



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik für Anaesthesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

Die Untersuchung der Altersabhängigkeit  
des globalen enddiastolischen Volumenindex  
bei abdominalchirurgischen Patienten

*Karin Patricia Schemel*

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. P. Friederich  
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 03.05.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016 angenommen.



## Danksagung

Herzlichen Dank an alle, die mich während der sich über fünf Jahre andauernden Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt und immer wieder aufs Neue motiviert haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Patrick Friederich, für die Betreuung meiner Arbeit, seinen Rat und die stetige Motivation.

Für die Unterstützung und Geduld bei der Datenerhebung danke ich dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der Klinik für Anaesthesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Städtischen Klinikums München Bogenhausen. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Rieß bedanken, der mich in die Thematik eingeführt hat und mir stets unterstützend zur Seite stand.

Meiner Familie und meinen Freunden schulde ich besonderen Dank. Thomas Winkelmann danke ich für unzählige aufbauende Worte und das sorgfältige Korrekturlesen. Bei Christoph Simon bedanke ich mich ebenfalls für das Korrekturlesen sowie für das geduldige Beantworten vieler computertechnischer Fragen.

München, im April 2016

*Karin Patricia Schemel*



---

# Inhaltsverzeichnis

|  |      |
|--|------|
| Abbildungsverzeichnis.....   | III  |
| Tabellenverzeichnis.....   | VI   |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | VIII |
| 1. Einleitung.....   | 1    |
| 1.1 Einführung.....  | 1    |
| 1.2 Sauerstoffangebot und -verbrauch.....  | 2    |
| 1.3 Sauerstoffextraktionsrate .....  | 3    |
| 1.4 Frank-Starling-Mechanismus .....   | 4    |
| 1.5 Kardiale Vorlastparameter .....  | 5    |
| 1.5.1 Kardiale Füllungsdrucke .....  | 5    |
| 1.5.2 Statische volumetrische Vorlastparameter.....                                | 7    |
| 1.5.3 Dynamische Vorlastparameter.....   | 8    |
| 1.6 Extravaskuläres Lungenwasser .....   | 9    |
| 1.7 Fragestellung.....   | 11   |
| 2. Material und Methoden .....   | 12   |
| 2.1 Studienart und Ethikkommission.....  | 12   |
| 2.1.1 Einschlusskriterien.....   | 12   |
| 2.1.2 Ausschlusskriterien.....   | 12   |
| 2.2 Versuchsaufbau.....  | 13   |
| 2.3 Patientenvorbereitung.....   | 14   |
| 2.4 Messablauf .....   | 14   |
| 2.5 Messung des Herzzeitvolumens durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse ..... | 17   |
| 2.6 Messung des Herzzeitvolumens durch die Thermodilution .....                    | 18   |
| 2.6.1 Fick'sches Prinzip zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.....                  | 18   |
| 2.6.2 Stewart-Hamilton-Verfahren .....   | 18   |
| 2.6.3 Transpulmonale Thermodilution .....  | 18   |
| 2.6.4 Messung und Berechnung der zentralen Blutvolumina .....                      | 19   |
| 2.1 Berechnung des Herzindex.....  | 22   |
| 2.2 Berechnung des systemvaskulären Widerstandsindex .....                         | 22   |
| 2.3 Der Behandlungsalgorithmus.....  | 22   |
| 2.4 Statistik.....   | 25   |
| 2.4.1 Fallzahlschätzung, Power, $\alpha$ -Fehler, $\beta$ -Fehler.....             | 25   |
| 2.4.2 Eingesetzte Testverfahren .....  | 26   |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 3.     | Ergebnisse.....  | 27 |
| 3.1    | Patientenrekrutierung .....  | 27 |
| 3.2    | Definition der analysierten Altersgruppen.....   | 27 |
| 3.3    | Ergebnispräsentation .....   | 28 |
| 3.3.1  | Demographische Daten .....   | 28 |
| 3.3.2  | Art des operativen Eingriffs .....   | 29 |
| 3.3.3  | Vorerkrankungen .....  | 30 |
| 3.3.4  | Präoperative Medikation .....  | 31 |
| 3.3.5  | Hämodynamische Daten vor der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate<br>≤ 27 % .....                                   | 32 |
| 3.3.6  | Hämodynamische Daten nach der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate<br>≤ 27 % .....                                  | 34 |
| 3.3.7  | Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer<br>Sauerstoffextraktionsrate ≤ 27 % – alle Patienten.....          | 37 |
| 3.3.8  | Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer<br>Sauerstoffextraktionsrate ≤ 27 % – jüngere Patienten.....       | 42 |
| 3.3.9  | Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer<br>Sauerstoffextraktionsrate ≤ 27 % - ältere Patienten .....       | 46 |
| 3.3.10 | Einfluss von Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter .....  | 49 |
| 3.3.11 | Einfluss der arteriellen Hypertonie und des Alters auf den globalen enddiastolischen<br>Volumenindex und den Herzindex ..... | 51 |
| 4.     | Diskussion .....   | 53 |
| 4.1    | Patientenauswahl .....   | 53 |
| 4.2    | Gruppenvergleich der Altersabhängigkeit hämodynamischer Parameter .....  | 54 |
| 4.2.1  | Die Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex .....  | 55 |
| 4.2.2  | Altersabhängige Veränderungen an der Aorta .....   | 58 |
| 4.2.3  | Die Altersabhängigkeit des Herzindex .....   | 59 |
| 4.3    | Veränderung der Parameter im Laufe der Operation .....   | 61 |
| 4.3.1  | Veränderung des Herzindex, des Schlagvolumenindex und der Herzfrequenz .....   | 61 |
| 4.3.2  | Veränderung des zentralen Venendruckes .....   | 62 |
| 4.3.3  | Veränderung der Transitzeiten.....   | 62 |
| 4.3.4  | Veränderung des systemvaskulären Widerstandsindex .....  | 62 |
| 4.4    | Einfluss von Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter .....  | 63 |
| 4.5    | Einfluss der arteriellen Hypertonie und des Alters auf den globalen enddiastolischen<br>Volumenindex und den Herzindex ..... | 64 |
| 4.6    | Limitationen .....   | 66 |
| 4.7    | Zusammenfassung .....  | 67 |
|        | Literaturverzeichnis .....   | 68 |

## Abbildungsverzeichnis

|                       |  |           |
|-----------------------|--|-----------|
| <b>Abbildung 1.1:</b> | Verhältnis zwischen enddiastolischem Volumen und systolischem Spitzendruck während der Kontraktion des Herzens sowie Darstellung der Abhängigkeit der Muskelkraft von der Länge der Herzmuskelfasern (modifiziert nach (Kobirumaki-Shimozawa 2014)).....   | <b>5</b>  |
| <b>Abbildung 2.1:</b> | Messaufbau des PiCCO <sub>2</sub> -Thermodilutionsmonitors (modifiziert nach (Huber, W, Rockmann, F. 2008)).....   | <b>13</b> |
| <b>Abbildung 2.2:</b> | Zentrale Blutvolumina; RA: rechtes Atrium; RV: rechter Ventrikel; PBV: pulmonales Blutvolumen; EVLW: extravaskuläres Lungenwasser; LA: linkes Atrium; LV: linker Ventrikel (modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE; Feldkirchen).....   | <b>21</b> |
| <b>Abbildung 2.3:</b> | Behandlungsalgorithmus; O <sub>2</sub> -ER: Sauerstoffextraktionsrate; PAP: Pulmonalarteriendruck; RV-Funktion: rechtsventrikuläre Funktion; Vt: Tidalvolumen; PPV: Pulsdruckvariation; EVLWI: extravaskulärer Lungenwasserindex; modifiziert nach Donati et al. (Donati 2007) und Göpfert et al. (Goepfert 2007)..... | <b>24</b> |
| <b>Abbildung 2.4:</b> | Weiterführender Algorithmus; CI: Herzindex; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; O <sub>2</sub> -ER: Sauerstoffextraktionsrate; GEDVI: globaler enddiastolischer Volumenindex; EVLWI: extravaskulärer Lungenwasserindex.....  | <b>25</b> |
| <b>Abbildung 3.1:</b> | Darstellung der Patientenrekrutierung mit einem Flussdiagramm. ....  | <b>27</b> |
| <b>Abbildung 3.2:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs des globalen enddiastolischen Volumenindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 1. Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m <sup>2</sup> . Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). t-Test.....  | <b>33</b> |
| <b>Abbildung 3.3:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs des globalen enddiastolischen Volumenindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m <sup>2</sup> . Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). t-Test. ....   | <b>35</b> |
| <b>Abbildung 3.4:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Herzindex (HI) in l/min/m <sup>2</sup> . Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). Mann-Whitney-U-Test.....   | <b>35</b> |
| <b>Abbildung 3.5:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Mean transit time in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). Mann-Whitney-U-Test. ....   | <b>36</b> |
| <b>Abbildung 3.6:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs der Sauerstoffextraktionsrate der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Sauerstoffextraktionsrate (O <sub>2</sub> -ER) in %. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). Mann-Whitney-U-Test.....   | <b>36</b> |
| <b>Abbildung 3.7:</b> | Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Herzindex (HI) in l/min/m <sup>2</sup> . Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR <sub>25-75</sub> ). Wilcoxon-Test. ....  | <b>38</b> |

- Abbildung 3.8:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. .... **38**
- Abbildung 3.9:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. .... **39**
- Abbildung 3.10:** Graphische Darstellung des Vergleichs des zentralen Venendruckes zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>).t-Test. . **39**
- Abbildung 3.11:** Graphische Darstellung des Vergleichs des systemvaskulären Widerstandsindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test..... **40**
- Abbildung 3.12:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Schlagvolumenindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Schlagvolumenindex (SVI) in ml/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test..... **40**
- Abbildung 3.13:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Herzfrequenz zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Herzfrequenz (HF) in Schläge/min. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test. .... **41**
- Abbildung 3.14:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. .... **41**
- Abbildung 3.15:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. .... **43**
- Abbildung 3.16:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test..... **43**
- Abbildung 3.17:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test..... **44**
- Abbildung 3.18:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Schlagvolumenindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Schlagvolumenindex (SVI) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test..... **44**
- Abbildung 3.19:** Graphische Darstellung des Vergleichs des systemvaskulären Widerstandsindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test..... **45**
- Abbildung 3.20:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test..... **45**
- Abbildung 3.21:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test..... **47**



- Abbildung 3.22:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. ....**47**
- Abbildung 3.23:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. ....**48**
- Abbildung 3.24:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test. ....**48**

## Tabellenverzeichnis

|                      |  |           |
|----------------------|--|-----------|
| <b>Tabelle 3.1:</b>  | Demographische Daten der Patienten. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test.....                  | <b>28</b> |
| <b>Tabelle 3.2:</b>  | Art des operativen Eingriffs. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests.....  | <b>29</b> |
| <b>Tabelle 3.3:</b>  | Vorerkrankungen der Patienten. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests.....   | <b>30</b> |
| <b>Tabelle 3.4:</b>  | Regelmäßige Medikation der Patienten vor dem Eingriff. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests .....  | <b>31</b> |
| <b>Tabelle 3.5:</b>  | Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Altersgruppen zu Messzeitpunkt 1. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test ..... | <b>32</b> |
| <b>Tabelle 3.6:</b>  | Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test ..... | <b>34</b> |
| <b>Tabelle 3.7:</b>  | Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test.....        | <b>37</b> |
| <b>Tabelle 3.8:</b>  | Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test.....     | <b>42</b> |
| <b>Tabelle 3.9:</b>  | Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test.....      | <b>46</b> |
| <b>Tabelle 3.10:</b> | Hämodynamische Parameter mit und ohne Noradrenalin zu Messzeitpunkt 1. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test.....            | <b>49</b> |
| <b>Tabelle 3.11:</b> | Hämodynamische Parameter mit und ohne Noradrenalin zu Messzeitpunkt 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test.....            | <b>50</b> |
| <b>Tabelle 3.12:</b> | Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den GEDVI zu Messzeitpunkt 1. Zweifache Varianzanalyse .....   | <b>51</b> |
| <b>Tabelle 3.13:</b> | Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den GEDVI zu Messzeitpunkt 4. Zweifache Varianzanalyse .....   | <b>52</b> |
| <b>Tabelle 3.14:</b> | Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den Herzindex zu Messzeitpunkt 1. Zweifache Varianzanalyse .....   | <b>52</b> |
| <b>Tabelle 3.15:</b> | Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den Herzindex zu Messzeitpunkt 4. Zweifache Varianzanalyse .....   | <b>52</b> |
| <b>Tabelle 4.1:</b>  | Veränderung physiologischer Parameter mit dem Alter: – = Ausgangswert; ↑ = Erhöhung des Ausgangswertes; ↓ = Verringerung des Ausgangswertes  | <b>58</b> |

**Tabelle 4.2:** Vergleich der Noradrenalinraten zu Messzeitpunkt 1 und 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests .....**63**

## Abkürzungsverzeichnis

---

| <b>Abkürzung</b>   | <b>Bedeutung</b>                             |
|--------------------|--|
| BSA                | Body Surface Area                            |
| CaO <sub>2</sub>   | Arterieller Sauerstoffgehalt                 |
| CvO <sub>2</sub>   | Venöser Sauerstoffgehalt                     |
| DO <sub>2</sub>    | Sauerstoffangebot                            |
| DSt                | Downslope time                               |
| ELWI               | Extravaskulärer Lungenwasserindex            |
| EVLW               | Extravaskuläres Lungenwasser                 |
| GEDV               | Globales enddiastolisches Volumen            |
| GEDVI              | Globaler enddiastolischer Volumenindex       |
| Hb                 | Hämoglobin                                   |
| HF (=HR)           | Herzfrequenz                                 |
| HI (=CI)           | Herzindex                                    |
| HZV                | Herzzeitvolumen                              |
| ITBV               | Intrathorakales Blutvolumen                  |
| ITBVI              | Intrathorakaler Blutvolumenindex             |
| ITTV               | Intrathorakales Thermovolumen                |
| KG                 | Körpergewicht                                |
| LAEV               | Linksatriales enddiastolisches Volumen       |
| LVEV               | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen  |
| MAD (=MAP)         | Mittlerer arterieller Druck                  |
| MTt                | Mean transit time                            |
| NaCl               | Natriumchlorid                               |
| O <sub>2</sub> -ER | Sauerstoffextraktionsrate                    |
| PaO <sub>2</sub>   | Arterieller Sauerstoffpartialdruck           |
| PBSA               | Predicted body surface area                  |
| PBV                | Pulmonales Blutvolumen                       |
| PBW                | Predicted body weight                        |
| PCWP               | Pulmonalkapillärer Wedge-Druck               |
| PDK                | Periduralkatheter                            |
| PiCCO <sub>2</sub> | Pulse contour cardiac output                 |
| PPV                | Pulsdruckvariation                           |
| RAEV               | Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| RVEV               | Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| SaO <sub>2</sub>   | Arterielle Sauerstoffsättigung               |
| ScvO <sub>2</sub>  | Zentralvenöse Sauerstoffsättigung            |
| SV(I)              | Schlagvolumen(index)                         |
| SVR(I)             | Systemvaskulärer Widerstand(sindex)          |
| SVV                | Schlagvolumenvariation                       |
| VO <sub>2</sub>    | Sauerstoffverbrauch                          |
| ZVD                | Zentralvenöser Druck                         |
| ZVK                | Zentraler Venenkatheter                      |

---

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Hämodynamisches Monitoring bezeichnet die Überwachung der Herz-Kreislauffunktion von Patienten während Operationen und auf Intensivstationen. Es dient vor allem dazu, frühzeitig eine hämodynamische Instabilität zu erkennen. Zudem kann es behilflich sein, differentialdiagnostisch den Weg zu Ursachen von Kreislaufdysfunktionen zu weisen. Darüber hinaus wird es als Mittel zur Steuerung und Überwachung von peri- und postoperativen Volumentherapien genutzt.

Das hämodynamische Monitoring hat in den vergangenen Jahren an Relevanz gewonnen, da über die Bedeutung der frühen zielgerichteten Therapie (Early goal-directed therapy, EGDT) in der Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks diskutiert wurde. Der Begriff der Goal-directed therapy wurde von *Shoemaker* etabliert, der 1973 in einer Studie an chirurgischen Patienten erste Vergleiche kardiorespiratorischer Parameter anstellte, um herauszufinden, welche Veränderungen dieser Parameter auf einen baldigen Tod hinweisen. (Shoemaker 1973) *Shoemaker* setzte sich hohe Zielwerte solcher Parameter, um durch Maximierung des Sauerstoffangebotes, sogar durch ein Sauerstoffüberangebot, eine Gewebeminderperfusion zu vermeiden. (Shoemaker 1988) In den darauffolgenden Jahren wurde jedoch erkannt, dass ein Sauerstoffüberangebot nicht nur das Outcome nicht verbessert, sondern sogar zu einer erhöhten Letalität führen kann. (Gattinoni 1995, Hayes 1994)

In einer Studie von *Rivers et al.* wurde das Konzept der Early goal-directed therapy an Patienten mit Sepsis oder septischem Schock angewandt. (Rivers 2001) Dabei wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass die Gewebehypoxie eine zentrale Rolle beim Übergang vom Systemic inflammatory response syndrome in die Sepsis spielt. Mit der Erkenntnis, dass Kreislaufdysfunktionen zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch führen, wurde eine Protokollgruppe innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme in der Klinik und noch vor Verlegung auf die Intensivstation mit der Early goal-directed therapy behandelt. Die Kontrollgruppe dagegen wurde nach Klinikstandardtherapiert. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe wurde die Protokollgruppe nicht nur anhand des zentralen Venendruckes und des mittleren arteriellen Druckes behandelt, sondern zusätzlich über einen zentralen Venenkatheter die zentralvenöse Sättigung kontrolliert und therapiert, falls die zentralvenöse Sättigung unter 70 % fiel. Das Ergebnis war, dass die Patienten, die frühzeitig nach der Early goal-directed therapy behandelt wurden, nicht nur eine geringere

Mortalitätsrate und eine niedrigere Fallzahl von plötzlichem Herztod aufwiesen, sondern sich die zentralvenöse Sauerstoffsättigung auch schneller normalisieren ließ.

Das Konzept der Early goal-directed therapy bei der Behandlung des septischen Schocks ist jedoch nicht unumstritten. Neueste Veröffentlichungen zu dem Thema zeigen, dass eine Orientierung der frühen zielgerichteten hämodynamischen Therapie an einem Protokoll, wie es *Rivers et al.* entworfen haben, keine Überlegenheit bezüglich der Mortalität der Patienten gegenüber einer Standardtherapie aufwies. (Cabrera 2015, Gupta 2015, Mouncey 2015) Die Studien zur Early goal-directed therapy aber, deren Algorithmus sich in erster Linie auf die Optimierung des kardialen Vorlastparameters globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) ausrichtete, konnten einen positiven Effekt auf das Outcome der Patienten verbuchen: Beispielsweise zeigten *Mutoh et al.* in der Neurochirurgie, dass die Überwachung und Optimierung der hämodynamischen Parameter Herzindex und globaler enddiastolischer Volumenindex mittels Thermodilution nach Subarachnoidalblutung zu einem reduzierten Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen führten. (Mutoh 2009) Auch die Studie von *Goepfert et al.* ergab, dass eine Early goal-directed therapy, die sich unter anderem an einem der individuellen Frank-Starling-Kurve angepassten globalen enddiastolischen Volumenindex ausrichtete, bei kardiochirurgischen Patienten eine Reduktion der Aufenthaltsdauer und ein geringeres Auftreten von postoperativen Komplikationen bewirkte. (Goepfert 2013) Schon Jahre vorher zeigten *Goepfert et al.*, dass ein perioperativer Algorithmus, der sich an einer Optimierung des globalen enddiastolischen Volumenindex orientierte, zu einem geringeren Gebrauch von Vasopressoren und Inotropika sowie zu einer verkürzten Beatmungsdauer und früheren Verlegung von der Intensivstation führte. (Goepfert 2007) Vor diesem Hintergrund liegt es nahe, bei der Standardisierung von hämodynamischen Therapien besonderes Gewicht auf die Optimierung von volumetrischen Vorlastparametern zu legen.

## 1.2 Sauerstoffangebot und -verbrauch

Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) wird hauptsächlich durch das Herzzeitvolumen (HZV) und durch den Sauerstoffgehalt des Blutes ( $CaO_2$ ) bestimmt. Es lassen sich folgende Formeln aufstellen:

$$DO_2 = HZV \cdot CaO_2 \quad (1)$$

$$DO_2 = HZV \cdot (Hb \cdot SaO_2 \cdot 1,34) + (0,003 \cdot PaO_2) \quad (2)$$

Dabei ist Hb die Hämoglobinkonzentration im Blut,  $SaO_2$  die arterielle Sauerstoffsättigung

und  $\text{PaO}_2$  der arterielle Sauerstoffpartialdruck. Folglich ist das Sauerstoffangebot insbesondere vom Herzzeitvolumen, von der Hämoglobinkonzentration und von der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff abhängig.

Der Sauerstoffverbrauch ist wesentlich geringer als das Sauerstoffangebot unter physiologischen Bedingungen. Der Sauerstoffverbrauch errechnet sich aus dem Herzzeitvolumen und der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz und stellt sich als folgende Formel dar:

$$\text{VO}_2 = \text{HZV} \cdot (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \quad (3)$$

Ist die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zu Ungunsten des Angebotes gestört, dann ist die Optimierung des Herzzeitvolumens die einzige Möglichkeit, das Sauerstoffangebot rasch zu erhöhen. Denn eine Steigerung des Sauerstoffpartialdruckes bei vollständiger Hämoglobinsättigung wäre nicht zielführend. Außerdem würde eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration zu einer größeren Viskosität führen. Eine größere Viskosität würde der zellulären Sauerstoffversorgung schaden. (Vincent 1990) Aus diesen Gründen kann kurzfristig allein über eine Erhöhung des Herzzeitvolumens eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes erreicht werden.

### 1.3 Sauerstoffextraktionsrate

Die Sauerstoffextraktionsrate ( $\text{O}_2$ -ER) ist das Verhältnis aus Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. Zur Berechnung der Sauerstoffextraktionsrate wird die Differenz aus der arteriellen und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung herangezogen. Ein unzureichendes Sauerstoffangebot zeigt sich in einer gesteigerten Sauerstoffextraktionsrate, ohne dass schon eine Gewebhypoxie vorliegen muss. (Vincent 1990) Lange Zeit hat man für die Berechnung der Sauerstoffextraktionsrate die Differenz aus der arteriellen und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung gebildet. Zur Bestimmung der gemischtvenösen Sättigung bedarf es allerdings eines Pulmonalarterienkatheters, der wegen möglicher kardiopulmonaler Komplikationen und aufgrund des zeitlichen Aufwandes gerne umgangen wird. (Reinhart 2004) Als sichere und einfacher zu handhabende Alternative gilt die Erhebung der zentralvenösen Sättigung aus der Vena cava superior, die zwar kein Blut aus dem Intestinum und dem Myokard transportiert, in zahlreichen Studien aber mit der gemischtvenösen Sättigung korrelierte. (Reinhart 2004) *Rivers et al.* haben in ihrer bereits genannten Studie (siehe Kapitel 1.1) zur Early goal-directed therapy den Wert der zentralvenösen Sättigung zur Steuerung der Volumentherapie für ein verbessertes Outcome des Patienten darstellen

können. (Rivers 2001) Eine prospektive Untersuchung zum Monitoring der zentralvenösen Sättigung hat ergeben, dass eine niedrige Sättigung mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert ist. (Polonen 2000) Eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate ist die Folge einer erhöhten peripheren Sauerstoffausschöpfung, für die eine verminderte Gewebepfusion ursächlich sein kann. Bei einer verminderten Gewebepfusion ist das Risiko für ein Organversagen erhöht. In einer Studie von *Donati et al.* in der Abdominalchirurgie ist der Grenzwert für eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate mit 27 % definiert worden. (Donati 2007) Dabei wurde untersucht, ob die Länge des Krankenhausaufenthaltes und die Häufigkeit von Organversagen chirurgischer Risikopatienten reduziert werden kann, wenn anhand des Therapieschemas einer Early goal-directed therapy behandelt wird. Um den Erfolg des Therapieprotokolls zu überprüfen, wurde die Sauerstoffextraktionsrate als Zielwert kontrolliert, die dabei weniger als 27 % betragen sollte. Mit dem Vorwissen um diesen Grenzwert wurden in dieser Arbeit nur diejenigen hämodynamischen Parameter analysiert, bei deren Erhebung die Sauerstoffextraktionsrate  $\leq 27\%$  betrug. Falls die Sauerstoffextraktionsrate höher als 27 % war, wurde anhand eines Behandlungsalgorithmus therapeutisch interveniert. Im Behandlungsalgorithmus ist ein Therapieweg mit dem Ziel beschrieben, durch das Erreichen der Normwerte verschiedener hämodynamischer Parameter die Sauerstoffextraktionsrate in den Normbereich anzuheben.

