

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK/CCM)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Parameter zur Voraussage des Schlagvolumenanstiegs bei
intravenöser Volumengabe innerhalb eines zielgerichteten
Algorithmus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jean-Philipp Zallet
aus Bonn-Duisdorf

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1 Abstract	5
2. Einleitung	6
2.1 Volumenprädiktion und zielgerichtete Volumentherapie	6
2.2 Parameter zur Volumenprädiktion	6
2.3 Ziel	8
3. Material und Methoden	9
3.1 Studienpopulation und BalaCriCo Studie	9
3.1.1 Einschlusskriterien	9
3.1.2 Ausschlusskriterien	9
3.2 Präoperativer Behandlungspfad	10
3.3 Intraoperatives hämodynamisches Management	11
3.4 Studienmedikationen zur Durchführung der Volumentestungen	13
3.4.1 Jonosteril®	13
3.4.2 Volulyte®	13
3.4.3 FFP (Fresh Frozen Plasma)	13
3.5 Datenerhebung	13
3.5.1 Definition einer Volumentestung	13
3.5.2 Parameter	14
3.5.3 Hämodynamikmonitore	15
3.5.3.1 Transösophagealer Doppler Monitor	15
3.5.3.2 PICCO2™	16
3.5.3.3 Philips IntelliVue®	17
3.6 Statistische Analyse	17
3.6.1 Ausschlusskriterien für die statistische Analyse	18
4. Ergebnisse	19

4.1 Beschreibung der Studienpopulation.....	19
4.2 Ausschluss-Diagramme.....	21
4.2.1 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für ZVD.....	21
4.2.2 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV.....	22
4.2.3 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV*.....	23
4.2.4 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV**.....	24
4.2.5 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SOI.....	25
4.2.6 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für FTc.....	25
4.3 Deskriptive Analyse der Hämodynamikparameter.....	26
4.4 Volumenprädiktion.....	27
4.5. ROC-Kurven.....	28
4.6 Sensitivitäten und Spezifitäten.....	30
5. Diskussion.....	32
5.1 ZVD.....	32
5.2 FTc.....	34
5.3 SOI.....	37
5.4 SVV, SVV* und SVV**.....	38
5.5 Limitationen der Studie.....	42
6. Abkürzungsverzeichnis.....	44
7. Literaturverzeichnis.....	46
8. Eidesstattliche Versicherung.....	51
9. Lebenslauf.....	52
10. Danksagung.....	53

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Ein zielgerichtetes hämodynamisches Management ist ein immer wichtigerer Bestandteil der perioperativen anästhesiologischen Versorgung und geht mit einer Reduktion der perioperativen Morbidität einher. Ziel dieser Studie war die Evaluation des zentralvenösen Drucks (ZVD), der korrigierten Flusszeit (FTc), des Stroke Output Index (SOI) und der Schlagvolumenvariation (SVV) hinsichtlich der Fähigkeit zur Vorhersage eines Schlagvolumenanstiegs $>10\%$ nach Volumengabe innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus während gynäkologischer Hochrisikochirurgie.

Methoden: Diese Arbeit ist eine Subanalyse einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen, monozentrischen Pilotstudie zum Vergleich zweier Infusionslösungen bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation. Während der Operation wurden Volumenboli gemäß des zielgerichteten Algorithmus, basierend auf der Erhebung von Schlagvolumenveränderungen des ösophagealen Dopplers, verabreicht. Alle hämodynamischen Parameter wurden vor und nach Volumengabe erhoben. Zur Analyse der Vorhersagefähigkeit wurde die Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Kurve (AUC) mit 95% Konfidenzintervall berechnet.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 992 Volumenboli bei 48 Patienten verabreicht. Die Vorhersagefähigkeit aller untersuchten Parameter war schlecht (AUC_{ZVD} 0,521 (0,484 – 0,559), $P=0,256$; AUC_{FTc} 0,682 (0,715 – 0,648), $P<0,001$; AUC_{SOI} 0,631 (0,666 – 0,596), $P<0,001$; AUC_{SVV} 0,602 (0,560 – 0,644), $P<0,001$). Die Vorhersagefähigkeit der SVV bei einem Tidalvolumen (TV) $> 8\text{ml} / \text{kg KG}$ war mäßig ($AUC_{SVV^{**}}$ 0,708 (0,567 – 0,851), $P<0,001$), wohingegen sie bei einem TV $< 8\text{ml} / \text{kg KG}$ schlecht war ($AUC_{SVV^{*}}$ 0,603 (0,555 – 0,645), $P<0,001$).

Schlussfolgerung: Weder ZVD, FTc, SOI noch SVV ermöglichen die Vorhersage eines Schlagvolumenanstiegs im Rahmen eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus bei Patientinnen mit Tumorresektionsoperation bei primär metastasiertem Ovarialkarzinom. Nur unter Anwendung von Tidalvolumina $> 8\text{ml}/\text{kg KG}$ ist die SVV als Prädiktor in bedingtem Maße anwendbar.

1.1 Abstract

Background: A goal-directed hemodynamic management is becoming an increasingly important part of the perioperative anesthetic care and is associated with a reduction in perioperative morbidity. The aim of this study was to evaluate the Central Venous Pressure (CVP), the corrected Flow Time (FTc), Stroke Output Index (SOI) and the Stroke Volume Variation respect to the ability to predict an increase of the Stroke Volume (SV) >10% after volume administration within a goal-directed hemodynamic algorithm during gynecological high risk surgery.

Methods: This thesis is a subanalysis of a prospective, randomized, controlled, double-blind, two-arm, single-center study comparing two infusion solutions in patients with primary ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. During surgery volume boluses were given in accordance with the goal-directed algorithm, based on stroke volume changes by the esophageal Doppler Monitor (ODM). All hemodynamic parameters were obtained before and after volume administration. Analyzing the predictive capability, the area under the receiver operating characteristics -curve (AUC) and the 95% confidence interval was calculated.

Results: A total of 992 volume boluses were given in 48 patients. The predictive capability of all investigated parameters was poor. (AUC_{CVP} 0,521 (0,484 – 0,559), $P=0,256$; AUC_{FTc} 0,682 (0,715 – 0,648), $P<0,001$; AUC_{SOI} 0,631 (0,666 – 0,596), $P<0,001$; AUC_{SVV} 0,602 (0,560 – 0,644), $P<0,001$). The predictive capability of SVV regarding a tidalvolume (TV) > 8ml / kg KG was fair (AUC_{SVV**} 0,708 (0,567 – 0,851), $P<0,001$), while regarding a TV < 8ml/ kg KG it was poor (AUC_{SVV*} 0,603 (0,555 – 0,645), $P<0,001$).

Conclusion: Neither CVP, FTc, SOI nor SVV allow the prediction of stroke volume changes >10% after volume administration within a goal-directed algorithm in patients with primary ovarian cancer undergoing tumor reductive surgery. Only the SVV at TV >8 ml/kg body weight met the criteria as a fair predictor.

2. Einleitung

2.1 Volumenprädiktion und zielgerichtete Volumentherapie

Vor dem Hintergrund auch heute noch bestehender hoher Mortalität nach operativen Eingriffen verschiedener Settings außerhalb der Herzchirurgie [1] wurde in den vergangenen drei Jahrzehnten intensiv an der Reduktion postoperativer Morbidität und Mortalität durch zielgerichtetes hämodynamisches Management geforscht [2]. Verschiedene Studien [3-8] konnten zeigen, dass dies möglich ist. So haben zwei große Meta-Analysen [9, 10] aus dem Jahr 2008 dargestellt, dass eine zielgerichtete hämodynamische Volumentherapie (GDT) mit einer schnelleren Wiederherstellung der Darmfunktion und einer geringeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist.

Auf Basis einer hohen Evidenz hat sich der Ösophageale Doppler Monitor (ODM) als geeignetes Monitoringverfahren etabliert. Dabei wird anhand von Schlagvolumenveränderungen ein zielgerichtetes hämodynamisches Management gesteuert, um den zirkulierenden Blutfluss zu verbessern, ohne zugleich einen nachteiligen hypo- oder hypervolämischen Zustand in Kauf nehmen zu müssen [9, 11, 12].

Es gibt jedoch auch Hinweise, dass ein zielgerichtetes hämodynamisches Management unter Verwendung von Parametern zur Vorhersage von Schlagvolumenveränderungen möglich ist. So lassen sich mit dem ODM der Stroke Output Index (SOI) und die korrigierte Flusszeit (FTc) bestimmen, die aber bisher als Volumenprädiktionsparameter nicht ausreichend untersucht wurden. In Ergänzung zum ODM gibt es weitere Messgeräte, die auf anderen Analysemethoden basieren und damit neben den vorgenannten Parametern andere Prädiktionsparameter erfassen können. So lässt sich beispielsweise mittels PICCO2TM Monitor (vgl. 3.5.3.2) auf der Basis eines Puls-Konturverfahrens die Schlagvolumenvariabilität (SVV) erheben, deren prädiktive Fähigkeit zur Vorhersage eines Schlagvolumenanstiegs unter Volumengabe jedoch bisher nur unzureichend bei Patienten während Hochrisikochirurgie untersucht wurde.

2.2 Parameter zur Volumenprädiktion

In zahlreichen Studien [13-15] konnte bereits gezeigt werden, dass das Steuern des Flüssigkeitshaushalts mittels des ZVD nicht sinnvoll ist. Wie Kastrup et al. [16] 2007 herausfanden, wird dem ZVD jedoch auch heute noch eine große Bedeutung beigemessen. Demnach steuerten 88,7% der Ärzte an 80 untersuchten deutschen Intensivstationen den Volumenbedarf des Patienten mittels ZVD. Darüber hinaus folgt die aktuelle internationale

Richtlinie von Dellinger et al.[17] aus dem Jahr 2013 zur Behandlung der Sepsis weiterhin den Empfehlungen, die Flüssigkeitstherapie mittels ZVD zu steuern. Zielgerichtetes hämodynamisches Monitoring sollte aber eben nur mit gut untersuchten Prädiktionsparametern, die eine Flüssigkeitsreagibilität anzeigen können, erfolgen. Insbesondere hier besteht also gerade für den ZVD die Notwendigkeit, deutlicher als bisher aufzuzeigen, dass dieser Parameter in der bisherigen erforschten Form nicht als Prädiktor genutzt werden sollte.

Die korrigierte Flusszeit (FTc) ist schon Anfang der 90er Jahre als Prädiktionsparameter beschrieben [18] und in zahlreichen wissenschaftlichen Artikeln [19, 20] diskutiert worden. Dabei übersahen die Forscher, dass die FTc nicht nur ein Prädiktor und Parameter zu Bestimmung der Vorlast, sondern auch der Nachlast am Herzen ist. Erst 2006 wurde dies durch den Erstbeschreiber dieses Parameters Singer [21] noch einmal deutlich klargestellt. Der Einfluss der Katecholamine bezüglich dieses Parameters ist unseres Wissens nach weitestgehend unerforscht.

Der SOI, ein sehr neuer dynamischen Vorlastparameter, ist erstmals 2005 von Vallée et al. [20] beschrieben und definiert worden. Der SOI wird demnach aus dem Verhältnis von FTc und Stroke Volume Index (SVI) berechnet. Anders ausgedrückt, repräsentiert die SOI das Blutvolumen, das aus dem linken Ventrikel pro Herzschlag ausgeworfen wird, geteilt durch die Zeit der Systolendauer. Da zu diesem Parameter bis zum jetzigen Zeitpunkt kaum weitere Forschung betrieben wurde, untersuchten wir auch diesen hinsichtlich der Fähigkeit zur Vorhersage eines Schlagvolumenanstieges innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus.

Ein in der letzten Dekade sehr erforschter Parameter ist die SVV. Hierbei kommt die Mehrzahl der Studien [22-24] und aktuellen Review Artikel [25, 26] zu dem Ergebnis, dass die SVV ein guter Parameter zur Volumenprädiktion ist. Die meisten dieser Studien waren jedoch sehr klein und hatten ein sehr restriktives Studiendesign, welches Patienten mit spontaner Atmung [27] und Herzrhythmusstörungen [28-31] ausschloss.

2.3 Ziel

Ziel dieser Doktorarbeit war die Evaluation des ZVDs, der mittels ODM erhobenen Parameter FTc und SOI, sowie des mittels PICCO2TM Monitor erhobenen Parameters SVV hinsichtlich der Fähigkeit zur Vorhersage eines Schlagvolumenanstiegs >10% innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus nach Feldheiser et al. [32] während gynäkologischer Hochrisikochirurgie.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation und BalaCriCo Studie

Die intraoperative Erhebung aller Daten erfolgte im Rahmen der Studie „Balancierte Kristalloide versus balancierte Kolloide im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamik Protokolls bei Patientinnen zur gynäkologischen Tumoroperation“ (BalaCriCo, ISRCTN53154834, EK 12 581/08). Beim Studiendesign handelte es sich um eine als Pilotstudie konzipierte, prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige, monozentrische Phase-IV-Studie im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG). Der Datenerhebungszeitraum erstreckte sich vom 01.05.2009 bis zum 30.06.2011 am Campus Virchow Klinikum (CVK). Die vorgelegte Dissertation ist eine Subanalyse der oben genannten Primärstudie.

Eingeschlossen wurden Patientinnen (n=50), die sich im Zeitraum der Datenerhebung in der Klinik für Gynäkologie am Campus CVK einer geplanten Tumorresektionsoperation bei primär metastasiertem Ovarialkarzinom unterziehen mussten. Die Patientinnen wurden durch Studienärzte der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin gescreent.

