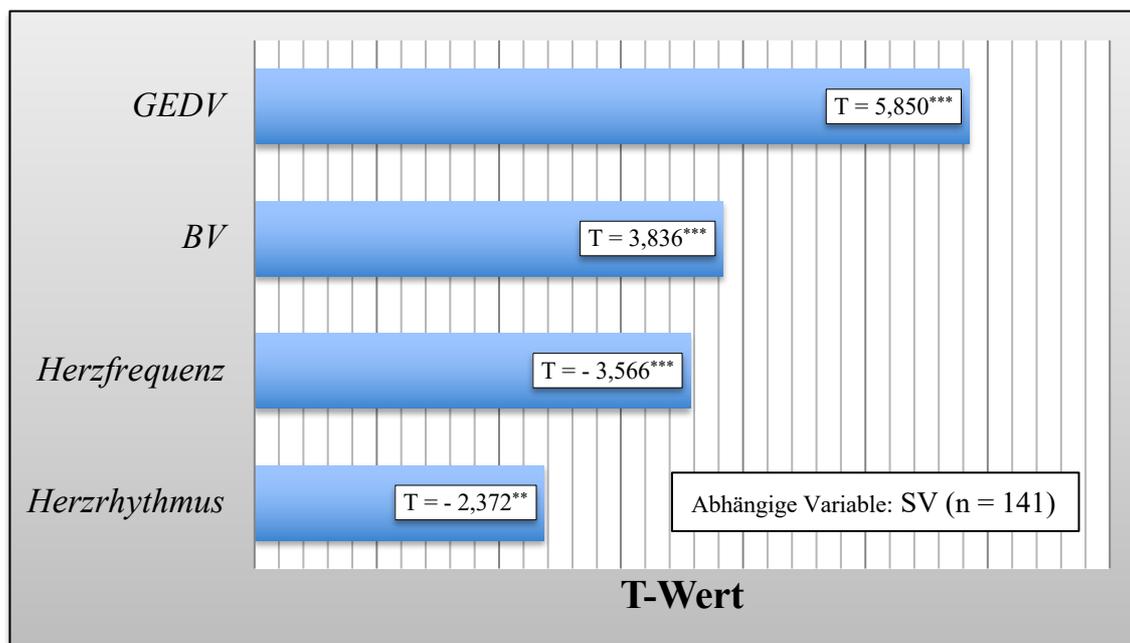


Abbildung 25: **Multivariate Regressionsanalyse des SV mit hämodynamischen Größen**

[Herzrhythmus] = Absolute Arrhythmie zum Zeitpunkt der Messung

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau

[\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau

[\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

#### 4.6.2 Multivariate Regressionsanalyse des BV

Analog zum Kapitel 4.6.1 wurde in mehreren Schritten eine multivariate Regressionsanalyse des BV durchgeführt. Dabei wurden alle hämodynamischen Größen sukzessive von der statistischen Analyse ausgeschlossen, die keinen signifikanten Zusammenhang mit dem BV aufwiesen. Im Gegensatz zur einmalig durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse im Kapitel 4.6 (Tabelle 13) nahmen bei der schrittweisen Auswertung sowohl der diastolische (T = - 2,078; p = 0,040) als auch der mittlere arterielle Blutdruck (T = 1,940; p = 0,055) einen signifikanten Einfluss auf das BV. Den größten Einfluss auf das BV der Studienpatienten wies das GEDV (T = 6,609; p = 0,000) auf, wie Abbildung 26 veranschaulicht. Darüber hinaus wurde das BV vom Herzrhythmus (Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie) zum Zeitpunkt der Messung (T = - 2,432; p = 0,017) und dem ZVD (T = 2,185; p = 0,031) beeinflusst. Wie Tabelle 13 übersichtlich darstellt, nahmen dagegen weder die Herzfrequenz (T = 0,875; p = 0,384) noch der systolische Blutdruck (T = - 0,119; p = 0,906) und die Kreatinin-Konzentration im Serum (T = 0,958; p = 0,340) einen signifikanten Einfluss auf das BV.

Zusammenfassend kann im vorliegenden statistischen Modell bei einer Zunahme des GEDV um einen Milliliter mit einer Erhöhung des BV um 1,906 ml (95%-KI: 1,334 – 2,477) gerechnet werden. Das Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie zum Messzeitpunkt führt zur Abnahme des BV um 884,270 ml (95%-KI: - 1604,737 – (- 163,803)). Jeder Anstieg des ZVD um einen Millimeter Quecksilbersäule hat eine Zunahme des BV um 39,483 ml (95%-KI: 3,672 – 75,294) zur Folge. Erhöhungen des diastolischen Blutdrucks führen mit jedem Millimeter Quecksilbersäule zu einer Abnahme des BV um 51,844 ml (95%-KI: - 101,287 – (- 2,401)). Erhöhungen des mittleren arteriellen Blutdrucks führen dagegen mit jedem Millimeter Quecksilbersäule zu einer Zunahme des BV um 43,805 ml (95%-KI: - 0,926 – 88,536).

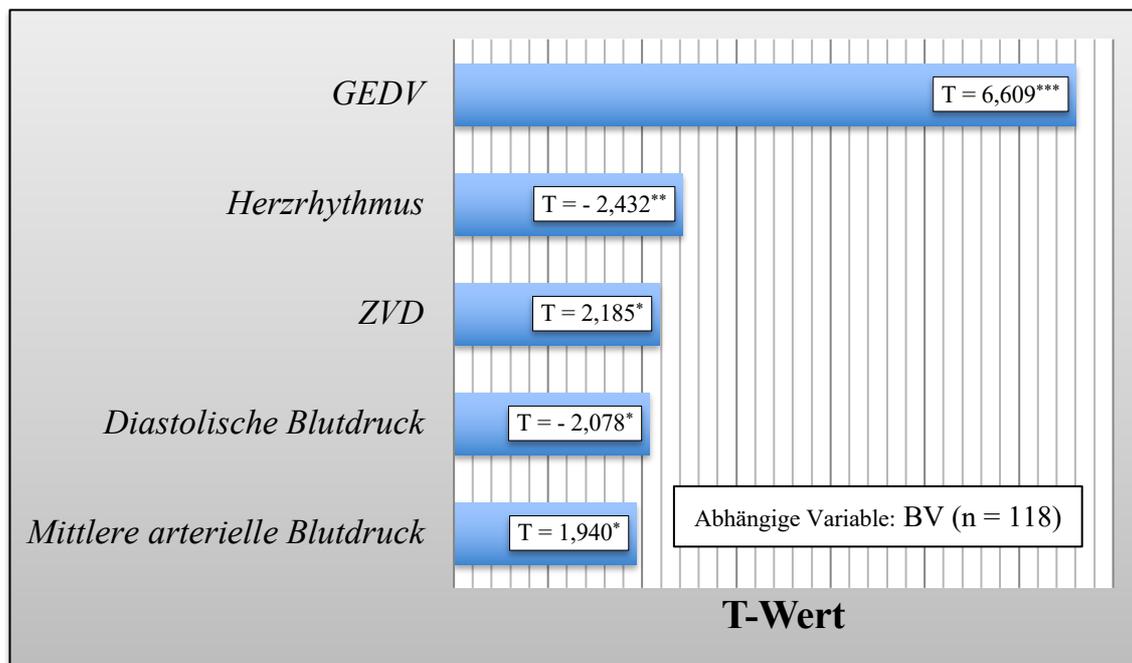


Abbildung 26: Multivariate Regressionsanalyse des BV mit hämodynamischen Größen

[Herzrhythmus] = Absolute Arrhythmie zum Zeitpunkt der Messung

[\*\*\*] = Signifikant auf dem 0,001-Niveau

[\*\*] = Signifikant auf dem 0,01-Niveau

[\*] = Signifikant auf dem 0,05-Niveau

### 4.6.3 Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der multivariaten Regressionsanalyse

		$R^2$
<b><math>SV_{(H)predicted}</math> (ml)</b>	$= 57,318 + 0,038 \times GEDV \text{ (ml)} + 0,006 \times BV \text{ (ml)} - 0,460 \times HF \text{ (1/min)} - 14,900 \times HR$	0,608
<b><math>BV_{(H)predicted}</math> (ml)</b>	$= 364,531 + 1,906 \times GEDV \text{ (ml)} - 884,270 \times HR + 39,483 \times ZVD \text{ (mmHg)} - 51,844 \times RR_{diastolisch} \text{ (mmHg)} + 43,805 \times MAD \text{ (mmHg)}$	0,356
<b><math>GEDV_{(H)predicted}</math> (ml)</b>	$= 1426,544 + 0,123 \times BV \text{ (ml)} + (-9,624) \times HF \text{ (1/min)} + 13,792 \times MAD \text{ (mmHg)} + 246,744 \times HR + (-7,017) \times RR_{systolisch} \text{ (mmHg)} + 8,078 \times ZVD \text{ (mmHg)}$	0,450

Tabelle 14: Schätzung von SV, BV und GEDV mit Hilfe hämodynamischer Größen

Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Messung:

Sinusrhythmus [HR = 0]

Absolute Arrhythmie [HR = 1]

Analog zum Kapitel 4.5.3 und ausgehend von den multivariaten Regressionsanalysen der Kapitel 4.6.1 und 4.6.2 kann eine auf die Hämodynamik abgestimmte Schätzung des kardialen Schlagvolumens ( $SV_{(H)predicted}$ ), des zirkulierenden Blutvolumens ( $BV_{(H)predicted}$ ) und des globalen enddiastolischen Volumens ( $GEDV_{(H)predicted}$ ) erfolgen. Zusammen mit dem korrigierten Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) des statistischen Modells sind die Formeln für das  $SV_{(H)predicted}$ ,  $BV_{(H)predicted}$  und  $GEDV_{(H)predicted}$  in Tabelle 14 dargestellt.

Die Abbildungen 27, 28 und 29 stellen in einem Streudiagramm das SV, BV und GEDV den „hämodynamisch“ geschätzten Parametern  $SV_{(H)predicted}$ ,  $BV_{(H)predicted}$  und  $GEDV_{(H)predicted}$  gegenüber. Im statistischen Modell ist dabei der errechnete Parameter  $SV_{(H)predicted}$  ( $R^2 = 0,608$ ) am besten geeignet den zugehörigen Parameter SV zu schätzen (Abbildung 27). Die Parameter  $BV_{(H)predicted}$  ( $R^2 = 0,356$ ) und  $GEDV_{(H)predicted}$  ( $R^2 = 0,450$ ) sind weniger geeignet zur Abschätzung des zugehörigen BV beziehungsweise GEDV (Abbildung 28, 29).

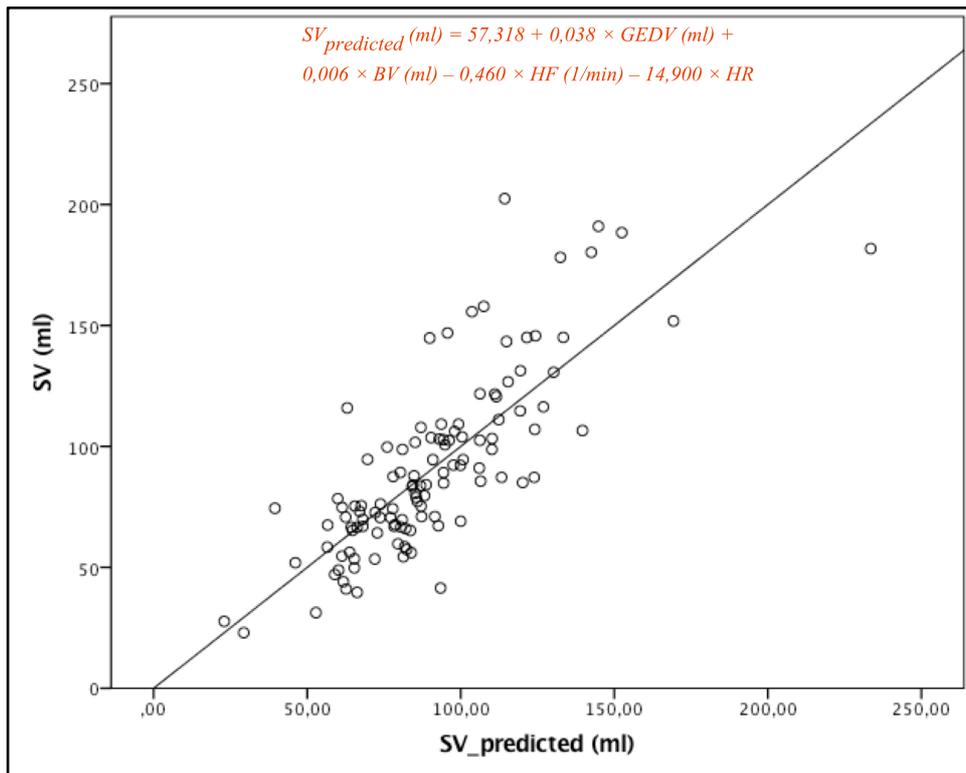


Abbildung 27:  $SV_{(H)predicted}$  zur Schätzung des SV

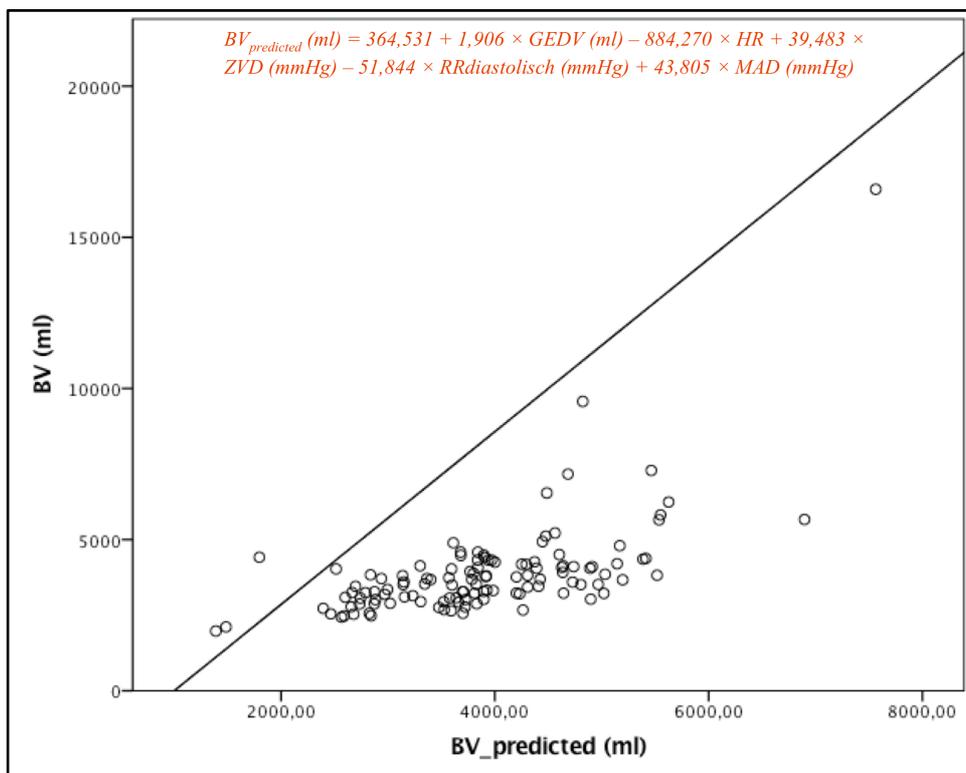


Abbildung 28:  $BV_{(H)predicted}$  zur Schätzung des BV

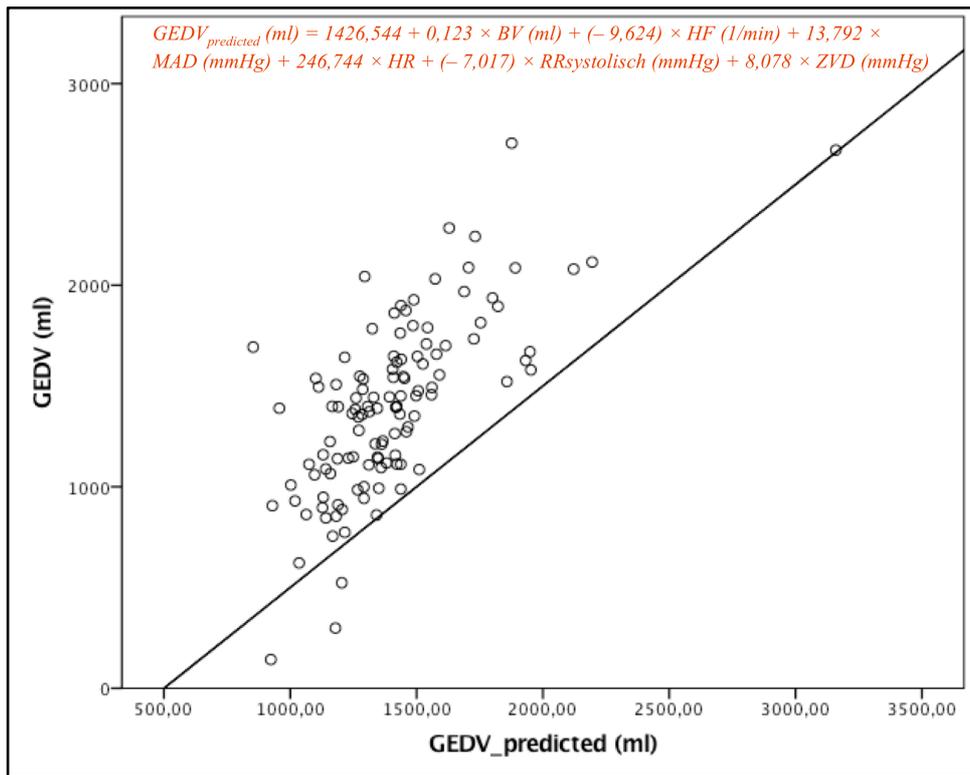


Abbildung 29:  $GEDV_{(H)predicted}$  zur Schätzung des GEDV

#### 4.7 ZVD, GEDV, BV und ihre Vorhersagekraft als Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast

Im folgenden Kapitel erfolgte eine ROC-Analyse der Surrogat-Parameter ZVD, GEDV und BV. Die „hämodynamisch“ geschätzten Parameter  $SV_{(H)predicted}$ ,  $BV_{(H)predicted}$  und  $GEDV_{(H)predicted}$  aus dem Kapitel 4.6.3 wurden ebenfalls in die statistische Analyse eingeschlossen. Abschließend wurde die Vorhersagekraft der genannten Größen für klinisch relevante Grenzwerte der Hämodynamik überprüft (Abbildung 30, 31). Mit Hilfe der Fläche unter der ROC-Kurve ließ sich die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Parameter objektivieren. Die Tabellen 13 und 14 stellen im Detail die Ergebnisse der ROC-Analyse gegenüber.

