

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Prädiktivität des Passive Leg Raising bezüglich der
Volumenreagibilität im Vergleich zum Volume Challenge bei Patienten
auf der Intensivstation**

Martina Julia Hüttl

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfender der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 11.06.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Parameter und Methoden zur Einschätzung der Vorlast.....	1
1.2	Die kardiale Vorlast	3
1.2.1	Begriffsklärung der Volumenreagibilität gegenüber der Vorlast.....	7
1.2.2	Der Frank-Starling-Mechanismus	8
1.2.3	Der venöse Rückstrom	12
1.2.4	Der Volume-Challenge als Goldstandard.....	16
1.2.5	Die verschiedenen Vorlastparameter.....	18
1.3	Hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO-System.....	22
1.4	Die Methode des Passive leg raising.....	26
1.4.1	Alternativen zum Passive leg raising	30
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	33
2	Patienten, Material und Methoden	36
2.1	Studienart	36
2.2	Patientenpopulation der Studie	36
2.3	Datengewinnung	37
2.3.1	Screening der Patientendaten	37
2.3.2	Messmethoden.....	38
2.4	Statistische Auswertung.....	44
2.5	Ethische Aspekte.....	45
3	Ergebnisse	46
3.1	Patientencharakteristika	46
3.2	Ergebnisse zur Definition der Volumenreagibilität	51

3.3	Ergebnisse des Passive leg raising	62
3.4	Ergebnisse des Volume Challenge als Schiedsrichterverfahren	75
3.5	Ergebnisse des Small Volume Challenge	83
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	85
4	Diskussion.....	86
4.1	Diskussion des Goldstandards.....	86
4.2	Der Mini Volume Challenge als Alternative	88
4.3	Festlegung des Cutoff	91
4.4	PCHI als Outcome-Variable des Passive leg raising	93
4.5	Die wichtige Rolle des GEDVI.....	96
4.6	Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als nützlicher Parameter	99
4.7	Schlechtes Abschneiden des Passive leg raising.....	101
5	Zusammenfassung	106
6	Literaturverzeichnis	108
7	Danksagung.....	113

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CPI	Cardiac Power Index
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	Sauerstoffkonzentration
GEDI	Globalenddiastolischer Volumen Index
GEDV	Globalenddiastolisches Volumen
HI	Herzindex
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HZVI	Herzzeitvolumenindex
KG	Körpergewicht
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDA	Linksventrikuläre enddiastolische Fläche
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAP	Mittlerer arterieller Druck

MAPmax	Maximaler mittlerer arterieller Druck
MAPmin	Minimaler mittlerer arterieller Druck
MSFP	Mittlerer systemischer Füllungsdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalartherienkatheter
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCHI	Pulskontur Herzindex bzw. kontinuierlicher Herzindex
PCWP	Pulmonalkapillärer Wedge Druck
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
PPV	Pulsdruck-Variation
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium
RAP	Rechtsatrialer Druck
RR	Blutdruck
Rv	Venöser Widerstand
RV	Rechter Ventrikel
RVEDA	Rechtsventrikuläre enddiastolische Fläche
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung

SOFA	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SPV	Systolische Druckvariation
SV	Schlagvolumen
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
VC	Volume Challenge
VTI	(Subaortic) Velocity Time Index
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenenkatheter
Δ MAP	Mittlere Druckdifferenz

1 Einleitung

1.1 Parameter und Methoden zur Einschätzung der Vorlast

Um sich ein umfassendes Bild von der Schwierigkeit der Vorlasteinschätzung bei Schockpatienten zu machen, lohnt sich zunächst ein Blick auf den Stellenwert der klinischen Untersuchung. Vorab ist zu bedenken, dass in der klinischen Diagnostik bestimmte Grundsätze beachtet werden müssen. Zum einen bestimmt die Kenntnis über die zugrundeliegende Ursache des Schockgeschehens in hohem Maße die Aussagekraft eines klinisch erhobenen Befundes, zum anderen ist die Beurteilung eines einzelnen Messwertes nur im klinischen Zusammenhang zielführend (Huber et al., 2008a).

Insbesondere die Einschätzung der Vorlast gestaltet sich in der klinischen Diagnostik problematisch. Um den Volumenstatus zu erfassen, müssen mehrere verschiedene Kompartimente des Körpers, in welchen sich Flüssigkeit aus physiologischen oder pathologischen Gründen befindet, begutachtet werden. Von Wichtigkeit sind in erster Linie das intravaskuläre und das interstitielle Volumen sowie das Volumen im sogenannten dritten Raum, worunter beispielsweise Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites fallen. Die daraus gewonnenen Ergebnisse müssen dann vom Kliniker unter Beachtung oben genannter Grundsätze in die Gesamteinschätzung der Vorlast einbezogen werden. Eine weitere Schwierigkeit hierbei stellt die Tatsache dar, dass sich der Volumenstatus eines Patienten in allen drei Flüssigkeitsräumen nicht immer in gleichem Maße verändert. Auch ist der Flüssigkeitszustand im Interstitium und im dritten Raum leichter zu beurteilen als das intravasale Volumen, welches aber für die Schocktherapie das ausschlaggebende Kompartiment darstellt, da die Organperfusion davon abhängt. So darf nicht der Fehler begangen werden, vom Status der beiden erstgenannten Räume zwangsläufig auf den des intravaskulären Raumes zu schließen.

Außerdem ist zu erwähnen, dass eine Volumenvermehrung klinisch einfacher zu erkennen ist als ein Volumenmangel, was ebenso für die radiologische Bildgebung gilt, denkt man beispielsweise an ein Röntgen Thorax (Huber et al., 2008a). Hieraus wird ersichtlich, weshalb der Kliniker dazu geneigt ist, den Flüssigkeitszustand zu überschätzen.

Für den Mediziner sind apparativ bestimmte Surrogatmarker der Vorlast unverzichtbar. Gerade im Bereich der Vorlast besteht ein großes Angebot an Parametern (Huber et al., 2008a).

Im Großen und Ganzen können die Messwerte, die zur Abschätzung der Vorlast- und Volumenreagibilität herangezogen werden, in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Zur klassischen Gruppe der Drücke zählen der zentralvenöse Druck (ZVD) und der Pulmonalarterielle Wedge Druck (PAWP). Daneben existieren Größen, die auf Volumina und Flächen basieren, welche normalerweise als Indizes berechnet werden. Sie müssen also noch durch meist Körperoberfläche oder Körpergewicht dividiert werden, um sie interindividuell vergleichbar zu machen. Hierunter fallen das rechtsventrikuläre (RVEDV) und das linksventrikuläre (LVEDV) enddiastolische Volumen, die rechts- und linksventrikuläre enddiastolische Fläche (RVEDA, LVEDA), sowie das globale enddiastolische Volumen (GEDV) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Die dritte und in der Forschung jüngste Gruppe umfasst die dynamischen Parameter der sogenannten Variabilitäten wie die Schlag-Volumen-Variation (SVV), die Pulsdruck-Variation (PPV) und die systolische Druckvariation (SPV). Sie errechnen sich bei kontrolliert beatmeten Patienten über die Änderungen von Blutdruck und Schlagvolumen bei Inspiration.

Wie gut sich ein solcher Vorlastparameter klinisch eignet, lässt sich daran messen, ob er gewissen grundsätzlichen Anforderungen entspricht (Weyland et al., 2009). Zum einen soll er einen linearen Zusammenhang im Sinne einer Frank-Starling-Beziehung abbilden, d.h. eine Zunahme der Kontraktionskraft des Herzmuskels bei Erhöhung der Vorlast unter klinischen Bedingungen. Als Maß für die myokardiale Pumpleistung dient hierbei das Schlagvolumen bzw. das Herzzeitvolumen. Zum Anderen stellt sich die Frage, inwieweit anhand des Parameters – wie bereits beschrieben – eine Aussage über die Volumenreagibilität des Patienten möglich ist (Weyland et al., 2009).

Die Qualitätsprüfung verschiedener Surrogatmarker verlangt ein Verfahren, welches in Form eines Volumenreagibilitäts-Experimentes als eine Art Schiedsrichter-Verfahren leicht durchzuführen ist (Huber et al., 2008a) und im Folgenden beschrieben werden soll.

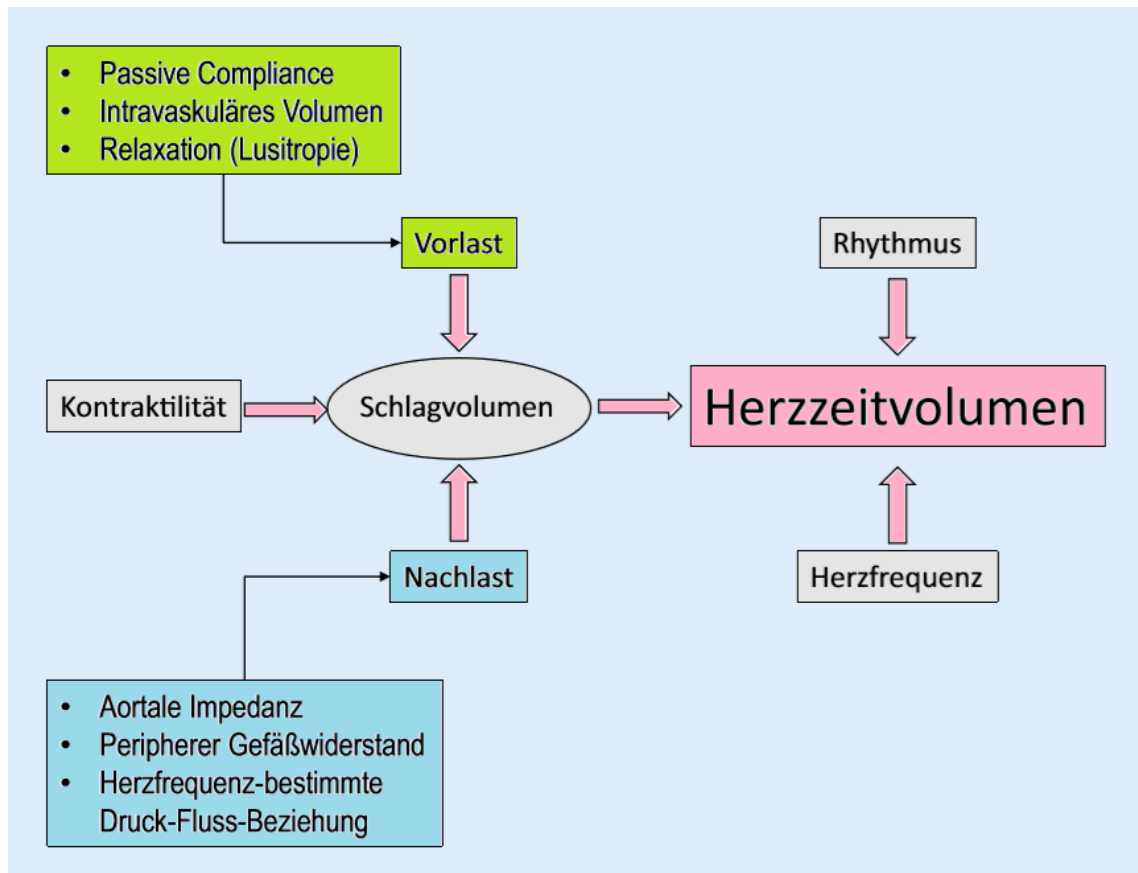


Abbildung 1: Determinanten des Herzzeitvolumens. Adaptiert nach: (Janssen, Jung, Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin, Kardiologie 2016, S.153)

1.2 Die kardiale Vorlast

Ein therapeutischer Grundpfeiler im intensivmedizinischen und im perioperativen Bereich besteht in der Optimierung der myokardialen Pumpfunktion sowie der damit einhergehenden Organperfusion und somit des Sauerstoffangebotes in der Endstrombahn. Als Maß für die Pumpleistung des Herzens dient das Herzzeitvolumen (Cardiac Output), welches sich aus Herzfrequenz und Schlagvolumen errechnet. Letzteres wird im Wesentlichen von folgenden drei Faktoren bestimmt:

- Vorlast
- Kontraktilität der Ventrikel
- Nachlast

Gerade die kardiale Vorlast besitzt im Kontext des hämodynamischen Monitorings einen besonderen Stellenwert, da sie im Falle großer Blutverluste oder bei Schwankungen des

intravasalen Volumens im Schockgeschehen starken und akuten Änderungen ausgesetzt ist (Weyland et al., 2009).

Trotz ihrer klinischen Relevanz für die Überwachung und Steuerung der Kreislaufsituation gibt es keine einheitliche Definition für diese Einflussgröße. Wie Norton in seinem Artikel 2001 feststellt, liefert die einschlägige kardiophysiologische Literatur eine lange Liste an unterschiedlichen Definitionen wie etwa Muskelfaserspannung, Muskelfaserdehnung, Muskelfaserlänge, enddiastolisches Volumen, enddiastolischer Füllungsdruck oder die zur Muskeldehnung benötigte Kraft (Norton, 2001). Auch wird Vorlast in einigen Texten entweder als Volumen oder als Druck beschrieben. Manche unterscheiden zwischen einer streng physiologischen Definition und einer für den klinischen Gebrauch anwendbaren Annäherung daran (Norton, 2001). Sämtlichen genannten Definitionen gemeinsam ist allerdings, dass sie jeweils lediglich Teilaspekte darstellen. Sie reduzieren den komplizierten Mechanismus der Vorlast auf einzelne aus dem Kontext genommene Begriffe. Daher empfiehlt sich eine kurze Darstellung der Grundlagen, um einen Überblick über das Zusammenwirken der einzelnen Komponenten zu erhalten.

Bereits 1895 veröffentlichten die Physiologen Otto Frank und Ernest Starling ihre Beobachtungen am intakten Herzen. Sie beschrieben einen autonomen Zusammenhang zwischen der Füllung der Ventrikel und ihres Herzzeitvolumens. Wie in Kapitel 1.1.3 näher erklärt werden soll, konnten sie aufzeigen, dass sich bei zunehmender Füllung die isometrische Kontraktionskraft der Ventrikel durch Vordehnung der Herzmuskelfasern erhöht.

Die Faktoren, die auf dieses Zusammenspiel einwirken, stellt Norton in seinem Artikel von 2001 im Einzelnen dar:

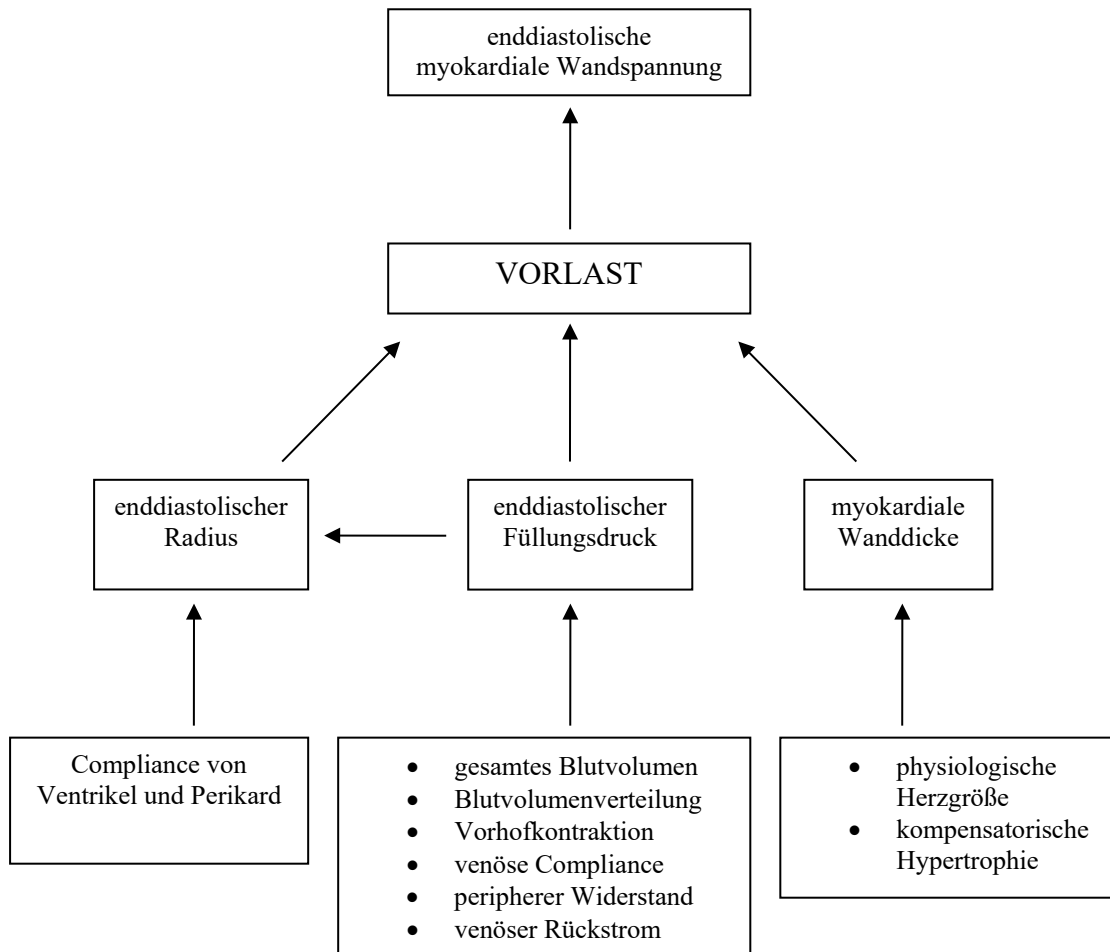


Abbildung 2: Flow-Diagramm zur Verdeutlichung der verschiedenen Faktoren innerhalb des kardiovaskulären Systems, welche die Vorlast und damit die enddiastolische passive Wanddehnung bestimmen, basierend auf den Parametern im Gesetz von La Place: Kammerradius, Kammerdruck und Wanddicke. Verändert nach: (Norton, 2001)

Mit den Kenngrößen Kammerradius, Kammerdruck und Wanddicke als direkte Wirkkräfte auf die Vorlast bezieht Norton sich auf das Gesetz von La Place, auch bekannt als Oberflächenspannungsgesetz.

Diese physikalische Formel wird angewandt auf die Muskelwand von Hohlorganen wie Herz oder Blutgefäße und beschreibt die Längen-Spannungs-Beziehung des Muskels, in diesem Falle des Herzmuskels.

Für dünnwandige sphärische Strukturen stellt La Place die Formel

$$T = \frac{p \times r}{2}$$

auf, wobei die Variablen folgende Größen darstellen:

- T = Wandspannung
- p = transmuraler Kammerdruck
- r = Kammerradius

Für eine dickwandige Struktur wie den linken Ventrikel wendet Norton eine modifizierte Form der Gleichung an:

$$\sigma = \frac{p \times r}{2 d}$$

wobei die Wanddehnung σ mit Kammerdruck T und Wanddicke d folgendermaßen zusammenhängt:

$$T = \sigma \times d$$

Mit dieser angepassten Gleichung von La Place lässt sich die Vorlast für den linken Ventrikel als linksventrikuläre Wandspannung oder Wanddehnung am Ende der diastolischen Füllungsphase wie folgt beschreiben:

$$\text{Volast (LV)} = \frac{\text{LVEDP} \times \text{LVEDR}}{2 d(\text{LV})}$$

mit den Variablen:

- LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Füllungsdruck
- LVEDR = linksventrikulärer enddiastolischer Radius
- $d(\text{LV})$ = linksventrikuläre Wanddicke

Die Vorlast für den rechten Ventrikel ließe sich mathematisch in analoger Weise veranschaulichen.

Wie zu erkennen ist, fasst der Begriff „Vorlast“ alle Faktoren zusammen, die zu einer passiven ventrikulären Wanddehnung (oder -Spannung) am Ende der Diastole beitragen. Er lässt sich nicht auf einzelne Determinanten reduzieren wie „enddiastolisches Volumen“ oder „enddiastolischer Füllungsdruck“, welche nur Teilrepräsentanten eines komplizierteren Konzepts darstellen. Auch erklärt sich daraus die Komplexität von Pathophysiologie im Herzkreislaufsystem und therapeutischer Intervention.

Diese Komplexität wiederum verdeutlicht die Schwierigkeiten der Medizin, einen geeigneten Surrogatparameter zu finden, der in der Praxis messbar ist und die Vorlast hinreichend genau abbildet. Wenngleich die Theorie eine vollständige Darstellung des Prinzips der Vorlast verlangt, ist es doch verständlich, dass im klinischen Rahmen der gegebenen Möglichkeiten auf Einzeldeterminanten zurückgegriffen werden muss, welche die Vorlast bisher lediglich annähernd erfassen können.

1.2.1 Begriffsklärung der Volumenreagibilität gegenüber der Vorlast

Früher wurde der Volumenstatus durch die Messung einzelner Vorlastwerte eingeschätzt wie Füllungsdruck oder Füllungsvolumen, also statische Parameter. In den letzten zwanzig Jahren etwa hat sich allerdings in zahlreichen Studien gezeigt, dass sich isolierte Vorlastwerte nicht eignen, um Volumenreagibilität vorherzusagen (Muller et al., 2011b). Das Einschätzen der Vorlast ist also keine Einschätzung der Volumenreagibilität (Teboul et al., 2008). Vielmehr hängt die Frank-Starling-Kurve von der ventrikulären Kontraktilität ab. Somit kann ein bestimmter (indirekter) Vorlastwert entweder mit einem Ansprechen auf Vorlasterhöhung (durch Volumengabe) bei normaler Kontraktilität assoziiert sein oder aber auch mit Nicht-Ansprechen bei eingeschränkter Kontraktilität (entsprechend dem flachen Teil der Frank-Starling-Kurve). Somit kann auch die valideste Messung eines die Vorlast abbildenden Parameters nicht verlässlich das Ansprechen auf Vorlasterhöhung – im Sinne von Flüssigkeitszufuhr – einschätzen (Teboul et al., 2008). So wird die Bezeichnung „Volumen-Reagibilität“ im klinischen Alltag oft mit dem der Vorlast gleichgesetzt, was physiologisch nicht einwandfrei ist (Huber et al., 2008a). Da nur etwa die Hälfte der Intensivpatienten mit Kreislaufversagen auf Volumengabe anspricht (Michard et al., 2002), rückte die Weiterentwicklung des Konzeptes von Vorlast

und Vorhersage von Volumenreagibilität in den vergangenen Jahren stark in den Fokus vieler Studien.

Praktisch gesehen ist für die Therapie letztlich also nicht so sehr von Bedeutung, welche Messgröße der schwer greifbaren Vorlast tatsächlich am nächsten kommt, sondern ob der Patient auf eine Volumengabe mit dem Ziel der Vorlasterhöhung mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens anspricht (Huber et al., 2008a). Es stellt sich also nicht nur die Frage, welche Methode eine bestmögliche Einschätzung der Vorlast gewährt, sondern ob dem Patienten mit einer therapeutischen Volumengabe geholfen werden kann, d.h. ob er volumenreagibel ist. Dabei wird der betroffene Patient in der Praxis häufig als „Responder“ oder – bei ausbleibender Steigerung des HZV durch Volumengabe – als „Non-Responder“ beschrieben.

Diese Unterscheidung ist sehr wichtig, da ein Responder die nötige Flüssigkeit erhält und ein Non-Responder unnötige Flüssigkeitszufuhr erfährt, zumal aus Studien hervorgeht, dass übermäßige Volumengabe mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen kann (Boyd et al., 2011). Vielmehr könnte dann der Einsatz etwa von Inotropika geprüft werden (Cherpanath et al., 2014).

Neben dem Ausdruck „Flüssigkeitsreagibilität“ waren auch Begriffe wie „Vorlastabhängigkeit“ und „Vorlastreagibilität“ in Gebrauch. Da Flüssigkeitszufuhr jedoch nicht unbedingt auch zu einer Erhöhung der Vorlast führt, ist der Begriff „Flüssigkeitsreagibilität“ oder „Volumenreagibilität“ vorzuziehen (Cherpanath et al., 2014). Er beschreibt präziser, dass hiermit der Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Flüssigkeit und der hämodynamischen Reaktion des Empfängers gemeint ist.

1.2.2 Der Frank-Starling-Mechanismus

Als Grundlage zur Beschreibung der Volumenreagibilität dient die Frank-Starling-Kurve auf dem Boden des sogenannten Frank-Starling-Gesetzes.

Wie bereits erwähnt, beschrieben die Physiologen Ernest Starling und Otto Frank zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts diesen vom autonomen Nervensystem unabhängigen Regelkreis im Herzen, der eine Anpassung der Förderleistung des Herzens an sein Blutangebot bewirkt und damit die Strömungskontinuität im großen und kleinen Kreislauf gewährleistet.

Durch diesen Mechanismus kommt es im intakten Herzen bei erhöhtem venösem Rückstrom und damit erhöhtem enddiastolischen Volumen (mit konsekutiv stärkerer ventrikulärer Wanddehnung) bei gleichbleibender Herzfrequenz zu einem erhöhten HZV mit erhöhtem Schlagvolumen bei der darauffolgenden Systole. Ist umgekehrt der venöse Rückstrom und damit das enddiastolische Volumen vermindert (wie das bei z.B. der Orthostase der Fall ist), so nimmt auch das Schlagvolumen entsprechend ab.

Diese Druck-Volumen-Beziehung lässt sich auch graphisch anschaulich darstellen: trägt man das enddiastolische Ventrikelvolumen bezogen auf die Muskelfaserdehnung bzw. Sarkomerlänge auf der Abszisse und die kardiale Schlagarbeit auf der Ordinate eines Koordinatensystems ein, so erhält man die klarste Vorstellung von der Aussage des Frank-Starling-Gesetzes des Herzens (Maurice Sokolow, Malcolm B. McIlroy, Kardiologie).

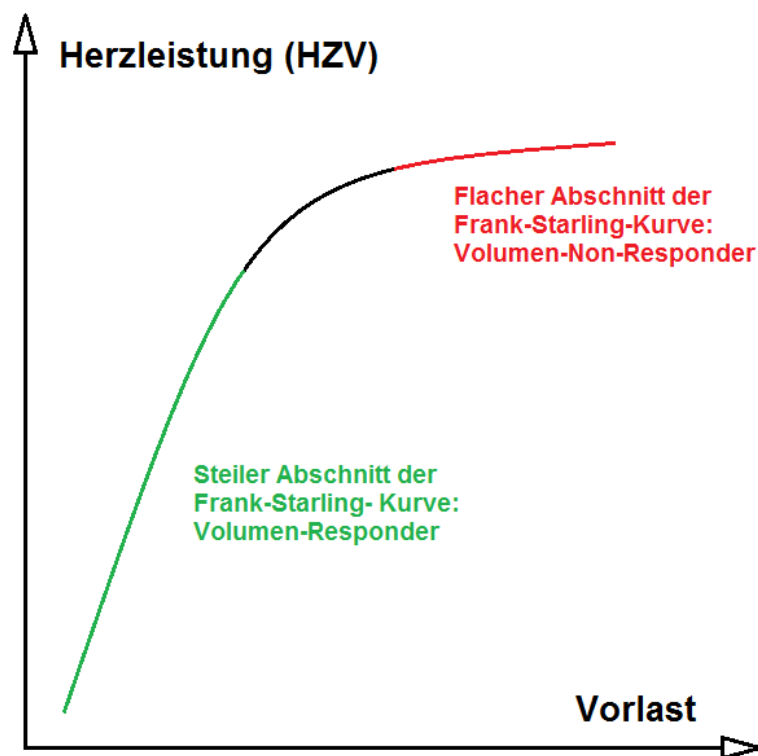


Abbildung 3: Schematische Darstellung des steilen und flachen Abschnitts der kardialen Funktionskurve nach der Frank-Starling-Kurve. Adaptiert nach: (Huber et al., 2008a)

Wie man in Abbildung 2 sieht, hat diese Kurve einen steilen Abschnitt zu Beginn, dann verflacht sie. Dieser Kurvenverlauf liegt daran, dass die steile Druck-Volumen-Beziehung nur bis zu einer bestimmten Vorlastgrenze gilt. Übersteigt die enddiastolische Füllung bzw. Wandspannung diesen Wert, nimmt das Schlagvolumen nicht mehr weiter

zu, und der Patient befindet sich auf dem flachen Kurvenabschnitt. Dies ist deshalb so erwähnenswert, da sich schon hier das Ausmaß der Volumenreagibilität des Patienten entscheidet, je nachdem, an welchem Punkt der Frank-Starling-Kurve sich dieser gerade befindet.

Auch beinahe ein Jahrhundert nachdem Frank, Starling und Kollegen demonstrierten, dass eine erhöhte Ventrikelfüllung zu einer Erhöhung des Drucks und damit zu einem erhöhten Herzzeitvolumen mit größerem Schlagvolumen führt, bleibt die zugrundeliegende Physiologie auf zellulärer und molekularer Ebene bis heute nicht ganz geklärt (Solaro, 2007).

Starlings "law of the heart" sagt aus, dass die Kontraktionskraft eine Funktion der Muskelfaserlänge vor der Kontraktion ist. Starling – und Nachfolger bestätigen ihn – leitete dieses Gesetz von Studien an isolierten Herz- und Lungenpräparaten ab (Sarnoff et al., 1954).

Das klassische Erklärungsmodell der "sliding filaments" beruft sich auf eine optimierte Überlappung der kontraktilen Filamente durch die Vordehnung der Myokardzellen in der ansteigenden Phase der Faserlängen-Kontraktionskraft-Beziehung bzw. Länge-Spannung-Relation. Doch dies allein kann die viel steilere Abhängigkeit der Muskelspannung von der Sarkomer-Länge im Herzmuskel gegenüber Skelettmuskel nicht erklären (Solaro, 2007).

Die gesteigerte Kontraktionskraft bei stärkerer Vordehnung wurde unter anderem mit einer vermehrten Anzahl aus möglichen Querverbindungen zwischen den Aktin- und Myosinfilamenten in Verbindung gebracht (*Maurice Sokolow, Malcolm B. McIlroy, Kardiologie*).

Eine andere Beobachtung ist die Abhängigkeit calcium-aktivierter Spannung von der Sarkomer-Länge, die sogenannte längenabhängige Aktivierung (LDA). Die steile Kurve der kardialen Längen-Spannung-Relation ließe sich zu einem großen Teil durch eine stärkere calcium-abhängige Aktivierung der Myokardfibrillen bei zunehmender Muskellänge erklären (Allen et al., 1985). Diese gesteigerte LDA wird von Allen und Kentisch auf zwei Prozesse zurückgeführt, zum einen auf eine mit der Muskelfaserlänge zunehmende Kalziumsensitivität der Myofibrillen, zum anderen auf eine gesteigerte Menge des Calciums, das den Myofibrillen während der Systole zur Verfügung gestellt wird.

Diskutiert wird die Frage, ob und in wieweit der Frank-Starling-Mechanismus auch im geschädigten Herzen vorhanden ist. Einige Studien unterstützen die Aussage, dass auch bei herzinsuffizienten Patienten, unabhängig von der Ätiologie, der Frank-Starling-Mechanismus besteht, ohne Korrelation mit der Schwere der Herzinsuffizienz (Weil et al., 1998). Hierbei stellt man sich vor, dass das insuffiziente Herz entscheidend vom enddiastolischen Füllungsdruck abhängt, um ein ausreichendes Schlagvolumen aufrechtzuerhalten.

Einige andere Studien hingegen gehen davon aus, dass die Fähigkeit eines insuffizienten Herzens, einen erhöhten venösen Rückstrom gemäß dem Frank-Starling-Gesetz mit erhöhter Kontraktilität zu beantworten, herabgesetzt sein könnte (Schwinger et al., 1994). Muller und Kollegen beschreiben, dass die Beziehung zwischen Ventrikelvorlast und Schlagvolumen (wie sie in der Frank-Starling-Kurve dargestellt wird) je nach Herzfunktion unterschiedlich ist. Ein Vorlastwert kann bei normaler ventrikulärer Funktion einem Ansprechen auf Volumengabe entsprechen und einem negativen Ansprechen bei eingeschränkter Ventrikelfunktion. Anders gesprochen verläuft die Frank-Starling-Kurve bei einem Patienten mit normaler Herzfunktion hauptsächlich steil, was darauf schließen ließe, dass zumeist ein positives Ansprechen auf Flüssigkeit zu erwarten wäre. Andererseits ist der Verlauf der Frank-Starling-Kurve bei abnormer Ventrikelfunktion überwiegend flach, so dass man generell von wenig Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe ausgehen könnte (Muller et al., 2011b).

Cherpanath et al. beschreibt diesen Sachverhalt anhand der kardialen Funktionskurve, deren einziger Unterschied zur klassischen Frank-Starling-Kurve darin liegt, dass anstelle des Schlagvolumens das Herzzeitvolumen über dem RAP aufgetragen wird. Die Herzfrequenz nimmt also auch unmittelbar Einfluss auf den Kurvenverlauf (Cherpanath et al., 2013).

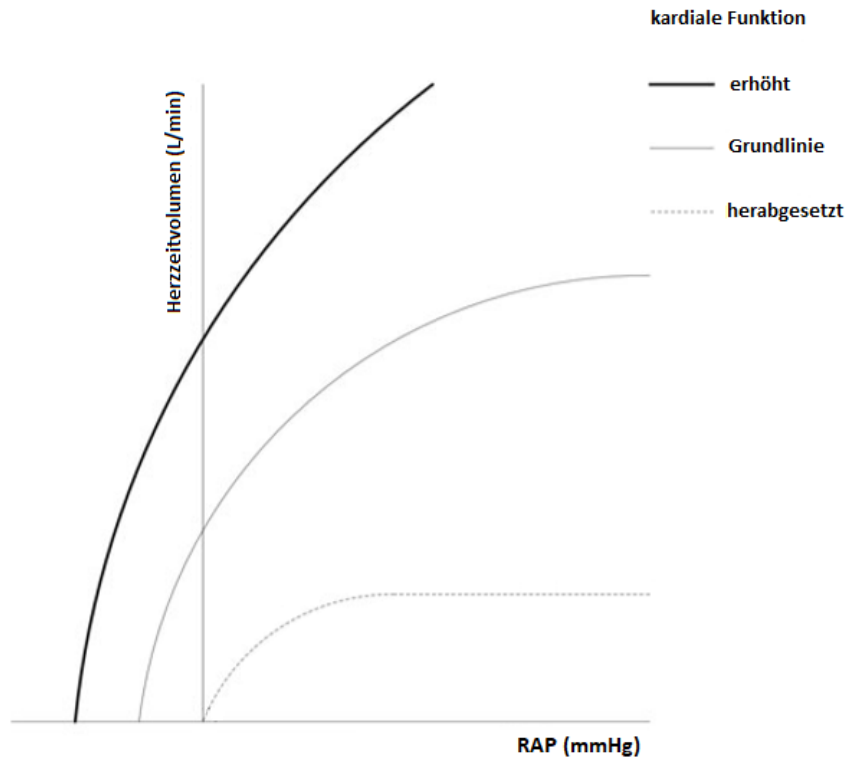


Abbildung 4: Die kardiale Funktionskurve mit erniedrigter und erhöhter Herzleistung. Adaptiert nach: (Cherpanath et al., 2013)

Die kardiale Funktionskurve repräsentiert das Verhältnis zwischen rechtsatrialem Druck (RAP) und dem Herzzeitvolumen (siehe Abbildung 3). Die Form der kardialen Funktionskurve ist steiler bei erniedrigter Nachlast, erhöhter Kontraktilität und erhöhter Herzfrequenz. Dementsprechend senkt sich die Kurve bei erhöhter Nachlast, herabgesetzter Kontraktilität und reduzierter Herzfrequenz. Eine Verbesserung der Herzleistung führt zu einer Abnahme des RAP und die Kurve wandert mehr nach links. Gleichermaßen steigt der RAP an, wenn die Herzleistung abnimmt und die Kurve rückt weiter nach rechts (Cherpanath et al., 2013).

1.2.3 Der venöse Rückstrom

Das Blutvolumen in einem venösen Gefäß teilt sich auf in das Füllvolumen („unstressed volume“) und das Spannvolumen („stressed volume“), welches zu einer Anspannung der Gefäßwände führt und so transmuralen Druck aufbaut. Solange in einem idealisierten Gefäß das Füllvolumen nicht erreicht ist, besteht kein Druck. Sobald jedoch diese Volumenmenge durch das Spannvolumen überschritten wird, steigt der Druck in

Abhängigkeit von der Compliance des Gefäßes steil an (A. Versprille (Hrsg.), *Anaesthesiologie und Intensivmedizin 224, Monitoring, S.69*).

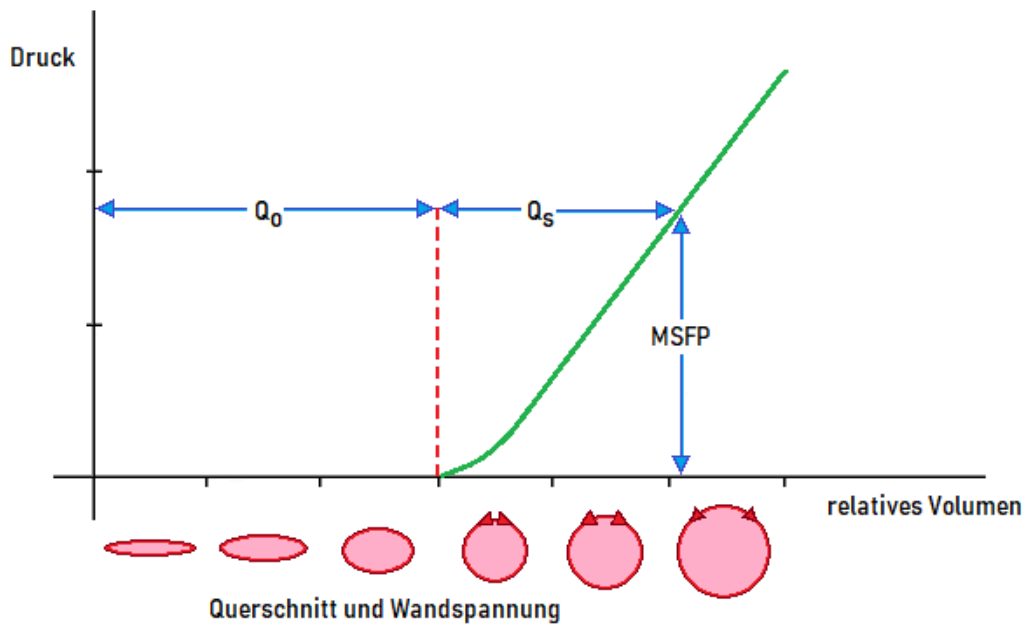


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Verhältnisses zwischen Flüssigkeitsvolumen in einem elastischen Gefäß und dem aufgebauten Innendruck. Q_0 entspricht hier dem Füllvolumen und Q_s dem Spannvolumen, MSFP ist der mittlere systemische Füllungsdruck. Adaptiert nach: (A. Versprille (Hrsg.), *Anaesthesiologie und Intensivmedizin 224, Monitoring, S.69*).