Nach ausführlicher Aufklärung und anschließender schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurden die Patientinnen bei Erfüllen der Einschlusskriterien und fehlenden Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Daraufhin wurde die Randomisierung und Zuteilung der Patientinnen zu einer der beiden Studiengruppen „Jonosteril“ bzw. „Volulyte“ vorgenommen.

3.1.1 Einschlusskriterien

1. Weibliche Patientinnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren.
2. Weibliche Patientinnen mit metastasiertem Ovarial-Karzinom zur Tumorreduktionsoperation in der Universitätsklinik Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.
3. Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung.
4. Keine Teilnahme an einer anderen klinischen Studie sowohl unmittelbar während der Studiendurchführung, als auch bis zum zehnten postoperativen Tag.

3.1.2 Ausschlusskriterien

1. Alter unter 18 Jahren.

2. Schwangerschaft und Stillzeit.
3. Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung.
4. Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung.
5. Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege.
6. Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten.
7. Leberinsuffizienz (Child B oder C Zirrhose, MELD Score größer als 10).
8. Zustand nach akuter oder chronischer Pankreatitis.
9. Nachgewiesene Koagulopathien (z.B. Von Willebrand).
10. Neurologische/ psychiatrische Erkrankung.
11. Unklare Anamnese einer Alkoholerkrankung.
12. Chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV.
13. Status nach der American Society of Anesthesiology (ASA) III.
14. Renale Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin $> 2,0$ mg/dl oder > 150 μ mol/l oder Abhängigkeit von Hämodialyse.
15. Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme im Rahmen der präoperativen Diagnostik.
16. Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen.
17. Intracranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie.
18. Hyperkaliämie über 5,8 mmol/l oder eine Hybernatriämie über 155 mmol/l.
19. Präoperative Ileus-Symptomatik.
20. Anamnestisch bekannte Hypermagnesiämie.
21. Anamnestisch bekannte metabolische Alkalose.
22. Entgleister Diabetes mellitus (Blutzucker > 300 mg/dl) vor Aufnahme.

Die oben angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien und ausführliche Informationen über das Ethikvotum sowie primäre und sekundäre Endpunkte der Studie können unter <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN53154834> eingesehen werden.

3.2 Präoperativer Behandlungspfad

Nach Ankunft der Patientinnen im Einleitungsraum wurden diese zunächst an das nicht-invasive Monitoring angeschlossen (Blutdruckmessung nach Riva Rocci, Ableiten eines EKG, Messung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung). Die Anlage eines Periduralkathethers (PDK) erfolgte

unter strengen sterilen Bedingungen in sitzender Position. Anschließend erfolgte die Narkoseeinleitung gemäß der standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP) der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin [33].

Die Intubation erfolgte oral mittels eines Magill-Tubus. Daraufhin wurden die Patientinnen mechanisch ventiliert beatmet. Im Anschluss erfolgte in Seldinger-Technik unter sterilen Bedingungen die Anlage eines 8,0 Fr ZVK in die V. jugularis Interna. Ebenfalls in Seldinger-Technik wurde nach Anlage des ZVK die A. femoralis punktiert. Hiernach wurden der PICCO2™-Katheter (Standardkit Durchmesser 5,0 Fr, 20 cm Länge) der Firma Pulsion Medical mit integriertem Thermistor eingeführt und eine kontinuierliche arterielle Druckmessung etabliert.

Anschließend erfolgte das Einführen der transösophagealen Dopplersonde, wobei deren Spitze optimal zur Aorta Deszendenz ausgerichtet wurde (vgl. 3.5.3.1.).

3.3 Intraoperatives hämodynamisches Management

Nach Abschluss der Vorbereitung und Narkoseeinleitung, erfolgte die Ermittlung der initialen Schlagvolumenreagibilität mittels ODM. Hierbei nutzten wir den Algorithmus zur hämodynamischen Steuerung des intraoperativen Volumen- und Katecholaminbedarfs bei nicht herzchirurgischen Patienten nach Feldheiser et al. [32]. Dieser wurde kontinuierlich auf alle intraoperativen Volumengaben angewendet.

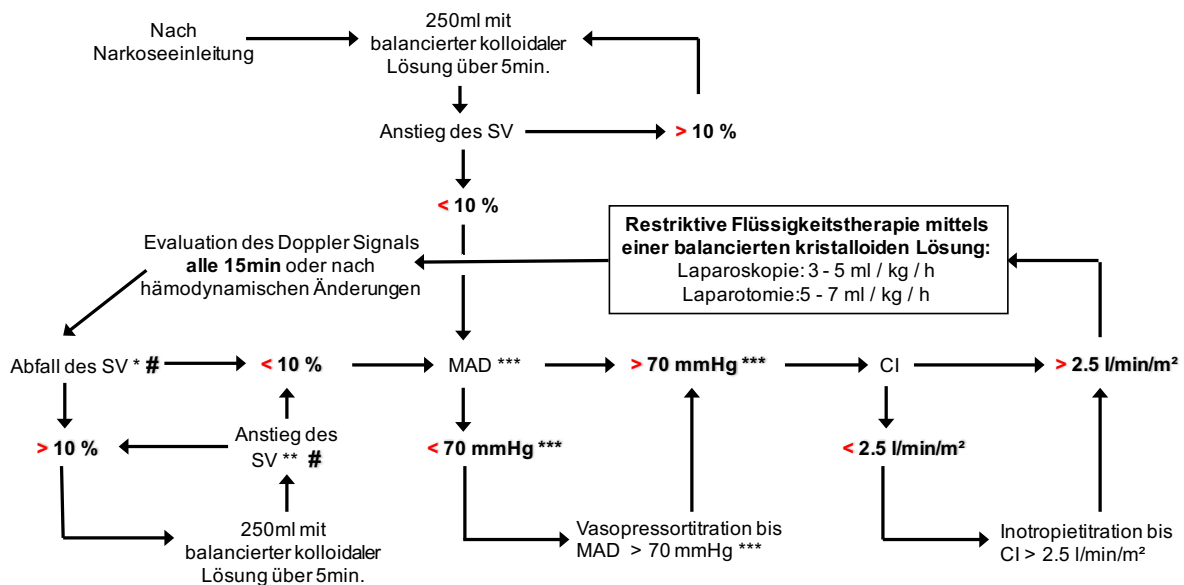
Zunächst werden über einen Zeitraum von 5 Minuten 200 ml Studienlösung i.v. appliziert. Anschließend erfolgt erneut eine Messung des SV mittels ODM. Sofern hierbei das Schlagvolumen um $\geq 10\%$ ansteigt, werden weitere Volumenboli appliziert. Die Volumentestungen werden solange wiederholt, bis das Schlagvolumen nicht mehr über 10% ansteigt.

Nach der initialen SV-Optimierung wird im Verlauf der Operation alle 15 Minuten das SV reevaluiert und bei einem Abfall um mehr als 10% des Aussagewertes bzw. des zuvor gemessenen Wertes werden solange erneut 200 ml Volumenboli appliziert, bis kein SV-Anstieg um $\geq 10\%$ mehr zu erreichen ist.

Eine Verdopplung der Applikation der Flüssigkeit im Rahmen der Volumentestung kann durch den anwesenden Anästhesisten in Situationen mit einer akuten Blutung oder bei Abfall der FTc unter 300 ms erfolgen.

Zum intraoperativen Management gehört außerdem die Zielvorgabe, eine vorhandene Hypotonie, definiert als mittlerer arterielle Blutdruck (MAP) <70 mmHg, vorrangig mit einer kontinuierlichen, anstelle einer Bolus gesteuerten Verabreichung von Vasopressoren zu therapieren. Ist die kardiale Auswurfraction, gemessen mit dem Cardiac Index (CI) <2,5 l/min pro m² trotz vorheriger Vorlast- und Blutdruckoptimierung nicht suffizient, sollen positive Inotropika kontinuierlich verabreicht werden.

Abb. 1. Zielgerichteter Hämodynamik Algorithmus nach Feldheiser et al. [32].



- #: Wenn FTc ≤ 300 ms → 250ml Bolusgabe
- *: In Bezug zum SV **nach** der letzten Bolusgabe
- ** : In Bezug zum SV **vor** der letzten Bolusgabe

- ***: Präoperative Werte:
 - Normotensive Pat.: MAD > 70 mmHg
 - Hypertensive Pat.: MAD > 80 mmHg
 - Hypotensive Pat.: MAD > 60 mmHg

Intraoperative, hypotensive Bradykardie (Herzfrequenz < 50 / min):

- Therapie in folgender Reihenfolge bis HR > 50/min:
 1. Atropin 0.5 mg oder Glycopyrrolat 0.2 mg
 2. Orciprenaline (titriert)
 3. Adrenalin (titriert)

3.4 Studienmedikationen zur Durchführung der Volumentestungen

3.4.1 Jonosteril®

Als erste der beiden möglichen Studienmedikationen verwendeten wir die balancierte, kristalloide, farblose und klare Vollelektrolytlösung Jonosteril® der Firma Fresenius Kabi (Graz, Österreich) zur periphervenösen Infusion. Balanciert bedeutet hier, dass die Lösung annähernd physiologische Werte der wichtigsten Plasmaelektrolyte aufweist.

3.4.2 Volulyte®

Die zweite mögliche Studienmedikation mit balanciertem Kolloid (Volulyte® 6%) des Herstellers Fresenius Kabi (Deutschland) ist eine balancierte, kolloide, leicht gelbliche, jedoch klar erscheinende Lösung. Sie ist ein etabliertes Medikament zur Therapie und Prophylaxe von Hypovolämien. Balanciert bedeutet auch hier annähernd physiologische Elektrolytkonzentrationen der Lösung. Auf Grund möglicher Nebenwirkungen und zur Vergleichbarkeit mit dem Studienmedikament Jonosteril® wurde eine applizierte Maximaldosis von 50 ml/kg Körpergewicht nicht überschritten.

3.4.3 FFP (Fresh Frozen Plasma)

Bei Überschreiten der Maximaldosis unserer Studienmedikation von 50 ml/kg Körpergewicht setzten wir das aus menschlichem Spenderblut gewonnene, gefrorene Frischplasma als Medikamentenersatz zur Fortführung der Volumentestungen ein.

3.5 Datenerhebung

3.5.1 Definition einer Volumentestung

Es wird die hämodynamische Situation eines Patienten unmittelbar vor der Gabe von 200 ml Jonosteril®, Volulyte® oder FFP betrachtet. Dazu wird das SV vor der Verabreichung einer Volumentestung bestimmt. Nach anschließender Applikation der Testflüssigkeit über 5 Minuten erfolgt unmittelbar eine erneute Messung des SV. Ist das SV hierbei um >10% angestiegen werden noch einmal 200 ml der Testflüssigkeit über 5 Minuten appliziert. Dieses wird

entsprechend dem Algorithmus nach Feldheiser et al. [32] solange wiederholt, bis kein SV Anstieg > 10% des zuletzt gemessenen Wertes erreicht werden kann.

3.5.2 Parameter

Nachstehende Parameter wurden intraoperativ gleichzeitig aufgezeichnet:

ZVD: Entspricht dem gemessenen Druck in der V. Cava Superior und hat die Maßeinheit mmHg.

SVV: Unter der Schlagvolumen Variabilität versteht man die in Prozent angegebene und mittels Puls-Kontur-Verfahren über 30 Sekunden gemittelte Änderung des Schlagvolumens ($SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{Mittel}}$ über 30 sek.).

SVV*: Ermittlung der Werte wie beim SVV. Zur statistischen Analyse wurden alle Volumentestungen einer Patientin berücksichtigt, wenn diese zum Zeitpunkt der Messung mit einem Tidalvolumen von <8ml/kg Körpergewicht beatmet wurde.

SVV**: Ermittlung der Werte wie beim SVV. Zur statistischen Analyse wurden alle Volumentestungen einer Patientin berücksichtigt, wenn diese zum Zeitpunkt der Messung mit einem Tidalvolumen von >8ml/kg Körpergewicht beatmet wurde.

FTc: Die Flow Time corrected wird mittels ODM erhoben. Die Breite der Basis der Geschwindigkeits-Zeitkurven repräsentiert dabei die systolische Ejektionszeit des linken Ventrikels. Die Maßeinheit ist Millisekunde. Messungen zwischen 330 und 360 sind als Normwerte definiert. Die FTc korreliert umgekehrt mit dem systemischen Gefäßwiderstand. Deshalb können schmale Geschwindigkeits-Zeitkurven ein Indikator für eine Hypovolämie sein [34].

SOI: Der Stroke Output Index wird ebenfalls mit dem ODM erhoben. Dieser ist der Quotient aus SVI, geteilt durch FTc ($SOI = \frac{SVI}{FTc}$). Der SVI ist wiederum der Quotient aus dem SV, geteilt durch die Körperoberfläche. Anders ausgedrückt repräsentiert die SOI das Blutvolumen, das aus dem linken Ventrikel pro Herzschlag ausgeworfen wird, geteilt durch die Zeit der Systolen Dauer.

3.5.3 Hämodynamikmonitore

3.5.3.1 Transösophagealer Doppler Monitor

Der in dieser Studie verwendete Ösophageale Dopplermonitor CardioQ-ODM™ (Deltex Medical, Chichester, United Kingdom) ist ein nicht invasiver, ultraschallbasierter Monitor zur Beurteilung von Kreislaufverhältnissen eines Patienten. Das Einbringen der Sonde ist vergleichbar mit dem Prinzip der Anlage einer Magensonde und kann auch hier sowohl oral, als auch nasal erfolgen. Die Sonde erzeugt an ihrer angewinkelten Spitze Ultraschallwellen, die in Richtung der deszendierenden Aorta emittiert werden. Der Frequenzwechsel der reflektierten Ultraschallwellen von den sich wegbewegenden Blutbestandteilen wird vom Dopplermonitor in eine Geschwindigkeits-Zeitkurve umgerechnet. Somit wird grafisch der pulsatile Blutfluss in der Aorta Deszendenz darstellt. Durch Berechnung der Fläche unter der größten abgeleiteten Geschwindigkeits-Zeitkurve während der Systole errechnet sich der Wert der Schlagdistanz, welcher die Blutsäule widerspiegelt, die sich während der Systole vom Herzen wegbewegt.