##### 4.7.1 ROC-Analyse von ZVD, GEDV, BV zur Vorhersage eines $SV \geq 60$ ml

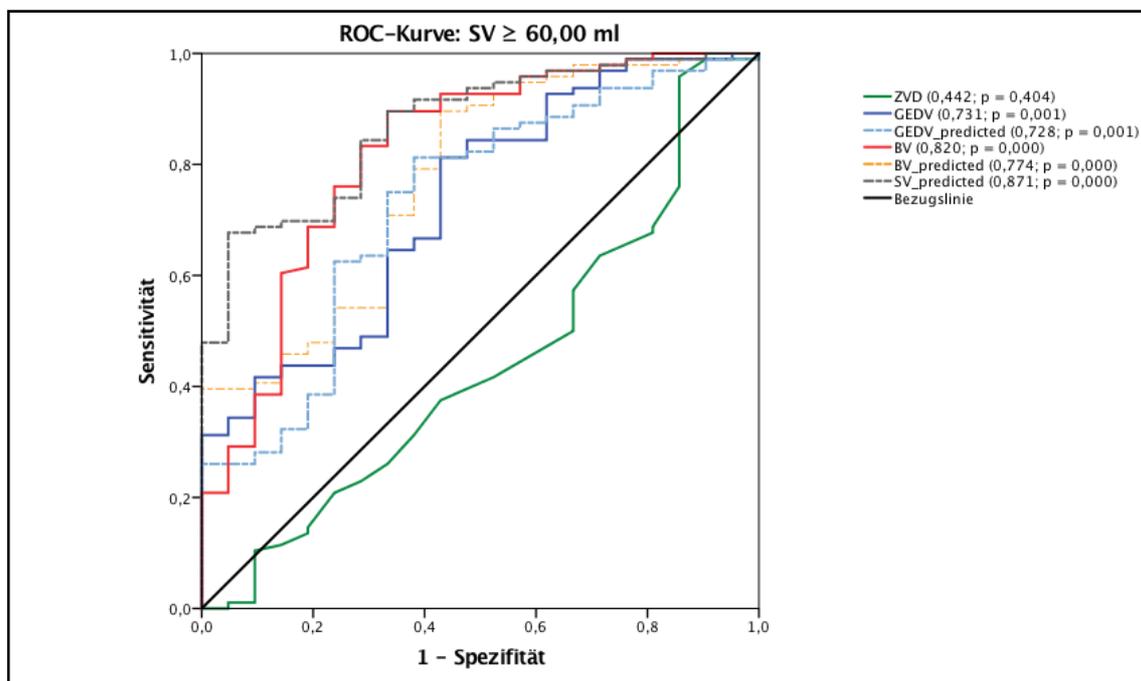


Abbildung 30: ROC-Kurve zur Vorhersage eines  $SV \geq 60,00$  ml

Das SV wurde als Zustandsvariable der ROC-Analyse definiert. Es orientierte sich am klinischen Grenzwert von 60,00 ml. Im Anschluss wurde überprüft, wie aussagekräftig die Testvariablen ZVD, GEDV,  $GEDV_{(H)predicted}$ , BV,  $BV_{(H)predicted}$  und  $SV_{(H)predicted}$  ein SV von größer oder gleich 60,00 ml vorhersagen. Die ROC-Kurve in Abbildung 30 stellt die Ergebnisse graphisch gegenüber und veranschaulicht die diagnostische Güte der einzelnen Parameter. Die Wertepaare Sensitivität und 1 – Spezifität wurden hierfür in ein Diagramm übertragen. Neben dem  $SV_{(H)predicted}$  war das BV im Studienkollektiv

am besten geeignet ein SV von größer oder gleich 60,00 ml vorherzusagen, gefolgt von den Parametern  $BV_{(H)\text{predicted}}$ , GEDV und  $GEDV_{(H)\text{predicted}}$ . Der ZVD mit seinem Verlauf nahe der Bezugslinie diskriminierte die Patienten bezüglich des SV nicht besser als der Zufall. Mit einer Signifikanz von  $p = 0,404$  war das Ergebnis zudem nicht signifikant auf dem 0,05-Niveau.

<b>SV <math>\geq</math> 60,00 ml</b>					
	ROC-Fläche	Signifikanz	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
<b>ZVD (mmHg)</b>	0,442	$p = 0,404$	2,50	95,8%	14,3%
<b>GEDV (ml)</b>	0,731	$p = 0,001$	1112,04	81,3%	57,1%
<b>GEDV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,728	$p = 0,001$	1222,75	81,3%	61,9%
<b>BV (ml)</b>	0,820	$p = 0,000$	3017,00	89,6%	66,7%
<b>BV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,774	$p = 0,000$	2910,35	89,6%	57,1%
<b>SV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,871	$p = 0,000$	84,04	67,7%	95,2%

Tabelle 15: ROC-Fläche und Schwellenwerte zur Vorhersage eines SV  $\geq$  60,00 ml

Zusammenfassend stellt Tabelle 15, neben den ROC-Flächen der untersuchten Parameter, auch die Signifikanz und klinischen Schwellenwerte mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität gegenüber. Die größte Fläche unter der ROC-Kurve wies das  $SV_{(H)\text{predicted}}$  mit 0,871 ( $p = 0,000$ ) auf, gefolgt von den Parametern BV mit 0,820 ( $p = 0,000$ ),  $BV_{(H)\text{predicted}}$  mit 0,774 ( $p = 0,000$ ), GEDV mit 0,731 ( $p = 0,001$ ),  $GEDV_{(H)\text{predicted}}$  mit 0,728 ( $p = 0,001$ ) und dem ZVD mit 0,442 ( $p = 0,404$ ).

#### 4.7.2 ROC-Analyse von ZVD, GEDV, BV zur Vorhersage eines $\text{HZV} \geq 4 \text{ l/min}$

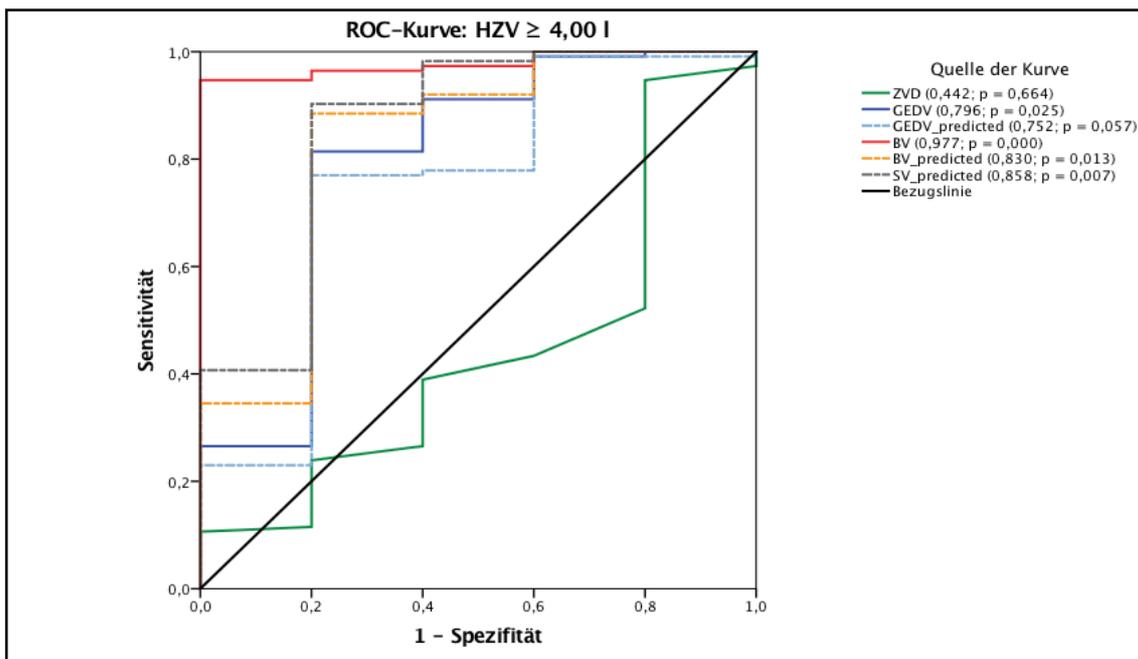


Abbildung 31: ROC-Kurve zur Vorhersage eines  $\text{HZV} \geq 4,00 \text{ l/min}$

Das HZV wurde als Zustandsvariable der ROC-Analyse definiert. Es orientierte sich am klinischen Grenzwert von  $4,00 \text{ l/min}$ . Analog zum Kapitel 4.7.1 wurde im Anschluss überprüft, wie aussagekräftig die Testvariablen ZVD, GEDV,  $\text{GEDV}_{(\text{H})\text{predicted}}$ , BV,  $\text{BV}_{(\text{H})\text{predicted}}$  und  $\text{SV}_{(\text{H})\text{predicted}}$  ein HZV von größer oder gleich  $4,00 \text{ l/min}$  vorhersagen. Die ROC-Kurve in Abbildung 31 stellt die Ergebnisse graphisch gegenüber und veranschaulicht die diagnostische Güte der einzelnen Parameter. Die Wertepaare Sensitivität und  $1 - \text{Spezifität}$  wurden hierfür in ein Diagramm übertragen. Das BV war dabei mit Abstand am besten geeignet ein HZV von größer oder gleich  $4,00 \text{ l/min}$  vorherzusagen. Zudem war das Ergebnis als einziges im Rahmen der durchgeführten ROC-Analyse signifikant auf dem  $0,001$ -Niveau. Zur Vorhersage eines HZV von größer oder gleich  $4,00 \text{ l/min}$  waren darüber hinaus in absteigender Reihenfolge die Parameter  $\text{SV}_{(\text{H})\text{predicted}}$ ,  $\text{BV}_{(\text{H})\text{predicted}}$ , GEDV und  $\text{GEDV}_{(\text{H})\text{predicted}}$  geeignet. Der ZVD erwies sich als ungeeignet, die Studienpatienten bezüglich eines HZV von mindestens  $4,00 \text{ l/min}$  zu diskriminieren. Mit einer Signifikanz von  $p = 0,664$  war das Ergebnis zudem nicht signifikant auf dem  $0,05$ -Niveau.

<b>HZV <math>\geq</math> 4,00 l</b>					
	ROC-Fläche	Signifikanz	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
<b>ZVD (mmHg)</b>	0,442	p = 0,664	2,50	94,7%	20,0%
<b>GEDV (ml)</b>	0,796	p = 0,025	1086,57	81,4%	80,0%
<b>GEDV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,752	p = 0,057	1215,64	77,0%	80,0%
<b>BV (ml)</b>	0,977	p = 0,000	2676,50	94,7%	100,0%
<b>BV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,830	p = 0,013	2830,99	88,5%	80,0%
<b>SV<sub>(H)predicted</sub> (ml)</b>	0,858	p = 0,007	62,86	90,3%	80,0%

Tabelle 16: ROC-Fläche und Schwellenwerte zur Vorhersage eines HZV  $\geq$  4,00 l/min

Tabelle 16 stellt analog zur Tabelle 15 neben den ROC-Flächen der untersuchten Parameter die Signifikanz und die klinischen Schwellenwerte mit zugehöriger Sensitivität und Spezifität gegenüber. Die größte Fläche unter der ROC-Kurve wies das BV mit 0,977 ( $p = 0,000$ ) auf, gefolgt von den Parametern SV<sub>(H)predicted</sub> mit 0,858 ( $p = 0,007$ ), BV<sub>(H)predicted</sub> mit 0,830 ( $p = 0,013$ ), GEDV mit 0,796 ( $p = 0,025$ ), GEDV<sub>(H)predicted</sub> mit 0,752 ( $p = 0,057$ ) und dem ZVD mit 0,442 ( $p = 0,664$ ).

#### 4.7.3 Youden Index und klinische Schwellenwerte für ZVD, GEDV, BV

Um geeignete Schwellenwerte für die Vorhersage eines definierten SV (Kapitel 4.7.1) und HZV (Kapitel 4.7.2) angeben zu können, wurde der sogenannte Youden Index für die Testvariablen ZVD, GEDV, GEDV<sub>(H)predicted</sub>, BV, BV<sub>(H)predicted</sub> und SV<sub>(H)predicted</sub> ermittelt. Dieser Index wird mit Hilfe von Sensitivität und Spezifität berechnet und rangiert in einem Wertebereich von - 1 bis + 1 (Formel 12). In einer ROC-Analyse markiert der maximale Youden Index den Schwellenwert, der am besten geeignet ist das Kollektiv bezüglich eines Merkmals zu differenzieren (Moosbrugger und Kelava, 2007). Die Schwellenwerte der untersuchten Parameter sind mit der zugehörigen Sensitivität und Spezifität für ein SV von mindestens 60,00 ml in Tabelle 15 dargestellt, für ein HZV von mindestens 4,00 l/min in Tabelle 16.

$$\text{Youden Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Formel 12: **Bestimmung des Youden Index**

Moosbrugger und Kelava (2007)

Im Kapitel 4.7.1 wies das „hämodynamisch“ geschätzte  $SV_{(H)\text{predicted}}$  mit 84,04 ml die größte Vorhersagekraft für ein SV von mindestens 60,00 ml auf bei einer Sensitivität von 67,7% und einer Spezifität von 95,2%, gefolgt vom BV mit einem Schwellenwert von 3017,00 ml und einer Sensitivität und Spezifität von 89,6% beziehungsweise 66,7%. Der Schwellenwert für das  $BV_{(H)\text{predicted}}$  lag bei 2910,35 ml, die Sensitivität bei 89,6% und die Spezifität bei 57,1%. Für das GEDV wurde ein Wert von 1112,04 ml ermittelt bei einer Sensitivität von 81,3% und einer Spezifität von 57,1%. Das  $GEDV_{(H)\text{predicted}}$  zeigte den maximalen Youden Index bei einem Schwellenwert von 1222,75 ml und einer Sensitivität und Spezifität von 81,3% beziehungsweise 61,9%. Der Schwellenwert des ZVD konnte letztlich mit 2,50 mmHg angegeben werden bei einer Sensitivität von 95,8% und einer Spezifität von 14,3%.