Da der Hauptanteil unseres Blutvolumens in den venösen Kapazitätsgefäßen verbleibt, welche sehr dehnbar sind, gibt es eine erhebliche Menge an Volumen, welches keinen transmuralen Druck aufbaut, also Füllvolumen darstellt. Das Spannvolumen, welches transmuralen Druck aufbaut, bestimmt den mittleren systemischen Füllungsdruck (MSFP). Dieser ist die treibende Kraft hinter dem venösen Rückstrom, welcher wiederum durch den Druckgradienten zwischen MSFP und RAP gelenkt wird. Begrenzt wird er vom venösen Widerstand (R_v), auf den der venöse Blutfluss trifft. Hieraus ergibt sich folgende Formel:

$$\text{Venöser Rückfluss} = (MSFP - RAP) / R_v.$$

Arthur Guyton hat außerdem die Kurve des venösen Rückstroms entworfen:

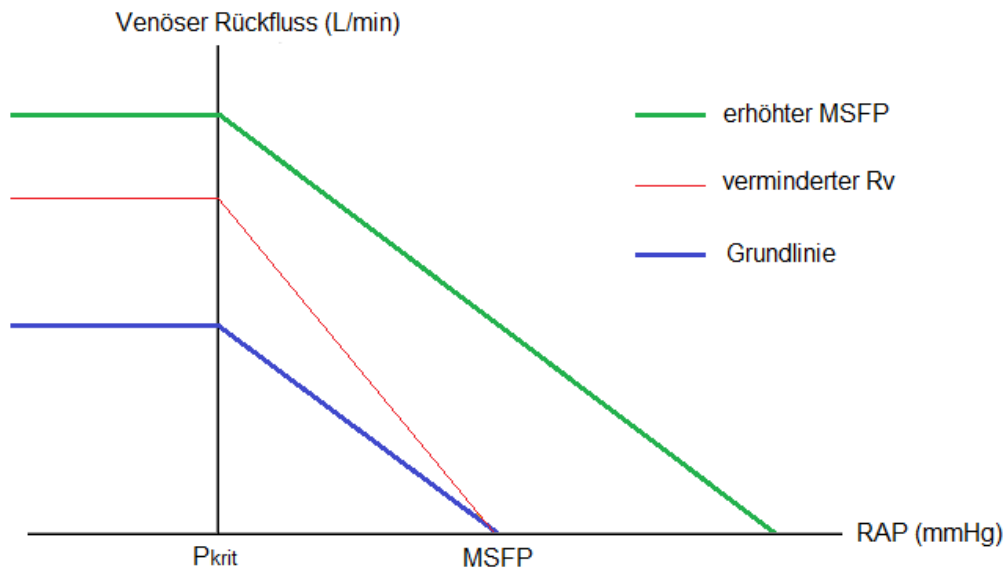


Abbildung 6: die Kurve des venösen Rückstroms repräsentiert das Verhältnis zwischen RAP und venösem Rückfluss. Grundlinie der Kurve des venösen Rückstroms: bei fehlendem Blutfluss gleicht sich der MSFP dem RAP an, so dass sich MSFP dort festlegen lässt, wo die Kurve des venösen Rückflusses (blau) die x-Achse schneidet. Adaptiert nach: (Cherpanath et al., 2013)

Wie von Formel und Kurve abgeleitet werden kann, kann venöser Rückstrom ansteigen durch:

- 1) Abnahme des rechts-atrialen Drucks (RAP)
- 2) Abnahme des venösen Widerstandes (Rv)
- 3) Anstieg des MSFP

Möchte man den venösen Rückstrom erhöhen, so müsste man an den genannten drei Stellschrauben drehen. Eine Reduktion des RAP (1) ist nur begrenzt möglich, da unterhalb des kritischen Drucks (siehe Abbildung 6) die großen Venen am Thoraxeingang zu kollabieren beginnen und zu einem Anstieg des venösen Widerstandes führen. Hierdurch wird ein weiterer Anstieg des venösen Rückflusses verhindert (Cherpanath et al., 2013).

Eine weitere Möglichkeit, die Reduzierung des venösen Widerstandes (2), könnte theoretisch durch Venodilatation erreicht werden, allerdings nur unter der Annahme eines gleichbleibenden MSFP. Dieser wird jedoch bei gleichzeitigem Anstieg der venösen Compliance abnehmen, da das Füllvolumen auf Kosten von Spannvolumen zunimmt. Der Nettoeffekt auf den venösen Rückfluss ist daher in der Praxis kaum vorhersehbar (Cherpanath et al., 2013).

Weiterhin führt eine Erhöhung des MSFP zum Anstieg des venösen Rückstroms (3). Einerseits könnte Venokonstriktion den MSFP steigern, aber diese würde ebenfalls zu einem Anstieg des venösen Widerstands führen und so dem venösen Rückstrom wiederum entgegenwirken. Auch kann Flüssigkeitszufuhr den MSFP erhöhen. Diese führt zu einem Anstieg des Spannungsvolumens über den RAP mit einem konsekutiven Anstieg des venösen Rückstroms. Die Kurve des venösen Rückstroms wird dadurch nach oben und nach rechts verschoben (siehe Abbildung 6) ohne Erhöhung des venösen Widerstands (Cherpanath et al., 2013).

Flüssigkeitsgabe kann also den venösen Rückstrom direkt erhöhen. Das Herzkreislaufsystem lässt sich als kombinierte Funktionskurve beschreiben, die aus Zufuhr („Input“) und Auswurf („Output“) des Herzens besteht. Das heißt, der venöse Rückfluss und das Herzzeitvolumen müssen sich innerhalb weniger Herzschläge wieder einander angleichen. Ein Anstieg des Herzzeitvolumens ist folglich nicht möglich ohne auch einen Anstieg des venösen Rückflusses (Cherpanath et al., 2013). Cherpanath beschreibt es mit den Worten „Das Herz pumpt, was es bekommt“ gemäß dem Frank-Starling-Prinzip. Dennoch steigert Flüssigkeitsgabe das Herzzeitvolumen nur dann, wenn sich der Patient auf dem ansteigenden Abschnitt der kardialen Funktionskurve befindet. Sie hat wenig Effekt, wenn das Herz des Patienten auf dem flachen Abschnitt der Kurve arbeitet. Veranschaulicht wird dieser Effekt anhand einer graphischen Überlappung der Kurve des venösen Rückstroms und der kardialen Funktionskurve, wie von Guyton erstmals vorgeschlagen, da beide über RAP aufgetragen werden (Cherpanath et al., 2013).

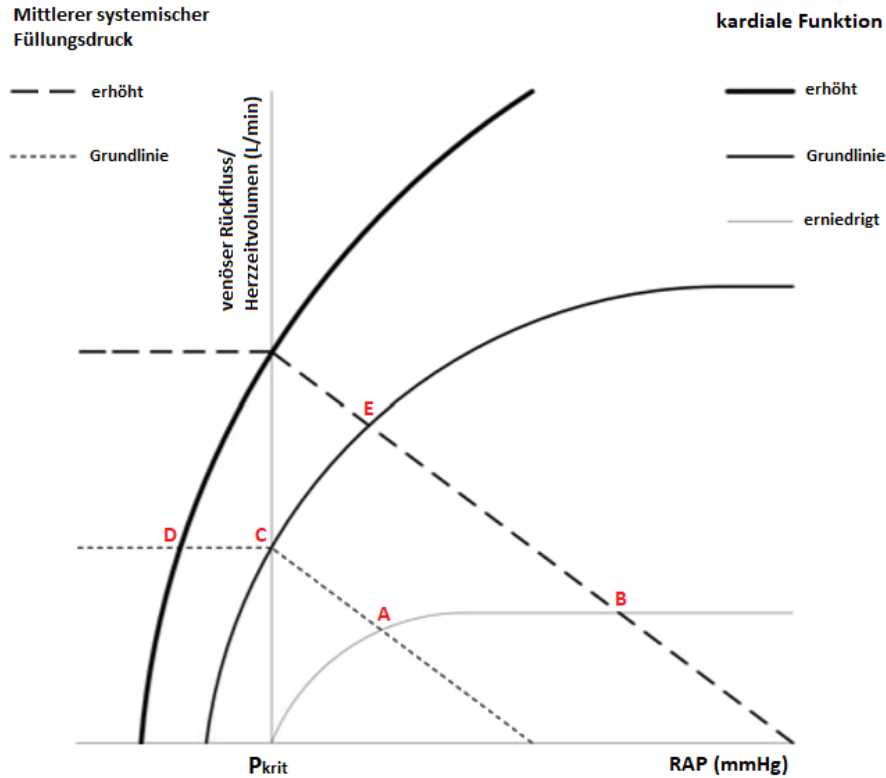


Abbildung 7: graphische Überlappung von venöser Rückfluss-Kurve und kardialer Funktionskurve. Zu sehen sind drei kardiale Funktionskurven mit unterschiedlicher Herzleistung und zwei venöse Rückflusskurven mit unterschiedlichem MSFP durch Flüssigkeitszufuhr. A zeigt auf der Kurve mit erniedrigter Herzleistung ein HZV, welches durch Volumengabe kaum erhöht werden kann. Dies zeigt sich anhand von B (Non-Responder). C zeigt bei verbesserter Herzleistung ein verbessertes HZV bei gleichzeitig erniedrigtem RAP mit konsekutiv erhöhtem venösen Rückstrom. D zeigt, dass unterhalb des kritischen Drucks kein erhöhtes HZV durch Erhöhung der Kontraktilität erreicht werden kann, sondern nur durch Erhöhung des MSFP (E). Adaptiert nach: (Cherpanath et al., 2013)

1.2.4 Der Volume-Challenge als Goldstandard

Entsprechend der Frank-Starling-Kurve ist das Konzept der Volumenreagibilität definiert als signifikanter Anstieg des Schlagvolumens infolge eines Anstiegs der kardialen Vorlast (Muller et al., 2011b).

Der Volume Challenge gilt als Goldstandard zur Einschätzung der Volumenreagibilität eines Patienten und wird im Rahmen des Volumenmanagements angewandt. Das Prinzip hinter der Technik des Volume Challenge besteht darin, dass der Kliniker durch die Gabe einer kleinen Menge Flüssigkeit über einen kurzen Zeitraum einschätzen kann, ob der Patient eine Vorlastreserve hat, die mit weiterer Flüssigkeitsgabe zur Erhöhung des Schlagvolumens führt (Cecconi et al., 2011).

Zunächst werden die Vorlastparameter, deren Eignung zur Abschätzung der Volumenreagibilität zu prüfen ist, gleichzeitig mit dem entsprechenden Herzzeitvolumen bzw. Schlagvolumen erfasst. Anschließend erhält der Patient intravenös eine bestimmte Menge an Volumen (z.B. 7ml NaCl 0,9%/kg Körpergewicht) über einen festgelegten Zeitraum (z.B. 30 Minuten). Unmittelbar im Anschluss werden die zuvor gemessenen Vorlastparameter sowie das Herzzeitvolumen bzw. Schlagvolumen erneut gleichzeitig gemessen.

Bewertungskriterium der Volumenreagibilität des Patienten ist die prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens (Cecconi et al., 2011). Ziel wäre ein Anstieg von 10 - 15%, um den Patienten als volumenreagibel einzuschätzen. 1982 untersuchte Stetz die minimale für klinische Signifikanz nötige Änderung des Herzindex (bzw. HZV) zwischen zwei Thermodilutionen. Er kam auf eine Differenz von 12 bis 15% (Stetz et al., 1982). Dieser Cutoff wurde in mehreren Studien evaluiert (Feissel et al., 2001; Michard et al., 2000; Monnet et al., 2006a).

So lässt sich seine Position auf der Frank-Starling-Kurve ermitteln: Reagiert der Patient auf eine Volumengabe mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens, bezeichnet man ihn also als volumenreagibel, so befindet er sich auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve. Ist er bereits nicht mehr volumenreagibel, befindet er sich auf dem flachen Abschnitt der Kurve. Die Qualität der Vorlastparameter wird dadurch bestimmt, wie gut sie diese Volumenreagibilität voraussagen und somit die Position des jeweiligen Patienten auf der Frank-Starling-Kurve verorten kann. Denn dann erst hat der Vorlastparameter eine klinische Relevanz. Ein einzelner Wert kann nicht feststellen, auf welchem Abschnitt der Kurve sich ein Patient befindet und somit Responder vom Non-Responder unterscheiden. Um das herauszufinden, sind mindestens zwei Punkte auf der Kurve nötig (Cherpanath et al., 2014).

So erklärt sich, weshalb statische hämodynamische Parameter wie ZVD und LVEDA keine korrekte Vorhersage von Volumenreagibilität gewährleisten. Sogar das Ausgangs-HZV besitzt lediglich moderaten prädiktiven Wert, da sich die kardiale Funktionskurve sowohl interindividuell als auch intraindividuell aufgrund sich ändernder pathophysiologischer Umstände unterscheidet (Cherpanath et al., 2014).

Abschließend müssen zwei Dinge betont werden. Zum einen hängt der Anstieg des enddiastolischen Volumens als Ergebnis von Flüssigkeitstherapie von der Aufteilung der

Flüssigkeit in die verschiedenen in Reihe geschalteten kardiovaskulären Kompartimente mit jeweiliger Compliance ab. Zum anderen hängt der Anstieg des Schlagvolumens infolge eines Anstiegs des enddiastolischen Volumens von der ventrikulären Funktion ab, da eine Abnahme der ventrikulären Kontraktilität zur Verflachung der Frank-Starling-Beziehung führt. Somit kann ein Patient aufgrund großer venöser Compliance, niedriger ventrikulärer Compliance und/oder ventrikulärer Dysfunktion Non-Responder auf einen Fluid Challenge sein. In diesem Hinblick überrascht es nicht, dass Parameter, die sich auf die Dimensionen der Herzkammern beziehen, keinen verlässlichen prädiktiven Wert für Volumenreagibilität bei Intensivpatienten darstellen, deren venöse Kapazität, ventrikuläre Compliance und Kontraktilität sich häufig ändern (Cecconi et al., 2011).

1.2.5 Die verschiedenen Vorlastparameter

Das folgende Kapitel gibt eine Übersicht über die vorhandenen hämodynamischen Parameter, die zur Einschätzung der Vorlast herangezogen wurden und werden:

- ZVD und PAWP bzw. Wedge-Druck (Füllungsdrücke)
- Flächen und Volumina
- Dynamische Parameter (Variabilitäten)

Füllungsdrücke wie der zentralvenöse Druck (ZVD) wurden traditionell zur Abschätzung des Volumenstatus herangezogen. Der ZVD bildet den Druck ab, der über einen zentralen Venenkatheter am Übergang von der Vena cava superior zum rechten Vorhof gemessen wird. Aufgrund der Tatsache, dass er weltweit auf fast allen Intensivstationen zur Grundausrüstung hämodynamischen Monitorings gehört, wurde er zu einem häufigen Wegweiser bei Entscheidungen im Rahmen des Volumenmanagements. Als indirekter Parameter der Vorlast fand er Einzug in internationale Guidelines (Marik et al., 2008). Da er dem Einfluss des venösen Rückstroms zum rechten Herzen und somit der diastolischen Füllung desselben unterliegt, korreliert er am intakten Herzen gut mit der Vorlast. Jedoch gerade beim Intensivpatienten existiert eine Fülle von Störfaktoren, die den ZVD zu einem ungeeigneten Instrument zur Einschätzung des Volumenstatus und Prädiktion der Volumenreagibilität machen. Im Vergleich zu Volumina und Variabilitäten schneidet er schlecht ab (Huber et al., 2008a) und Studien über die letzten dreißig Jahre

zeigen auf, dass sich kardiale Füllungsdrücke nicht eignen, um vorherzusagen, ob der Patient auf Volumengabe anspricht (Marik et al., 2011).

Die größte Einschränkung des ZVD als Vorlastparameter zeigt sich in der Tatsache, dass sich sowohl intrathorakale als auch intraabdominelle Drücke stark auf den Messwert auswirken. Eine Erhöhung dieser Drücke geht mit einer geringeren diastolischen Füllung des Herzens und somit einer Senkung der Vorlast einher, da sie den venösen Rückstrom behindern. Gleichzeitig führen sie jedoch zu einem Anstieg des ZVD, was entgegen der Tatsache auf eine hohe Vorlast hindeutet. Dieses Problem ist auch in internationale Leitlinien eingeflossen (Dellinger et al., 2013).

Zudem ist der ZVD störanfällig für kardiale Pathologien wie Trikuspidalklappenvitien, für erhöhten pulmonalarteriellen Druck wie etwa bei Lungenembolie oder chronischer pulmonalarterieller Hypertonie, außerdem für Änderungen der rechtstventrikulären Compliance (Dilatation, Hypertrophie, Perikard-Erguss/Tamponade) oder auch Rhythmusstörungen oder Schrittmacher-Rhythmus (Huber et al., 2008a).

Eine weitere Problematik ergibt sich aus der Messtechnik selbst. Für die Vorlasteinschätzung eigentlich relevant ist die Differenz zwischen Innen- und Außendruck der Vena cava superior bzw. zwischen dem intraventrikulären und dem perikardialen Druck. Der Druckabnehmer für den ZVD liegt allerdings nur intravasal, somit bleibt der Druck an der Außenseite der Vena cava superior unbekannt und wird routinemäßig mit dem Atmosphärendruck gleichgesetzt. Solange der wirkliche Außendruck den Atmosphärendruck nicht wesentlich überschreitet, kann diese Vereinfachung vernachlässigt werden. Durch unterschiedliche pathophysiologische Begebenheiten wie Erhöhung des intraabdominellen Drucks, mechanische Überdruckbeatmung, Pleura-Ergüsse oder mediastinale Raumforderungen (z.B. Mediastinalödem) kommt es aber zu einem erheblichen Anstieg des Außendrucks. Je größer diese Druck-Komponente von außen ist, desto stärker überschätzt der ZVD die transmurale Druckdifferenz sowie folglich den Füllungsdruck und die Vorlast.

Die gleichen Vorbehalte wie beim ZVD gelten prinzipiell auch bei dem mittels Pulmonalkatheter gemessenen pulmonalarteriellen Wedge-Druck, da er ebenfalls einen druckbasierten Parameter zur Einschätzung der Vorlast darstellt (Osman et al., 2007).

Was die Flächen und Volumina betrifft, konnten viele Studien zeigen, dass diese Konstanten eine bessere Vorhersage der Volumen-Reagibilität ermöglichen als Drücke wie der ZVD und der PAWP. Sie erfuhren ihre Entwicklung durch den Einsatz der

Echokardiographie. Über die sonographische Ausmessung der Fläche der Herzbinnenräume lassen sich Rückschlüsse auf Ventrikelvolumen und Vorlast ziehen. Kumar stellte bereits 2004 in einer Studie fest, dass die sowohl szintigraphisch als auch mit dem TEE gemessenen enddiastolischen Volumina von linkem und rechtem Ventrikel bei Normalgesunden hochsignifikant mit dem Schlagvolumenindex korrelierten, wohingegen sich sowohl der ZVD als auch der PAWP als wenig geeignete Instrumente zur Einschätzung der Vorlast hinsichtlich einer Optimierung der Pumpfunktion herausstellten (Kumar et al., 2004).

Eine Möglichkeit der Errechnung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex (RVEDVI) stellt beispielsweise der „fast response“ Pulmonalarterienkatheter dar. Über die „schlagweise“ Temperaturänderung in der Pulmonalarterie kann auf die Residualfraktion geschlossen werden. Der RVEDI erwies sich in mehreren Studien ebenfalls dem ZVD und PAWP überlegen (Huber et al., 2008a; Ishida et al., 2004).

Die transpulmonale Thermodilution stellt eine weitere Methode zur Volumenbestimmung dar. Über einen gängigen zentralvenösen Katheter wird ein Indikatorbolus (z.B. gekühltes NaCl oder Farbstoffe wie Indocyanidgrün) injiziert. Dann durchläuft das Injektat das rechte Herz, die Lungen und das linke Herz. Mittels eines zusätzlichen Zugangs in einer zentralen Arterie (z.B. A. femoralis, radialis oder brachialis) erfasst ein Thermistor die Temperaturveränderung des Indikators und erstellt eine Indikatordilutionskurve (TPTD-Kurve).

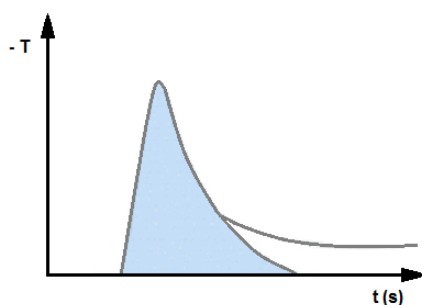


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve.

Mithilfe dieser Methode ist es nicht nur möglich, das Herzzeitvolumen zu errechnen (nach einem modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve), sondern sie erlaubt auch einen Rückschluss auf die Volumina der am thermischen Austausch zwischen Injektions- und Detektionsort beteiligten Kompartimente. Dazu zählt einerseits das globale enddiastolische Volumen (GEDV),

welches das Gesamtvolumen der vier Herzbinnenräume darstellt, sowie das pulmonale Blutvolumen (PBV). Aus dem GEDV und dem PBV zusammengerechnet resultiert das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Außerdem kann das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt werden, entweder über Doppelindikatorenmethode bei Farbstoffen oder durch Errechnung aus dem pulmonalen Thermovolumen bei der Monoindikatorenmethode.

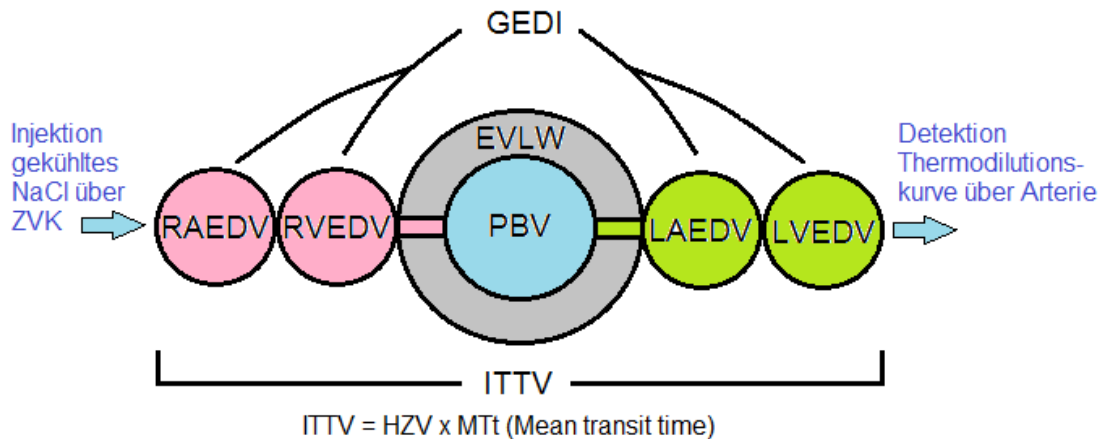


Abbildung 9: Schematische Darstellung der an der Thermodilution beteiligten Kompartimente.

Eine ganze Reihe von Studien zeigte bisher eine gute Korrelation der Änderungen von GEDV und ITBV mit der Änderung des Herzzeitvolumens. Der ZVD sowie der PAWP als Vorlastmarker hingegen schnitten insgesamt schlecht ab.

Neben den bisher beschriebenen Surrogatparametern der Vorlast gibt es eine weitere Gruppe, die dynamischen Parameter oder auch Variabilitäten. Das sind variable Größen, die Hinweise auf die Vorlast geben können, nämlich Veränderungen in Drücken, Flüssen oder Volumina, beispielsweise messbar an der Durchmesser-Änderung großer Gefäße wie Aorta und Vena cava. Mittels Pulskonturanalyse (Abtastung des arteriellen Drucksignals mittels arteriellem Katheter) können die Variabilität von Schlagvolumen (SVV), systolischem Blutdruck (SPV) und Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (PPV) bestimmt werden. Variabilitäten können aber auch durch transthorakales Echo (zur Bestimmung der Variabilität der VCI) und transösophageales Echo (zur Peakflow-Messung in der Aorta bzw. Messung der Durchmesseränderung der Aorta) erhoben werden. Die Verwertung dieser Vorlastindizes setzt allerdings das Vorhandensein eines Sinusrhythmus voraus, zudem wurden die Studien hierzu an

kontrolliert beatmeten Patienten durchgeführt. Beide Bedingungen sind bei internistischen Intensivpatienten oftmals nicht erfüllt. Erschwerend hinzu kommt, dass sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des Tidalvolumens zeigte, was bei Abnahme der Sedierung und damit der Atemzugvolumina dringend beachtet werden muss (Reuter et al., 2003).

Die klassischen Parameter ZVD und PAWP galten ehemals über lange Zeit als Goldstandard, um ein Ansprechen auf Volumen abzuschätzen. In den letzten Jahren konnten aber viele verschiedene Studien mit unterschiedlichen Kollektiven und Messmethoden bestätigen, dass sie den volumenbasierten Vorlastwerten oder Variabilitäten in der Einschätzung der Volumenreagibilität unterlegen sind (Marik et al., 2008) (Marik et al., 2013).

Wie Huber und Schmid bereits 2007 im Deutschen Ärzteblatt schrieben, zeigte sich der ZVD in Untersuchungen an Patienten mit schwerer bzw. nekrotisierender Pankreatitis ungeeignet zur Einschätzung des Flüssigkeitsbedarfs. Eine spätere Studie an 24 Patienten mit schwerer Pankreatitis unter PiCCO®-Monitoring (PiCCO®: „pulse contour cardiac output“) zeigte eine deutliche Einschränkung der Vorlasteinschätzung mittels ZVD gegenüber dem ITBVI. Während über die Hälfte der ZVD-Werte erhöht waren, zeigte mehr als die Hälfte der ITBVI-Werte einen zum Teil erheblichen Volumenmangel an. Der ITBVI und der Herzzeitvolumenindex (HZVI) sowie deren Änderungen bei Volumengabe korrelierten, für den ZVD und seine Änderungen traf dies hingegen nicht zu (Huber et al., 2008b).

Die volumenbasierten Parameter GEDV bzw. ITBV haben zudem gegenüber den Variabilitäten den bedeutenden Vorteil, dass sie auch bei nichtbeatmeten Patienten anwendbar sind (Huber et al., 2011).

1.3 Hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO®-System

Einige der neuen Vorlastparameter können durch Echokardiographie abgeschätzt oder aber automatisiert von verschiedenen kommerziell erhältlichen Hämodynamik-Monitoring Systemen mit arteriellem Zugang (z.B. PiCCO® (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland), LiDCO (Cambridge, UK), oder FloTrac (Edwards Lite Sciences, München, Deutschland)) bestimmt werden (Huber et al., 2011).

Trotz des Vorzugs der Echokardiographie, für einzelne Untersuchungen schnell verfügbar zu sein, setzt sie jedoch einen erfahrenen Untersucher voraus, unterliegt großen intra- und interpersonellen Untersuchervariationen und ist für häufige Kontrolluntersuchungen personell aufwendig. Zudem ist es im Fall einer Schocksituation wichtig, den aktuellen Volumenstatus möglichst zeitnah einschätzen und ihn kurzzeitig und wiederholt kontrollieren zu können.

Alternativ können die enddiastolischen Volumenindizes schnell durch einen speziellen „fast response Pulmonalarterienkatheter“ gemessen werden, diese Methode ist jedoch teuer und im Vergleich invasiv und dementsprechend mit einer erhöhten Komplikationsrate behaftet. Zudem ist sie störanfällig bei Vorhofflimmern und hochgradigen Tachykardien. Auch die Katheter-Verweildauer ist kürzer.

Eine weitere Möglichkeit bietet schließlich die transpulmonale Thermodilution. Sie ermöglicht eine exakte Messung des Herzzeitvolumens (HZV) sowie der volumenbasierten Vorlastparameter.

Insgesamt liegt es nahe, dass sich am besten Monitoringsysteme eignen, die sowohl einerseits mittels Thermodilution das Herzzeitvolumen (HZV), den systemischen Gefäßwiderstand (SVR), das globale enddiastolische Volumen (GEDV) sowie das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmen als auch andererseits durch Pulskonturanalyse kontinuierlich das Herzzeitvolumen, die Schlagvolumen-Variation (SVV) und die Pulsdruck-Variation (PPV) messen können.

Mit der Messung des intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBI), des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI), sowie der SVV und PVV bietet das PiCCO[®]-System die gesamte Palette an hämodynamischen Parametern zur Einschätzung der Vorlast und der Volumenreagibilität. Zusätzlich kann mit der Bestimmung des Index des extravaskulären Lungenwassers (ELWI) eine pulmonale Überwässerung und damit eine zu hohe Volumenzufuhr erkannt werden (Huber et al., 2011). Einer der Vorteile ist, dass außer einem arteriellen Zugang mit speziellem Thermistor ein herkömmlicher ZVK verwendet werden kann.

Wie bereits angeführt, vereint das PiCCO[®]-System zwei verschiedene Messmethoden auf sich. Während sich mittels arterieller Pulskonturanalyse kontinuierlich „Schlag für Schlag“ das Herzzeitvolumen berechnen und aufzeichnen lässt, erbringt die

transpulmonale Thermodilution statische Messergebnisse. Zudem ist sie für die regelmäßige Kalibrierung der kontinuierlichen Pulskonturmessung nötig. Die Messergebnisse der transpulmonalen Thermodilution sind statisch, d.h. sie sollten wiederholt durchgeführt werden:

An dieser Stelle sollen die durch die zwei Schritte des PiCCO[®]-Systems erhaltenen Messwerte im Überblick aufgeführt werden:

- Transpulmonale Thermodilution (TPTD):
 - Herzzeitvolumen der Thermodilution
 - Ventrikuläres Vorlastvolumen (keine Trennung zwischen linkem und rechtem Herzen) entsprechend dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV)
 - Kontraktilität entsprechend dem kardialen Funktionsindex (CFI)
 - Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)
 - $\text{GEDV} + \text{EVLW} = \text{intrathorakales Blutvolumen (ITBV)}$

- Pulskonturanalyse (Kalibrierung des systolischen Teils der Druckkurve durch die TPTD-Ergebnisse):
 - Kontinuierliches Herzzeitvolumen
 - Nachlast entsprechend dem systemischen vaskulären Widerstand (SVR)
 - Schlagvolumen (SV)
 - Schlagvolumenvariation (SVV), Pulsdruckvariation (PPV)

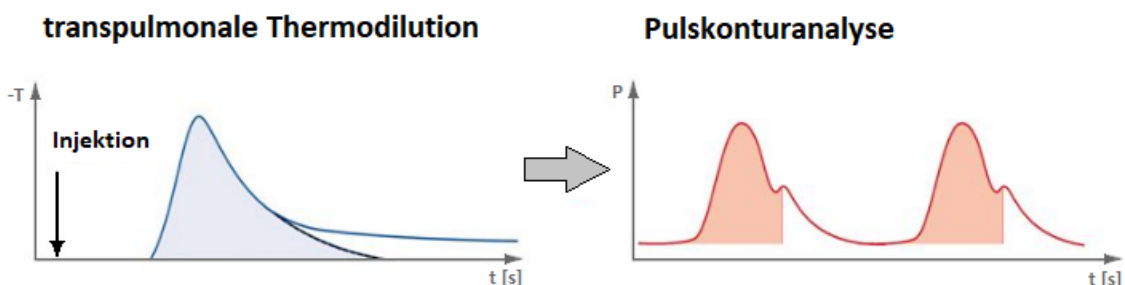


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Druckkurve der Pulskonturanalyse. Die Pulskonturanalyse wird durch die transpulmonale TPTD kalibriert und ist eine Schlag-für-Schlag Echtzeitanalyse der arteriellen Druckkurve. Das Schlagvolumen spiegelt sich unterhalb des systolischen Teils eines Herzschlags (rote Fläche) der Druckkurve wieder. T = Bluttemperatur, t = Zeit, P = Blutdruck.



Abbildung 11: Exemplarisch ein PiCCO®-Monitor.

Der Aufbau gestaltet sich folgendermaßen: In die Arteria femoralis, alternativ in die Arteria radialis, wird ein arterieller Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH PV2015L20) eingebracht. Die Thermofühler des ZVK (in der V. jugularis bzw. femoralis) und des arteriellen Katheters werden an den bettseitigen Monitor für transpulmonale Thermodilution und arterielle Pulskonturanalyse angeschlossen, das Lumen des arteriellen Katheters über eine Druckleitung mit dem Druckaufnehmer des PiCCO®-Gerätes verbunden. Der Druckaufnehmer wird an einer Haltevorrichtung am Kopfende des Patientenbettes auf Höhe des Herzens befestigt.

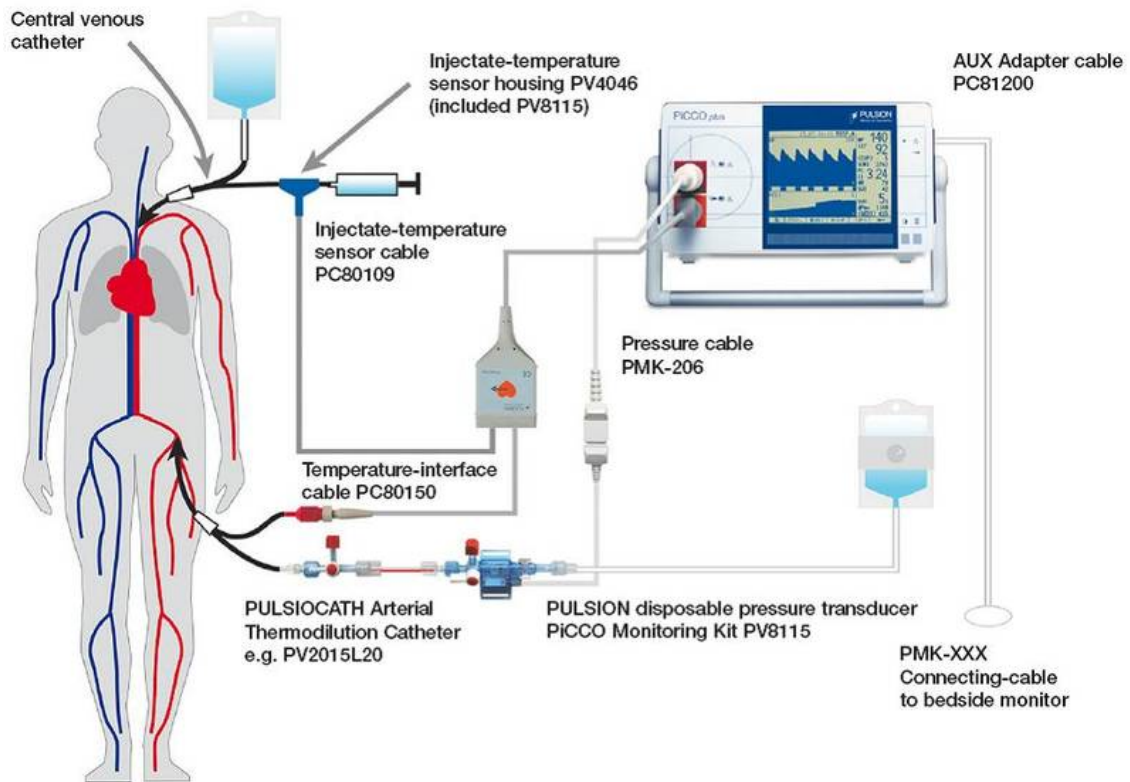


Abbildung 12: Schematischer Aufbau des PiCCO®-Systems.

1.4 Die Methode des Passive leg raising

Seit Langem schon praktizieren Ersthelfer das bekannte “Beine Hochlagern” im Falle eines Kreislaufkollapses (Monnet et al., 2008). Das Passive-leg-raising-Manöver (PLR), in der Literatur selten auch als Passive leg lifting (Pozzoli et al., 1997) bezeichnet, besteht darin, die unteren Gliedmaßen des Patienten ohne dessen aktives Zutun aus der horizontalen Lage in eine erhöhte Position zu bringen (Teboul et al., 2008). Es ist nicht zu verwechseln mit dem Trendelenburg-Manöver, bei welchem der gesamte Körper im Becken gekippt wird.

Da es ein einfacher Weg ist, um vorübergehend die kardiale Vorlast zu erhöhen und funktionelles hämodynamisches Monitoring zu betreiben (Monnet et al., 2008), hat sich das PLR unlängst zu einem Bedside-Test entwickelt, welcher zusätzliche Informationen bezüglich Volumenreagibilität liefern kann (Teboul et al., 2008).

Beim Anheben der Beine wird durch die Schwerkraft Blutvolumen aus dem venösen Reservoir der Beine rekrutiert und in das intrathorakale Kompartiment mobilisiert. Somit wird es dem zentralen Kreislaufkompartiment, insbesondere den Herzhöhlen, zugeführt,

was durch die Erhöhung des venösen Rückflusses (s. Kapitel 1.1.4) eine Erhöhung der kardialen Vorlast zur Folge hat – je nach Größe des venösen Reservoirs (Monnet et al., 2008).

Mittels radioaktiv markierter Erythrozyten konnte gezeigt werden, dass sich das Blutvolumen, welches sich in den Waden befand, unter PLR um ca. 150 ml verringerte, was dem Transfervolumen entsprechen müsste (Rutlen et al., 1981). Allerdings ist die genaue Menge des autotransfundierte Blutvolumens nicht vorherzusagen, da sie von individuellen Faktoren wie Volumenstatus, venöser Compliance und intraabdominellen Druck abhängt (Cherpanath et al., 2014). In Studien wird eine Volumenmenge von 250 bis 350 ml beschrieben (Cherpanath et al., 2016).