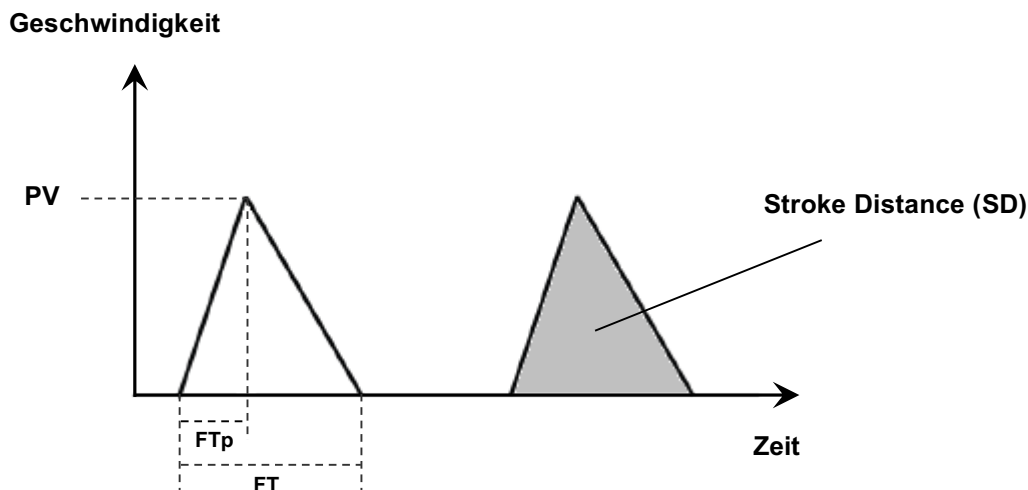


Abb. 2. Geschwindigkeits-Zeit-Kurven, modifiziert nach Graham et al. [34].

Unter Zuhilfenahme eines Nomogramms errechnet der Dopplermonitor das SV des linken Herzens aus der gemessenen Schlagdistanz, der Körpergröße, des Körpergewichts und des Alters des Patienten. Neben dem SV sind die FTc und die SOI die wesentlichen ODM- Messwerte.

Insbesondere passive Bewegung des Patienten sowie Manipulationen am Kopf während der Operation führen dazu, dass der Ultraschallkopf nicht mehr optimal auf die Aorta Deszendenz fokussiert ist. Daher ist es erforderlich, vor jeder Volumentestung die Dopplersonde optimal neu

auszurichten. Mit Hilfe kleiner Bewegungen an dem Teil der Sonde, das knapp aus dem Mund oder der Nase der Patientin ragt, lässt sich die Tiefe und die Rotation des Ultraschallkopfs sehr leicht justieren. Eine optimale Einstellung ist dann erreicht, wenn auf dem Doppler-Monitor typische maximierte Doppler-Wellen angezeigt werden und gleichzeitig laute, pulssynchrone Dopplergeräusche zu vernehmen sind.

3.5.3.2 PICCO2™

Der PiCCO2™ Monitor (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion Medical Systems (München, Deutschland) ist ein Messsystem zur hämodynamischen Überwachung relevanter Kreislaufparameter. Es vereint die transpulmonale Thermodilutionstechnik, bekannt aus dem pulmonalarteriellen Katheter nach Swan und Ganz, mit einem arteriellen Pulsconturverfahren.

Die Thermodilution beruht auf dem von Adolf Eugen Fick entwickelten Prinzip zur Bestimmung des Herzminutenvolumens. Als Indikator dient hierzu eine kalte Natriumchlorid-Lösung (NaCl) à 20 ml. Diese wird über einen zuvor angelegten ZVK sehr rasch in die V. jugularis appliziert. Nach erfolgter Herz-Lungen-Passage gelangt die dabei erwärmte und nun verdünnte Indikatorlösung in den großen Körperkreislauf. Ein eigens zuvor, wahlweise in die A. femoralis oder in die A. radialis, eingebrachter PICCO2™-Katheter detektiert mittels eines sog. „Thermistors“ die Restwärme der Indikatorlösung.

Unter einer Pulsconturanalyse versteht man ebenfalls die Bestimmung des Herzminutenvolumens. Die Grundlage dieses Verfahrens fußt auf der Idee, dass durch den Verlauf des Blutdrucks Rückschlüsse auf den Blutfluss gezogen werden können. Voraussetzung hierfür ist die Kenntnis über die Elastizität des Blutgefäßes. Darauf aufbauend lässt sich durch Berechnung des Integrals unter der arteriellen Druckkurve ein Zusammenhang zum linksventrikulären SV herstellen.

Da die meisten Pulsconturverfahren bei Änderung der hämodynamischen Situation unzuverlässig arbeiteten, entwickelten Wesseling et al. [35] Anfang 1990 ein neues Verfahren. Es beinhaltet eine Korrektur der druckabhängigen Compliance und berücksichtigt die Reflektion der Druckwellen.

$$\text{Schlagvolumen (SV)} = \text{cal} * \int_{\text{Systole}} \left(\frac{P(t)}{\text{SVR}} + \text{Compliance} * \frac{dP}{dt} \right) dt \quad [35]$$

Mittels der kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PICCO2™-Systems wurde für diese Studie die SVV ermittelt.

Unmittelbar nach Inbetriebnahme und im Verlauf der intraoperativen Testungen ist es erforderlich, den PICCO2™-Monitor jeweils alle 30 Minuten nach dem o.g. Verfahren der Thermodilution neu zu kalibrieren. Des Weiteren wurde das System vor Inbetriebnahme genullt und ein FAST-Flush-Test durchgeführt. Anschließend stand das PICCO2™-System zur kontinuierlichen Messung der Kreislaufparameter bereit.

3.5.3.3 Philips IntelliVue®

Sowohl zur operativen als auch begleitend während der postoperativen Phase unserer Studie verwendeten wir zur Messung des ZVD's den Patientenüberwachungsmonitor IntelliVue™ MP 90 Monitor (Philips, Hamburg, Deutschland).

3.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung unserer Daten diente das Open Source Programm „The- R-Projekt“ Version 64 Bit 2.13.1. Für die Erstellung von Receiver Operating Characteristics (ROC) wurde das Basisprogramm um das Statistikpaket pROC des Entwicklers Xavier et al. [36] erweitert. Auf der Basis des angewendeten, zielgerichteten Hämodynamik-Algorithmus wurden alle Volumentestungen, die zu einem Anstieg des Schlagvolumens >10% geführt haben, als Responder und diejenigen, die nicht zu einem Anstieg >10% geführt haben, als Nonresponder klassifiziert. Es erfolgte die statistische Signifikanztestung zum Vergleich der Parameter mittels Mann-Whitney-Test (nicht-normalverteilte). Zur deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Parameter mittels des Median sowie den 25%- und 75%-Quartilen ausgedrückt.

Zur Überprüfung der Genauigkeit der Prädiktionsparameter führten wir Analysen mit ROC-Kurven durch. Dabei betrachten Programme, die ROC-Kurven erstellen, was passieren würde, wenn ein bestimmter Datenpunkt eines diagnostischen Tests als die diagnostische Schwelle für eine Ja oder Nein-Entscheidung ausgewählt werden würde. So errechnen die Programme für jede Schwelle den prozentualen Anteil der richtig positiven Ereignisse gegenüber den falsch positiven

und stellen diese als Punkt auf einem Koordinatensystem dar. Das Ergebnis ist eine Kurve, beginnend an der linken unteren Ecke bis zur rechten oberen Ecke reichend. Je stärker die Kurve dabei gebogen ist und in die linke obere Ecke reicht, desto größer ist die Genauigkeit des Parameters [37]. Um die Genauigkeit des ROC-Tests besser beschreiben zu können, verwendeten wir als zusammenfassenden Index die Fläche unter der ROC Kurve (sog. Area Under the Curve (AUC)). Die AUC ist dabei ein Kombinationsmaß aus der Sensitivität und der Spezifität und misst die Gesamtleistung eines diagnostischen Tests. Der Wert einer AUC kann dabei zwischen 0 und 1 liegen. Je näher der Wert nahe 1 liegt, desto besser ist die Gesamtleistung des diagnostischen Tests [38]. Anschließend erfolgten die Bestimmung des besten Cut-Offs nach Youden [39, 40] sowie eine geclusterte Analyse der Sensitivität und Spezifität der untersuchten Hämodynamikparameter. Ein $p < 0,05$ wurde für alle statistischen Tests als signifikant betrachtet.

3.6.1 Ausschlusskriterien für die statistische Analyse

1. SVV*: Zur statistischen Analyse wurden alle erhobenen SVV Volumentestungs-Werte der jeweiligen Patientin nicht berücksichtigt, wenn diese unter Tidalvolumina von $>8\text{ml/kg}$ Körpergewicht erhoben wurden.
2. SVV**: Zur statistischen Analyse wurden alle erhobenen SVV Volumentestungs-Werte der jeweiligen Patientin nicht berücksichtigt, wenn diese unter Tidalvolumina von $<8\text{ml/kg}$ Körpergewicht erhoben wurden.
3. Messungen mit doppelter Bolusmenge wurden nicht berücksichtigt.
4. Werte, zu denen es keine SV-Messungen als Referenz gab, flossen nicht in unsere Analyse ein.
5. Volumentestungen, bei denen zu den entsprechenden Parametern keine Daten erhoben wurden, erhielten keine Berücksichtigung in der statistischen Auswertung.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Von 50 im Rahmen der Hauptstudie eingeschlossenen Patientinnen wurden in dieser wissenschaftliche Arbeit 48 Patientinnen für die Auswertung berücksichtigt. Bezüglich ihres präoperativen Zustands wurden vier Patientinnen im Sinne der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) als ASA I deklariert, 24 Patientinnen nach ASA II und 20 Patientinnen der Kategorie III zugeteilt.

Die Stadien Einteilung für Ovarialkarzinome erfolgte Anhand der Richtlinien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Sieben Patientinnen wurden nach FIGO I klassifiziert, zwei der Kategorie FIGO II zugeordnet. 30 Patientinnen wurden als FIGO III und zwei Patientinnen als FIGO IV deklariert. Im Median lag die Schwere der Tumorerkrankung nach FIGO bei III.

Die Stadien Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgte nach den Richtlinien der New York Heart Association (NYHA). Hierbei wurden 37 Patientinnen der Kategorie I und 11 Patientinnen der Kategorie II zugeteilt.

29 Patientinnen erhielten als Narkose eine mit Propofol aufrechterhaltende total intravenöse Anästhesie (TIVA). Bei 19 Patientinnen wurde eine reine Gasnarkose durchgeführt.

Im Median wurden 50 ml/kg Körpergewicht Studienmedikation verabreicht. Balancierte kristalloide Infusion als Baseline Infusion wurden im Median mit $3,3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ infundiert.

Im Median lag die präoperative Flüssigkeitskarenz bei 660 Minuten, die Nahrungskarenz bei 1290 Minuten.

Weitere Parameter der Studienpopulation, die soweit verfügbar, aber für unsere Fragestellungen nicht näher zu betrachten waren, sind zusätzlich in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Deskriptive Analyse der Studienpopulation. Die Ergebnisse der Tabelle 1 sind als Median (25 – 75 Perzentile) oder als Zahlen (Häufigkeit in Prozent) angegeben.

Parameter	Studienpopulation (n = 48)
Alter (in Jahren)	54,5 (47; 63)
Body mass index (kg/m ²)	25,2 (23,2; 29,3)
American Society of Anesthesiology (ASA) Status	
ASA Physical Status I, n (%)	4 (8,3)
ASA Physical Status II, n (%)	24 (50)
ASA Physical Status III, n (%)	20 (40,6)
Dauermedikation	
Beta-Blocker, n (%)	10 (20,8)
Angiotensin konvertierender Enzyminhibitor, n (%)	7 (14,6)
Angiotensin Typ 1 Rezeptor-Antagonist, n (%)	3 (6,3)
Statine, n (%)	6 (12,5)
Diuretika, n (%)	6 (12,5)
Andere Medikation, n (%)	9 (18,8)
Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) Klassifikation	
FIGO Stadium 1, n (%)	7 (14,5)
FIGO Stadium 2, n (%)	2 (4)
FIGO Stadium 3, n (%)	30 (62,5)
FIGO Stadium 4, n (%)	2 (4)
FIGO Stadium nicht bestimmt, n (%)	7 (14,5)
New York Heart Association (NYHA) Klassifikation	
NYHA I, n (%)	37 (77,1)
NYHA II, n (%)	11 (22,9)
NYHA III, n (%)	0 (0)
NYHA IV, n (%)	0 (0)
Dauer der Operation (hh:mm)	4:24 (3:30; 5:37)
Temperatur (°C)	36,6 (36,2; 36,7)
Durchgeführte total intravenöse Anästhesie , n (%)	29 (60,4)
Durchgeführte Gasnarkose , n (%)	19 (39,6)
Remifentanil Dosis (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)	0,2 (0,2; 0,25)
Noradrenalin Dosis (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)	0,07 (0,04; 0,11)
Maximale Noradrenalin Dosis (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)	0,16 (0,10; 0,25)
Kumulative Noradrenalin Dosis (µg)	1350 (626; 2170)
Erythrozytenkonzentrat Transfusion (Einheiten)	1 (0; 3,25)
Fresh frozen plasma Transfusion (Einheiten)	5 (2; 9)
Patienten mit einer Erythrozyten Transfusion , n (%)	25 (52,1)
Patienten mit einer Fresh Frozen Plasma Transfusion , n (%)	37 (77,1)
Studienmedikation (ml/kg)	50 (38,5; 509)
Balancierte kristalloide Infusion als Baseline Infusion (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)	3,3 (2,4; 5,6)
Geschätzter intraoperativer Blutverlust (ml)	1000 (503; 2075)
Präoperative Nahrungskarenz (min)	1290 (1095;1474)
Präoperative Flüssigkeitskarenz (min)	660 (73;840)

ASA=American Society of Anesthesiology, FIGO=Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, NYHA=New York Heart Association.