Im Kapitel 4.7.2 wies das BV die beste Vorhersagekraft für ein HZV von mindestens 4,00 l/min auf. Mit einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 100,00% lag der Schwellenwert für das BV bei 2676,50 ml. Es folgten die „hämodynamisch“ geschätzten Parameter  $SV_{(H)\text{predicted}}$  (Schwellenwert 62,86 ml; Sensitivität 90,3%; Spezifität 80,0 %) und  $BV_{(H)\text{predicted}}$  (Schwellenwert 2830,99 ml; Sensitivität 88,5%; Spezifität 80,0%). Für das GEDV wurde ein Wert von 1086,57 ml ermittelt bei einer Sensitivität von 81,4% und einer Spezifität von 80,0%. Das  $GEDV_{(H)\text{predicted}}$  zeigte den maximalen Youden Index bei einem Schwellenwert von 1215,64 ml und einer Sensitivität und Spezifität von 77,0% beziehungsweise 80,0%. Der Schwellenwert des ZVD konnte erneut mit 2,50 mmHg angegeben werden bei einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 20,0%.

## **4.8 Datenlage der aktuellen Studien**

Im Anschluss an die statistische Datenauswertung erfolgte eine systematische Literaturrecherche, um die Ergebnisse der klinisch-experimentellen Studie im Kontext der aktuellen Datenlage interpretieren zu können. Details und Kriterien zur Beurteilung relevanter Literatur werden im Kapitel 4.8.1 erläutert. Eine übersichtliche Darstellung zentraler Studien liefert Tabelle 17.

### **4.8.1 Systematische Literaturrecherche**

In einer systematischen Literaturrecherche wurde versucht, alle klinischen Studien zu identifizieren, die sich im Rahmen des Hämodynamik-Monitorings und Volumenmanagements mit der in-vivo Bestimmung des Blutvolumens beschäftigten. Die Suche wurde mit Hilfe der Meta-Datenbank PubMed® durchgeführt und berücksichtigte alle im Zeitraum von 2006 bis 2016 publizierten Arbeiten in englischer Sprache. In einem ersten Schritt konnten mit den Suchbegriffen „blood volume“ und „pulse dye densitometrie“ 79 Studien herausgefiltert werden. Ihre Relevanz wurde im Anschluss anhand des Titels und der Zusammenfassung beurteilt. Abschließend wurden die verbliebenen Arbeiten im Volltext begutachtet und das Literaturverzeichnis auf etwaige relevante Studien durchsucht.

### **4.8.2 Übersicht relevanter klinisch-experimenteller Studien**

Die relevantesten klinisch-experimentellen Studien für den Zeitraum 2006 bis 2016 sind in Tabelle 17 dargestellt. Alle aufgeführten Arbeiten beschäftigten sich im Rahmen des Hämodynamik-Monitorings oder Volumenmanagements mit der in-vivo Bestimmung des Blutvolumens. Analog zur aktuellen klinisch-experimentellen Studie nutzten sie schwerpunktmäßig den Farbstoff ICG zur Indikator-dilution. Germans et al. (2010), Hoff et al. (2009); Reekers et al. (2009) und Aladangady et al. (2008) verwendeten anschließend das Gerät DDG-2001® (NIHON KOHDEN, Tokyo, Japan) zur ICG-Pulsdensitometrie. Küntscher et al. (2006) arbeiteten dagegen im Rahmen der Blutvolumenbestimmung mit einem Verfahren der Doppelindikator-dilution und dem Gerät COLD-Z021® (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany). Radioaktiv markiertes Serum-Albumin (<sup>131</sup>Iod) kam hingegen bei den Arbeiten von Miller und Mullan (2014), Yu et al. (2011), Takanishi et al. (2009) und Yamauchi et al. (2008) zur

Anwendung. Die anschließende Auswertung der Blutproben erfolgte mit dem Blood Volume Analyzer BVA-100<sup>®</sup> (DAXOR, New York, USA).

Autor	Jahr	Patienten	Blutvolumen-Messungen	Abteilung	Titel
Eigene Daten	2016	71	118	Internistische Intensivstation	<i>Assoziation des zirkulierenden Blutvolumens (BV) und weiterer kardialer Vorlasparameter (ZVD, GEDV) mit dem Herzzeitvolumen (HZV)</i>
Miller et. al.	2014	26	43	Internistische Normalstation	<i>Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation</i>
Yu et. al.	2011	100	734	Chirurgische Intensivstation	<i>A prospective randomized trial using blood volume analysis in addition to pulmonary artery catheter, compared with pulmonary artery catheter alone, to guide shock resuscitation in critically ill surgical patients</i>
Germans et. al.	2010	8	51	Chirurgische Intensivstation	<i>Blood volume measurement with indocyanine green pulse spectrophotometry: dose and site of dye administration</i>
Reekers et. al.	2009	20	36	Gesunde Probanden	<i>Cardiovascular monitoring by pulse dye densitometry or arterial indocyanine green dilution</i>
Hoff et. al.	2009	102	Keine Angabe	Chirurgische Intensivstation	<i>Blood volume measurement to guide fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective controlled study</i>
Takanishi et. al.	2009	48	115	Chirurgische Intensivstation	<i>The availability of circulating blood volume values alters fluid management in critically ill surgical patients</i>
Aladangady et. al.	2008	19	38	Neugeborenen Intensivstation	<i>Measuring circulating blood volume in newborn infants using pulse dye densitometry and indocyanine green</i>
Yamauchi et. al.	2008	20	29	Chirurgische Intensivstation	<i>Circulating blood volume measurements correlate poorly with pulmonary artery catheter measurements</i>
Küntschner et. al.	2006	16	251	Brandverletzten Intensivstation	<i>Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns</i>

Tabelle 17: Relevante klinisch-experimentelle Studien für den Zeitraum 2006 bis 2016

## 5 Diskussion

In der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse der klinisch-experimentellen Studie vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage diskutiert und Antworten auf die zentrale Fragestellung gegeben werden. Kapitel 5.1 beleuchtet dabei die Wertigkeit des BV als kardialen Vorlastparameter. Kapitel 5.2 versucht, im Anschluss den klinischen Stellenwert des pulsdensitometrisch ermittelten BV herauszuarbeiten und hinterfragt die gegenwärtige biometrische Indizierung. Kapitel 5.3 überprüft die bestehende Kritik am statischen Vorlastparameter ZVD und beleuchtet darüber hinaus den Bezug zum BV. In Anbetracht des intensivmedizinischen Settings dieser Arbeit setzt sich schließlich das Kapitel 5.4 mit den dynamischen Vorlastparametern auseinander und diskutiert ihre Anwendbarkeit bei kritisch kranken Patienten. Das Kapitel 5.5 geht abschließend auf die Limitationen dieser prospektiv angelegten klinisch-experimentellen Studie ein.

### 5.1 BV als Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei.“ [Paracelsus, 1493-1541]

Im Kontext des modernen Volumenmanagements erscheint das einstige Zitat des Schweizer Arztes Paracelsus aktueller denn je. Insbesondere bei der Flüssigkeitssubstitution kritisch kranker Patienten spielt die optimale „Dosis“ eine entscheidende Rolle. Wie überlebenswichtig eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie sein kann, zeigten nicht zuletzt Rivers et al. (2001) an einem Kollektiv septischer Patienten. Unumstritten ist jedoch auch, dass ein zu viel an Flüssigkeit reines „Gift“ für jeden schwer kranken Organismus ist. Die Folgen sind prolongierte Phasen der maschinellen Beatmung und eine signifikant erhöhte Sterblichkeit. Äußerst sensibel auf eine Volumenüberladung reagieren kritisch kranke Menschen mit einer schweren Sepsis (Boyd et al., 2011; Micek et al., 2013; Vincent et al., 2006), einem ARDS (Jozwiak et al., 2013; Murphy et al., 2009; Rosenberg et al., 2009), einem akuten Nierenversagen (Bouchard et al., 2009; Payen et al., 2008) oder einem intraabdominellen Kompartmentsyndrom (Kirkpatrick et al., 2013). Auch der Zeitpunkt einer etwaigen Flüssigkeitstherapie beeinflusst maßgeblich das Überleben kritisch kranker Patienten (A. E. Jones et al., 2008; Murphy et al., 2009; Rivers et al., 2001; Tisherman et al., 2004). Trotz Einigkeit über den Stellenwert einer frühzeitigen Volumentherapie herrscht nach wie vor Uneinigkeit bei der Frage nach der optimalen Methode zur

Einschätzung des individuellen Flüssigkeitsbedarfs. Auch die klinische Erfahrung scheint nur bedingt Rückschlüsse über den tatsächlichen Volumenstatus zuzulassen, wie exemplarisch an einer Gruppe von erfahrenen Kardiologen gezeigt wurde. Der Volumenstatus herzinsuffizienter Patienten konnte nur in der Hälfte aller Fälle korrekt eingeschätzt werden, trotz Auskultation (Androne et al., 2004) oder laborchemischer Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (Androne et al., 2003). Viel eindrücklicher war aber das Resultat dieser unerkannten Volumenüberladung: Nach 2 Jahren verstarben im nachkontrollierten Kollektiv von Androne et al. (2003) 39% der volumenüberladenen Herzinsuffizienzpatienten oder mussten sich einer notfallmäßigen Herztransplantation unterziehen.

Die klinische Einschätzung des Blutvolumens gestaltet sich in analoger Weise schwierig (Junghans et al., 2002). Miller und Mullan (2014) machten deutlich, dass die klassische Orientierung am Körpergewicht und der individuellen Flüssigkeitsbilanz nicht ausreicht, um den intravasalen Volumenbedarf valide abzuschätzen. Trotz Einsatz von Diuretika, negativer Flüssigkeitsbilanz und adäquatem Gewichtsverlust blieben zum Zeitpunkt der Entlassung durchschnittlich 30% der Patienten volumenüberladen in der abschließenden BV-Messung. Insbesondere bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stellt die intravasale Volumenüberladung ein beachtliches Risiko dar (Bonfils et al., 2010; Davila et al., 2005; Ghali und Tam, 2010). Dementsprechend empfehlen die aktuellen Leitlinien der American Heart Association (AHA) eine stationäre Entlassung herzinsuffizienter Patienten ausschließlich im Stadium der Normovolämie (Yancy et al., 2016; Yancy et al., 2013).

Als Schlüssel zur richtigen „Dosis“ an Flüssigkeit könnte die Kenntnis der kardialen Vorlast dienen. Diese steht über die Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus in physiologischer Weise mit dem SV in Verbindung. Die kardiale Vorlast wird dabei im Wesentlichen durch das Blutvolumen bestimmt, welches dem Herzen im Rahmen seiner Pumpleistung zur Verfügung steht. Zahlreiche Bemühungen der letzten Jahre widmen sich zwar in nachvollziehbarer Weise der kardialen Vorlast als zentrale Stellgröße der Volumentherapie, sie lassen aber das Blutvolumen als ursächliche Triebkraft der myokardialen Vordehnung außer Acht (Mohsenin, 2015). Die Hauptintention dieser Arbeit ist es deshalb, neben den Assoziationen, vor allem den Stellenwert des BV als kardialer Vorlastparameter zu beleuchten. Das zur BV-Messung verwendete LiMON<sup>®</sup>-System (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany)

nutzt dabei den Indikator ICG im Rahmen der Pulsdensitometrie und verzichtet auf eine Etablierung von arteriellen oder zentralvenösen Kathetern. Als etablierte Referenzmethode zur Messung des SV, HZV und GEDV diene ein Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO®-System, PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany).

Weyland und Grüne (2009) stellen zwei grundlegende Anforderungen an einen kardialen Vorlastparameter. Neben einem gerichteten Zusammenhang im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus sollte der Parameter Aussagen über die Volumenreagibilität des Patienten zulassen. Der graphische Bezug zur Frank-Starling-Kurve hat sich wiederholt als geeignetes „Schiedsrichter-Verfahren“ herausgestellt, um die Wertigkeit kardialer Vorlastparameter zu veranschaulichen (W. Huber und Rockmann, 2008).

Das Streudiagramm in Abbildung 24 veranschaulicht den höchst signifikanten Zusammenhang zwischen BV und SV. Im Gegensatz zur graphischen Darstellung von ZVD und SV in Abbildung 22 ist keine Punktwolke, sondern eine äußerst organisierte Verteilung der Wertepaare BV und SV zu erkennen. Der graphische Verlauf orientiert sich deutlich an der physiologischen Frank-Starling-Kurve, wie man es von einem Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast erwarten würde. Zum Vergleich bildet das Streudiagramm in Abbildung 23 den etablierten Vorlastparameter GEDV und seinen Bezug zur Frank-Starling-Kurve ab. Sowohl das BV als vermeintlicher Surrogat-Parameter, wie auch das GEDV als etablierter Vorlastparameter, zeigten dabei nahezu identische und höchst signifikante Korrelationen ( $p < 0,001$ ) mit dem SV von  $r_{(BV; SV)} = 0,666$  und  $r_{(GEDV; SV)} = 0,645$ . Darüber hinaus decken sich die Korrelationen des BV mit den Erkenntnissen früherer Studien (Alrawi et al., 2002; J. G. Jones und Wardrop, 2000; Küntscher et al., 2006; Oohashi und Endoh, 2005; Shippy et al., 1984; Yamauchi et al., 2008). Die schwache Korrelation zwischen ZVD und SV ( $r = 0,077$ ;  $p = 0,363$ ) liegt nicht zuletzt an den zahlreichen Störgrößen des Zentralvenendruckes (Kapitel 5.3). In diesem Zusammenhang sei nochmals die hohe Wertigkeit des etablierten Vorlastparameters GEDV hervorgehoben (Gödje, Peyerl, Seebauer, Lamm, et al., 1998; Hofer et al., 2005; Hofer et al., 2006; Michard et al., 2003; Wiesenack et al., 2001). Insbesondere im intensivmedizinischen Kontext scheinen die statischen Surrogat-Parameter den dynamischen Vorlastparametern überlegen zu sein (Kapitel 5.4). Dank mathematischer Korrektur leidet auch die Aussagekraft der

Thermodilution nicht bei Positionierung des ZVK im Bereich der V. femoralis (n = 36) gegenüber der klassischen Platzierung in der V. jugularis interna (n = 34) wie Saugel, Huber et al. (2010) zeigten.

Die multivariate Regressionsanalyse im Kapitel 4.6.1 machte darüber hinaus deutlich, dass unter allen einbezogenen hämodynamischen Parametern das GEDV ( $T = 5,850$ ;  $p = 0,000$ ) und das BV ( $T = 3,836$ ;  $p = 0,000$ ) den größten Einfluss auf das SV hatten. Eine übersichtliche Darstellung der quantitativen Abhängigkeiten liefert Abbildung 25. Neben GEDV und BV flossen auch die Herzfrequenz und der Herzrhythmus in das statistische Modell des SV ein (Tabelle 14). Eine erhöhte Herzfrequenz war ebenso wie Vorhofflimmern mit einem erniedrigten SV assoziiert. Aus physiologischer Sicht kommt es in beiden Fällen zu einer verminderten Füllung der Herzkammern, sei es durch eine Tachykardie bedingte Verkürzung der Diastole oder eine inadäquate Vorhofkontraktion im Rahmen einer absoluten Arrhythmie. Den Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus geschuldet resultiert eine Abnahme des SV. Kapitel 4.6.3 bestätigte abschließend mit einem korrigierten Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,608$  die Wertigkeit der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse. Über 60% des SV ließen sich mit den Einflussgrößen GEDV, BV, Herzfrequenz und Herzrhythmus erklären. Lediglich 39% waren durch Einflüsse bedingt, die im statistischen Modell keine Berücksichtigung fanden. Erachtet man das GEDV und BV als Marker der kardialen Vorlast, so stellen Kontraktilität und Nachlast die zwei unberücksichtigten Determinanten im Modell des SV dar.

Inwieweit das BV geeignet ist, um eine mögliche Volumenreagibilität des Patienten vorherzusagen, sollte durch die ROC-Analysen im Kapitel 4.7 beleuchtet werden. Das GEDV wurde dabei als etablierte Referenz in puncto Volumenreagibilität verwendet (Reuter et al., 2005; Trof et al., 2013). Dies war vor allem den zahlreichen Limitationen der dynamischen Vorlastparameter geschuldet (Kapitel 5.4). Der vermeintliche Vorlastparameter BV zeigte dabei im Rahmen der ROC-Analyse sehr gute Vorhersagewerte für ein SV von mindestens 60,00 ml. Mit einer ROC-Fläche von 0,820 war das BV im Patientenkollektiv dem GEDV mit einer ROC-Fläche von 0,731 überlegen (Tabelle 15). Noch eindrucksvoller stellte sich die Überlegenheit des BV bei der Vorhersage eines HZV von mindestens 4,00 l/min dar. Eine Fläche von 0,977 konnte für das BV ermittelt werden gegenüber dem GEDV mit einer Fläche von 0,796

(Tabelle 16). Die Abbildungen 30 und 31 veranschaulichen die diagnostische Güte des BV, GEDV und ZVD.