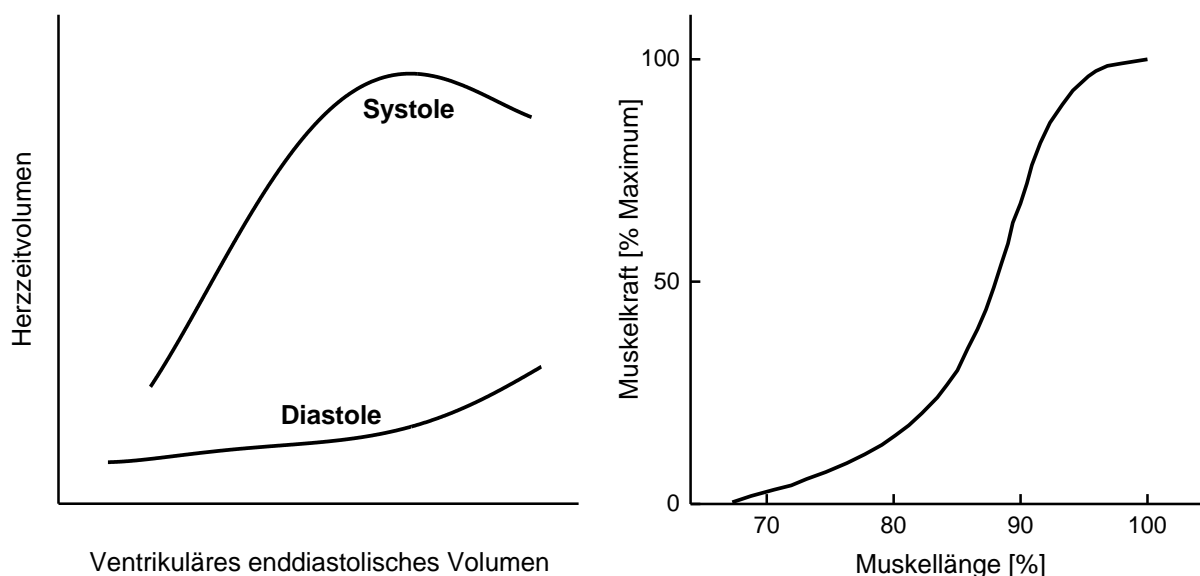
#### 1.4 Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus trägt den Namen der beiden Physiologen *Otto Frank* (1865-1944) und *Ernest Starling* (1866-1927). Gemäß der Frank-Starling-Beziehung nimmt bei einer gewissen Vordehnung der Myofilamente der Herzmuskelfasern die Spannungsentwicklung des Herzens zu. (Frank 1895, Starling 1965) Die Frank-Starling-Kurve verläuft von Individuum zu Individuum unterschiedlich. Der Mechanismus der zunehmenden Kraftentwicklung wird auf eine ideale Überlappung von Aktin-Myosin-Filamenten und eine erhöhte Kalzium-Sensitivität der Myofilamente zurückgeführt. Eine Vordehnung der Myofilamente entsteht, wenn das enddiastolische Volumen, also die Vorlast, erhöht wird. Um dies zu veranschaulichen, ist es sinnvoll, sich das Arbeitsdiagramm des Herzens vor Augen zu führen. Das Diagramm beschreibt den Zusammenhang zwischen Vordehnung des Herzens und Zunahme der Muskelkraft in Form eines gesteigerten Herzzeitvolumens. Physiologischerweise befindet sich das Herz auf dem aufsteigenden Teil der Ruhedehnungskurve. Das bedeutet, dass die optimale Vordehnung im physiologischen



Zustand noch nicht erreicht ist.

Bei einer Erhöhung der Vorlast ist es folglich möglich, dass das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen zunehmen, wenn die gesteigerte Muskelarbeit gegen einen unveränderten Aortendruck gepumpt wird. (Ehmke 2010)



**Abbildung 1.1:** Verhältnis zwischen enddiastolischem Volumen und systolischem Spitzendruck während der Kontraktion des Herzens sowie Darstellung der Abhängigkeit der Muskelkraft von der Länge der Herzmuskelfasern (modifiziert nach (Kobirumaki-Shimozawa 2014))

## 1.5 Kardiale Vorlastparameter

Die Vorlast ist definiert als das enddiastolische Volumen in den Ventrikeln. Sie wird in der Klinik durch verschiedene Parameter veranschaulicht. Je nach Art des Monitorings werden die Parameter als dynamische Parameter oder als statische Parameter dargestellt. Bei den statischen Parametern wird unterschieden zwischen kardialen Füllungsdrücken und volumetrischen Parametern. (Huber, W, Rockmann, F. 2008)

### 1.5.1 Kardiale Füllungsdrücke

Die Studie zur Darstellung der Ventrikelfunktionskurven durch *Sarnoff* an Hunden beschäftigte sich unter anderem mit der Beziehung zwischen dem atrialen Druck und der ventrikulären Schlagarbeit. Der atriale Druck wurde als äquivalenter Parameter für den linksventrikulären enddiastolischen Druck herangezogen. (Sarnoff 1955) In den 1970er-Jahren kam mit *Swan* und *Ganz* der Pulmonalarterienkatheter auf, der die Messung des

pulmonalkapillären Wedge-Druckes (PCWP) ermöglichte. (Swan 1970) Durch dieses Verfahren war es daraufhin möglich, den linksventrikulären enddiastolischen Druck durch den Wedge-Druck zu bestimmen. (Swan 1983) In den letzten Jahren wurde von der Katheterisierung der Pulmonalarterie aufgrund einer durch eine Studie belegten höheren Mortalität, einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer sowie weitaus höheren Kosten Abstand genommen. (Connors 1996) Eine Indikation des Pulmonalarterienkatheters besteht meist dann, wenn die Überwachung des Pulmonalarteriendruckes nötig ist, beispielsweise bei bekannter pulmonalarterieller Hypertonie oder in der Kardiochirurgie. (Schulte am Esch 2011)

Nicht nur der pulmonalkapilläre Wedge-Druck, sondern auch der zentralvenöse Druck (ZVD) gehört zu den kardialen Füllungsdrucken. Der zentralvenöse Druck wird mittels zentralvenösen Katheters gemessen und gibt den Druck wieder, der vor dem rechten Herzen besteht. Der pulmonalkapilläre Wedge-Druck dagegen stellt den Druck dar, der vor dem linken Herzen herrscht. Lange Zeit wurde die Volumetherapie an diesen beiden Parametern ausgerichtet. Wider besseres Wissen nutzen heute viele Intensivmediziner weiterhin den zentralen Venendruck und den pulmonalkapillären Wedge-Druck, um an ihnen den Volumenstatus des Patienten erkennen zu können. (Wittkowski 2009) Nach derzeitigen Erkenntnissen aber gelten weder der zentrale Venendruck noch der pulmonalkapilläre Wedge-Druck als verlässliche Parameter, um den Füllungsgrad des Herzens bestimmen zu können. (Marik 2013) In einigen Studien konnte beschrieben werden, dass die Füllungsdrücke nicht mit dem enddiastolischen Volumen am Herzen korrelierten. Beispielsweise konnten *Kumar et al.* in einer prospektiven Studie an zwei Gruppen von gesunden Patienten darstellen, dass der zentrale Venendruck und der pulmonalkapilläre Wedge-Druck nicht mit dem enddiastolischen Volumenindex und dem Schlagvolumenindex korrelierten, die mittels Echokardiographie bestimmt wurden. (Kumar 2004) Nach Volumengabe veränderten sich die Druckparameter nicht in dem Maße wie die Volumenindizes. Daraus lässt sich folgern, dass die kardialen Druckparameter zentraler Venendruck und pulmonalkapillärer Wedge-Druck weder geeignet sind, die Größe der Vorlast darzustellen, noch dazu, den Effekt von Vorlastveränderungen vorauszusagen. (Marik 2008) In einer Metaanalyse untersuchten *Marik et al.* den Zusammenhang zwischen dem zentralen Venendruck und dem Blutvolumen sowie die Fähigkeit des zentralen Venendruckes, das Ansprechen auf Volumengabe vorauszusagen. Die Untersuchung ergab, dass der zentrale Venendruck weder das zirkulierende Blutvolumen widerspiegeln noch das Ansprechen auf Volumengabe prognostizieren kann. (Marik 2013)

In einer Publikation beschrieben *Lichtwarck-Aschoff et al.* (Lichtwarck-Aschoff 1992), dass

der zentrale Venendruck und der pulmonalkapilläre Wedge-Druck ansteigen, wenn ein Patient mit positivem Druck beatmet wird. Da aber bei Anstieg des intrathorakalen Druckes der venöse Rückstrom zum Herzen reduziert wird, sinkt üblicherweise die Vorlast des Herzens. Aus diesem Grund hätte der zentrale Venendruck eher sinken müssen. Ein weiterer Nachteil der beiden Füllungsdrücke ist darüber hinaus ihre Abhängigkeit von der myokardialen Compliance. (Hoeft 1994) Trotz dieser Erkenntnisse wird die Messung des zentralen Venendruckes gemäß internationaler Sepsisguideline bei Sepsispatienten in den ersten sechs Stunden weiterhin empfohlen, weil der zentrale Venendruck schnell bestimmt werden kann. (Dellinger 2013)

### **1.5.2 Statische volumetrische Vorlastparameter**

Aus oben genannten Gründen sind die kardialen Füllungsdrücke nicht geeignet, den Volumenstatus des Patienten widerzuspiegeln. Als geeignet erwiesen sich dagegen die statischen volumetrischen Vorlastparameter. (Lichtwarck-Aschoff 1992) Die mittels transpulmonaler Thermodilution relativ einfach zu ermittelnden statischen volumetrischen Vorlastparameter sind das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das globale enddiastolische Volumen (GEDV). Die auf die Körperoberfläche indizierten Werte sind der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI).

Das globale enddiastolische Volumen wird aus der mittleren Transitzeit der Indikatorpartikel und dem Herzzeitvolumen mittels transpulmonaler Thermodilution berechnet. In der Berechnung wird folglich das Blutvolumen zwischen Injektions- und Detektionsort berücksichtigt. Das intrathorakale Blutvolumen ist die Summe aus dem globalen enddiastolischen Volumen und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV). Die beiden Vorlastparameter setzen sich unter anderem aus den enddiastolischen Volumina der vier Herzhöhlen zusammen und stellen damit die Vorlast des gesamten Herzens dar. (Lazaridis 2012)

In mehreren Untersuchungen erwiesen sich der globale enddiastolische Volumenindex und der intrathorakale Blutvolumenindex als verlässliche Vorlastparameter. In einer Studie von *Wittkowski et al.* wird erläutert, dass die volumetrischen Parameter intrathorakales Blutvolumen und globales enddiastolisches Volumen geeignete Zielparameter für die Volumentherapie darstellen, weil sie verlässlich mit dem Herzzeitvolumen und dem Schlagvolumen korrelierten. (Wittkowski 2009) So konnten auch *Sakka et al.* den Vorteil des

intrathorakalen Blutvolumenindex gegenüber den Füllungsdrücken bei Patienten im septischen Schock darstellen, weil nur der intrathorakale Blutvolumenindex mit dem Schlagvolumen korrelierte. Des Weiteren gingen Änderungen des intrathorakalen Blutvolumenindex mit Änderungen des Herzzeitvolumens einher, wohingegen die Füllungsdrücke zentraler Venendruck und pulmonalarterieller Verschlussdruck keine Korrelation zeigten. Auch hier war die Schlussfolgerung, eine Volumentherapie in Zukunft am intrathorakalen Blutvolumenindex auszurichten. (Sakka 1999) *Michard et al.* beschrieben das globale enddiastolische Volumen als verlässlichen Vorlastparameter, weil ein Zusammenhang zwischen der Zunahme des globalen enddiastolischen Volumens nach Volumengabe und der Zunahme des Schlagvolumenindex bei Patienten im septischen Schock festgestellt werden konnte. (Michard 2003) Bei *Lichtwarck-Aschoff et al.* ergab eine Studie, dass der intrathorakale Blutvolumenindex mit dem Sauerstoffangebot positiv korrelierte und ein geeigneter Messwert war, um das Herzzeitvolumen zu steuern. (Lichtwarck-Aschoff 1992) Bei nekrotisierender Pankreatitis erwies sich der intrathorakale Blutvolumenindex gegenüber dem zentralen Venendruck und dem Hämatokrit zur Steuerung der Volumentherapie ebenfalls als überlegen. (Huber, W. 2008) Darüber hinaus zeigte auch in der Neurochirurgie die Volumensteuerung anhand der statischen Vorlastparameter einen Vorteil gegenüber konventionellen Therapiemethoden mit weniger kardiopulmonalen Komplikationen. (Mutoh 2009) Ebenso konnte in der Herzchirurgie die Überlegenheit der Early goal-directed therapy gegenüber der Standardtherapie angesichts eines geringeren Bedarfs an Katecholaminen und Vasopressoren und einer geringeren Beatmungsdauer sowie einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation dargelegt werden. (Goepfert 2007) Weitergeführt haben *Goepfert et al.* ihre Untersuchungen zum globalen enddiastolischen Volumenindex dahingehend, dass sie ihre hämodynamische Therapie an einem der individuellen Frank-Starling-Kurve angepassten globalen enddiastolischen Volumenindex orientierten, was ebenfalls eine Reduktion postoperativer Komplikationen mit sich brachte. (Goepfert 2013)

### 1.5.3 Dynamische Vorlastparameter

Die wichtigste Limitation der statischen volumetrischen Vorlastparameter ist ihre fehlende Eignung, den Effekt einer Vorlasterhöhung vorauszusagen. (Pinsky 2007) Hier kommen die dynamischen Vorlastparameter ins Spiel: Die dynamischen Vorlastparameter sind unter anderem die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV). Mittels Pulsconturanalyse wurden bei beatmeten Patienten anhand der Oszillation der Blutdruckkurve

die Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation errechnet. (Michard 2005) Diese beiden Parameter werden herangezogen, um die Volumenreagibilität bei beatmeten Patienten abschätzen zu können. Volumenreagibel bedeutet, dass der ideale Dehnungszustand der Muskelfasern noch nicht erreicht ist und das Herz eine Erhöhung der Vorlast in eine Steigerung des Schlagvolumens umsetzt. Dies ist von äußerster Relevanz, denn nur so kann erkannt werden, welcher Patient eine Volumenerhöhung in eine Erhöhung des Schlagvolumens umsetzt, das heißt sich auf dem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve befindet oder anderenfalls katecholaminbedürftig ist. (Marik 2009, Michard 2000) Ein gesunder Mensch befindet sich im physiologischen Zustand auf dem steilen Teil der Frank-Starling-Kurve. Bei kritisch kranken Patienten sind laut aktuellem Forschungsstand nur 50 % volumenreagibel. (Kumar 2004, Marik 2008) Zu der Erkenntnis, dass die dynamischen Vorlastparameter geeignet sind, eine eventuelle positive Antwort auf Volumensubstitution vorauszusagen, gelangten *Pinsky et al.* in einer Studie zum funktionellen hämodynamischen Monitoring. (Pinsky 2005) Kurze Zeit später konnte dargelegt werden, dass bei einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Predicted body weight (PBW) eine Schlagvolumenvariation von  $\geq 10\%$  mit einer Schlagvolumenerhöhung von  $\geq 15\%$  einhergeht, wenn ein Volumenbolus von 500 ml gegeben wird. Bei einer Pulsdruckvariation von  $\geq 13\%$  ist unter denselben Voraussetzungen eine Vorlasterhöhung von  $\geq 15\%$  zu erwarten. (Pinsky 2007) In einer retrospektiven Untersuchung fanden *Marik et al.* heraus, dass die Pulsdruckvariation als Vorhersagewert einer Volumenantwort der Schlagvolumenvariation überlegen ist, weil diese häufiger Messfehlern unterliegen könne als die Pulsdruckvariation. (Marik 2009)

Weil die dynamischen Volumenparameter nur bei beatmeten Patienten ohne kardiale Arrhythmien herangezogen werden können, ist der Nutzen dieser Parameter deutlich eingeschränkt. Eine Steuerung der Volumentherapie an dynamischen Parametern eignet sich somit ausschließlich während chirurgischer Eingriffe und nicht auf der Intensivstation. (Goepfert 2013)

## **1.6 Extravaskuläres Lungenwasser**

Das Lungenödem ist bei kritisch kranken Patienten ein häufiges Krankheitsbild. Die Schwierigkeit bei der Diagnose des Lungenödems besteht darin, die Ursache des Ödems auszumachen. Dabei müssen als Ursachen zum einen das hydrostatische Lungenödem und zum anderen das Lungenödem aufgrund von Kapillarschäden und daraus resultierender erhöhter Permeabilität in Betracht gezogen werden. Das durch Thermodilution ermittelte

extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) kann dabei helfen, differentialdiagnostisch den Weg zu weisen. Es nimmt einen höheren Wert an, wenn sich Wasser im Interstitium ansammelt. Bei einem durch erhöhte Kapillarpermeabilität verursachten Lungenödem erweist sich nicht nur das extravaskuläre Lungenwasser als vergrößert, sondern auch das Verhältnis zwischen dem auf das normalisierte Körpergewicht indizierte extravaskuläre Lungenwasser (ELWI) und dem pulmonalen Blutvolumen. Das Verhältnis zwischen extravaskulärem Lungenwasserindex und pulmonalem Blutvolumen stellt der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex dar. (Monnet 2007) *Phillips et al.* zeigten in einer Untersuchung, dass ein erhöhter Wert des extravaskulären Lungenwassers mit dem Krankheitsbild ARDS einhergeht und dass das extravaskuläre Lungenwasser eine Aussage bezüglich des Überlebens dieser Patienten machen kann. (Phillips 2008) In einer Studie an über 300 kritisch kranken Patienten wurde beschrieben, dass ein niedriger extravaskulärer Lungenwasserindex mit einer höheren Überlebenschance dieser Patienten assoziiert ist. Dabei wurde die Überlebenschance der Patienten mit einem extravaskulären Lungenwasser von  $< 10$  ml/kg mit 67 % angegeben, während die Überlebenschance in der Gruppe der Patienten mit einem extravaskulären Lungenwasser von  $> 15$  ml/kg 35 % betrug, sodass das extravaskuläre Lungenwasser als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben kritisch kranker Patienten herangezogen werden kann. (Sakka 2002) *Kuzkov et al.* beschrieben, dass der extravaskuläre Lungenwasserindex mit Parametern des akuten Lungenversagens korrelierte und somit im septischen Schock einen Prognosefaktor für das Lungenversagen darstellen kann. (Kuzkov 2006) Jedoch sollte der extravaskuläre Lungenwasserindex zur Therapieüberwachung nicht nur bei septischen Patienten herangezogen werden. In der bereits genannten Studie von *Goepfert et al.* (siehe Kapitel 1.5.2) zur am globalen enddiastolischen Volumenindex ausgerichteten Volumentherapie ergab sich, dass die Beatmungsdauer von Intensivpatienten verkürzt wird, wenn bei der Volumentherapie ein Richtwert des extravaskulären Lungenwasserindex von  $< 10$  ml/kg angestrebt wird. So kann einer Überlastung des Lungenkreislaufs mit Volumen vorgebeugt werden. (Goepfert 2007) Inzwischen konnten *Goepfert et al.* in einer aktuelleren Studie an kardiochirurgischen Patienten einen Vorteil eines Algorithmus aufzeigen, bei dem erst ab einem Grenzwert von 12 ml/kg<sub>KG</sub> extravaskuläres Lungenwasser Diuretika verabreicht wurden.

## 1.7 Fragestellung

In einer Studie an 101 neurochirurgischen Patienten beschrieben *Wolf et al.*, dass der globale enddiastolische Volumenindex in spontan atmenden und hämodynamisch gesunden Patienten altersabhängig ist. (Wolf 2009) Darüber hinaus ergaben die Studienergebnisse derart starke Schwankungen der Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex zwischen den Altersgruppen, dass die auf Expertenmeinung beruhenden Normwerte von 680-800 ml/m<sup>2</sup> revidiert werden müssen. Dabei wurden die Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex jedoch nicht in Bezug zu weiteren Parametern gesetzt. Dies ist problematisch, weil statische volumetrische Vorlastparameter aufgrund der individuellen Frank-Starling-Kurve im Zusammenhang mit dynamischen Parametern oder Oxygenierungsgrößen betrachtet werden sollten. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Arbeit die Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex in Bezug zur Sauerstoffextraktionsrate gesetzt. Dabei sollen nur diejenigen Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex analysiert werden, die bei einer normalen Sauerstoffextraktion erhoben worden sind. Auf diese Weise kann garantiert werden, dass das Herzzeitvolumen zum Zeitpunkt der Messung des globalen enddiastolischen Volumenindex ausreichte, um ein adäquates Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zu gewährleisten. Die bei normaler Sauerstoffextraktionsrate erhobenen Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex sollen in dieser Arbeit nun erstmalig darauf untersucht werden, ob sie bei beatmeten und kardiovaskulär vorerkrankten Patienten in der Abdominalchirurgie eine Altersabhängigkeit aufweisen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienart und Ethikkommission

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in der Klinik für Anaesthesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Städtischen Klinikum Bogenhausen, München, durchgeführt worden ist. Die erforderliche Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer München (Nr. 11003) wurde im Juli 2011 erteilt.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

- Ist der Eingriff geplant?
- Ist der Eingriff nicht endoskopisch?
- Sind ZVK und arterieller Katheter indiziert?
- Ist der Patient volljährig?
- Stimmt der Patient der Teilnahme an der Studie zu?
- Stimmt der Patient der Datenschutzerklärung zu?

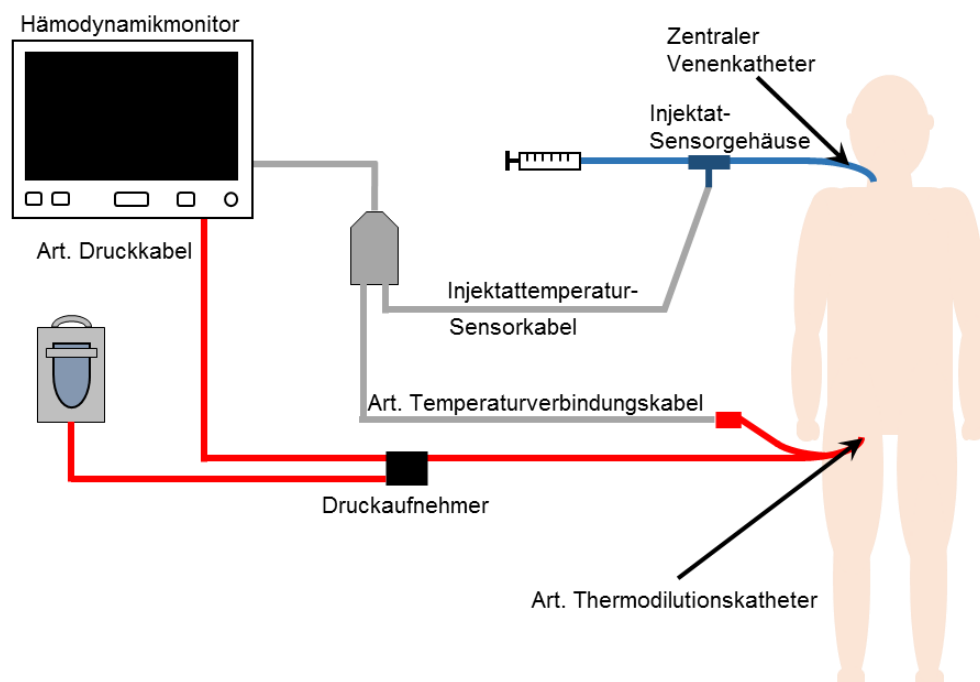
#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

- Lehnt der Patient die Teilnahme an der Studie ab?
- Lehnt der Patient die Datenschutzerklärung ab?
- Muss sich der Patient einer Notfalloperation unterziehen?
- Nimmt der Patient an einer weiteren prospektiven Studie (entsprechend den GCP-Richtlinien) teil?
- Gibt es technische oder medizinische Gründe, egal welcher Art, welche die perioperative Anlage eines ZVK oder arteriellen Katheters nicht möglich oder nicht erforderlich machen?
- Wird der Patient postoperativ nicht auf die Intensivstation 05 übernommen?
- Ist der Patient nicht einwilligungsfähig?