4.2 Ausschluss-Diagramme

Von insgesamt 50 Patientinnen wurden 2 aufgrund bestehender Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. An den 48 verbliebenen Patientinnen führten wir insgesamt 992 Volumentestungen durch.

4.2.1 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für ZVD

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

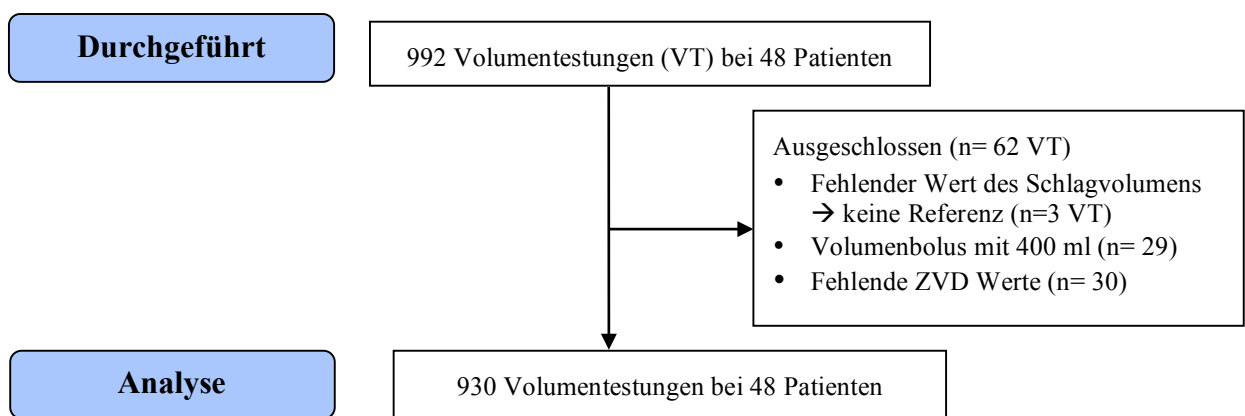


Abb. 3: Ausschluss-Diagramm ZVD

Drei ZVD Werte wurden aufgrund fehlender SV Werte ausgeschlossen. Ferner wurden 29 Messungen mit doppelter Bolusmenge ausgeschlossen. 30 ZVD Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht gemessen werden. Zusammenfassend konnten somit 930 Volumentestungen in die statistische Analyse des ZVD eingehen.

4.2.2 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

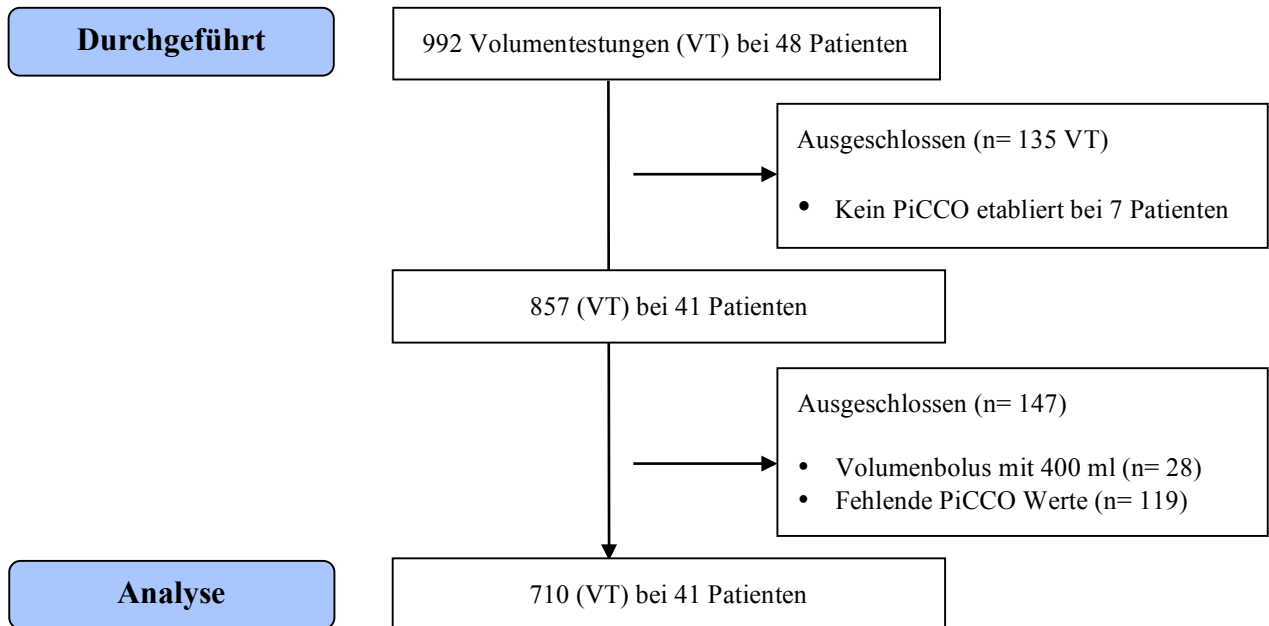


Abb. 4: Ausschluss-Diagramm SVV

Bei 7 Patientinnen konnte kein PiCCO²TM-System etabliert werden. Folglich wurden 135 Volumentestungen nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Darüber hinaus wurden 28 Messungen mit doppelter Bolusmenge ausgeschlossen. 119 SVV Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht erhoben werden. Zusammenfassend konnten somit 710 Volumentestungen in die statistische Analyse des SVV eingehen.

4.2.3 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV*

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

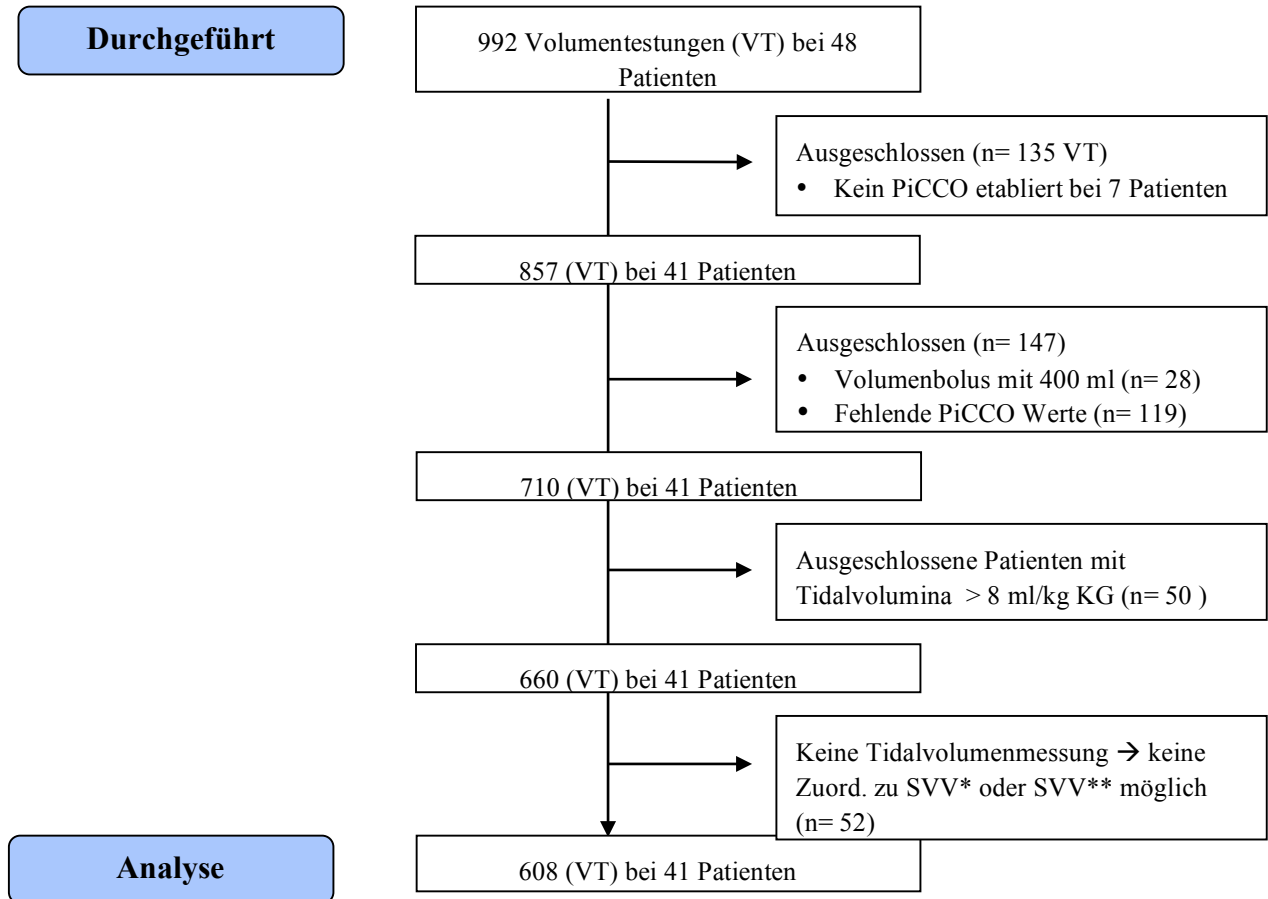


Abb. 5: Ausschluss-Diagramm SVV*

Bei 7 Patientinnen konnte kein PiCCO²-System etabliert werden. Folglich wurden 135 Volumentestungen nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt. 28 Messungen mit doppelter Bolusmenge wurden ausgeschlossen. 119 SVV Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht gemessen werden. Insgesamt 50 Volumentestungen, bei denen während einer SVV Messung das Tidalvolumen größer oder gleich 8 ml/ KG Körpergewicht lag, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Somit konnte der Einfluss des TD bei niedrigen Beatmungsdrücken auf die SVV genauer differenziert werden. Darüber hinaus wurden 52 Volumentestungen ausgeschlossen bei denen keine Tidalvolumenmessung vorlag und somit eine Zuordnung des gemessenen Wertes in die Kategorie > oder < 8ml /Kg Körpergewicht nicht möglich war. Zusammenfassend konnten somit 608 Volumentestungen in die statistischen Analyse des SVV* eingehen.

4.2.4 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SVV**

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

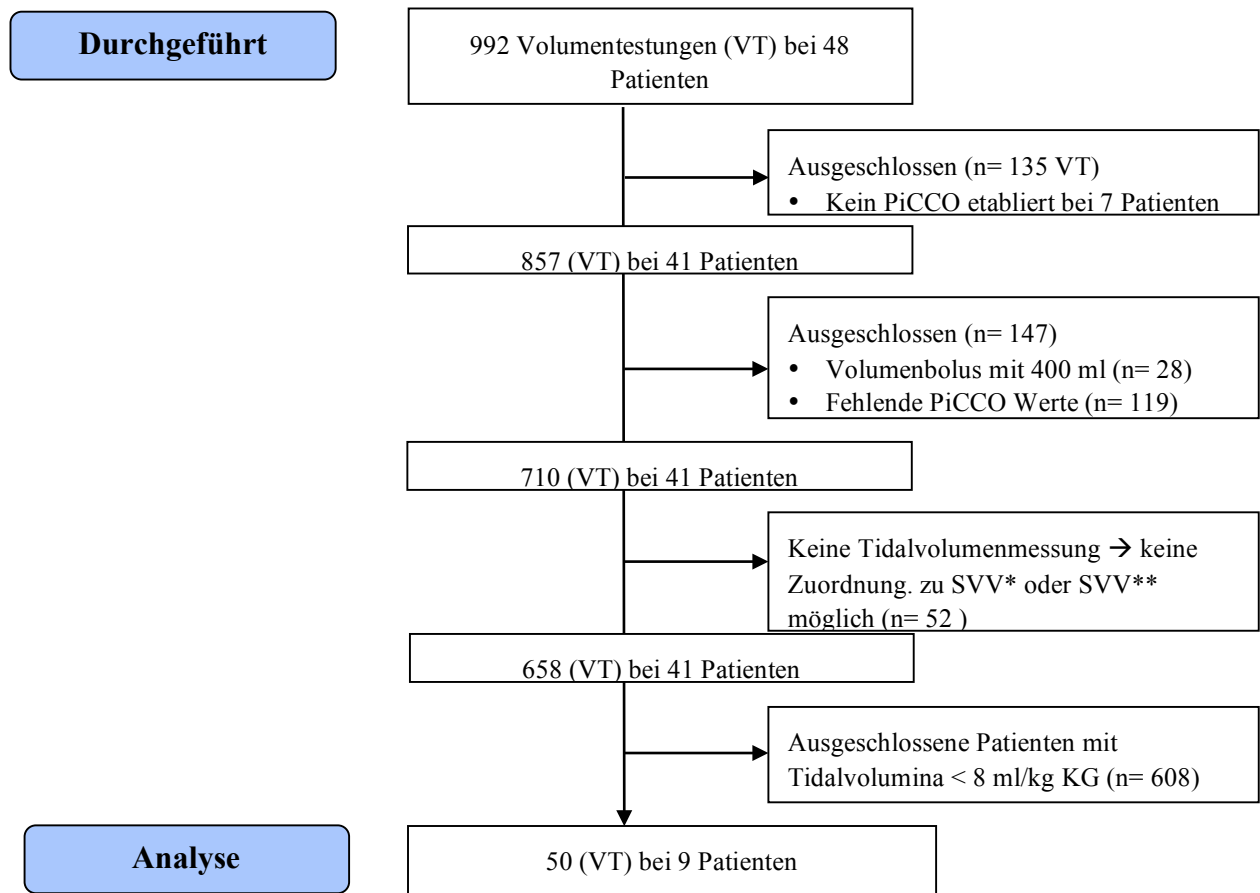


Abb.6: Ausschluss-Diagramm SVV**

Bei 7 Patientinnen konnte kein PiCCO2™-System etabliert werden. Folglich wurden 135 Volumentestungen nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt. 28 Messungen mit doppelter Bolusmenge wurden ausgeschlossen. 119 SVV Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht gemessen werden. 52 Volumentestungen wurden ausgeschlossen bei denen keine Tidalvolumenmessung vorlag und somit eine Zuordnung des gemessenen Wertes in die Kategorie > oder < 8ml /Kg Körpergewicht nicht möglich war. Insgesamt 608 Volumentestungen, bei denen während einer SVV Messung das Tidalvolumen kleiner 8 ml/ KG Körpergewicht lag, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Somit konnte der Einfluss des TD bei hohen Beatmungsdrücken auf die SVV genauer differenziert werden. Zusammenfassend konnten somit 50 Volumentestungen bei insgesamt 9 Patienten in die statistische Analyse des SVV** eingehen.