Zusammenfassend betrachtet erfüllt das BV die strengen Anforderungen eines kardialen Vorlastparameters (Weyland und Grüne, 2009). Im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus ließ sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen BV und SV nachweisen. Darüber hinaus erlaubt das BV Aussagen über die Volumenreagibilität des Patienten. Eine am BV orientierte Flüssigkeitstherapie kann somit zur Steigerung des SV beitragen und eine frühzeitige Weichenstellung hin zu positiv inotropen Medikamenten oder Vasopressoren ermöglichen. Die Aussage „preload for the heart and BV for the body“ von Yu et al. (2011) scheint im Kontext der aktuellen Datenlage gerechtfertigt. Neben entscheidenden Informationen über das Transportmedium Blut liefert das BV verlässliche Daten zur kardialen Vorlast. Die überspitzte Formulierung „BV for the heart and BV for the body“ aus Kapitel 2 scheint in Anbetracht der aktuellen Ergebnisse nicht abwegig. Es bedarf jedoch weiterführender klinischer Studien, um die Wertigkeit des BV als kardialen Vorlastparameter zu bestätigen.

## **5.2 Biometrische Indizierung und klinischer Stellenwert des BV**

Ein Großteil aller medizinischen Messgrößen ist von den individuellen Körpereigenschaften der Patienten abhängig. Dies gilt insbesondere für die volumetrischen Parameter der PiCCO®- und LiMON®-Messung. Um dennoch eine einheitliche Interpretation der Messergebnisse zu gewährleisten, hat sich eine Indizierung auf biometrische Größen bewährt. Die Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany) nutzt beim BVI die Körperoberfläche als biometrische Bezugsgröße (Tabelle 3).

Kapitel 4.2.2 hat mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman weitere biometrische Bezugsgrößen des BV untersucht. In Analogie zum SV bestanden signifikante Korrelationen mit der Körpergröße ( $r = 0,407$ ;  $p < 0,001$ ), dem Körpergewicht ( $r = 0,355$ ;  $p < 0,001$ ), dem Geschlecht ( $r = 0,273$ ;  $p < 0,01$ ) und dem Alter ( $r = -0,193$ ;  $p < 0,05$ ) der Patienten. Nachvollziehbar werden somit auch die komplexen Erkenntnisse von Feldschuh und Enson (1977) zur Abschätzung individueller BV-Normwerte. Im Gegensatz zur grob orientierenden Empfehlung von 60 bis 70 ml BV pro kg Körpergewicht beziehen sie erstmals die biometrischen Größen

Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Idealgewicht in ihre Berechnung mit ein. Die multivariate Regressionsanalyse im Kapitel 4.5.2 lässt darüber hinaus vermuten, dass unter allen biometrischen Größen vor allem das Körpergewicht ( $T = 4,927$ ;  $p = 0,000$ ) einen signifikanten Einfluss auf das BV nimmt. Mit Hilfe der Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse wurde eine auf die Biometrie abgestimmte Formel zur Schätzung des BV erstellt (Tabelle 11). Dieses sogenannte „biometrisch“ geschätzte zirkulierende Blutvolumen ( $BV_{(B)predicted}$ ) wies wiederum in der Korrelationsanalyse nach Spearman (Tabelle 12) mit  $r = 0,615$  ( $p = 0,000$ ) einen stärkeren statistischen Zusammenhang mit dem BV auf als die Körperoberfläche mit  $r = 0,403$  ( $p = 0,000$ ). Auch wenn sich die Körperoberfläche für zahlreiche biologische Messwerte als geeignete Bezugsgröße etabliert hat, scheint bei der Anwendung des BVI eine Indizierung auf das Körpergewicht überlegen zu sein.

Bei der Frage nach dem klinischen Stellenwert des BV sei eine Arbeit von Yu et al. (2011) zu erwähnen, die deutlich macht, welchen Informationsgewinn die Kenntnis des BV mit sich bringt. In 44% der Fälle waren ergänzende BV-Messwerte ursächlich für eine Änderung der Therapiestrategie. In der sogenannten BV-Gruppe führte die Zusatzinformation des BV zu einer reduzierten Sterblichkeit von 8% gegenüber 24% in der Kontroll-Gruppe ( $p = 0,03$ ). Drei weitere Studien konnten zeigen, dass ergänzende BV-Messungen eine Änderung der Therapiestrategie in 30 bis 50% der Fälle zur Folge hatten (Shoemaker et al., 1973; Stephan et al., 2001; Takanishi et al., 2009). Mit der minimal-invasiven Messung des BV wird dem Kliniker somit ein wertvoller Parameter an die Hand gegeben, der neben Informationen zum intravasalen Blutvolumenstatus auch Aussagen über die kardiale Vorlast zulässt. Darüber hinaus quantifiziert das LiMON<sup>®</sup>-System mit der PDR äußerst valide die Leberfunktion, ermöglicht die Früherkennung eines Leberversagens und lässt Rückschlüsse auf die Prognose kritisch kranker Patienten zu (Sakka, 2007). Innerhalb weniger Minuten stellt die minimal-invasive Pulsdensitometrie einen Komplex aus sensiblen Informationen bereit. Insbesondere in lebensbedrohlichen Situationen können diese schnell verfügbaren Zusatzparameter das Zünglein an der Waage sein. Kein derzeit verfügbares System des hämodynamischen Monitorings liefert in einem Arbeitsschritt so vielfältige Informationen zu kardialer Vorlast, Blutvolumen, Prognose und Leberfunktion (Bendjelid et al., 2016). Dabei macht es keinen Unterschied, ob der Indikator ICG peripher- oder zentralvenös appliziert wird (Germans et al., 2010). Das Anwendungsgebiet der Pulsdensitometrie beschränkt sich somit nicht auf das

Spezialgebiet der hoch-invasiven Intensivmedizin, sondern umfasst das gesamte Spektrum der klinischen und präklinischen Notfallmedizin.

Im aktuellen Studienkollektiv machte insbesondere eine Gruppe kreislaufinstabiler Patienten deutlich, wie wichtig ein koordiniertes Zusammenspiel zwischen minimal- und hochinvasiven Verfahren im Kontext des modernen Hämodynamikmonitorings ist. Der klassische LiMON-Fingersensor® konnte aufgrund einer eingeschränkten peripheren Perfusion der Patienten das BV bei 42 von 160 Messungen (26,3%) nicht ermitteln. 8 von 81 primär eingeschlossenen Patienten (9,9%) mussten vom Studienkollektiv ausgeschlossen werden, da an beiden Messtagen eine Ermittlung des BV nicht möglich war (Kapitel 4). Vergleicht man die Ergebnisse mit früheren Studien so fällt auf, dass Iijima et al. (1997) die periphere Erfassung des Indikators in der Subgruppe massiv zentralisierter Patienten ähnliche Probleme bereitete, insbesondere die Differenzierung zwischen erster und zweiter Farbstoffzirkulation. Sie konnten jedoch Abhilfe durch die Verwendung eines Nasensensors schaffen. Der Indikator ICG konnte somit nicht nur früher detektiert werden, sondern es war auch eine exaktere Differenzierung zwischen erster und zweiter Zirkulation möglich.

Zusammenfassend betrachtet sollte insbesondere bei zentralisierten Patienten der Nasensensor zur Anwendung kommen und ergänzende invasive Verfahren wie die transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse in Betracht gezogen werden. Nichtsdestotrotz liefert die Pulsdensitometrie und exemplarisch das LiMON®-System auch bei hämodynamischer Instabilität mit Hilfe der PDR wichtige Zusatzinformationen zur Leberfunktion und Prognose. Im Studienkollektiv konnte die PDR trotz Zentralisation und eingeschränkter peripherer Perfusion bei lediglich 5 von 160 Messungen (3,1%) nicht ermittelt werden. Darüber hinaus war bei allen 8 Patienten, die aufgrund fehlender Messbarkeit des BV vom Studienkollektiv ausgeschlossen werden mussten, die PDR in der 1. Messreihe erfassbar und in 50% der Fälle auch in der 2. Messreihe. Valide Rückschlüsse zur Leberfunktion und Prognose waren somit weitgehend unabhängig von der Erfassung des BV möglich. Die Pulsdensitometrie könnte somit eine minimal-invasive Basis im modernen Hämodynamikmonitoring darstellen. Bei Patienten mit eingeschränkter peripherer Perfusion sollte die Pulsdensitometrie jedoch um ein invasiveres Verfahren erweitert werden. Zurückliegende Arbeiten teilen diese Auffassung und erachten die Pulsdensitometrie, respektive das LiMON®-System, als sinnvolle Ergänzung im Monitoring kritisch

kranker Patienten (Bendjelid et al., 2016; Sakka, 2007). Darüber hinaus zeigten Iijima et al. (1997), dass die Pulsdensitometrie ein valides Verfahren darstellt, um auch in-vivo und am Patientenbett die zirkulierende ICG-Konzentration zu ermitteln. Die erhobenen Messwerte sind vergleichbar mit photometrischen in-vitro Verfahren der Konzentrationsbestimmung. Weitere Arbeiten bestätigten die Wertigkeit der ICG-basierten Blutvolumenbestimmung (Bradley und Barr, 1968; Haller et al., 1992; Haneda und Horiuchi, 1986). Sie liefert vergleichbare Messwerte wie die etablierten Indikator-Isotope  $^{131}\text{I}$ -Albumin und  $^{51}\text{Cr}$ -Erythrozyten (Henschen et al., 1993). Mit einer äußerst kurzen Halbwertszeit von 4 Minuten ermöglicht der Farbstoff ICG repetitive Messung alle 20 Minuten (Leevy et al., 1962). Diese Eigenschaft macht engmaschige Therapiekontrollen möglich und bildet die Grundvoraussetzung jeder zielgerichteten Volumentherapie.

### **5.3 Stellenwert des ZVD und sein Bezug zum BV**

Ein korrekt positionierter ZVK kommt am Übergang der Vena cava superior zum rechten Vorhof zu liegen. Über das distale Lumen des ZVK wird der ZVD gemessen, welcher im Idealfall die Druckverhältnisse im rechten Vorhof widerspiegelt. Darüber hinaus lässt der ZVD als statischer Surrogat-Parameter Rückschlüsse über die Vorlast des linken Ventrikels zu. Es wird postuliert, dass eine Volumengabe und Anhebung des ZVD durch eine verbesserte Füllung des rechten Ventrikels zu einer Steigerung des rechtsventrikulären SV führt. Innerhalb der Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus wird somit die Vorlast des linken Ventrikels optimiert und das SV gesteigert. Grundvoraussetzung ist ein suffizient arbeitender Herzmuskel mit einer gesunden linksventrikulären Ejektionsfraktion von mindestens 50% (Weyland und Grüne, 2009). Diese Hypothese erscheint physiologisch gerechtfertigt und mag die nach wie vor große Verbreitung des ZVD im klinischen Hämodynamik-Monitoring erklären. Eine 2015 publizierte Befragung von 478 italienischen Anästhesisten machte deutlich, dass mehr als die Hälfte aller Befragten bei der klinischen Erfassung des Volumenstatus neben Blutdruck, Urinausscheidung und klinischer Erfahrung auf den ZVD vertrauen (Biancofiore et al.). Nicht zuletzt bestärkt durch die Arbeit von Rivers et al. (2001) und die internationalen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (Dellinger et al., 2013), die eine strenge Orientierung der initialen Flüssigkeitstherapie am mittleren arteriellen Blutdruck, an der zentralvenösen oder gemischtvenösen Sauerstoffsättigung und am ZVD forderten. Der von Rivers et al. (2001) postulierte Überlebensvorteil dieses

strengen Therapiesalgorithmus konnte jedoch nicht konstant reproduziert werden, wie drei jüngst im New England Journal of Medicine publizierte Studien zeigten (Mouncey et al., 2015; Peake et al., 2014; Yealy et al., 2014).

Die Kritik von Bendjelid et al. (2016) an der fehlenden Umsetzung vorhandener Evidenz in die klinische Praxis scheint insbesondere beim ZVD ein gegenwärtiges Problem zu sein. Auch die aktualisierten Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (2015) zur Verwendung volumetrischer und dynamischer Vorlastparameter unterstreichen lediglich die seit Jahren bestehende Kenntnis der zahlreichen ZVD-Störgrößen. Insbesondere intrathorakale und intraabdominelle Druckverhältnisse beeinflussen den ZVD als druckbasierten Vorlastparameter. Im Tiermodell konnten Schachtrupp et al. bereits 2003 zeigen, dass ein isolierter Anstieg des intraabdominellen Drucks auch ohne Volumenzufuhr zu einer ZVD-Erhöhung von bis zu 150% führen kann. Die traditionelle Bestimmung des ZVD lässt darüber hinaus den sogenannten transmuralen Druck als primäre Stellgröße der Vorhof- und Ventrikelfüllung unberücksichtigt (Weyland und Grüne, 2009). Der transmurale Druck repräsentiert die Druckdifferenz zwischen rechtem Vorhof und Perikard. In der klinischen Routine ist eine Ermittlung der intraperikardialen Druckverhältnisse jedoch nicht möglich, weshalb man sich mit dem Atmosphärendruck als näherungsweise Referenz behilft. Die Tragweite dieses Kompromisses wird insbesondere im Rahmen einer intermittierenden Überdruckbeatmung (IPPV) deutlich. Der beatmungsinduzierte Anstieg des intrathorakalen Drucks führt zu einer Erhöhung des ZVD, ohne dass eine Verbesserung der Ventrikelfüllung zu verzeichnen ist (Smiseth et al., 1996). W. Huber und Rockmann (2008) veranschaulichten am Beispiel des Valsalva-Manövers, dass der venöse Rückstrom, trotz Anstieg des ZVD und klinisch imponierender Halsvenenstauung, bis zum Auftreten einer Synkope reduziert werden kann. Forcierte Spontanatmung und beginnende respiratorische Insuffizienz führen dagegen zu einer Negativierung des intrathorakalen Drucks. Ein vermeintlicher Abfall des ZVD ist die Folge (Weyland und Grüne, 2009). Auch interindividuell schwankende Normalwerte (2 bis 8 mmHg) bereiten Probleme bei der klinischen Therapiesteuerung. Letztlich wird dem Vorlastparameter ZVD eine lineare Druck-Volumen-Beziehung der Ventrikel unterstellt, welche besonders im Rahmen einer veränderten Myokard-Compliance nicht gegeben ist (Weyland und Grüne, 2009). Eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder arterielle Hypertonie seien nur zwei häufige Beispiele für ischämische oder hypertrophe Veränderungen des Herzmuskels. Echt et al. (1974) konnten zudem zeigen, dass auch

Compliance-Veränderungen im venösen System den ZVD beeinflussen. Das Katecholamin Noradrenalin führte bei gesunden Probanden zu einer durchschnittlichen Erhöhung des ZVD um 4 bis 5 mmHg, wobei sich der tatsächliche intravasale Volumenstatus nicht änderte. Der Vollständigkeit geschuldet seien auch technische Probleme beim Nullabgleich und eine fehlerhafte Positionierung des Drucksensors als potentielle Störgrößen erwähnt.

Die gegenwärtige Datenlage zum ZVD scheint eindeutig. Dennoch soll diese Arbeit den Stellenwert des statischen Vorlastparameters ZVD beleuchten und darüber hinaus den Bezug zum BV darstellen. Physiologische Grundlage bildet der Frank-Starling-Mechanismus mit seinem gerichteten Bezug zum SV (Weyland und Grüne, 2009). Auch W. Huber und Rockmann (2008) erachten die Beziehung zur Frank-Starling-Kurve als geeignetes „Schiedsrichter-Verfahren“, um die Wertigkeit kardialer Vorlastparameter vergleichbar zu machen. Abschließend soll die Frage geklärt werden, ob der mutmaßliche Vorlastparameter ZVD Aussagen über eine Volumenreagibilität des Patienten zulässt. Diese Kenntnis macht eine zielgerichtete Volumentherapie möglich und erlaubt den differenzierten Einsatz von Flüssigkeit oder positiv inotropen Medikamenten.