Durch verschiedene Methoden, wie etwa der Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks oder echokardiographischer Ausmessung linksventrikulärer enddiastolischer Dimensionen, der E-Welle des Flusses über der Mitralklappe oder der linksventrikulären Auswurfzeit, wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass das durch PLR zum Herzen transferierte Blutvolumen ausreichend groß ist, um die Vorlast des linken Herzens zu erhöhen (Teboul et al., 2008). Infolgedessen kommt es, abhängig vom Grad der linksventrikulären Vorlastreserve, sprich von der Position des Patienten auf der Frank-Starling-Kurve, zu einer Erhöhung des Schlagvolumens (Teboul et al., 2008).

Da das PLR also eine Volumenexpansion imitiert (Preau et al., 2010), kann man es als "Autotransfusion" bezeichnen. Dabei zeigte sich eine sofortige und komplette Reversibilität des Effektes von PLR auf den pulmonalarteriellen Verschlussdruck nach Wiederabsenken der Beine (Boulain et al., 2002). Auch das unter PLR angestiegene Schlagvolumen sinkt wieder ab, wenn die Beine wieder in die Horizontale gebracht werden (Monnet et al., 2008).

So könnte PLR dabei helfen, individuelle Volumenreagibilität und somit Flüssigkeitsbedarf einzuschätzen und dabei die Gefahr der unnötigen Flüssigkeitsgabe zu vermeiden (Boulain et al., 2002; Teboul et al., 2008).

Für die praktische Durchführung müssen einige wichtige Beobachtungen erwähnt werden. In einer Studie mit Intensivpatienten mit Kreislaufversagen zeigte sich der maximale Effekt von PLR auf den aortalen Blutfluss (d.h. den Blutfluss in der thorakalen Aorta descendens) bei allen Volumen-Respondern innerhalb einer Minute nach Beginn des PLR (Monnet et al., 2006a). Zudem ist bei Volumenreagibilität der Effekt von PLR auf das Schlagvolumen nicht immer von Dauer, auch wenn die Beine weiterhin oben liegen (Monnet et al., 2008). Nach Ansicht von Monnet und Kollegen könnte bei

Patienten im septischen Schock das Kapillarleck für die Abschwächung des PLR-Effektes verantwortlich sein. Aus diesen Gründen wird vorgeschlagen, den hämodynamischen Effekt durch PLR innerhalb eines Zeitfensters von 30 bis 90 Sekunden nach Beginn des Manövers zu beurteilen (Monnet et al., 2008).

Ebenfalls von Interesse ist die genaue Lagerung des Patienten während bzw. vor dem Passive-leg-raising-Manöver. In den meisten Studien entschied man sich zur Beinehochlagerung für einen 45°-Winkel in der Hüfte. Wenn vor Einleitung des PLR der Rumpf in einem 45°-Winkel nach oben gekippt liegt anstatt horizontal zu lagern, kann man schließlich das PLR ausführen, indem man den gesamten Körper einmal um die Achse des Beckens nach hinten kippt, so dass am Ende der Rumpf horizontal und die Beine in einem 45°-Winkel nach oben liegen. Führt man das PLR auf diese Weise aus, kann noch mehr Blutvolumen in den Thorax mobilisiert werden als bei ursprünglich horizontaler Lagerung, da nicht nur das venöse Blut aus den Beinen, sondern auch Blutvolumen aus dem ausgedehnten Splanchnikusgebiet rekrutiert wird (Jabot et al., 2009; Kuschner, 2011; Monnet et al., 2008). Allerdings konnte eine große Metaanalyse keinen Unterschied im diagnostischen Wert des PLR zwischen der Startposition in Rückenlage und in halb aufrechter Position feststellen (Cherpanath et al., 2016).

Achtet man zusätzlich darauf, den Brustkorb beim Beinehochlagern nicht tiefer als in der Horizontalen zu halten, kann man sowohl die Aspiration von Magensaft vermeiden als auch erhöhten Hirndruck bei Patienten mit Schädeltrauma bzw. nach Kopf-Operation (Monnet et al., 2008).

Der Effekt des PLR könnte auch von der Verfügbarkeit des venösen Reservoirs abhängen. Ist ein Patient zum Beispiel aufgrund eines kardiogenen bzw. hypovolämischen Schocks vasokonstringiert, wäre wahrscheinlich zu erwarten, dass sein venöses Reservevolumen vermindert und damit weniger Volumen rekrutierbar ist. Bei einem septischen Schockbild hingegen würde man aufgrund der dilatierten Gefäße eine größere zu mobilisierende venöse Blutreserve erwarten (Monnet et al., 2008).

In der Literatur wird diesbezüglich zwischen aktivem („stressed“) Spannvolumen und inaktivem („unstressed“) Füllvolumen unterschieden.

Unter inaktivem oder Füllvolumen („unstressed volume“) wird das Blutvolumen verstanden, welches in den ausdehnbaren Kapazitätsvenen verbleibt und keinen transmuralen Druck erzeugt. Laut Cherpanath und Kollegen ist das eine beträchtliche Menge, weshalb Flüssigkeitsgabe auch nicht für einen Vorlast-Anstieg garantiert

(Cherpanath et al., 2014). Nur das aktive Spannungsvolumen („stressed volume“) hat Einfluss auf den mittleren systemischen Füllungsdruck (Cherpanath et al., 2014). Der MSFP ist die treibende Kraft hinter dem venösen Rückstrom (Teboul et al., 2008), da die Herzleistung indirekt durch den Druckgradienten zwischen MSFP und rechtsatrialen Druck gelenkt wird. Durch Venokonstriktion etwa kann der MSFP gesteigert werden, indem das aktive Volumen auf Kosten des inaktiven vergrößert wird (Cherpanath et al., 2014).

So berichten auch Boulain et al. von einem möglichen verstärkenden Einfluss α -adrenerger Katecholamine auf den Vorlast-Effekt durch PLR aufgrund ihrer venokonstriktiven Eigenschaften (Boulain et al., 2002).

Ebenso könnten Kompressionsstrümpfe das venöse Reservoir im Vorfeld verkleinern und so den Effekt von PLR schmälern. Diese sollten konsequenterweise routinemäßig vor Durchführung des PLR-Manövers entfernt werden (Chacko et al., 2015).

Ein weiterer Punkt, den man vor PLR berücksichtigen sollte, ist ein erhöhter Bauchdruck, da er den venösen Rückstrom durch eine Kompression der abdominellen Vena cava inferior einschränken kann (Mahjoub et al., 2010).

Mahjoub und Kollegen führten an mechanisch beatmeten Patienten mit erhöhtem Bauchdruck eine Studie zum Effekt von PLR auf die Pulsdruck-Variation durch. Hierbei schien ein Bauchdruck von über 16 mmHg zu falsch negativen Ergebnissen zu führen und so das PLR für solche Patienten zur Einschätzung des Volumenbedarfs unbrauchbar zu machen (Mahjoub et al., 2010).

Bezüglich der Beatmungssituation zeigten Studien, dass PLR-induzierte Änderungen des Schlagvolumens und der Herzleistung verlässliche Indikatoren von Volumenreagibilität sind, unabhängig von der Beatmungssituation (Preau et al., 2010). Gezeigt wurde, dass das PLR-Manöver bei mechanisch beatmeten Patienten, Spontanatmern und arrhythmischen Patienten Responder von Non-Respondern unterscheiden kann (Mahjoub et al., 2010). Auch konnten Änderungen im endtidalen CO₂, die durch PLR herbeigeführt wurden, verlässlich Volumenreagibilität vorhersagen (Monge Garcia et al., 2012) (Monnet et al., 2013a).

Die nachfolgende Liste soll eine kurze Übersicht über die verschiedenen Vor- und Nachteile des Passive-leg-raising-Manövers schaffen:

- Vorteile:
 - Reversibilität
 - Nicht-Invasivität
 - häufige Wiederholbarkeit
 - Anwendbarkeit als Bedside-Test
 - Anwendbarkeit bei beatmeten und nicht beatmeten sowie arrhythmischen Patienten
 - Vermeidung des Risikos für ein Lungenödem, insbesondere bei Non-Respondern

- Nachteile:
 - Notwendigkeit der Unterbrechung anderer Interventionen während des Tests
 - möglicherweise zu kleiner venöser Rückstrom in schwer hypovolämischen Patienten, um einen Effekt zu zeigen (da das Blutvolumen, das durch das PLR mobilisiert wird, abhängig vom Gesamtblutvolumen ist)
 - Kontraindikation für Kopftieflage bei erhöhtem Hirndruck
 - mögliche Einschränkung des PLR-Effekts durch erhöhten intraabdominellen Druck (z.B. Aszites)
 - Mangel an Daten zur Outcome-Verbesserung
 - Fehlen eines einheitlichen Cutoff für die Veränderung durch das PLR

1.4.1 Alternativen zum Passive leg raising

Für das Passive-leg-raising-Manöver gibt es Kontraindikationen wie etwa komplexe Bein- bzw. Beckentraumata, erhöhten Hirndruck oder deutlich erhöhten Bauchdruck. Alternativen zum PLR stellen dann z.B. der Mini Volume Challenge und der (endexpiratorische) Okklusionstest bei kontrolliert beatmeten Patienten dar. Muller und Kollegen testeten in einer Studie, ob die schnelle Infusion einer geringen Volumenmenge (100 ml Flüssigkeit, hier Kolloidlösung) bereits Volumenreagibilität vorhersagen kann. Dieser Mini Fluid Challenge hätte im Gegensatz zum "vollen" Volume Challenge mit ca. 500 ml Flüssigkeit den Vorteil, bei Non-Respondern die Gefahr der Volumenüberladung zu verringern (Muller et al., 2011b). In der Studie zeigte sich nach Mini Volume

Challenge (100 ml Kolloid innerhalb einer Minute) bei Respondern echokardiographisch eine Steigerung der subaortic velocity time index variation bei Patienten mit mechanischer Beatmung mit niedrigem Beatmungsvolumen und akutem Kreislaufversagen (Muller et al., 2011b). Das zeigt, dass Volumenreagibilität schnell und schon durch sehr eingeschränkte Volumengabe vorhergesagt werden kann (Vincent, 2011). Dies erklärt Muller mit der Form der Frank-Starling-Kurve. Theoretisch müsste beim Responder der Anstieg des Schlagvolumens größer zu Beginn der Volumengabe sein, insbesondere innerhalb der ersten 100 ml, zusätzlich wenn die Infusionsrate erhöht wird (Muller et al., 2011b).

Eine weitere Alternative zum PLR stellt der End-expiratory occlusion test (EEOT) dar. Dieser Test wird am Beatmungsgerät durchgeführt und besteht darin, die mechanische Ventilation am Ende der Ausatmung für 15 Sekunden zu unterbrechen.

Er basiert auf dem Prinzip, dass während jeder Beatmung der venöse Rückstrom durch die mechanischen Insufflationen zyklisch behindert wird und somit die linksventrikuläre Vorlast erniedrigt ist (Monnet et al., 2012; Monnet et al., 2009). Bei jeder Insufflation wird der venöse Rückfluss durch den erhöhten intrathorakalen Druck gestört. Zudem werden die Lungengefäße komprimiert, was nach initialer Anflutung von Blut in Richtung Pulmonalvenen zu einer Verengung der intraalveolären Lungengefäße führt. Dementsprechend führt der positive endexpiratorische Druck zu einer erniedrigten Vorlast (Monnet et al., 2009).

Indem man nun diese zyklische Beatmung am Ende der Expiration für wenige Sekunden unterbricht, ermöglicht man einen vollständigen venösen Rückstrom und damit eine Erhöhung der Vorlast, wie das auch ein Fluid Challenge bewirkt. Auch verhindert die end-expiratorische Okklusion wahrscheinlich einen Anstieg des transpulmonalen Drucks, wie es ansonsten bei der Einatmung der Fall ist, und führt auf diese Weise dazu, dass die Pulmonalgefäße in den entleerten Alveolen offen bleiben (Monnet et al., 2009). Bei volumenreagiblen Patienten verursacht dieser Test einen Anstieg der Herzleistung in den letzten Sekunden des EEO (Monnet et al., 2012).

Die Haupteinschränkung des Okklusionstests ist, dass er ineffektiv wird, wenn die Spontanatmung zu ausgeprägt ist, um ihn 15 Sekunden lang aufrechtzuerhalten. Auch eignet er sich nicht für Patienten, die nicht intubiert sind (Monnet et al., 2009). Vorteile sehen Monnet und Kollegen vor allem für solche Patienten, die kein anderes hämodynamisches Monitoring haben als arterielle Blutdruckmessung (Monnet et al.,

2009). Außerdem kann man ihn anstelle atemabhängiger Variationen hämodynamischer Parameter im Falle von Spontanatmung anwenden, da er in dieser Subgruppe valide bleibt, wohingegen die atemabhängigen Werte im Hinblick auf Einschätzung der Volumenreagibilität versagen (Monnet et al., 2009; Silva et al., 2013). Auch könnte dieser dynamische Test die atemabhängige Veränderung hämodynamischer Parameter im Falle von Arrhythmien ersetzen, da er mehrere Herzzyklen umfasst (Monnet et al., 2009). Zusammenfassend kann man sagen, dass sich der EEO mit Änderung des Herzindex aus der Pulskontur oder im Pulsdruck in mechanisch beatmeten Patienten, oder Patienten mit Arrhythmien oder bei geringen Spontanatmern eignet, um Volumenreagibilität einzuschätzen (Monnet et al., 2009).

In einer indischen Studie wurde alternativ die Methode des „Tidal Volume Challenge“ untersucht, um Responder unter Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen zu identifizieren, und schließlich mit dem Okklusionstest (EEOT) verglichen. Hierzu wurde vorübergehend für eine Minute das Tidalvolumen von 6 auf 8 ml/kg erhöht (Myatra et al., 2017b). Der absolute und relative Anstieg des PPV und SVV konnten dabei ein Ansprechen auf Volumengabe unter Ventilation mit niedrigem Tidalvolumen vorhersagen, während PPV und SVV bei niedrigem Tidalvolumen keine verlässliche Vorhersage lieferten. Die besten Cutoff-Werte für die absolute PPV- und SVV-Änderung nach dem Tidal Volume Challenge lagen bei 3,5% und 2,5% (Myatra et al., 2017b). Auch der EEOT konnte Responder unter Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen erst nach einem Tidal Volume Challenge erkennen.

Die Theorie ist, dass eine Erhöhung des Tidalvolumens den intrathorakalen Druck und die Höhe der Herz-Lungen-Interaktionen erhöhe und so Responder unter niedriger Tidalvolumen-Beatmung herausfiltern könne (Myatra et al., 2017b).

Die Stärke dieser Methode liegt darin, dass sie die größte Limitation für PPV und SVV bei kontrollierter mechanischer Beatmung überwindet, nämlich niedriges Tidalvolumen, welches bei den meisten Patienten auf Intensivstation eingesetzt wird (Myatra et al., 2017a). Ein Vorteil liegt auch in der einfachen Anwendbarkeit als Bedside-Test (Myatra et al., 2017b). PPV bedarf außerdem keines HZV-Monitors.

Allerdings handelt es sich hier um eine kleine Studie mit nur 20 Patienten, die zudem mehrfach zur Messung herangezogen wurden. Für die Vorhersagekraft der prozentualen Änderung von PPV und SVV seien weitere Berechnungen nötig. Auch bleibt es weiterhin bei den bekannten grundsätzlichen Einschränkungen für die Anwendbarkeit von PPV und

SVV, nämlich Spontanatmung, Arrhythmien, offene Brust, erhöhter Bauchdruck, rechtsventrikuläre Dysfunktion und einer Herzfrequenz-Blutdruck-Ratio von nicht höher als 3,6 (Myatra et al., 2017b).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Hämodynamisches Monitoring bei schwerstkranken Patienten hat größte klinische Relevanz. Einer frühzeitigen Rehydrierung mit Senkung der Letalität steht eine überschießende Rehydrierung mit dem Risiko der Überwässerung z.B. in Form eines Lungenödems gegenüber.

Die rein klinische Einschätzung des intravaskulären Volumenstatus erweist sich oft als schwierig, denn die sichtbaren Symptome eines extravaskulären Volumenüberschusses können den tatsächlichen Volumenstatus verschleiern. Hierzu zählt beispielsweise die Volumenvermehrung in extravaskulären Kompartimenten wie dem Interstitium, etwa in Form von Beinödemen durch ein Kapillarleck. Volumenüberschuss im „dritten Raum“ zeigt sich zum Beispiel in Form von Pleuraergüssen oder Aszites (Huber et al., 2011). Dies führt am ehesten zu einer Überschätzung der Vorlast. Einer ausreichenden Volumenzufuhr steht somit häufig die Angst vor einer pulmonalen Überwässerung im Wege (Huber et al., 2011).

In einer retrospektiven Studie war eine möglichst frühzeitige forcierte Rehydrierung bei schwerer akuter Pankreatitis mit einer reduzierten Letalität assoziiert (Gardner et al., 2009), aber auch eine unkritische übermäßige Flüssigkeitszufuhr birgt Gefahren (Huber et al., 2011).

Zur besseren Einschätzung von Vorlast und Volumenreagibilität stehen heute technisch fortschrittliche Messmethoden wie die transpulmonale Thermodilution zur breiten Verfügung, mit ihnen auch zahlreiche Parameter.

Zwar gibt es keine einheitliche Definition für Volumenreagibilität, aber der kleinste gemeinsame Nenner einer Definition ist ein definierter Anstieg von Blutfluss (als Schlagvolumen oder Cardiac Output) als Ergebnis einer ebenfalls definierten Volumengabe mit einer bestimmten Menge an Flüssigkeit über einen bestimmten Zeitraum.

Aufgrund der Tatsache jedoch, dass mit dieser Methode zur besseren Vorlasteinschätzung Volumen auch denjenigen zugeführt wird, die nicht davon profitieren oder schlimmer

noch Schaden daran nehmen könnten, ist es zu einem Anliegen geworden, Alternativen zu erforschen. Denn in solchen Fällen wäre vielleicht die Einschätzung der Volumenreagibilität mittels bestimmter Vorlastparameter oder mittels reversiblen Volume Challenge einer raschen irreversiblen Volumengabe vorzuziehen. Ein weiteres Konzept wäre hierbei noch die Durchführung eines Mini Volume Challenge mit der Zufuhr einer reduzierten Menge an Volumen (Muller et al., 2011b).

Die zahlreichen Einzelparameter zur besseren Einschätzung der Volumenreagibilität werden bereits in der Einleitung beschrieben. Der bis heute meistgenutzte unter ihnen bleibt wohl der ZVD, obwohl etliche Studien eine sehr eingeschränkte Vorhersagekraft sowie mehrere Störvariablen aufzeigen konnten (Marik et al., 2013). Diese Einschränkungen gelten genauso für den pulmonalarteriellen Wedgedruck PAWP (Osman et al., 2007). Im Vergleich zu diesen sogenannten Füllungsdrücken konnten enddiastolische Volumina wie der global enddiastolische Volumenindex (GEDI) in einigen Studien ein Ansprechen auf Volumengabe besser voraussagen (Huber et al., 2008b; Preisman et al., 2005; Reuter et al., 2002).

Sogar noch bessere Vorhersagekraft wurde für die dynamischen Indizes Schlagvolumenvariation SVV und Pulsdruckvariation PPV gezeigt. Da sie jedoch auf Patienten mit sowohl Sinusrhythmus als auch kontrollierter Beatmung beschränkt sind, bieten sie keine generelle Anwendbarkeit (Benes et al., 2014; Maguire et al., 2011; Mahjoub et al., 2014). Vor allem auf einer Intensivstation werden oft nicht diese beiden grundlegenden Voraussetzungen erfüllt. Die Anwendbarkeit von SVV auf einer vorwiegend internistischen Intensivstation beträgt in etwa nur 25-35%, besonders niedrig scheint sie bei Patienten mit akuter Pankreatitis und Leberversagen zu sein (Huber et al., 2018).

Erschwerend kommt hinzu, dass neben diesen Hauptkriterien auch eine Reihe an Nebenfaktoren beschrieben werden, die die Vorhersagekraft der dynamischen Indizes für Volumenreagibilität begrenzen können (Cannesson et al., 2011; Mair et al., 2017).

Auch konnte eine Studie von Huber et al. die signifikant unterschiedliche Anwendbarkeit von SVV in verschiedenen Subgruppen aufzeigen, deren Spanne von 0% bei Patienten mit akuter Pankreatitis bis zu fast 50% bei Patienten ohne Pankreatitis, Leberversagen, Pneumonie oder Sepsis reicht (Huber et al., 2018).

Um diese Unzulänglichkeiten zu überwinden, wurden das Passive leg raising und der Mini Volume Challenge in Kombination mit der kontinuierlichen Messung des Herzindex zu stark empfohlenen Werkzeugen, um Flüssigkeitsmanagement zu optimieren.

Der Reiz des Passive leg raising als eine Art von Autotransfusion liegt insbesondere in seiner Reversibilität, wenngleich weder der genaue Ablauf noch der Cutoff klar festgelegt sind (Cherpanath et al., 2016).

Aufgrund eines Mangels an Studien, die ZVD, GEDVI (mit und ohne Korrekturformel für die femorale ZVK-Lage), Mini Volume Challenge mit 3,5 ml Kristalloid pro Kilogramm Körpergewicht über 15 Minuten) und Passive leg raising in ihrer Vorhersagekraft für das Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe im Rahmen eines Standard Volume Challenge miteinander vergleichen, stellt diese Arbeit all diese Methoden am heterogenen Patientengut einer Intensivstation einander gegenüber.

Als positives Ansprechen auf Flüssigkeit wurde hierbei ein Anstieg des Herzindex von mindestens 15% in einem dreißigminütigen Volume Challenge mit 7 ml Kristalloid pro kg Körpergewicht gewertet.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienart

Im Rahmen dieser Dissertation wurde im Zeitraum von November 2010 bis April 2013 auf der acht Betten umfassenden internistischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine observationelle Studie mit Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank durchgeführt.

Aufgrund der Notwendigkeit des hämodynamischen Monitorings und der Indikation für den Volume Challenge ganz unabhängig von der Studie sowie aufgrund des nicht-invasiven Studiendesigns wurde auf eine gesonderte Einverständniserklärung verzichtet. Das hämodynamische Monitoring erfolgte mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse. Verwendet wurden hierzu das PiCCO-2[®] und das PiCCOplus[®] von Pulsion Medical Systems München. Diese Geräte sind global im Einsatz für hämodynamisches Monitoring auf Intensivstationen. Auch wurden routinemäßig Blutgasanalysen vor und nach dem Messablauf durchgeführt.

2.2 Patientenpopulation der Studie

Rekrutiert wurden auf der Intensivstation nur Patienten, die zu Zwecken des hämodynamischen Monitorings bereits mit der für die Studienmessungen nötigen Apparaturen ausgestattet waren und bei denen sich unabhängig von der Studie die Frage stellte, ob sie von zusätzlicher Flüssigkeit profitieren.

Die Intensivstation 2/11 des Klinikums betreut einen hohen Anteil besonders schwer erkrankter Intensivpatienten, häufig mit Sepsis und Multiorganversagen. Behandlungsschwerpunkt sind dabei intensivmedizinische Krankheitsbilder aus den Bereichen der Gastroenterologie und der Hepatologie. Bei dem Patientenkollektiv dieser Dissertation handelte es sich also um schwer kranke Patienten, die intensivmedizinischer Überwachung und eines engmaschigen Flüssigkeitsmanagements bedurften. Es schloss Spontanatmer und beatmete Patienten sowie Patienten mit und ohne Arrhythmien ein. Bei

einem Patienten bestand Zustand nach einseitiger transtibialer Amputation, was für die Durchführung und den Effekt des Passive leg raising Auswirkungen haben könnte.

Häufigste Hauptdiagnose war die Pneumonie gefolgt von der Leberzirrhose. Grund für die Intensivverlegung waren meistens Leberversagen, respiratorische Insuffizienz oder Sepsis.

Einschlusskriterien:

- Das Alter der Patienten ist ≥ 18 Jahre
- Vorhandene invasive hämodynamische Überwachung mittels des PiCCO-2®- oder PiCCOplus®- Systems

Ausschlusskriterien:

- Erhöhter Hirndruck
- Schwangerschaft
- Tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose
- Tragen von Kompressionsstrümpfen
- Zustand nach Amputation beider unterer Extremitäten

Die Probanden werden anhand ihrer Initialen, ihres Geburtsdatums und einer laufenden Patientennummer in den Studienprotokollen identifiziert.

Aufgrund statistischer Konformität wurden maximal zwei Messungen pro Patienten vorgenommen.

2.3 Datengewinnung

2.3.1 Screening der Patientendaten

1. Einverständniserklärung des Patienten oder seines Betreuers
2. Demographische Daten des Patienten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe)
3. Grund- und Begleiterkrankungen des Patienten mit Schweregrad
4. Prognoseabschätzung mittels Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score II (APACHE-II) am Tag der Messung

5. Abschätzung der Erkrankungsschwere mittels Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) am Tag der Messung
6. Organfunktion mittels Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA) am Tag der Messung
7. Aktuelle Beatmungsform (spontanatmend, druckunterstützt oder druckkontrolliert beatmet)
8. Aktueller Herzrhythmus
9. Zentralvenöse Sättigung vor und nach der Messung
10. Lokalisation des zentralen Venenkatheters
11. Erhebung des Einsatzes von Katecholaminen, Diuretika und Antiarrhythmika
12. Bettentyp (Intensivbett der Firma Völker oder der Firma Hill Rom)

2.3.2 Messmethoden

Erfüllte ein Patient die unter 2.2 aufgeführten Kriterien, konnte der Messvorgang beginnen. Dieser wurde während der gesamten Messreihe vom gleichen Untersucher durchgeführt. Er bestand aus der im Folgenden aufgeführten Abfolge von Messungen:

1. Transkardiopulmonale Thermodilution
2. Passive-leg-raising-Manöver mit anschließender fünfminütiger Stabilisierungsphase
3. Erneute Thermodilution bei 25 der 34 Messdurchgänge (bei 8 Messdurchgängen fehlt diese erneute Kalibrierung mittels Thermodilution, bei 1 Messreihe fehlt die auch die erste Thermodilution)
4. Volume Challenge mit 7 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht (NaCl bzw. Ringerlösung)
5. Transkardiopulmonale Thermodilution nach 15 Minuten
6. Transkardiopulmonale Thermodilution nach insgesamt 30 Minuten

Eine transkardiopulmonale Thermodilution fand somit in der Regel vor dem PLR-Manöver, in den meisten Fällen nochmals nach dem Manöver, sowie jeweils nach 15 und 30 Minuten Volumenexpansion statt. Die beiden letzten wurden zur Berechnung der Vorhersagekraft von Mini-Volume-Challenge im Vergleich zu einem vollständigen

Volume Challenge verwendet. Dies diente auch zur Neukalibrierung des Online-Wertes PCHI.

Bei 4 der 34 Messreihen fehlt die erste Thermodilutionsmessung (TPTD 1) zu Beginn des Messvorgangs. Dies kann aufgrund von Praktikabilität der Fall sein, etwa wenn bei dem Patienten bereits zeitnah vorher eine Thermodilution durchgeführt wurde. Zudem sollte die Zahl der Thermodilutionen insgesamt möglichst geringhalten werden, d.h. auf 3 - 4 TPTD pro Messung limitieren, da die zusätzliche Flüssigkeitsgabe durch wiederholte Thermodilutionen zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnte. Bei 8 der 34 Probanden fehlt eine zusätzliche Thermodilution (TPTD 2) zwischen PLR und Volume Challenge (bei vorhandener TPTD 1). Da in dieser Zwischenzeit nichts am Volumenstatus des jeweiligen Patienten geändert wurde, wurden hier für spätere Berechnungen die Werte der Basis-Thermodilution (TPTD-1) herangezogen, bzw. wurden die fehlenden Werte der zweiten Thermodilutionsmessung (TPTD-2) mit den Werten ersetzt, die aus der Basismessung (TPTD-1) bekannt waren. Gemäß eines T-Tests (siehe Tabelle 4) entstammen die Werte derselben Grundgesamtheit. Bei einer Messreihe fehlen die erste als auch die zweite Thermodilution (vor und nach dem PLR-Manöver). Um die Anzahl der Thermodilutionen zu begrenzen als auch gemäß der Empfehlung, Veränderungen in der Hämodynamik während PLR mittels kontinuierlichem Echtzeit-HZVI anstelle von intermittierenden Thermodilutionen zu messen (Monnet et al., 2010), wurden Veränderungen des HZVI während PLR mit durch Pulskonturanalyse ermitteltem HI aufgezeichnet. Die Dokumentation des Pulskontur-HI erfolgte in Intervallen von 15 Sekunden über jeweils zwei Minuten nach jeder Positionsänderung des Patienten.

2.3.2.1 Durchführung der transkardiopulmonalen Thermodilution

Die transkardiopulmonale Thermodilution erfolgte mittels PiCCO®-System der Firma Pulsion Medical Systems AG (München), wie in der Einleitung beschrieben. Der Patient befand sich hierzu in Rückenlage.

Als erstes wurde vor jeder Messung der Druckabnehmer der arteriellen Druckmessung auf den Luftdruck der Umgebung genullt. Hierzu wechselte man am PiCCO®-Monitor in das Nullabgleich-Menü. Wurde dann der Druckabnehmer zum Atmosphärendruck hin geöffnet, zeigte der Monitor den Umgebungsdruck an. Veränderte sich dieser nicht mehr, konnte die Nulltaste auf dem PiCCO®-Monitor sowie auch auf dem Patientenmonitor

gedrückt und so der Nullabgleich abgeschlossen werden. Danach wurde der Druckaufnehmer zur Atmosphäre hin wieder geschlossen.

Als zweites wurde eine ebensolche Nullung am zentralvenösen Druckabnehmer durchgeführt. Die Messung des ZVD erfolgte durch eine Umleitung der Druckübertragung auf den Druckabnehmer der invasiven Blutdruckmessung. Vor einer Thermodilutionsmessung musste der aktuelle ZVD des Patienten am PiCCO®-Gerät eingegeben werden, da anhand standardisierter ZVD-Tabellen eine automatische Eichung der Messergebnisse erfolgt. Danach erst konnte die eigentliche Messung vorgenommen werden.

Für die einzelnen Thermodilutionsmessungen wurden jeweils 15 ml gekühlte 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung verwendet. Diese stand stets im Kühlschrank der Station auf Eis gekühlt bereit. Die durchschnittliche Temperatur des Injektats lag zwischen 4 und 6 Grad Celsius.

Am PiCCO®-Monitor wurde zunächst in das Thermodilutionsmenü gewechselt. In eine 20 ml-Einwegspritze wurden 15 ml kaltes Injektat aufgezogen. Nach Drücken der Start-Taste konnektierte man die Spritze mit dem Thermistorstück am distalen Schenkel des ZVK. Erhielt man vom PiCCO®-Gerät das Signal zum Injektionsbeginn, konnte der Bolus abgegeben werden. Hierbei war es wichtig, die Injektion gleichmäßig, aber innerhalb von nicht mehr als 5 Sekunden durchzuführen. Dann errechnete das PiCCO®-Gerät die Thermodilutionskurve, welche am Monitor erschien. Zur automatischen Errechnung eines Mittelwertes durch das PiCCO®-Gerät wurde dieser Vorgang noch zweimal wiederholt, erfolgte also insgesamt dreimal. Bei jeder Messung wurde zur nächsten Bolusabgabe das Signal des Gerätes abgewartet.

Kam es zu einer Fehlmessung, musste die betreffende Messung automatisch unmittelbar wiederholt werden. Dieser Korrekturvorgang wurde automatisch vom PiCCO®-Gerät eingeleitet. Zeigte sich außerdem in einer der drei Messungen eine deutliche Abweichung der Messwerte, wurde eine zusätzliche Messung durchgeführt und wurden die Ergebnisse der abweichenden Messung manuell gelöscht, so dass sie nicht in den Mittelwert einfließen.

In den folgenden Tabellen sind sowohl die hämodynamischen Parameter aufgeführt, die kontinuierlich über die Pulskontur erfasst werden, also auch die Werte, die mittels Thermodilution ermittelt werden:

Abkürzung:	Einheit:	Begriffsbestimmung:
HF	1/min	Herzschläge pro Minute
RR (sys/dia)	mmHg	Arterieller Blutdruck systolisch und diastolisch
MAP	mmHg	arterieller Mitteldruck
ZVD	mmHg	Zentraler Venendruck
PCHI	$\frac{1}{\text{min} \times \text{m}^2}$	Mittels Pulskontur ermitteltes Herzzeitvolumen, auf die Körperoberfläche (KOF) indiziert
dPmax	mmHg/s	Maximale Geschwindigkeit des Druckanstiegs in der Aorta pro Sekunde
SVRI	$\frac{\text{mmHg} \times \text{s}}{\text{ml} \times \text{m}^2}$	Systemischer vaskulärer Widerstand (Nachlast), auf die KOF indiziert: $\frac{\text{MAP}-\text{ZVD}}{\text{HZV} \times \text{KOF}} \times 80$
SVV	%	Atemsynchrone Änderungen des Schlagvolumens bei beatmeten Patienten im Sinusrhythmus

Tabelle 1: Mittels Pulskontur kontinuierlich erfasste Online-Werte.

Abkürzung:	Einheit:	Begriffsbestimmung:
SVI	ml/m ²	Schlagvolumen auf die KOF indiziert
HZVI kurz HI	$\frac{1}{\text{min} \times \text{m}^2}$	HZV auf die KOF indiziert
CPI	$\frac{1}{\text{min} \times \text{m}^2} \times \text{mmHg}$	HI \times MAP

GEDI	ml/m ²	Globales end-diastolisches Volumen auf die KOF indiziert
ELWI	ml/kg	Extravaskuläres Lungenwasser auf die KOF indiziert
PVPI	-	Extravaskuläres Lungenwasser pro pulmonalem Blutvolumen

Tabelle 2: Mittels Thermodilution erhaltene Werte.

2.3.2.2 Durchführung des Passive-leg-raising-Manövers

Nach der ersten Thermodilutionsmessung konnte mit dem Passive-leg-raising-Manöver begonnen werden. Dieses lief stets gemäß im Folgenden aufgeführter Sequenz (s. Abbildung 6) ab:

1. Grundposition in Rückenlage
2. Oberkörperhochlagerung im 45°-Winkel für 2 Minuten
3. Beinehochlagerung im 45°-Winkel für 2 Minuten
4. Ruhephase in Rückenlage von 5 Minuten.

Zunächst wurde der Patient aus der Rückenlage (Grundposition), wie er sie während der Thermodilutionsmessung innehatte, in eine 45°-Oberkörperhochlagerung gebracht. Die Beine blieben hierbei in der Waagerechten, der Oberkörper wurde in der Hüftachse um 45° aufgerichtet. Dies konnte mittels elektronischer Neigung der Rückenlehne auf den maximalen Winkel von 45° erreicht werden. Sobald diese Position erreicht war, begann unmittelbar die Aufzeichnung der ersten hämodynamischen Messreihe. Während des Ablaufs von zwei Minuten wurden alle 15 Sekunden die oben aufgeführten Online-Werte erfasst. Da es praktisch nicht möglich war, die ganze Reihe an Messwerten im 15-Sekunden-Takt handschriftlich zu erfassen, erfolgte die Erfassung mittels einer Kamera. So konnte auch im Nachhinein der genaue Zeitpunkt ermittelt werden, an dem der arterielle Mitteldruck sein Minimum erreicht hatte.

Nach Ablauf der zwei Minuten musste der Patient möglichst rasch in die Position mit hochgelagerten Beinen gebracht werden. Hierzu muss erwähnt werden, dass die Intensivstation zu diesem Zeitpunkt insgesamt zwei verschiedene Modelle an Intensivbetten im Einsatz hatte, ein Bettenmodell der Firma Völker sowie eines der Firma Hill Rom. Je nach Bettenmodell musste hierzu unterschiedlich vorgegangen werden. Bei keinem der Betten war es möglich, den gesamten Patienten ohne Veränderung des Winkels zwischen Oberkörper und Oberschenkel rückwärts zu kippen. Ebenso war es nicht möglich, das gesamte Beinteil elektronisch um 45° anzuwinkeln. Somit waren bei beiden Bettenmodellen zusätzliche Hilfsmittel in Form von Keilkissen nötig, die für jede Messung bereitstanden.

Bei dem Bettenmodell der Firma Völker, in dem die Mehrzahl der Studienpatienten lag, ließ sich zwar das Oberschenkelteil der Liegefläche (laut Herstellerangaben) bis zu einem Winkel von maximal 45° aufstellen, das Unterschenkelteil jedoch konnte manuell maximal in einen Winkel von 16° gebracht werden. Somit mussten zumindest die Unterschenkel des Patienten noch mit den erwähnten Keilkissen unterpolstert werden, so dass das Kniegelenk in der endgültigen Position ungebeugt war.

Bei dem Bettenmodell der Firma Hill Rom ließ sich das Oberschenkelteil nur auf einen Winkel von etwa 35° anwinkeln, wobei der Unterschenkel in einem Winkel von ca. 20° zur Waagerechten lagerte. Somit mussten sowohl die Unterschenkel als auch die Oberschenkel des jeweiligen Patienten mit den bereitliegenden Keilkissen unterfüttert werden. Der Neigungswinkel in der Hüfte des Patienten wurde mithilfe eines Geometrie-Dreiecks auf 45% abgeschätzt. Dieser Vorgang des Umlagerns musste möglichst schnell vonstattengehen, um zu verhindern, dass währenddessen das Blutvolumen aus den Beinen sowie das durch die vorausgehende Oberkörperhochlagerung aus dem Splanchnikusgebiet rekrutierte Blutvolumen bereits in den Thorax mobilisiert wird, womit ein möglicher Vorlast-Effekt bei Respondern verloren gehen könnte.

War die gewollte Position einer 45° -Beinehochlagerung erreicht, wurden erneut die hämodynamischen Veränderungen der Online-Werte zwei Minuten lang gefilmt. Auch hier geschah die Auswertung im Nachhinein mit 15-sekündlicher Festhaltung der Online-Werte und Ermittlung des Zeitpunktes, an dem der arterielle Mitteldruck in den zwei Minuten am höchsten war.