4.2.5 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für SOI

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

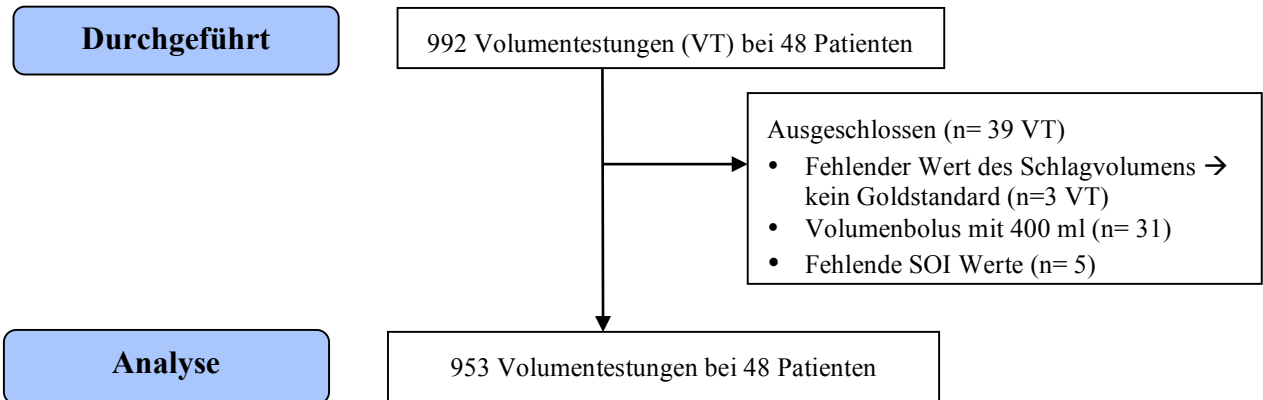


Abb. 7: Ausschluss-Diagramm SOI

Drei SOI Werte wurden aufgrund fehlender SV Werte ausgeschlossenkonnten. Ferner wurden 31 Messungen mit doppelter Bolusmenge ausgeschlossen. Fünf SOI-Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht gemessen werden. Zusammenfassend konnten somit 953 Volumentestungen in die statistische Analyse des SOI eingehen.

4.2.6 Ausgeschlossene Volumentestungen (VT) für FTc

Ausschluss-Diagramm:

BA12010, BA12038 wurden bereits aus der Studie ausgeschlossen.

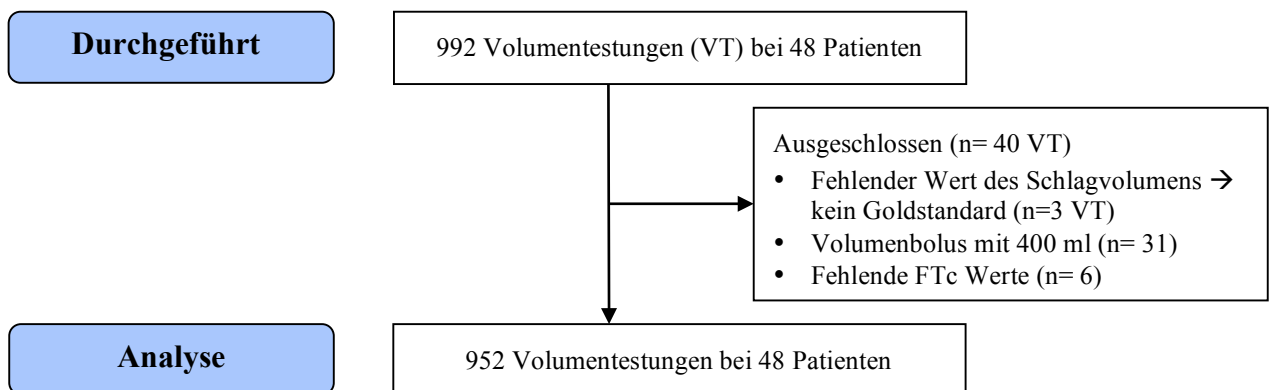


Abb. 8: Ausschluss-Diagramm FTc

Drei FTc Werte wurden aufgrund fehlender SV Werte ausgeschlossen. Ferner wurden 31 Messungen mit doppelter Bolusmenge ausgeschlossen. Sechs FTc-Werte konnten nach erfolgter Volumenbolusgabe nicht gemessen werden. Zusammenfassend konnten somit 952 Volumentestungen in die statistische Analyse des FTc eingehen.

4.3 Deskriptive Analyse der Hämodynamikparameter

Auf der Basis des zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus wurden alle Volumentestungen, die zu einem Anstieg des Schlagvolumens >10% geführt haben, als Responder und diejenigen, die nicht zu einem Anstieg des SV >10% geführt haben, als Non-Responder klassifiziert.

Die Ergebnisse für den ZVD zeigen, dass sowohl in der Gruppe der Responder als auch der Gruppe der Non-Responder der ZVD vor und nach Volumengabe im Median nicht ansteigt (Tabelle 2). Bezüglich der SVV (SVV, SVV* und SVV**) kommt es unter den Respondern zu einem Abfall der Werte, was für ein Ansprechen auf eine Volumengabe spricht. In der Gruppe der Non-Responder ändern sich die SVV Werte unter Volumengabe nicht.

FTc und SOI steigen unter den Respondern an, wohingegen sich in der Gruppe der Non-Responder keine relevanten Wertänderungen zeigen.

Tabelle 2: Deskriptive Analyse der Parameter vor und nach Volumengabe in der Responder und Non-Responder Gruppe.

Parameter	Responder			Non-Responder		
	Vor	Nach	P	Vor	Nach	P
ZVD (mmHg)	10 (6;13)	10 (7;14)	<0,001	10 (6;14)	10 (6;14)	0,323
SVV (%)	17 (13;23)	15 (9;20)	<0,001	14,5 (9;20)	14 (9;20)	0,618
SVV* (%)	17 (13;23)	15 (9;19,75)	<0,001	14 (9;20)	14 (9;19)	0,272
SVV** (%)	20 (17;23)	18 (16,5;21)	0,029	17 (13;19)	14,5 (11,75;17)	0,148
FTc (ms)	334 (297;364)	363 (336;394)	<0,001	365 (333;394)	363 (324;395)	0,014
SOI (ml·s ⁻¹ ·m ⁻²)	123 (107;147)	138 (117;163)	<0,001	138 (120;163)	136 (117;159)	<0,001

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc=korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index.

4.4 Volumenprädiktion

Bezüglich der Auswertung der Volumenprädiktoren zeigte die SVV** mit 0,708 (0,567-0,851) die besten Ergebnisse der Area Under the Curve (AUC). Alle anderen evaluierten Parameter zeigten geringere AUC Werte (Tabelle 3). Die zugehörigen ROC Kurven sind in Abbildung 9-11 und die Ergebnisse der Vergleiche der AUCs der Parameter untereinander in Tabelle 4 dargestellt.

Der beste Schwellenwert (Cut-off) des ZVD lag bei 9,5 mmHg, der SVV bei 15,5%, der SVV* bei 15,5%, der SVV** bei 18,5%, der FTc bei 346,5 ms und des SOI bei 131,5 (ml.s⁻¹.m⁻²) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Prädiktive Fähigkeit und bester Cut-off der untersuchten Parameter

Parameter	n	AUC	95 %-KI	vs. AUC 0,5 (P)	Bester Cut-off nach Youden
ZVD	930	0,521	0,484 – 0, 559	0,256	9,5 mmHg
SVV	710	0,602	0,560 – 0,643	<0,001	15,5 %
SVV*	608	0,603	0,555 – 0,645	<0,001	15,5 %
FTc	952	0,682	0,715 – 0,596	<0,001	346,5 ms
SOI	953	0,631	0,666 – 0,596	<0,001	131,5(ml.s ⁻¹ .m ⁻²)
SVV**	50	0,708	0,567 – 0,851	<0,001	18,5 %

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc= korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index, AUC= Area under the curve, KI= Konfidenzintervall.

Tabelle 4: Vergleich der Parameter untereinander hinsichtlich der AUCs

Parameter	vs. SVV _% (P)	vs. SVV* _% (P)	vs. FTc _% (P)	vs. SOI _% (P)	vs. SVV** _% (P)
ZVD	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	0,094
SVV		1	<0,001	<0,001	1
SVV*			<0,001	<0,001	1
FTc				0,021	0,021
SOI					0,005

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc= korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index

4.5. ROC-Kurven

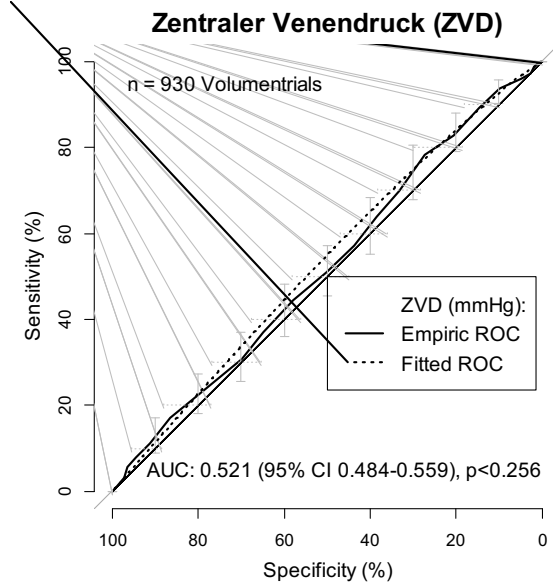


Abbildung 9: ROC-Kurve des ZVD. Insgesamt konnten 930 Volumentestungen für die statistische Auswertung berücksichtigt werden. Ermittelt wurde ein AUC-Wert von 0,521 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,484-0,559. ($P=0,256$).

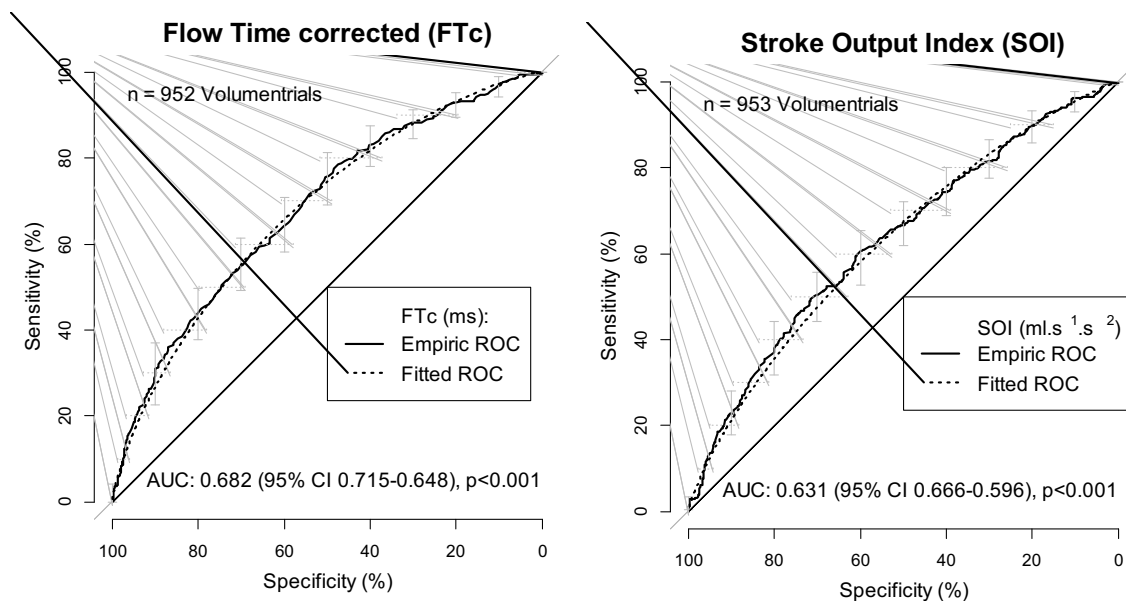


Abbildung 10: ROC-Kurven der FTc und des SOI. Für die FTc wurde ein AUC-Wert von 0,682 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,715-0,648 ($P < 0.001$) ermittelt. Für den SOI wurde ein AUC-Wert von 0,631 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,666-0,596 ($P < 0.001$) ermittelt.