Im Studienkollektiv zeigte der ZVD eine signifikante aber allenfalls mäßige Korrelation von  $r = 0,323$  ( $p < 0,001$ ) mit dem BV. Ein statistischer Zusammenhang mit dem SV war nicht nachweisbar ( $r = 0,077$ ;  $p = 0,363$ ). Auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestätigte sich die fehlende Beziehung zwischen ZVD und SV ( $T = -0,968$ ;  $p = 0,335$ ). Die Ergebnisse der Studie reihen sich somit in die bestehende Datenlage ein und bestätigen die vorherrschende Kritik am vermeintlichen Vorlastparameter ZVD (W. Huber und Schmid, 2007; Kumar et al., 2004; Lichtwarck-Aschoff et al., 1992; Luecke et al., 2004; Michard et al., 2003; Osman et al., 2007; Reuter, 2007; Reuter, Bayerlein, et al., 2003). Einzig auf das statistische Modell des BV scheint der ZVD einen signifikanten Einfluss genommen zu haben ( $T = 2,185$ ;  $p = 0,031$ ). ZVD-Erhöhen von einem mmHg spiegelten im Studienkollektiv eine Zunahme des BV um 39,483 ml (95%-KI: 3,672 – 75,294) wider. Das Streudiagramm in Abbildung 22 veranschaulicht den fehlenden Zusammenhang zwischen ZVD und Frank-Starling-Kurve. Buhre et al. (2000) konnten darüber hinaus, auch unter kontrollierten Bedingungen und an nicht kritisch kranken Patienten, keinen statistischen Zusammenhang zwischen ZVD und SV nachweisen. Lediglich durch Lagerungsmanöver und resultierende Veränderungen der Vorlast wurde ein minimaler

Zusammenhang von  $r = 0,29$  zwischen ZVD und HI provoziert. Diese schwache Korrelation spiegelt jedoch nur unzureichend die physiologischen Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus wider. Mit Hilfe der ROC-Analyse wurde abschließend die Vorhersagekraft des ZVD für klinisch relevante Grenzwerte der Hämodynamik untersucht. Ein graphischer Verlauf nahe der Bezugslinie (Abbildung 30, 31) und eine ROC-Fläche von 0,442 (Tabelle 15, 16) machten jedoch deutlich, dass der ZVD ein ungeeignetes Mittel darstellt, um ein SV von mindestens 60,00 ml und ein HZV von mindestens 4,00 l/min vorherzusagen.

Zusammenfassend betrachtet ist der ZVD aufgrund seiner zahlreichen Störgrößen nicht als Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast geeignet. Weder konnte ein Bezug zu den physiologischen Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus hergestellt werden noch ist eine valide Vorhersage des SV oder HZV möglich. Der ZVD sollte dementsprechend nicht zur Therapiesteuerung und Optimierung der kardialen Vorlast herangezogen werden. Das von Benes et al. (2015) postulierte Risiko einer rein ZVD-basierten Flüssigkeitstherapie septischer Patienten ist nachvollziehbar. Auch erscheinen die aktualisierten Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (2015) zur Verwendung volumenbasierter und dynamischer Vorlastparameter gerechtfertigt. Die von Bendjelid et al. (2016) kritisierte Lücke zwischen Evidenz und klinischer Praxis wird am Beispiel des vermeintlichen Vorlastparameters ZVD besonders deutlich.

#### **5.4 Dynamische Vorlastparameter in der Intensivmedizin**

Die dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV gelten als Maß für die Abhängigkeit des HZV von der kardialen Vorlast. Im Gegensatz zu den statischen Surrogat-Parametern quantifizieren sie die kardiale Vorlast nicht direkt. Vielmehr geben sie Aufschluss darüber, wie wahrscheinlich der Patient auf eine Volumengabe mit einer Steigerung des SV und HZV reagieren wird. Als Marker der Volumenreagibilität konnten die dynamischen Vorlastparameter sowohl bei septischen Patienten (Marx et al., 2004) als auch in neurochirurgischen (Berkenstadt et al., 2001) und herzchirurgischen Studienkollektiven (Preisman et al., 2005) überzeugen. Die Variabilitäten der arteriellen Blutdruckkurve (SVV, PPV) bestätigten darüber hinaus in zahlreichen Reviews und Metaanalysen ihre hohe Wertigkeit als Vorlastparameter (Hong et al., 2014; Meng und Heerdt, 2016; Sakka, 2015; Zhang et al., 2011). Vorausgesetzt die strengen Rahmenbedingungen der dynamischen Vorlastparameter

sind erfüllt, so scheint im intensivmedizinischen Kontext die Pulsdruck-Variation (PPV) der am besten geeignete Marker zur Abschätzung einer möglichen Volumenreagibilität zu sein (Marik et al., 2009). Eine 2014 publizierte Metaanalyse von 14 Studien und 961 Patienten kam darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass eine auf den dynamischen Vorlastparametern SVV und PPV basierende Flüssigkeitstherapie die Morbidität perioperativer Patienten senken kann (Benes et al.). Nichtsdestotrotz bleibt die Beschränkung der dynamischen Vorlastparameter auf Patienten mit Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung ein wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens (Preisman et al., 2005). Allein die Prävalenz kardialer Arrhythmien schätzte eine prospektiv angelegte multizentrische Studie bei Intensivpatienten auf etwa 12% (Annane et al., 2008). Goodman et al. (2007) sowie eine aktuellere Arbeit von W. Huber et al. (2017) lieferte ähnliche Ergebnisse. Eine Publikation von Compton et al. (2015) dokumentierte dagegen einen Sinusrhythmus bei lediglich  $\frac{2}{3}$  ihrer Intensivpatienten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reihen sich in das Bild der genannten Studien ein. Mit 14,1% in der ersten Messreihe und 12,7% in der zweiten Messreihe stellte Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung bei den 71 überwiegend internistischen Intensivpatienten dar.

Die frühzeitige und leitlinienkonforme Umstellung der kontrollierten Beatmung hin zu einer assistierten Spontanatmung limitiert darüber hinaus die Anwendbarkeit der dynamischen Vorlastparameter. Mehr als die Hälfte aller Patienten wiesen während der Beobachtungsdauer eine Spontanatmung auf (1. Messreihe: 52,1%; 2. Messreihe: 60,6%). Der geringe Anteil maschinell beatmeter Patienten erhielt dabei schwerpunktmäßig eine Druckunterstützung im Sinne einer assistierten Spontanatmung. Lediglich 41,2% der Studienpatienten in der ersten Messreihe und 35,7% der Patienten in der zweiten Messreihe wurden kontrolliert beatmet. In beiden Messreihen erfüllten somit lediglich 14,8% (1. Messreihe: 15,5%; 2. Messreihe: 14,1%) der Studienpatienten die Grundvoraussetzung „Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung“ zur validen Verwendung der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV. Analoge Datenerhebungen auf der Intensivstation R3a von W. Huber und Rockmann (2008) sowie Mair et al. (2016) decken sich mit den aktuellen Beobachtungen. In einer 2008 publizierten Übersichtsarbeit wurde die Kombination aus Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung bei 9,5% der 632 konsekutiven PiCCO<sup>®</sup>-Messungen dokumentiert (W. Huber und Rockmann). Im Anschluss konnten über einen Zeitraum von 27 Monaten 4801 transpulmonale Thermodilutionsmessungen an

278 Intensivpatienten durchgeführt werden. Die Grundvoraussetzung „Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung“ zur validen Verwendung der dynamischen Vorlastparameter war in diesem vergleichbaren Kollektiv (APACHE-II  $21,0 \pm 7,4$ ) bei lediglich 18,8% der 4801 Messungen gegeben (Mair et al., 2016).

Eine 2014 veröffentlichte Metaanalyse von Hong et al. untersuchte ebenfalls die Vorlastparameter SVV und PPV auf ihre Wertigkeit als Prädiktoren einer Volumenreagibilität. Dabei wurden 19 publizierte Studien der letzten 10 Jahre mit insgesamt 865 Intensivpatienten ausgewertet und für beide Surrogat-Parameter eine Sensitivität und Spezifität von über 80% berechnet. Mit Ausnahme einer Studie von Monnet et al. (2013) lagen alle Tidalvolumina der kontrolliert beatmeten Patienten bei 8 bis 10 ml pro kg Körpergewicht. In welchem Umfang das Tidalvolumen Einfluss auf die Messwerte SVV und PPV nimmt, bleibt Gegenstand aktueller Forschungen. Unumstritten ist jedoch, dass die Genauigkeit der dynamischen Vorlastparameter maßgeblich von der Höhe der verwendeten Tidalvolumina abhängt (Charron et al., 2006; Kim und Pinsky, 2008; Reuter, Bayerlein, et al., 2003). Eine Studie von De Backer et al. (2005) zeigte auf, dass eine verlässliche Abschätzung der Volumenreagibilität mit Hilfe der Pulsdruck-Variation (PPV) nur möglich war, wenn Patienten mit einem Tidalvolumen von mindestens 8 ml pro kg Körpergewicht kontrolliert beatmet wurden. Ursächlich scheint eine nicht-lineare Compliance der Thoraxwand zu sein (Lansdorp et al., 2012). Kleinere Volumina provozieren nur in unzureichender Weise die erforderlichen beatmungsinduzierten Druckschwankungen innerhalb des Brustkorbs. Diese stellen jedoch eine essenzielle Berechnungsgrundlage der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV dar. Mit einer Abnahme in puncto Sensitivität und Spezifität von über 20% muss gerechnet werden, wenn Patienten mit einem Tidalvolumen von unter 8 ml pro kg Körpergewicht ventilert werden (De Backer et al., 2005). Der aktuelle Trend hin zu lungenprotektiven Beatmungsformen mit Tidalvolumina unter 8 ml pro kg Körpergewicht limitiert somit die Anwendbarkeit der dynamischen Vorlastparameter. Nahezu die Hälfte aller intensivmedizinischen Patienten werden heutzutage mit Atemzugvolumina von unter 7 ml pro kg Körpergewicht beatmet (Sakr et al., 2005). Im aktuellen Studienkollektiv konnte in der ersten und zweiten Messreihe ein durchschnittliches Tidalvolumen von 5,81 und 6,65 ml pro kg Körpergewicht dokumentiert werden. Lediglich zwei Patienten in der ersten Messreihe und ein Patient in der zweiten Messreihe wiesen ein Atemzugvolumen von mindestens 8,00 ml pro kg Körpergewicht auf. Schenkt man den

Erkenntnissen von De Backer et al. (2005) Glauben, so war bei lediglich 2,1% der 142 PiCCO®-Messungen eine valide Anwendung der Parameter SVV und PPV möglich. Auch die bereits zitierte Studie von Mair et al. (2016) konnte ein Tidalvolumen von mehr als 7,00 ml pro kg Körpergewicht sowie die Grundvoraussetzung „Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung“ bei lediglich 8,2% der 4801 Thermodilutionsmessungen dokumentieren. Die Forderung von W. Huber und Rockmann (2008) nach temporär standardisierten Beatmungsmanövern erscheint in diesem Kontext gerechtfertigt.

Der Einfluss von Katecholaminen auf die Genauigkeit der dynamischen Vorlastparameter ist bis dato unzureichend geklärt. Renner et al. (2009) erachten die Prädiktoren SVV und PPV, insbesondere bei der Anwendung von Noradrenalin, als kritisch und nicht valide. In ihrem Tiermodell schien dagegen das GEDV unbeeinflusst vom Einsatz der Katecholamine zu bleiben. Ähnliche Ergebnisse erlangten Bouchacourt et al. (2013). Vasopressoren reduzieren ihrer Auffassung nach die Vorhersagekraft der dynamischen Vorlastparameter und verschleiern darüber hinaus den wahren Flüssigkeitsbedarf kritisch kranker Patienten. Im aktuellen Studienkollektiv erhielten durchschnittlich 48,6% aller Patienten Vasopressoren zum Zeitpunkt der Messung. Unter den Vasopressoren wurde mit 82,6% das Katecholamin Noradrenalin am häufigsten verwendet. Wie bereits erläutert konnte bei lediglich drei Patienten ein Tidalvolumen von mindestens 8 ml pro kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Messung dokumentiert werden. Bei allen drei Patienten kam jedoch das Katecholamin Noradrenalin zur Anwendung. In einem der drei Fälle wurde darüber hinaus eine Kombination aus Noradrenalin und Terlipressin zur hämodynamischen Stabilisierung verwendet.

Zusammenfassend betrachtet stellen die dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV unter streng kontrollierten Bedingungen eine valide Möglichkeit zur Abschätzung der Volumenreagibilität dar. Im operativen Szenario mit kontrolliert beatmeten Patienten, Tidalvolumina von mindestens 8 ml pro kg Körpergewicht und einem restriktiven Einsatz von Vasopressoren ermöglichen sie eine fortschrittliche und zielgerichtete Flüssigkeitstherapie. Insbesondere der Einfluss von Katecholaminen, Spontanatmung und kleinen Tidalvolumina auf die Wertigkeit der dynamischen Vorlastparameter bedarf weiterführender Forschung. Eine zurückliegende Publikation zur Indizierung der Pulsdruck-Variation (PPV) ließ bereits vermuten, dass der Quotient aus PPV und

Tidalvolumen die Wertigkeit des dynamischen Vorlastparameters PPV verbessern kann (Vistisen et al., 2010). In Anbetracht der aktuellen Datenlage überwiegen im intensivmedizinischen Kontext jedoch die Limitationen der dynamischen Vorlastparameter. Im aktuellen Studienkollektiv wurde die Grundvoraussetzung „Sinusrhythmus + kontrollierte Beatmung“ bei lediglich 14,8% aller Messungen erreicht. Ein gleichzeitiges Tidalvolumen von mindestens 8 ml pro kg Körpergewicht konnte bei 2,1% der 142 PiCCO®-Messungen dokumentiert werden. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten war es möglich, auf die Applikation von Noradrenalin zur Kreislaufstabilisierung zu verzichten. Bei strenger Umsetzung der aktuellen Datenlage war somit bei keinem der 71 Studienpatienten ein valider Einsatz der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV gerechtfertigt.

## 5.5 Limitationen der Studie

Im folgenden Kapitel soll auf die Limitationen dieser prospektiv angelegten klinisch-experimentellen Studie eingegangen werden.

### 5.5.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Über einen Beobachtungszeitraum von 14 Monaten konnten 71 Intensivpatienten mit 142 Thermodilutionsmessungen und 118 BV-Messungen in die Datenauswertung eingeschlossen werden. Die Datenerhebung beschränkt sich somit auf ein kleines Kollektiv und eine geringe Anzahl an Messdaten, auch wenn im wissenschaftlichen Vergleich lediglich zwei Studien im Zeitraum zwischen 2006 und 2016 eine größere Anzahl an BV-Messungen aufwiesen.

Darüber hinaus beschränkt sich das prospektiv angelegte, aber rein monozentrische Studiendesign bei der Auswahl von Patienten auf eine einzelne Intensivstation. Das zur Validierung des kardialen Vorlastparameters BV herangezogene Kollektiv ist somit nur eingeschränkt repräsentativ. Mit einem durchschnittlichen APACHE-II von  $20,8 \pm 6,5$  Punkten (1. Messreihe) besteht es aus überwiegend schwer kranken Intensivpatienten. ARDS, Leberzirrhose und Sepsis stellten die häufigsten Krankheitsentitäten dar. Darüber hinaus lassen zahlreiche Arbeiten vermuten, dass diese Krankheitsbilder einen direkten Einfluss auf das SV, HZV und BV nehmen können (Horton und Burnweit, 1988; Hotchkiss und Karl, 2003; W. Huber und Schmid, 2011; Landry und Oliver, 2001; Soto Soto et al., 2012). Ein Kollektiv ausschließlich gesunder Probanden würde jedoch nur eingeschränkt Rückschlüsse über die Wertigkeit des BV und die klinische Anwendbarkeit der Pulsdensitometrie zulassen.

Letztlich spiegelt die Altersverteilung mit  $63,2 \pm 12,2$  Jahren zwar in natürlicher Weise die erhöhte Morbidität mit fortgeschrittenem Lebensalter wider, dennoch repräsentiert sie in nur ungenügender Weise die Altersgruppe der jungen Patienten. Lediglich eine Patientin konnte mit 36 Jahren der Altersgruppe der unter 40-Jährigen zugeteilt werden, wohingegen insgesamt 7 der 71 eingeschlossenen Patienten ein Lebensalter von mindestens 80 Jahren zum Zeitpunkt der Messung aufwiesen. Neben einer repräsentativen Zusammensetzung in puncto Morbidität sollte deshalb in nachfolgenden Arbeiten auf eine ausgeglichene Altersverteilung der Probanden geachtet werden, optimalerweise gepaart mit einem multizentrischen Studiendesign.