Im Anschluss daran wurde der Patient wieder in die Ausgangsposition gebracht, d.h. eine Liegeposition in der Horizontalen. Diese Ruhephase sollte 5 Minuten andauern, um der Hämodynamik nach dem reversiblen Akt des PLR eine Rückkehr zum Ausgangspunkt zu

ermöglichen, dann erfolgte eine erneute Aufnahme der Ruhewerte mit anschließender Thermodilution vor Volumengabe.

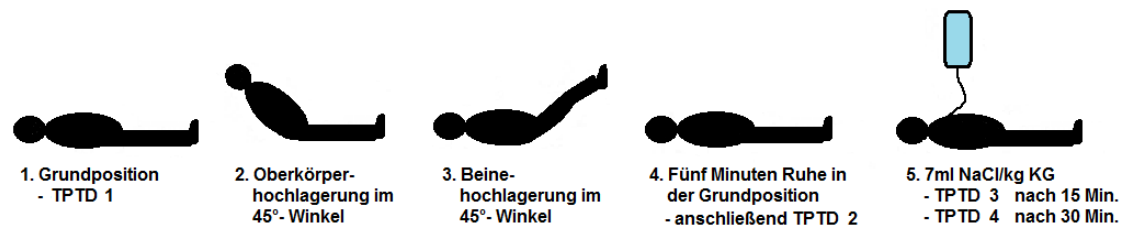


Abbildung 13: Ablauf der Messreihe mit Passive-leg-raising-Manöver sowie des Volume Challenge; TPTD = Transpulmonale Thermodilution.

2.3.2.3 Durchführung des Volume Challenge

Die für die Volumenexpansion vorgesehene Volumenmenge errechnete sich aus der Formel 7 ml pro kg Körpergewicht. Verwendet wurde Kochsalzlösung, also eine kristalloide Infusionslösung. Relative Kontraindikation wie Hypernatriämie, Hyperchlorämie, Hypokaliämie oder Azidose lagen nicht vor. Die Infusion wurde via volumetrischer Infusionspumpe appliziert, die Infusionsdauer betrug 30 Minuten. Da die Infusionsrate einer Pumpe 999 ml pro Stunde und damit 499,5 ml pro 30 Minuten nicht überstieg, wurde die Infusionsmenge oftmals aufgesplittet und auf zwei Infusionspumpen verteilt. Nach Ablauf der 30 Minuten und vollständiger Verabreichung des errechneten Volumens wurde eine erneute Thermodilutionsmessung durchgeführt. Eine Zwischenthermodilution erfolgte nach bereits 15 Minuten, während die Infusion allerdings nicht gestoppt wurde, um den Effekt eines Mini Fluid Challenge zu erheben. Während der Volumenexpansion wurden zwischen den Thermodilutionsmessungen alle 5 Minuten die Online-Werte festgehalten.

2.4 Statistische Auswertung

Zur weiteren Verarbeitung wurden die Daten in die Excel®-Tabellenkalkulation Version Microsoft Excel 2016 (Windows) übertragen. Die statistischen Berechnungen und die

grafische Auswertung wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die gesammelten Daten wurden auf Dateneingabefehler hin untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet.

Im Rahmen der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve konnte eine Grenzwertoptimierung durchgeführt werden. Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Zur Prüfung von Mittelwertunterschieden wurde der t-Test herangezogen.

In einer begrenzten Anzahl an Datensätzen fehlen einzelne hämodynamische Variablen. Die statistischen Berechnungen basieren auf den zur Verfügung stehenden Variablen.

2.5 Ethische Aspekte

Als ethische Grundlage für die Durchführung der Studie diente die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (letzte Revision im Oktober 2013 in Fortaleza, Brasilien) sowie die Grundsätze der Good Clinical Practice.

Alle Daten wurden in initialisierter Form dokumentiert und in anonymisierter Form statistisch ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Kategorien	Patientencharakteristika
Durchschnittsalter [Jahre]	64 (SD: 12,95); (min – max: 38 - 88)
Geschlecht (M/W)	(11/16)
Durchschnittlicher BMI	28 (SD: 6,33); (min – max: 18 - 49)
Hauptaufnahmediagnosen	Pneumonie (12) Leberzirrhose (8) Andere Diagnosen (7)
Anzahl an Patienten mit Leberversagen	13
Anzahl an Messungen bei Leberversagen	17 (50% der Messungen)
Gründe für Intensivverlegung	Leberversagen (8) Resp. Insuffizienz (8) Sepsis/SIRS (7/1) Andere Gründe (5)
Beatmungstyp, Anzahl der Messungen	Spontanatmung (16) Druckunterstützte Beatmung (16) Druckkontrollierte Beatmung (2)
Herzrhythmus, Anzahl der Messungen	Sinusrhythmus (29) Arrhythmia absoluta (5)
Bettentyp, Anzahl der Messungen	Intensivbett der Fa. Völker® (28) Intensivbett der Fa. Hill Rom® (6)
Lokalisation des ZVK, Anzahl der Messungen	Vena jugularis (26) Vena femoralis (8)
Durchschnittlicher APACHE II-Score am Aufnahmetag auf die Intensivstation	22 (SD: 6); (min – max: 8 - 37)
Durchschnittlicher SAPS II-Score am Tag der Messung	50,4 (SD: 17,3); (min – max: 22 - 95)
Durchschnittlicher SOFA-Score am Tag der Messung	10 (SD: 3,9); (min - max: 2 - 18)

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Bei den meisten Messdurchgängen wurde sowohl eine Basismessung (TPTD 1) als auch eine Grundmessung (TPTD 2) durchgeführt. Grundsätzlich sollte im Studiendesign jede Messreihe eine Grundmessung enthalten, da diese unmittelbar vor dem Volume Challenge steht und nach den häufigen Lagewechseln des Patienten eine erneute Rekalibrierung darstellt. Wenn allerdings ein dringlicher Volume Challenge zügig stattfinden sollte und der Zeitaufwand für eine erneute Thermodilutionsmessung beim kranken Intensivpatienten zu groß war oder wenn aus anderen Gründen eine zweite Thermodilution vermieden werden sollte, dann wurde auf eine solche zweite Thermodilution verzichtet.

Bei manchen Messdurchgängen fehlt die Basismessung (TPTD 1), da die Entscheidung gegen eine erneute Rekalibrierung fiel, wenn bereits vor weniger als 2 Stunden eine Thermodilutionsmessung erfolgt war. War die Thermodilution allerdings älter als 2 Stunden, wurde eine erneute TPTD zur erneuten Kalibrierung durchgeführt.

Insgesamt lässt sich feststellen:

Bei 3 Messdurchgängen fehlt der Herzindex aus der TD-Basismessung (TPTD 1, vor der Durchführung des PLR), aber TPTD 2 ist vorhanden. Bei 8 von 34 Messungen fehlen die TD-Grundmessungen (TPTD 2, vor dem Volume Challenge), aber TPTD 1 ist vorhanden.

Bei einem Messdurchgang fehlt sowohl TPTD 1 als auch TPTD 2.

Ein T-Test bezüglich der Grund- sowie der Basismessungen ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwertverteilung, so dass davon ausgegangen wird, dass die jeweiligen Mittelwerte aus derselben Grundgesamtheit stammen. Für die Berechnungen heißt das: Bei Messdurchgängen mit vorhandener Grundmessung TPTD 2 werden die Werte der Grundmessung herangezogen, bei den 8 Messungen, bei denen die Grundmessung fehlt, aber die Basismessungen (TPTD 1) vorhanden ist, wird ersatzweise mit den Werten der Basismessung (siehe Tabelle 5) gerechnet.

T-Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	MW	SD	SF des	95% KI der Differenz				
				MW	Untere			
Paaren 1 RRsys [TPTD 1] - RRsys [TPTD 2]	-2,242	8,515	1,482	-5,262	,777	-1,513	32	,140
Paaren 2 RRdia [TPTD 1] - RRdia [TPTD 2]	-,818	8,946	1,557	-3,990	2,354	-,525	32	,603
Paaren 3 MAP [TPTD 1] - MAP [TPTD 2]	-1,303	7,800	1,358	-4,069	1,463	-,960	32	,344
Paaren 4 HZVI [TPTD 1] - HZVI [TPTD 2]	-,00700	,31201	,05697	-,12351	,10951	-,123	29	,903
Paaren 5 ZVD [TPTD 2] - ZVD [TPTD 2]	-,548	3,567	,641	-1,857	,760	-,856	30	,399
Paaren 6 GEDI [TPTD 1] - GEDI [TPTD 2]	2,000	49,399	9,173	-16,790	20,790	,218	28	,829

Tabelle 4: Der Student's T-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied der Mittelwertverteilung.

Vorhandene Herzindizes aus Basis- und Grundmessung

Messungsnummer	HI aus Basismessung (TPTD 1)	HI aus Grundmessung (TPTD 2)
1	2,51	
2	5,53	5,69
3	5,10	5,39
4	4,48	4,61
5	5,83	5,29
6	6,25	6,15
7	4,00	
8	4,09	
9	3,90	
10		2,40
11	2,44	2,38
12		3,30
13		5,71
14	3,25	3,19
15	2,38	3,39
16	4,46	
17	1,68	2,03
18	5,78	
19	3,33	
20	3,27	
21	3,14	3,15
22	3,39	3,33
23	2,84	3,22
24	4,47	3,72
25	2,29	2,19
26	3,84	3,77
27	4,42	4,36

28	4,98	4,91
29	2,82	3,03
30	4,27	3,84
31		
32	4,42	3,98
33	4,42	4,68
34	1,95	2,10

Tabelle 5: Auflistung der HI aus Grund- und Basis-TPTD-Messung zum direkten Vergleich. Gelb markiert sind die Messreihen, bei denen beide Messungen vorhanden sind.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Größe [m]	34	1,52	1,88	1,7229	0,08081
Gewicht [kg]	34	50	150	83,71	20,152
Ideales Körpergewicht	34	44,20	79,20	63,8176	8,40492
Apache II Score	34	8	37	22,06	6,262
ELWI [TD-Basismessung]	29	5	21	9,86	3,632
GEDI [TD-Basismessung] korrigiert_fem	29	456,42	1018,00	704,2016	141,63577
HI [TD-Basismessung]	30	1,68	6,25	3,8510	1,20222
CPI [TD-Basismessung]	23	0,3	1,0	0,657	0,1927
Gültige Werte (Listenweise)	23				

Tabelle 6: Darstellung der Verteilung verschiedener Messwerte in Ausgangsposition, d.h. bei der Thermodilution als Basismessung.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Volumenmenge/30min [ml]	34	350	1050	583,94	137,505
Gültige Werte (Listenweise)	34				

Tabelle 7: Darstellung der Verteilung der Volumenmenge bei gewichtsadaptiertem Volume Challenge über 30 Minuten. Auffällig ist die große Spannweite der infundierten Volumenmenge.

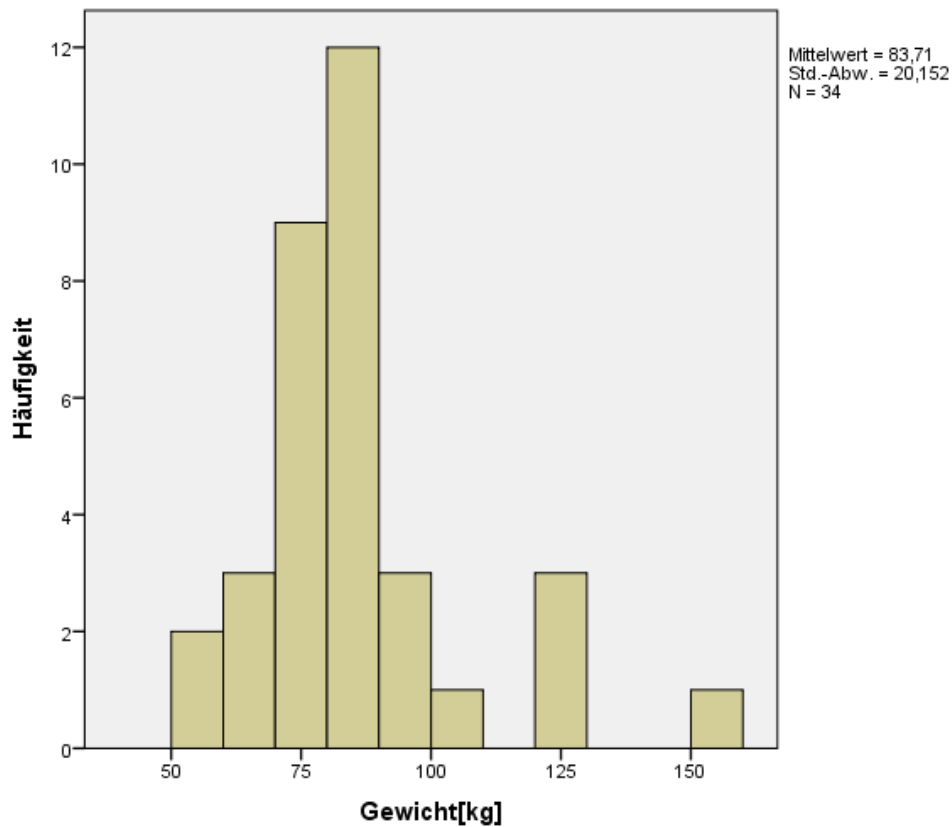


Abbildung 14: Visuelle Darstellung der Verteilung des Körpergewichts der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

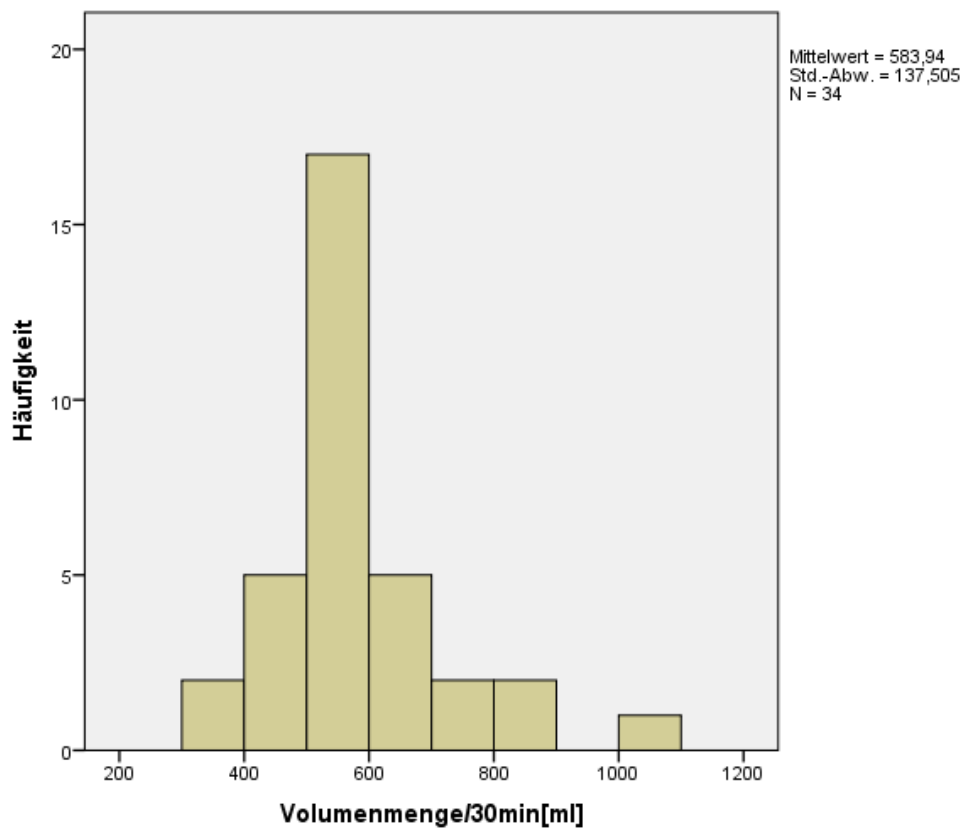


Abbildung 15: Visuelle Darstellung der Verteilung der infundierten Volumenmenge bei gewichtsadaptiertem Volume Challenge über 30 Minuten.

3.2 Ergebnisse zur Definition der Volumenreagibilität

Die bisher veröffentlichten Studien weisen eine große Heterogenität hinsichtlich der Definition der Volumenreagibilität auf. Weder gibt es einen Standard bezüglich der Messmethode, insbesondere kein festgelegtes Vorgehen beim Passive leg raising, noch hat man sich auf eine gemeinsame Outcome-Größe geeinigt. Auch einheitliche Cutoffs gibt es nicht (Cherpanath et al., 2016).

Aufgrund dessen soll zunächst dargestellt werden, wie stark die Zahl der Responder abhängig von der Definition der Volumenreagibilität variiert, bevor mit den Berechnungen zum eigenen primären Endpunkt begonnen wird.

Im Folgenden wird daher die Anzahl an Respondern nach Durchführung eines vollständigen, d.h. 30-minütigen Volume Challenge, wie es dem derzeitigen Goldstandard entspricht, untersucht - je nach Festsetzung des Cutoffs. Außerdem scheint die Frage interessant, ob es mögliche Alternativgrößen zum Herzindex gibt, wie etwa den SVI, MAP oder GEDI. Auch der Cardiac Power Index (CPI), der sich aus der Formel

$$\text{CPI} = \text{MAP} \times \text{HI} \times 0.0022$$

errechnen lässt, wird in die Überlegungen miteinbezogen.

Tabelle 8 visualisiert die prozentuale HI-Änderung nach 15 sowie nach 30 Minuten Volume Challenge von 7 ml/kg KG Kristalloid. Hierbei ermittelten wir die Anzahl der Responder je nach Festlegung des Cutoffs. Dieser wurde bei 10% sowie bei 15% HI-Anstieg festgesetzt:

Relative Änderung des Herzindex mit den Cutoffs 10% und 15%												
Anzahl Messungen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HI-Änderung in % nach 15 min VC	0,17	-0,05	-0,01	-0,07	0,04	-0,03	0,15	0,07	-0,13	0,13	0,0	0,36
HI-Änderung in % nach 30 min VC	0,15	-0,04	0,0	0,0		0,0	0,03	-0,04	-0,05	0,21	0,13	0,43

Anzahl Messungen	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
HI-Änderung in % nach 15 min VC	0,0	0,03	0,12	0,08	-0,05	0,08	-0,03	0,0	0,03	0,07	-0,02	0,22
HI-Änderung in % nach 30 min VC	-0,02	0,05	0,11	0,07	0,04	0,09	-0,02	-0,01	0,08	0,19	-0,06	0,22
Anzahl Messungen	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
HI-Änderung in % nach 15 min VC	0,39	0,11	0,15	0,02	0,09	0,10		-0,01	0,29	0,01		
HI-Änderung in % nach 30 min VC	0,48	0,18	0,11	0,18	0,01	0,12		0,03	0,22	0,0		

Tabelle 8: HI-Änderung in % nach 15 min sowie 30 min Volume Challenge mit 7 ml/kg KG Kristalloid, jeweils in Bezug auf die Grundmessung; blau: Responder bei Cutoff von 15% HI-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff von 10% HI-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff von 15% HI-Anstieg nach 30 min VC, hellrot: Responder bei Cutoff von 10% HI-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, HI = Herzindex.

Die zur Veranschaulichung in hellem Rot und Blau gehaltenen Felder zeigen hierbei diejenigen Patienten an, die bei einem mindestens 10%-igen HI-Anstieg als Responder gelten. Die dunkelrot und dunkelblau unterlegten Felder stellen Patienten dar, die bei einem Cutoff von 15% HI-Anstieg als Responder identifiziert werden können. Wie anhand von Tabelle 8 zu erkennen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10% nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 33% (11/33) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 41% (13/32). Setzt man den Cutoff bei 15% fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 21% (7/33) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 28% (9/32). Wie zu erkennen ist, ergeben sich deutliche Unterschiede in der Anzahl der Responder, je nachdem, ob ein Cutoff von 10% oder 15% gewählt wird.

Gleichermaßen wurde die prozentuale Änderung des Pulskontur-Herzindex untersucht, wie es Tabelle 9 darstellt. Auch hier wurden wieder zwei Cutoffs gewählt, von 10% und 15%, jeweils für den Mini-Volume Challenge und für die vollständige Volumengabe innerhalb 30 Minuten.

Relative Änderung des PCHI mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messungen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PCHI-Änderung in % nach 15 min VC	0,14		0,13	-0,07	0,01	-0,02	0,07	0,22	-0,08	0,08	0	
PCHI-Änderung in % nach 30 min VC	0,18		0,04	0	0,24	-0,01	0,16	0,05	-0,01	0,12	0,12	
Messungen	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
PCHI-Änderung in % nach 15 min VC	0,01	0,02	0,55	0,1	0,21	0	0	1,09	0,04	0,09	0,32	0,07
PCHI-Änderung in % nach 30 min VC	-0,01	-0,03	0,55	0,08	0,19	0,08	0,01	0,99	0,02	0,26	0,15	0,48
Messungen	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
PCHI-Änderung in % nach 15 min VC	0,35	0,14	0,26	-0,15	0,1	0,03	0,07	-0,08	-0,05	0,06		
PCHI-Änderung in % nach 30 min VC	0,43	0,08	0,29	0,05	0,19	0,03	0,1	-0,12	0,3	0,01		

Tabelle 9: Relative Änderung des PCHI nach 15 min sowie 30 min VC mit 7 ml/kg KG Kristalloid, jeweils in Bezug auf die Grundmessung; blau: Responder bei Cutoff bei 15% PCHI-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff bei 10% PCHI-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff bei 15% PCHI-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, PCHI = kontinuierliche Pulskontur.

Auch hier sind die Responder, die sich bei einem Cutoff von 15% ergeben, mit Dunkelrot und -blau hinterlegt, sowie in hellerem Rot und Blau bei einem Cutoff von 10%. Wie anhand von Tabelle 9 zu erkennen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10% bei einem PCHI-Anstieg nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 37,5% (12/32) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 50% (16/32). Setzt man den Cutoff bei 15% fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 22% (7/32) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 41% (13/32).

Einen besseren Überblick soll Tabelle 10 verschaffen, indem sie die oben aufgeführten Ergebnisse auf einen Blick zusammenfasst. Sie zeigt nochmals die verschiedenen Herzindexmessungen (mittels transdermaler Thermodilution versus mittels Pulskontur ermittelter Herzindex) und das jeweilige Outcome je nach gewähltem Cutoff im Vergleich.

Responderanteile nach verschiedenen Cutoffs bei Mini-VC und vollständigem VC				
VC-Dauer	10% HI-Anstieg	15% HI-Anstieg	10% PCHI-Anstieg	15% PCHI-Anstieg
15 min	33% (11/33)	21% (7/33)	37,5% (12/32)	22% (7/32)
30 min	41% (13/32)	28% (9/32)	50% (16/32)	41% (13/32)

Tabelle 10: Responder-Anteile bei verschiedenen Cutoff-Definitionen zusammengefasst auf einen Blick.

Damit der Anstieg des Herzindex auch unabhängig vom Ausgangswert betrachtet werden konnte, wurde alternativ zur prozentualen auch die absolute HI-Änderung berechnet, wie in Tabelle 11 dargestellt. Als Vergleichs-Cutoffs wurden hier ein absoluter Anstieg von mindestens 0,3 und 0,4 sowie 0,5 l/min x m² nach einem 30-minütigen Volume Challenge gewählt.

Absolute Änderung des HI mit den Cutoffs 0,3, 0,4 und 0,5 l/min x m ²												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HI – Änderung nach 15 min VC	0,42	-0,28	-0,06	-0,34	0,22	-0,21	0,61	0,27	-0,52	0,30	0,01	1,20
HI – Änderung nach 30 min VC	0,38	-0,25	0,0	0,02		0,02	0,11	-0,18	-0,21	0,50	0,30	1,42
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
HI – Änderung nach 15 min VC	0,0	0,08	0,42	0,36	-0,10	0,45	-0,09	0,0	0,09	0,22	-0,06	0,81
HI – Änderung nach 30 min VC	-0,09	0,17	0,36	0,31	0,09	0,52	-0,06	-0,04	0,25	0,62	-0,19	0,83
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
HI – Änderung nach 15 min VC	0,85	0,42	0,65	0,08	0,27	0,37		-0,03	1,37	0,03		
HI – Änderung nach 30 min VC	1,05	0,68	0,49	0,86	0,03	0,47		0,10	1,04	-0,01		

Tabelle 11: absolute HZVI-Änderung in l/min x m² nach 30min Volume Challenge in Bezug auf die aufgefüllte Grundmessung (TPTD 2); hellrot: HI-Anstieg ≥ 0,3 l, mittelrot: Anstieg ≥ 0,4 l, dunkelrot: Anstieg ≥ 0,5 l; VC = Volume Challenge, HI = Herzindex.

Hieraus ergab sich ein Responder-Anteil von 47% (15/32) bei einem festgelegten Cutoff von absoluten Anstieg des HI um 0,3 l/min x m² sowie ein 34%-iger (11/32) Anteil an Respondern, wenn der Cutoff auf 0,4 l/min x m² absoluten HI-Anstieg festgesetzt wird. Bei einem Cutoff von 0,5 l/min x m² erhalten wir einen 28%-igen (9/32) Responder-

Anteil. Interessant ist hier neben den unterschiedlichen Responder-Anteil auch, dass dieser Unterschied zwischen den Cutoffs von 0,3 und 0,4 l/min x m² mit 13% mehr als dreimal so groß ist als zwischen den Cutoffs von 0,4 und 0,5 l/min x m² mit 4%.

Da es auf manchen Intensivstationen gang und gäbe ist, einen MAP-Anstieg als Zeichen für Volumenreagibilität bei PLR zu werten (Cecconi et al., 2015), wurde ebenfalls der MAP in die Berechnungen einbezogen. Der Anteil der Responder wurde bei einem Anstieg von mindestens 10% und mindestens 15% nach 15 sowie 30 Minuten Volume Challenge berechnet, dargestellt in Tabelle 12).

Relative Änderung des MAP mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP-Änderung in % nach 15 min VC	0,16	-0,01	0,18	0,0	0,09	0,15	0,14	0,1	-0,01	0,15	0,11	0,03
MAP-Änderung in % nach 30 min VC	0,11	-0,2	0,1	-0,02	0,0	0,09	0,18	0,1	0,22	0,2	0,12	0,32
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
MAP-Änderung in % nach 15 min VC	-0,04	0,13	0,11	0,11	-0,13	-0,01	0,01	-0,11	0,06	0,12	0,13	0,1
MAP-Änderung in % nach 30 min VC	-0,14	0,0	0,13	0,06	-0,1	-0,01	0,0	-0,04	0,11	0,28	-0,01	0,15
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
MAP-Änderung in % nach 15 min VC	0,28	0,14	0,05	-0,08	0,16	0,03		0,05	-0,28	0,08		
MAP-Änderung in % nach 30 min VC	0,31	0,13	0,04	0,14	0,13	0,2		0,03	-0,23	0,03		

Tabelle 12: Änderung des MAP in % nach 15 sowie 30 min VC mit 7 ml/kg KG Kristalloid in Bezug auf aufgefüllte Grundmessung (TPTD 2); blau: Responder bei Cutoff bei 15% MAP-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff bei 10% MAP-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff bei 15% MAP-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, MAP = mittlerer arterieller Druck.

Die Felder in dunklerem Rot und Blau zeigen hier diejenigen Patienten an, die bei einem Cutoff von 15% MAP-Anstieg als Responder identifiziert werden können. Hellrot und hellblau unterlegte Felder stellen Patienten dar, die bei einem Cutoff von jeweils 10% MAP-Anstieg als Responder gelten. Wie anhand von Tabelle 12 zu erkennen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10% ein Responder-Anteil von 48,5% (16/33) nach 15 Minuten und ein Responder-Anteil von 51,5% (17/33) nach 30 Minuten. Setzt man den Cutoff bei

15% MAP-Anstieg fest, ergeben sich deutlich weniger Responder, nämlich ein Responder-Anteil von 18% (6/33) nach 15 Minuten und ein Responder-Anteil von 24% (8/33) nach 30 Minuten.

Auch hinsichtlich des MAP haben wir neben der prozentualen eine absolute Änderung untersucht. Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, wurde ein Cutoff von 5mmHg und ein Cutoff von 10mmHg angesetzt, jeweils für den vollständigen und den Mini Volume Challenge.

Absolute MAP-Änderung mit den Cutoffs 5 und 10 mmHg												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP-Änderung in mmHg nach 15 min VC	10	-1	12	0	6	11	12	8	-1	12	9	2
MAP-Änderung in mmHg nach 30 min VC	7	-16	7	-2	0	7	16	8	20	16	10	20
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
MAP-Änderung in mmHg nach 15 min VC	-3	9	8	9	-13	-1	1	-11	5	10	9	7
MAP-Änderung in mmHg nach 30 min VC	-10	0	9	5	-10	-1	0	-4	9	23	-1	11
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
MAP-Änderung in mmHg nach 15 min VC	20	10	4	-6	10	2		4	-28	7		
MAP-Änderung in mmHg nach 30 min VC	22	9	3	11	8	15		2	-23	3		

Tabelle 13: Absolute MAP-Änderung nach 15 sowie 30 min Volume Challenge in Bezug auf aufgefüllte Grundmessung; hellblau: MAP-Anstieg um ≥ 5 mmHg nach 15 min VC, dunkelblau: MAP-Anstieg um ≥ 10 mmHg nach 15 min VC, hellrot: MAP-Anstieg um ≥ 5 mmHg nach 30 min VC, dunkelrot: MAP-Anstieg um ≥ 10 mmHg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, MAP = mittlerer arterieller Druck.

Hellrot und -blau gefärbte Felder heben die Patienten hervor, die bei einem absoluten MAP-Anstieg von mindestens 5mmHg als Responder identifiziert werden können. Die Ergebnisse in den dunkelroten und -blauen Feldern zeigen Responder bei einem Cutoff von 10 mmHg. Wie anhand von Tabelle 13 zu erkennen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 5 mmHg ein Responder-Anteil von 58% (19/33) nach 15 Minuten und 54,5% (18/33) nach 30 Minuten. Setzt man den Cutoff bei einem MAP-Anstieg von 10 mmHg fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 27% (9/33) und nach 30 Minuten ebenfalls 27% (9/33).

Des Weiteren wurde die Änderung des systolischen Blutdrucks nach der Volumengabe betrachtet. Tabelle 14 veranschaulicht die prozentuale Änderung und hebt farblich die Responder hervor, die sich ergeben, wenn man einen mindestens 10%-igen und einen mindestens 15%-igen Anstieg als möglichen Cutoff wählt.

Relative Änderung des systolischen Blutdrucks mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RRsys-Änderung in % nach 15min VC	0,22	0,08	0,06	0,0	-0,07	0,08	0,18	0,05	-0,07	0,12	0,09	0,0
RRsys-Änderung in % nach 30min VC	0,17	-0,05	-0,02	-0,02	-0,11	0,04	0,20	0,05	0,17	0,09	0,10	0,23
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
RRsys-Änderung in % nach 15min VC	-0,06	-0,11	0,08	0,1	-0,08	0,0	0,0	-0,04	0,07	0,07	0,03	0,0
RRsys-Änderung in % nach 30min VC	-0,08	-0,23	0,12	0,05	-0,03	0,02	-0,01	0,02	0,10	0,26	0,12	0,05
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
RRsys-Änderung in % nach 15min VC	0,11	0,04	0,05	-0,29	0,01	0,03	0,03	0,14	0,09	0,01		
RRsys-Änderung in % nach 30min VC	0,14	0,02	-0,02	-0,09	0,03	0,13	0,02	0,13	0,15	-0,06		

Tabelle 14: Änderung des systolischen Blutdrucks in % nach 15 sowie 30 min VC mit 7 ml/kg KG Kristalloid in Bezug auf Grundmessung (TPTD 2); hellblau: Responder bei Cutoff von 10% MAP-Anstieg nach 15 min VC, dunkelblau: Responder bei Cutoff von 15% MAP-Anstieg nach 15 min VC, hellrot: Responder bei Cutoff von 10% MAP-Anstieg nach 30 min VC, dunkelrot: Responder bei Cutoff von 15% MAP-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, MAP = mittlerer arterieller Druck.

Hellrot und -blau gefärbte Felder markieren Patienten, die bei einem absoluten MAP-Anstieg von mindestens 10% als Responder identifiziert werden können. Die Ergebnisse in den dunkelroten und -blauen Feldern zeigen Responder bei einem Cutoff von 15%. Wie anhand von Tabelle 14 zu erkennen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10% ein Responder-Anteil von 18% (6/34) nach 15 Minuten und 38% (13/34) nach 30 Minuten. Setzt man den Cutoff bei einem MAP-Anstieg von 15% fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 6% (2/34) und nach 30 Minuten 18% (6/34).

Beim systolischen Blutdruck haben wurde ebenfalls die absolute Änderung untersucht, welche in Tabelle 15 aufgezeigt wird.

Absolute Änderung des systolischen Blutdrucks mit den Cutoffs 5, 10 und 15 mmHg												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Absolute RRsys-Änderung nach 15min VC	18	10	7	0	-8	10	23	6	-10	14	12	0
Absolute RRsys-Änderung nach 30min VC	14	-6	-2	-2	-12	5	26	6	26	11	13	23
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Absolute RRsys-Änderung nach 15min VC	-8	-20	11	14	-12	0	0	-7	8	10	4	0
Absolute RRsys-Änderung nach 30min VC	-12	-40	16	8	-4	3	-1	3	12	36	16	6
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
Absolute RRsys-Änderung nach 15min VC	18	7	7	-44	1	3	4	15	8	1		
Absolute RRsys-Änderung nach 30min VC	22	3	-2	-14	3	15	2	14	14	-8		

Tabelle 15: Absolute Änderung des systolischen Blutdrucks nach 15 und 30 Minuten Volume Challenge in Bezug auf TPTD 2; hellblau: RRsys-Anstieg um ≥ 5 mmHg nach 15 min VC, mittelblau: RRsys-Anstieg um ≥ 10 mmHg nach 15 min VC, dunkelblau: RRsys-Anstieg um ≥ 15 mmHg nach 15 min VC, hellrot: RRsys-Anstieg um ≥ 5 mmHg nach 30 min VC, mittelrot: RRsys-Anstieg um ≥ 10 mmHg nach 30 min VC, dunkelrot: RRsys-Anstieg um ≥ 15 mmHg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, RRsys = systolischer Blutdruck.

Bei einem Cutoff von 5mmHg Anstieg des systolischen Blutdrucks nach 15 Minuten Volumengabe ergibt sich ein Responder-Anteil von 50% (17/34), bei einem Cutoff von 10mmHg ergeben sich 32% (11/34) Responder und 12% (4/34) der Patienten sind Responder bei einem Cutoff von 15 mmHg. Nach vollen 30 Minuten Volume Challenge ergeben sich bei einem Anstieg von mindestens 5 mmHg 53% (18/34) Responder, bei einem Cutoff von 10 mmHg erhält man 41% (14/34) Responder und setzt man den Cutoff bei 15 mmHg fest, zählt man 23,5% (8/34) Responder.

Der Cardiac Power Index errechnet sich aus der Formel $CPI = MAP \times HI \times 0.0022$. Er ist somit das Produkt aus einem Druckparameter (MAP) und einem Flussparameter (HI) und berücksichtigt auf diese Weise Patienten, bei denen sich der Effekt einer Volumengabe möglicherweise nicht signifikant in einzelnen Parametern bemerkbar macht, sondern erst in ihrer Kombination. Aus diesen Gründen wurde auch der CPI, wie

in den Tabellen 16 (prozentuale Änderung des CPI) und 17 (absolute CPI-Änderung) aufgeführt, in die Cutoff-Untersuchungen eingeschlossen.

Relative Änderung des CPI mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CPI-Änderung in % nach 15 min VC	0,36	0,12	0,10	-0,05	0,04	0,08	0,31	0,17	-0,14	0,25	0,07	0,27
CPI-Änderung in % nach 30 min VC	0,28	-0,09	0,04	0,0		0,07	0,21	0,05	0,16	0,40	0,22	0,70
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CPI-Änderung in % nach 15 min VC	-0,04	-0,08	0,25	0,20	-0,15	0,06	-0,01	-0,11	0,08	0,11	0,02	0,25
CPI-Änderung in % nach 30 min VC	-0,16	-0,16	0,24	0,14	-0,03	0,08	-0,02	-0,05	0,18	0,41	-0,15	0,32
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
CPI-Änderung in % nach 15 min VC	0,73	0,24	0,19	-0,22	0,15	0,11		0,19	0,29	-0,03		
CPI-Änderung in % nach 30 min VC	0,88	0,30	0,14	0,12	0,04	0,33		0,20	0,31	-0,09		

Tabelle 16: Änderung des CPI in % nach 15 sowie 30 min VC in Bezug auf die TD-Grundmessung (TPTD 2); blau: Responder bei Cutoff bei 15% CPI-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff bei 10% CPI-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff bei 15% CPI-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, CPI = Cardiac Power Index.

Dunkelrot und dunkelblau unterlegte Felder zeigen diejenigen Patienten an, die bei einem Cutoff von jeweils 15% CPI-Anstieg als Responder identifiziert werden können. Hellrot und hellblau markierte Felder stellen Patienten dar, die bei einem Cutoff von jeweils 10% CPI-Anstieg als Responder gelten. Wie Tabelle 16 zu entnehmen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10% CPI-Anstieg ein Responder-Anteil von 54,5% (18/33) nach 15 Minuten und von 42% (14/33) nach 30 Minuten. Setzt man den Cutoff bei 15% CPI-Anstieg fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 56% (18/32) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 44% (14/32).

Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Absolute CPI-Änderung nach 15 min VC	0,12	0,10	0,08	-0,05	0,04	0,08	0,24	0,12	-0,11	0,11	0,03	0,14
Absolute CPI-Änderung nach 30 min VC	0,10	-0,07	0,04	0,0		0,07	0,17	0,04	0,12	0,17	0,10	0,35
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Absolute CPI-Änderung nach 15 min VC	-0,04	-0,05	0,13	0,16	-0,06	0,06	-0,01	-0,08	0,05	0,07	0,01	0,16
Absolute CPI-Änderung nach 30 min VC	-0,14	-0,10	0,13	0,11	-0,01	0,08	-0,01	-0,04	0,11	0,27	-0,08	0,20
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
Absolute CPI-Änderung nach 15 min VC	0,26	0,14	0,15	-0,21	0,07	0,07		0,12	0,21	-0,01		
Absolute CPI-Änderung nach 30 min VC	0,31	0,17	0,11	0,12	0,02	0,21		0,12	0,23	-0,04		

Tabelle 17: Absolute CPI-Änderung in W/m^2 nach jeweils 15 und 30 min VC in Bezug auf aufgefüllte Basismessung (TPTD 1); CPI = Cardiac Power Index, VC = Volume Challenge; hellblau: Anstieg $\geq 0,1$ mmHg/min $\times m^2$ nach 15 min VC, mittelblau: Anstieg $\geq 0,2$ mmHg/min $\times m^2$ nach 15 min VC, dunkelblau: Anstieg $\geq 0,25$ mmHg/min $\times m^2$ nach 15 min VC, hellrot: Anstieg $\geq 0,1$ mmHg/min $\times m^2$ nach 30 min VC, mittelrot: Anstieg $\geq 0,2$ mmHg/min $\times m^2$ nach 30 min VC, dunkelrot: Anstieg $\geq 0,25$ mmHg/min $\times m^2$ nach 30 min VC.

Die verschiedenen Responder-Anteile je nach Cutoff sind in Tabelle 17 in farblichen Abstufungen hervorgehoben. In hellem Blau und Rot gehalten sind die Responder gemäß einem Cutoff von $0,1 W/m^2$ CPI-Anstieg, dunkleres Blau und Rot markieren Patienten, die bei einem Cutoff von $0,2 W/m^2$ als Responder gewertet werden. Nach 15 Minuten Volume Challenge ergeben sich bei einem Cutoff von $0,1 W/m^2$ 32% (14/33) Responder, bei einem Cutoff von $0,2 W/m^2$ ergeben sich 9% (3/33) Responder. Nach vollständigen 30 Minuten ergeben sich bei einem Cutoff von $0,1 W/m^2$ 56% (18/32) Responder, bei einem Cutoff von $0,2 W/m^2$ ergeben sich 19% (6/32).

Da es aufgrund des Bainbridge-Reflexes gegebenenfalls zu einer Herunterregulierung der Herzfrequenz anstelle einer Hochregulierung des Herzindex kommen könnte, wurde der SVI als Ausdruck der reinen Veränderung des Schlagvolumens in die Berechnungen einbezogen.

Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SVI-Änderung in % nach 15 min VC	0,02	-0,03	-0,01	-0,07	0,06	-0,07	0,58	-0,04	-0,02	0,21	0,09	
SVI-Änderung in % nach 30 min VC	0,0	-0,03	-0,03	0,0	0,0	-0,04	0,35	-0,22	0,0	0,29	0,19	
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SVI-Änderung in % nach 15 min VC	0,08	0,06	0,21	0,16	-0,04	0,09	-0,03	0,09	0,0	0,15	-0,07	0,43
SVI-Änderung in % nach 30 min VC	0,08	-0,13	0,21	0,16	0,0	0,07	0,0	-0,03	0,04	0,30	0,0	0,35
Messung	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
SVI-Änderung in % nach 15 min VC	0,37	0,1	0,16	0,19	0,26	0,10	-0,01	0,0	0,42	0,13		
SVI-Änderung in % nach 30 min VC	0,41	0,15	0,16	0,32	0,04	0,03	0,01	0,11	0,27	0,13		

Tabelle 18: Änderung des SVI in % nach 15 sowie 30 min VC mit 7 ml/kg KG Kristalloid in Bezug auf TPTD 2; blau: Responder bei Cutoff bei 15% SVI-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff bei 10% SVI-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff bei 15% SVI-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, SVI = Schlagvolumenindex.

In Tabelle 18 ist die prozentuale Änderung des SVI dargestellt. Die zur Veranschaulichung in dunklerem Rot und Blau unterlegten Felder zeigen hierbei diejenigen Patienten an, die bei einem Cutoff von jeweils 15% SVI-Anstieg als Responder identifiziert werden können. Hellrot und hellblau unterlegte Felder stellen Patienten dar, die bei einem Cutoff von jeweils 10% SVI-Anstieg als Responder gelten. Wie Tabelle 18 zu entnehmen ist, ergibt sich bei einem Cutoff von 10 % SVI-Anstieg ein Responder-Anteil von 42% (14/33) nach 15 Minuten und ebenfalls von 42% (14/33) nach 30 Minuten. Setzt man den Cutoff bei 15% SVI-Anstieg fest, ergibt sich nach 15 Minuten ein Responder-Anteil von 33% (11/33) und nach 30 Minuten ein Responder-Anteil von 36% (12/33).

Zieht man zur Berechnung des Herzindex als primären Endpunkt die Basismessung (TPTD 1) als Bezugswert heran, ergeben sich Responder-Anteile wie in Tabelle 19 dargestellt.

Relative Änderung des Herzindex mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
HI-Änderung in % nach 15 min VC	0,17	-0,02	0,05	-0,05	-0,05	-0,05	0,15	0,07	-0,13		-0,02	
HI-Änderung in % nach 30 min VC	0,15	-0,02	0,06	0,03		-0,01	0,03	-0,04	-0,05		0,1	
Messung	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
HI-Änderung in % nach 15 min VC		0,01	0,60	0,08	0,15	0,08	-0,03	0	0,03	0,05	0,11	0,01
HI-Änderung in % nach 30 min VC		0,03	0,58	0,07	0,26	0,09	-0,02	-0,01	0,08	0,17	0,07	0,02
Anzahl Messungen	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
HI-Änderung in % nach 15 min VC	0,33	0,09	0,13	0	0,17	-0,01		-0,11	0,37	0,09		
HI-Änderung in % nach 30 min VC	0,41	0,16	0,1	0,16	0,09	0,01		-0,08	0,29	0,07		

Tabelle 19: HI-Änderung in % nach 15 min sowie 30 min Volume Challenge mit 7 ml/kg KG Kristalloid, jeweils in Bezug auf die TD-Basismessung (TPTD 1); blau: Responder bei Cutoff von 15% HI-Anstieg nach 15 min VC, hellblau: Responder bei Cutoff von 10% HI-Anstieg nach 15 min VC, rot: Responder bei Cutoff von 15% HI-Anstieg nach 30 min VC, hellrot: Responder bei Cutoff von 10% HI-Anstieg nach 30 min VC; VC = Volume Challenge, HI = Herzindex.

Bei einem mindestens 10%-igen Anstieg beträgt die Anzahl an Respondern nach 15 Minuten 30% (9/30), hellblau dargestellt, und nach 30 Minuten 34% (10/29), wie die hellroten Felder verdeutlichen. Bei einem Cutoff von 15% HI-Anstieg hat man nach 15 Minuten 23% (7/30), in Tabelle 19 als dunkelblaue Felder zu sehen, und nach 30 Minuten 28% (8/29) Responder, dunkelrot unterlegt.

3.3 Ergebnisse des Passive leg raising

Für die folgenden Berechnungen wurde festgelegt, dass ein Patient dann als Responder gewertet wird, wenn nach 30 Minuten Volume Challenge in oben beschriebener Weise ein Anstieg des Herzindex um mindestens 15% in Bezug auf die Thermodilutions-Basismessung (TPTD 1) zu beobachten ist. Das entspricht dem aktuellen Goldstandard.

Die folgenden deskriptiven Statistiken sollen den Verlauf verschiedener Parameter während des Passive leg raising veranschaulichen, die auf Intensivstationen herangezogen werden, um ein Ansprechen auf Flüssigkeit mittels PLR zu beurteilen.

Untenstehende Abbildung 16 stellt den Verlauf des PCHI während Position 2 des Passive leg raising, sprich während der 120 Sekunden Beinehochlagerung, aller Volume Challenge-Responder nach oben beschriebenen Kriterien dar.

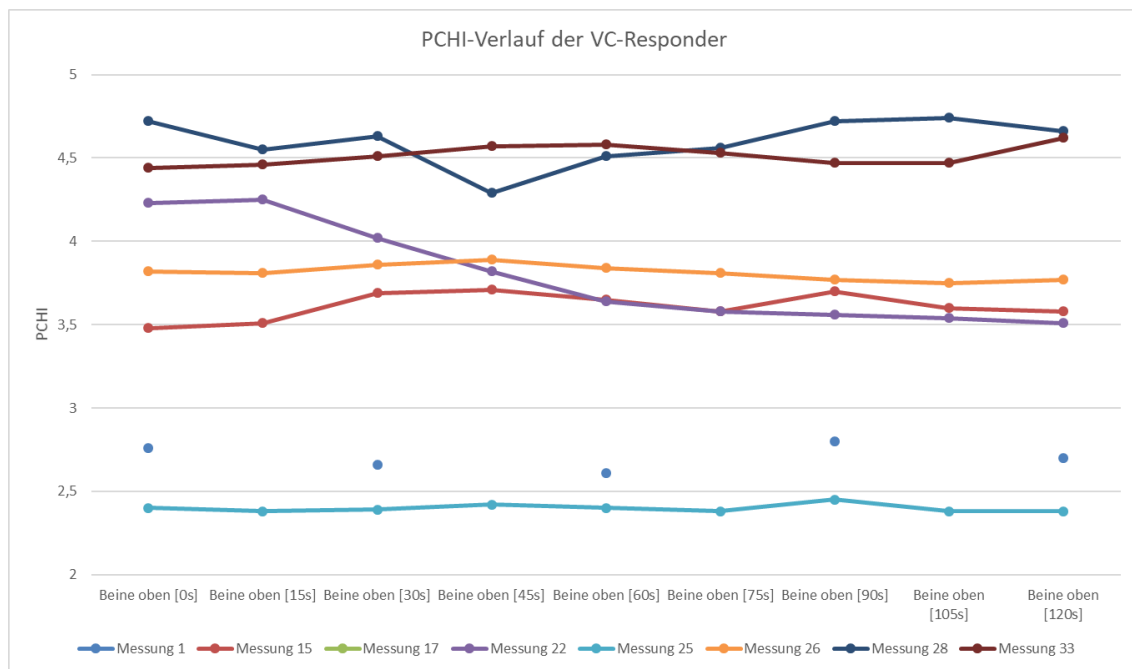


Abbildung 16: Verlauf des PCHI während der 120 Sekunden Position 2 des PLR bei VC-Respondern gemäß eines 15%-igen HI-Anstiegs nach 30-minütigem Volume Challenge in Bezug auf die TD-Basismessung (TPTD 1); HI = Herzindex, PCHI= Pulskontur-Herzindex, PLR = Passive leg raising, VC = Volume Challenge.

Wie anhand der Abbildung gut zu erkennen ist, lässt sich während der Hochlagerung der Beine innerhalb 120 Sekunden kein signifikanter PCHI-Anstieg für die VC-Respondergruppe beschreiben.

Im Vergleich hierzu folgt Abbildung 17, welche unter den gleichen oben genannten Bedingungen den PCHI-Verlauf der Volume Challenge-Non-Responder darstellt.

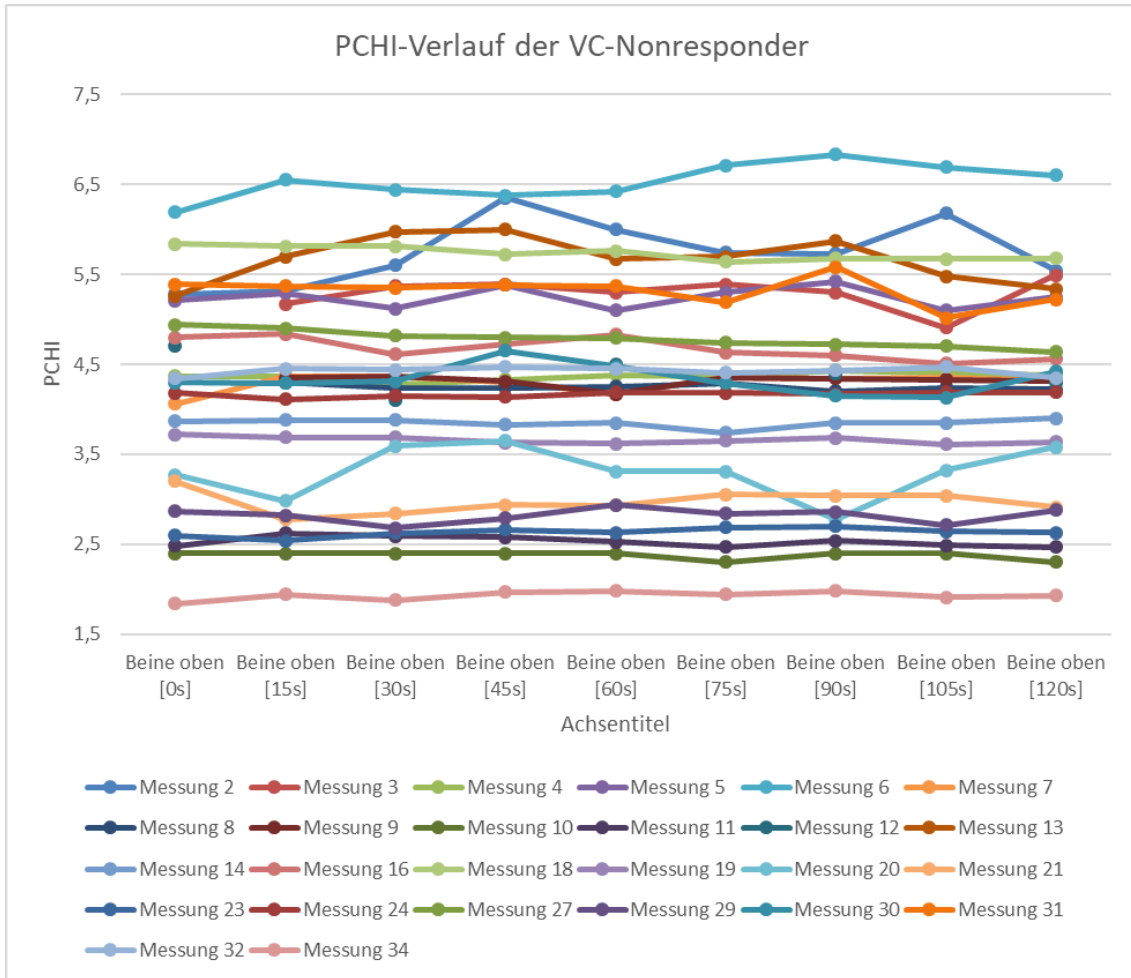


Abbildung 17: Verlauf des PCHI während Position 2 des PLR bei VC-Non-Respondern gemäß eines HI-Anstiegs von < 15% nach 30-minütigem Volume Challenge in Bezug auf die TD-Basismessung (TPTD 1); HI = Herzindex, PCHI= Pulskontur-Herzindex, PLR = Passive leg raising, VC = Volume Challenge.

In Tabelle 20 ist der maximale Anstieg des PCHI während der 120-sekündigen Beinehochlagerung aufgeführt.

Maximaler PCHI-Anstieg während des PLR mit den Cutoffs 10% und 15%												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PCHI-Änderung in %	0,20		-0,05		-0,14	0,14	0,05	0,16	0,27	0,09	0,12	0,31
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
PCHI-Änderung in %	0,07	0,71	0,56	0,07	-0,01	-0,01	0,13	1,25	-0,17	0,28	0,09	-0,06
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
PCHI-Änderung in %	0,02	0,01	0,14	0,2	0,07	0,27		-0,06	-0,02	0,09		

Tabelle 20: prozentuale Änderung auf PCHI_{max} während Position 3 (Beinehochlagerung) zu TPTD 1 in %.

Zur Veranschaulichung ist ein mindestens 10%-iger Anstieg hellrot und ein mindestens 15%-iger Anstieg dunkelrot markiert. Bei 45% der Patienten zeigt sich ein mindestens 10%-iger Anstieg des PCHI und bei 32% der Patienten zeigt sich ein Anstieg um mindestens 15%.

Abbildung 18 visualisiert den Zeitpunkt des maximalen PCHI aller Messungen während der Beinehochlagerung.

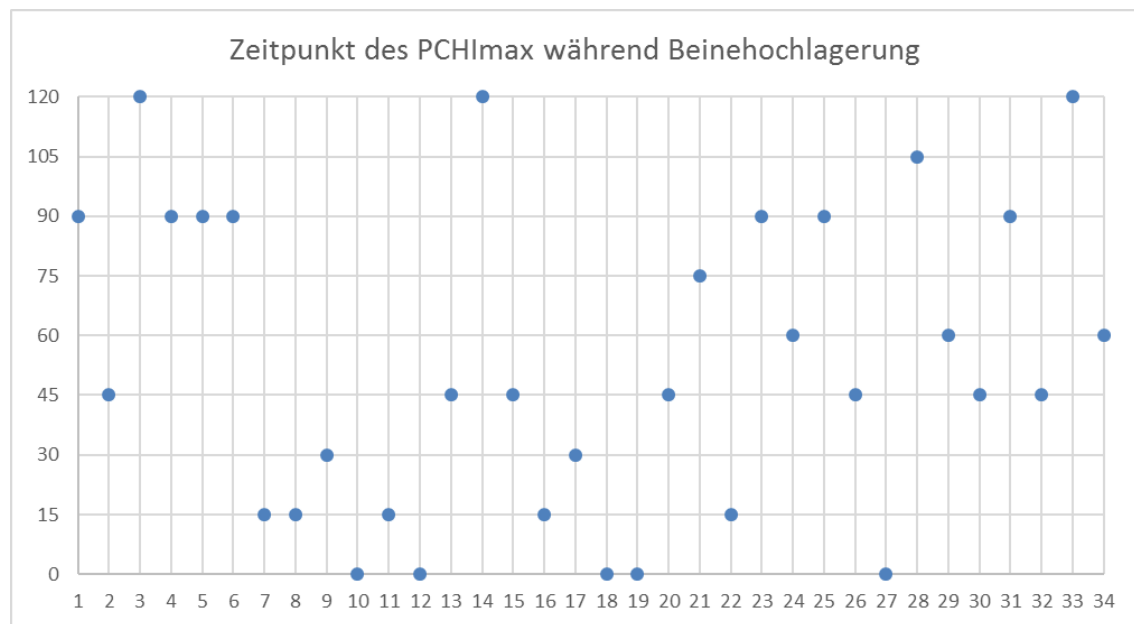


Abbildung 18: Darstellung der einzelnen Zeitpunkte des maximalen PCHI aller Patienten während der Beinehochlagerung; PCHI_{max} = maximaler Pulskontur-Herzindex.

Des Weiteren wurde untersucht, ob und inwiefern sich das Passive-leg-raising-Manöver auf den MAP auswirkt. Hierzu wurden bei allen Messungen die Mittelwerte des MAP sowohl während der Oberkörperhochlagerung (entsprechend Position 1) als auch während der Beinehochlagerung (entsprechend Position 3) im Abstand von 15 Sekunden berechnet.

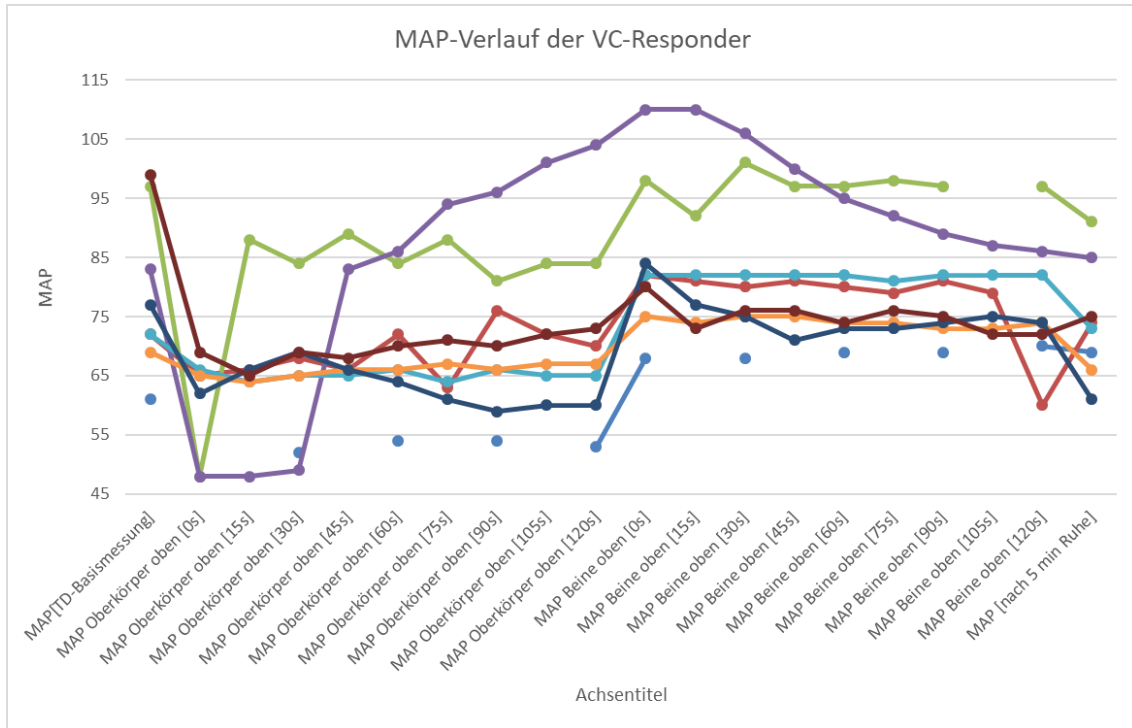


Abbildung 19: Verlauf des MAP bei den Respondern (HI-Anstieg $\geq 15\%$ bzgl. TPTD 1) während des gesamten PLR-Manövers.

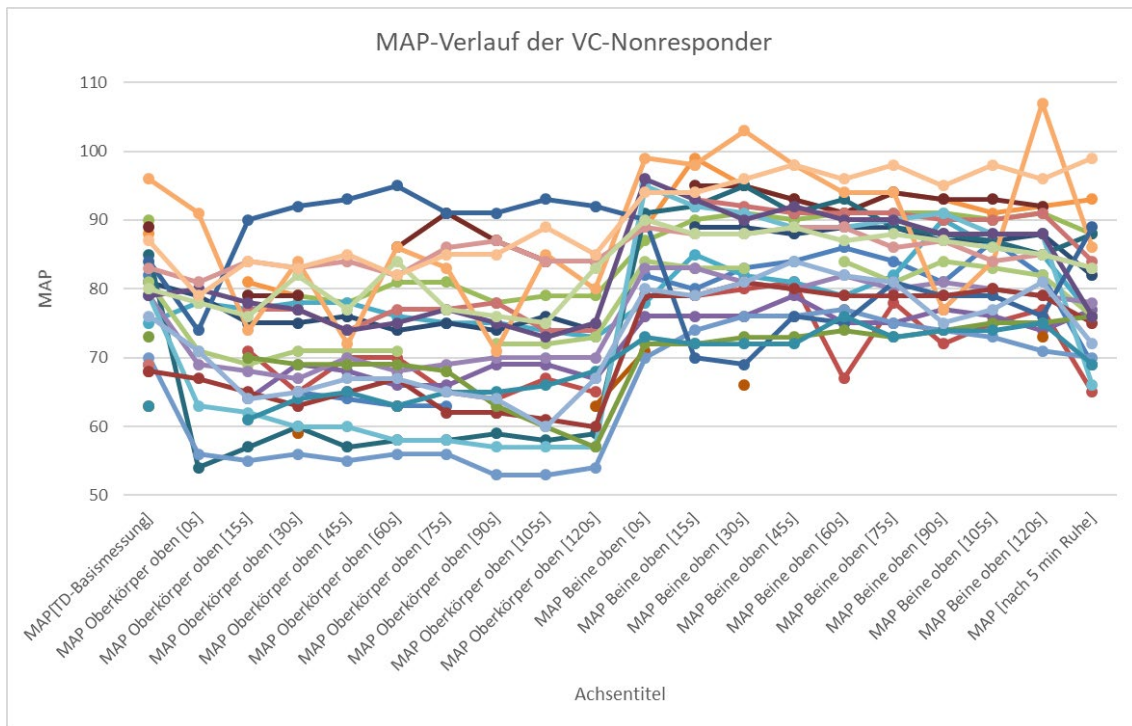


Abbildung 20: Verlauf des MAP der Non-Responder während des gesamten PLR-Manövers.

In den Verlaufsgraphiken in Abbildung 19 und 20 ist sowohl bei den Respondern als auch den Non-Respondern zunächst ein deutlicher Abfall des MAP in dem Moment zu beobachten, wenn der Patient in die Oberkörperhochlage gebracht wird. Dann ist ein

deutlicher Anstieg des MAP im Moment des Wechsels von Position 2 zu Position 3 erkennbar, nämlich dem Absenken des Oberkörpers in die flache Position und dem Heben der Beine. Allerdings unterscheidet sich der Verlauf des MAP während den beiden Positionen nicht bei Respondern und Non-Respondern. So liegt beim Anblick der Graphiken der Verdacht nahe, dass aus dem MAP-Verlauf keine Rückschlüsse auf die Volumen-Reagibilität gezogen werden können.

Mittelwerte des MAP während Oberkörperhochlagerung (Position 2 s. Abbildung 8)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
MAP Oberkörper oben [0s]	22	48	91	68,82	11,018
MAP Oberkörper oben [15s]	30	48	90	70,70	9,963
MAP Oberkörper oben [30s]	33	49	92	70,36	10,145
MAP Oberkörper oben [45s]	29	55	93	71,55	9,124
MAP Oberkörper oben [60s]	33	54	95	72,27	10,315
MAP Oberkörper oben [75s]	30	56	94	73,07	11,414
MAP Oberkörper oben [90s]	32	53	96	71,63	11,042
MAP Oberkörper oben [105s]	30	53	101	72,80	11,541
MAP Oberkörper oben [120s]	32	53	104	71,97	11,768
Gültige Werte (Listenweise)	21				

Tabelle 21: Mittelwerte des MAP aller Messungen im Abstand von 15 Sekunden während der zweiminütigen Oberkörperhochlagerung (Position 1 des Passive leg raising); MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck, SD = Standardabweichung.

Mittelwerte des MAP während der Beinehochlagerung (Position 3 s. Abbildung 8)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
MAP Beine oben [0s]	29	68	110	84,38	9,955
MAP Beine oben [15s]	31	70	110	84,90	9,600

MAP Beine oben [30s]	33	66	106	84,21	10,289
MAP Beine oben [45s]	30	71	100	84,97	8,377
MAP Beine oben [60s]	33	67	97	83,27	8,394
MAP Beine oben [75s]	31	73	98	84,16	7,802
MAP Beine oben [90s]	33	69	97	82,45	7,823
MAP Beine oben [105s]	30	72	98	82,63	6,815
MAP Beine oben [120s]	33	60	107	82,18	9,465
Gültige Werte (Listenweise)	25				

Tabelle 22: Mittelwerte des MAP aller Messungen im Abstand von 15 Sekunden während der zweiminütigen Beinehochlagerung (Position 3 des Passive leg raising); MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck, SD = Standardabweichung.

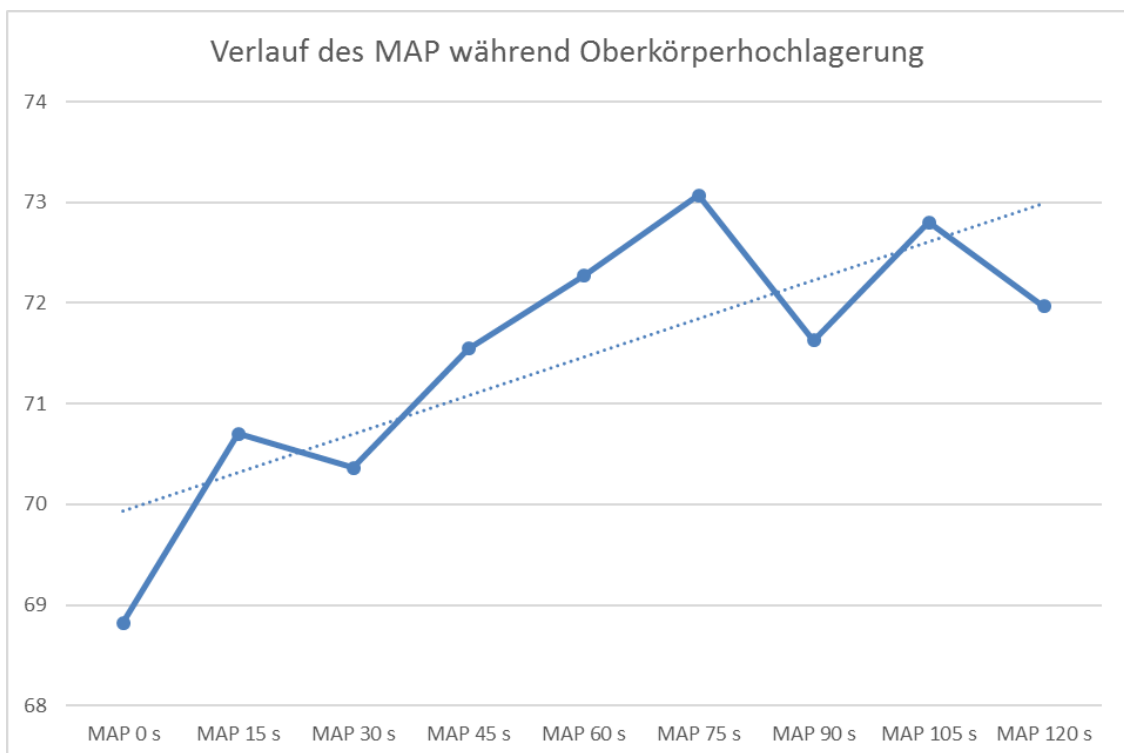


Abbildung 21: Verlauf der Mittelwerte des MAP aller Messungen im Abstand von 15 Sekunden während der zweiminütigen Oberkörperhochlagerung (Position 2 des Passive leg raising); MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck.

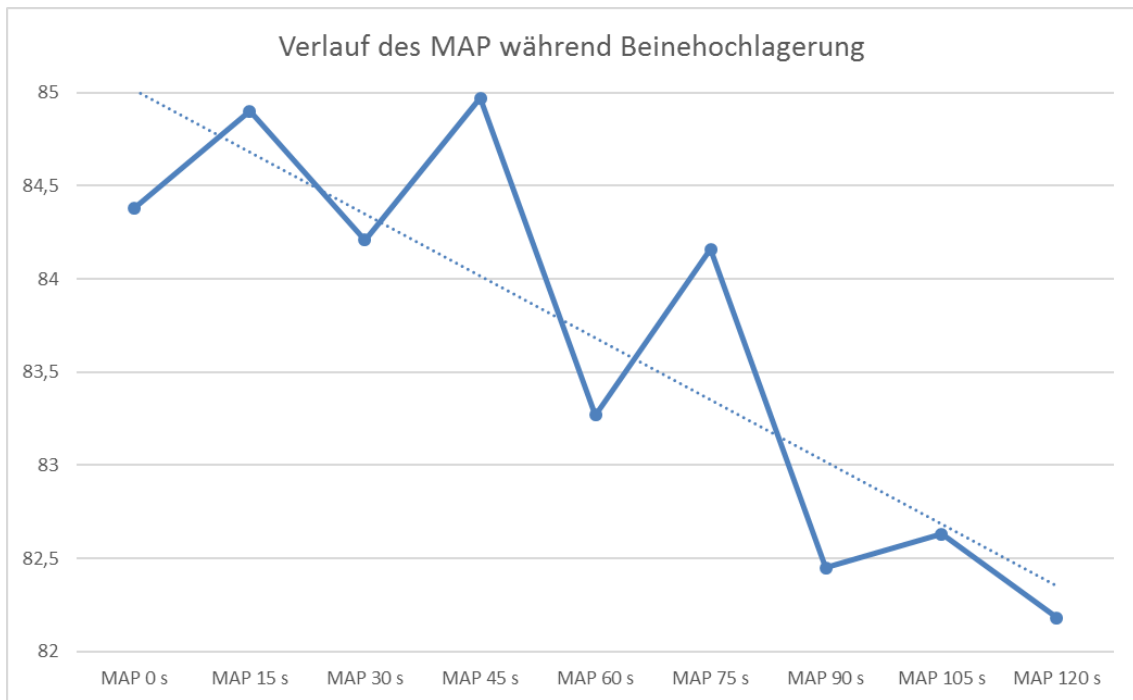


Abbildung 22: Verlauf der Mittelwerte des MAP aller Messungen im Abstand von 15 Sekunden während der zweiminütigen Beinehochlagerung (Position 3 des Passive leg raising); MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck.

Wie anhand der beiden Verlaufsgraphiken in Abbildung 21 und 22 zu erkennen ist, steigt der mittlere MAP im Verlauf der zweiminütigen Oberkörperhochlagerung wieder an. Während die Beine im Anschluss zwei Minuten oben liegen, sinkt er von dem erreichten Level wieder ab.

Was die Dauer der einzelnen Positionen des PLR betrifft, findet man in der Literatur unterschiedliche Studiendesigns. Die Zeitpunkte des minimalen MAP während der Oberkörperhochlagerung sowie des maximalen MAP während der Beinehochlagerung sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

Zeitpunkt MAPmin/s			
Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
59,38	34	41,829	65,00

Tabelle 23: mittlerer Zeitpunkt des Ereignisses MAPmin während der Oberkörperhochlagerung; MAPmin = minimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Zeitpunkt MAPmax/s			
Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
42,68	34	36,928	41,00

Tabelle 24: mittlerer Zeitpunkt des Ereignisses MAPmax während der Beinehochlagerung; MAPmax = maximaler mittlerer arterieller Blutdruck.

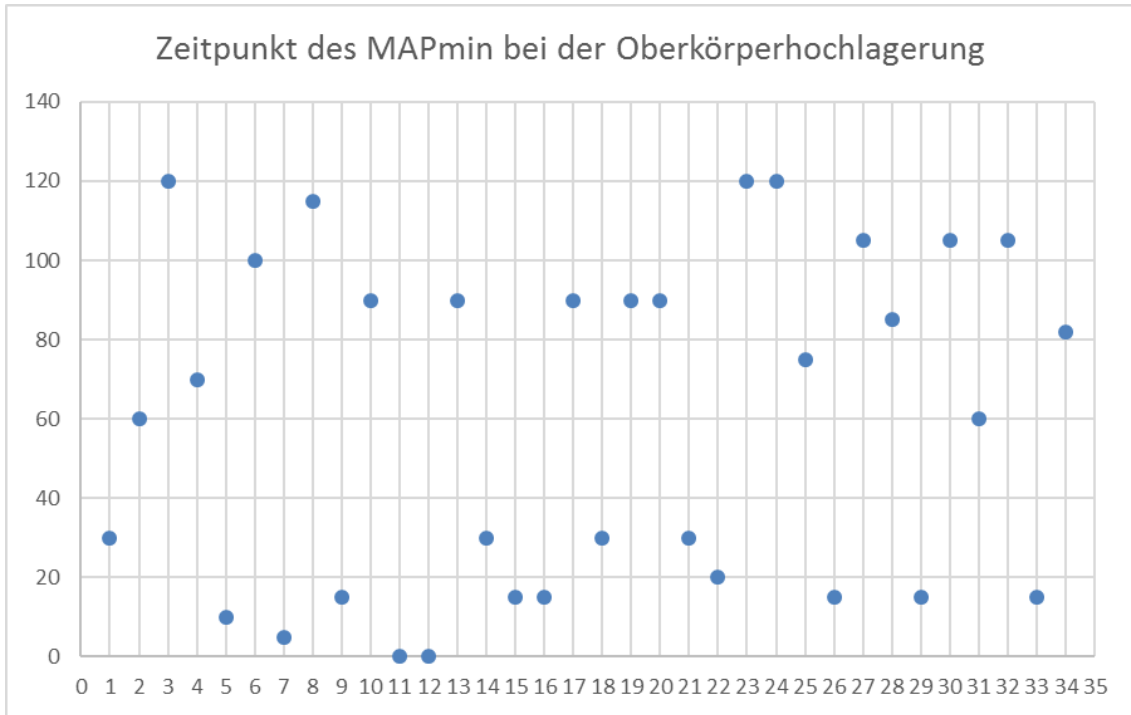


Abbildung 23: Darstellung der einzelnen Zeitpunkte des minimalen mittleren arteriellen Blutdrucks aller Messungen während der Oberkörperhochlagerung; MAPmin = minimaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Auffällig ist, dass es augenscheinlich zwei Zeitpunkte zu geben scheint, um die sich die Minimalwerte des MAP während der Oberkörperhochlagerung verteilen, einen frühen und einen späten.

		HF	ZVD	GED	ELW	SVR	SVV	PC	dPmax	HI	PVPI	SVI
				I	I	I		HI	x			
Zeitpunkt	Korrelationskoeffizient	-	0,23	0,237	-	-	-0,096	0,07	0,113	0,16	-0,286	0,261
t MAP		0,314	5		0,140	0,141		9		1		
min/s	Sig. (2-seitig)	0,081	0,20	0,216	0,468	0,433	0,608	0,67	0,547	0,39	0,133	0,164
			4					4		5		
	N	32	31	29	29	33	31	31	31	30	29	30

Tabelle 25: Korrelation nach Spearman. ZVD, GEDI, ELWI, SVRI, SVV, PCHI, dPmax, HI, PVPI und SVI beziehen sich auf die Ergebnisse der Thermodilutions-Basismessung vor Pos. 1; HF bezieht sich auf den Zeitpunkt des MAPmin.

Zwischen dem minimalen MAP und den wie in Tabelle 25 getesteten Parametern besteht keine signifikante Korrelation.