## 2.2 Versuchsaufbau

Für die Messungen des globalen enddiastolischen Volumenindex und der anderen hämodynamischen Parameter bei den 50 abdominalchirurgischen Patienten wurde der PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor (Pulsion Medical Systems AG, München) verwendet. Die Bestandteile des Versuchsaufbaus setzten sich neben dem PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor aus mehreren Kabeln sowie Kathetern zusammen. Die Verkabelung des Patienten ist in Abb. 2.1 dargestellt. Bei den Kabeln handelte es sich um das Temperaturverbindungskabel (PC80150), welches das Injektat-Sensorkabel (PC80109) und den arteriellen Thermodilutionskatheter mit dem PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor verband. Das Injektat-Sensorkabel stellte die Verbindung zwischen dem Injektat-Sensorgehäuse (PV4046), welches im PiCCO<sub>2</sub>-Monitoring-Kit enthalten war, und dem Temperaturverbindungskabel her. Ferner wurden das arterielle Druckübertragungskabel (PMK-206) und das Verbindungskabel zwischen dem PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor mit dem Hauptmonitor der Anästhesie verwendet. Außerdem wurde der arterielle Thermodilutionskatheter (PiCCO<sub>2</sub>-Katheter PV2015L20), der zentralvenöse Druckaufnehmer (PiCCO<sub>2</sub> Monitoring Kit PV8515) sowie der arterielle Druckaufnehmer (PiCCO<sub>2</sub> Monitoring Kit PV8115) benötigt. Zusätzlich wurde der dreischenklig Standard-ZVK verwendet. Wenn es vom Patienten so gewünscht war, wurde zur peri- und postoperativen Schmerztherapie ein Periduralkatheter gelegt.



**Abbildung 2.1:** Messaufbau des PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitors (modifiziert nach (Huber, W, Rockmann, F. 2008))

### **2.3 Patientenvorbereitung**

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden am Tag vor der Operation ausführlich über Ablauf, Risiken und Ziel der Studie aufgeklärt und stimmten der Teilnahme an der Studie zu.

Ungefähr eine halbe Stunde vor Beginn der Einleitung erhielten die Patienten 0,1 mg/kg<sub>KG</sub> Midazolam oral. Anschließend wurden sie in die Einleitungsräume der chirurgischen Operationssäle des Klinikums Bogenhausen gebracht. Im Einleitungsraum wurden die Patienten zur Narkosevorbereitung an einen Überwachungsmonitor angeschlossen. Der Überwachungsmonitor zeichnete das Elektrokardiogramm auf, maß die Sauerstoffsättigung im Blut und den nicht-invasiven Blutdruck. Zur Applikation der Medikamente wurde eine Venenverweilkanüle eingebracht. Kurz vor Einleitungsbeginn legte der zuständige Anästhesist den Patienten schließlich einen Periduralkatheter zur peri- und postoperativen Schmerztherapie.

Daraufhin wurde die Allgemeinanästhesie mit dem Schmerzmittel Fentanyl (Fentanyl-Janssen<sup>®</sup>, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss) und dem Narkosemittel Propofol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.) eingeleitet. Um die endotracheale Intubation durch Muskelrelaxation zu erleichtern, wurde den Patienten Atracurium (Tracrium<sup>®</sup>) injiziert. Nach Einleitung der Narkose wurde sowohl der zentrale Venenkatheter in der Vena jugularis interna als auch der arterielle Thermodilutionskatheter (Typ PV2015L20, PULSION Medical Systems AG, München) in der Arteria femoralis mittels Seldinger-Technik platziert. Durch den arteriellen Thermodilutionskatheter konnte die Bluttemperatur kontinuierlich gemessen werden. Schließlich wurde der arterielle Thermodilutionskatheter mit dem arteriellen Drucksystem verbunden. Bei korrekter Lage in der Arterie konnte anschließend sofort die Aufzeichnung einer arteriellen Druckkurve am PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor beobachtet werden.

Daraufhin wurde der Thermofühler am zentralen Venenkatheter angeschlossen. Zusätzlich wurde eine Verbindung zwischen dem distalen Schenkel des zentralen Venenkatheters und dem Katheter für die Messung des zentralen Venendruckes hergestellt.

### **2.4 Messablauf**

Am Morgen des jeweiligen Operationstages lag bereits das Versuchsprotokoll (Case Report Form) ausgedruckt vor. Ferner war der PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor mit allen notwendigen Kabeln für die Messungen vorbereitet.

Während die Patienten im Einleitungssaal von dem zuständigen Anästhesisten auf die Narkose vorbereitet wurden, begann der Aufbau für die Thermodilutionsmessungen.

Zu Beginn wurden die Daten der Patienten, d.h. die laufende Identifikationsnummer, die Diagnose und der geplante Eingriff handschriftlich auf die erste Seite des Case Report Form eingetragen. Auf Basis von Alter, Größe und Gewicht der Patienten berechnete die Software des PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitors das Predicted body weight (PBW). Mit diesem wiederum wurde anhand einer vorgegebenen Formel ( $PBW \times 8 \text{ ml/kg}_{KG}$ ) das ideale Tidalvolumen für die Beatmung errechnet.

Der Katheter für die arterielle Blutdruckmessung beziehungsweise ZVD-Messung wurde in einem mit 0,9 % Natriumchloridlösung (NaCl) gefüllten Druckbeutel platziert und gründlich durchgespült.

An den arteriellen Zugang wurde der Katheter mit dem Druckaufnehmer sowie das Kabel für die Temperaturmessung angeschlossen und durchgespült. War dies korrekt erfolgt, konnte von dem Zeitpunkt an die arterielle Druckkurve auf dem PiCCO<sub>2</sub>-Bildschirm verfolgt werden. An den distalen Schenkel des zentralen Venenkatheters wurde der Thermistor angebracht und mit dem PiCCO<sub>2</sub>-Monitor verbunden. Ebenfalls am distalen Schenkel wurde der Katheter für die ZVD-Messung angeschlossen. Wurden alle Kabel ordnungsgemäß angebracht, konnte der Nullabgleich der arteriellen Druckmessung durchgeführt werden. Daraufhin wurde der zentrale Venendruck gemessen. Schließlich konnte die erste Kalibrierung mit kalter Natriumchloridlösung durchgeführt werden.

Vor der ersten Kalibrierung wurde das Tidalvolumen am Narkosegerät auf  $8 \text{ ml/kg}_{PBW}$  eingestellt. Nach dem Start der Rohdatenaufzeichnung wurden dann dreimal in Folge 15 ml 0,9 % Natriumchloridlösung über den Thermofühler in den zentralen Venenkatheter injiziert und die Thermodilutionskurven aufgezeichnet.

Nach Berechnung der Mittelwerte aus den drei Einzelmessungen wurden die Daten als PDF gespeichert und die dazugehörigen Rohdaten auf einen USB-Stick exportiert. Gleich im Anschluss wurde das EKG gedruckt, um eventuelle Herzrhythmusstörungen zum Zeitpunkt der Messung aufzuzeichnen. Außerdem wurden die Einstellungen des Beatmungsgerätes, die Flüssigkeitseinfuhr und die Urinausfuhr im Protokoll notiert. Zusätzlich wurden Dosierung und Menge der Medikamente festgehalten, die zum Zeitpunkt der Messung appliziert wurden.

Daraufhin wurde sowohl eine zentralvenöse als auch eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Mit den durch die Blutgasanalysen erhaltenen Werten für die arterielle und zentralvenöse Sauerstoffsättigung wurde die Sauerstoffextraktionsrate berechnet. Betrug die

Sauerstoffextraktionsrate  $\leq 27$  %, wurde die Narkose nach Klinikstandard weitergeführt.

Nach der ersten Messung wurden die Patienten aus dem Einleitungssaal in den Operationssaal verbracht und dort an das Beatmungsgerät angeschlossen. Daraufhin wurden die Patienten für die Operation gelagert. Im Anschluss an die Lagerung fand die zweite Messung statt, die nach demselben Schema wie die erste verlief. Auch die anderen beiden Messungen, die noch während der Operation stattfanden, folgten demselben Schema. Dabei wurde die dritte Messung nach Aufspritzen des Periduralkatheters durchgeführt, die vierte am Ende der Operation bei Hautnaht. Kam der Patient intubiert auf die Intensivstation, wurden die fünfte und sechste Messung durchgeführt. Die siebte Messung erfolgte als erste Messung nach Extubation und die achte als Messung vor Verlegung von der Intensiv- auf die Normalstation. Zu folgenden Zeitpunkten wurden die Messungen mittels PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor durchgeführt:

1. Messung: nach Einleitung der Narkose (Messzeitpunkt 1)
2. Messung: nach Lagerung und vor Schnitt (Messzeitpunkt 2)
3. Messung: nach Aufspritzen des PDK (Messzeitpunkt 3)
4. Messung: am Ende der OP nach Hautnaht vor Entlagerung (Messzeitpunkt 4)
5. Messung: nach Aufnahme auf die Intensivstation (Messzeitpunkt 5)
6. Messung: vor Extubation (Messzeitpunkt 6)
7. Messung: nach Extubation (Messzeitpunkt 7)
8. Messung: vor Verlegung (Messzeitpunkt 8)

Wenn bei einer Messung die Sauerstoffextraktionsrate  $> 27$  % betrug und damit der Behandlungsalgorithmus angestoßen wurde, wurde nach diesen Schritten eine Zusatzmessung durchgeführt, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren. Die in dieser Arbeit betrachteten Messzeitpunkte beschränken sich auf Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 4.

## 2.5 Messung des Herzzeitvolumens durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse

Die kontinuierliche Pulskonturanalyse ist ein Verfahren, mit dem das Herzzeitvolumen kontinuierlich und indirekt bestimmt werden kann. Dabei macht man sich zunutze, dass die Fläche unter dem systolischen Teil der aortalen Pulskonturkurve proportional zum linksventrikulären Schlagvolumen des Herzens ist. (Frank 1930) Die Idee zu diesem Verfahren basiert auf der Windkesseltheorie von *Otto Frank*, der 1899 als erster beschrieb, dass die arterielle Druckkurve ihre Form durch das linksventrikuläre Schlagvolumen und die Compliance der Aorta erhält. (Frank 1899)

Bei der Pulskonturanalyse wird nur ein bestimmter Anteil der Fläche unter der aortalen Druckkurve berechnet: es handelt sich dabei um den systolischen Anteil der Druckkurve bis zur dikroten Welle. Wird nun diese Fläche ( $A$ ) durch die Impedanz der Aorta ( $Z$ ) geteilt, erhält man das linksventrikuläre Schlagvolumen. (Jansen 1990) Dieses Modell wird Cz-Methode genannt.

$$SV = \frac{A_{\text{syst}}}{Z_{\text{syst}}} \quad (4)$$

Bei der Cz-Methode werden weder der mittlere arterielle Druck noch die Herzfrequenz oder das Alter berücksichtigt.

*Wesseling et al.* haben das Modell durch ihre Modelflow-Methode in den 1990er-Jahren weiterentwickelt. (Wesseling 1993) Bei dieser Methode wird eine aortale Flusskurve aus der aortalen Druckkurve durch ein Modell abgeleitet, das aus drei Bestandteilen aufgebaut ist: aus der aortalen Impedanz, der Windkessel-Compliance und dem peripheren Widerstand. Diese Elemente können als Funktion des momentanen Druckes errechnet und die Werte in das aufgestellte Modell eingefügt werden. Dabei sind die Impedanz und die Compliance direkt vom Druck abhängig. Der Widerstand dagegen ist von vielerlei Faktoren abhängig, wie beispielsweise vom Sympathikotonus. (Jansen 2001) Das Schlagvolumen ergibt sich als Integral der Fläche unter der Druckkurve und das Herzzeitvolumen ergibt sich als Produkt des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz.

Zu Beginn der Messungen mittels Pulskonturanalyse muss durch Thermodilution ein Kalibrationsfaktor errechnet werden, der die individuelle Compliance der Aorta und den systemischen Gefäßwiderstand berücksichtigt. (Jansen 2001)

## 2.6 Messung des Herzzeitvolumens durch die Thermodilution

### 2.6.1 Fick'sches Prinzip zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die transpulmonale Thermodilution beruht auf der Methode von *Adolf Fick* (1829-1901), das Herzzeitvolumen zu bestimmen. (Fick 1870) Dabei wird eine bekannte Indikatormenge ( $m_{\text{Inj}}$ ), *Fick* nutzte dafür Sauerstoff, dem unbekanntem Blutvolumen zugesetzt. Da die Masse des Indikators wegen des Massenerhaltes vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung nicht abnehmen kann, wird nun am Messort stromabwärts eine bekannte Probe ( $V_{\text{Probe}}$ ) entnommen und die Indikatormenge ( $m_{\text{Probe}}$ ) im Blut bestimmt. Auf diese Weise lässt sich das gesuchte Blutvolumen ( $V_x$ ) berechnen:

$$\frac{m_{\text{Inj}}}{V_x} = \frac{m_{\text{Probe}}}{V_{\text{Probe}}} \quad (5)$$

### 2.6.2 Stewart-Hamilton-Verfahren

Beim Stewart-Hamilton-Verfahren wird eine bestimmte Indikatormenge in eine herznahe Vene injiziert und die Konzentration des Indikators stromabwärts gemessen. (Hamilton 1932) Anhand einer Konzentrationszeitkurve kann nun der Blutfluss ( $V$ ) und das Herzzeitvolumen berechnet werden, indem man vereinfacht die injizierte Indikatormenge ( $m_0$ ) und die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve ( $\int V(t) \cdot c(t) \cdot dt$ ) zueinander ins Verhältnis setzt:

$$V = \frac{m_0}{\int V(t) \cdot c(t) \cdot dt} \quad (6)$$

Aufgrund von Rezirkulationsphänomenen, die sich in Form von Gipfeln in der Kurve zeigen, muss die abfallende Indikatorverdünnungskurve extrapoliert werden. Denn für die Berechnung des Herzzeitvolumens ist nur der erste Durchgang der Indikatorpartikel zu berücksichtigen. (Reuter 2005)

### 2.6.3 Transpulmonale Thermodilution

Die Methode, das Herzzeitvolumen mittels transpulmonaler Thermodilution zu ermitteln, wurde noch vor der pulmonalarteriellen Thermodilution durchgeführt. Bereits im Jahr 1954 konnte die transpulmonale Thermodilution an Hunden angewandt werden. (Fegler 1954) Daraufhin wurde sie so weiterentwickelt, dass man sie schließlich im Jahr 1968 erstmalig am Menschen testen konnte. (Branthwaite 1968)

Bei Durchführung der transpulmonalen Thermodilution werden zur Injektion des Kältebolus ein zentraler Venenkatheter und ein arterieller Katheter zur Messung der Bluttemperatur

benötigt. Meistens wird der zentrale Venenkatheter in die rechte Vena jugularis interna gelegt. Der arterielle Katheter liegt entweder in der rechten oder in der linken Arteria femoralis, wobei die Katheterspitze in der Aorta abdominalis platziert werden soll. Es wird dann ein Bolus von 15 ml kalter Natriumchloridlösung möglichst rasch in den Thermofühler am zentralen Venenkatheter gespritzt. Der Thermofühler des zentralen Venenkatheters misst die genaue Temperatur des Bolus. Die kalte Kochsalzlösung vermischt sich daraufhin mit dem im Körper zirkulierenden Blut im rechten Herzen und führt somit zum Temperaturabfall im arteriellen Blut, was stromabwärts in der Arteria femoralis gemessen wird. Die Kurve, die sich auf dem PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionsmonitor abbildet, stellt die Kurve des Temperaturabfalls, das heißt des Abfalls der Indikatorkonzentration über die Zeit im Blut dar. Das bedeutet, dass der Temperaturabfall größer ausfällt, je kleiner das vom Herzen geförderte Blutvolumen ist. Das PiCCO<sub>2</sub>-Gerät berechnet das Herzzeitvolumen über das modifizierte Stewart-Hamilton-Verfahren nach Extrapolation von Rezirkulationsphänomenen automatisch durch die Fläche unter der Thermodilutionskurve.

Mit der ersten Thermodilution wird der patiententypische Kalibrierungsfaktor für die Pulskonturanalyse ermittelt.

#### **2.6.4 Messung und Berechnung der zentralen Blutvolumina**

Der Indikator erfasst auf dem Weg vom Injektionsort bis zum Detektionsort sechs Kompartimente. Die Berechnung der durchströmten Kompartimente erfolgt durch Ableitung der abfallenden Thermodilutionskurve, die die Geschwindigkeit der Temperaturumverteilung aufzeigt. (Rockmann 2011) Die Kompartimente sind folgende:

1. das rechtsatriale enddiastolische Volumen (RAEV),
2. das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEV),
3. das pulmonale Blutvolumen (PBV),
4. das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW),
5. das linksatriale enddiastolische Volumen (LAEV) und
6. das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEV).

Die einzelnen Kompartimente werden der Einfachheit halber nochmals in Gesamtkompartimente zusammengefasst:

1. das intrathorakale Thermovolumen (ITTV): besteht aus allen sechs Kompartimenten,
2. das globale enddiastolische Volumen (GEDV):  $RAEV + RVEV + LAEV + LVEV$  und

3. das intrathorakale Blutvolumen (ITBV): GEDV + PBV.

Aus der Konzentrationszeitkurve und dem Herzzeitvolumen berechnet das PiCCO<sub>2</sub>-Gerät die zentralen Blutvolumina anhand der beiden Parameter Mean transit time (MTt, mittlere Durchgangszeit) und Downslope time (DSt, exponentielle Auswaschzeit). Die Mean transit time ist der Mittelwert all der Zeiten, die jedes Indikatorteilchen benötigt, um von der Injektionsstelle die Messstelle zu erreichen. Die Mean transit time multipliziert mit dem Herzzeitvolumen ergibt das intrathorakale Thermovolumen:

$$ITTV = HZV \cdot MTt \quad (7)$$

Die Downslope time wird berechnet, indem der Temperaturabfall der Kurve, das heißt der Konzentrationsabfall des Indikators, auf einer logarithmischen Skala mit der Zeitänderung auf einer linearen Skala verrechnet wird.

Das globale enddiastolische Volumen setzt sich aus den enddiastolischen Volumina der vier Herzhöhlen zusammen. (Lazaridis 2012) Es gibt also die Vorlast des gesamten Herzens wieder. Das globale enddiastolische Volumen wird aus der mittleren Transitzeit der Indikatorpartikel und dem Herzzeitvolumen mittels Thermodilution wie folgt berechnet:

$$GEDV = (HZV \cdot 1000) \cdot \left[ \frac{(MTt \cdot TDa - DSt \cdot TDa)}{60} \right] \quad (8)$$

Der globale enddiastolische Volumenindex stellt das globale enddiastolische Volumen dar, das auf die normalisierte Körperoberfläche (Predicted Body Surface Area, PBSA) in ml/m<sup>2</sup> bezogen wird:

$$GEDVI = \frac{GEDV}{PBSA} \quad (9)$$

Das intrathorakale Blutvolumen ist dasjenige Blutvolumen, was sich zum Zeitpunkt der Messung im gesamten Thorax befindet. Es ist folglich die Summe aus dem globalen enddiastolischen Volumen im Herzen sowie dem pulmonalen Blutvolumen (PBV). Das intrathorakale Blutvolumen wird anhand einer Konstante folgendermaßen errechnet (Sakka 2000):

$$ITBV = 1,25 \cdot GEDV \quad (10)$$



Die Downslope time wird mit dem Herzzeitvolumen multipliziert, womit das pulmonale Thermovolumen erhalten wird:

$$PTV = HZV \cdot DSt \quad (11)$$

Das pulmonale Thermovolumen wiederum setzt sich aus dem pulmonalen Blutvolumen und dem extravaskulären Lungenwasser zusammen:

$$PTV = PBV + EVLW \quad (12)$$

Ist sowohl das intrathorakale Thermovolumen als auch das pulmonale Thermovolumen bekannt, lässt sich das globale enddiastolische Volumen berechnen:

$$GEDV = ITTV - PTV \quad (13)$$

$$GEDV = (HZV \cdot MTt) - (HZV \cdot DSt) \quad (14)$$

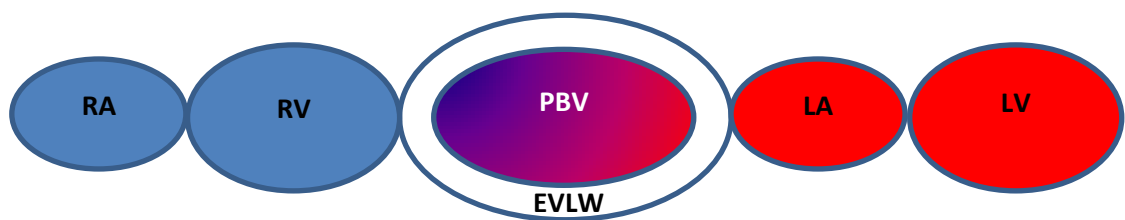
Das pulmonale Blutvolumen kann ebenfalls anhand des globalen enddiastolischen Volumens und einer Konstante berechnet werden:

$$PBV = 0,25 \cdot GEDV \quad (15)$$

Das extravaskuläre Lungenwasser kann dann wie folgt errechnet werden:

$$EVLW = ITTV - ITBV \quad (16)$$

Der extravaskuläre Lungenwasserindex ergibt sich aus der Indizierung auf das Predicted body weight (PBW).



**Abbildung 2.2:** Zentrale Blutvolumina; RA: rechtes Atrium; RV: rechter Ventrikel; PBV: pulmonales Blutvolumen; EVLW: extravaskuläres Lungenwasser; LA: linkes Atrium; LV: linker Ventrikel (modifiziert nach Pulsion Medical Systems SE; Feldkirchen)

## 2.1 Berechnung des Herzindex

Der Herzindex ist das Maß für die Auswurfleistung des Herzens pro Minute. Berechnet wird der Herzindex aus dem Quotienten von Herzzeitvolumen und der Body Surface Area (BSA):

$$\text{HZV} = \text{SV} \cdot \text{HF} \quad (17)$$

$$\text{HI} = \frac{\text{HZV}}{\text{BSA}} \quad (18)$$

Der Herzindex kann sowohl mittels Pulskonturanalyse als auch mittels Thermodilution errechnet werden. Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Werte des Herzindex sind die durch Thermodilution bestimmten Werte. Die Normwerte werden mit 3.0 - 5.0 l/min/m<sup>2</sup> angegeben. (Pulsion Medical Systems 2015)

## 2.2 Berechnung des systemvaskulären Widerstandsindex

Der systemvaskuläre Widerstand (SVR) veranschaulicht den Vasotonus und somit die Höhe der Nachlast. Neben der Vorlast, der Herzfrequenz und der Kontraktilität ist auch die Nachlast eine Determinante des Herzzeitvolumens.