### **5.5.2 Inter-Observer-Variabilität**

Die Beschränkung der klinischen Datenerhebung auf einen einzelnen Untersucher war in Anbetracht der strengen zeitlichen Kriterien (Kapitel 3.2) nicht umsetzbar. Um über einen Beobachtungszeitraum von 14 Monaten die Inter-Observer-Variabilität dennoch gering zu halten, wurde der Personenkreis auf zwei geschulte Untersucher beschränkt. Darüber hinaus wurde ein einheitliches Ablaufschema etabliert, welches während den Untersuchungen eine reproduzierbare und konstante Qualität der Messdaten gewährleisten sollte. Zudem wurde jeder der 81 Intensivpatienten von ein und demselben Untersucher betreut, um insbesondere wiederholte Einarbeitungen in die komplexe Krankengeschichte zu beschränken und individuelle Besonderheiten besser berücksichtigen zu können.

### **5.5.3 Technische Durchführung**

Das technische Grundprinzip der Pulsdensitometrie ähnelt stark dem Verfahren der Pulsoxymetrie. Die Signaldetektion mit Hilfe des LiMON-Fingersensors<sup>®</sup> birgt somit ähnliche Störquellen. Eine Hauptfehlerquelle stellen Artefakte durch Bewegungen des Patienten beziehungsweise Fingersensors dar (Barker et al., 1993; Tobin et al., 2002). Es erfolgte eine dementsprechende Aufklärung des wachen Patienten, die Hand während des gesamten Messvorgangs ruhig zu halten. Zudem wurde die korrekte und störungsfreie Positionierung des Fingersensors kontinuierlich durch den Untersucher überwacht. Mögliche Farbinterferenzen durch Nagellacke (Chan et al., 2003; Cote et al., 1988) wurden zu Beginn der Messung durch die Verwendung geeigneter Nagellackentferner verhindert. Darüber hinaus stellten in einigen Studien seitlich einfallende Lichtstrahlen eine Störquelle des pulsoxymetrischen Fingersensors dar (Fluck et al., 2003; Severinghaus, 1993; Sinex, 1999). Während der Pulsdensitometrie wurde deshalb das Patientenzimmer mit Hilfe eines Sicht- und Sonnenschutzes abgedunkelt. Individuelle Unterschiede in der Hautpigmentierung konnten nicht verhindert werden. Insbesondere stark pigmentierte Patienten mit dunkler Hautfarbe scheinen signifikante Unterschiede in der Qualität der Signale hervorzurufen, welche wiederum zu einer reduzierten Messgenauigkeit führen können (Adler et al., 1998; Fluck et al., 2003; Ries et al., 1989; Wouters et al., 2002). Im gesamten Beobachtungszeitraum konnte jedoch kein Patient mit dunkler Hautfarbe eingeschlossen werden. Die Hautpigmentierung scheint somit im vorliegenden Studienkollektiv eine vernachlässigbare Störquelle zu sein.

#### **5.5.4 Biometrische Datenerhebung**

Die biometrischen Daten Geschlecht, Alter und Körpergröße lassen sich bei schwer kranken Intensivpatienten in aller Regel zweifelsfrei bestimmen. Lediglich die Erhebung des Körpergewichts bereitet bei kardio-respiratorisch instabilen Patienten ein Problem. Im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung birgt die Mobilisation und Verwendung einer Gewichtswaage ein oftmals nicht vertretbares Gesundheitsrisiko. Eine Orientierung an Schätzwerten und Angaben von Angehörigen ist deshalb gängige Praxis. Auch finden Gewichtswaagen für Krankenbetten nur unzureichende Verbreitung auf gegenwärtigen Intensivstationen. Darüber hinaus unterliegt das Körpergewicht kritisch kranker Patienten einer ständigen krankheitsbedingten Veränderung. Eine schwere Leberzirrhose führt beispielsweise über Pfortaderhochdruck und eingeschränkte Eiweißsynthese zur Aszites- und Ödembildung. Hochgradig septische Patienten weisen dagegen im Rahmen eines Capillary-Leak-Syndroms ausgeprägte Flüssigkeitsverschiebungen von intravasal nach extravasal auf. Letztlich bleiben Körpergewicht und errechneter BMI aber auch unter Zuhilfenahme einer Bettenwaage nur eingeschränkt repräsentativ. Insbesondere Körperfettgehalt und Muskelmasse fließen nicht in die Beurteilung des Körpergewichts und anschließende BMI-Berechnung ein (Formel 11). Nichtsdestotrotz bleibt der BMI ein weltweit etabliertes Hilfsmittel zur Abschätzung der Körperfettmasse (Benecke A., 2003).

Angesichts der geschilderten Problematik wurde in der abschließenden Datenauswertung auf eine biometrische Indizierung verzichtet und schwerpunktmäßig mit den absoluten Messwerten gearbeitet. Unter den 71 Studienpatienten waren darüber hinaus die extremen Gewichtsklassen mit einem BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 3$ ) und einem BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 6$ ) unterrepräsentiert.

#### **5.5.5 Reproduzierbarkeit der Messmethodik**

Das im Rahmen der Pulsdensitometrie verwendete Gerät LiMON<sup>®</sup> PC-5000 (Version 1.5) erlaubt neben der Leberfunktionsmessung eine valide Bestimmung des BV. Diese Zusatzfunktion der Blutvolumenbestimmung wurde von der Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany) in den nachfolgenden Gerätemodellen aufgegeben. Auch technisch vergleichbare Geräte wie der DDG-2001<sup>®</sup> Pulse Dye Densitometer der Firma NIHON KOHDEN (Tokyo, Japan) werden zum aktuellen Zeitpunkt nicht mehr produziert. Dennoch finden beide Geräte nach wie vor

Verbreitung in zahlreichen Studien und werden als Referenzmethode herangezogen (Halle et al., 2014; Vos et al., 2014; Wagener, 2013). Nichtsdestotrotz limitiert die fehlende Herstellung des LiMON<sup>®</sup> PC-5000 die Reproduzierbarkeit der Messmethodik.

## 6 Zusammenfassung

Intensivmedizinische Maßnahmen der Volumentherapie zielen auf die Sicherstellung einer adäquaten Gewebe- und Organperfusion ab. Kritisch kranke Patienten reagieren dabei äußerst sensibel auf eine Hypo- oder Hypervolämie. Folgen sind eine erhöhte Rate an Multiorganversagen und eine signifikant höhere Sterblichkeit. Der „klinische Blick“ erfahrener Mediziner scheint jedoch selbst in Kombination mit der Laborchemie nur bedingt Rückschlüsse über den tatsächlichen Volumenstatus zuzulassen. Aus physiologischen Überlegungen heraus wird daher versucht, vor allem die kardiale Vorlast als entscheidende Determinante des SV und HZV messbar zu machen. In zahlreichen Studien haben sich hierbei Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse bewährt. Die volumetrischen Parameter der Thermodilution zielen dabei vor allem auf das zentrale Blutvolumen ab. Dem BV als Transportmedium und ursächliche Triebkraft der myokardialen Vordehnung wurde bis dato nur unzureichende Aufmerksamkeit geschenkt, auch wenn vereinzelte Arbeiten bereits andeuten, dass ergänzende BV-Messwerte im Rahmen der Volumensubstitution zu einer Änderung der Therapiestrategie und reduzierten Sterblichkeit führen können.

Die vorgelegte Dissertation beleuchtete deshalb den Stellenwert des BV im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Das BV stellte sich dabei als valider Parameter zur Quantifizierung der kardialen Vorlast heraus und folgte den physiologischen Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling-Mechanismus. Darüber hinaus erlaubte das BV Aussagen über die Volumenreagibilität der Patienten. Als Referenzmethode diente ein etabliertes Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO<sup>®</sup>-System, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany). Die BV-Messung erfolgte pulsdensitometrisch mit Hilfe des LiMON<sup>®</sup>-Systems (PULSION Medical Systems, Feldkirchen, Germany) und dem Indikator ICG.

Im Detail wurde der Stellenwert des BV als kardialer Vorlastparameter wie folgt untersucht. Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen BV und SV erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman. Das BV wies dabei nahezu identische und hoch signifikante Korrelationen mit dem SV auf, ebenso wie der etablierte Vorlastparameter GEDV. Der strenge Bezug der Wertepaare BV und SV zur Frank-Starling-Kurve konnte im anschließenden Streudiagramm graphisch verdeutlicht werden. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde zudem deutlich, dass unter allen

einbezogenen hämodynamischen Parametern und im statistischen Modell unabhängig voneinander das GEDV und BV den größten Einfluss auf das SV nahmen. In der abschließenden ROC-Analyse hatte das BV eine hohe Vorhersagekraft für ein SV von mindestens 60,00 ml und ein HZV von mindestens 4,00 l/min. Im vorliegenden Kollektiv schwer kranker Intensivpatienten war das BV in puncto Vorhersage einer möglichen Volumenreagibilität dem GEDV als Referenz leicht überlegen. In der weiterführenden statistischen Auswertung wurde darüber hinaus deutlich, dass bei der Anwendung des BVI eine stärkere Assoziation mit dem Körpergewicht bestand als mit der derzeitigen Indizierung auf die Körperoberfläche. Der ZVD wies im Studienkollektiv zwar eine signifikante, aber allenfalls mäßige Korrelation mit dem BV auf. Aufgrund zahlreicher Störgrößen zeigte der ZVD keine Eignung als Surrogat-Parameter der kardialen Vorlast. Im intensivmedizinischen Kontext erscheint auch die Anwendbarkeit der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV limitiert. Im vorliegenden Kollektiv war, aufgrund der für die Anwendung von SVV und PPV erforderlichen Voraussetzungen (unter anderem Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung), bei keinem der untersuchten Intensivpatienten ein valider Einsatz der dynamischen Vorlastparameter möglich.

Zusammenfassend erscheint das pulsdensitometrisch erhobene BV hilfreich zur Einschätzung der kardialen Vorlast. Das BV ist darüber hinaus in der Lage die Volumenreagibilität des Patienten abzuschätzen. In Kombination mit dem GEDV könnte somit eine frühzeitige Weichenstellung in der Volumentherapie kritisch kranker Patienten erfolgen. Positive Auswirkungen auf Sterblichkeit und Dauer der maschinellen Beatmung sollten in weiterführenden multizentrischen Studien untersucht werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adler, J. N., Hughes, L. A., Vivilecchia, R., & Camargo, C. A., Jr. (1998).** Effect of skin pigmentation on pulse oximetry accuracy in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 5(10), 965-970.
- Aladangady, N., Leung, T., Costeloe, K., & Delpy, D. (2008).** Measuring circulating blood volume in newborn infants using pulse dye densitometry and indocyanine green. *Paediatr Anaesth*, 18(9), 865-871.
- Allen, D. G., & Kentish, J. C. (1985).** The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol*, 17(9), 821-840.
- Allgower, M., & Burri, C. (1967).** Shock index. *Dtsch Med Wochenschr*, 92(43), 1947-1950.
- Alrawi, S. J., Miranda, L. S., Cunningham, J. N., Jr., Acinapura, A. J., & Raju, R. (2002).** Correlation of blood volume values and pulmonary artery catheter measurements. *Saudi Med J*, 23(11), 1367-1372.
- Androne, A. S., Hryniewicz, K., Hudaihed, A., Mancini, D., Lamanca, J., & Katz, S. D. (2004).** Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*, 93(10), 1254-1259.
- Androne, A. S., Katz, S. D., Lund, L., LaManca, J., Hudaihed, A., Hryniewicz, K., & Mancini, D. M. (2003).** Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 107(2), 226-229.
- Annane, D., Sebille, V., Duboc, D., Le Heuzey, J. Y., Sadoul, N., Bouvier, E., & Bellissant, E. (2008).** Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 178(1), 20-25.
- Backx, P. H., & Ter Keurs, H. E. (1993).** Fluorescent properties of rat cardiac trabeculae microinjected with fura-2 salt. *Am J Physiol*, 264(4), 1098-1110.
- Baker, C. H. (1963).** Cr51-labeled red cell, I-131-fibrinogen, and T-1824 dilution spaces. *Am J Physiol*, 204, 176-180.
- Barker, S. J., Hyatt, J., Shah, N. K., & Kao, Y. J. (1993).** The effect of sensor malpositioning on pulse oximeter accuracy during hypoxemia. *Anesthesiology*, 79(2), 248-254.
- Bauer, T. T., Ewig, S., Marre, R., Suttorp, N., & Welte, T. (2006).** CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*, 260(1), 93-101.
- Bell, R. C., Coalson, J. J., Smith, J. D., & Johanson, W. G., Jr. (1983).** Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*, 99(3), 293-298.
- Bendjelid, K., Rex, S., Scheeren, T., & Saugel, B. (2016).** Journal of Clinical Monitoring and Computing 2015 end of year summary: cardiovascular and hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput*, 30(2), 129-139.

- Bendjelid, K., Suter, P. M., & Romand, J. A. (2004).** The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol*, 96(1), 337-342.
- Benecke A., V. H. (2003).** Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt Berlin*.
- Benes, J., Giglio, M., Brienza, N., & Michard, F. (2014).** The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 18(5), 584.
- Benes, J., Kirov, M., Kuzkov, V., Lainscak, M., Molnar, Z., Voga, G., & Monnet, X. (2015).** Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *Biomed Res Int*, 2015(Article-ID 729075), 14 pages.
- Bent-Hansen, I. (1989).** Initial plasma disappearance and distribution volume of [<sup>131</sup>I]albumin and [<sup>125</sup>I]fibrinogen in man. *Acta Physiol Scand*, 136(3), 455-461.
- Benya, R., Quintana, J., & Brundage, B. (1989).** Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 17(4), 231-233.
- 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(4), 984-989.
- Biancofiore, G., Cecconi, M., & Rocca, G. D. (2015).** A web-based Italian survey of current trends, habits and beliefs in hemodynamic monitoring and management. *J Clin Monit Comput*, 29(5), 635-642.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992).** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
- Bonfils, P. K., Damgaard, M., Taskiran, M., Goetze, J. P., Norsk, P., & Gadsboll, N. (2010).** Impact of diuretic treatment and sodium intake on plasma volume in patients with compensated systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12(9), 995-1001.
- Bouchacourt, J. P., Riva, J. A., & Grignola, J. C. (2013).** The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness. *BMC Anesthesiol*, 13(1), 41.
- Bouchard, J., Soroko, S. B., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., & Mehta, R. L. (2009).** Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*, 76(4), 422-427.
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011).** Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39(2), 259-265.
- Bradley, E. C., & Barr, J. W. (1968).** Determination of blood volume using indocyanine green (cardio-green) dye. *Life Sci*, 7(17), 1001-1007.

- Brady, L. W., Cooper, D. Y., Colodzin, M., McClenathan, J. E., King, E. R., & Williams, R. (1953).** Blood volume studies in normal humans. *Surg Gynecol Obstet*, 97(1), 25-32.
- Buhre, W., Weyland, A., Buhre, K., Kazmaier, S., Mursch, K., Schmidt, M., Sydow, M., & Sonntag, H. (2000).** Effects of the sitting position on the distribution of blood volume in patients undergoing neurosurgical procedures. *Br J Anaesth*, 84(3), 354-357.
- Cecconi, M., Corredor, C., Arulkumaran, N., Abuella, G., Ball, J., Grounds, R. M., Hamilton, M., & Rhodes, A. (2013).** Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*, 17(2), 209.
- Chan, M. M., Chan, M. M., & Chan, E. D. (2003).** What is the effect of fingernail polish on pulse oximetry? *Chest*, 123(6), 2163-2164.
- Charron, C., Fessenmeyer, C., Cosson, C., Mazoit, J. X., Hebert, J. L., Benhamou, D., & Edouard, A. R. (2006).** The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg*, 102(5), 1511-1517.
- Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., & Davidson, C. S. (1960).** Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*, 39, 592-600.
- Cheung, A. T., Savino, J. S., Weiss, S. J., Aukburg, S. J., & Berlin, J. A. (1994).** Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology*, 81(2), 376-387.
- Compton, F., Vogel, M., Zidek, W., van der Giet, M., & Westhoff, T. (2015).** Changes in volumetric hemodynamic parameters induced by fluid removal on hemodialysis in critically ill patients. *Ther Apher Dial*, 19(1), 23-29.
- Cote, C. J., Goldstein, E. A., Fuchsman, W. H., & Hoaglin, D. C. (1988).** The effect of nail polish on pulse oximetry. *Anesth Analg*, 67(7), 683-686.
- Cournand, A., Motley, H. L., & Werko, L. (1947).** Mechanism underlying cardiac output change during intermittent positive pressure breathing (IPP). *Fed Proc*, 6(1), 92.
- Crispell, K. R., Porter, B., & Nieset, R. T. (1950).** Studies of plasma volume using human serum albumin tagged with radioactive iodine. *J Clin Invest*, 29(5), 513-516.
- Cruz, D. N., Antonelli, M., Fumagalli, R., Foltran, F., Brienza, N., Donati, A., Malcangi, V., Petrini, F., Volta, G., Bobbio Pallavicini, F. M., Rottoli, F., Giunta, F., & Ronco, C. (2009).** Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Jama*, 301(23), 2445-2452.
- Davila, D. F., Nunez, T. J., Odreman, R., & de Davila, C. A. (2005).** Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 101(3), 343-346.
- Dawson, A. B., Evans, H. M., & Whipple, G. H. (1920).** Blood volume studies. *American Journal of Physiology*, 51(2), 232-256.