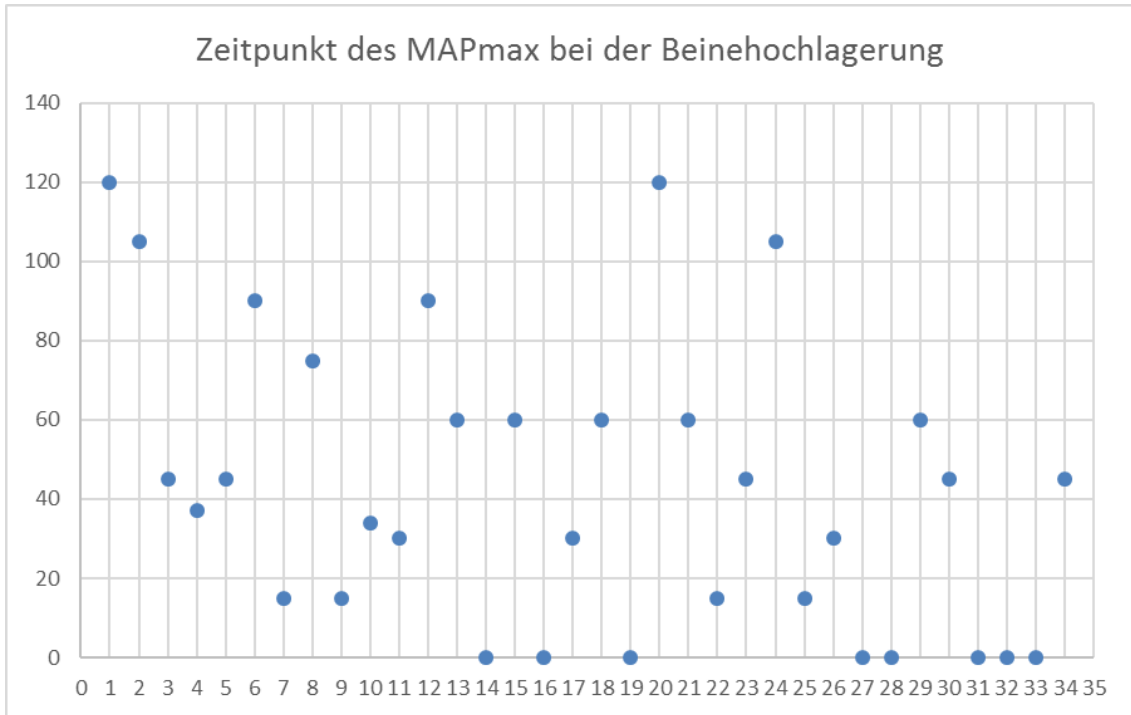


Abbildung 24: Darstellung der einzelnen Zeitpunkte des maximalen mittleren arteriellen Blutdrucks aller Messungen während der Beinehochlagerung; MAPmax = maximaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Änderung der Online-Messwerte nach 15 Sekunden Beinehochlagerung								
		Δ MAP	Δ RR _{sys}	Δ RR _{dia}	Δ HF	Δ PCHI	Δ SVRI	Δ SVV
ΔMAP	Korrelationskoeffizient	1,000	,677**	,477*	-,052	,531**	,447*	,292
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,012	,801	,004	,019	,177
	N	27	27	27	26	27	27	23
ΔRR_{sys}	Korrelationskoeffizient	,677**	1,000	,539**	,084	,417*	,311	,172
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,003	,672	,024	,101	,410
	N	27	29	29	28	29	29	25
ΔRR_{dia}	Korrelationskoeffizient	,477*	,539**	1,000	,129	,176	,117	,325
	Sig. (2-seitig)	,012	,003	.	,512	,360	,544	,112
	N	27	29	29	28	29	29	25
ΔHF	Korrelationskoeffizient	-,052	,084	,129	1,000	,184	-,001	-,160
	Sig. (2-seitig)	,801	,672	,512	.	,349	,995	,455
	N	26	28	28	28	28	28	24
ΔPCHI	Korrelationskoeffizient	,531**	,417*	,176	,184	1,000	,221	-,102
	Sig. (2-seitig)	,004	,024	,360	,349	.	,249	,626
	N	27	29	29	28	29	29	25

ΔSVRI	Korrelations -koeffizient	,447*	,311	,117	-,001	,221	1,000	-,018
	Sig. (2-seitig)	,019	,101	,544	,995	,249	.	,932
	N	27	29	29	28	29	29	25
ΔSVV	Korrelations -koeffizient	,292	,172	,325	-,160	-,102	-,018	1,000
	Sig. (2-seitig)	,177	,410	,112	,455	,626	,932	.
	N	23	25	25	24	25	25	25

Tabelle 26: Korrelationen nach Spearman der Änderungen der Online-Werte nach 15 Sekunden Beinehochlagerung; Korrelationen ab einem Signifikanzniveau von 0,01 sind rot markiert.

Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Änderung der Online-Messwerte nach 30 Sekunden Beinehochlagerung								
		ΔMAP	ΔRR _{sys}	ΔRR _{dia}	ΔHF	ΔPCHI	ΔSVRI	ΔSVV
ΔMAP	Korrelations -koeffizient	1,000	,833**	,670**	,131	,643**	,408*	,334
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,505	,000	,028	,119
	N	29	29	29	28	29	29	23
ΔRR_{sys}	Korrelations -koeffizient	,833**	1,000	,683**	,208	,496**	,389*	,277
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,269	,005	,030	,181
	N	29	31	31	30	31	31	25
ΔRR_{dia}	Korrelations -koeffizient	,670**	,683**	1,000	,250	,274	,286	,285
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,183	,135	,119	,168
	N	29	31	31	30	31	31	25
ΔHF	Korrelations -koeffizient	,131	,208	,250	1,000	,263	-,080	,226
	Sig. (2-seitig)	,505	,269	,183	.	,161	,673	,288
	N	28	30	30	30	30	30	24
ΔPCHI	Korrelations -koeffizient	,643**	,496**	,274	,263	1,000	,052	,018
	Sig. (2-seitig)	,000	,005	,135	,161	.	,780	,930
	N	29	31	31	30	31	31	25
ΔSVRI	Korrelations -koeffizient	,408*	,389*	,286	-,080	,052	1,000	,193
	Sig. (2-seitig)	,028	,030	,119	,673	,780	.	,355
	N	29	31	31	30	31	31	25
ΔSVV	Korrelations -koeffizient	,334	,277	,285	,226	,018	,193	1,000
	Sig. (2-seitig)	,119	,181	,168	,288	,930	,355	.

N	23	25	25	24	25	25	25
---	----	----	----	----	----	----	----

Tabelle 27: Korrelationen nach Spearman nach Änderungen der Online-Werte nach 30 Sekunden Beinehochlagerung, Korrelationen ab einem Signifikanzniveau von 0,01 sind rot markiert.

Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Im Folgenden wurde die relative Veränderung des MAP während der Beinehochlagerung (entsprechend Position 3) untersucht. Als Zielwert diente der maximale MAP-Wert, der sich bei den einzelnen Probanden jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten einstellte. Ausgangswerte waren zum einen der letzte MAP-Wert der Thermodilutions-Basismessung und zum anderen der letzte MAP-Wert der Oberkörperhochlagerung (entsprechend PLR-Position 2).

Relative Änderung des MAPmax (Pos. 3 – Pos. 2)												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP- Änderung in %	0,32		0,25	0,16	0,18	0,23	0,18	0,2	0,13		0,61	0,17
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
MAP- Änderung in %	0,43		0,14	0,15	0,2	0,17	0,67	0,34	-0,18	0,06	0,33	0,32
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
MAP- Änderung in %	0,26	- 0,03	0,28	0,4	0,12	0,25	0,06	0,08	0,1	0,15		

Tabelle 28: Änderung des MAPmax während Position 3 (Beinehochlagerung) zum letztgemessenen MAP während Position 2 (Oberkörperhochlagerung) in %; hellrot markierte Felder entsprechen einem Anstieg von mindestens 10%, dunkelrot markierte Felder entsprechen einem Anstieg von mindestens 15%; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, MAPmax = maximaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Wie Tabelle 27 zu entnehmen ist, stellt der MAPmax bei 71% der Patienten einen Anstieg von mindestens 15% des Ausgangs-MAP dar. Nimmt man einen 10%-igen Anstieg, ist es bei 81% der Patienten der Fall.

Relative Änderung des MAPmax (Pos. 3 – TPTD 1)												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP-Änderung in %	0,15	0,06	0,19	0,02	0,14	0,2	0,13	0,1	0,07		0,12	0,17
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

MAP-Änderung in %	0,1		0,11	0,04	0,04	0,04	0,2	0,11	-0,11	0,33	0,18	0,03
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
MAP-Änderung in %	0,14	-0,06	0,22	0,09	0,21	0,11		0,13	-0,19	0,13		

Tabelle 29: Änderung des MAPmax während Position 3 (Beinehochlagerung) zum letztgemessenen MAP aus TPTD 1; hellrot markierte Felder entsprechen einem Anstieg von mindestens 10%, dunkelrot markierte Felder entsprechen einem Anstieg von mindestens 15%; MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, MAPmax = maximaler mittlerer arterieller Blutdruck.

Nimmt man stattdessen als Ausgangswert den letzten MAP der TD-Basismessung, so ergeben sich deutlich niedrigere Patientenzahlen: Bei 29% der Patienten kommt es zu einem mindestens 15%-igen Anstieg, bei insgesamt 61% der Patienten zu einem mindestens 10%-igen Anstieg.

In gleicher Weise wurde der PCHI-Anstieg während der Beinehochlagerung untersucht.

Relative Änderung des CPI												
Messung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CPI-Anstieg Pos.3	0,28	0,18	0,26	0,00	0,06	0,31	0,23	0,15	0,19		0,18	
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CPI-Anstieg Pos.3		0,60	0,75	0,12	0,09	0,07	0,35	0,17	0,09	0,66	0,11	-0,04
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
CPI-Anstieg Pos.3	0,21	0,10	0,35	0,03	0,25	0,20		0,11	-0,19	0,13		

Tabelle 30: relative Änderung des CPI (auf Maximalwert), ausgehend von der TD-Basismessung.

Tabelle 30 zeigt einen mindestens 10%-igen Anstieg des CPI bei 70% der Patienten und einen mindestens 15%-igen Anstieg bei 57% der Patienten.

Zusätzlich zu den vordefinierten Auslesungen des PLR (relative Änderungen des Pulskontur-Herzindex während 120 Sekunden PLR verglichen mit der halbaufrechten Position) versuchten wir die Vorhersagekraft des PLR zu optimieren, indem eine Reihe anderer Auslesungen der durch PLR erhaltenen Änderungen des PC-CI durchgeführt und mit den Pulskontur-Herzindizes am Ende der halbaufrechten Position und zu Beginn der Beinehochlagerung verglichen wurden (siehe Tab. 29).

Keine dieser PLR-Auslesungen ließ eine signifikante Vorhersagekraft für das Ansprechen auf Volumengabe erkennen.

Optimierte Auslesung des PLR	
Primäranalyse	
Prädiktor	ROC-AUC p-value
Delta-CI-PC-PLR-30s [%] (PLR 30s vs. nach 120s semi-recumbent position)	0.626 p=0.326
Delta-CI-PC-PLR-60s [%] (PLR 60s vs. nach 120s semi-recumbent position)	0.667 p=0.194
Delta-CI-PC-PLR-90s [%] (PLR 90s vs. after 120s semi-recumbent position)	0.578 p=0.542
Delta-CI-PC-PLR-120s [%] (PLR 120s vs. nach 120s semi-recumbent position)	0.619 p=0.353
Delta-CI-PC-PLR-max [%] (maximum change in CI-PC during 120s PLR vs. nach 120s semi-recumbent position)	0.551 p=0.691
Delta-CI-PC-PLR-60s vs. supine position [%] (PLR 60s verglichen mit baseline supine position)	0.524 p=0.853
Delta-CI-PC-PLR-120s vs. supine position [%] (PLR 120s verglichen mit baseline supine position)	0.653 p=0.233

Tabelle 31: Prädiktivität verschiedener Auslesungen des PLR in Bezug auf die primären Endpunkte (Delta CI nach VC \geq 15%).

3.4 Ergebnisse des Volume Challenge als Schiedsrichterverfahren

Der Goldstandard zur Beurteilung der Ansprache auf Flüssigkeit ist der Volume Challenge. Hierbei wird der Anstieg des Herzindex um mindestens 15% nach 30-minütigem Volume Challenge als positives Ansprechen auf Volumengabe definiert.

In den folgenden Berechnungen wird die Receiver-Operator-Curve angewandt. Über die Fläche unter der Kurve kann beurteilt werden, wie aussagekräftig ein Parameter ist.

Auf diese Weise werden sowohl Messwerte wie die zentralvenöse Sättigung und der Ausgangs-ZVD, als auch die Ergebnisse des Passive leg raising sowie des Mini Volume Challenge untersucht. Der Fokus richtet sich hierbei auf die Parameter, HI, PCHI und GEDI. Beim GEDI werden sowohl die unkorrigierten als auch die mittels der Korrekturformel für die femorale Lage des ZVK korrigierten Werte einbezogen.

Variable(n) für Testergebnis	Fläche unter der Kurve				
	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
GEDI Grundmessung VC korrigiert_fem	,208	,118	,017	,000	,440
ZVD [Grundmessung VC]	,333	,098	,172	,142	,525
DeltaPCHI Beineoben120s _min_PCHI_OKhoch120s	,423	,117	,526	,193	,652
Delta_CItd_VC_15_minu sGrund	,723	,107	,067	,513	,933
Delta_GEDVI_VC_15_mi nusGrund	,676	,120	,150	,440	,912
Delta_HIpc_VC_15_minu sGrund	,574	,126	,542	,327	,822
Delta_CItd_VC_15_minu sGrund_Relativ	,744	,114	,045	,522	,967
DeltaPCHI Beineoben120s _min_HI_Basismessung	,494	,120	,961	,258	,730
DeltaPCHI Beineoben120s _min_HI_Basismessung Relativ	,548	,120	,696	,312	,783
DeltaPCHI Beineoben120s _min_PCHI_OKhoch120s _Relativ	,333	,122	,172	,094	,573
GEDITD Basismessung_k orrigiert_fem	,268	,114	,057	,044	,492
ZVD [TD-Basismessung]	,298	,094	,097	,113	,482
Delta_CIpc_VC_15_minu sGrund_Relativ	,619	,121	,329	,381	,857

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: ZVD [Grundmessung VC],
Delta_CItd_VC_15_minusGrund, Delta_GEDVI_VC_15_minusGrund,
Delta_HIpc_VC_15_minusGrund, ZVD [TD-Basismessung] liegt mindestens eine Bindung zwischen
der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind
möglicherweise verzerrt.

- Unter der nichtparametrischen Annahme
- Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 25: Werte der ROC-Kurve (Fläche unter der Kurve) für den ZVD sowie den korrigierten GEDI in Grund- und Basismessung, für die Änderung des Herzindex (CI) nach Mini Volume Challenge über 15 min im Vergleich zur Grundmessung, außerdem der Änderung des PCHI nach Passive Leg Raising über 120 s im Vergleich zur Ausgangsposition nach 120 s Oberkörperhochlagerung sowie zur Basismessung. Eine leichte Korrelation zeigt sich für die absolute und relative Änderung des Herzindex (CI) nach 15-minütigem Mini Volume Challenge.

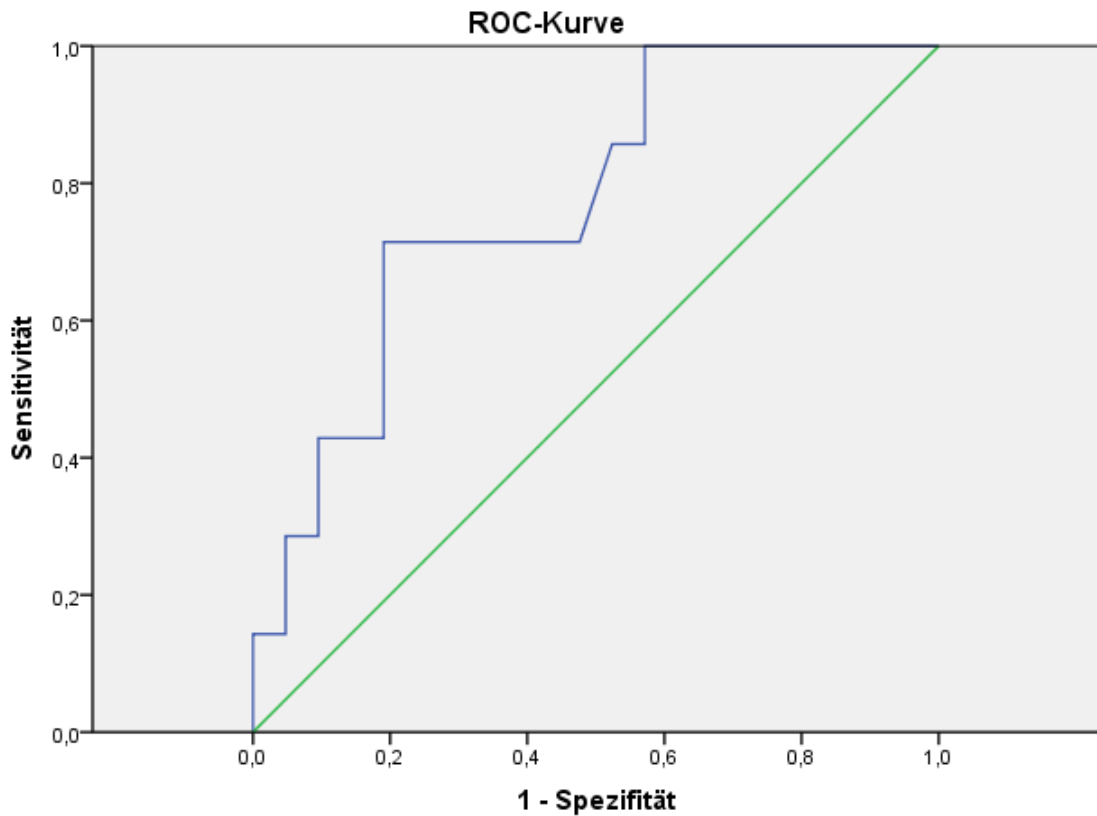
Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: ZV SPO2 vor Messung[%]

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,772	,098	,034	,580	,964

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: ZV SPO2 vor Messung[%] liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

- Unter der nichtparametrischen Annahme
- Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 26: ROC-Kurve für Prädiktivität der zentralvenösen Sauerstoffsättigung vor TPTD-1; Mit einer ROC-AUC von 0,772 besteht eine leichte Vorhersagekraft für Volumenreagibilität.

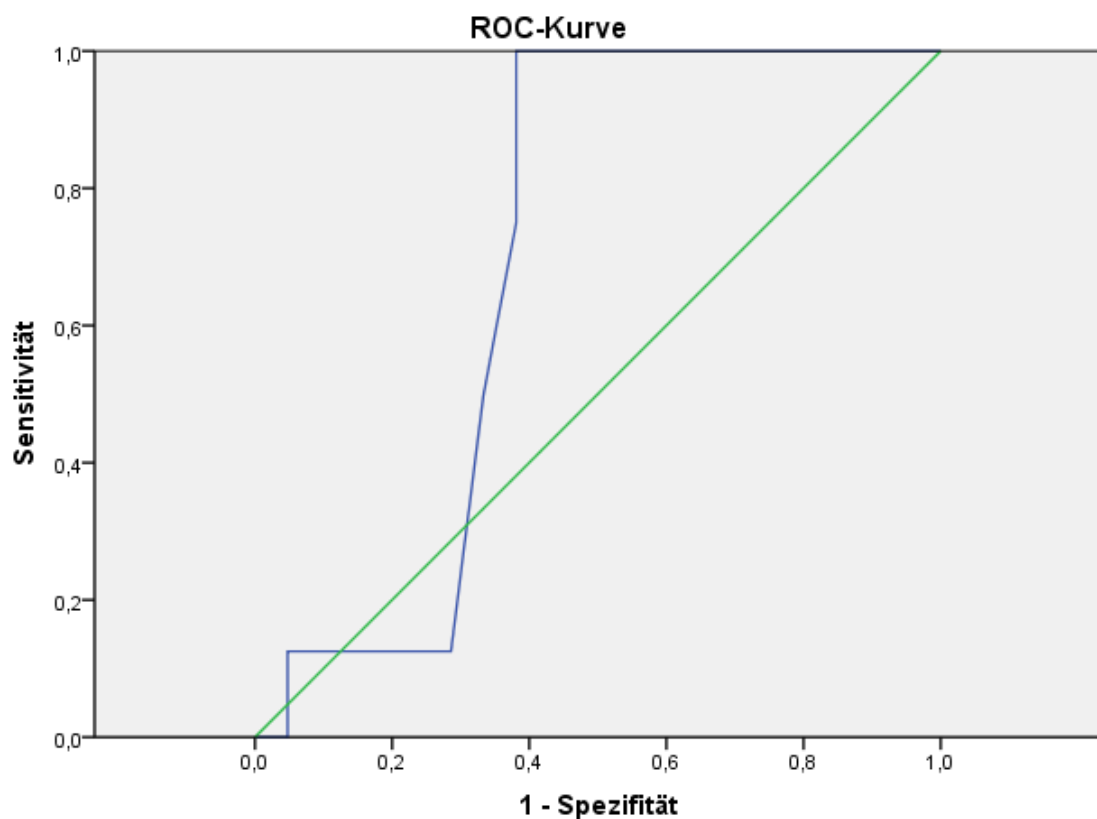
Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:ZVD [VC 15min]

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,693	,097	,113	,503	,884

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: ZVD [VC 15min] liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

- Unter der nichtparametrischen Annahme
- Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 27: ROC-Kurve zur Prädiktivität von ZVD bei TPTD-1 für Volumenreagibilität → mit einer ROC-AUC von 0,693 besteht keine signifikante Vorhersagekraft.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:GEDI [TD-Basismessung]

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,685	,110	,130	,468	,901

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

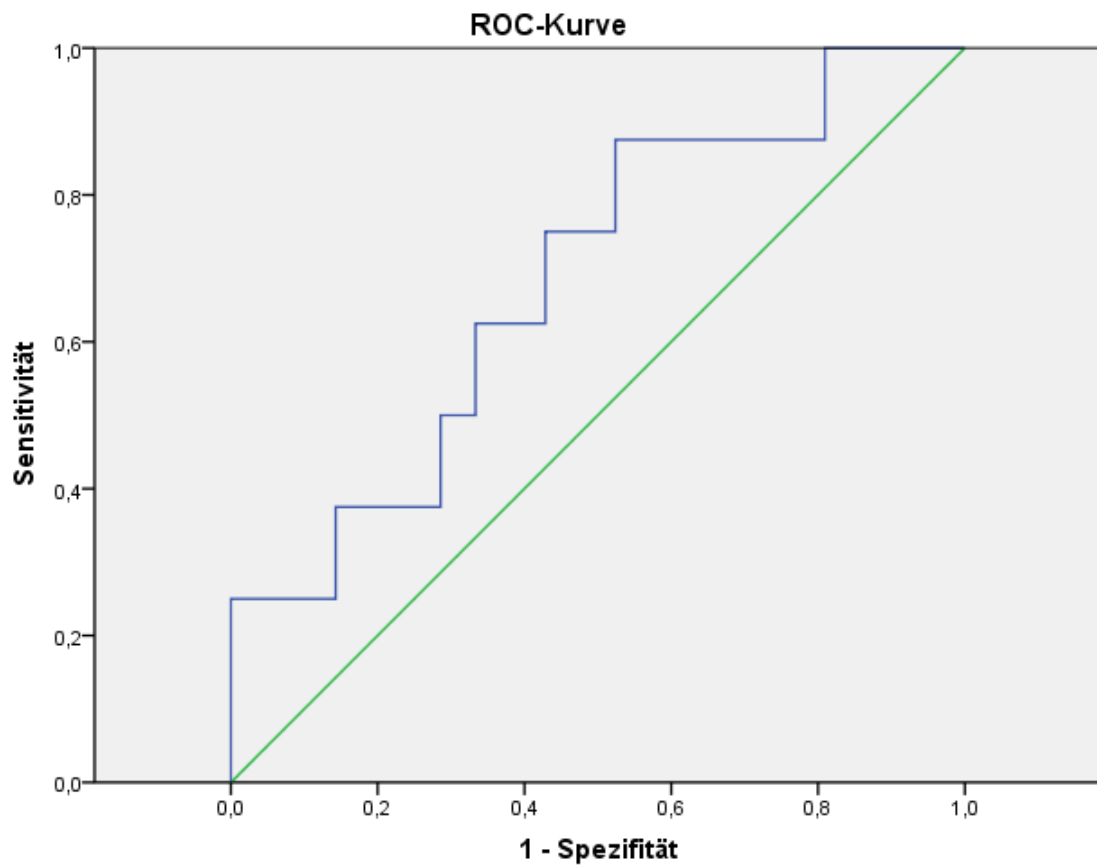


Abbildung 28: ROC-Kurve zur Prädiktivität des unkorrigierten GEDI aus TPTD 1 für Volumenreagibilität → mit einer ROC-AUC von 0,685 besteht keine signifikante Vorhersagekraft.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:GEDIkorrigiertBasismessung

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,738	,114	,051	,514	,962

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

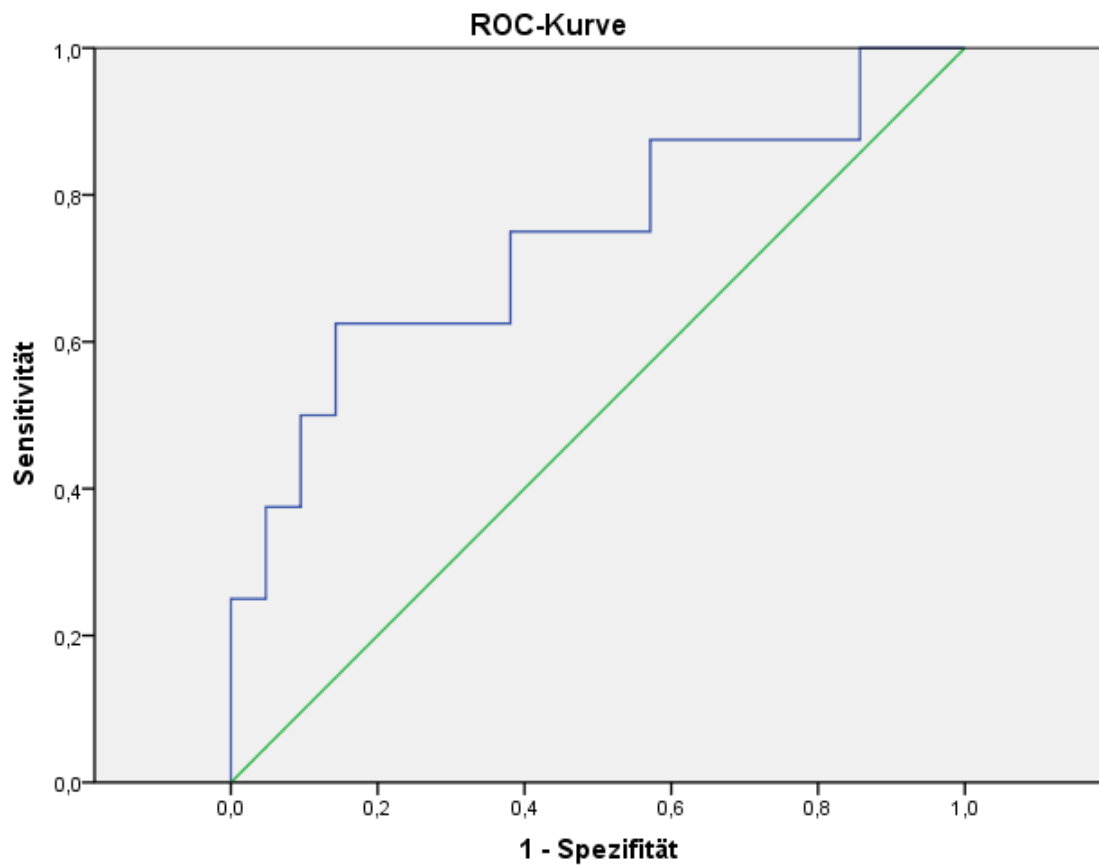


Abbildung 29: ROC-Kurve zur Prädiktivität des unkorrigierten GEDI aus TPTD 1 für Volumenreagibilität ➔ mit einer ROC-AUC von 0,738 besteht eine leichte signifikante Vorhersagekraft.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:GEDI [Grundmessung VC]

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,732	,118	,057	,500	,964

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

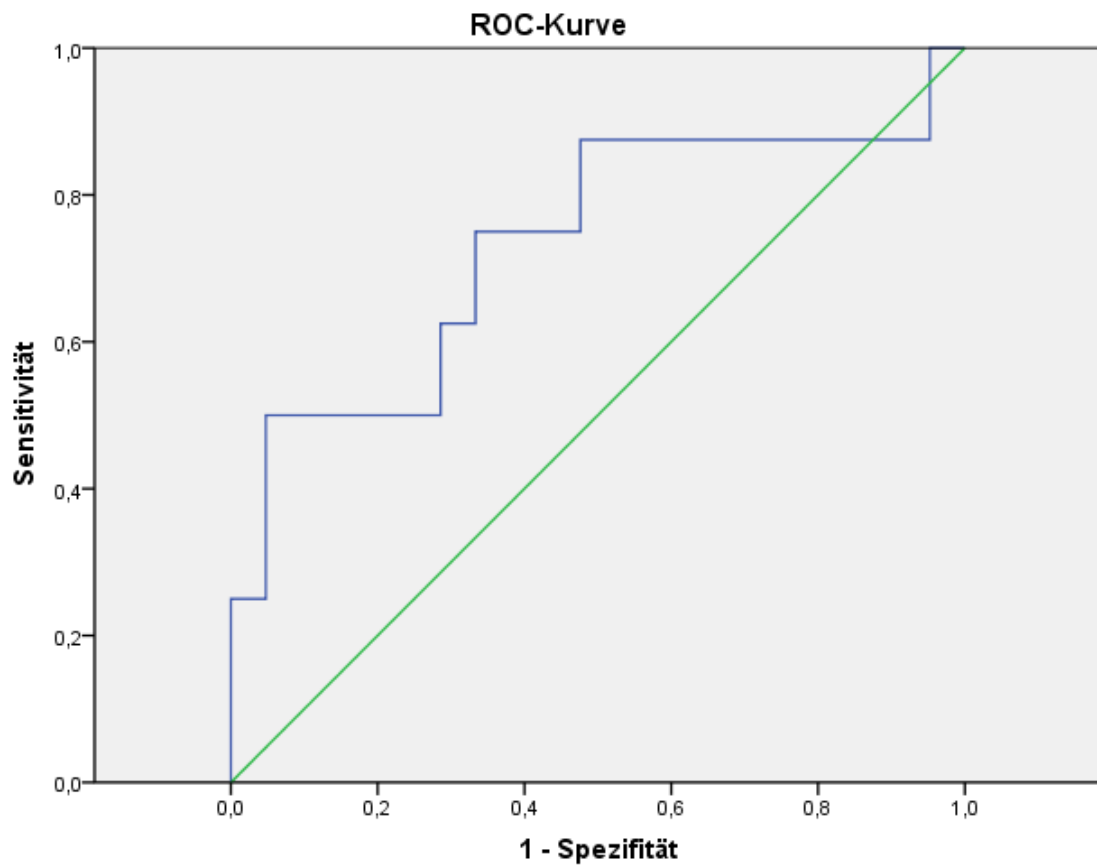


Abbildung 30: ROC-Kurve zur Prädiktivität des unkorrigierten GEDI aus der Grundmessung (TPTD 2) ➔ mit einer ROC-AUC von 0,732 besteht eine leichte Vorhersagkraft.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:GEDIkorrigiertGrundmessung

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,762	,120	,032	,527	,997

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

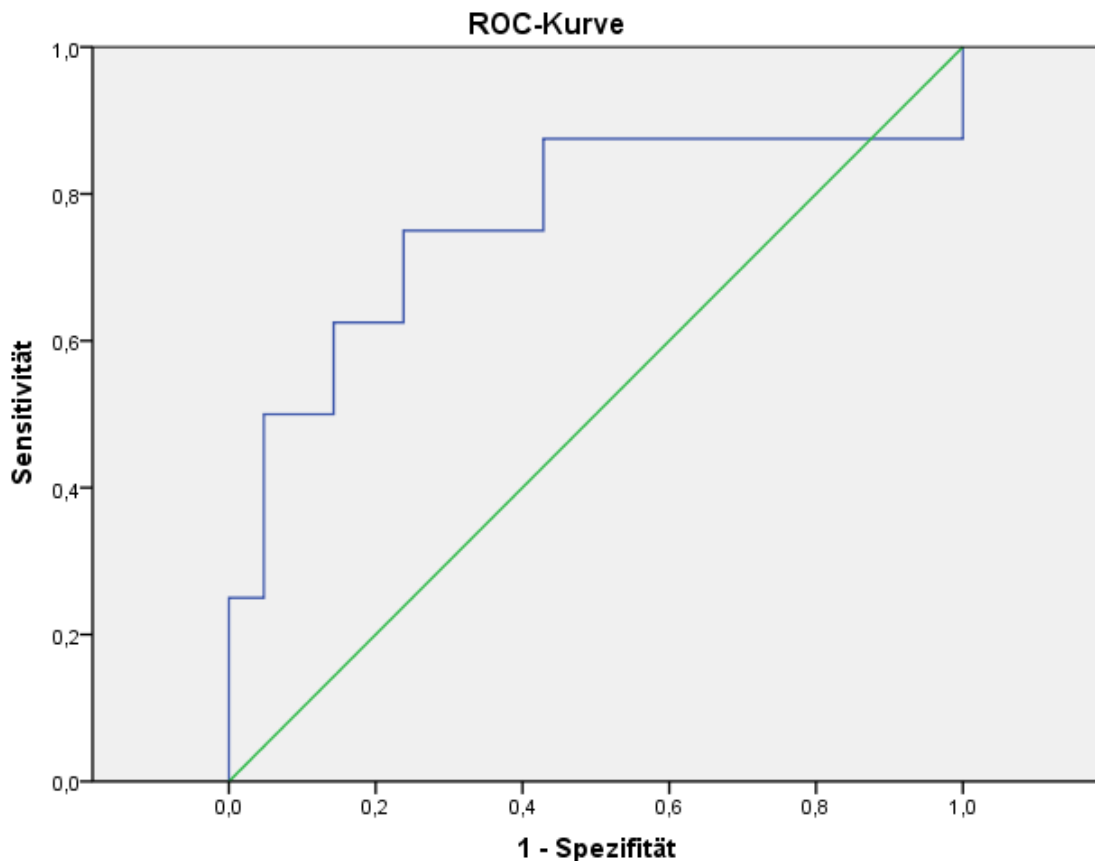


Abbildung 31: ROC-Kurve zur Prädiktivität des korrigierten GEDI aus der Grundmessung (TPD 2) ➔ mit einer ROC-AUC von 0,762 besteht eine leichte Vorhersagekraft für Volumenreagibilität.

Bei 20 bis 35% aller Patienten liegt laut Studien zu katheterassoziierten Infektionen der zentralvenöse Katheter nicht in einer Jugularvene, sondern in der Vena femoralis (Berbara et al., 2014). Hier ist dies übereinstimmend mit der Studienlage bei 22% der Patienten der Fall. Da aufgrund des femoralen Zugangs der GEDI lange Zeit durch die transpulmonale Thermodilution überschätzt wurde, entwickelten 2010 Saugel und Huber et al. eine Formel, die den GEDI bei femoraler Lage des ZVK korrigiert. Diese Korrekturformel lautet:

$GEDVI_{jug} (ml/m^2) = 0,539 \times GEDVI_{fem} - 15,17 + 24,49 \times H_{fem} + 2,311 \times IBW$
(Saugel et al., 2010),

wobei sich das ideale Körpergewicht (IBW = ideal bodyweight) je nach Geschlecht folgendermaßen errechnet (Berbara et al., 2014):

Ideales Körpergewicht IBW (kg):

Mann: $(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,9$

Frau: $(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,85$

Da Pulsion Medical Systems (Feldkirchen, Germany) erst nach Durchführung dieser Studie das hier verwendete PiCCO[®]-Gerät mit einer neuen Software versah, die den zentralvenösen Zugangsort berücksichtigt, wurde die Formel nachträglich auf die Ergebnisse angewendet und die Unterschiede zwischen korrigiertem und unkorrigiertem GEDI untersucht.

3.5 Ergebnisse des Small Volume Challenge

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:relÄnderungHI15zuBasis

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,833	,084	,006	,669	,997

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

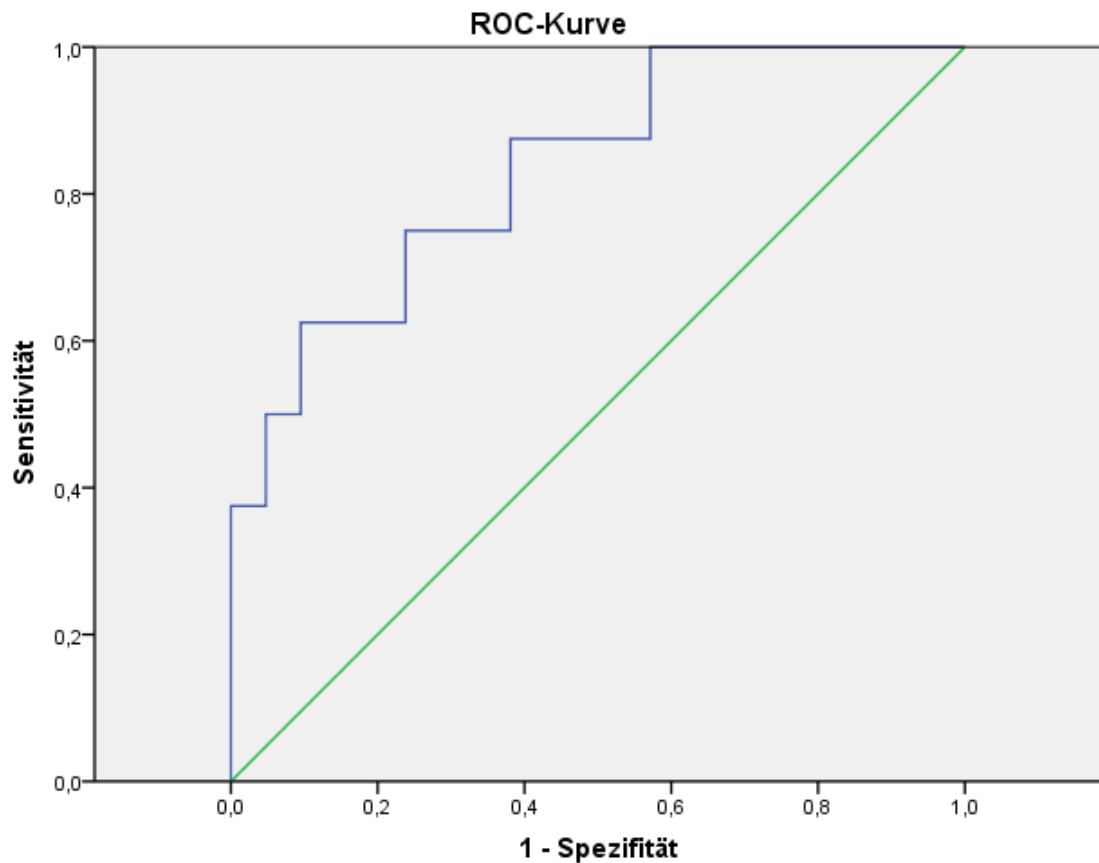


Abbildung 32: ROC-Kurve zur Prädiktivität der HI-Änderung nach Small VC in Bezug auf die Basismessung (TPTD 1) ➔ mit einer ROC-AUC von 0,833 besteht eine signifikante Vorhersagekraft für Volumenreagibilität.