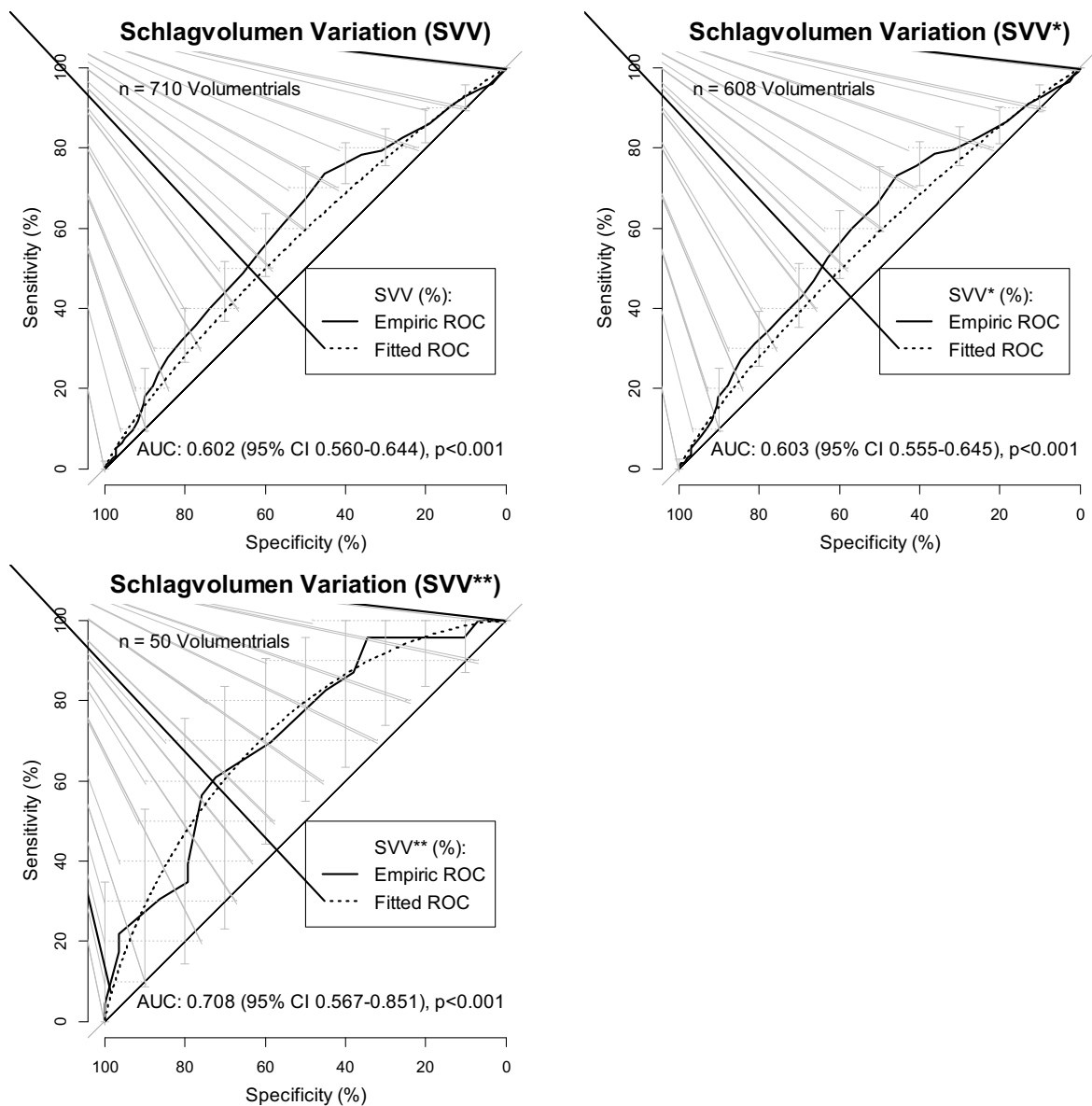


Abbildung 11: ROC-Kurven der SVV, SVV* und SVV**. Für die SVV wurde ein AUC-Wert von 0,602 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,560-0,644 ($P < 0.001$) ermittelt. Für die SVV* wurde ein AUC-Wert von 0,603 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,555-0,645 ($P < 0.001$) ermittelt. Für die SVV** wurde ein AUC-Wert von 0,708 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,567-0,851 ($P < 0.001$) ermittelt.

4.6 Sensitivitäten und Spezifitäten

In Tabelle 5 sind die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten der erhobenen Parameter mit ihrem Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die höchste Sensitivität wurde demnach mit dem Parameter SOI mit 60,73%, [95%-KI 56,2-65,1]) erreicht. Die beste Spezifität zeigte der Parameter FTc bei einem Wert von 65,78% [61,5-69,9].

Tabelle 5: Sensitivitäten und Spezifitäten der untersuchten Parameter

Parameter	Sensitivität, %	95 %-KI	Spezifität, %	95 %-KI
ZVD	49,6	45,0 – 54,2	51,3	46,8 – 55,8
SVV	40,1	35,1 – 45,2	43,5	38,4 – 48,6
SVV*	40,7	35,3 – 46,2	42,6	37,1 – 48,2
SVV**	33,3	10,9 – 55,7	36,3	15,8 – 69,9
FTc	59,3	54,8 – 63,8	65,7	61,5 – 69,9
SOI	60,7	56,2 – 65,1	59,8	55,4 – 64,1

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc= korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index.

Eine geklusterte Analyse wurde angewendet, um für mehrfache Flüssigkeitsgaben jeder einzelnen Patientin zu adjustieren. Hierbei zeigte sich, dass sich die Sensitivitäten von FTc vs. SOI (P=0,627), SVV* vs. SVV** (P=0,531), SVV vs. SVV** (P=0,520) und ZVD vs. SVV** (P=0,179) nicht signifikant unterschieden (Tabelle 6). Ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren die Spezifität ZVD vs. SVV** (P=0,181), SVV vs. SVV** (P=0,461) und SVV* vs. SVV** (P=0,562) (Tabelle 7). Alle anderen Sensitivitäten und Spezifitäten hingegen unterscheiden sich signifikant.

Tabelle 6: Vergleich der Sensitivitäten der jeweiligen Parameter mittels geklustertem Test für unabhängige Stichproben.

Parameter	vs. SVV _% (P)	vs. SVV* _% (P)	vs. FTc _% (P)	vs. SOI _% (P)	vs. SVV _% ** (P)
ZVD	0,009	0,021	<0,001	<0,001	0,179
SVV		0,002	<0,001	<0,001	0,520
SVV*			<0,001	<0,001	0,531
FTc				0,627	0,039
SOI					0,023

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc= korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index.

Tabelle 7: Vergleich der Spezifitäten der jeweiligen Parameter mittels geklustertem Test für unabhängige Stichproben.

Parameter	vs. SVV _% (P)	vs. SVV* _% (P)	vs. FTc _% (P)	vs. SOI _% (P)	vs. SVV _% ** (P)
ZVD	0,033	0,024	<0,001	0,010	0,181
SVV		0,005	<0,001	<0,001	0,461
SVV*			<0,001	0,013	0,562
FTc				0,029	0,011
SOI					0,035

ZVD=zentraler Venendruck, SVV=Schlagvolumenvariabilität, SVV* = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht, SVV** = SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) > 8 ml/Kg Körpergewicht, FTc= korrigierte Flusszeit, SOI=Stroke Output Index.

5. Diskussion

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass keiner der von uns untersuchten dynamischen Prädiktionsparameter die Kriterien der Testgenauigkeit zur Steuerung des intraoperativen Flüssigkeitshaushalts eines Patienten innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus erfüllt.

5.1 ZVD

Der ZVD ist der Druck, der im rechten Vorhof bzw. in der V. cava superior über einen ZVK mittels einer speziellen Katheter-Sonde abgeleitet wird [14]. Dabei wird der ZVD regelmäßig dazu verwendet, den Flüssigkeitshaushalt des Patienten adäquat zu steuern. Im Jahr 1998 wiesen Boldt et al. [42] in einer Studie darauf hin, dass die überwiegende Mehrzahl (93 %) der Intensivmediziner den ZVD zur Steuerung des Volumenhaushalts verwendeten. Dass der ZVD auch heute noch eine große Bedeutung hat, zeigt eine deutschlandweite Studie von Kastrup et al. [16] aus dem Jahr 2007, in welcher führende Mediziner an 80 deutschen Intensivstationen unter anderem zu ihrem Verfahren zur Steuerung des Flüssigkeitshaushalts bei kardiochirurgischen Patienten befragt wurden. Demnach steuerten 88,7% der Ärzte den Volumenbedarf des Patienten mittels des ZVD. Zudem folgt die aktuelle internationale Richtlinie von Dellinger et al. [17] aus dem Jahr 2013 zur Bekämpfung der Sepsis weiterhin den Empfehlungen, die Flüssigkeitstherapie mittels ZVD zu steuern.

Der physiologische Gedanke, weshalb der ZVD überhaupt als Volumenprädiktor angesehen wurde, lässt sich mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus begründen. Bei steigender Vorlast der Vorhöfe kommt es auch zu einer Steigerung der Auswurffraktion der Ventrikel. Optimalerweise müssen sich die Parameter eines Patienten dazu auf dem steilen, aufsteigenden Teil der sog. „Frank-Starling-Kurve“ befinden. Sind die Parameter hingegen am oberen Ende bzw. im flachen Teil der Kurve, ist keine Steigerung der Auswurffraktion mehr möglich. In diesem Fall ist die Dehnung der Aktin-Myosin-Filamente der Herzmuskelfasern ausgereizt, so dass keine Steigerung der Kontraktionskraft mehr erreichbar ist.

Was hierbei jedoch nicht beachtet wurde, ist die Tatsache, dass der ZVD einzig alleine den Druck des rechten Vorhofs widerspiegelt, aber eben kein Maß für das intravasale Blutvolumen, respektive die Vorspannung des Ventrikels darstellt [14].

Eine weitere Erklärung dafür, warum der ZVD so ungenügend als Prädiktionsparameter funktioniert ist die Tatsache, dass der Füllungsdruck generell ein schwacher Indikator für die

kardiale Vorlast ist [61]. Begründet wird dieses damit, dass der Füllungsdruck sehr stark von der Compliance des Ventrikels abhängig ist, die wiederum bei kritisch kranken Patienten häufig größeren Schwankungen unterliegt [15].

Der Grund, warum sich der ZVD trotzdem als Prädiktor für den Volumenstatus eines Patienten über Jahrzehnte gehalten hat, legen Marik et al. [14] in ihrem 2008 veröffentlichtem Review Artikel ausführlich dar. Demnach beschrieben Hughes, R.E. und Magovern G.J.[43] bereits 1959 ein Monitorverfahren des rechten Atriums zur Steuerung der eingesetzten Volumenersatzmittel an Post-Thorakotomie-Patienten. Eine Verringerung des ZVD in Zusammenhang mit einem intraoperativen Blutverlust wird von ihnen erstmals in Zusammenhang gebracht. Wilson et al.[44] machten diese Technik daraufhin sehr schnell bekannt, so dass sich trotz der sehr geringen Datenlage die ZVD-Messung zur Steuerung des Volumenbedarfs eines Patienten durchsetzte.

Unsere Studie belegt nun, dass der ZVD als Prädiktor zur Volumentherapie nicht angewendet werden sollte. Diese Bewertung wird gestützt durch eine groß angelegte Metaanalyse in einem systematischen Review-Artikel aus dem Jahr 2014 von Cecconi M. und Aya H.D. [45].

Wir konnten zeigen, dass der ZVD nicht als Prädiktor zur Steuerung von Flüssigkeitsgaben genutzt werden sollte. Dies ist besonders deutlich an dem sehr niedrigen AUC-Wert der ROC-Kurven-Analysen für den ZVD zu erkennen, der lediglich bei 0,521 liegt. Dabei decken sich unsere Ergebnisse mit denen zahlreicher anderer Studien [15, 28, 46], die zu ähnlich niedrigen AUC-Werten kommen. Nach einer Einteilung von Prowle et al. [47] liegt ein AUC-Wert idealerweise zwischen 0,9 und 1. Werte zwischen 0,9 und 0,8 spiegeln eine gute Genauigkeit wider. Zwischen 0,8 und 0,7 ist das Resultat befriedigend, zwischen 0,7 und 0,6 ausreichend. AUC-Werte unterhalb von 0,6 bedeuten in unserer Studie, dass der Parameter als Prädiktor ungeeignet ist.

Auch Osman et al.[15] bestätigt in seiner Studie mit Sepsispatienten unsere Ergebnisse. Hierbei gelang es ihm zu zeigen, dass eine Steigerung des Cardiac Index (CI) um $\geq 15\%$ nach 20-minütiger Infusion mit 500 ml einer 6%igen Hydroxy-Ethyl-Stärke Lösung (HES) nicht mit Hilfe des zuvor gemessenen ZVD vorhergesagt werden kann. Responder waren demnach Patienten, die nach der Infusion einen CI-Anstieg von $\geq 15\%$ hatten. Non-Responder hatten CI-Werte, die darunter lagen. Die von Osman gefundenen Schwellenwerte des ZVD für Responder und Non-Responder decken sich mit den von uns gemessenen Werten (Responder im Median 10

(6;13) mmHg, Non-Responder im Median bei 10 (6;14) mmHg), obgleich er nur 150 Volumentestungen an 96 Patienten durchführte.