- De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., & Vincent, J. L. (2005).** Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31(4), 517-523.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubinfeld, G. D., Webb, S., Beale, R. J., Vincent, J. L., & Moreno, R. (2013).** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, 39(2), 165-228.
- Deurenberg, P., Weststrate, J. A., & Seidell, J. C. (1991).** Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*, 65(2), 105-114.
- Dissmann, T., Gotzen, R., Neuber, K., Offermann, B., & Schwab, M. (1971).** Das Erythrocyten- und Plasmavolumen sowie die Relation zwischen Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit in verschiedenen Stadien der essentiellen und bei renovasculärer Hypertonie. *Klinische Wochenschrift*, 49(16), 915-927.
- Echt, M., Duweling, J., Gauer, O. H., & Lange, L. (1974).** Effective compliance of the total vascular bed and the intrathoracic compartment derived from changes in central venous pressure induced by volume changes in man. *Circ Res*, 34(1), 61-68.
- Farjanel, J., Denis, C., Chatard, J. C., & Geysant, A. (1997).** An accurate method of plasma volume measurement by direct analysis of Evans blue spectra in plasma without dye extraction: origins of albumin-space variations during maximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 75(1), 75-82.
- Fazakas, J., Mandli, T., Ther, G., Arkossy, M., Pap, S., Fule, B., Nemeth, E., Toth, S., & Jaray, J. (2006).** Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc*, 38(3), 798-800.
- Feissel, M., Michard, F., Faller, J. P., & Teboul, J. L. (2004).** The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine*, 30(9), 1834-1837.
- Feissel, M., Michard, F., Mangin, I., Ruyer, O., Faller, J. P., & Teboul, J. L. (2001).** Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*, 119(3), 867-873.
- Feldschuh, J., & Enson, Y. (1977).** Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation*, 56(4), 605-612.
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J.-L. (2001).** Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758.
- Fick, A. (1870).** Über die Messung des Blutquantums in den Hertzventrikeln. *Sitz der Physik. Med Ges Wuerzburg*, 2, 16.

- Fluck, R. R., Jr., Schroeder, C., Frani, G., Kropf, B., & Engbretson, B. (2003).** Does ambient light affect the accuracy of pulse oximetry? *Respir Care*, 48(7), 677-680.
- Fox, I. J., Brooker, L. G., Heseltine, D. W., Essex, H. E., & Wood, E. H. (1957).** A tricarboyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 32(18), 478-484.
- Frank, O. (1930).** Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Z Biol*, 90, 405-409.
- Fry, D. E., Pearlstein, L., Fulton, R. L., & Polk, H. C., Jr. (1980).** Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg*, 115(2), 136-140.
- Fukuda, N., Sasaki, D., Ishiwata, S., & Kurihara, S. (2001).** Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Circulation*, 104(14), 1639-1645.
- Funk, W., Endrich, B., Messmer, K., & Intaglietta, M. (1983).** Spontaneous arteriolar vasomotion as a determinant of peripheral vascular resistance. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2(1), 11-25.
- Gaehgtens, P. (1991).** Heterogeneity of capillary perfusion. *Blood Vessels*, 28(1-3), 197-200.
- Germans, M. R., de Witt Hamer, P. C., van Boven, L. J., Zwinderman, K. A., & Bouma, G. J. (2010).** Blood volume measurement with indocyanine green pulse spectrophotometry: dose and site of dye administration. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(2), 251-255.
- Ghali, J. K., & Tam, S. W. (2010).** The critical link of hypervolemia and hyponatremia in heart failure and the potential role of arginine vasopressin antagonists. *J Card Fail*, 16(5), 419-431.
- Gibson, J. G., 2nd, Seligman, A. M., & et al. (1946).** The distribution of red cells and plasma in large and minute vessels of the normal dog, determined by radioactive isotopes of iron and iodine. *J Clin Invest*, 25(6), 848-857.
- Gibson, J. G., & Evans, W. A. (1937).** Clinical studies of the blood volume: application of a method employing the azo dye Evans blue and the spectrophotometer. *J Clin Invest*, 16(3), 301-316.
- Gillen, C. M., Takamata, A., Mack, G. W., & Nadel, E. R. (1994).** Measurement of plasma volume in rats with use of fluorescent-labeled albumin molecules. *J Appl Physiol*, 76(1), 485-489.
- Gödje, O., Peyerl, M., Seebauer, T., Dewald, O., & Reichart, B. (1998).** Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*, 113(4), 1070-1077.

- Gödje, O., Peyerl, M., Seebauer, T., Lamm, P., Mair, H., & Reichart, B. (1998).** Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13(5), 533-540.
- Goodman, S., Shirov, T., & Weissman, C. (2007).** Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg*, 104(4), 880-886.
- Goy, R. W., Chiu, J. W., & Loo, C. C. (2001).** Pulse dye densitometry: a novel bedside monitor of circulating blood volume. *Ann Acad Med Singapore*, 30(2), 192-198.
- Gregersen, M., Gibson, J., & Stead, E. (1935).** Plasma volume determination with dyes; errors in colorimetry; use of the blue dye T-1824. *Am J Physiol*, 113(54-55), 8.
- Hahn, P. F., Ross, J. F., Bale, W. F., Balfour, W. M., & Whipple, G. H. (1942).** Red cell and plasma volumes (circulating and total) as determined by radio iron and by dye. *J Exp Med*, 75(2), 221-232.
- Halle, B. M., Poulsen, T. D., & Pedersen, H. P. (2014).** Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(10), 1214-1219.
- Haller, M., Brechtelsbauer, H., Finsterer, U., Forst, H., Bein, T., Briegel, J., & Peter, K. (1992).** The determination of plasma volume using indocyanine green in man. *Der Anaesthesist*, 41(3), 115-120.
- Hamilton, M. A., 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(6), 1392-1402.
- Haneda, K., & Horiuchi, T. (1986).** A method for measurement of total circulating blood volume using indocyanine green. *Tohoku J Exp Med*, 148(1), 49-56.
- Haruna, M., Kumon, K., Yahagi, N., Watanabe, Y., Ishida, Y., Kobayashi, N., & Aoyagi, T. (1998).** Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry. *Anesthesiology*, 89(6), 1322-1328.
- Henschen, S., Busse, M. W., Zisowsky, S., & Panning, B. (1993).** Determination of plasma volume and total blood volume using indocyanine green: a short review. *J Med*, 24(1), 10-27.
- Hofer, C. K., Furrer, L., Matter-Ensner, S., Maloigne, M., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2005).** Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth*, 94(6), 748-755.
- Hofer, C. K., Ganter, M. T., Matter-Ensner, S., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2006).** Volumetric assessment of left heart preload by thermodilution: comparing the PiCCO-VoLEF system with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia*, 61(4), 316-321.

- Hoff, R., Rinkel, G., Verweij, B., Algra, A., & Kalkman, C. (2009).** Blood volume measurement to guide fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective controlled study. *Stroke*, 40(7), 2575-2577.
- Holder, A. L., & Clermont, G. (2015).** Using what you get: dynamic physiologic signatures of critical illness. *Crit Care Clin*, 31(1), 133-164.
- Hollins, B., Noe, B., & Henderson, J. M. (1987).** Fluorometric determination of indocyanine green in plasma. *Clin Chem*, 33(6), 765-768.
- Hong, J. Q., He, H. F., Chen, Z. Y., Du, Z. S., Liu, W. F., Weng, P. Q., & Huang, H. B. (2014).** Comparison of stroke volume variation with pulse pressure variation as a diagnostic indicator of fluid responsiveness in mechanically ventilated critically ill patients. *Saudi Med J*, 35(3), 261-268.
- Horovitz, J. H., Carrico, C. J., & Shires, G. T. (1974).** Pulmonary response to major injury. *Arch Surg*, 108(3), 349-355.
- Horton, J. W., & Burnweit, C. A. (1988).** Hemodynamic function in acute pancreatitis. *Surgery*, 103(5), 538-546.
- Hotchkiss, R. S., & Karl, I. E. (2003).** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348(2), 138-150.
- Huber, W., Fuchs, S., Minning, A., Kuchle, C., Braun, M., Beitz, A., Schultheiss, C., Mair, S., Phillip, V., Schmid, S., Schmid, R. M., & Lahmer, T. (2016).** Transpulmonary thermodilution (TPTD) before, during and after Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED). A Prospective Study on Feasibility of TPTD and Prediction of Successful Fluid Removal. *PLoS One*, 11(4), e0153430.
- Huber, W., Gruber, A., Eckmann, M., Elkmann, F., Klein, I., Lahmer, T., Mayr, U., Schellnegger, R., Schneider, J., Batres-Baires, G., Fekecs, L., Beitz, A., Barbara, H., Schmid, R., & Herner, A. (2017).** Comparison of pulmonary vascular permeability index PVPI and global ejection fraction GEF derived from jugular and femoral indicator injection using the PiCCO-2 device: A prospective observational study. *PLoS One*, 12(10), e0178372.
- Huber, W., Koenig, J., Mair, S., Schuster, T., Saugel, B., Eyer, F., Phillip, V., Schultheiss, C., Thies, P., Mayr, U., Einwachter, H., Treiber, M., Hoellthaler, J., & Schmid, R. M. (2015).** Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: a prospective evaluation and validation study. *BMC Anesthesiol*, 15, 45.
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008).** Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337-359.
- Huber, W., & Schmid, R. M. (2007).** Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 104(25), 1832-1842.
- Huber, W., & Schmid, R. M. (2011).** [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]. *Internist (Berl)*, 52(7), 823-830, 832.

- Huxley, A. F., & Simmons, R. M. (1971).** Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature*, 233(5321), 533-538.
- Iijima, T., Aoyagi, T., Iwao, Y., Masuda, J., Fuse, M., Kobayashi, N., & Sankawa, H. (1997).** Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit*, 13(2), 81-89.
- Iijima, T., Iwao, Y., & Sankawa, H. (1998).** Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: comparison with (131)I-HSA analysis. *Anesthesiology*, 89(6), 1329-1335.
- Imai, T., Takahashi, K., Goto, F., & Morishita, Y. (1998).** Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry - comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput*, 14(7-8), 477-484.
- Intaglietta, M., & Messmer, K. (1983).** Microangiodynamics, peripheral vascular resistance and the normal microcirculation. *Int J Microcirc Clin Exp*, 2(1), 3-10.
- International Committee for Standardization in Haematology. (1980).** Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *J Nucl Med*, 21(8), 793-800.
- Iseki, K., Onoyama, K., Fujimi, S., & Omae, T. (1980).** Shock caused by indocyanine green dye in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 14(4), 210.
- Jacob, M., Conzen, P., Finsterer, U., Krafft, A., Becker, B. F., & Rehm, M. (2007).** Technical and physiological background of plasma volume measurement with indocyanine green: a clarification of misunderstandings. *J Appl Physiol*, 102(3), 1235-1242.
- Jardin, F., Farcot, J. C., Gueret, P., Prost, J. F., Ozier, Y., & Bourdarias, J. P. (1983).** Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*, 68(2), 266-274.
- Jegier, W., Maclaurin, J., Blankenship, W., & Lind, J. (1964).** Comparative study of blood volume estimation in the newborn infant using I-131 labeled human serum albumin (IHSA) and T-1824. *Scand J Clin Lab Invest*, 16, 125-132.
- Jones, A. E., Brown, M. D., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Garrett, J. S., Heffner, A. C., & Kline, J. A. (2008).** The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 36(10), 2734-2739.
- Jones, J. G., & Wardrop, C. A. (2000).** Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth*, 84(2), 226-235.
- Jozwiak, M., Silva, S., Persichini, R., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., Teboul, J. L., & Monnet, X. (2013).** Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 41(2), 472-480.
- Junghans, T., Bohm, B., Haase, O., Fritzmann, J., & Zuckermann-Becker, H. (2002).** Conventional monitoring and intravascular volume measurement can lead to different therapy after upper gastrointestinal tract surgery. *Intensive Care Medicine*, 28(9), 1273-1275.

- Kim, H. K., & Pinsky, M. R. (2008).** Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med*, 36(10), 2858-2862.
- Kinsman, J. M., Moore, J. W., & Hamilton, W. F. (1929).** Studies on the circulation. *American Journal of Physiology*, 89(2), 322-330.
- Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., De Waele, J., Jaeschke, R., Malbrain, M. L., De Keulenaer, B., Duchesne, J., Bjorck, M., Leppaniemi, A., Ejike, J. C., Sugrue, M., Cheatham, M., Ivatury, R., Ball, C. G., Reintam Blaser, A., Regli, A., Balogh, Z. J., D'Amours, S., Debergh, D., Kaplan, M., Kimball, E., & Olvera, C. (2013).** Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Medicine*, 39(7), 1190-1206.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985).** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981).** APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 9(8), 591-597.
- Kobayashi, N., Sugimachi, K., Tao, S., Saku, M., Ogawa, Y., & Inokuchi, K. (1974).** Our appraisal on surgical indication for patients with hepatic dysfunction. *Jpn J Gastroenterol Surg*, 7, 50-56.
- Kobirumaki-Shimozawa, F., Inoue, T., Shintani, S. A., Oyama, K., Terui, T., Minamisawa, S., Ishiwata, S., & Fukuda, N. (2014).** Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci*, 64(4), 221-232.
- Kornbrust, D. J., & Barfknecht, T. R. (1984).** Comparison of 7 azo dyes and their azo reduction products in the rat and hamster hepatocyte primary culture/DNA-repair assays. *Mutat Res*, 136(3), 255-266.
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C., & Parrillo, J. E. (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(3), 691-699.
- Küntscher, M. V., Germann, G., & Hartmann, B. (2006).** Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation*, 70(1), 37-43.
- Landry, D. W., & Oliver, J. A. (2001).** The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 345(8), 588-595.
- Lansdorp, B., Lemson, J., van Putten, M. J., de Keijzer, A., van der Hoeven, J. G., & Pikkers, P. (2012).** Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth*, 108(3), 395-401.

- Lau, H., Man, K., Fan, S. T., Yu, W. C., Lo, C. M., & Wong, J. (1997).** Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg*, 84(9), 1255-1259.
- Lauermann, I. (1991).** Eine neue Methode zur Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens – Erythrozytenmarkierung mit Fluorescein-Natrium. *Transfus Med Hemother*, 18, 130-136.
- Lauermann, I., Hecker, H., & Kirchner, E. (1999).** Erstellung von Blutvolumenreferenzwerten für erythrozytenmarkierende Indikatorverdünnungsmethoden anhand von Literaturdaten. *Transfus Med Hemother*, 26, 360-366.
- Leevy, C. M., Mendenhall, C. L., Lesko, W., & Howard, M. M. (1962).** Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J Clin Invest*, 41, 1169-1179.
- Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J., & Pfeiffer, U. J. (1992).** Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, 18(3), 142-147.
- Linderkamp, O., Holthausen, H., Seifert, J., Butenandt, I., & Riegel, K. P. (1977).** Accuracy of blood volume estimations in critically ill children using 125I-labelled albumin and 51Cr-labelled red cells. *Eur J Pediatr*, 125(2), 143-151.
- Luecke, T., Roth, H., Herrmann, P., Joachim, A., Weisser, G., Pelosi, P., & Quintel, M. (2004).** Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Medicine*, 30(1), 119-126.
- Mair, S., Tschirdewahn, J., Götz, S., Frank, J., Phillip, V., Henschel, B., Schultheiss, C., Mayr, U., Noe, S., Treiber, M., Schmid, R. M., Saugel, B., & Huber, W. (2016).** Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study. *J Clin Monit Comput*, 1-11.
- Margarson, M. P., & Soni, N. C. (2005).** Plasma volume measurement in septic patients using an albumin dilution technique: comparison with the standard radio-labelled albumin method. *Intensive Care Medicine*, 31(2), 289-295.
- Marik, P. E., 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(1), 172-178.
- Marik, P. E., 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(9), 2642-2647.
- Markgraf, R., Deuschinoff, G., Pientka, L., Scholten, T., & Lorenz, C. (2001).** Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care*, 5(1), 31-36.
- Marx, G., Cope, T., McCrossan, L., Swaraj, S., Cowan, C., Mostafa, S. M., Wenstone, R., & Leuwer, M. (2004).** Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*, 21(2), 132-138.