Der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI) ist der auf die Körperoberfläche indizierte Wert des systemvaskulären Widerstands. Er geht bei der Thermodilution aus dem mittleren arteriellen Druck, dem zentralen Venendruck und dem Herzindex hervor. Demnach lautet die Formel zur Berechnung des SVRI folgendermaßen:

$$\text{SVRI} = \frac{(\text{MAD} - \text{ZVD}) \cdot 80}{\text{HI}} \quad (19)$$

Die Normwerte, die in der Literatur für den systemvaskulären Widerstandsindex angegeben werden, liegen zwischen 1700 und 2400 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>. (Pulsion Medical Systems 2015)

## 2.3 Der Behandlungsalgorithmus

Der Behandlungsalgorithmus wurde gemäß Klinikstandard angestoßen, wenn die Sauerstoffextraktionsrate > 27 % betrug. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich diejenigen Patienten untersucht, deren Sauerstoffextraktionsrate ≤ 27 % war. Aus diesem Grund ist bei den 42 in die Studie eingeschlossenen Patienten der Algorithmus nicht zum Einsatz gekommen. Der Vollständigkeit halber soll der er dennoch kurz dargelegt werden:

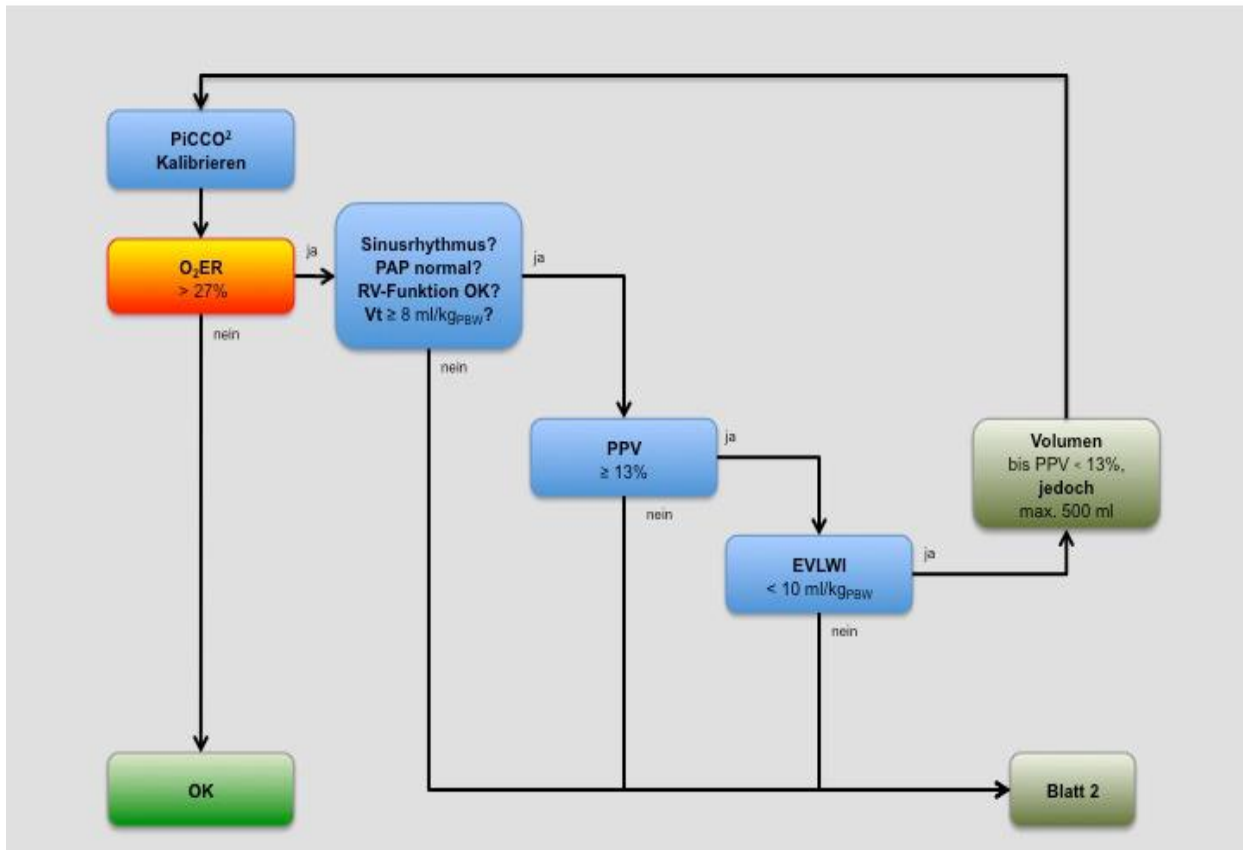
War die Sauerstoffextraktionsrate > 27 %, wurde zuerst die Pulsdruckvariation betrachtet. Bei einer Pulsdruckvariation ≥ 13 % wurde angenommen, dass der Patient volumenreagibel war.

Bei einem extravaskulären Lungenwasserindex von  $< 10 \text{ ml/kg}_{\text{PBW}}$  wurde daraufhin Volumen infundiert, bis die Pulsdruckvariation einen Wert  $< 13 \%$  erreichte. Daraufhin wurde eine Zusatzmessung durchgeführt sowie die Sauerstoffextraktionsrate kontrolliert. Sank die Sauerstoffextraktionsrate dabei auf einen Wert  $\leq 27 \%$ , hatte der Algorithmus sein therapeutisches Ziel erreicht.

Bei fehlender Volumenreagibilität oder bei einem extravaskulären Lungenwasserindex von  $\geq 10 \text{ ml/kg}_{\text{PBW}}$  wurde in folgender Reihenfolge vorgegangen: Bei einem Herzindex von  $\leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$  wurde mit Volumen therapiert, falls der globale enddiastolische Volumenindex einen Wert  $\leq 800 \text{ ml/m}^2$  anzeigte und ansonsten keine Zeichen von Volumenüberladung ersichtlich waren. Eine Optimierung mit Inotropika erfolgte bei einem globalen enddiastolischen Volumenindex von  $> 800 \text{ ml/m}^2$  oder bei Volumenüberladung und gleichzeitig niedrigem Herzindex. Eine Optimierung des mittleren arteriellen Druckes bis  $> 60 \text{ mmHg}$  erfolgte mit Volumen, falls der globale enddiastolische Volumenindex  $\leq 800 \text{ ml/m}^2$  betrug oder bereits eine Volumenüberladung vorlag. Vasopressoren zum Anheben des mittleren arteriellen Druckes wurden eingesetzt, wenn die Vorlast bereits optimiert war. Die Herzfrequenz wurde mittels Chronotropika auf Werte zwischen 60 und 110 Schläge pro Minute korrigiert, falls die Sauerstoffextraktionsrate einen Wert  $> 27 \%$  angenommen hatte und die weiteren hämodynamischen Parameter bereits ihre Zielwerte erreicht hatten.

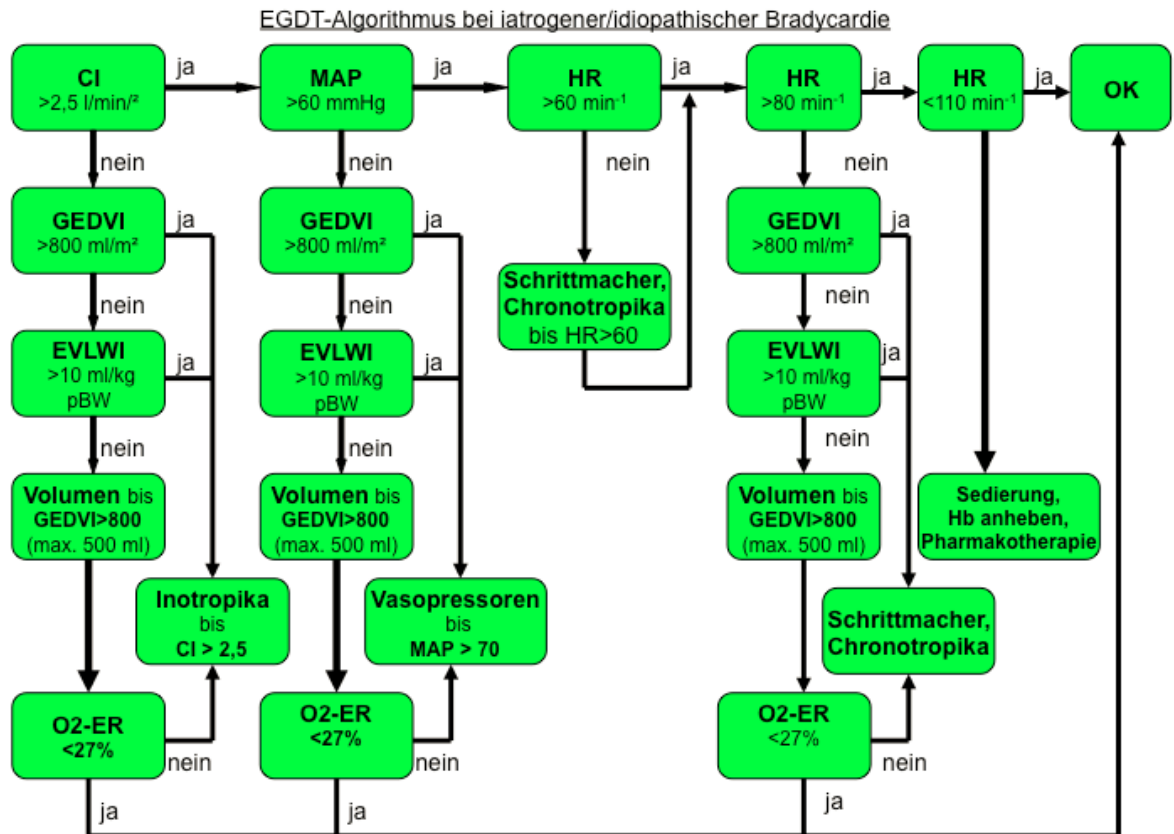
Nach jedem therapeutischen Schritt hatte eine Reevaluation der Sauerstoffextraktionsrate sowie eine Zusatzmessung mittels PiCCO<sub>2</sub>-Messung zu erfolgen.

# Behandlungsalgorithmus



modifiziert nach Donati et al. Chest, 2007; 132; 1817-1824 und Göpfert et al. Intensive Care Med, 2007; 33; 96-103

**Abbildung 2.3:** Behandlungsalgorithmus; O<sub>2</sub>-ER: Sauerstoffextraktionsrate; PAP: Pulmonalarteriendruck; RV-Funktion: rechtsventrikuläre Funktion; Vt: Tidalvolumen; PPV: Pulsdruckvariation; EVLWI: extravaskulärer Lungenwasserindex; modifiziert nach Donati et al. (Donati 2007) und Göpfert et al. (Goepfert 2007)



**Abbildung 2.4:** Weiterführender Algorithmus; CI: Herzindex; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; O<sub>2</sub>-ER: Sauerstoffextraktionsrate; GEDVI: globaler enddiastolischer Volumenindex; EVLWI: extravaskulärer Lungenwasserindex.

## 2.4 Statistik

Zur Analyse der Daten sind die Patienten mit den vollständig durchgeführten Messzeitpunkten 1 und 4 ihrem Alter entsprechend in zwei Gruppen (Patienten  $\leq 60$  Jahre und Patienten  $> 60$  Jahre) eingeteilt und die Daten der Patienten anonymisiert in Tabellen übertragen worden.

### 2.4.1 Fallzahlschätzung, Power, $\alpha$ -Fehler, $\beta$ -Fehler

Vor Durchführung der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen ist es anhand der Daten der Studie von *Wolf et al.* möglich gewesen, eine Fallzahlschätzung durchzuführen. Auf diese Weise ließ sich bereits vorher ermitteln, wie viele Patienten pro Altersgruppe benötigt werden, um einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des globalen enddiastolischen Volumenindex zwischen den beiden Altersgruppen festzustellen.

Für die vorliegenden Daten ergab sich bei einer Power von 0,8, einem  $\alpha$ -Fehler von 0,05, einem  $\beta$ -Fehler von 0,2 und einer Effektgröße „Cohens d“ von 4,26 für zwei unterschiedlich umfangreiche Proben eine Fallzahl von insgesamt 40, bei 13 Stichproben in der kleineren Gruppe und 27 Stichproben in der größeren Gruppe.

Hinsichtlich des altersabhängigen Unterschieds im Herzindex ergab sich bei einer Power von 0,8, einem  $\alpha$ -Fehler von 0,05, einem  $\beta$ -Fehler von 0,2 und einer Effektgröße „Cohens d“ von 1,0 für zwei unterschiedlich umfangreiche Proben eine Fallzahl von insgesamt 32, bei 11 Stichproben in der kleineren Gruppe und 21 Stichproben in der größeren Gruppe. Die Poweranalyse wurde mittels *G\*Power* (Version 3.1.9.2) durchgeführt.

#### **2.4.2 Eingesetzte Testverfahren**

Die statistische Auswertung ist mit dem Statistikprogramm *Graphpad Prism* (Version 6.00 für Windows, GraphPad Software, La Jolla, Kalifornien, USA) erfolgt. Das Testen auf Normalverteilung der Parameter ist mit dem D'Agostino und Pearson omnibus normality test durchgeführt worden. Bei vorliegender Normalverteilung ist zum Vergleich von ungepaarten Daten der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben angewandt worden. Für die ungepaarten Stichproben ohne Normalverteilung ist der Mann-Whitney-U-Test angewandt worden. Bei vorliegender Normalverteilung ist zum Vergleich von gepaarten Daten der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt worden. Lag für die gepaarten Stichproben keine Normalverteilung vor, so ist der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, kurz Wilcoxon-Test, angewandt worden.

Die tabellarische Darstellung der demographischen Daten ist unter Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung erfolgt. Die tabellarische Darstellung bei Gruppenvergleichen ist anhand des Medians, der Quartile sowie der 95 %-Konfidenzintervalle durchgeführt worden. Der Vorteil der Darstellung anhand des Medians ist seine Resistenz gegenüber Ausreißern. Die graphische Darstellung der statistischen Tests ist mittels Boxplot ausgeführt worden.

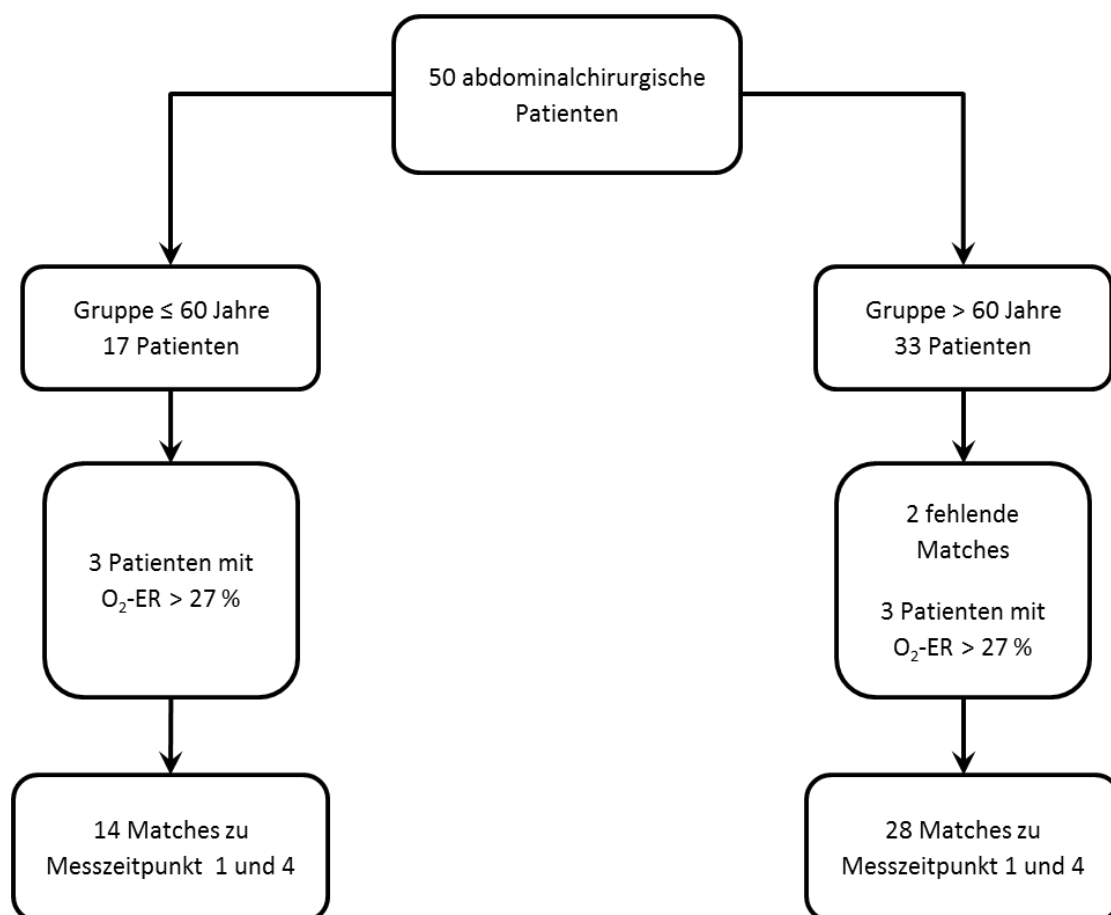
Die zweifache Varianzanalyse zur Überprüfung des Einflusses der Hypertonie und des Alters auf den Wert des globalen enddiastolischen Volumenindex sowie des Herzindex ist mit dem Programm *R* (Version 3.2.1, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt worden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenrekrutierung

Zum Einschluss in die Datenanalyse mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Wert des GEDVI und der O<sub>2</sub>-ER zu beiden Messzeitpunkten vorhanden
- O<sub>2</sub>-ER ≤ 27 %
- Matches zu Messzeitpunkt 1 und 4



**Abbildung 3.1:** Darstellung der Patientenrekrutierung mit einem Flussdiagramm.

#### 3.2 Definition der analysierten Altersgruppen

Die Ergebnisse der Studie von *Wolf et al.* ergaben einen signifikanten Unterschied des globalen enddiastolischen Volumenindex zwischen den Altersgruppen der Patienten ≤ 60 Jahre und der Patienten > 60 Jahre. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Altersbegrenzung bei 60 Jahren festgelegt. Im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2013 fand die Datenerhebung und -erfassung der 50 abdominalchirurgischen Patienten

statt. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden acht aus folgenden Gründen nicht in die Datenanalyse einbezogen: Drei Patienten in der Gruppe  $\leq 60$  Jahre wiesen zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Sauerstoffextraktionsrate  $> 27\%$  auf. In der Gruppe der Patienten  $> 60$  Jahre fehlte bei zwei Patienten einer der beiden Messzeitpunkte und bei drei Patienten lag eine Sauerstoffextraktionsrate  $> 27\%$  vor. Letztendlich wurden die Daten von 42 Patienten analysiert. Dabei ergaben sich für die Gruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahre 14 Patienten, für die Gruppe der Patienten  $> 60$  Jahre 28 Patienten.

### 3.3 Ergebnispräsentation

#### 3.3.1 Demographische Daten

Die Daten von 42 Patienten wurden analysiert und in zwei Altersgruppen eingeteilt. Zwischen den zwei Altersgruppen ergaben sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen, der Größe, des Körpergewichtes und des BMI der Patienten, des PBW sowie bezüglich der Volumenzufuhr keine signifikanten Unterschiede. Die Einstufung nach ASA erwies sich ebenfalls als nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen.

**Tabelle 3.1:** Demographische Daten der Patienten. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test

|                               | gesamt      |                | Alter $\leq 60$ |                | Alter $> 60$ |                | p                   | KI              |
|-------------------------------|-------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|----------------|---------------------|-----------------|
|                               | $\emptyset$ | SD             | $\emptyset$     | SD             | $\emptyset$  | SD             |                     |                 |
| <b>Gesamtanzahl n</b>         | 42          |                | 14              |                | 28           |                |                     |                 |
| <b>m : f</b>                  | 23:19       |                | 7:7             |                | 16:12        |                | 0,7483 <sup>U</sup> |                 |
| <b>Alter [Jahre]</b>          | 65,4        | 11,9           | 51,6            | 8,5            | 72,3         | 5,7            | <b>&lt;0,0001</b>   | [16,23; 25,12]  |
| <b>Größe [cm]</b>             | 172,7       | 8,1            | 172,9           | 7,1            | 172,6        | 8,7            | 0,9055              | [-0,058; 0,052] |
| <b>Gewicht [kg]</b>           | 72,8        | 14,4           | 68,9            | 15,8           | 74,8         | 13,6           | 0,2224              | [-3,67; 15,31]  |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b> | 24,4        | 4,3            | 23,0            | 4,8            | 25,1         | 3,9            | 0,1372              | [-0,69; 4,86]   |
| <b>PBW [kg]</b>               | 66,5        | 9,0            | 66,6            | 8,2            | 66,5         | 9,5            | 0,9524              | [-6,19; 5,84]   |
| <b>Volumen</b>                | 1840        | 1131           | 2118            | 747            | 1638         | 1293           | 0,9589              | [-654,6; 621,9] |
| <b>ASA</b>                    | 3           | Range<br>[2;4] | 2,5             | Range<br>[2;3] | 3            | Range<br>[2;4] | 0,7686 <sup>U</sup> |                 |



### 3.3.2 Art des operativen Eingriffs

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden nach Einleitung der Narkose (Messzeitpunkt 1) beziehungsweise direkt nach abdominalchirurgischen Operationen (Messzeitpunkt 4) erhoben. Den größten Teil der Operationen machten die Leberteilresektionen mit zwölf von insgesamt 42 Operationen aus, gefolgt von den partiellen pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomien (PPPD).

Weitere Operationen waren Pankreaslinksresektionen, eine Dünndarmsegmentresektion, Gastrektomien, eine Ösophagusresektion, Cholezystektomien, eine Nebennierenresektion, eine Hemikolektomie, eine Pankreaskorpusresektion, eine biliodigestive Anastomose und explorative Laparotomien. Alle Eingriffe dauerten mindestens zwei Stunden und rechtfertigten aufgrund möglicher hämodynamischer Beeinträchtigung das Thermodilutionsmonitoring.

**Tabelle 3.2:** Art des operativen Eingriffs. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests

| <b>Eingriff</b>                  | <b>gesamt</b> | <b>Alter ≤ 60</b> | <b>Alter &gt; 60</b> | <b>p</b> |
|----------------------------------|---------------|-------------------|----------------------|----------|
|                                  | <b>[n]</b>    | <b>[n]</b>        | <b>[n]</b>           |          |
| <b>PPPD</b>                      | 11            | 6                 | 5                    | 0,136    |
| <b>Pankreaslinksresektion</b>    | 3             | 2                 | 1                    | 0,254    |
| <b>Leberteilresektion</b>        | 12            | 2                 | 10                   | 0,277    |
| <b>Dünndarmsegmentresektion</b>  | 1             | 1                 | 0                    | 0,333    |
| <b>Gastrektomie</b>              | 3             | 1                 | 2                    | 1,000    |
| <b>Ösophagusresektion</b>        | 1             | 1                 | 0                    | 0,333    |
| <b>Cholezystektomie</b>          | 3             | 1                 | 2                    | 1,000    |
| <b>Explorative Laparotomie</b>   | 4             | 0                 | 4                    | 0,283    |
| <b>Nebennierenresektion</b>      | 1             | 0                 | 1                    | 1,000    |
| <b>Hemikolektomie</b>            | 1             | 0                 | 1                    | 1,000    |
| <b>Pankreaskorpusresektion</b>   | 1             | 0                 | 1                    | 1,000    |
| <b>Biliodigestive Anastomose</b> | 1             | 0                 | 1                    | 1,000    |

### 3.3.3 Vorerkrankungen

Zwischen den beiden Altersgruppen unterschieden sich die Patienten weder bezüglich des Auftretens des Myokardinfarktes oder des Apoplex in der Vorgeschichte noch hinsichtlich des Auftretens von Adipositas oder der Raucheranamnese. Dagegen bestand aber ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens der arteriellen Hypertonie, die in der älteren Patientengruppe signifikant häufiger auftrat als in der jüngeren Patientengruppe. Die im Folgenden durchgeführte Varianzanalyse ergab jedoch keinen Einfluss der Hypertonie auf die Höhe des globalen enddiastolischen Volumenindex. Zur genauen Beurteilung des Einflusses der Hypertonie und des Alters auf den globalen enddiastolischen Volumenindex sowie den Herzindex siehe Kapitel 3.3.11.

**Tabelle 3.3:** Vorerkrankungen der Patienten. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests

| Komorbiditäten      | gesamt<br>[n] | Alter ≤ 60<br>[n] | Alter > 60<br>[n] | p            |
|---------------------|---------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Art. Hypertonie     | 12            | 1                 | 11                | <b>0,036</b> |
| Z.n. Myokardinfarkt | 0             | 0                 | 0                 | -            |
| Z.n. Apoplex        | 2             | 0                 | 2                 | 0,545        |
| Adipositas          | 3             | 0                 | 3                 | 0,539        |
| Akt. Raucher        | 13            | 6                 | 7                 | 0,298        |

### 3.3.4 Präoperative Medikation

Bezüglich der Medikamente, die von den Patienten vor dem Eingriff regelmäßig eingenommen wurden, ließ sich zwischen den beiden Altersgruppen kein signifikanter Unterschied feststellen.

**Tabelle 3.4:** Regelmäßige Medikation der Patienten vor dem Eingriff. Altersabhängige Darstellung. Analyse mittels ungepaarten t-Tests

| <b>präop. Medikation</b> | <b>gesamt<br/>[n]</b> | <b>Alter ≤ 60<br/>[n]</b> | <b>Alter &gt; 60<br/>[n]</b> | <b>p</b> |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| <b>β-Blocker</b>         | 10                    | 1                         | 9                            | 0,125    |
| <b>ACE-Hemmer</b>        | 6                     | 1                         | 5                            | 0,645    |
| <b>PPI</b>               | 30                    | 7                         | 23                           | 0,067    |
| <b>Antikonvulsiva</b>    | 1                     | 1                         | 0                            | 0,333    |
| <b>Diuretika</b>         | 7                     | 0                         | 7                            | 0,075    |
| <b>Ca-Antagonisten</b>   | 1                     | 0                         | 1                            | 1,000    |
| <b>Steroide</b>          | 3                     | 1                         | 2                            | 1,000    |
| <b>Statine</b>           | 6                     | 0                         | 6                            | 0,083    |

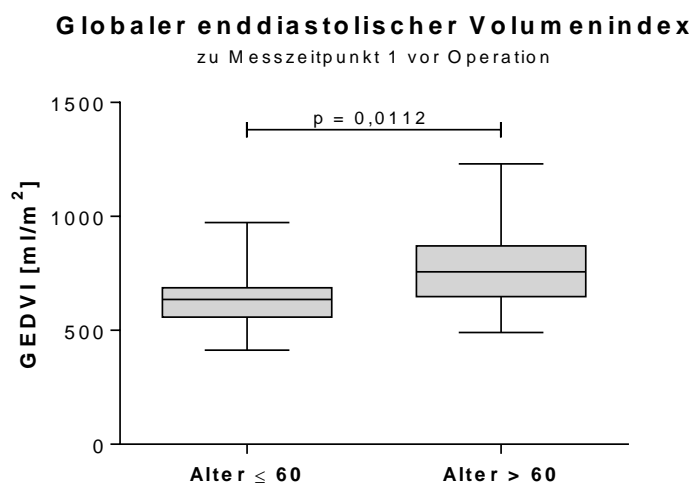
Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass sich die beiden Altersgruppen lediglich hinsichtlich ihres Alters sowie des Auftretens der arteriellen Hypertonie signifikant voneinander unterscheiden.