Dass der ZVD selbst bei gesunden Patienten als Prädiktor enttäuscht, beweisen Kumar et al.[13] in ihrer Studie von 2004. Hierzu wurden 44 Probanden über drei Stunden unter kontrollierten Bedingungen einer Volumenbelastung von 3000 ml 0,9% Kochsalzlösung ausgesetzt. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die Änderungen des ZVD hierbei keinen Zusammenhang mit den gemessenen SVI-Werten aufwiesen ($p=0,49$).

Der Vorteil unserer Studie ist, dass wir zur Untersuchung des Prädiktionsparameters innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Monitorings insgesamt 930 Volumentestungen zur statistischen Auswertung des ZVD heranziehen konnten. Keine andere Einzelstudie zuvor führte derart viele Messungen zur Analyse eines Prädiktors durch.

Vor dem Hintergrund unserer Studienergebnisse und die zahlreicher anderer Autoren [13-15, 45, 46] wird deutlich, dass der ZVD grundsätzlich nicht als Prädiktor zur Steuerung des Volumenbedarfs eines Patienten eingesetzt werden sollte. Einige wenige Indikationen, bei denen der ZVD auch heute noch genutzt werden kann, sieht Marik et al. [14] insbesondere bei Patienten nach einem frischen Herzinfarkt oder einer Herztransplantation, wobei hier der ZVD nicht als Indikator des Volumenstatus, sondern vielmehr der Vitalität bzw. der Funktionalität des rechten Ventrikels dient.

5.2 FTc

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass auch die FTc als Prädiktionsparameter zur Steuerung des Volumenbedarfs eines Patienten nur bedingt geeignet ist. Deutlich macht dies der AUC-Wert von 0,682 (95 KI 0,715 – 0,648) als Ergebnis der ROC-Kurven-Analyse, wenn man davon ausgeht, dass AUC-Werte zwischen 0,8 und 1 als ideal angesehen werden.

Bei der FTc handelt es sich definitionsgemäß um die Flusszeit des Blutes in der Aorta während der Systole. Gemessen wird dieser Parameter mit dem ösophagealen Dopplermonitor, der wie in Abb. 1 Seite 17 sog. „Fluss-Geschwindigkeits-Kurven“ aufzeichnet. Die Breite der Kurve repräsentiert die Flusszeit, gemessen in Millisekunden (ms). Korrigiert bedeutet, dass die Flusszeit auf eine Herzfrequenz von 60 Schlägen/min genormt ist.

Schon Anfang der 1990er Jahre wurde die FTc als ein dynamischer Parameter zur Bestimmung der Vorlast am Herzen erarbeitet [18, 48]. Jedoch wiesen Singer et al. [18] als Erstbeschreiber

dieses Parameters bereits in ihrer Arbeit von 1991 darauf hin, dass eine Reduktion der Nachlast am Herzen zu einer Erhöhung der FTc führt und umgekehrt. Die FTc ist somit ein Parameter, der von Vor- und Nachlast abhängig ist. Dieser Fakt wurde lange Zeit übersehen und führte dazu, dass sie bis Mitte der 2000er Jahre als ein verlässlicher Prädiktionsparameter alleine der Vorlast galt [19, 20].

Unsere Daten scheinen zunächst mit den Ergebnissen von Monnet et al. [19] und Vallée et al. [20] aus dem Jahr 2005 übereinzustimmen, welche ebenfalls zeigen, dass die FTc als Prädiktor der Volumenreagibilität nicht geeignet ist.

Die Ergebnisse von Vallée et al. [20] decken sich mit denen unserer Studie insoweit, als die FTc als statischer Parameter schlecht zur Prädiktion von Flüssigkeitsreagibilitäten geeignet ist. Er konnte zeigen, dass eine FTc von 350ms nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden kann. Wir kommen hier zu ganz ähnlichen Ergebnissen.

Monnet et al. [19] untersuchte bei 38 mechanisch ventilierten Patienten unter anderem die Änderungen der Messwerte für FTc vor und nach einer 500ml 0,9% NaCl Infusion. Aus 38 Volumentestungen, die in die statistische Auswertung einfließen, ergab die Berechnung der AUC der ROC-Kurven-Analyse einen Wert von 0,76. Die Ergebnisse seiner und unserer Studie sind dahingehend identisch, dass die FTc alleine betrachtet, wie oben beschrieben, nicht als Volumenprädiktor geeignet ist. Das wird auch durch den niedrigen AUC-Wert unserer Studie ersichtlich. Wir sind aber der Meinung, dass 38 Volumentestungen nicht ausreichen, um dieses belastbar zu belegen. Deshalb führten wir 952 Volumentestungen für die FTc mit drei verschiedenen Flüssigkeiten durch. Monnets Ergebnissen zufolge sagt ein cut-off Level von 277ms (alle Volumentestungen) vor einer Volumengabe mit einer Sensitivität von 55% (95% KI 32-77%) und einer Spezifität von 94% (95% KI 73-99%) eine Volumenreagibilität voraus. Unser Cut-off hingegen liegt bei 346 ms für alle Volumentestungen, bei einer Sensitivität von 59,3% (95% KI 54,8 – 63,8) und einer Spezifität von 65,7% (95% KI 61,5 – 69,9).

Auch wenn beide Studien herzkranken Patienten inkludierten und vasoaktive Substanzen während der Flüssigkeitsgabe und zu den Messzeitpunkten verabreichten, so erklärt sich die Diskrepanz evtl. statistisch gesehen durch die große Differenz der Volumentestung Zahlen der beiden Studien, insbesondere bei einem so sensibel auf Vor- und Nachlast reagierenden Parameter, wie der FTc. Unsere Patienten hatten im Median 660 Minuten Flüssigkeitskarenz vor der ersten Volumentestung, während Monnet in seiner Studie beschreibt, dass die Patienten schon kurz vor der ersten Messung Flüssigkeiten erhielten. Somit befanden sich seine Patienten unter

Umständen schon auf dem oberen, flachen Teil der Frank-Starling-Kurve. Eine weitere Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse macht die Auswahl der Flüssigkeit und die Bolusgröße aus.

Lee et al. [49] kommt in seiner Studie demgegenüber zu einem anderen Ergebnis. Er postuliert, dass die FTc, zusammen mit dem ZVD-Wert betrachtet, als Volumenprädiktor geeignet sei. Hierzu wurde an 20 herzgesunden, neurochirurgischen Patienten unter anderem der Wert für die FTc vor einer Flüssigkeitsgabe von 6% HES (7ml/kg/KG) und 12 Minuten danach gemessen. Patienten wurden als Responder definiert, sobald sie nach der Volumengabe mit einen SVI-Anstieg von $\geq 10\%$ reagierten, als Non-Responder, wenn sie unterhalb dieses Wertes blieben. Im Gegensatz zu unserem ROC Ergebnis liegt Lees AUC-Wert für FTc bei 0,944. Ein möglicher Grund, warum Lee zu anderen Ergebnissen kommt, als unsere Studie, könnte ebenfalls wie in der Studie von Monnet et al. in der geringen Volumentestungs Zahl von 20 liegen. Weiterhin erfolgte seine Messung vor der Verabreichung von vasoaktiven Substanzen.

Wir hingegen führten unsere Messungen auch während des chirurgischen Eingriffs durch, in denen 47 der 48 in die Untersuchungen eingeschlossenen Patientinnen auf vasoaktive Substanzen zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs angewiesen waren. Hierdurch ergaben sich bei unseren Patientinnen durchaus Schwankungen in der Nachlast, die geringere FTc Werte zur Folge hatten. Im Gegensatz zu Lee, der herzkranken Patienten aus seiner Studie ausschloss, hatten alle unsere Patientinnen ein NYHA Stadium von I oder II. Somit fanden sich bei allen unseren Patientinnen Defizite in der adäquaten Füllung ihres linken Ventrikels. Hierdurch ergaben sich so ebenfalls geringere FTc-Werte, welche die Fähigkeit der FTc als Vorhersageparameter verringern.

Wir können damit bestätigen, dass die FTc als alleiniger Prädiktionsparameter während eines großen und komplizierten Operationssettings, wie wir es in unserem Studiendesign zeigen, nicht geeignet ist. Da die FTc, wie bereits beschrieben, sehr stark von den Vorlast- und Nachlastwerten abhängt, kann der Parameter in Situationen mit großem intraoperativen Blutverlust (Vorlastveränderungen) bei gleichzeitiger Gabe von vasoaktiven Substanzen (Nachlastveränderungen) nicht sinnvoll herangezogen werden. Auch wenn Lee et. al in seiner Studie zeigt, dass die FTc bei gleichzeitiger Betrachtung des ZVD funktionieren kann, so wird diese Annahme vor dem Hintergrund eines einfachen Operationssettings und einer geringen Anzahl an Volumentestungen relativiert. Weitere Studien mit höheren Volumentestungs-Zahlen sollten betrieben werden, um zu zeigen, dass die FTc als Prädiktionsparameter zur Steuerung des

Volumenbedarfs zumindest eingeschränkt bei geplanten operativen Eingriffen an herzgesunden Patienten ohne Einsatz von vasoaktiven Substanzen dienen kann.

5.3 SOI

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass der statische Wert der SOI kein geeigneter Prädiktor zur Steuerung des intraoperativen Volumenbedarfs eines Patienten ist. Der AUC-Wert der ROC-Kurven Analyse von 0,631 (KI 0,666 – 0,596) spiegelt dieses wider. Ebenfalls deutlich wird dies durch die Ergebnisse der Sensitivität (60,73) und Spezifität (59,84).

Die SOI ist ein relativ neuer Hämodynamikparameter und wurde von Vallée et al. [20] 2005 erstmals beschrieben und definiert. Demnach berechnet sich die SOI aus dem Quotienten von FTc und SVI ($SOI = SVI/FTc$). Anders ausgedrückt, repräsentiert die SOI das Blutvolumen, das aus dem linken Ventrikel pro Herzschlag ausgeworfen wird, geteilt durch die Zeit der Systolendauer. Die Einheit der SOI wird in ml pro Sekunde pro Quadratmeter ausgedrückt.

Vallée et al. [20] stellt in seiner Studie die Hypothese auf, dass die Änderung der SOI nach einem ersten Flüssigkeitsbolus als Parameter zu Voraussage der Volumenreagibilität auf einen weiteren Flüssigkeitsbolus dienen kann. Nur Patienten, die auf einen ersten Flüssigkeitsbolus positiv reagierten, wurden in die Studie eingeschlossen und als Responder oder Non-Responder eingeteilt. Die Entscheidung war abhängig davon, ob sie nach einem zweiten Flüssigkeitsbolus mit einer Steigerung der SVI um $\geq 11\%$ reagierten. Insgesamt ergaben sich hierdurch 51 Volumenmessungen, die in die statistische Analyse einfließen. Im Vergleich zu unserer Studie, in der wir 953 SOI-Messungen nach Volumengaben durchführten, ist diese Anzahl unseres Erachtens viel zu gering, um aussagefähig zu sein, obgleich Vallée in seiner Studie einen AUC-Wert bei der ROC-Kurven-Analyse von 0,99 und somit fast einen Idealwert von 1 erreicht.

Da die SOI als Prädiktionsparameter aus dem Quotienten der SVI und der FTc entsteht, hat der Wert der FTc erhebliche Auswirkungen auf den Wert der SOI. Wie sehr die FTc von der Beeinflussung der Vor- und Nachlast abhängig ist, beschreibt Singer et al. [18, 21] in seiner Studie von 1991 und der Korrespondenz von 2006 sehr deutlich. Sowohl in der Studie von Vallée als auch in unserem Setting erhielten die Patienten während der Volumentestungen Katecholamine, die eine Beeinflussung der Nachlast und damit möglicherweise geringere FTc-Werte nach sich zogen. Das dürfte im Umkehrschluss zu fälschlich höheren SOI Werten geführt

haben und eine Überprüfung notwendig machen, ob die SOI als dynamischer Prädiktionsparameter betrachtet werden darf.

Zusammenfassend sei noch einmal festgestellt: Um die SOI in Zukunft sowohl als statischen, als auch dynamischen Wert zu Prädiktion von Flüssigkeitsreagibilitäten zu nutzen, ist auf Grund der sehr geringen Studienlage weiterhin ein großer Forschungsbedarf angezeigt. Daher sollte unserer Meinung nach die SOI derzeit nicht alleine auf der Grundlage der von Vallée et al. veröffentlichten Studie als Prädiktor zur Flüssigkeitsreagibilität eingesetzt werden. Entscheidend für einen Erfolg dieses Parameters ist unserer Ansicht nach, in wie weit es gelingt, den Prädiktionsparameter FTc und dessen besonderes Verhältnis von Vor- und Nachlast zu erforschen.

5.4 SVV, SVV* und SVV**

Wir konnten zeigen, dass die Schlagvolumenvariabilität (SVV) als intraoperativer Parameter zur Prädiktion von Flüssigkeitsreagibilitäten im Rahmen unseres Studiendesigns bei Tidalvolumina von > 8 ml/kg Körpergewicht bedingt geeignet ist. Lagen die Tidalvolumina darunter, was überwiegend der Fall war, ist der Parameter nicht geeignet. Das wird deutlich an den ermittelten AUC- Werten der ROC-Kurven-Analyse sowie an den geringen Spezifitäten und Sensitivitäten, die in unserer Studie sogar unterhalb derer des ZVD lagen.

Unter der SVV versteht man die in Prozent angegebene und mittels Puls-Kontur-Verfahren über 30 Sekunden gemittelte Änderung des Schlagvolumens:

$$SVV = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{SV_{\text{Mittel über 30 Sekunden}}}$$

In den vergangenen Jahren etablierte sich die SVV in zahlreichen Studien als ein zuverlässiger Parameter zur Prädiktion von Flüssigkeitsreagibilitäten, sowohl bei Patienten mit Sepsis [23], als auch in neurochirurgischen [22] und kardiologischen Studiendesigns [24]. Drei große Review Artikel [25, 26, 50] in den vergangenen sechs Jahren, zuletzt 2014, kommen ebenso zu dem Ergebnis, dass die SVV ein guter Prädiktor der Flüssigkeitsreagibilität ist.