- Meng, L., & Heerdt, P. M. (2016).** Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution. *Br J Anaesth*, *117*(3), 3-17.
- Micek, S. T., McEvoy, C., McKenzie, M., Hampton, N., Doherty, J. A., & Kollef, M. H. (2013).** Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care*, *17*(5), 246.
- Michard, F. (2004).** Looking at transpulmonary thermodilution curves: the cross-talk phenomenon. *Chest*, *126*(2), 656-657.
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2003).** Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, *124*(5), 1900-1908.
- Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2000).** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, *162*(1), 134-138.
- Middleton, P. M., & Davies, S. R. (2011).** Noninvasive hemodynamic monitoring in the emergency department. *Curr Opin Crit Care*, *17*(4), 342-350.
- Miller, W. L., & Mullan, B. P. (2014).** Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail*, *2*(3), 298-305.
- Mohsenin, V. (2015).** Assessment of preload and fluid responsiveness in intensive care unit. How good are we? *J Crit Care*.
- Monnet, X., Guérin, L., Jozwiak, M., Bataille, A., Julien, F., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2013).** Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth*, *110*(2), 207-213.
- Montgomery, A. B., Stager, M. A., Carrico, C. J., & Hudson, L. D. (1985).** Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, *132*(3), 485-489.
- Moosbrugger, H., & Kelava, A. (2007).** *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (2 ed.). Heidelberg: Springer.
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., Jahan, R., Harvey, S. E., Bell, D., Bion, J. F., Coats, T. J., Singer, M., Young, J. D., & Rowan, K. M. (2015).** Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, *372*(14), 1301-1311.
- Murphy, C. V., Schramm, G. E., Doherty, J. A., Reichley, R. M., Gajic, O., Afessa, B., Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2009).** The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*, *136*(1), 102-109.
- Nakane, H., Balzarini, J., De Clercq, E., & Ono, K. (1988).** Differential inhibition of various deoxyribonucleic acid polymerases by Evans blue and aurointricarboxylic acid. *Eur J Biochem*, *177*(1), 91-96.

- Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., & Mc, K. W. (1951).** The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4(5), 735-746.
- Norton, J. M. (2001).** Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ*, 25(1-4), 53-61.
- Oohashi, S., & Endoh, H. (2005).** Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth*, 19(1), 21-25.
- Oren-Grinberg, A. (2010).** The PiCCO monitor. *International anesthesiology clinics*, 48(1), 57-85.
- Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007).** Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*, 35(1), 64-68.
- Payen, D., de Pont, A. C., Sakr, Y., Spies, C., Reinhart, K., & Vincent, J. L. (2008).** A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*, 12(3), 74.
- Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Holdgate, A., Howe, B. D., Webb, S. A., & Williams, P. (2014).** Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 371(16), 1496-1506.
- Pinsky, M. R. (2007).** Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*, 132(6), 2020-2029.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., & van der Meer, P. (2016).** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-2200.
- 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(6), 746-755.
- Prentice, R. L. (1989).** Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*, 8(4), 431-440.
- Pulsion Medical Systems. (2008).** Gebrauchsanweisung LiMON® PC-5000 Version 1.4 und 1.5.
- Pulsion Medical Systems. (2010).** Fachinformation ICG-PULSION® 5 mg/ml nach Rekonstitution.

- Pulsion Medical Systems. (2013).** Gebrauchsanweisung PiCCO2® PC-8500 Version 3.1.
- Rawson, R. A. (1943).** The binding of T-1824 and structurally related diazo dyes by the plasma proteins. *American Journal of Physiology*, 138(5), 708-717.
- Reekers, M., Simon, M. J., Boer, F., Mooren, R. A., van Kleef, J. W., Dahan, A., & Vuyk, J. (2009).** Cardiovascular monitoring by pulse dye densitometry or arterial indocyanine green dilution. *Anesth Analg*, 109(2), 441-446.
- Renner, J., Meybohm, P., Hanss, R., Gruenewald, M., Scholz, J., & Bein, B. (2009).** Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Paediatr Anaesth*, 19(7), 688-694.
- Reuter, D. A. (2007).** Erfassen der kardialen Vorlast: Was steht uns zur Verfügung und was gilt es zu bedenken. *Uni-Med-Verlag, Bremen London Boston*.
- Reuter, D. A., Bayerlein, J., Goepfert, M. S., Weis, F. C., Kilger, E., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2003).** Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 29(3), 476-480.
- Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2002).** Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 392-398.
- Reuter, D. A., Goepfert, M. S., Goresch, T., Schmoeckel, M., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2005).** Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth*, 94(3), 318-323.
- Reuter, D. A., Goetz, A. E., & Peter, K. (2003).** Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten. *Der Anaesthetist*, 52(11), 1005-1013.
- Reuter, D. A., Kirchner, A., Felbinger, T. W., Weis, F. C., Kilger, E., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2003).** Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 31(5), 1399-1404.
- Rhoades, R. A., & Bell, D. R. (2012).** *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine* (4 ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ries, A. L., Prewitt, L. M., & Johnson, J. J. (1989).** Skin color and ear oximetry. *Chest*, 96(2), 287-290.
- 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(19), 1368-1377.
- Rodriguez, E. K., Hunter, W. C., Royce, M. J., Leppo, M. K., Douglas, A. S., & Weisman, H. F. (1992).** A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol*, 263(1), 293-306.

- Rosenberg, A. L., Dechert, R. E., Park, P. K., & Bartlett, R. H. (2009).** Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*, 24(1), 35-46.
- Sakka, S. G. (2007).** Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care*, 13(2), 207-214.
- Sakka, S. G. (2015).** Hemodynamic Monitoring in the Critically Ill Patient - Current Status and Perspective. *Front Med (Lausanne)*, 2, 44.
- Sakka, S. G., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2002).** Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*, 122(5), 1715-1720.
- Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012).** The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*, 26(5), 347-353.
- Sakka, S. G., Ruhl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000).** Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Medicine*, 26(2), 180-187.
- Sakr, Y., Vincent, J. L., Reinhart, K., Groeneveld, J., Michalopoulos, A., Sprung, C. L., Artigas, A., & Ranieri, V. M. (2005).** High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*, 128(5), 3098-3108.
- Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2010).** Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care*, 14(3), R95.
- Schachtrupp, A., Graf, J., Tons, C., Hoer, J., Fackeldey, V., & Schumpelick, V. (2003).** Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intra-abdominal hypertension. *J Trauma*, 55(4), 734-740.
- Scheller, M. S., Unger, R. J., & Kelner, M. J. (1986).** Effects of intravenously administered dyes on pulse oximetry readings. *Anesthesiology*, 65(5), 550-552.
- Schmidt, R. F. (2010).** *Physiologie des Menschen* (31 ed.). Heidelberg: Springer.
- Sekimoto, M., Fukui, M., & Fujita, K. (1997).** Plasma volume estimation using indocyanine green with biexponential regression analysis of the decay curves. *Anaesthesia*, 52(12), 1166-1172.
- Severinghaus, J. W. (1993).** History and recent developments in pulse oximetry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 214, 105-111.
- Shippy, C. R., Appel, P. L., & Shoemaker, W. C. (1984).** Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med*, 12(2), 107-112.

- Shoemaker, W. C., Montgomery, E. S., Kaplan, E., & Elwyn, D. H. (1973).** Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg*, 106(5), 630-636.
- Shore, S., Nelson, D. P., Pearl, J. M., Manning, P. B., Wong, H., Shanley, T. P., Keyser, T., & Schwartz, S. M. (2001).** Usefulness of corticosteroid therapy in decreasing epinephrine requirements in critically ill infants with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 88(5), 591-594.
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2007).** *Taschenatlas Physiologie* (7 ed.). Stuttgart: Thieme.
- Sinex, J. E. (1999).** Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med*, 17(1), 59-67.
- Singer, M. (2016).** The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Medicine*, 42(12), 2027-2029.
- Skillman, J. J., Bushnell, L. S., Goldman, H., & Silen, W. (1969).** Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg*, 117(4), 523-530.
- Smiseth, O. A., Thompson, C. R., Ling, H., Robinson, M., & Miyagishima, R. T. (1996).** A potential clinical method for calculating transmural left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure ventilation: an intraoperative study in humans. *J Am Coll Cardiol*, 27(1), 155-160.
- Soto Soto, J., Geiger, X., & Johnson, M. M. (2012).** Acute right ventricular failure in a patient with hepatic cirrhosis. *Case Rep Pulmonol*, 2012(Article-ID 127583), 3 pages.
- Speich, R., Saesseli, B., Hoffmann, U., Neftel, K. A., & Reichen, J. (1988).** Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration. *Ann Intern Med*, 109(4), 345-346.
- Stephan, F., Flahault, A., Dieudonne, N., Hollande, J., Paillard, F., & Bonnet, F. (2001).** Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients - contribution of a clinical scoring system. *Br J Anaesth*, 86(6), 754-762.
- Sterling, K., & Gray, S. J. (1950).** Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium. *J Clin Invest*, 29(12), 1614-1619.
- Stewart, G. N. (1893).** Researches on the Circulation Time in Organs and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 15(1-2), 1-89.
- Stewart, G. N. (1897).** Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22(3), 159-183.
- Stewart, G. N. (1921a).** The output of the heart in dogs. *Am J Physiol*, 57, 27.
- Stewart, G. N. (1921b).** The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol*, 58(1), 20-44.
- Surviving Sepsis Campaign. (2015).** Updated Bundles in Response to New Evidence.

- Swan, H., & Nelson, A. W. (1971).** Blood volume measurement: concepts and technology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 12(5), 389-401.
- Szold, A., Pizov, R., Segal, E., & Perel, A. (1989).** The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Medicine*, 15(6), 368-371.
- Takanishi, D. M., Jr., Biuk-Aghai, E. N., Yu, M., Lurie, F., Yamauchi, H., Ho, H. C., Chapital, A. D., & Koss, W. (2009).** The availability of circulating blood volume values alters fluid management in critically ill surgical patients. *Am J Surg*, 197(2), 232-237.
- 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(6), 1313-1321.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974).** Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Tilney, N. L., Bailey, G. L., & Morgan, A. P. (1973).** Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg*, 178(2), 117-122.
- Tisherman, S. A., Barie, P., Bokhari, F., Bonadies, J., Daley, B., Diebel, L., Eachempati, S. R., Kurek, S., Luchette, F., Carlos Puyana, J., Schreiber, M., & Simon, R. (2004).** Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma*, 57(4), 898-912.
- Tobin, R. M., Pologe, J. A., & Batchelder, P. B. (2002).** A characterization of motion affecting pulse oximetry in 350 patients. *Anesth Analg*, 94(1), 54-61.
- Trof, R. J., Danad, I., & Groeneveld, A. J. (2013).** Global end-diastolic volume increases to maintain fluid responsiveness in sepsis-induced systolic dysfunction. *BMC Anesthesiol*, 13, 12.
- Tschaikowsky, K., Meisner, M., Durst, R., & Rugheimer, E. (1997).** Blood volume determination using hydroxyethyl starch: a rapid and simple intravenous injection method. *Crit Care Med*, 25(4), 599-606.
- Vieillard-Baron, A., Chergui, K., Rabiller, A., Peyrouset, O., Page, B., Beauchet, A., & Jardin, F. (2004).** Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine*, 30(9), 1734-1739.
- Vincent, J. L., de Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (1998).** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, 26(11), 1793-1800.
- Vincent, J. L., Ferreira, F., & Moreno, R. (2000).** Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. *Crit Care Clin*, 16(2), 353-366.

- Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J. R., & Payen, D. (2006).** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 34(2), 344-353.
- Vistisen, S. T., Koefoed-Nielsen, J., & Larsson, A. (2010).** Should dynamic parameters for prediction of fluid responsiveness be indexed to the tidal volume? *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(2), 191-198.
- Vos, J. J., Wietasch, J. K., Absalom, A. R., Hendriks, H. G., & Scheeren, T. W. (2014).** Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia*, 69(12), 1364-1376.
- Wagener, G. (2013).** Assessment of hepatic function, operative candidacy, and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis*, 33(3), 204-212.
- Wandel, J. (2004).** *Intrathorakale Volumenparameter, gemessen mit der Methode der transpulmonalen Indikator-dilution, als Leitparameter der kardialen Vorlast in der pädiatrischen Intensivmedizin.* Technische Universität, München.
- Wernovsky, G., Wypij, D., Jonas, R. A., Mayer, J. E., Jr., Hanley, F. L., Hickey, P. R., Walsh, A. Z., Chang, A. C., Castaneda, A. R., Newburger, J. W., & Wessel, D. L. (1995).** Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*, 92(8), 2226-2235.
- Weyland, A., & Grüne, F. (2009).** Kardiale Vorlast und zentraler Venendruck. *Der Anaesthesist*, 58(5), 506-512.
- Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., & Rodig, G. (2001).** Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15(5), 584-588.
- World Health Organization. (2000).** Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, 1-253.
- Wouters, P. F., Gehring, H., Meyfroidt, G., Ponz, L., Gil-Rodriguez, J., Hornberger, C., Bonk, R., Frankenberger, H., Benekos, K., Valais, J., Avgerinos, J., & Konecny, E. (2002).** Accuracy of pulse oximeters: the European multi-center trial. *Anesth Analg*, 94(1), 13-16.
- Yamabayashi, H., Izumo, M., Motoki, R., Yamamoto, T., Nishida, H., Shin, S., Sato, K., & Suzuki, Y. (1985).** Blood volume measurement of newborn using stable isotope <sup>50</sup>Cr. *Radioisotopes*, 34(3), 144-150.
- Yamauchi, H., Biuk-Aghai, E. N., Yu, M., Ho, H. C., Chapital, A. D., Koss, W., & Takanishi, D. M., Jr. (2008).** Circulating blood volume measurements correlate poorly with pulmonary artery catheter measurements. *Hawaii Med J*, 67(1), 8-11.

- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2016).** 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, *68*(13), 1476-1488.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H., Tsai, E. J., & Wilkoff, B. L. (2013).** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, *62*(16), 147-239.
- Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., Terndrup, T., Wang, H. E., Hou, P. C., LoVecchio, F., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., & Angus, D. C. (2014).** A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, *370*(18), 1683-1693.
- Yu, M., Pei, K., Moran, S., Edwards, K. D., Domingo, S., Steinemann, S., Ghows, M., Takiguchi, S., Tan, A., Lurie, F., & Takanishi, D., Jr. (2011).** A prospective randomized trial using blood volume analysis in addition to pulmonary artery catheter, compared with pulmonary artery catheter alone, to guide shock resuscitation in critically ill surgical patients. *Shock*, *35*(3), 220-228.
- Zanotti Cavazzoni, S. L., & Dellinger, R. P. (2006).** Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care*, *10*, 2.
- Zhang, Z., Lu, B., Sheng, X., & Jin, N. (2011).** Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*, *25*(6), 904-916.
- Zierler, K. L. (1962).** Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volume. *Circ Res*, *10*(3), 393-407.

## 8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Huber, der mich in allen Phasen der Doktorarbeit mit Freude und Engagement unterstützte. Meine Faszination für das Fachgebiet der Intensivmedizin wurde durch meine Tätigkeit auf der Intensivstation R3a bestätigt und ich durfte wertvolle Erfahrungen sammeln, die weit über diese wissenschaftliche Arbeit hinausgehen. Weiterer Dank gilt dem gesamten Ärzte- und Pflorgeteam der Intensivstation R3a unter der chefärztlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. Roland M. Schmid. Besonders hervorheben möchte ich die Study Nurse und intensivmedizinische Fachkrankenschwester Frau Andrea Herrmann, die zu jeder Zeit eine kompetente und verlässliche Ansprechpartnerin für mich war. Mein herzlicher Dank gilt zudem Herrn Johann Obermaier, Senior Clinical Application Manager der Firma PULSION Medical Systems (Feldkirchen, Germany). Bei allen technischen und wissenschaftlichen Fragen rund um die Geräte PiCCO® und LiMON® stand er mir mit Rat und Tat zur Seite. Schlussendlich möchte ich meiner Familie, meinen Schwiegereltern und in besonderem Maße meinem Vater Dieter Preißler danken, der mir neben meiner Berufsausbildung auch das Medizinstudium ermöglichte. Zu guter Letzt gilt der größte Dank meiner Ehefrau Anja Preißler, die mir seit mehr als 16 Jahren mit viel Geduld und Verständnis liebevoll zur Seite steht. Ihr und unserem Sohn Paul ist diese Dissertation gewidmet.