### 3.3.5 Hämodynamische Daten vor der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate $\leq 27\%$

Zum Messzeitpunkt 1 vor der Operation war der globale enddiastolische Volumenindex signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen. Die Gruppe der Patienten  $> 60$  Jahre wies einen höheren globalen enddiastolischen Volumenindex auf als die Gruppe der jüngeren Patienten  $\leq 60$  Jahre. Bei den übrigen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt.

**Tabelle 3.5:** Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Altersgruppen zu Messzeitpunkt 1. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test

|   | Alter $\leq 60$ |      |      | Alter $> 60$ |      |      | p                   | KI              |
|---|-----------------|------|------|--------------|------|------|---------------------|-----------------|
|   | n = 14          |      |      | n = 28       |      |      |                     |                 |
|   | median          | q25  | q75  | median       | q25  | q75  |                     |                 |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 636             | 558  | 686  | 757          | 648  | 871  | <b>0,0112</b>       | [35,1; 257,2]   |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 2,17            | 1,91 | 2,60 | 2,11         | 1,67 | 2,83 | 0,7866 <sup>U</sup> | [-0,49; 0,38]   |
| <b>MTt</b> [s]  | 32,4            | 24,3 | 37,0 | 33,2         | 26,8 | 41,4 | 0,2275              | [-26,6; 108,2]  |
| <b>DSt</b> [s]  | 13,8            | 10,2 | 15,9 | 13,6         | 9,8  | 16,9 | 0,6495              | [-25,7; 40,7]   |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 8               | 7    | 10   | 8            | 7    | 9    | 0,6232 <sup>U</sup> | [-1,0; 1,0]     |
| <b>PPV</b> [%]  | 9               | 7    | 10   | 8            | 5    | 13   | 0,9498              | [-2,7; 2,9]     |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 7               | 6    | 14   | 11           | 8    | 15   | 0,0983              | [-0,5; 5,9]     |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 18,0            | 9,8  | 20,1 | 16,0         | 11,9 | 23,3 | 0,4323              | [-2,5; 5,6]     |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 2304            | 2059 | 3115 | 2050         | 1696 | 2914 | 0,4800 <sup>U</sup> | [-647,0; 581,0] |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 33,5            | 28,8 | 37,8 | 41,0         | 33,8 | 45,5 | 0,1272 <sup>U</sup> | [-2,0; 11,0]    |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 73              | 63   | 80   | 76           | 58   | 94   | 0,7567 <sup>U</sup> | [-11,0; 16,0]   |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 65              | 52   | 71   | 57           | 49   | 69   | 0,1259 <sup>U</sup> | [-14,0; 2,0]    |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 465             | 200  | 775  | 583          | 200  | 1000 | 0,5149 <sup>U</sup> | [-101; 400]     |



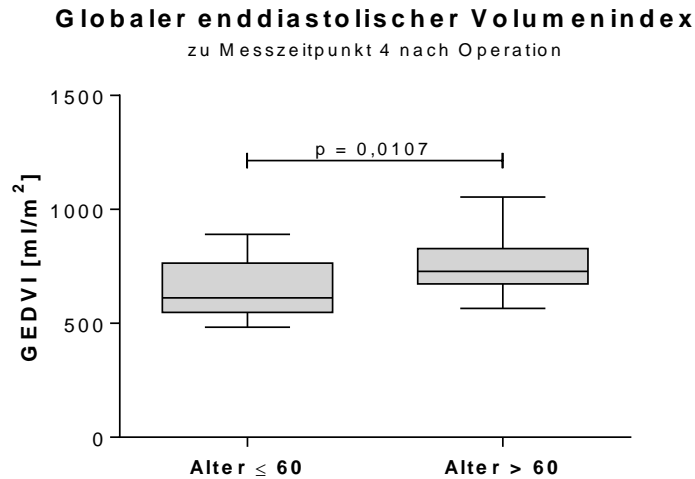
**Abbildung 3.2:** Graphische Darstellung des Vergleichs des globalen enddiastolischen Volumenindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 1. Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.

### 3.3.6 Hämodynamische Daten nach der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate $\leq 27\%$

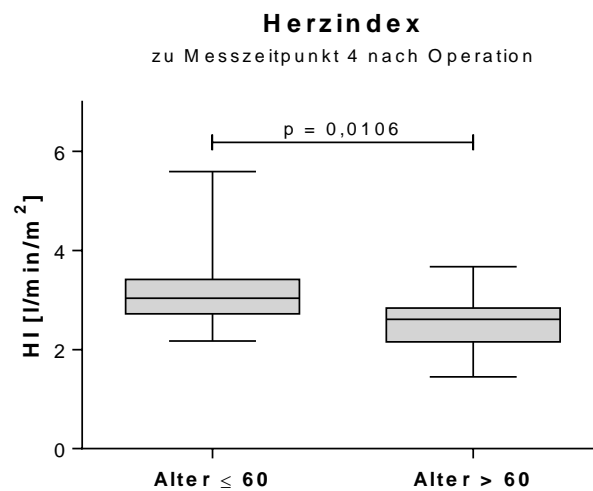
Zum Messzeitpunkt 4 nach der Operation waren der globale enddiastolische Volumenindex, der Herzindex, die Mean transit time und die Sauerstoffextraktionsrate signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Altersgruppen. Der globale enddiastolische Volumenindex, die Mean transit time und die Sauerstoffextraktionsrate wiesen in der Gruppe der Patienten  $> 60$  Jahre signifikant höhere Werte auf als in der Gruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahre. Der Herzindex zeigte dagegen in der älteren Patientengruppe einen signifikant geringeren Wert als in der jüngeren Patientengruppe. Bei den übrigen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt.

**Tabelle 3.6:** Vergleich der hämodynamischen Parameter beider Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test

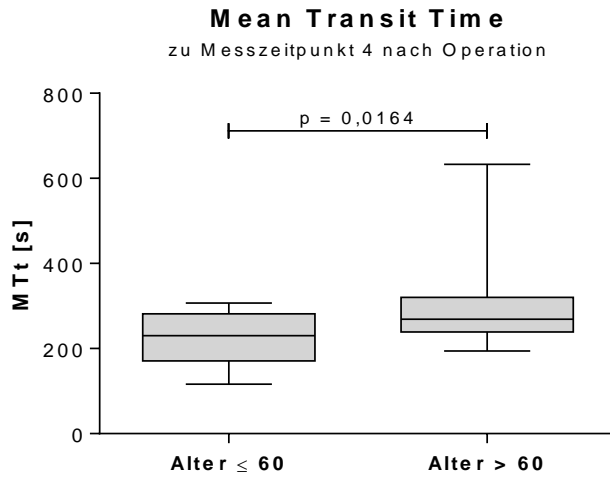
|   | Alter $\leq 60$ |      |      | Alter $> 60$ |      |      | p                         | KI             |
|---|-----------------|------|------|--------------|------|------|---------------------------|----------------|
|   | n = 14          |      |      | n = 28       |      |      |                           |                |
|   | median          | q25  | q75  | median       | q25  | q75  |                           |                |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 612             | 548  | 764  | 728          | 673  | 828  | <b>0,0107</b>             | [26,5; 189,5]  |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 3,04            | 2,72 | 3,42 | 2,61         | 2,15 | 2,84 | <b>0,0106<sup>U</sup></b> | [-0,90; -0,11] |
| <b>MTt</b> [s]  | 23,0            | 17,1 | 28,2 | 26,9         | 23,9 | 32,0 | <b>0,0164<sup>U</sup></b> | [11,0; 97,0]   |
| <b>DSt</b> [s]  | 8,9             | 7,1  | 13,3 | 10,6         | 9,0  | 12,9 | 0,2112 <sup>U</sup>       | [-8,0; 35,0]   |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 9               | 7    | 10   | 8            | 7    | 9    | 0,1909 <sup>U</sup>       | [-2,0; 0,0]    |
| <b>PPV</b> [%]  | 8               | 5    | 9    | 6            | 3    | 8    | 0,1562 <sup>U</sup>       | [-4,0; 1,0]    |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 12              | 9    | 14   | 14           | 11   | 17   | 0,1348                    | [-0,7; 5,3]    |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 12,5            | 9,8  | 16,2 | 16,8         | 11,8 | 21,9 | <b>0,0344<sup>U</sup></b> | [0,1; 8,4]     |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 1569            | 1234 | 2128 | 2033         | 1821 | 2254 | 0,0593                    | [-16,6; 776,5] |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 44,5            | 41,5 | 52,8 | 43,0         | 38,0 | 49,0 | 0,1503                    | [-10,3; 1,7]   |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 75              | 64   | 84   | 77           | 71   | 89   | 0,4208                    | [-6,4; 15,1]   |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 69              | 56   | 77   | 60           | 55   | 73   | 0,1642 <sup>U</sup>       | [-15,0; 2,0]   |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 2325            | 1340 | 3000 | 1800         | 1200 | 3200 | 0,9898                    | [-762; 772]    |



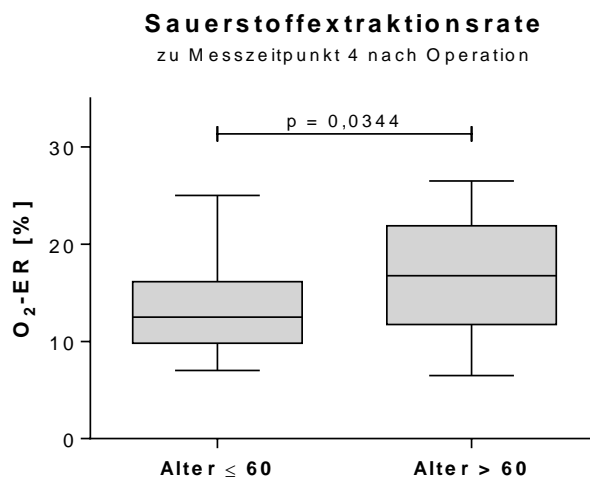
**Abbildung 3.3:** Graphische Darstellung des Vergleichs des globalen enddiastolischen Volumenindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.



**Abbildung 3.4:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Mann-Whitney-U-Test.



**Abbildung 3.5:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Mean transit time in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Mann-Whitney-U-Test.



**Abbildung 3.6:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Sauerstoffextraktionsrate der beiden Altersgruppen zu Messzeitpunkt 4. Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub>-ER) in %. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Mann-Whitney-U-Test.

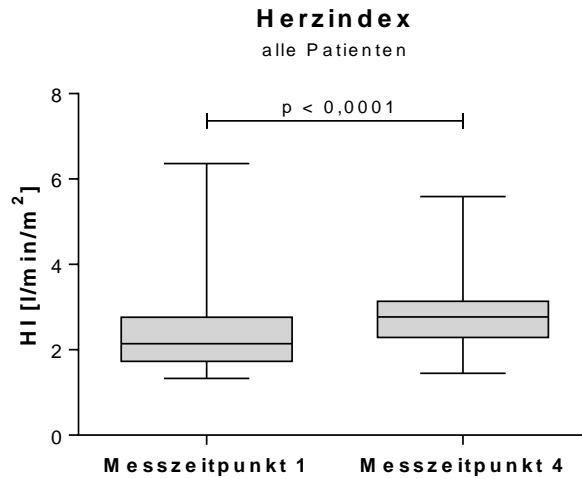


### 3.3.7 Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate $\leq 27\%$ – alle Patienten

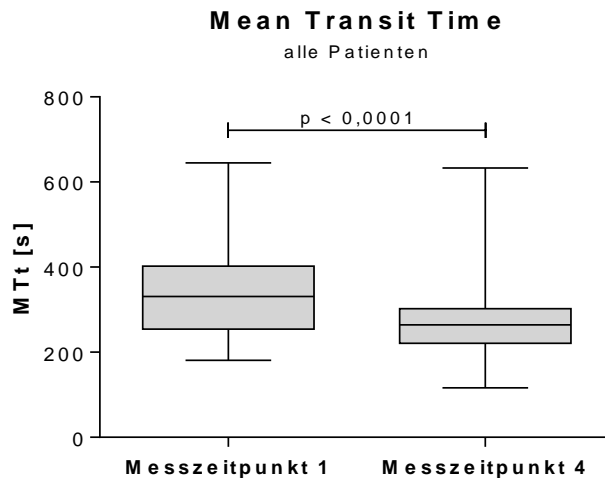
Beim Vergleich der hämodynamischen Parameter vor und nach der Operation unterschieden sich der Herzindex, die Mean transit time, die Downslope time, der zentrale Venendruck, der systemvaskuläre Widerstandsindex, der Schlagvolumenindex, die Herzfrequenz und die Volumenzufuhr signifikant voneinander. Zum Messzeitpunkt 4 waren der Herzindex, der zentrale Venendruck, der Schlagvolumenindex, die Herzfrequenz sowie die Volumenzufuhr signifikant höher als zum Messzeitpunkt 1. Die Mean transit time, die Downslope time und der systemvaskuläre Widerstandsindex hingegen wiesen zum Messzeitpunkt 4 einen geringeren Wert auf als zum Messzeitpunkt 1. Bei den übrigen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten festgestellt.

**Tabelle 3.7:** Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test

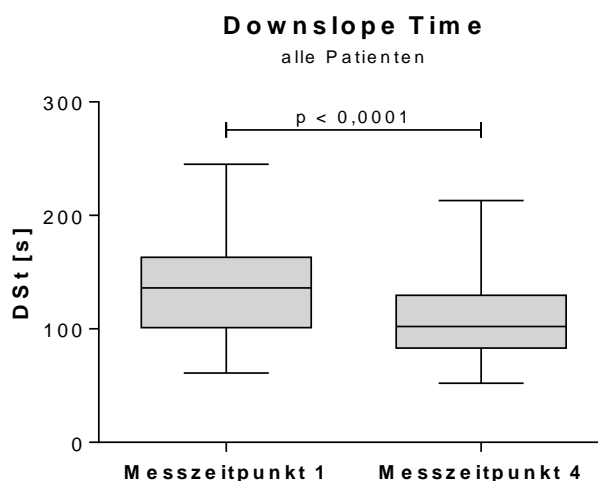
|   | Messzeitpunkt 1<br>n = 42 |      |      | Messzeitpunkt 4<br>n = 42 |      |      | p                         | KI              |
|---|---------------------------|------|------|---------------------------|------|------|---------------------------|-----------------|
|   | median                    | q25  | q75  | median                    | q25  | q75  |                           |                 |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 722                       | 605  | 840  | 702                       | 612  | 821  | 0,6308                    | [-59,5; 36,5]   |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 2,15                      | 1,73 | 2,77 | 2,77                      | 2,29 | 3,14 | <0,0001 <sup>W</sup>      | [0,24; 0,76]    |
| <b>MTt</b> [s]  | 33,1                      | 25,4 | 40,2 | 26,4                      | 22,1 | 30,3 | <0,0001 <sup>W</sup>      | [-84,0; -42,0]  |
| <b>DSt</b> [s]  | 13,6                      | 10,1 | 16,3 | 10,2                      | 8,3  | 13,0 | <0,0001 <sup>W</sup>      | [-34,0; -15,0]  |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 8                         | 7    | 9    | 8                         | 7    | 9    | 0,5435 <sup>W</sup>       | [0,0; 1,0]      |
| <b>PPV</b> [%]  | 9                         | 6    | 11   | 6                         | 4    | 9    | 0,0583 <sup>W</sup>       | [-3,0; -1,0]    |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 10                        | 7    | 14   | 13                        | 11   | 16   | <b>0,0209</b>             | [0,4; 4,7]      |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 17,1                      | 10,9 | 20,9 | 14,8                      | 10,7 | 21,4 | 0,6385                    | [-2,6; 1,6]     |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 2183                      | 1789 | 2938 | 1921                      | 1578 | 2238 | <b>0,0043<sup>W</sup></b> | [-893,0; -12,0] |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 37,0                      | 31,3 | 43,3 | 43,0                      | 39,5 | 49,5 | <b>0,0014</b>             | [2,6; 10,0]     |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 76                        | 62   | 90   | 77                        | 68   | 88   | 0,3960                    | [-3,9; 9,7]     |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 59                        | 51   | 69   | 61                        | 55   | 74   | <b>0,0069</b>             | [1,2; 7,2]      |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 500                       | 200  | 875  | 2000                      | 1327 | 3000 | <0,0001 <sup>W</sup>      | [1150; 1900]    |



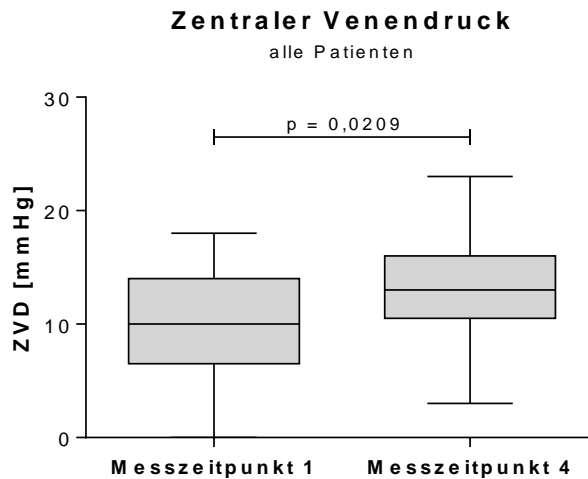
**Abbildung 3.7:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



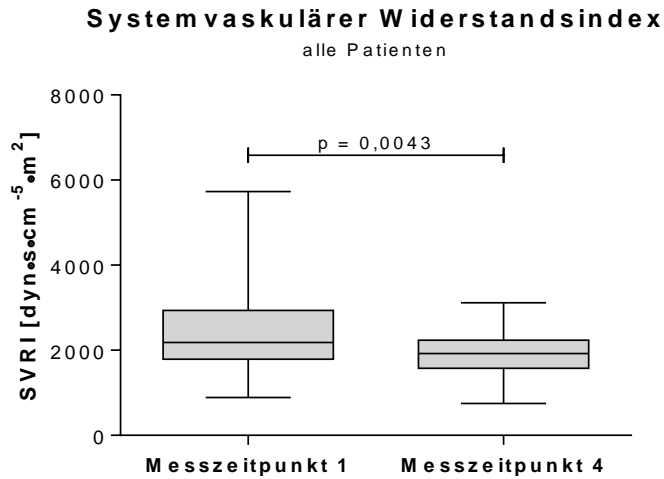
**Abbildung 3.8:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



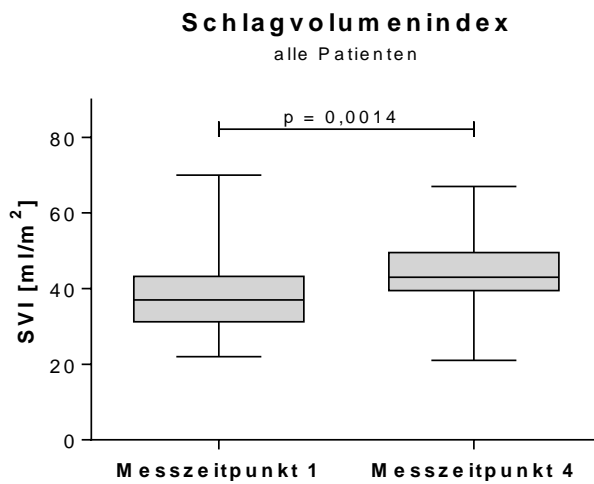
**Abbildung 3.9:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



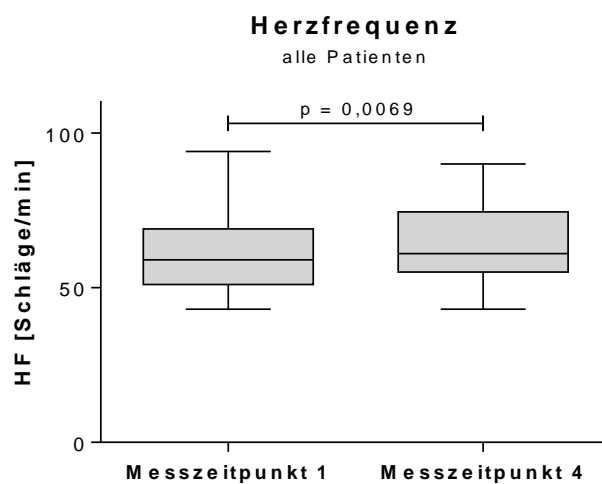
**Abbildung 3.10:** Graphische Darstellung des Vergleichs des zentralen Venendruckes zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.



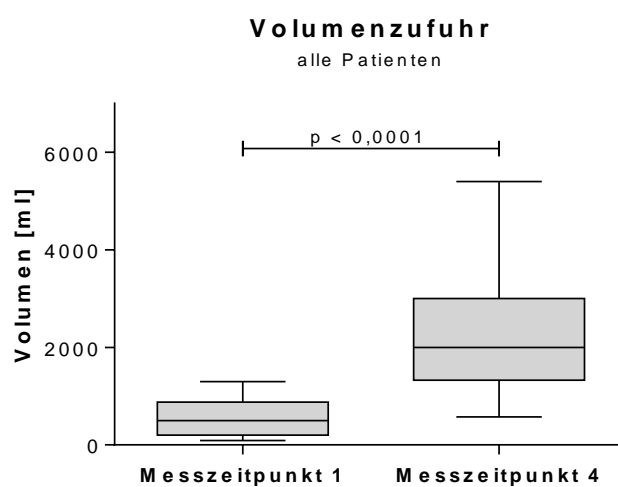
**Abbildung 3.11:** Graphische Darstellung des Vergleichs des systemvaskulären Widerstandsindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ . Abbildung als Boxplot (Median sowie  $\text{IQR}_{25-75}$ ). Wilcoxon-Test.



**Abbildung 3.12:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Schlagvolumenindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Schlagvolumenindex (SVI) in  $\text{ml}/\text{m}^2$ . Abbildung als Boxplot (Median sowie  $\text{IQR}_{25-75}$ ). t-Test.



**Abbildung 3.13:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Herzfrequenz zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Herzfrequenz (HF) in Schläge/min. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.



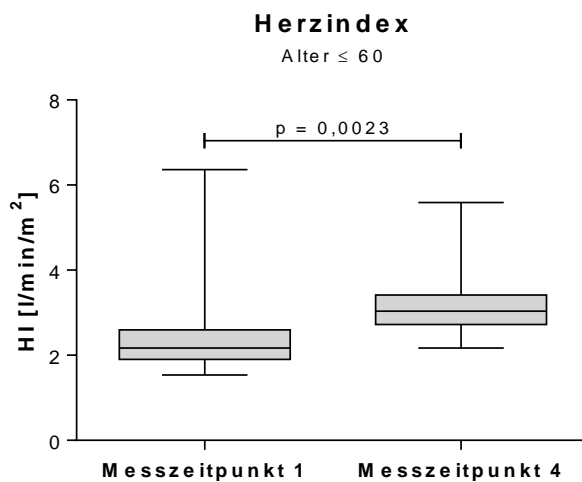
**Abbildung 3.14:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – alle Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.