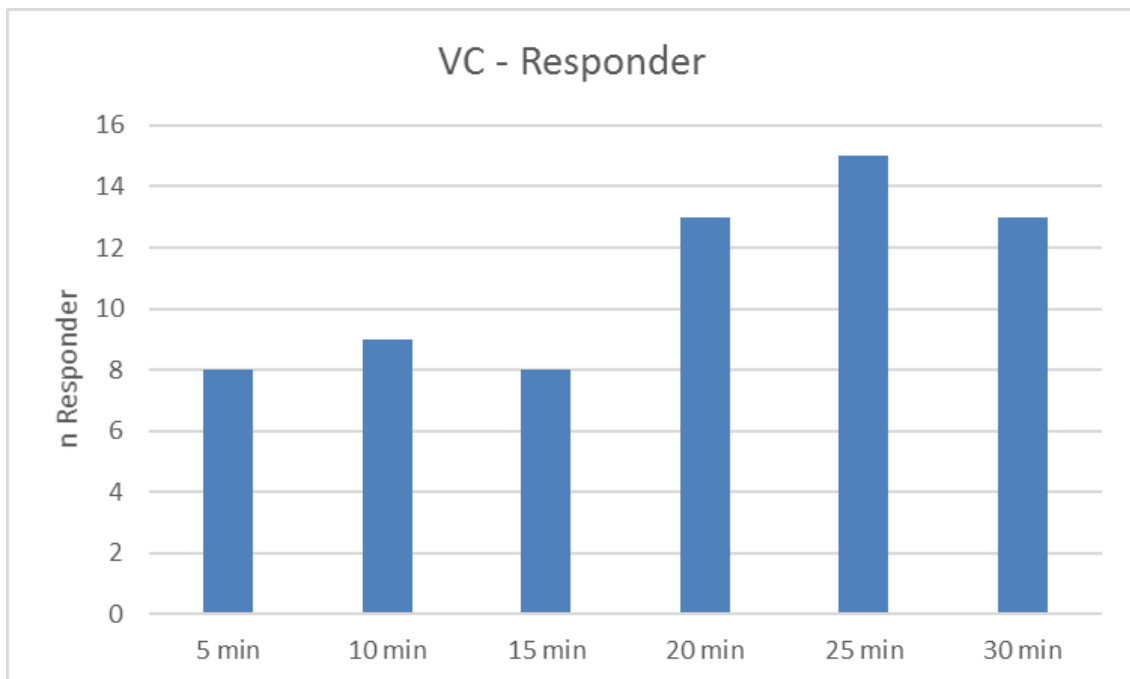


Abbildung 33: Anzahl der Messungen mit $\geq 15\%$ PCHI-Anstieg abhängig vom Zeitpunkt ab Beginn des Volume Challenge.

Da sich 34 Messreihen von 27 Patienten ergaben, könnten wiederholte Messungen an einzelnen Patienten ein Bias in den Ergebnissen verursacht haben. Deshalb wurden die Daten erneut mit nur dem ersten Datenset von jedem Patienten analysiert. Diese Zweitanalyse bestätigte generell die Ergebnisse der Analyse des totalen Daten-Pools von 34 Messreihen mit der einzigen Ausnahme, dass ScvO₂ kein Ansprechen auf Volumengabe vorhersagen konnte. Nur der korrigierte GEDVI sowie der Mini Fluid Challenge war signifikant assoziiert mit einem Ansprechen auf Volumengabe.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) GEDVI, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung und der Mini Volume Challenge waren in einer univariaten Analyse signifikant mit Volumenreagibilität assoziiert, wohingegen weder der ZVD noch das Passive leg raising vorhersagekräftig waren.
- 2) Die Vorhersagekraft des GEDVI war von der Anwendung der Korrekturformel für die femorale Lage des ZVK abhängig. Dies bestätigt nochmals die Empfehlung, diese Korrekturformel anzuwenden (Saugel et al., 2010).
- 3) Der für die femorale ZVK-Lage korrigierte GEDVI war der einzige Prädiktor, der in der multivariaten binären Regressionsanalyse unabhängig mit Volumenreagibilität assoziiert war.

4 Diskussion

In der Therapie kritisch Kranker ist die angemessene Flüssigkeitsgabe von elementarer Bedeutung für die Optimierung der Perfusion und damit Organfunktion. Hierbei stehen sich eine suffiziente Hydrierung und die Gefahr einer Volumenüberladung gegenüber. Die heute fortgeschrittenen Möglichkeiten hämodynamischen Monitorings sind weitverbreitet im Einsatz und bieten eine Vielzahl von Parametern, um ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe besser abzuschätzen und eine dementsprechende Therapie einzuleiten.

Zur Eignungsprüfung dieser vielen verschiedenen Vorlastparameter sowie Methoden, unter anderem auch des Passive leg raising, gibt es zahlreiche Arbeiten.

Allerdings fehlen bisher weitgehend Studien, die das Passive leg raising, den ZVD, den GEDVI und den Mini Volume Challenge gemeinsam darin vergleichen, inwieweit sie Volumenreagibilität in einem Standard Volume Challenge vorhersagen. Dies führte zum Entwurf eines Studienprotokolls, welches darauf abzielt, all diese Methoden in *einer* Studie und am heterogenen Patientengut einer Intensivstation einander gegenüberzustellen.

Somit wurde das Passive leg raising mit dem ZVD, der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, dem GEDI mit und ohne Korrekturformel für eine femorale ZVK-Lage, dem SVV sowie dem Mini Volume Challenge mit 3,5 ml/kg Volume Challenge verglichen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für Volumenreagibilität, definiert als HI-Anstieg von 15% innerhalb 30 Minuten Volume Challenge mit 7 ml/kg KG Kristalloid.

Zu den Berechnungen ist hinzuzufügen, dass bei übergeordneten Vergleichen manchmal einzelne Messreihen aufgrund fehlender Daten aus den Rechnungen herausfallen. Diese können jedoch in den Graphiken und Kurven der Einzelbetrachtungen bestimmter Messwerte jeweils wieder enthalten sein, wo diese den jeweiligen Messwert aufweisen.

4.1 Diskussion des Goldstandards

Interessanterweise gibt es bisher keine generell anerkannte Definition von Volumenreagibilität. Die Grundlage für eine solche könnte folgendermaßen lauten:

„Fluid Volumenreagibilität ist die positive Reaktion eines physiologischen Messwertes in einer bestimmten Größe auf eine standardisierte Volumengabe über einen bestimmten Zeitraum sowie in einem gewissen Intervall gemessen“ (Cherpanath et al., 2014).

Für die genaue Art und Menge der zu applizierenden Flüssigkeit gibt es wenig wissenschaftliche Belege (Cherpanath et al., 2013).

Trotz der fehlenden gemeinsamen Definition ist der Fluid Challenge zur Steuerung des Flüssigkeitsmanagements in etablierten Guidelines empfohlen (Dellinger et al., 2013). Die Technik des Fluid Challenge kann als Standardbeurteilungskriterium zur Einschätzung von Volumenreagibilität angesehen werden (Saugel et al., 2012).

Man kann Volumen Responder mittels verschiedener physiologischer Parameter definieren, aber oft wird das Herzzeitvolumen herangezogen, da es zusammen mit dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes einen wichtigen Teil der Sauerstoffversorgung des Gewebes darstellt. Außerdem ist es nach Volumengabe das Ergebnis, welches auch in der Frank-Starling-Kurve beschrieben wird (Cherpanath et al., 2014).

Zudem haben sich zwar zyklische Änderungen des Schlagvolumens (Schlagvolumenvarianz SVV) und des Pulsdrucks (Pulsdruckvariation, PPV) unter mechanischer Beatmung als hoch sensitiv und spezifisch erwiesen, haben jedoch ihre Limitationen bei Patienten mit Spontanatmung, Arrhythmien und niedriger Lungencompliance oder Atemzugvolumina kleiner gleich 8 ml/kg idealem Körpergewicht (De Backer et al., 2005; Monnet et al., 2013c), was auf einer Intensivstation häufiger der Fall ist.

Statische Füllungsdrücke wie der zentralvenöse Druck haben sich als ungeeignet erwiesen, ein Ansprechen auf Volumengabe vorherzusagen (Cherpanath et al., 2013).

In einer Metaanalyse über die Vorhersage von Volumenreagibilität war die Pulskonturanalyse die am häufigsten angewandte Technik. Sie erzielte in verschiedenen klinischen Settings gute Ergebnisse (Cherpanath et al., 2016).

Rechnet man bisherige Überlegungen und Vorschläge (etwa über Zeitfenster, Messgrößen, Flüssigkeitsmenge, Flüssigkeitsart) mit ein, kommt man laut Cherpanath et al. schließlich zu folgender Definition: „Volumenreagibilität ist die Verbesserung eines physiologischen Messwertes, bevorzugt des Herzzeitvolumens, und zwar ein Anstieg um mindestens den doppelten Messfehler, nach der Zufuhr von 6 ml Kristalloid pro kg KG innerhalb 15 Minuten“ (Cherpanath et al., 2014).

In der vorliegenden Studie dient der Volume Challenge als Goldstandard-Referenzmethode zur Unterscheidung, ob ein Patient Volumen Responder ist oder nicht. Als Messgröße wurde das Herzzeitvolumens gewählt und ein etablierter Cutoff der HZV-Änderung von 15%, der wie im Kapitel 4.3 (Diskussion des Cutoff) erläutert zustande kommt.

Hierbei identifizierte der Volume Challenge 28% Responder (siehe Tabelle 8), was ähnlich wie bei Saugel und Huber et al. einem niedrigeren Anteil entspricht als den Ergebnissen vorheriger Studien mit kritisch Kranken, die von einem Responder-Anteil von etwa 50% ausgehen (Cherpanath et al., 2016). Da es sich in der Studie von Saugel und Huber et al. um das Patientengut derselben Intensivstation handelt, hat auch die vorliegende Studie einen relativ großen Anteil (fast 30%) an Messungen an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose zu verzeichnen. Huber und Kollegen argumentieren hier, dass bei zirrhotischen Patienten häufig ein hyperdynamischer Kreislauf mit niedrigem systemischen Widerstand (SVRI) sowie hohem HZVI beobachtet werden kann (Iwakiri et al., 2006). Dies führe zu der Überlegung, dass sich Veränderungen im HZVI bei dieser Patientengruppe nicht unbedingt als optimaler Endpunkt zur Erkennung von Volumen-Respondern eignet (Saugel et al., 2012).

Hinzu kommt, dass ein Anstieg des HZV nur dann mit einer verbesserten Organdurchblutung und damit auch optimierten Sauerstoffversorgung verbunden ist, wenn tatsächlich eine Minderperfusion vorliegt (Cherpanath et al., 2014). Denn auch ein normovolämer Patient kann auf Flüssigkeitsgabe ansprechen. Zudem garantiert ein Anstieg des HVI nicht unbedingt eine Verbesserung der Organperfusion, wie etwa im septischen Zustand. Cherpanath lässt nicht unerwähnt, dass ein erhöhtes HZV auch negative Auswirkungen auf die Herzfunktion haben könnte, da es mit erhöhter Herzmuskelarbeit und somit auch erhöhtem Sauerstoffverbrauch verbunden ist (Cherpanath et al., 2014).

4.2 Der Mini Volume Challenge als Alternative

Als Alternative zum vollständigen Volume Challenge mit 7 ml Flüssigkeitsgabe pro kg Körpergewicht über den Zeitraum von 30 Minuten wurde der „Mini Volume Challenge“

mit 3,5 ml Volumen pro kg Körpergewicht gegengetestet, das dementsprechend innerhalb von 15 min infundiert wird.

Die Idee hinter dem „Mini“ Volume Challenge besteht darin, das Risiko einer Volumenüberladung zu senken. Während ein vollständiger Volume Challenge von 7 ml/kg KG über 30min beim Normalgewichtigen zu einer irreversiblen Volumenzufuhr von ca. 500 ml führt, besteht vor allem bei mehrfacher Durchführung die Gefahr der Überwässerung (Monnet et al., 2013c).

Muller et al. führten einen Versuch mit 100 ml Kolloid als Bolusgabe über eine Minute durch und beobachteten den Effekt auf Schlagvolumen, das mittels transthorakaler Echokardiographie (Subaortic Velocity Time Index) erfasst wurde. Ein Anstieg des Velocity Time Index von mehr als 10% sagte hierbei ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe (definiert als 15%-igen Anstieg der VTI nach einer Gabe von 500 ml Volumen) mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 78% vorher (Muller et al., 2011b). Aus einem relativ hohen Korrelationskoeffizienten zwischen dem VTI nach 100 ml und 500 ml schlussfolgerten die Autoren, dass je größer der Effekt nach 100 ml Bolusgabe sei, umso mehr könne man einen ähnlichen Anstieg nach 500 ml erwarten (Muller et al., 2011b).

Guinot bestätigte mit einer anästhesiologischen Studie die Vorhersagekraft eines 100 ml Flüssigkeitsbolus, indem er den Effekt auf das Schlagvolumen mittels Impedanzkardiographie erfasste (Guinot et al., 2015).

Gegenüber dem klassischen Volume Challenge ist es bei dieser geringen Menge Volumen unwahrscheinlich, eine Überwässerung zu bewirken, auch bei mehrfacher Wiederholung (Monnet et al., 2013c). Andererseits waren die Patienten beider Studien tief sediert, so dass

fraglich ist, ob man bei nicht sedierten Patienten zu den gleichen Ergebnissen gelangt wäre (Vincent, 2011). Zudem waren Arrhythmien ein Ausschlusskriterium bei Muller et al., da hierfür die Messtechnik nicht geeignet war, was zum Ausschluss von einem Viertel der Patienten führte (Vincent, 2011). Da die Änderungen des HZV aufgrund der geringen Infusionsmenge sehr klein sein könnten, ist außerdem fraglich, ob die jeweils angewandten nicht-invasiven Techniken (Echokardiographie, Impedanzkardiographie) präzise genug sind, um diese Änderungen bei allen Volumenbedürftigen zu erfassen (Monnet et al., 2013c).

Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie durch transpulmonale Thermodilution gewonnen wurden, konnten auch arrhythmische Patienten eingeschlossen werden. Dies

erschien wichtig, da das Ziel darin besteht, eine Methode zu finden, die am möglichst breit gefächerten Patientengut anwendbar ist. Auch wurde für den Mini Volume Challenge eine Volumenmenge angesetzt, die mit 3,5 ml/kg KG höher war als 100 ml. Durch die Invasivität der PiCCO®-Messungen könnte zudem das Erfassen bereits kleiner Änderungen eher gewährleistet sein als mittels nichtinvasiver Messverfahren.

In der vorliegenden Studie bestätigt sich der Nutzen des Mini Volume Challenge, jedoch unter der Maßgabe, dass der Herzindex mittels TPTD und nicht nur mittels Ablesen der Pulskontur gewonnen wird. Der Pulskontur-Herzindex ist also nicht ausreichend für die Identifizierung eines Responders im kompletten Volume Challenge.

In seinem Kommentar zu „Changes in end-tidal CO₂ could predict fluid responsiveness in the passive leg raising test but not in the mini-fluid challenge test: A prospective and observational study“ von Xiao-ting et al. spricht Mallat über die Wahl zwischen den zwei Messmethoden, die das PiCCO®-Gerät zur Messung des Herzindex bereithält, nämlich der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse, die den Herzindex kontinuierlich misst. Die Wahl der Technik zur Erfassung des Herzindex sei von größter Wichtigkeit, da sie die Validität des Protokolls beeinflussen könne (Mallat, 2015). Da die Effekte des Passive leg raising oder des Mini Volume Challenge schon nach einer Minute verschwinden könnten, müsse die eingesetzte Technik in der Lage sein, kurzfristige und flüchtige Änderungen zu erfassen (Mallat, 2015). Der Autor versucht zu argumentieren, dass die transpulmonale Thermodilution in ihrer Anwendung zu langsam sei und so eine Echtzeitverfolgung der Änderungen nicht zulasse, wohingegen die Pulskonturanalyse kontinuierliche Messdaten liefere.

Andererseits nutzt die Pulskonturanalyse das Verhältnis zwischen Schlagvolumen, der Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve sowie der Kontur der Wellenform entsprechend einem eigenen Algorithmus (Godje et al., 2002). Da die arterielle Pulsdruckkurve aber auch von der arteriellen Compliance und dem systemischen Gefäßwiderstand abhängt, konnten Muller et al. zeigen, dass die Ergebnisse der Thermodilution und der Pulskonturanalyse nach therapeutischen Routine-Interventionen wie Flüssigkeitsgabe, Änderung der Katecholamin-Lauftrate oder Anpassung der Beatmungseinstellungen nicht mehr übereinstimmen (Muller et al., 2011a). Nach Flüssigkeitsgaben empfiehlt sich demnach eine Rekalibrierung.

Um die kurzzeitigen Veränderungen erfassen zu können, stützte sich die vorliegende Studie auf die Pulskonturanalyse. Allerdings wurde zu Beginn sowie nach einer

definierten Zeit von 15 Minuten während und auch nach einer Flüssigkeitsgabe eine Rekalibrierung durchgeführt, um dem Genauigkeitsanspruch gerecht zu werden.

4.3 Festlegung des Cutoff

Die Frage ist, welcher Anstieg des Herzzeitvolumens nach standardisierter Volumengabe als signifikant gilt und somit einen Volumen Responder festlegt. 1999 definierte Critchley einen Anstieg dann als signifikant, wenn er die doppelte Standardabweichung der Messmethode beträgt (Critchley et al., 1999). Für Thermodilution wird ein Fehler von etwa 7% angenommen bei einem Ergebnis, das aus den Werten von 3 Bolusgaben gemittelt wird (Cherpanath et al., 2014). Also müsste der Anstieg des Herzzeitvolumens über 14% betragen, um einen Responder sicher von einem Non-Responder zu unterscheiden. Tatsächlich wird in der Literatur für die Definition eines Responders mittels Thermodilutionsmethode der Cutoff generell bei 15% festgesetzt (Cherpanath et al., 2014). Etwa 50% der kritisch Kranken reagieren hierbei auf Volumengabe mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens um mindestens 15% (Cherpanath et al., 2014).

Allerdings besteht in der Wahl der Messmethoden während PLR eine große Heterogenität in der aktuellen Studienlage. Die Genauigkeit der verschiedenen Methoden schwankt laut Cherpanath zwischen 5% und 25% und nicht für jede Messmethode gibt es bereits ausreichend Studien zur Festlegung eines signifikanten Cutoffs (Cherpanath et al., 2014). Dies verkompliziert einen unmittelbaren Vergleich der Ergebnisse dieser unterschiedlichen Methoden.

Beispielsweise ergibt sich in Cherpanaths Metaanalyse von 2016 eine Responderrate von $53\% \pm 12\%$ hinsichtlich des Passive leg raising (Cherpanath et al., 2016), jedoch wird nicht in jeder Studie ein Cutoff von 15% vorausgesetzt. In einigen Studien wird der Cutoff je nach Messmethode niedriger festgelegt, zum Beispiel bei 9%, 10% oder 12% (Cherpanath et al., 2016). Bereits in seiner Studie von 2014 wird die Verwendung unterschiedlicher Cutoffs für das Passive leg raising je nach klinischem Setting ersichtlich (Cherpanath et al., 2014), siehe Abbildung 14.

Table 3. Predictive Value of PLR on Fluid Responsiveness in Different Clinical Settings

Clinical Setting	Cutoff	Sensitivity	Specificity	AUROC
Cardiac surgery ⁹⁷	3	93%	73%	0.81 (0.61-0.94)
Circulatory shock ⁹⁸	9	94%	83%	0.94 (0.85-0.98)
Sepsis ⁹⁶	10	91%	100%	0.94 (0.80-0.99)
ARDS with ECMO ⁹⁹	10	62%	92%	0.88 (0.69-0.97)
General ICU ¹⁰⁰	15	81%	93%	0.89 ± 0.04
Severe preeclampsia ¹⁰¹	12	75%	100%	0.93 (0.83-1.00)
Various ⁹⁰	13	100%	80%	0.96 ± 0.03

NOTE. Cutoff is the set value for prediction of fluid responsiveness (%).

Abbildung 34: Verschiedene Cutoff-Werte für die Prädiktivität des Passive leg raising für das Ansprechen auf Volumengabe. Entnommen aus: (Cherpanath et al., 2014).

Die verschiedenen Studien, die in Cherpanaths Metaanalyse von 2016 eingeschlossen worden sind, gebrauchen nicht nur unterschiedliche Messtechniken und Outcome Variablen, sondern dementsprechend auch ganz verschiedene Cutoff-Werte, um ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe zu definieren. Dies führt zu einer großen Heterogenität der Studien (Cherpanath et al., 2016). Hier stellte sich die Frage, ob ein unmittelbarer Vergleich solch heterogener Studien, wie Cherpanath ihn vorgenommen hat, überhaupt zulässig und aussagekräftig ist.

Des Weiteren variiert der Cutoff für den Anstieg der Herzleistung, der aktuell in der Literatur verwendet wird, um nach Volumengabe zwischen Responder und Non-Responder zu unterscheiden, zwischen 6% und 25% (Cherpanath et al., 2014).

Wichtig wäre daher zum einen die Einigung auf einen gemeinsamen, klinisch signifikanten Cutoff, der Volumenreagibilität nach standardisierter Volumengabe definiert. Zum anderen sind weitere Studien nötig, die die Cutoffs der unterschiedlichen Messmethoden genauer untersuchen.

In der vorliegenden Studie wurden probenhalber Berechnungen unter der Annahme verschiedener Cutoffs für den MAP sowie auch für die Herzleistung angestellt, was zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen führte. Eine genaue Untersuchung der Cutoffs erscheint daher essentiell.

4.4 PCHI als Outcome-Variable des Passive leg raising

Noch immer ist es gang und gäbe, auf internistischen oder anästhesiologischen Intensivstationen das PLR durchzuführen und anhand eines MAP-Anstieges einen Volumen-Responder zu definieren. Das mag daran liegen, dass der mittlere arterielle Druck (MAP) als wohldefinierter Zielwert zur Sicherstellung der Organdurchblutung gilt. Etwa fließt er auch in die Berechnung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) ein, welcher der Beurteilung der Hirndurchblutung dient.

Dass dieses Vorgehen allerdings kritisch zu sehen ist, bestätigt noch einmal mehr eine Metaanalyse von Cherpanath über 23 veröffentlichte Studien. Hierin erweist sich das PLR als Methode, die zuverlässig ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe vorhersagen kann und die sich in einer Reihe klinischer Situationen anwenden lässt, solange jedoch eine direkte Messung des Herzzeitvolumens erfolgt, um den hämodynamischen Effekt von PLR zu erfassen (Cherpanath et al., 2016).

Um zu beurteilen, wie verlässlich PLR darin ist, ein Ansprechen auf Volumengabe vorherzusagen, wurden in der Literatur verschiedenste hämodynamische Parameter herangezogen, unter anderem die Änderungen von Pulsdruck, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Blutfluss in der Aorta und Left Ventricular Stroke Area (Cherpanath et al., 2014). Sie wurden durch unterschiedliche Messtechniken gewonnen, wie etwa mittels Thermodilution, Pulskonturanalyse, Echokardiographie oder Plethysmografie. Wie eine Metaanalyse solcher verschiedener klinischer Studien zeigt, können die durch PLR herbeigeführten Änderungen des Herzzeitvolumens und seiner direkten Derivate (z.B. Herzindex, Schlagvolumen, aortaler Blutfluss) verlässlich ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe vorhersagen, und zwar ganz unabhängig von Beatmungsmodus und Herzrhythmus, wohingegen die Änderung des Blutdrucks (z.B. Pulsdruck) einen signifikant niedrigeren Vorhersagewert besitzt (Cavallaro et al., 2010).

Cherpanath erklärt sich dieses Ergebnis dadurch, dass durch den Anstieg der kardialen Vorlast während des PLR kardiopulmonale Rezeptoren stimuliert würden, die zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens und einer Dilatation peripherer Arterien führten. Diese zwei Faktoren könnten jeglichen Effekt auf Blutdruck und Herzfrequenz während PLR ausgleichen (Cherpanath et al., 2014).

So empfiehlt Monnet in seinen fünf Regeln zur Durchführung des PLR eine direkte Messung des Herzzeitvolumens. Zugleich rät er von einer einfachen Messung des

Blutdrucks ab, da er unzuverlässiger sei verglichen mit dem Herzzeitvolumen (Monnet et al., 2015). Ebenso konnte im Vergleich zu Veränderungen des end-tidalen Kohlenstoffdioxids während des PLR der arterielle Pulsdruck ein Ansprechen auf Volumengabe nicht zuverlässig vorhersagen (Monnet et al., 2013a). Auch schneidet er schlechter ab als der mittels Ösophagusdoppler gemessene Blutfluss in der Aorta descendens, die Vorhersagekraft des Pulsdrucks erwies sich als nur mäßig (Monnet et al., 2006a). In einer Studie, die die Effekte des PLR mit Ergebnissen des endexpiratorischen Okklusionstest verglich, zeigte sich ebenfalls eine schwache Vorhersagekraft des PLR, wenn man lediglich die Auswirkungen auf den arteriellen Pulsdruck heranzog (Monnet et al., 2009).

All diese Studien legen nahe, dass die Änderungen des arteriellen Pulsdrucks nicht genügen, um die Änderungen des Schlagvolumens während des Passive leg raising wiederzugeben. Auch wenn der periphere arterielle Pulsdruck positiv mit dem Schlagvolumen korreliert, ist er ebenso abhängig von der arteriellen Compliance und Pulsdruck-Amplifikation. Möglicherweise verändern sich diese während des PLR und machen so den Pulsdruck als Surrogat-Parameter des Schlagvolumens unbrauchbar, um den Effekt des PLR zu bemessen (Monnet et al., 2015).

Um nun zum MAP zurückzukehren, lässt sich feststellen, dass es nur wenige Studien gibt, die die Eigenschaften des MAP auf seine Vorhersagekraft bezüglich Ansprechen auf Volumengabe untersuchen (Cherpanath et al., 2014). Die International Consensus Conference on Hemodynamic Monitoring 2014 sprach für die Anwendung des MAP im Schockmanagement einen niedrigen Empfehlungsgrad aus, bei septischen Patienten mit Hypotension in der Vorgeschichte eine moderate Empfehlung. Zudem wird die Anwendung dynamischer Parameter den statischen Parametern, zu denen auch der MAP zählt, vorgezogen (Cecconi et al., 2014).

Möglicherweise hat der niedrige prädiktive Wert des MAP damit zu tun, dass er durch pathologische Änderungen im systemischen Gefäßwiderstand beeinflusst wird, wie etwa der Vasoplegie bei Sepsis oder bei von vornherein bestehenden individuellen Unterschieden bereits bei Normotensiven (Cherpanath et al., 2014). Der Anstieg des arteriellen Blutdrucks während Flüssigkeitsgabe variiert und hängt ab von Gefäßtonus und arterieller Elastizität (Cecconi et al., 2015). Monnet und Teboul betonen, dass MAP-Änderungen physiologisch losgelöst sind vom Schlagvolumen, da der Gefäßtonus sympathischer Regulierung unterworfen ist, die darauf ausgerichtet ist, den MAP

konstant zu halten, während sich das Herzzeitvolumen verändert. So begründen sie, weshalb durch Volumengabe herbeigeführte Änderungen im MAP nicht das Herzzeitvolumen wiedergeben (Monnet et al., 2013c). Und obwohl Flüssigkeitsgabe meistens angezeigt ist, um das HZV und die Organperfusion zu verbessern, verlassen sich Kliniker stark auf diese Variable, wenn sie Volumenreagibilität erkennen und daraus Konsequenzen ziehen wollen (Cecconi et al., 2015).

Außerdem könnte PLR durch die potenziell schmerzhaften Positionsänderungen eine Änderung in der Gefäß-Compliance bewirken und dessen Vorhersagewert für Volumenreagibilität herabsetzen, wenn man lediglich die Änderung der Blutdruckamplitude heranzöge (Cherpanath et al., 2013). Auch könnten während des PLR komplexe Änderungen in der Ausbreitung und Reflexion der Pulswellen entlang der arteriellen Gefäße auftreten, welche die Blutdruckamplitude beeinflussen würden (Monnet et al., 2006a).

Was den MAP betrifft, decken sich die eben beschriebenen Ergebnisse mit den vorliegenden Berechnungen. Das PLR als Prädiktor für Volumenreagibilität schneidet in der vorliegenden Arbeit insgesamt schlecht ab, auch unter Anwendung des MAP als Messwert.

Mechanische beatmungsinduzierte dynamische Parameter wie etwa die Pulsdruck-Variation (PPV) oder Schlagvolumen-Variation (SVV) erwiesen sich bei Spontanatmenden ebenfalls als unbrauchbar für das Festlegen eines Responder-Status. Bei diesen Patienten bietet sich die Änderungen des Herzzeitvolumens oder des Schlagvolumens als Messwerte an (Cherpanath et al., 2016).

So sprechen die bisherigen Ergebnisse für die Erfassung des HZV oder eines seiner direkten Derivate. Auch wird oft das HZV benutzt, da es zusammen mit der arteriellen Sauerstoffsättigung einen wichtigen Anteil an der Sauerstoffversorgung des Gewebes hat. Auch stellt das Herzzeitvolumen die Zielgröße dar, welche unmittelbar durch die kardiale Funktionskurve beschrieben wird (Cherpanath et al., 2014).

Um die Auswirkungen des PLR zu erfassen, wurden in der vorliegenden Arbeit die mittels Pulskontur erhobenen Messwerte wie etwa der PCCI herangezogen. Da der Effekt des Passive leg raising flüchtig ist und spätestens nach Beendigung des Manövers vergeht,

ist eine Echtzeiterfassung der Änderungen nötig. So bietet sie etwa das PiCCO®-System, wie es in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kam und mit der Literatur in Einklang steht.

Mitunter wird von einem maximalen Effekt des PLR innerhalb einer Minute berichtet (Monnet et al., 2010; Monnet et al., 2015). Aus diesem Grund sollte die Methode zur Messung des Herzzeitvolumens während des PLR in der Lage sein, kurzfristige und vorübergehende Veränderungen zu erfassen (Monnet et al., 2015). Sinnvoll ist daher der Einsatz eines kontinuierlichen Echtzeit-Monitoring des Herzzeitvolumens, um sicher zu gehen, den maximalen hämodynamischen Effekt des PLR nicht zu verpassen und so die Genauigkeit der Methode zu erhöhen (Monnet et al., 2010). Mögliche Messtechniken wären Echokardiographie, transösophagealer Doppler oder Pulskonturanalyse (Monnet et al., 2015). Zum Beispiel zeigte PLR eine verlässliche Vorhersagekraft, wenn währenddessen der aortale Blutfluss mittels transösophagealem Doppler gemessen wurde (Lafanechere et al., 2006) oder auch bei der Ausmessung des Herzzeitvolumens via Echokardiographie (Lamia et al., 2007; Maizel et al., 2007). Aber auch das über das PiCCO®-System durch Pulskontur erfasste Herzzeitvolumen kann verlässlich die hämodynamische Antwort auf das PLR wiedergeben (Monnet et al., 2009).

4.5 Die wichtige Rolle des GEDVI

Während SVV und ZVD in den vorliegenden Berechnungen auf ihre Weise versagen, erweist sich der mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelte GEDVI als wichtiger Parameter zur Einschätzung des Ansprechens auf eine definierte Menge an Volumen. Die SVV als dynamischer Vorlastwert konnte im vorliegenden Datenmaterial bei 34 Messungen nur einmal angewandt werden, was wiederum den Nachteil dieses Parameters unterstreicht, der nur bei beatmeten Patienten im Sinusrhythmus herangezogen werden kann. Die Untauglichkeit des ZVD zur Einschätzung der Vorlast und der Identifizierung von Volumen Respondern ist im Einklang mit bisherigen Studienergebnissen (Marik et al., 2008).

Wichtig im Zusammenhang mit dem GEDVI ist der Fakt, dass nicht nur die Patienten mit jugulär liegendem zentralen Venenkatheter, sondern auch diejenigen mit femoralem ZVK eingeschlossen wurden. Dies ist ein entscheidender Unterschied zu der Studie von Saugel, Huber und Kollegen, die Patienten mit femoral liegendem ZVK ausschlossen, mit der Begründung, dass eine Bestimmung des ZVD sowie eine ausreichend exakte Messung

der Vorlastparameter mittels TPTD nicht möglich seien (Saugel et al., 2012). Richtig ist, dass es bei der Thermodilutionsmessung über einen femoralen ZVK zu einer signifikanten Messwertabweichung des GEDVI kommt, die zu einer konstanten Überschätzung des GEDVI führt (Schmidt et al., 2007). Dies ist dadurch erklärbar, dass die Berechnung des GEDV auf dem HZV (der AUC der Thermodilutions-Kurve entsprechend), der Mean transit time (MTt) und der Down slope time DSt basiert. Diese drei Hauptwerte werden von der Pulskonturanalyse der Thermodilutionskurve bestimmt. MTt stellt die Zeit dar, bis zu welcher die Hälfte des injizierten Kältebolus am Thermistor vorbeigelaufen ist. DSt beschreibt die Dauer des exponentiellen Abfalls der Thermodilutionskurve. Das HZV wird durch die Fläche unter der Kurve berechnet. Zusätzlich zur HZV-Messung erlaubt die TPTD eine Beurteilung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) und des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV). GEDV, ITBV, und EVLW können aus dem HZV, der MTt und der DSt errechnet werden. Da die Erstellung der Thermodilutionskurve durch das PiCCO®-Gerät auf das Einbringen des Kältebolus über einen jugulären zentralen Venenkatheter ausgelegt ist, jedoch der Weg von einem femoralen ZVK zum rechten Atrium deutlich weiter ist und damit auch die Mean transit time nach femoraler Injektion signifikant länger ist, kommt es zur Rechtsverschiebung der Thermodilutionskurve und damit zur Überschätzung des GEDVI (Schmidt et al., 2007).

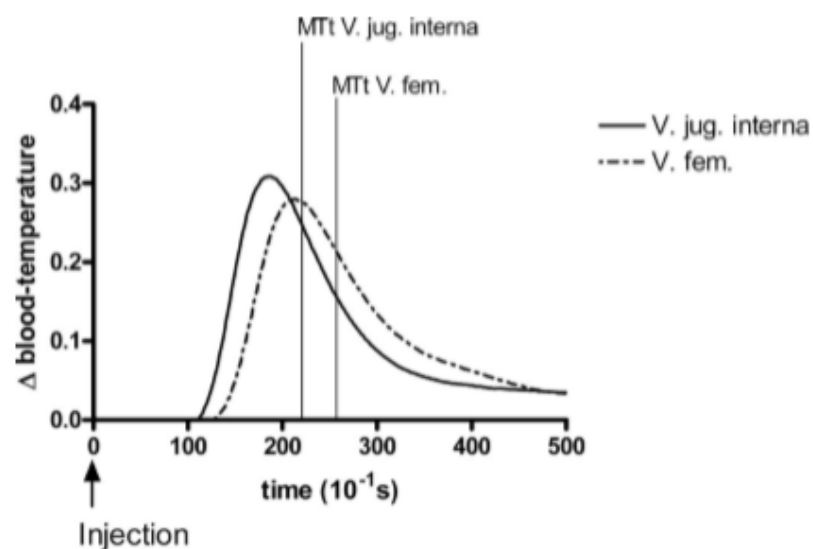


Figure 2. Exemplary thermodilution curve after jugular (solid line) and femoral (dashed line) injection, averaged from data of four consecutive measurements of one patient. *MTt V. jug. interna*, mean transit time after internal jugular vein injection; *MTt V. fem.*, mean transit time after femoral vein injection.

Abbildung 35: Rechtsverschiebung der TPTD-Kurve nach femoraler Injektion. Entnommen aus: (Schmidt et al., 2007).

Daher setzt der Einschluss von Patienten mit einem ZVK in der Vena femoralis die Anwendung einer Korrekturformel voraus.

2010 wurde in einer Studie von Saugel und Huber eine solche Korrekturformel für den femoral gemessenen GEDVI erarbeitet, welche hoch prädiktiv für den Wert des jugulären GEDVI ist (Saugel et al., 2010). Diese Formel lautet:

$$GEDVI_{jug} (ml/m^2) = 0,539 \times GEDVI_{fem} - 15,17 + 24,49 \times H_{fem} + 2,311 \times IBW \text{ (Saugel et al., 2010),}$$

wobei $GEDVI_{jug}$ den korrigierten und $GEDVI_{fem}$ den femoral gemessenen, also unkorrigierten GEDVI darstellt. CI_{fem} entspricht dem femoral erfassten Cardiac Index und IBW dem idealen Körpergewicht (in kg). Das ideale Körpergewicht ($IBW = \text{ideal bodyweight}$) errechnet sich je nach Geschlecht (Berbara et al., 2014):

Ideales Körpergewicht IBW (kg):

Mann: $(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,9$

Frau: $(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,85$

Ähnlich wie für das PiCCO®-Gerät (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany) konnte auch für den EV1000/VolumeView® (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) gezeigt werden, dass Indikatorinjektions-Messungen über einen femoral liegenden Zugang deutlich veränderte Messwerte ergeben, insbesondere für den GEDVI, PVPI und GEF (Huber et al., 2016). Auch wenn die Geräte ähnliche Methodologien und Algorithmen verwenden, besteht dennoch ein gewisser Unterschied, was die Errechnung des GEDVI und EVLWI betrifft. Die für den PiCCO® vorgeschlagene Korrekturformel reduzierte auch bei dem EV1000/VolumeView® den Bias bei den durch femorale transpulmonale Thermodilution gewonnenen Werten für den GEDVI und den Herzindex (Huber et al., 2016).