### 3.3.8 Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate $\leq 27\%$ – jüngere Patienten

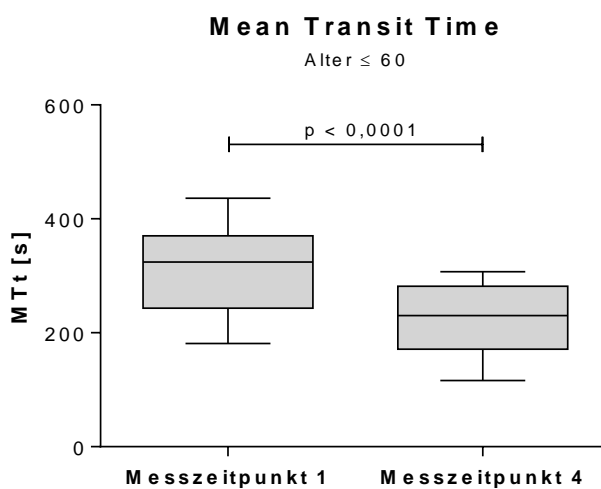
Bei den Patienten  $\leq 60$  Jahre unterschieden sich der Herzindex, die Mean transit time, die Downslope time, der systemvaskuläre Widerstandsindex, der Schlagvolumenindex und die Volumenzufuhr zu beiden Messzeitpunkten signifikant. Zum Messzeitpunkt 4 waren der Herzindex, der Schlagvolumenindex und die Volumenzufuhr signifikant höher als zum Messzeitpunkt 1. Dagegen wiesen die Mean transit time, die Downslope time und der systemvaskuläre Widerstandsindex zum Messzeitpunkt 4 einen geringeren Wert auf. Bei den übrigen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten festgestellt.

**Tabelle 3.8:** Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test

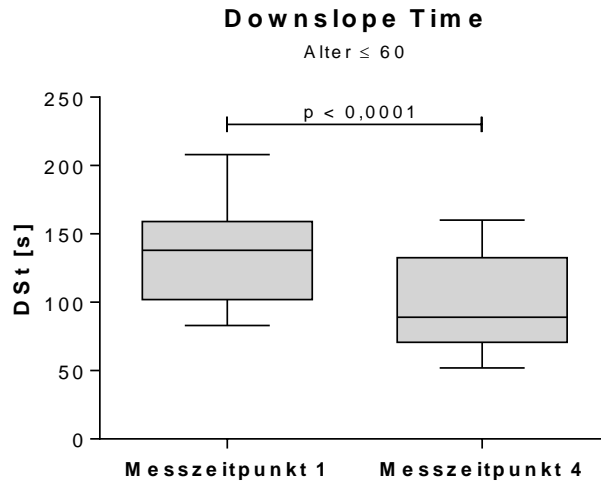
|   | Messzeitpunkt 1 |      |      | Messzeitpunkt 4 |      |      | p                         | KI                |
|---|-----------------|------|------|-----------------|------|------|---------------------------|-------------------|
|   | n = 14          |      |      | n = 14          |      |      |                           |                   |
|   | median          | q25  | q75  | median          | q25  | q75  |                           |                   |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 636             | 558  | 686  | 612             | 548  | 764  | 0,6747                    | [-56,2; 84,0]     |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 2,17            | 1,90 | 2,59 | 3,04            | 2,72 | 3,42 | <b>0,0023<sup>W</sup></b> | [0,10; 1,43]      |
| <b>MTt</b> [s]  | 32,4            | 24,3 | 37,0 | 23,0            | 17,1 | 28,1 | <b>&lt;0,0001</b>         | [-108,1; -51,9]   |
| <b>DSt</b> [s]  | 13,8            | 10,2 | 15,9 | 8,9             | 7,0  | 13,3 | <b>0,0002</b>             | [-45,3; -18,4]    |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 8               | 7    | 10   | 9               | 7    | 10   | 0,1446                    | [-0,3; 1,5]       |
| <b>PPV</b> [%]  | 9               | 7    | 10   | 8               | 5    | 9    | 0,1891                    | [-3,7; 0,8]       |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 7               | 6    | 14   | 12              | 9    | 14   | 0,1513                    | [-1,1; 6,5]       |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 18,0            | 9,8  | 20,1 | 12,5            | 9,8  | 16,2 | 0,2676 <sup>W</sup>       | [-7,6; 4,8]       |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 2304            | 2059 | 3115 | 1569            | 1234 | 2128 | <b>0,0040<sup>W</sup></b> | [-1177,0; -140,0] |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 33,5            | 28,8 | 37,8 | 44,5            | 41,5 | 52,8 | <b>0,0027<sup>W</sup></b> | [-2,0; 17,0]      |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 73              | 63   | 80   | 75              | 64   | 84   | 0,5718 <sup>W</sup>       | [-13,0; 19,0]     |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 65              | 53   | 71   | 69              | 56   | 77   | 0,0541                    | [-0,1; 9,4]       |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 400             | 200  | 775  | 2325            | 1340 | 3000 | <b>&lt;0,0001</b>         | [1205; 2254]      |



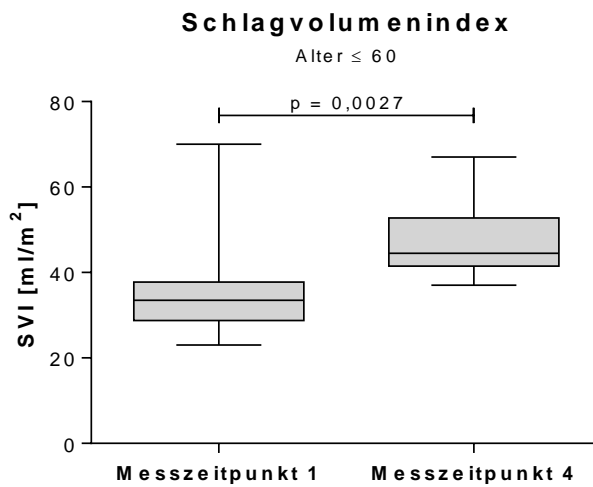
**Abbildung 3.15:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Herzindex (HI) in l/min/m<sup>2</sup>. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



**Abbildung 3.16:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.

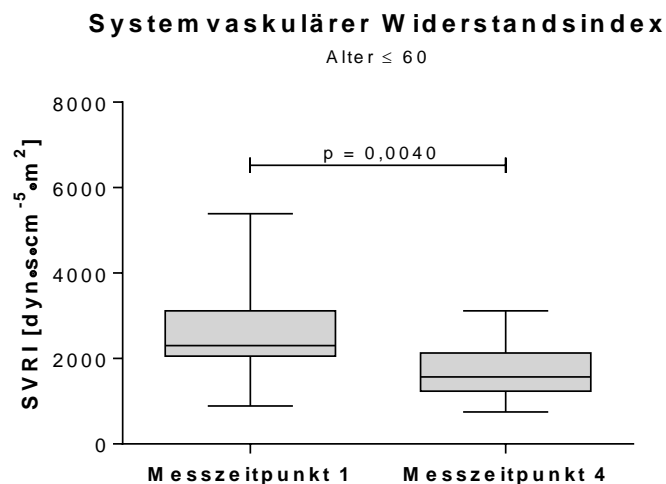


**Abbildung 3.17:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.

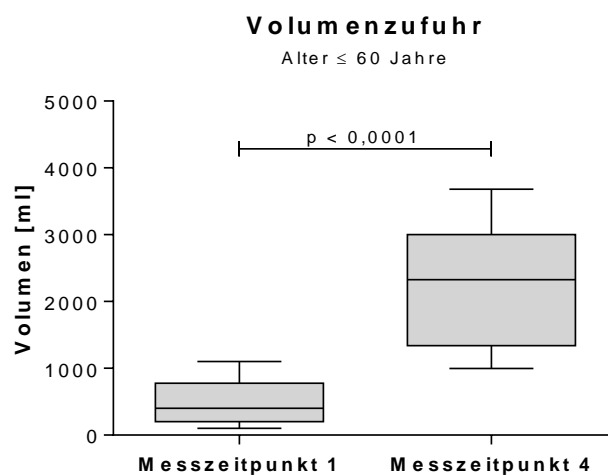


**Abbildung 3.18:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Schlagvolumenindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Schlagvolumenindex (SVI) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.





**Abbildung 3.19:** Graphische Darstellung des Vergleichs des systemvaskulären Widerstandsindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ . Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



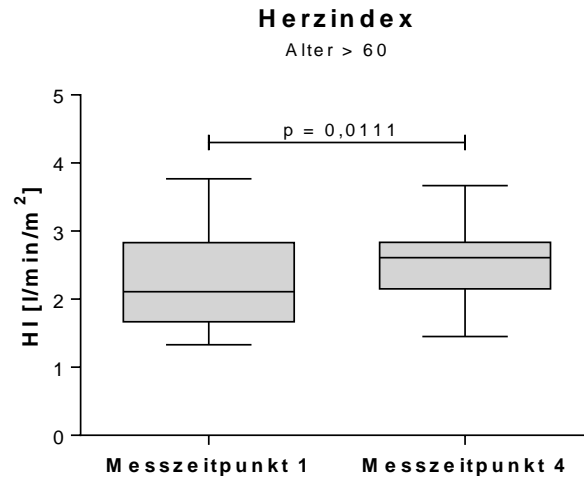
**Abbildung 3.20:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – jüngere Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). t-Test.

### 3.3.9 Hämodynamische Daten vor und nach der Operation bei einer Sauerstoffextraktionsrate $\leq 27\%$ - ältere Patienten

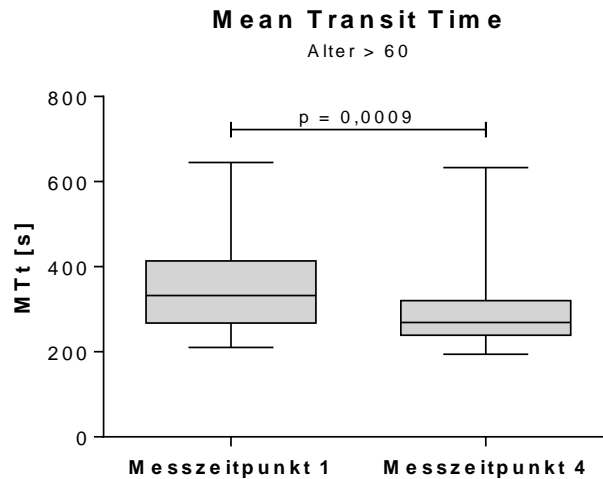
Bei den Patienten  $> 60$  Jahre waren sowohl der Herzindex als auch die Mean transit time, die Downslope time und die Volumenzufuhr signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Messzeitpunkten. Zum Messzeitpunkt 4 waren der Herzindex und die Volumenzufuhr signifikant höher als zum Messzeitpunkt 1. Dagegen wiesen die Mean transit time und die Downslope time zum Messzeitpunkt 4 einen geringeren Wert auf. Bei den übrigen Parametern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten festgestellt.

**Tabelle 3.9:** Vergleich der hämodynamischen Parameter zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Analyse mittels gepaarten t-Tests bzw. Wilcoxon-Tests. <sup>W</sup> = Wilcoxon-Test

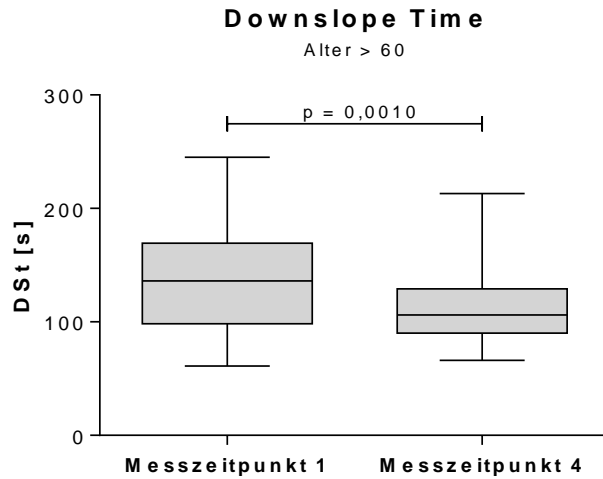
|   | Messzeitpunkt 1 |      |      | Messzeitpunkt 4 |      |      | p                             | KI              |
|---|-----------------|------|------|-----------------|------|------|-------------------------------|-----------------|
|   | n = 28          |      |      | n = 28          |      |      |                               |                 |
|   | median          | q25  | q75  | median          | q25  | q75  |                               |                 |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 757             | 648  | 871  | 728             | 673  | 828  | 0,4535                        | [-89,5; 41,1]   |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 2,11            | 1,67 | 2,83 | 2,61            | 2,15 | 2,84 | <b>0,0111</b>                 | [0,08; 0,57]    |
| <b>MTt</b> [s]  | 33,2            | 26,7 | 41,3 | 26,9            | 23,9 | 32,0 | <b>0,0009<sup>W</sup></b>     | [-84,0; -27,0]  |
| <b>DSt</b> [s]  | 13,6            | 9,8  | 16,9 | 10,6            | 9,0  | 12,9 | <b>0,0010<sup>W</sup></b>     | [-35,0; -10,0]  |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 8               | 7    | 9    | 8               | 7    | 9    | 0,8214 <sup>W</sup>           | [-1,0; 1,0]     |
| <b>PPV</b> [%]  | 8               | 5    | 13   | 6               | 3    | 8    | 0,2226 <sup>W</sup>           | [-3,0; 3,0]     |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 11              | 8    | 15   | 14              | 11   | 17   | 0,0777                        | [-0,3; 5,3]     |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 16,0            | 11,9 | 23,3 | 16,8            | 11,8 | 21,9 | 0,8174                        | [-2,4; 3,1]     |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 2050            | 1696 | 2914 | 2033            | 1821 | 2254 | 0,1349 <sup>W</sup>           | [-866,0; 435,0] |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 41,0            | 33,8 | 45,5 | 43,0            | 38,0 | 49,0 | 0,0936                        | [-0,7; 8,1]     |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 76              | 58   | 94   | 77              | 71   | 89   | 0,4668                        | [-6,1; 13,0]    |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 57              | 49   | 69   | 60              | 55   | 73   | 0,0529                        | [-0,1; 7,9]     |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 500             | 200  | 1000 | 1800            | 1200 | 3200 | <b>&lt;0,0001<sup>W</sup></b> | [800; 2000]     |



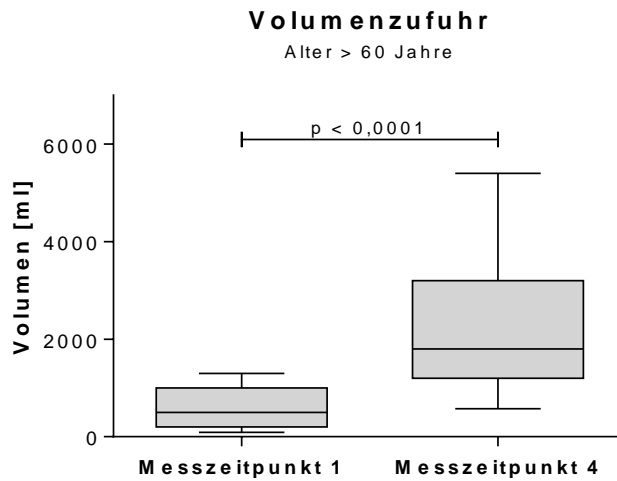
**Abbildung 3.21:** Graphische Darstellung des Vergleichs des Herzindex zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Herzindex (HI) in  $l/min/m^2$ . Abbildung als Boxplot (Median sowie  $IQR_{25-75}$ ). t-Test.



**Abbildung 3.22:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Mean transit time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Mean transit time (MTt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie  $IQR_{25-75}$ ). Wilcoxon-Test.



**Abbildung 3.23:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Downslope time zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Downslope time (DSt) in s. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.



**Abbildung 3.24:** Graphische Darstellung des Vergleichs der Volumenzufuhr zu den Messzeitpunkten 1 und 4 – ältere Patienten. Volumenzufuhr in ml. Abbildung als Boxplot (Median sowie IQR<sub>25-75</sub>). Wilcoxon-Test.

### 3.3.10 Einfluss von Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter

An den vorliegenden Ergebnissen ließ sich weder zum Messzeitpunkt 1 noch zum Messzeitpunkt 4 ein Einfluss von Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter feststellen. Zum Messzeitpunkt 1 ist nur die Mean transit time signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten, die mit Noradrenalin therapiert wurden, und den Patienten, die nicht mit Noradrenalin therapiert wurden.

**Tabelle 3.10:** Hämodynamische Parameter mit und ohne Noradrenalin zu Messzeitpunkt 1. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test

|   | Noradrenalin ja<br>n = 8 |      |      | Noradrenalin nein<br>n = 34 |      |      | p                   | KI             |
|---|--------------------------|------|------|-----------------------------|------|------|---------------------|----------------|
|   | median                   | q25  | q75  | median                      | q25  | q75  |                     |                |
| <b>GEDVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                     | 745                      | 644  | 877  | 722                         | 591  | 826  | 0,3812 <sup>U</sup> | [-205,0; 78,0] |
| <b>HI</b> [l/min/m <sup>2</sup> ]                     | 1,80                     | 1,58 | 2,30 | 2,24                        | 1,92 | 2,80 | 0,1287 <sup>U</sup> | [-0,12; 0,88]  |
| <b>MTt</b> [s]  | 35,4                     | 31,1 | 50,1 | 32,6                        | 24,4 | 39,1 | <b>0,0428</b>       | [-154,4; -2,6] |
| <b>DSt</b> [s]  | 15,2                     | 10,9 | 21,6 | 13,6                        | 9,0  | 15,5 | 0,1463              | [-65,3; 10,1]  |
| <b>ELWI</b> [ml/kg]                                   | 8                        | 7    | 9    | 8                           | 7    | 9    | 0,7582 <sup>U</sup> | [-1,0; 1,0]    |
| <b>PPV</b> [%]  | 9                        | 6    | 14   | 9                           | 6    | 11   | 0,9700              | [-3,4; 3,3]    |
| <b>ZVD</b> [mmHg]                                     | 13                       | 5    | 17   | 10                          | 7    | 14   | 0,5115              | [-5,1; 2,6]    |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> [%]                           | 14,9                     | 11,0 | 18,7 | 18,1                        | 10,9 | 21,8 | 0,6659              | [-3,8; 5,9]    |
| <b>SVRI</b> [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 3047                     | 1913 | 3718 | 2112                        | 1670 | 2871 | 0,0944 <sup>U</sup> | [-1652; 120]   |
| <b>SVI</b> [ml/m <sup>2</sup> ]                       | 39,0                     | 27,8 | 47,2 | 37,0                        | 31,3 | 43,3 | 0,8938 <sup>U</sup> | [-8,0; 9,0]    |
| <b>MAD</b> [mmHg]                                     | 79                       | 74   | 106  | 70                          | 61   | 86   | 0,1591              | [-26,1; 4,4]   |
| <b>HF</b> [Schläge/min]                               | 55                       | 49   | 59   | 63                          | 51   | 70   | 0,1551              | [-3,2; 19,1]   |
| <b>Volumen</b> [ml]                                   | 745                      | 250  | 1025 | 475                         | 185  | 863  | 0,2992              | [448; 142]     |

**Tabelle 3.11:** Hämodynamische Parameter mit und ohne Noradrenalin zu Messzeitpunkt 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests. <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test

|                         |   | Noradrenalin ja |      |      | Noradrenalin nein |      |      | p                   | KI              |
|-------------------------|---|-----------------|------|------|-------------------|------|------|---------------------|-----------------|
|                         |   | n = 24          |      |      | n = 18            |      |      |                     |                 |
|                         |   | median          | q25  | q75  | median            | q25  | q75  |                     |                 |
| <b>GEDVI</b>            | [ml/m <sup>2</sup> ]                      | 696             | 660  | 827  | 718               | 609  | 818  | 0,5891              | [-106,6; 61,4]  |
| <b>HI</b>               | [l/min/m <sup>2</sup> ]                   | 2,69            | 2,15 | 3,09 | 2,78              | 2,58 | 3,25 | 0,3541 <sup>U</sup> | [-0,21; 0,56]   |
| <b>MTt</b>              | [s]                                       | 26,7            | 21,8 | 31,9 | 24,8              | 21,7 | 28,3 | 0,3830 <sup>U</sup> | [-65,0; 22,0]   |
| <b>DSt</b>              | [s]                                       | 10,9            | 8,4  | 12,9 | 9,7               | 7,8  | 12,9 | 0,2980              | [-32,3; 10,2]   |
| <b>ELWI</b>             | [ml/kg]                                   | 9               | 7    | 9    | 8                 | 7    | 9    | 0,2642 <sup>U</sup> | [-2,0; 0,0]     |
| <b>PPV</b>              | [%]                                       | 7               | 4    | 9    | 6                 | 4    | 9    | 0,5805 <sup>U</sup> | [-3,0; 2,0]     |
| <b>ZVD</b>              | [mmHg]                                    | 14              | 12   | 17   | 12                | 9    | 15   | 0,1026              | [-5,2; 0,5]     |
| <b>O<sub>2</sub>-ER</b> | [%]                                       | 14,4            | 11,6 | 21,9 | 15,5              | 10,3 | 19,6 | 0,3974              | [-5,2; 2,1]     |
| <b>SVRI</b>             | [dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> ] | 1914            | 1551 | 2094 | 2013              | 1759 | 2426 | 0,1703              | [-100,2; 547,4] |
| <b>SVI</b>              | [ml/m <sup>2</sup> ]                      | 45,0            | 39,0 | 51,0 | 42,0              | 39,5 | 48,3 | 0,4772 <sup>U</sup> | [-8,0; 4,0]     |
| <b>MAD</b>              | [mmHg]                                    | 75              | 67   | 83   | 81                | 70   | 97   | 0,0779              | [-1,0; 18,8]    |
| <b>HF</b>               | [Schläge/min]                             | 57              | 52   | 74   | 63                | 56   | 75   | 0,2457              | [-3,4; 13,0]    |
| <b>Volumen</b>          | [ml]                                      | 2300            | 1750 | 3200 | 1575              | 1036 | 2963 | 0,1171              | [-1272; 147]    |

### 3.3.11 Einfluss der arteriellen Hypertonie und des Alters auf den globalen enddiastolischen Volumenindex und den Herzindex

Bei der Verteilung über die beiden Altersgruppen wurde hinsichtlich des Auftretens der arteriellen Hypertonie ein signifikanter Unterschied festgestellt. Dabei trat die arterielle Hypertonie in der Gruppe der Patienten > 60 Jahre signifikant häufiger auf als in der jüngeren Patientengruppe. Die zweifache Varianzanalyse ergab, dass weder zum Messzeitpunkt 1 noch zum Messzeitpunkt 4 ein Einfluss der arteriellen Hypertonie auf den globalen enddiastolischen Volumenindex festgestellt werden konnte. Der Einfluss des Alters auf den globalen enddiastolischen Volumenindex ließ sich auch in diesem Test erkennen. Eine Wechselwirkung zwischen der arteriellen Hypertonie und dem Alter bestand nicht. Zum Messzeitpunkt 4 zeigte sich, dass die arterielle Hypertonie und das Alter einen einzelnen Einfluss auf die Größe des Herzindex nahmen. Wie dieser Einfluss gerichtet war, ließ sich in der zweifachen Varianzanalyse nicht erkennen. Eine Wechselwirkung zwischen der arteriellen Hypertonie und dem Alter konnte auch hier nicht festgestellt werden.

**Tabelle 3.12:** Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den GEDVI zu Messzeitpunkt 1. Zweifache Varianzanalyse

|                              | <b>Df</b> | <b>Quadratsumme</b> | <b>Mittel der Quadrate</b> | <b>F</b> | <b>Pr (&gt;F)</b> |
|------------------------------|-----------|---------------------|----------------------------|----------|-------------------|
| <b>Hypertonus</b>            | 1         | 3999                | 3999                       | 0,14     | 0,7083            |
| <b>Alter</b>                 | 1         | 246455              | 246455                     | 8,76     | <b>0,0053**</b>   |
| <b>Hypertonus:Alter</b>      | 1         | 6921                | 6921                       | 0,25     | 0,6227            |
| <b>Residuals</b>             | 38        | 1069037             | 28133                      |          |                   |
| Signifikanz ** 0,01<br>*0,05 |           |                     |                            |          |                   |

**Tabelle 3.13:** Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den GEDVI zu Messzeitpunkt 4. Zweifache Varianzanalyse

|                              | Df | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | F    | Pr (>F)        |
|------------------------------|----|--------------|---------------------|------|----------------|
| Hypertonus                   | 1  | 17551        | 17551               | 1,11 | 0,2998         |
| Alter                        | 1  | 91850        | 91850               | 5,78 | <b>0,0212*</b> |
| Hypertonus:Alter             | 1  | 2678         | 2678                | 0,17 | 0,6837         |
| Residuals                    | 38 | 603541       | 15883               |      |                |
| Signifikanz ** 0,01<br>*0,05 |    |              |                     |      |                |

**Tabelle 3.14:** Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den Herzindex zu Messzeitpunkt 1. Zweifache Varianzanalyse

|                              | Df | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | F    | Pr (>F) |
|------------------------------|----|--------------|---------------------|------|---------|
| Hypertonus                   | 1  | 0,494        | 0,4937              | 0,62 | 0,4360  |
| Alter                        | 1  | 0,169        | 0,1690              | 0,21 | 0,6480  |
| Hypertonus:Alter             | 1  | 0,012        | 0,0124              | 0,02 | 0,9010  |
| Residuals                    | 38 | 30,333       | 0,7982              |      |         |
| Signifikanz ** 0,01<br>*0,05 |    |              |                     |      |         |

**Tabelle 3.15:** Hypertonie und Alter als Einflussfaktoren auf den Herzindex zu Messzeitpunkt 4. Zweifache Varianzanalyse

|                              | Df | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | F    | Pr (>F)        |
|------------------------------|----|--------------|---------------------|------|----------------|
| Hypertonus                   | 1  | 2,065        | 2,0650              | 4,68 | <b>0,0369*</b> |
| Alter                        | 1  | 2,478        | 2,4783              | 5,62 | <b>0,0230*</b> |
| Hypertonus:Alter             | 1  | 0,083        | 0,0826              | 0,19 | 0,6678         |
| Residuals                    | 38 | 16,765       | 0,4412              |      |                |
| Signifikanz ** 0,01<br>*0,05 |    |              |                     |      |                |



## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob bei normaler Sauerstoffextraktionsrate der altersabhängige Unterschied der Normwerte des globalen enddiastolischen Volumenindex, der in der Studie von *Wolf et al.* zwischen jungen und alten Patienten in der Neurochirurgie ermittelt werden konnte, auch bei beatmeten und kardiovaskulär vorerkrankten Patienten in der Abdominalchirurgie festgestellt werden kann. (Wolf 2009) Dabei stellte sich heraus, dass die Gruppe der Patienten  $> 60$  Jahre signifikant höhere Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex aufwiesen als die Gruppe der Patienten  $\leq 60$  Jahre. Darüber hinaus wurde die Altersabhängigkeit weiterer hämodynamischer Parameter untersucht. Ferner wird im Folgenden diskutiert, ob die Gabe von Noradrenalin und die arterielle Hypertonie diese hämodynamischen Parameter beeinflussten und wie sie sich im Laufe der Operation veränderten.

### 4.1 Patientenauswahl

Für die Untersuchung der Altersabhängigkeit hämodynamischer Parameter wurden die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt (Patienten  $\leq 60$  Jahre vs. Patienten  $> 60$  Jahre). Die statistische Analyse der demographischen Daten der Patientenpopulation aus beiden Altersgruppen mittels t-Tests zeigt, dass die Gruppen, abgesehen vom Alter, hinsichtlich ihrer demographischen Eigenschaften ähnlich waren (siehe Tab. 3.1). Zwischen den Gruppen gab es weder einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung noch hinsichtlich Größe und Gewicht. Außerdem unterschied sich die Volumenzufuhr am Ende der Operation in beiden Gruppen mittels ungepaarten t-Tests nicht signifikant. Nämliches galt auch für die Eingriffsarten (siehe Tab. 3.2) und die Vormedikation (siehe Tab. 3.4). Bei den Vorerkrankungen war die arterielle Hypertonie in der Gruppe der älteren Patienten häufiger nachzuweisen (siehe Tab. 3.3).

Ausgeschlossen wurden von der Studie diejenigen Patienten, bei deren Messung die Sauerstoffextraktionsrate  $> 27\%$  lag. Eine Sauerstoffextraktionsrate  $> 27\%$  wird als Zeichen einer hämodynamischen Dysbalance zwischen Sauerstoffaufnahme und -verbrauch gewertet. (Donati 2007)

Bei den Patienten, die der Datenanalyse unterzogen wurden, war das Vorliegen von Messwerten des globalen enddiastolischen Volumenindex und der Sauerstoffextraktionsrate Voraussetzung. Darüber hinaus mussten die Stichproben zu Messzeitpunkt 1 und zu

Messzeitpunkt 4 gepaart sein, um einen Vergleich der Messwerte für den Zeitpunkt vor als auch nach der Operation anstellen zu können.

## 4.2 Gruppenvergleich der Altersabhängigkeit hämodynamischer Parameter

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigte sich, dass zum Messzeitpunkt 1 vor der Operation lediglich eine Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex bestand. Der globale enddiastolische Volumenindex war in der Gruppe der älteren Patienten mit einem Median von  $757 \text{ ml/m}^2$  signifikant höher als in der Gruppe der jüngeren Patienten, deren Median bei  $636 \text{ ml/m}^2$  lag. Die mit einem p-Wert von 0,0112 signifikant höheren Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex bei den älteren Patienten belegen erstmals, dass bei abdominalchirurgischen Patienten mit einer normalen Sauerstoffextraktionsrate die Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex höher eingeschätzt werden müssen als bisher in der Literatur angenommen. Bei den restlichen Parametern stellten sich zum Messzeitpunkt 1 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen dar. Zu den Grundlagen der Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex siehe Kapitel 4.2.1.

Zum Messzeitpunkt 4 nach der Operation dagegen stellten sich die Ergebnisse anders dar. Denn zum Messzeitpunkt 4 war nicht nur eine Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex festzustellen, sondern auch eine Altersabhängigkeit der Transitparameter und des Herzindex. Es fiel auf, dass sich die Transitzeiten gegensätzlich zur Größe des Herzindex verhielten. Die Mean transit time war zum Messzeitpunkt 4 bei den jüngeren Patienten mit 23,0 s signifikant kürzer als bei den älteren Patienten mit 26,9 s. Gleichzeitig war der Herzindex bei den jüngeren Patienten mit einem Median von  $3,04 \text{ l/min/m}^2$  signifikant höher als bei den älteren Patienten mit einem Median von  $2,61 \text{ l/min/m}^2$ . In einer Studie von *Carlile et al.* konnte ebenfalls ein gegensätzliches Verhalten von Herzzeitvolumen und Transitzeiten beobachtet werden. (Carlile 1986) Daraus folgt, dass die Transitparameter Mean transit time und Downslope time jeweils direkt vom transportierenden Blutvolumen abhängen. Das transportierende Blutvolumen, repräsentiert durch den Herzindex, sank mit dem Alter ab. Ein geringerer Herzindex bei älteren Patienten konnte bereits in einigen Studien beobachtet werden. Zu den Grundlagen der Altersabhängigkeit des Herzindex siehe Kapitel 4.2.2.

Die Ergebnisse werfen die Frage auf, weshalb die Altersabhängigkeit des Herzindex erst zum Messzeitpunkt 4 und nicht schon zum Messzeitpunkt 1 bestand. Dafür sollen die Ergebnisse

genauer betrachtet werden. Zum Messzeitpunkt 1 direkt nach der Einleitung zeigte sich ein geringfügiger Unterschied zwischen dem Herzindex bei den jüngeren Patienten und dem Herzindex bei den älteren Patienten (2,17 vs. 2,11 l/min/m<sup>2</sup>). Auffällig war, dass in beiden Altersgruppen der Herzindex einen sehr geringen Wert von unter 2,5 l/min/m<sup>2</sup> aufwies, also unterhalb der als kritisch angenommenen Grenze lag. (Jefferson 2010) Wegen des geringen Herzindex sowie des fehlenden altersabhängigen Unterschiedes des Herzindex kann angenommen werden, dass die Wirkung des Narkotikums Propofol dafür ursächlich war. Propofol ist ein sympatholytisches Medikament, welches zur Einleitung der Narkose direkt vor Messzeitpunkt 1 verabreicht worden ist. Durch seine Sympatholyse soll Propofol das Herzzeitvolumen senken. Dies geschieht zum einen durch eine Verringerung der Kontraktilität und zum anderen durch eine Reduktion des venösen Rückstroms. (Ginsberg 1994, Goodchild 1989) Durch den kardiovaskulären Einfluss des Propofols ist es nicht möglich die Altersabhängigkeit des Herzindex zum Messzeitpunkt 1 zu analysieren.

Darüber hinaus ließ sich zum Messzeitpunkt 4 eine signifikant unterschiedliche Sauerstoffextraktionsrate zwischen den beiden Altersgruppen feststellen (12,5 % vs. 16,8 %). Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Herzindex und der Höhe der Sauerstoffextraktion erkannt werden. Die Patienten ≤ 60 Jahre wiesen den höheren Herzindex und gleichzeitig die geringere Sauerstoffextraktion auf. Die Patienten > 60 Jahre mit dem geringeren Herzindex dagegen wiesen die höhere Sauerstoffextraktionsrate auf. Die Sauerstoffextraktionsrate berechnet sich aus dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffverbrauch. Gemäß Formel (1) erhöht sich das Sauerstoffangebot bei einem erhöhten Herzzeitvolumen. Durch das erhöhte Sauerstoffangebot verringert sich die Sauerstoffextraktionsrate, wenn angenommen wird, dass der Sauerstoffverbrauch gleich bleibt. (Moerman 2013)

#### **4.2.1 Die Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex**

Der globale enddiastolische Volumenindex ist ein aus dem Herzzeitvolumen und den Transitzeiten berechnetes Volumen, das auf die Körperoberfläche indiziert wird (siehe Formeln (8) und (9)). Zur Berechnung des globalen enddiastolischen Volumenindex werden neben dem Herzzeitvolumen die Mean transit time zur Berechnung des intrathorakalen Thermovolumens als auch die Downslope time zur Berechnung des pulmonalen Thermovolumens benötigt. Die Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex zeigten in

der vorliegenden Studie zu beiden Messzeitpunkten einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Altersabhängigkeit. Zum Messzeitpunkt 1 vor der Operation wies die Gruppe der älteren Patienten mit einem Median von  $757 \text{ ml/m}^2$  einen signifikant höheren Volumenindex auf als die Gruppe der jüngeren Patienten mit einem Median von  $636 \text{ ml/m}^2$  ( $\Delta\text{GEDVI}$ : 15,98 %). Zum Messzeitpunkt 4 nach der Operation betrug der Median der älteren Patientengruppe  $728 \text{ ml/m}^2$  und der Median der jüngeren Patientengruppe  $612 \text{ ml/m}^2$  ( $\Delta\text{GEDVI}$ : 15,93 %). Dabei unterschritten die Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex der jüngeren Patientengruppe den bisherigen unteren Grenzwert von  $680 \text{ ml/m}^2$ . Trotz der scheinbar geringen Vorlast gemäß dem globalen enddiastolischen Volumenindex konnte zu jedem Zeitpunkt ein ausreichend hohes Sauerstoffangebot erbracht werden, welches das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch aufrechterhielt.

Rein theoretisch soll der globale enddiastolische Volumenindex die Volumina der vier Herzkammern am Ende der Diastole darstellen. (Michard 2003) Stellt nun der globale enddiastolische Volumenindex die Volumina aller vier Herzkammern am Ende der Diastole dar, so verleitet eine Zunahme dieses Parameters mit dem Alter zu der Annahme, das Volumen der Herzkammern habe sich mit dem Alter vergrößert. Dieser Annahme stehen jedoch einige Ergebnisse aus der Literatur entgegen. Zu nennen ist beispielsweise die Studie von *Fiechter et al.*, die in ihrer retrospektiven Untersuchung zu den ventrikulären Volumina des Herzens im Altersvergleich mittels kardialer Magnetresonanztomographie zu der Erkenntnis gekommen sind, dass die rechts- und linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina des Herzens im Alter eine signifikante Abnahme erfuhren. (Fiechter 2013) Auch in anderen Studien mittels Magnetresonanztomographie oder dreidimensionaler Echokardiographie konnte dargestellt werden, dass sich aufgrund von alterstypischer Herzwandverdickung die enddiastolischen Volumina der Herzkammern verringerten. (Kaku 2011, Muraru 2013, Sandstede 2000) Es stellt sich nun die Frage, warum entgegen den Erkenntnissen aus der Literatur in den Ergebnissen dieser Arbeit der Vorlastparameter bei den älteren Patienten signifikant höher war als bei den jüngeren Patienten.

In der Literatur wird oftmals angenommen, dass der globale enddiastolische Volumenindex sich lediglich aus den vier Kammern des Herzens zusammensetzt. Diese Annahme ist beispielsweise in den Schemazeichnungen des Artikels von *Lazaridis et al.* verbildlicht. (Lazaridis 2012) Es ergibt sich hierbei jedoch das Problem, dass nicht berücksichtigt wird, dass der Temperaturthermistor des Thermodilutionsmonitors meistens in der Arteria femoralis

platziert wird. Auch bei den Messungen in der vorliegenden Studie kam der Temperaturthermistor in der Arteria femoralis zum Liegen. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass aus rein methodischen Gründen nicht ausschließlich das Volumen aus den vier Herzkammern in die Berechnung des globalen enddiastolischen Volumenindex miteinbezogen worden ist. Allein schon die Bezeichnung des Transitparameters Mean transit time bringt zum Ausdruck, dass jeweils die Zeit vom Injektions- zum Detektionsort gemessen wird. Es muss daher angenommen werden, dass auch in der vorliegenden Studie das gesamte Volumen vom Injektions- zum Detektionsort gemessen worden ist. Das bedeutet für die Messungen, dass zusätzlich zu den Volumina der vier Herzkammern die Volumina der Aorta thoracalis und abdominalis in die Volumenberechnungen miteinbezogen worden sind.

Einen Beleg für diese Annahme liefert die Fallvorstellung von *Sakka et al.* In dieser werden die Fälle zweier Patienten vorgestellt, die ein die Normwerte übersteigendes intrathorakales Blutvolumen aufwiesen, an dem die Volumetherapie ausgerichtet worden ist. (Sakka 2001) Die Patienten verstarben an den Folgen zu geringer Herzzeitvolumina aufgrund einer restriktiv geführten Volumetherapie. Nach dem Versterben beider Patienten stellte sich heraus, dass in einem Fall ein Bauchaortenaneurysma die Ursache des vergrößerten intrathorakalen Blutvolumens war, im anderen Fall ein vergrößerter linker Vorhof. Daher ist darauf zu schließen, dass das sogenannte intrathorakale Thermovolumen nicht nur durch eine Volumenvergrößerung der Herzkammern beeinflusst wird, sondern auch durch eine altersbedingte Volumenzunahme der Aorta vom Abgang am Herzen bis zur Detektion durch den Thermistor in der Arteria femoralis. Zu altersbedingten Veränderungen der Aorta siehe Kapitel 4.2.2.

Die bei älteren Patienten nicht selten vorkommenden physiologischen oder pathologischen Veränderungen an Herzkammern und den großen Gefäßen können folglich die Werte des intrathorakalen Thermovolumens verändern. Daher ist zu empfehlen, eine am globalen enddiastolischen Volumenindex orientierte hämodynamische Therapie an dem Patientenalter angepassten individuellen Normwerten auszurichten.

**Tabelle 4.1:** Veränderung physiologischer Parameter mit dem Alter: – = Ausgangswert; ↑ = Erhöhung des Ausgangswertes; ↓ = Verringerung des Ausgangswertes

|   | Alter ≤ 60 Jahre | Alter > 60 Jahre |
|---|------------------|------------------|
| <b>Ventrikuläre Füllungsvolumina</b>          | –                | ↓                |
| <b>Aortendurchmesser</b>                      | –                | ↑                |
| <b>Globaler enddiastolischer Volumenindex</b> | –                | ↑                |
| <b>Herzindex</b>                              | –                | ↓                |

#### 4.2.2 Altersabhängige Veränderungen an der Aorta

Zum Verständnis des Zustandekommens der Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex ist es wichtig, die altersabhängigen Veränderungen an der Aorta zu betrachten. Physiologischerweise unterliegen die Blutgefäße, wie alle anderen Organe, einem Alterungsprozess. Dabei steht an erster Stelle, dass sich die Blutgefäße versteifen und die vasomotorische Reaktion nachlässt. Das führt zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck sowie einem erhöhten Pulsdruck bei älteren Patienten. (Kass 2002) So muss bei der Aorta, die als zentrales Gefäß der größten Belastung ausgesetzt ist, ebenfalls von ausgeprägten altersabhängigen Gefäßveränderungen ausgegangen werden.

Bei einer Untersuchung an 250 Patienten mittels non-contrast-CT konnte anhand der Volumenmessung der Aorta nachgewiesen werden, dass sich die thorakale Aorta altersabhängig verändert. Dabei ergab sich, dass die thorakale Aorta eine signifikante Längenzunahme und ebenfalls eine signifikante Volumenzunahme von 23 % bei den Patienten > 60 Jahre im Vergleich zu den jüngeren Patienten aufwies. In absoluten Zahlen ausgedrückt ergaben sich bei den 39-51-Jährigen  $132,1 \pm 22,6$  ml, bei den 52-59-Jährigen  $149,4 \pm 30,8$  ml (+13 %) und bei den über 60-Jährigen schon  $162,0 \pm 37,1$  ml (+23 %). (Craiem 2012) So konnte auch bei Morrison *et al.* mittels Computertomographie eine Zunahme des thorakalen Aortendurchmessers um 14 % bei den alten Patienten gefunden werden. Die Länge des Aortenbogens nahm bei den älteren Patienten ebenfalls um 14 % zu, mit  $134 \pm 17$  mm bei den jungen Patienten versus  $152 \pm 10$  mm bei den älteren. (Morrison 2009) Im Gegensatz zu den eben genannten Studien wurde in der Untersuchung von Mensel *et al.* mittels Magnetresonanztomographie nicht nur die thorakale Aorta, sondern auch die abdominale Aorta in einer unselektierten Population untersucht. Dabei ergab sich, dass die Aorta in all ihren Abschnitten mit dem Alter eine signifikante Zunahme des Durchmessers erfuhr. (Mensel 2015) Von diesen Ergebnissen ausgehend kann angenommen werden, dass

---

sich der Vorlastparameter globaler enddiastolischer Volumenindex mit dem Alter dann erhöht, wenn nicht nur das Volumen aller vier Herzkammern in die Berechnung dieses Parameters einfließt, sondern auch die Volumina der thorakalen und abdominalen Aortenabschnitte. Das wiederum würde erklären, warum sich die Vorlast, gemessen mittels Thermodilutionsmonitor, bei älteren Patienten signifikant erhöht. Es würde sich demnach nur um eine scheinbare Vorlasterhöhung handeln, die durch die Messmethodik zustande kommt.

### **4.2.3 Die Altersabhängigkeit des Herzindex**

In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass die ventrikulären Füllungsvolumina mit zunehmendem Alter abnehmen. (siehe Kapitel 4.2.1) Erklärt wird dies mit den physiologischen Umbauprozessen im Alter. Die reduzierten Füllungsvolumina eines gealterten Herzens gehen mit einer Reduktion der Vorlast einher. Bei der Betrachtung einer altersabhängig reduzierten Vorlast stellt sich nun die Frage, ob auch der Herzindex altersabhängige Veränderungen aufwies. Die Daten der vorliegenden Studie bezüglich altersabhängiger Veränderungen des Herzindex stellten sich zu beiden Messpunkten mit unterschiedlichen Ergebnissen dar. Zum Messzeitpunkt 1 vor der Operation ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Altersgruppe  $\leq 60$  Jahre und zwischen der Altersgruppe  $> 60$  Jahre feststellen (2,17 vs. 2,11 l/min/m<sup>2</sup>). Zum Messzeitpunkt 4 nach der Operation hingegen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen dargestellt werden. Hierbei betrug der Median der jüngeren Patientengruppe 3,04 l/min/m<sup>2</sup> und der Median der älteren Patientengruppe 2,61 l/min/m<sup>2</sup>. Damit einhergehend ließ sich ein signifikanter Unterschied der Sauerstoffextraktionsrate feststellen, die bei den älteren Patienten höher ausfiel als bei der jüngeren Patientengruppe. Da die Sauerstoffextraktionsrate aber in beiden Patientengruppen weniger als 27 % betrug, kann dies als klinisch irrelevant betrachtet werden.

Wie bereits in Kapitel 4.2 erwähnt, sollte die Betrachtung des Herzindex zum Messzeitpunkt 1 vor dem Hintergrund erfolgen, dass die Thermodilutionsmessung unter dem Einfluss des kardiodepressiven Medikamentes Propofol durchgeführt worden ist. Das ist am ehesten der Grund dafür, dass in beiden Altersgruppen ein reduzierter Herzindex gemessen worden ist. Zum Messzeitpunkt 4 jedoch zeigte sich eine eindeutige Reduktion des Herzindex bei der älteren Patientengruppe.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Meinungen zum Thema der Altersabhängigkeit des Herzzeitvolumens beziehungsweise des Herzindex: Zum einen besteht die Ansicht, dass

---

sich der Herzindex mit dem Alter im Gegensatz zu den Füllungsvolumina nicht ändert. In einer Veröffentlichung von *Sandstede et al.* hinsichtlich Alters- und Geschlechtsabhängigkeit von Parametern des Herzens wurden mittels Magnetresonanztomographie unter anderem die Volumina des rechten und des linken Herzens bestimmt, sowie das Herzzeitvolumen und die Ejektionsfraktion. Dabei konnte dargestellt werden, dass die Volumina des Herzens abnahmen, das Herzzeitvolumen sowie die Ejektionsfraktion sich aber mit dem Alter nicht änderten. Stattdessen war die Herzfrequenz in der Weise erhöht, dass ein normales Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden konnte. (Sandstede 2000) Mittels kardialer Magnetresonanztomographie wurde auch bei *Nikitin et al.* ein gleich bleibendes Herzzeitvolumen bei reduzierten enddiastolischen Füllungsvolumina gemessen. Hier verhielt es sich jedoch so, dass die Ejektionsfraktion anstieg, sodass das Herzzeitvolumen trotz der reduzierten Vorlast unverändert blieb. (Nikitin 2006) Erhöhte Ejektionsfraktionen ergab auch die Studie von *Muraru et al.*, in der mittels dreidimensionaler Echokardiographie dargestellt wurde, dass die Füllungsvolumina des Herzens bei Männern und Frauen im Alter durch konzentrisches Remodeling signifikant abnahmen. Dies wurde als Antwort auf den im Alter erhöhten Blutdruck gewertet. (Muraru 2013)

Zum anderen gibt es allerdings auch ausreichende Daten anderer Studien, die einen Abfall des Herzzeitvolumens bei älteren Patienten zeigten. Schon im Jahr 1955 ist an 53 Patienten mittels Farbdilution ein Abfall des Herzzeitvolumens im Alter festgestellt worden. (Brandfonbrener 1955) *Slotwiner et al.* bestätigten, dass bei den älteren Patienten das Herzzeitvolumen und der Herzindex signifikant kleiner waren im Vergleich zu den jüngeren Patienten, wenn auch nur geringfügig. (Slotwiner 1998) In der groß angelegten Framingham Heart Study hatte ein Drittel der Patienten niedrige Herzindizes, obwohl diejenigen Patienten mit Herzerkrankungen bereits vorher von der Studie ausgeschlossen wurden. Hierbei liegt die Vermutung nahe, dass altersbedingte Veränderungen am Herzen zu einem reduzierten Herzzeitvolumen geführt haben. (Jefferson 2015)

Wie in den eben genannten Untersuchungen, in denen entweder das Schlagvolumen oder die Herzfrequenz als Ursache des geringen Herzindex anzusehen waren, finden sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ein geringfügig kleinerer Schlagvolumenindex und eine etwas geringere Herzfrequenz bei den älteren Patienten. Da die Fragestellung auf die Untersuchung der Altersabhängigkeit des globalen enddiastolischen Volumenindex abzielte, kann der altersabhängige Unterschied, der in den vorliegenden Ergebnissen auch für den Herzindex dargestellt werden konnte, nicht abschließend geklärt werden.



---

### **4.3 Veränderung der Parameter im Laufe der Operation**

Der Vergleich der hämodynamischen Parameter vor und nach der Operation diente dazu herauszufinden, ob sich die Parameter im Laufe der Operation signifikant veränderten. Es wurden zuerst alle 42 Patienten miteinander verglichen. Anschließend wurden die jungen und die älteren Patienten nochmals separat miteinander verglichen.

#### **4.3.1 Veränderung des Herzindex, des Schlagvolumenindex und der Herzfrequenz**

Bei allen drei Vergleichsgruppen veränderten sich die Werte des Herzindex im Laufe der Operation insofern, als sie zu Messzeitpunkt 4 nach der Operation signifikant höhere Werte aufwiesen. Auffällig ist, dass zu Messzeitpunkt 1 sowohl bei den jüngeren als auch bei den älteren Patienten der Median des Herzindex bei unter  $2,5 \text{ l/min/m}^2$  lag, womit die Werte den unteren Grenzwert unterschritten. (Jefferson 2010) Die vergleichsweise niedrigen Herzindizes zu Beginn der Operation können zurückgeführt werden auf die kreislaufdeprimierende Wirkung des intravenösen Anästhetikums Propofol. (Moller Petrun 2013) Denn der Messzeitpunkt 1 folgte unmittelbar auf die Narkoseeinleitung mit Propofol. Zu diesem Zeitpunkt muss die Konzentration des Anästhetikums Propofol im Blut relativ hoch gewesen sein, weil die Zeit der Umverteilung des Medikamentes etwa fünf bis zehn Minuten beträgt. Nach Narkoseeinleitung mit Propofol und anschließender Intubation des Patienten wurde die Narkose durch inhalative Anästhetika wie Isofluran oder Sevofluran aufrechterhalten.