Nach Anwendung der Formel in der vorliegenden Studie zeigt sich, dass nur GEDVI nach Korrektur für eine femorale TPTD-Messung und der „Mini Volume Challenge“ (ΔCI_{td} nach 15 Min VC) vorhersagen, ob der Herzindex nach 30 Minuten Volume Challenge um 15% ansteigt, jedoch weder der unkorrigierte GEDVI, noch sämtliche Berechnungen für das Passive leg raising ein Ansprechen auf Volumengabe vorhersagen.

Die klinische Bedeutung des durch Thermodilution gewonnenen GEDV als Indikator der kardialen Vorlast bei Patienten im septischen Schock wurde bereits gezeigt (*Michard et al., 2003*). Zudem konnte beobachtet werden, dass der hämodynamische Effekt der Volumengabe umso deutlicher war, je niedriger der GEDV vor Flüssigkeitsgabe war (*Monnet et al., 2006b*).

Dennoch bezeichnet ihn Monnet weiterhin als schlechten Vorhersagewert für ein Ansprechen auf Volumengabe, alleine da es sich um einen statischen Vorlastparameter handle (*Monnet et al., 2017*). Zwar sei es hilfreich, das Vorlast-Niveau bei unklarer Ursache eines Schockgeschehens zu kennen. Ebenfalls sinnvoll sei es, den GEDV während Volumenexpansion zu messen, um sicherzustellen, dass die Vorlast dabei tatsächlich ansteigt und die Flüssigkeit sich nicht in das möglicherweise gefäßerweiterte venöse Reservoir verteilt (*Monnet et al., 2017*).

Hauptlimitation des GEDV bleibt, dass es die Vorlast des Herzens als Ganzes wiedergibt ohne zwischen rechts- und linksventrikulärer Vorlast zu unterscheiden. Im Falle einer rechtsventrikulären Dilatation kann GEDV also erhöht sein, obwohl die linksventrikuläre Vorlast und Kontraktilität normal ist (*Monnet et al., 2006b; Monnet et al., 2017*).

4.6 Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung als nützlicher Parameter

Der eigentliche Endpunkt einer verbesserten Herzleistung ist letztlich eine verbesserte Gewebedurchblutung und damit Sauerstoffversorgung des Endstromgebiets. Letztlich wird also von einer Volumenexpansion bei einem Patienten mit akutem Kreislaufversagen nicht nur ein Anstieg des Herzzeitvolumens erwartet, sondern auch eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Gewebes (*Monnet et al., 2013c*).

Das Verhältnis von Sauerstoffbereitstellung und -verbrauch wird durch die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) wiedergespiegelt (*Cecconi et al., 2011*).

Ein $ScvO_2$ -Zielwert von mindestens 70% gilt sowohl als Indikator als auch als Zielwert in der frühen zielgerichteten Therapie der schweren Sepsis sowie des Schocks (*Rivers et al., 2001*). Diesen Wert bestätigt Rivers auch eine Dekade später (*Rivers et al., 2012*). Das Erreichen einer $ScvO_2$ von über 70% erwies sich in einer Studie von *Castellanos-Ortega* als einzige Einzelintervention mit einem Effekt auf die Mortalität (*Castellanos-Ortega et al., 2010*). Eine Metaanalyse von *Chamberlain et al.* ergab, dass Patienten, die

diesen Endpunkt erreichten, eine zweifach höhere Überlebenschance hatten als die, die ihn nicht erreichten (Rivers et al., 2012).

Allerdings kritisieren verschiedene Studien die Verwendung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung als Indikator für ein Ansprechen auf Volumengabe. Diskutiert werden hierbei vornehmlich zwei Punkte: Zum einen, dass ein hoher Ausgangswert der ScvO₂ einen Bedarf an Flüssigkeitsgabe nicht ausschließt und zum anderen, dass ein Ansprechen auf Volumeninfusion nicht unbedingt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Gewebes führt.

Monnet schlägt die bevorzugte Verwendung von Markern des anaeroben Metabolismus vor, da ein durch Flüssigkeitsgabe erreichter Anstieg des ScvO₂ nicht automatisch auch zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs führen muss (Monnet et al., 2013b). Da der septische Schock oftmals zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffaufnahme aus dem Blut führt, kann auch bei hohen ScvO₂-Werten ein Ansprechen auf Volumengabe beobachtet werden (Teboul et al., 2011). So bestätigen auch Velissaris und Kollegen, dass das Vorhandensein eines hohen ScvO₂ einen weiteren Flüssigkeitsbedarf nicht unbedingt ausschließt, sondern das Ansprechen eines septischen Patienten auf einen Volume Challenge unabhängig vom Ausgangswert des ScvO₂ ist (Velissaris et al., 2011).

Da die Messung der ScvO₂ außerdem keine ausreichende Information über die Ursache des Missverhältnisses zwischen systemischer Sauerstoffversorgung und -bedarf geben kann, bleibt unklar, ob sich eine Flüssigkeitstherapie in septischen Patienten nach ihr richten kann (Velissaris et al., 2011). Unklar bleibt auch, ob Flüssigkeitsgabe bei Volume-Respondern und ob ein hohes ScvO₂ eine Reduktion der Sauerstoffunterversorgung des Gewebes bewirken (Teboul et al., 2011). Teboul argumentiert hier, dass ein Ansprechen auf Vorlasterhöhung ein von Natur aus anderes Konzept darstellt, als das der systemischen Balance des Sauerstoffhaushalts und damit des ScvO₂ (Teboul et al., 2011). Ein flüssigkeitsinduzierter Anstieg des Herzzeitvolumens führt nur dann auch zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Gewebes, wenn der Sauerstoffverbrauch von der Sauerstoffversorgung (DO₂) abhängt, was jedoch nicht immer der Fall ist (Monnet et al., 2013c). In ihrer Studie von 2013 konnten Monnet und Teboul beobachten, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Volumen-Responder von der Volumenexpansion auch hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs profitierten. Bei nur 56% der Volumen-Responder, definiert durch einen Anstieg des HZV um mindestens 15%, bei denen die DO₂ signifikant anstieg, kam es zu einem ebenfalls signifikanten Anstieg des Sauerstoffverbrauchs (Monnet et al., 2013c).

Wenn man jedoch lediglich den Nutzen des ScvO₂ als reinen Marker für das Ansprechen auf Volumengabe betrachtet, ungeachtet der Frage, ob dies zu einer erwünschten Verbesserung der Sauerstoffextraktion führt, dann könnte Delta ScvO₂ einen brauchbareren Vorhersage- und Zielwert darstellen. In einer Studie von Giraud et al. korrelierte ein Anstieg des ScvO₂ von 4% mit dem Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe (Giraud et al., 2011). Hierfür wird auch kein Absolutwert betrachtet, sondern die Änderung der ScvO₂ nach Volumengabe, die Messergebnisse sind also unabhängig vom Ausgangswert.

Auch die vorliegenden Berechnungen kommen zu dem Resultat, dass die Veränderung des ScvO₂ signifikant mit dem Anstieg des CI nach Flüssigkeitsgabe korreliert und somit ein Ansprechen auf Volumenexpansion vorhersagen kann. Girauds Studie zielte darauf ab, einen Marker zu finden, den man als Vorhersagewert für Volumenreagibilität anwenden kann, wenn invasive Messmethoden fehlen. Gemäß seinen als auch den vorliegenden Ergebnissen eignet sich Delta ScvO₂ als alternativer Indikator für das Ansprechen auf einen Volume Challenge bei fehlendem Herzindex.

4.7 Schlechtes Abschneiden des Passive leg raising

Das Passive leg raising schneidet in der vorliegenden Studie als Indikator für Volumenreagibilität im Gegensatz zu den Ergebnissen vieler bisheriger Studien schlecht ab. Eine der möglichen spezifischen Ursachen hierfür könnte das Setting darstellen, in dem die vorliegenden Messungen stattfanden. Zielsetzung war herauszufinden, ob sich das PLR am breitgefassten Patientengut einer Intensivstation als zuverlässiger Marker für Volumenreagibilität anwenden lässt. Dies bedeutet jedoch unter anderem auch, dass einige Patienten nicht sediert waren. Bei manchen Patienten kam es in der halbaufrechten Position zu einem Anstieg des PC-CI, was paradox anmutet, möglicherweise jedoch einer erhöhten Herzfrequenz geschuldet sein könnte, etwa durch Angst oder Aufregung. Schmerzen, Unbehagen, und Erwachen könnten eine adrenerge Stimulation bewirken wie etwa eine erhöhte Herzfrequenz (Monnet et al., 2015). Daher wurden die CI-Werte während des Beinehochlegens mit den Baseline-Werten verglichen, allerdings zeigte sich auch hier keine Verbesserung des Herzindex.

Insgesamt waren nur 2 Messungen an kontrolliert beatmeten Patienten, nur ein Patient war druckkontrolliert beatmet und gleichzeitig im Sinusrhythmus. Bei 5 Messungen lag Vorhofflimmern vor.

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien wurde hier der PC-CI als Messwert verwendet, was jedoch den Empfehlungen entspricht. Änderungen des Herzzeitvolumens und dessen direkte Derivate hatten eine höhere diagnostische Aussagekraft als etwa Änderungen der Pulsamplitude, was auch mit der Literatur übereinstimmt (Cherpanath et al., 2016).

Ein weiterer Unterschied zu dem Setting der französischen Studien besteht in der Tatsache, dass die Patienten in der vorliegenden Studie schon vorher ein PiCCO® hatten und zumeist bereits Volume Challenges und eine dementsprechende Volumentherapie im Vorfeld erhalten haben. Zu einem frühen Zeitpunkt ist ein positives Ansprechen auf Volumengabe wahrscheinlicher (Cecconi et al., 2015).

Hier stellt sich also die Frage der Vortestwahrscheinlichkeit. Der extreme Fall, dass jemand so volumendepletiert war, dass das PLR sofort deutlichen Effekt gezeigt hätte, war ebenso selten vorhanden wie der konträre Fall, dass jemand so volumenüberladen war, dass das PLR deutlich den Non-Responder identifizieren hätte können. So konnte bei den vorliegenden Messungen vom PLR-Manöver eine solch deutlich Trennschärfe nicht mehr erwartet werden. Im vorliegenden Kollektiv gab es mehr Grenzfälle, die das PLR hinsichtlich der Trennschärfe möglicherweise überforderten, den Mini Volume Challenge und den korrigierten GEDVI aber offensichtlich nicht.

Dennoch wiesen einige Patienten tatsächlich einen deutlich erniedrigten GEDVI auf. Hier stellt sich eher die Frage, ob ein ausgeprägter Volumenmangel dazu führen könnte, dass ein endogener Volume Challenge bei solchen Patienten zu wenig Volumen mobilisieren könnte und daher unwirksam bliebe. So sollte man zur Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit gegebenenfalls den GEDVI mit einbeziehen. Einige Patienten erhielten auch Vasopressoren. Studien konnten zeigen, dass sowohl der zentrale Volumenstatus als auch Norepinephrin (Monnet et al., 2011) und Propofol (Yu et al., 2013) den Grad der Antwort auf Vorlasterhöhung und somit auch des Effektes von PLR beeinflussen (Cherpanath et al., 2016).

Ein weiteres spezifisches Problem des Settings der vorliegenden Studie stellt möglicherweise das Patientengut der Intensivstation mit Schwerpunkt gastroenterologischer Krankheitsbilder wie Leberzirrhose dar. Fast 30% der Probanden (8/27) haben als Aufnahmediagnose eine Leberzirrhose bzw. Leberversagen. Diese Krankheitsbilder führen nicht selten zu einem erhöhten intraabdominellen Druck.

Bisherige Studienergebnisse zeigten bereits, dass sich PLR bei erhöhtem Bauchdruck als ungeeignet erweisen kann, um ein Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe adäquat vorherzusagen (Mahjoub et al., 2010). Dieselbe Beobachtung machten Saugel, Huber und Kollegen, die bei gleicher Patientenpopulation, d.h. mit einem hohen Anteil an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites, eine ebenso mangelhafte Vorhersagekraft des PLR für Volumenreagibilität feststellten (Saugel et al., 2012). Das könnte daran liegen, dass ein erhöhter Bauchdruck möglicherweise zu einem erhöhten Widerstand gegenüber venösem Rückfluss führt (Cherpanath et al., 2016). Insgesamt handelte es sich zudem um ein sehr heterogenes Patientengut mit vielen verschiedenen schweren internistischen Krankheitsbildern. Eine weitere auffallende Heterogenität liegt in der großen Spannbreite des beim Volume Challenge verabreichten Volumens (350-1050 ml) bei stark schwankendem Gewicht.

Leider weist die vorliegende Studie neben dem Mangel an Sedierung andere Defizite in der Durchführung des PLR auf. Ein Problem stellte die einwandfreie technische Durchführung des Manövers dar. Laut einer Empfehlung von Monnet und Kollegen sollte die Lageveränderung von halbaufrechter Position zu der Position mit hochliegenden Beinen mittels Kippen des gesamten Bettes um den Drehpunkt, sprich durch ein Kippen des gesamten Patienten und nicht durch manuelles Hochlegen der Beine, erfolgen (Monnet et al., 2015). Der 45°-Winkel selbst wird dabei also nicht mehr verändert. Dies ermöglicht eine schnelle Lageänderung ohne Hüftbeugung oder Bewegung des Femoraliskatheters, falls vorhanden. So wird einerseits Zeitverlust vermieden, was angesichts der Tatsache wichtig ist, dass der maximale Effekt des PLR innerhalb einer Minute beobachtet wurde (Monnet et al., 2006a) und nach Beendigung des Manövers ebenso schnell wieder verschwindet (Monnet et al., 2008). Andererseits vermeidet man dadurch eine potentiell schmerzhafteste Prozedur, die sich in einer Stimulation des Sympathikotonus auswirken könnte, die zu einer Fehlinterpretation des hämodynamischen Effekts des PLR führen könnte (Monnet et al., 2008). Für diese Art der Bettensteuerung, wie sie für einen solch raschen und übergangslosen Lagewechsel nötig wäre, waren die Betten der Intensivstation im vorliegenden Setting jedoch nicht ausgestattet, wie bereits im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben. Bei keinem der Betten war es möglich, den gesamten Patienten ohne Veränderung des Winkels zwischen Oberkörper und Oberschenkel zu kippen. Ebenso war es nicht möglich, das gesamte Beinteil elektronisch um 45° anzuwinkeln. Somit waren bei beiden Bettenmodellen zusätzliche Hilfsmittel in Form von Keilkissen nötig. Diese

Umlagerungsvorgänge führten zu unnötigen Verzögerungen und somit vermutlich sowohl zu Zeit- als auch zu Loading-Verlust, da das rekrutierte Blutvolumen möglicherweise bereits teilweise in den Thorax mobilisiert worden und ein möglicher Vorlast-Effekt bei Respondern verlustig gegangen sein könnte. Durch die zeitliche Verzögerung wurde zudem die korrekte Festlegung des genauen Startzeitpunktes erschwert, da die Messung erst gestartet werden konnte, sobald die richtige Position herbeigeführt worden war.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte auch die Heterogenität in der Wahl des Cutoff in bisherigen Studien sein (Cherpanath et al., 2014). Dies stellte auch die Limitation in der Metaanalyse von Cherpanath et al. dar (Cherpanath et al., 2016).

Auch das Vorhandensein eines Publikationsbias wurde bisher nicht ausreichend geprüft, da sich die nötigen Untersuchungen für die bisherigen Metaanalysen nicht eignen (Cherpanath et al., 2016).

Da das PLR als adäquater Indikator für ein Ansprechen auf Volumengabe im vorliegenden Setting versagt, glauben wir, dass sich PLR möglicherweise für selektives Patientengut eignen mag, jedoch nicht als Werkzeug für ein heterogenes Patientengut. Zu diesem Ergebnis kamen auch Saugel und Huber et al. bei dem Patientengut derselben Intensivstation (Saugel et al., 2012). PLR lässt sich nicht in jedem klinischen Setting durchführen. Der Anstieg des venösen Rückflusses durch das PLR hängt von dem Druckgradienten zwischen dem mittleren systemischen Füllungsdruck und dem rechtsatrialen Druck ab, begrenzt durch den venösen Widerstand. Diese Variablen unterscheiden sich möglicherweise in den unterschiedlichen klinischen Settings und können durch verschiedene Faktoren wie etwa dem Einsatz von Vasopressoren oder erhöhtem Bauchdruck beeinflusst werden, so dass die Aussagekraft des PLR kompromittiert sein könnte. Schon die Anwendung des PLR in gesunden Freiwilligen zeigte bei 45% einen Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10%. Auch zeigte sich eine hohe Schwankungsbreite sowohl des Ausgangsschlagvolumens als auch in der Änderung des Schlagvolumens durch PLR, so dass bereits in der normalen Population eine große Heterogenität vorzuliegen scheint (Godfrey et al., 2014).

Auch besteht Schwierigkeit in der Anwendung des PLR in Patienten nach Amputationen, Hüft- oder Beinoperationen, sowie bestimmter gynäkologischer und urologischer Operationen, da dies entweder schmerzhaft oder schlicht unmöglich wäre (Cherpanath et al., 2016).

5 Zusammenfassung

Die angemessene Zufuhr von Flüssigkeit bei kritisch Kranken ist von entscheidender Bedeutung. Auch nach jahrelanger Forschung bleibt die korrekte Einschätzung des Volumenbedarfs eine große Herausforderung.

Die moderne Technik für hämodynamisches Monitoring stellt eine Bandbreite an Parametern zur Verfügung, die zur besseren Bewertung von Volumenreagibilität eingesetzt werden können. Hier haben sich im Lauf der Zeit vor allem die volumenbasierten und dynamischen Parameter den druckbasierten Werten, wie etwa dem ZVD, als überlegen erwiesen. Dynamische Messwerte wie die SVV oder die PPV können allerdings nur unter der Voraussetzung eines Sinusrhythmus und einer kontrollierten Beatmung eingesetzt werden.

Als Goldstandard wird im Zweifelsfall ein Volume Challenge empfohlen, die Gabe einer definierten Menge von Flüssigkeit über einen gewissen Zeitraum. Da Flüssigkeitsgabe im Falle eines Non-Responders jedoch auch potentiell schädlich sein kann, da sie die Gefahr von Volumenüberladung birgt mit der Konsequenz, dass sich Flüssigkeit in den dritten Raum verschiebt. Wichtig wäre auch, einen Konsensus über die genaue Definition des Volume Challenge zu finden bezüglich des Ablaufs sowie des Cutoff.

Ein viel diskutierter Lösungsvorschlag zur Vermeidung von überflüssiger Volumengabe ist die Durchführung eines Passive-leg-raising-Manövers, welches seinen Effekt durch reversible Autotransfusion erreichen soll. Dies hat sich auch in vielen bisherigen Studien als geeignetes Tool erwiesen, um vorherzusagen, ob ein Patient auf Volumengabe mit einer Erhöhung seines Herzzeitvolumens (bzw. seiner direkten Derivate) anspricht (Cherpanath et al., 2016).

Mit dem Goldstandard als Schiedsrichterverfahren erweist sich das PLR in der vorliegenden Studie als ungeeignete Entscheidungshilfe im Volumenmanagement. Es konnte in keiner Weise vorhergesagt werden, ob der Herzindex nach 30 Minuten Volume Challenge um 15% ansteigt.

Überraschend ist, dass der GEDVI vor dem Volume Challenge der beste Prädiktor für einen Anstieg des Herzindex von 15% ist, wenn man ihn für die femoralen ZVK-Lagen korrigiert. Die hierfür gebrauchte Formel gibt es erst seit 2010 (Saugel et al., 2010). Ohne

diese Korrekturformel versagt auch der GEDVI in der Einschätzung von Volumenreagibilität.

Der ScvO₂ wird, wie kürzlich vorgeschlagen, als nützlicher Parameter bestätigt, den man zusätzlich in das Volumenmanagement miteinbeziehen sollte.

Als geeignete Alternative wird auch der Mini Volume Challenge bestätigt. Interessant ist die Beobachtung, dass sich der nach Ablauf der 15 Minuten durch eine erneute TPTD gewonnene Herzindex dem Pulskontur-Herzindex, der kurz vor dem Volume Challenge kalibriert wurde, überlegen zeigt.

6 Literaturverzeichnis

- Allen, D. G. und Kentish, J. C. "The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle." *J Mol Cell Cardiol* 17(9) (1985) 821-840.
- Benes, J., Zatloukal, J., Kletecka, J., Simanova, A., Haidingerova, L. und Pradl, R. "Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states." *J Clin Monit Comput* 28(3) (2014) 225-231.
- Berbara, H., Mair, S., Beitz, A., Henschel, B., Schmid, R. M. und Huber, W. "Pulmonary vascular permeability index and global end-diastolic volume: are the data consistent in patients with femoral venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study." *BMC Anesthesiol* 14 (2014) 81.
- Boulain, T., Achard, J. M., Teboul, J. L., Richard, C., Perrotin, D. und Ginies, G. "Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients." *Chest* 121(4) (2002) 1245-1252.
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R. und Russell, J. A. "Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality." *Crit Care Med* 39(2) (2011) 259-265.
- Cannesson, M., Le Manach, Y., Hofer, C. K., Goarin, J. P., Lehot, J. J., Vallet, B. und Tavernier, B. "Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach." *Anesthesiology* 115(2) (2011) 231-241.
- Castellanos-Ortega, A., Suberviola, B., Garcia-Astudillo, L. A., Holanda, M. S., Ortiz, F., Llorca, J. und Delgado-Rodriguez, M. "Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study." *Crit Care Med* 38(4) (2010) 1036-1043.
- Cavallaro, F., Sandroni, C., Marano, C., La Torre, G., Mannocci, A., De Waure, C., Bello, G., Maviglia, R. und Antonelli, M. "Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies." *Intensive Care Med* 36(9) (2010) 1475-1483.
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L. und Rhodes, A. "Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine." *Intensive Care Med* 40(12) (2014) 1795-1815.
- Cecconi, M., Hofer, C., Teboul, J. L., Pettita, V., Wilkman, E., Molnar, Z., Della Rocca, G., Aldecoa, C., Artigas, A., Jog, S., Sander, M., Spies, C., Lefrant, J. Y. und De Backer, D. "Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study." *Intensive Care Med* 41(9) (2015) 1529-1537.
- Cecconi, M., Parsons, A. K. und Rhodes, A. "What is a fluid challenge?" *Curr Opin Crit Care* 17(3) (2011) 290-295.
- Chacko, C. J., Wise, M. P. und Frost, P. J. "Passive leg raising and compression stockings: a note of caution." *Crit Care* 19 (2015) 237.
- Cherpanath, T. G., Aarts, L. P., Groeneveld, J. A. und Geerts, B. F. "Defining fluid responsiveness: a guide to patient-tailored volume titration." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28(3) (2014) 745-754.
- Cherpanath, T. G., Hirsch, A., Geerts, B. F., Lagrand, W. K., Leeftang, M. M., Schultz, M. J. und Groeneveld, A. B. "Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials." *Crit Care Med* 44(5) (2016) 981-991.
- Cherpanath, T. G. V., Geerts, B. F., Lagrand, W. K., Schultz, M. J. und Groeneveld, A. B. J. "Basic concepts of fluid responsiveness." *Netherlands Heart Journal* 21(12) (2013) 530-536.
- Critchley, L. A. und Critchley, J. A. "A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques." *J Clin Monit Comput* 15(2) (1999) 85-91.
- De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M. und Vincent, J. L. "Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume." *Intensive Care Med* 31(4) (2005) 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., Rubenfeld, G. D., Webb, S., Beale, R. J., Vincent, J. L. und Moreno, R. "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012." *Intensive Care Med* 39(2) (2013) 165-228.

- Feissel, M., Michard, F., Mangin, I., Ruyer, O., Faller, J. P. und Teboul, J. L. "Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock." *Chest* 119(3) (2001) 867-873.
- Gardner, T. B., Vege, S. S., Chari, S. T., Petersen, B. T., Topazian, M. D., Clain, J. E., Pearson, R. K., Levy, M. J. und Sarr, M. G. "Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality." *Pancreatology* 9(6) (2009) 770-776.
- Giraud, R., Siegenthaler, N., Gayet-Ageron, A., Combescure, C., Romand, J. A. und Bendjelid, K. "ScvO₂ as a marker to define fluid responsiveness." *J Trauma* 70(4) (2011) 802-807.
- Godfrey, G. E., Dubrey, S. W. und Handy, J. M. "A prospective observational study of stroke volume responsiveness to a passive leg raise manoeuvre in healthy non-starved volunteers as assessed by transthoracic echocardiography." *Anaesthesia* 69(4) (2014) 306-313.
- Godje, O., Hoke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A. und Pfeiffer, U. J. "Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability." *Crit Care Med* 30(1) (2002) 52-58.
- Guinot, P. G., Bernard, E., Defrancq, F., Petiot, S., Majoub, Y., Dupont, H. und Lorne, E. "Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia: An observational study." *Eur J Anaesthesiol* 32(9) (2015) 645-649.
- Huber, W., Mayr, U., Umgelter, A., Franzen, M., Reindl, W., Schmid, R. M. und Eckel, F. "Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of fluid responsiveness: a prospective study in different groups of ICU patients." *J Zhejiang Univ Sci B* 19(7) (2018) 515-524.
- Huber, W., Phillip, V., Hollthaler, J., Schultheiss, C., Saugel, B. und Schmid, R. M. "Femoral indicator injection for transpulmonary thermodilution using the EV1000/VolumeView((R)): do the same criteria apply as for the PiCCO((R))?" *J Zhejiang Univ Sci B* 17(7) (2016) 561-567.
- Huber, W. und Rockmann, F. "Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings." *Intensivmedizin* 45 (2008a) 337-359.
- Huber, W. und Schmid, R. M. "[Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]." *Internist (Berl)* 52(7) (2011) 823-830, 832.
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B. und Schmid, R. M. "Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index." *Crit Care Med* 36(8) (2008b) 2348-2354.
- Ishida, T., Lee, T., Shimabukuro, T. und Niinami, H. "Right ventricular end-diastolic volume monitoring after cardiac surgery." *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 10(3) (2004) 167-170.
- Iwakiri, Y. und Groszmann, R. J. "The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule." *Hepatology* 43(2 Suppl 1) (2006) S121-131.
- Jabot, J., Teboul, J. L., Richard, C. und Monnet, X. "Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change." *Intensive Care Med* 35(1) (2009) 85-90.
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C. und Parrillo, J. E. "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) (2004) 691-699.
- Kuschner, W. G. "Passive leg raising for monitoring volume status and predicting fluid responsiveness." *Crit Care Med* 39(2) (2011) 420; author reply 420.
- Lafanechere, A., Pene, F., Goulenok, C., Delahaye, A., Mallet, V., Choukroun, G., Chiche, J. D., Mira, J. P. und Cariou, A. "Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients." *Crit Care* 10(5) (2006) R132.
- Lamia, B., Ochagavia, A., Monnet, X., Chemla, D., Richard, C. und Teboul, J. L. "Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity." *Intensive Care Med* 33(7) (2007) 1125-1132.
- Maguire, S., Rinehart, J., Vakharia, S. und Cannesson, M. "Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center." *Anesth Analg* 112(1) (2011) 94-96.
- Mahjoub, Y., Lejeune, V., Muller, L., Perbet, S., Zieskiewicz, L., Bart, F., Veber, B., Paugam-Burtz, C., Jaber, S., Ayham, A., Zogheib, E., Lasocki, S., Vieillard-Baron, A., Quintard, H., Joannes-Boyau, O., Plantefeve, G., Montravers, P., Duperré, S., Lakhdari, M., Ammenouche, N., Lorne, E., Slama, M. und Dupont, H. "Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study." *Br J Anaesth* 112(4) (2014) 681-685.
- Mahjoub, Y., Touzeau, J., Airapetian, N., Lorne, E., Hijazi, M., Zogheib, E., Tinturier, F., Slama, M. und Dupont, H. "The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension." *Crit Care Med* 38(9) (2010) 1824-1829.

- Mair, S., Tschirdewahn, J., Gotz, S., Frank, J., Phillip, V., Henschel, B., Schultheiss, C., Mayr, U., Noe, S., Treiber, M., Schmid, R. M., Saugel, B. und Huber, W. "Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study." *J Clin Monit Comput* 31(6) (2017) 1177-1187.
- Maizel, J., Airapetian, N., Lorne, E., Tribouilloy, C., Massy, Z. und Slama, M. "Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising." *Intensive Care Med* 33(7) (2007) 1133-1138.
- Mallat, J. "A comment on "Changes in end-tidal CO could predict fluid responsiveness in the passive leg raising test but not in the mini-fluid challenge test: A prospective and observational study"." *J Crit Care* (2015).
- Marik, P. E., Baram, M. und Vahid, B. "Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares." *Chest* 134(1) (2008) 172-178.
- Marik, P. E. und Cavallazzi, R. "Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense." *Crit Care Med* 41(7) (2013) 1774-1781.
- Marik, P. E., Monnet, X. und Teboul, J. L. "Hemodynamic parameters to guide fluid therapy." *Ann Intensive Care* 1(1) (2011) 1.
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C. und Teboul, J. L. "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock." *Chest* 124(5) (2003) 1900-1908.
- Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., Richard, C., Pinsky, M. R. und Teboul, J. L. "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) (2000) 134-138.
- Michard, F. und Teboul, J. L. "Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence." *Chest* 121(6) (2002) 2000-2008.
- Monge Garcia, M. I., Gil Cano, A., Gracia Romero, M., Monterroso Pintado, R., Perez Madueno, V. und Diaz Monrove, J. C. "Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver." *Ann Intensive Care* 2 (2012) 9.
- Monnet, X., Bataille, A., Magalhaes, E., Barrois, J., Le Corre, M., Gosset, C., Guerin, L., Richard, C. und Teboul, J. L. "End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test." *Intensive Care Med* 39(1) (2013a) 93-100.
- Monnet, X., Bleibtreu, A., Ferre, A., Dres, M., Gharbi, R., Richard, C. und Teboul, J. L. "Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance." *Crit Care Med* 40(1) (2012) 152-157.
- Monnet, X., Jabot, J., Maizel, J., Richard, C. und Teboul, J. L. "Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients." *Crit Care Med* 39(4) (2011) 689-694.
- Monnet, X., Julien, F., Ait-Hamou, N., Lequoy, M., Gosset, C., Jozwiak, M., Persichini, R., Anguel, N., Richard, C. und Teboul, J. L. "Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders." *Crit Care Med* 41(6) (2013b) 1412-1420.
- Monnet, X., Osman, D., Ridel, C., Lamia, B., Richard, C. und Teboul, J. L. "Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients." *Crit Care Med* 37(3) (2009) 951-956.
- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R. und Teboul, J. L. "Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill." *Crit Care Med* 34(5) (2006a) 1402-1407.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Invasive measures of left ventricular preload." *Curr Opin Crit Care* 12(3) (2006b) 235-240.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Passive leg raising." *Intensive Care Med* 34(4) (2008) 659-663.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Passive leg raising: keep it easy!" *Intensive Care Med* 36(8) (2010) 1445; author reply 1446.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances." *Crit Care* 17(2) (2013c) 217.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!" *Crit Care* 19 (2015) 18.
- Monnet, X. und Teboul, J. L. "Transpulmonary thermodilution: advantages and limits." *Crit Care* 21(1) (2017) 147.
- Muller, L., Candela, D., Nyonzima, L., Mattatia, L., Suehs, C., Fabbro-Peray, P., Louart, G., de La Coussaye, J. E., Jaber, S., Leone, M. und Lefrant, J. Y. "Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure." *Eur J Anaesthesiol* 28(9) (2011a) 664-669.

- Muller, L., Toumi, M., Bousquet, P. J., Riu-Poulenc, B., Louart, G., Candela, D., Zoric, L., Suehs, C., de La Coussaye, J. E., Molinari, N. und Lefrant, J. Y. "An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study." *Anesthesiology* 115(3) (2011b) 541-547.
- Myatra, S. N., Monnet, X. und Teboul, J. L. "Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation." *Crit Care* 21(1) (2017a) 60.
- Myatra, S. N., Prabu, N. R., Divatia, J. V., Monnet, X., Kulkarni, A. P. und Teboul, J. L. "The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation." *Crit Care Med* 45(3) (2017b) 415-421.
- Norton, J. M. "Toward consistent definitions for preload and afterload." *Adv Physiol Educ* 25(1-4) (2001) 53-61.
- Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C. und Teboul, J. L. "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge." *Crit Care Med* 35(1) (2007) 64-68.
- Pozzoli, M., Traversi, E., Cioffi, G., Stenner, R., Sanarico, M. und Tavazzi, L. "Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure." *Circulation* 95(5) (1997) 1222-1230.
- Preau, S., Saulnier, F., Dewavrin, F., Durocher, A. und Chagnon, J. L. "Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis." *Crit Care Med* 38(3) (2010) 819-825.
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H. und Perel, A. "Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators." *Br J Anaesth* 95(6) (2005) 746-755.
- Reuter, D. A., Bayerlein, J., Goepfert, M. S., Weis, F. C., Kilger, E., Lamm, P. und Goetz, A. E. "Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients." *Intensive Care Med* 29(3) (2003) 476-480.
- Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P. und Goetz, A. E. "Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery." *Intensive Care Med* 28(4) (2002) 392-398.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E. und Tomlanovich, M. "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." *N Engl J Med* 345(19) (2001) 1368-1377.
- Rivers, E. P., Katranji, M., Jaehne, K. A., Brown, S., Abou Dagher, G., Cannon, C. und Coba, V. "Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later." *Minerva Anestesiol* 78(6) (2012) 712-724.
- Rutlen, D. L., Wackers, F. J. und Zaret, B. L. "Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity: a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man." *Circulation* 64(1) (1981) 146-152.
- Sarnoff, S. J. und Berglund, E. "Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog." *Circulation* 9(5) (1954) 706-718.
- Saugel, B., Kirsche, S. V., Hapfelmeier, A., Phillip, V., Schultheiss, C., Schmid, R. M. und Huber, W. "Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit." *J Crit Care* (2012).
- Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M. und Huber, W. "Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter." *Crit Care* 14(3) (2010) R95.
- Schmidt, S., Westhoff, T. H., Hofmann, C., Schaefer, J. H., Zidek, W., Compton, F. und van der Giet, M. "Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables." *Crit Care Med* 35(3) (2007) 783-786.
- Schwinger, R. H., Bohm, M., Koch, A., Schmidt, U., Morano, I., Eissner, H. J., Uberfuhr, P., Reichart, B. und Erdmann, E. "The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism." *Circ Res* 74(5) (1994) 959-969.
- Silva, S., Jozwiak, M., Teboul, J. L., Persichini, R., Richard, C. und Monnet, X. "End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome." *Crit Care Med* 41(7) (2013) 1692-1701.
- Solaro, R. J. "Mechanisms of the Frank-Starling law of the heart: the beat goes on." *Biophys J* 93(12) (2007) 4095-4096.
- Stetz, C. W., Miller, R. G., Kelly, G. E. und Raffin, T. A. "Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice." *Am Rev Respir Dis* 126(6) (1982) 1001-1004.

- Teboul, J. L., Hamzaoui, O. und Monnet, X. "SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology." *Crit Care* 15(6) (2011) 1005.
- Teboul, J. L. und Monnet, X. "Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity." *Curr Opin Crit Care* 14(3) (2008) 334-339.
- Velissaris, D., Pierrakos, C., Scolletta, S., De Backer, D. und Vincent, J. L. "High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients." *Crit Care* 15(4) (2011) R177.
- Vincent, J. L. "'Let's give some fluid and see what happens' versus the 'mini-fluid challenge'." *Anesthesiology* 115(3) (2011) 455-456.
- Weil, J., Eschenhagen, T., Hirt, S., Magnussen, O., Mittmann, C., Remmers, U. und Scholz, H. "Preserved Frank-Starling mechanism in human end stage heart failure." *Cardiovasc Res* 37(2) (1998) 541-548.
- Weyland, A. und Grune, F. "[Cardiac preload and central venous pressure]." *Anaesthesist* 58(5) (2009) 506-512.
- Yu, T., Huang, Y., Guo, F., Yang, Y., Teboul, J. L. und Qiu, H. "The effects of propofol and dexmedetomidine infusion on fluid responsiveness in critically ill patients." *J Surg Res* 185(2) (2013) 763-773.

7 Danksagung

Mein Dank gilt zuvorderst Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Huber für die gute Betreuung während der Arbeit, seine vielen bereichernden und immer wieder neuen Ideen, sein positives Wesen, seine Menschlichkeit und immer gleichbleibende Freundlichkeit. Leider kann er diesen Dank nur posthum empfangen und ich hoffe, dieser erreicht ihn auf anderen Wegen.

Besonderen Dank möchte ich PD Dr. med. Tobias Lahmer aussprechen, der sich so spontan dazu bereit erklärt hat, die weitere Betreuung nach Wolfgangs Tod zu übernehmen.

Des Weiteren danke ich dem Pflorgeteam der gastroenterologischen Intensivstation 2/11, das mir immer hilfsbereit zur Seite stand, insbesondere Andrea Herrmann, die stets gute Ideen für die praktischen Umsetzung hatte.

Danke, Gerrit, dass Du mich immer und immer wieder ermuntert, aufgebaut und ermutigt hast, weiterzumachen. Danke für die Einführung in die höheren Künste bzw. tieferen Geheimnisse von Excel, SPSS sowie EndNote.

Danke, Christian, für Deine unbedingte Unterstützung und Opferbereitschaft. Und natürlich danke für das Korrekturlesen.

Schließlich danke ich meinen lieben Eltern, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und immer an mich glauben.