Die molekularen Grundlagen des Wirkmechanismus von Propofol auf das Herz-Kreislauf-System sind weiterhin unklar. In mehreren Studien ist eine sympatholytische Wirkung des Medikamentes festgestellt worden. (Ebert 1992) Die kardiovaskulären Nebenwirkungen des Propofols können folglich zurückgeführt werden auf die Sympathikolyse. Dadurch kann es zu einem Blutdruckabfall und einer Verringerung des Herzindex kommen. (Moller Petrun 2013) Da sich der Schlagvolumenindex zum Messzeitpunkt 4 als ebenfalls signifikant höher erwies als zum Messzeitpunkt 1, sollte die Zunahme des Herzindex zum Messzeitpunkt 4 auf den Anstieg des Schlagvolumenindex zurückgeführt werden. Da die Vorlast, also der globale enddiastolische Volumenindex, im Laufe der Operation nicht anstieg, sondern gleich blieb, kann der Anstieg des Schlagvolumens nicht mit dem Frank-Starling-Mechanismus erklärt werden. Vielmehr kann dieser Umstand ebenfalls mit dem Abfallen der Propofolkonzentration im Blut, also mit einer Steigerung der Kontraktilität, erklärt werden.

---

(Fairfield 1991) Gleichzeitig erhöhte sich zum Messzeitpunkt 4 am Ende der Operation auch die Herzfrequenz, was wiederum zur Zunahme des Herzindex beigetragen haben kann.

#### **4.3.2 Veränderung des zentralen Venendruckes**

Betrachtet man alle Patienten im Vergleich vor und nach der Operation, fällt auf, dass der zentrale Venendruck im Laufe der Operation signifikant angestiegen ist. Der zentrale Venendruck ist nicht geeignet, um den Füllungszustand des Gefäßsystems des Patienten beziehungsweise dessen Volumenreagibilität vorauszusagen. (siehe Kapitel 1.4.1) Er ist allein Druckparameter des rechten Vorhofs und kann keine Information über die Größe der Vorlast geben. (Marik 2013) Daher eignete sich der Parameter auch bei den vorliegenden Ergebnissen zu keinem Zeitpunkt dazu eine Aussage über den Volumenstatus der Patienten zu treffen.

#### **4.3.3 Veränderung der Transitzeiten**

Die Transitzeiten zeigten signifikante Unterschiede im Laufe der Operation dahingehend, dass sie sowohl bei der Betrachtung der gesamten Patientenpopulation als auch bei der separaten Betrachtung der jüngeren und der älteren Patientengruppe zum Messzeitpunkt 4 signifikant kürzere Werte aufwiesen. Damit verhielten sich die Transitzeiten gegensätzlich zur Größe des Herzindex. Erwies sich der Herzindex bei den Patienten nach der Operation erhöht, so waren die zugehörigen Transitzeiten Mean transit time und Downslope time jeweils verkürzt und umgekehrt. In einer Studie von *Carlile et al.* konnte ebenfalls ein gegensätzliches Verhalten von Herzzeitvolumen und Transitzeiten beobachtet werden. (Carlile 1986) Daraus folgt, dass die Transitparameter Mean transit time und Downslope time jeweils direkt vom den Kältebolus transportierenden Blutvolumen abhängen. Die Transitparameter geben bekanntermaßen die Zeiten an, die die Indikatorteilchen benötigen, um vom Injektionsort zum Messort zu gelangen. (Litton 2012) Ist demzufolge das Volumen, mit dem sich die Indikatorteilchen vermischen, groß, verringern sich auch die Zeiten, die sie für die Passage vom Injektionsort zum Detektionsort benötigen.

#### **4.3.4 Veränderung des systemvaskulären Widerstandsindex**

Bei der Betrachtung des systemvaskulären Widerstandsindex fiel auf, dass bei allen Patienten der Wert nach der Operation signifikant geringer war als der Wert vor der Operation. Beim Vergleich der jüngeren Patientengruppe stellte sich ebenfalls ein signifikant geringerer Wert des systemvaskulären Widerstandsindex nach der Operation heraus.

Das Sinken des systemvaskulären Widerstandsindex zum Messzeitpunkt 4 nach der Operation ließ vermuten, dass möglicherweise die Zufuhr von Noradrenalin gegen Ende der Operation verringert wurde. Die Wirkung von Noradrenalin als Vasopressor an den  $\alpha$ -Rezeptoren lässt den systemvaskulären Widerstandsindex ansteigen. (Zhou 2015) Beim Vergleich der Noradrenalinraten vor und nach der Operation zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Demzufolge ist das Sinken des systemvaskulären Widerstandsindex nach der Operation eher keine Folge einer vom Messzeitpunkt 1 verschiedenen Noradrenalintherapie.

**Tabelle 4.2:** Vergleich der Noradrenalinraten zu Messzeitpunkt 1 und 4. Analyse mittels ungepaarten t-Tests

|   | Messzeitpunkt 1 |       |       | Messzeitpunkt 4 |       |       | p     | KI              |
|---|-----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------|-----------------|
|   | n = 8           |       |       | n = 24          |       |       |       |                 |
|   | median          | q25   | q75   | median          | q25   | q75   |       |                 |
| Noradrenalinrate [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ] | 0,040           | 0,023 | 0,050 | 0,035           | 0,020 | 0,065 | 0,783 | [-0,019; 0,024] |

Das Sinken des systemvaskulären Widerstandsindex ist vielmehr damit zu erklären, dass der zentrale Venendruck nach der Operation signifikant anstieg und durch die Subtraktion vom mittleren arteriellen Druck ein geringerer Wert im Zähler erzeugt wurde. Gleichzeitig bewirkte der nach der Operation signifikant höhere Herzindex einen größeren Wert im Nenner und verkleinerte dadurch den gesamten Wert des systemvaskulären Widerstandsindex. (Huber, W, Rockmann, F. 2008)

#### 4.4 Einfluss von Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter

*Hamzaoui et al.* beschrieben den Effekt von Noradrenalin auf den Herzindex, den Schlagvolumenindex, den globalen enddiastolischen Volumenindex und den mittleren arteriellen Druck. Noradrenalin soll den Auswurf des Herzens durch folgende Mechanismen erhöhen: zum einen durch eine  $\beta_1$ -vermittelte Steigerung der Kontraktilität und Verbesserung der Koronarperfusion während der Diastole und zum anderen durch eine Vorlasterhöhung durch  $\alpha$ -vermittelte Tonuserhöhung der venösen Kapazitätsgefäße. Bei einer durch Noradrenalin vermittelten Nachlasterhöhung könne der Herzauswurf jedoch auch sinken. (Hamzaoui 2010). Bei *Kozieras et al.* wurde beschrieben, dass bei Noradrenalinintervention der globale enddiastolische Volumenindex sowie der Herzindex signifikant ansteigen. (Kozieras 2007)

---

Falls während des Messzeitraums der mittlere arterielle Druck trotz Volumengabe unter 65 mmHg sank, wurde Noradrenalin infundiert, um einen ausreichenden Perfusionsdruck sicherzustellen. Die Ergebnisse zeigen weder zum Messzeitpunkt 1 noch zum Messzeitpunkt 4 hinsichtlich der hämodynamischen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den mit Noradrenalin therapierten Patienten und denjenigen Patienten, bei denen keine Noradrenalintherapie notwendig war. Zum Messzeitpunkt 1 konnte nur bei der Mean transit time ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, der sich in einer längeren Durchgangszeit der Indikatorpartikel bei den mit Noradrenalin therapierten Patienten zeigte. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass die Fallzahl der Patienten in diesem Test bei Weitem nicht ausreichte, um einen statistischen Unterschied zwischen den mit Noradrenalin therapierten Patienten und den Patienten ohne Noradrenalin ausmachen zu können. Aufgrund der Erkenntnisse zur kardiovaskulären Wirkung von Noradrenalin hätte angenommen werden können, dass die Patienten mit der Noradrenalintherapie signifikant höhere Werte des globalen enddiastolischen Volumenindex und des systemvaskulären Widerstandsindex aufweisen als diejenigen Patienten ohne Noradrenalingabe. Im Hinblick auf die zu geringe Fallzahl sind demnach für diese Studie keine Schlussfolgerungen möglich, ob überhaupt und welchen Effekt Noradrenalin auf die hämodynamischen Parameter ausgeübt hat.

#### **4.5 Einfluss der arteriellen Hypertonie und des Alters auf den globalen enddiastolischen Volumenindex und den Herzindex**

Ergebnis der zweifachen Varianzanalyse ist, dass das Auftreten der arteriellen Hypertonie die Höhe des globalen enddiastolischen Volumenindex nicht beeinflusste und dass genauso wenig das Alter der Hypertoniker einen Einfluss darauf nahm, ob sich der globale enddiastolische Volumenindex veränderte. Die Ergebnisse zeigen auch in der zweifachen Varianzanalyse einen Einfluss des Alters auf die Höhe des globalen enddiastolischen Volumenindex.

Mit dem Alter steigen sowohl der systolische als auch der diastolische arterielle Blutdruck aufgrund der physiologischen Versteifung der Arterien, die sich in der Media der Arterie manifestiert. Durch die Steifheit der Arterien steigt der Blutdruck an, wobei er im Rahmen der Normwerte bleibt oder diese überschreiten kann. Bei der Ejektion durch das Herz in der Systole wird die Pulswelle durch die steifen Arterien fortgeleitet und durch die erhöhte arterielle Impedanz zurück bis zur Aorta ascendens reflektiert. Aufgrund der ständig erhöhten Nachlast muss die Schlagarbeit des Herzens ansteigen. (Lakatta 1989) Dadurch hypertrophiert der linke Ventrikel, was sowohl bei Hypertonikern als auch physiologischerweise bei älteren

---

Patienten geschieht, deren Blutdruck sich noch im Normbereich befindet. (Drayer 1983, Gerstenblith 1977) Daneben führt die durch die arterielle Hypertonie verlängerte Kontraktionszeit der Herzmuskelzellen dazu, dass sich die Relaxationszeit des Herzens verkürzt, wodurch sich auch das frühdiastolische Füllungsvolumen reduziert. Dieser Effekt wiederum wird durch eine gesteigerte Vorhofkontraktion ausgeglichen und führt so zu einem im Vergleich mit Normotensiven normalen enddiastolischen Füllungsvolumen. (Lakatta 1989) Dadurch kann erklärt werden, warum in den Ergebnissen der globale enddiastolische Volumenindex sowohl bei den Hypertonikern als auch bei den Normotensiven unabhängig vom Alter keinen Unterschied zeigte.

Bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie konnte gezeigt werden, dass das Herzzeitvolumen signifikant niedriger war als bei jüngeren Hypertonikern. (Amery 1978, Messerli 1981) Dabei ergab sich, dass sich jüngere Hypertoniker auch im Vergleich mit Normotensiven der gleichen Altersgruppe vor allem durch ein hohes Herzzeitvolumen auszeichnen, während die älteren Hypertoniker einen hohen peripheren vaskulären Widerstand aufweisen und als Reaktion auf die erhöhte Nachlast das Herzzeitvolumen absinkt. Zum Messzeitpunkt 4 konnte in der zweifachen Varianzanalyse ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Herzindex und dem Alter sowie der Hypertonie festgestellt werden. Der Herzindex sank also nicht nur aufgrund des Alters, sondern wies gleichzeitig auch einen Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie als Vorerkrankung auf.

Wie bereits in Kapitel 4.2 beschrieben, ließ sich zum Messzeitpunkt 1 kein altersabhängiger Unterschied des Herzindex nachweisen. Auch in der zweifachen Varianzanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Hypertonie, dem Alter und dem Herzindex nachgewiesen werden. Da sich in beiden Altersgruppen zum Messzeitpunkt 1 der Median des Herzindex unterhalb der als kritisch angenommenen Grenze befand, kann der fehlende Unterschied auch hinsichtlich der arteriellen Hypertonie auf die kardiodepressiven Effekte des Propofols zurückgeführt werden.

---

## 4.6 Limitationen

An dieser Stelle sollen die Limitationen der Studie und ihre Bedeutung für die Ergebnisse und Interpretation der Arbeit betrachtet werden.

Die beiden Vergleichsgruppen der jungen Patienten und der älteren Patienten waren unterschiedlich groß. Da sich allgemein weniger Patienten  $\leq 60$  Jahren abdominalchirurgischen Operationen unterziehen müssen, war folglich die Anzahl der jüngeren Patienten, die für diese Studie infrage kamen, begrenzt. Sehr junge Patienten erhalten oftmals auch während großer Eingriffe kein Thermodilutionsmonitoring, da bei dieser Patientengruppe Risikofaktoren wie kardiale Vorerkrankungen nicht so häufig auftreten wie bei älteren Patienten, was die Indikation für ein hämodynamisches Monitoring seltener rechtfertigt. Trotz der unterschiedlichen Größe der beiden Vergleichsgruppen ist mittels Poweranalyse schon im Vorfeld ermittelt worden, dass die Fallzahl in beiden Vergleichsgruppen ausreicht, um einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des globalen enddiastolischen Volumenindex zwischen den beiden Altersgruppen festzustellen.

Darüber hinaus ist auf die Informationsbias hinzuweisen, die immer dann auftritt, wenn Angaben, die beispielsweise der Patient über seine Vorgeschichte macht, fehlerhaft sind und dadurch ein Ergebnis verzerren können.

---

## 4.7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist erstmalig untersucht worden, inwiefern bei normaler Sauerstoffextraktionsrate das Alter beatmeter und kardiovaskulär vorerkrankter Patienten in der Abdominalchirurgie einen Einfluss auf die Größe des globalen enddiastolischen Volumenindex hat. Zu diesem Zwecke wurden 42 Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt (Patienten  $\leq 60$  Jahre vs. Patienten  $> 60$  Jahre) und mittels Thermodilutionsmonitoring der globale enddiastolische Volumenindex sowie weitere hämodynamische Parameter zum Messzeitpunkt vor der Operation und zum Messzeitpunkt nach der Operation erhoben. Zusätzlich zur Erhebung der hämodynamischen Parameter des Thermodilutionsmonitors wurde die Sauerstoffextraktionsrate ermittelt. Dabei stellte sich heraus, dass bei normaler Sauerstoffextraktion der globale enddiastolische Volumenindex zu beiden Messzeitpunkten bei den jüngeren Patienten signifikant geringer ausfiel als bei den älteren Patienten. Der Wert der jüngeren Patientengruppe unterschritt den bisherigen unteren Normwert von  $680 \text{ ml/m}^2$ . Trotz der scheinbar geringen Vorlast konnte zu jedem Zeitpunkt ein ausreichend hohes Herzzeitvolumen erbracht werden, welches das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch aufrechterhielt.

Vor diesem Hintergrund wird die Relevanz individualisierter Normwerte des globalen enddiastolischen Volumenindex für die hämodynamische Therapie deutlich. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der globale enddiastolische Volumenindex als statischer Vorlastparameter aufgrund der individuellen Frank-Starling-Kurve im Zusammenhang mit der Sauerstoffextraktionsrate betrachtet werden sollte.

Die Entwicklung eines ubiquitär einsetzbaren individualisierten Behandlungsalgorithmus ist noch nicht abgeschlossen und erfordert weitere Untersuchungen, insbesondere hinsichtlich der Praktikabilität einzelner Parameter im klinischen Alltag.

## Literaturverzeichnis

**Amery A, Wasir H, Bulpitt C, Conway J, Fagard R, Lijnen P, Reybrouck T**, Aging and the cardiovascular system. *Acta Cardiol*, 6 (1978) 443-67.

**Brandfonbrener M, Landowne M, Shock NW**, Changes in cardiac output with age. *Circulation*, 4 (1955) 557-66.

**Branthwaite MA, Bradley RD**, Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol*, 3 (1968) 434-8.

**Cabrera JL, Pinsky MR**, Management of septic shock: a protocol-less approach. *Crit Care*, (2015) 260.

**Carlile PV, Beckett RC, Gray BA**, Relationship between CO and transit times for dye and thermal indicators in central circulation. *J Appl Physiol* (1985), 4 (1986) 1363-72.

**Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA**, The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*, 11 (1996) 889-97.

**Craiem D, Casciaro ME, Graf S, Chironi G, Simon A, Armentano RL**, Effects of aging on thoracic aorta size and shape: a non-contrast CT study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, (2012) 4986-9.

**Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R**, Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2 (2013) 165-228.

**Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P**, Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*, 6 (2007) 1817-24.

**Drayer JI, Weber MA, DeYoung JL**, BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med*, 1 (1983) 90-2.

**Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP**, Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, 5 (1992) 725-33.

**Ehmke H**, Das Kreislaufsystem. In: "Physiologie", Pape H-C, Klinker R, Silbernagl S, Kurtz A (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010, 6. Auflage, 174-223.



**Fairfield JE, Dritsas A, Beale RJ**, Haemodynamic effects of propofol: induction with 2.5 mg kg<sup>-1</sup>. *Br J Anaesth*, 5 (1991) 618-20.

**Fegler G**, Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 3 (1954) 153-64.

**Fick A**, Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg*, (1870) 16.

**Fiechter M, Fuchs TA, Gebhard C, Stehli J, Klaeser B, Stahl BE, Manka R, Manes C, Tanner FC, Gaemperli O, Kaufmann PA**, Age-related normal structural and functional ventricular values in cardiac function assessed by magnetic resonance. *BMC Med Imaging*, (2013) 6.

**Frank O**, Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse. Z Biologie* (1899) 485–526.

**Frank O**, Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Z Biologie*, (1930) 405–9.

**Frank O**, Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol*, (1895) 370-437.

**Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R**, A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*, 16 (1995) 1025-32.

**Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML**, Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation*, 2 (1977) 273-8.

**Ginsberg R, Lippmann M**, Haemodynamic effects of propofol. *Br J Anaesth*, 3 (1994) 370-1.

**Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE**, Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 1 (2007) 96-103.

**Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichenspurner H, Goetz AE, Reuter DA**, Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 4 (2013) 824-36.

**Goodchild CS, Serrao JM**, Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*, 1 (1989) 87-92.

**Gupta RG, Hartigan SM, Kashiouris MG, Sessler CN, Bearman GM**, Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Crit Care*, (2015) 286.

**Hamilton WF, Moore, JW, Kinsman, JM, Spurling, RG**, Studies on the circulation. IV Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiology* (1932) 534–51.

**Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL**, Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care*, 4 (2010) R142.

**Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D**, Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*, 24 (1994) 1717-22.

**Hoelt A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H**, Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1 (1994) 76-86.

**Huber W, Rockmann, F.**, Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed*, (2008) 337–59.

**Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, Geisler F, Eckel F, Fritsch R, Siveke J, Henschel B, Schmid RM**, 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*, 8 (2008) 2348-54.

**Jansen JR, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH**, A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*, 2 (2001) 212-22.

**Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ**, Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J*, (1990) 26-32.

**Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, Wolf PA, Au R, Benjamin EJ**, Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 15 (2015) 1333-9.

**Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, Gona P, Salton CJ, DeCarli C, O'Donnell CJ, Benjamin EJ, Wolf PA, Manning WJ**, Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 7 (2010) 690-7.

**Kaku K, Takeuchi M, Otani K, Sugeng L, Nakai H, Haruki N, Yoshitani H, Watanabe N, Yoshida K, Otsuji Y, Mor-Avi V, Lang RM**, Age- and gender-dependency of left ventricular

geometry assessed with real-time three-dimensional transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 5 (2011) 541-7.

**Kass DA**, Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev*, 1 (2002) 51-62.

**Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S, Fukuda N**, Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci*, 4 (2014) 221-32.

**Kozieras J, Thuemer O, Sakka SG**, Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 9 (2007) 1619-23.

**Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE**, 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*, 3 (2004) 691-9.

**Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, Bjertnaes LJ**, Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 6 (2006) 1647-53.

**Lakatta EG**, Arterial pressure and aging. *Int J Cardiol*, (1989) S81-9.

**Lazaridis C**, Advanced hemodynamic monitoring: principles and practice in neurocritical care. *Neurocrit Care*, 1 (2012) 163-9.

**Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ**, Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 3 (1992) 142-7.

**Litton E, Morgan M**, The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care*, 3 (2012) 393-409.

**Marik PE, Baram M, Vahid B**, Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 1 (2008) 172-8.

**Marik PE, Cavallazzi R**, Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*, 7 (2013) 1774-81.

**Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A**, Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 9 (2009) 2642-7.

**Mensel B, Hesselbarth L, Wenzel M, Kuhn JP, Dorr M, Volzke H, Lieb W, Hegenscheid K, Lorbeer R**, Thoracic and abdominal aortic diameters in a general population: MRI-based reference values and association with age and cardiovascular risk factors. *Eur Radiol*, (2015).

**Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, Cole FE**, Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation*, 4 (1981) 760-4.

**Michard F**, Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*, 2 (2005) 419-28.

**Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL**, Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 5 (2003) 1900-8.

**Michard F, Teboul JL**, Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*, 5 (2000) 282-9.

**Moerman A, Denys W, De Somer F, Wouters PF, De Hert SG**, Influence of variations in systemic blood flow and pressure on cerebral and systemic oxygen saturation in cardiopulmonary bypass patients. *Br J Anaesth*, 4 (2013) 619-26.

**Moller Petrun A, Kamenik M**, Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. *Br J Anaesth*, 3 (2013) 388-96.

**Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL**, Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*, 3 (2007) 448-53.

**Morrison TM, Choi G, Zarins CK, Taylor CA**, Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes. *J Vasc Surg*, 4 (2009) 1029-36.

**Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM**, Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, 14 (2015) 1301-11.

**Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, Zoppellaro G, Iliceto S**, Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr*, 6 (2013) 618-28.

**Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, Terasaka S**, Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 7 (2009) 2368-74.

**Nikitin NP, Loh PH, de Silva R, Witte KK, Lukaschuk EI, Parker A, Farnsworth TA, Alamgir FM, Clark AL, Cleland JG**, Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol*, 1 (2006) 76-83.

**Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM**, Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med*, 1 (2008) 69-73.

**Pinsky MR**, Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*, 6 (2007) 2020-9.

**Pinsky MR, Payen D**, Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*, 6 (2005) 566-72.

**Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J**, A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 5 (2000) 1052-9.

**Pulsion Medical Systems S**. Fluss-Fluss von oxygeniertem Blut 2015 [Stand: 17.8.2015]. <http://www.pulsion.com/deutsch/akademie/hintergrundwissen-haemodynamik/parameter/fluss/>.

**Pulsion Medical Systems S**. Nachlast - Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) 2015 [Stand: 17.8.2015]. <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/svri/>.

**Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL**, Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, 8 (2004) 1572-8.

**Reuter DA, Goetz AE**, [Measurement of cardiac output]. *Anaesthesist*, 11 (2005) 1135-51.

**Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M**, Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 19 (2001) 1368-77.

**Rockmann F**. Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin. 2. Auflage ed. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2011.

**Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A**, Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*, 2 (1999) 78-83.

**Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A**, Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 6 (2002) 2080-6.

**Sakka SG, Meier-Hellmann A**, Extremely high values of intrathoracic blood volume in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 10 (2001) 1677-8.

**Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A,** Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 2 (2000) 180-7.

**Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D,** Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 3 (2000) 438-42.

**Sarnoff SJ,** Myocardial contractility as described by ventricular function curves; observations on Starling's law of the heart. *Physiol Rev*, 1 (1955) 107-22.

**Schulte am Esch JG, A,** Allgemeinanästhesie. In: "Duale Reihe Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie", Schulte am Esch JH (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, 4. Auflage, 84-185.

**Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS,** Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 6 (1988) 1176-86.

**Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH,** Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg*, 5 (1973) 630-6.

**Slotwiner DJ, Devereux RB, Schwartz JE, Pickering TG, de Simone G, Ganau A, Saba PS, Roman MJ,** Relation of age to left ventricular function in clinically normal adults. *Am J Cardiol*, 5 (1998) 621-6.

**Starling EH,** On the heart, facsimile reprint including the Linacre Lecture on the Law of the Heart. Dawsons of Pall Mall, London, (1965).

**Swan HJ, Ganz W,** Hemodynamic measurements in clinical practice: a decade in review. *J Am Coll Cardiol*, 1 (1983) 103-13.

**Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D,** Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 9 (1970) 447-51.

**Vincent JL,** The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med*, (1990) S145-8.

**Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ,** Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* (1985), 5 (1993) 2566-73.

**Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C**, [Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]. *Anaesthesist*, 8 (2009) 764-78, 80-6.

**Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Friederich P, Schurer L**, Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Crit Care*, 6 (2009) R202.

**Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou PC**, Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, (2015) 1047-59.