Hong et al. [50] veröffentlichten Anfang 2014 eine große Metaanalyse, in der unter anderem 19 Studien bezüglich der SVV und ihrer Fähigkeit als Prädiktor von Volumenreagibilitäten bei kritisch kranken Patienten untersucht wurden. Hierbei zeigt sich, dass unsere Ergebnisse deutlich von den Untersuchungen Hongs abweichen. Die gemeinsame AUC aller untersuchten SVV-

Studien lag bei 0,84, während es in unserer Analyse 0,602 waren. Noch deutlicher sind die Unterschiede im Bereich der Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Sensitivität in Hongs Metaanalyse lag bei 82%, die Spezifität bei 84%. Unsere Ergebnisse lagen bei 40% (Sens.) bzw. 43% (Spez.). Das Tidalvolumen (TV) in den von Hong untersuchten Studien befand sich bis auf eine Ausnahme (6,5 ml/kg Körpergewicht) zwischen 8 und 10 ml/kg Körpergewicht. In unserer Studie hingegen lag im Mittel ein TV von 6,51 ml/kg Körpergewicht vor. Die sich hieraus ergebenden eindeutigen Unterschiede der Studien lassen sich unserer Meinung nach wie folgt erklären:

Wie schon Lansdorp et al. [51] in seiner 2012 veröffentlichten Studie berichtet, gibt es derzeit nur sehr wenig Erfahrung über die Auswirkung von niedrigen TV auf den dynamischen Prädiktionsparameter SVV. Dabei zeigt eine in Vergessenheit geratene Studie von Reuter et al. [52] bereits im Jahr 2003 ganz klar den wesentlichen Einfluss der Messgenauigkeit auf die SVV als Prädiktionsparameter in Abhängigkeit von der Höhe des TV. Hierzu wurde bei insgesamt 13 Patienten anhand der Puls-Kontur-Analyse durch den PICCO 4.12 (Pulsion Medical Systems, München) die SVV vor und nach einem Volumenbolus von 10ml mal Bodymass-Index bei einem TV von 5, 10 und 15ml/kg Körpergewicht gemessen. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass die SVV unter Verwendung von hohem TV signifikant größer war, als bei kleinen TV – und zwar sowohl vor als auch nach einem verabreichten Volumenbolus.

Eine mögliche physiologische Erklärung hierfür ist, dass dynamische Vorlastparameter auf der Idee basieren, dass Änderungen des intrathorakalen Drucks zu einer Veränderung des Schlagvolumens führen. Bekanntermaßen wird die Vorlast durch die zyklischen Veränderungen der intrathorakalen und transpulmonalen Drücke beeinflusst. Diese Veränderungen sind bei niedrigen Tidalvolumina höchstwahrscheinlich zu klein [62].

Eine weitere Vermutung warum die SVV bei niedrigen Tidalvolumina nur eine begrenzte Aussagefähigkeit hat schreiben Lansdorp et al. [51] in ihrem Artikel von 2011. Ihnen nach basiert dieser Effekt auf einer nicht linearen Compliance der Thoraxwand die wiederum zu einer unzureichenden Veränderung des intrathorakalen Drucks führt, mit der Folge einer Abnahme des Tidalvolumens

Vor dem Hintergrund, dass Lipes et al. [53] in einem 2012 veröffentlichtem Review-Artikel auch bei Patienten ohne Lungenerkrankung im Sinne einer Protektion des Lungengewebes TV von 6-8 ml/kg Körpergewicht zu Beatmung empfehlen, sollte die Verwendung der SVV als dynamischer Prädiktionsparameter im klinischen Alltag nur unter Vorbehalt angewendet werden.

Auch Lansdorp et al. [51] untermauern dies in ihrer Studie, indem sie zeigen konnten, dass die SVV nur unter streng kontrollierten Bedingungen als Prädiktor von Volumenreagibilitäten dienen kann, nicht jedoch in alltäglichen Behandlungssituationen kardiochirurgischer Patienten samt erforderlicher postoperativer Nachbeatmung mit niedrigen TV [51]. Auch Ramos et al. [54] konnten in einer aktuellen Studie belegen, dass niedrige TV bei gleichzeitig hohem PEEP einen negativen Einfluss auf die Genauigkeit dynamischer Prädiktionsparameter, wie die SVV, haben.

Des Weiteren untersuchte Lansdorp et al. [51] auch den Effekt der zugrundeliegenden Berechnungsmethode der SVV-Werte hin auf die Auswirkung ihres prädiktiven Wertes. Hieraus ergab sich, dass das System, wie der von uns verwendete PICCO2™, dessen Software mit Zeitintervallen zur Berechnung der Parameter arbeitet und dabei keine Atemzüge einbezieht, einen Abfall in ihrem prädiktiven Wert aufweist [51].

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist wenig über den Effekt von Katecholaminen auf die SVV erforscht worden. Bouchacourt et al. [55] veröffentlichten hierzu 2013 eine eindrückliche Arbeit. Demnach reduzieren Vasopressoren die Fähigkeit der Vorhersage von Flüssigkeitsreagibilitäten erheblich und verschleiern deutlich das Ausmaß des wahren Flüssigkeitsbedarfs des Patienten. Dieser Effekt ist hauptsächlich auf Grund eines plötzlichen Anstiegs des Gefäßtonus zurückzuführen, ohne das dabei effektiv zu einem intravasalen Flüssigkeitsanstieg kommt [55]. Der wahre Flüssigkeitsbedarf wird somit maskiert.

In der von Renner et al. [56] publizierten Studie von 2009 bezüglich des Einflusses von Katecholaminen auf Volumenprädiktoren wird gezeigt, dass der Zusammenhang von SVV und Delta SV nach Katecholamingabe aufgehoben ist. Dieses könnte wie bereits bei Bouchacourt et al. [55] erwähnt zu einer Maskierung des Flüssigkeitsbedarfs führen. Schlussfolgernd rät Renner daher, zum jetzigen Zeitpunkt in der klinischen Routine PPV und SVV als Prädiktor von Flüssigkeitsreagibilität unter Norephrin- Infusion nur unter Vorsicht zu betrachten.

Eine weiterer Grund, warum unsere SVV-Werte niedriger ausfallen als in den bereits oben erwähnten Studien, könnte darin bestehen, dass bei 614 von insgesamt 710 SVV Volumentestungen unserer Studie der Blutdruck über 100 mmHg systolisch lag. Das ist insofern spannend, als dass Sakka et al. [57] 2009 eine Studie über die Effekte des Blutdrucks und von Beatmungsdrücken auf die Flüssigkeitsreagibilität durchführten. Dabei konnten sie zeigen, dass der Wert der SVV während eines akuten Blutdruckanstiegs abnahm.

Weiterhin könnte die Differenz unserer Ergebnisse zu denen anderer Studien auf einen eventuellen zu großen Kalibrierungsabstand des PICCO2™ Systems von 30 Minuten innerhalb des von uns durchgeführten operativen Settings basieren. Bestärkt werden wir in dieser Annahme durch eine bereits 1999 von Röding et al. [58] veröffentlichte Studie, in der beschrieben wurde, dass nach einer deutlichen Veränderung des systemischen Gefäßwiderstands durch Verabreichung von vasoaktiven Substanzen das PICCO-System neu kalibriert werden sollte.

2011 publizierten Muller et al. [59] eine Arbeit über die Diskrepanz zwischen der Puls-Kontur-Analyse und der transpulmonalen Thermodilution bezüglich der cardiac output (CO) Messung. Dazu führte er 352 PICCO™ Messungen an 63 intensivpflichtigen Patienten mit akutem Kreislaufversagen durch, bei denen routinemäßige Maßnahmen, wie beispielsweise Änderungen der Norephrin- und Dobutamin-Infusionsraten oder die Applikation von Flüssigkeitsboli zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs durchgeführt wurden. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die Puls-Kontur-Analyse nicht als verlässliche Technik zur Beurteilung des CO (= Herzfrequenz x Schlagvolumen) geeignet ist. Diese Aussage gilt sowohl für Situationen nach der Verabreichung eines Flüssigkeitsbolus, als auch für Konstellationen, in denen es zu einer Änderung der Infusionsraten von Vasopressoren kommt. Eine Fehlerrate von 36% für Flüssigkeiten und 39% für die Änderung von Vasopressoren macht dieses deutlich. Zusammenfassend empfehlen Muller et al. [59], wie auch schon Röding et al. [58], eine Kalibrierung des PICCO-Systems nach mehr als einer Stunde therapiefreier Intervalle bzw. nach jeder Änderung der Infusionsrate von Vasopressoren. Darüber hinaus schlägt Muller vor, auch nach jeder Volumentestung eine Re-Kalibrierung des PICCO-Systems vorzunehmen. Das beschriebene Studiendesign von Muller entspricht in Teilen dem, wie wir es innerhalb des operativen Settings unserer Studie erlebt haben. Aus anästhesiologischer Sicht sind jedoch noch kürzere Kalibrierungsintervalle in einem intraoperativen Setting mit teils schwer kranken Patienten kaum zu realisieren. Gerade dann, wenn ein hämodynamisches Monitoring vielleicht am Dringendsten benötigt wird, steht dieses nicht verlässlich zur Verfügung, da es relativ zeitintensiv mit drei aufeinanderfolgenden Thermodilutionsmessungen kalibriert werden muss.

Zusammenfassend mag die SVV in kleinen Studiendesigns unter streng kontrollierten Bedingungen, wie in zahlreichen Reviews gezeigt wurde [25, 26, 50], als Prädiktionsparameter funktionieren. Speziell unter dem Aspekt der Beeinflussung des Parameters durch Katecholamingaben, niedriger TV, hoher Blutdruckwerte und zu langer und häufiger Kalibrierungsintervalle des PICCO2™ Systems, wie sie im täglichen Alltag innerhalb eines

operativen Settings vorgefunden werden, funktioniert die SVV als Prädiktionsparameter nicht. Das wird insgesamt auch noch einmal durch eine aktuelle Studie von Mac Donald et al. [60] aus dem Jahr 2014 bestätigt. Dieser konnte zeigen, dass die Testgenauigkeit der SVV zur Prädiktion von Flüssigkeitsreagibilitäten während und nach einer großen gastrointestinalen Operation im klinischen Gebrauch insuffizient ist.

5.5 Limitationen der Studie

Unsere Studie hat einige Limitationen. Beispielsweise kann bemängelt werden, dass nicht immer derselbe Studienarzt die für unsere Studie verwendeten Messgeräte PICCO2TM und ODM bedient hat. Das könnte grundsätzlich zu unterschiedlichen Messergebnissen geführt haben. Dennoch wurde sichergestellt, dass alle Studienärzte zuvor ausführlich in die Bedienung der Geräte eingewiesen und mit deren sicherem Umgang vertraut waren. Zusätzlich wurde ein Studienpatient intraoperativ nur von ein und demselben Studienarzt betreut.

Auf Grund des sehr großen Studiendesigns haben wir für unsere Studie auf eine gesunde Vergleichsgruppe verzichtet und können dementsprechend unsere Ergebnisse dahingehend nicht betrachten. In weiteren Studien sollte daher ein kleineres Studiendesign gewählt werden, in der dann bei geringerem Aufwand eine Vergleichsgruppe installiert ist.

Des Weiteren haben wir unsere Ergebnisse noch nicht bezüglich der unterschiedlichen Flüssigkeitsgruppen Jonosteril[®], Volulyte[®] und FFP untersucht. Hierbei hätten sich evtl. innerhalb der untersuchten Parameter Unterschiede bezüglich der Testgenauigkeit ergeben. Wir behalten uns jedoch vor, dieses in einer weiteren Veröffentlichung nachzureichen.

Als Ergebnis unserer Studie sollte der ZVD gar nicht verwendet werden, die anderen von uns ermittelten Prädiktionsparameter nur unter der Voraussetzung weiterer Studien. Hierbei muss insbesondere der Schwerpunkt auf der Erforschung der Prädiktionsparameter hinsichtlich der Fähigkeit eines $SV > 10\%$ innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus in Bezug auf Katecholamingaben liegen, da sie, wie in einer Studie von Renner et al. [56] veröffentlicht, möglicherweise einen bedeutenden Einfluss auf die Testgenauigkeit des Prädiktionsparameters SVV haben. Daher ist es spannend zu erforschen, welche Auswirkung die

Katecholamingabe in verschiedenen operativen und intensivmedizinischen Settings auch auf die Parameter SOI und FTc hat.

Einen weiteren großen Forschungsbedarf sehen wir in der Überprüfung des Prädiktionsparameters SVV in Zusammenhang mit dem PICCO2™ System unter der Verwendung von Katecholaminen und Flüssigkeitsboli innerhalb eines operativen Settings. Hierbei scheinen zu große Kalibrierungsabstände für Ungenauigkeit in den Testergebnissen verantwortlich zu sein und wir fühlen uns bei dieser Annahme darin durch Studienergebnisse von Muller et al. [59] und Röding et al. [58] bestätigt.

6. Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CI	Cardiac Index = Herzindex
CO	Cardiac Output
FFP	Fresh Frozen Plasma = gefrorenes Frischplasma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTc	Flow-Time-corrected (korrigierte Flusszeit)
GDT	zielgerichtete hämodynamische Therapie
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzeitvolumen
LVED	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NaCl	Natriumchlorid
NE	Norephrin
NYHA	New York Heart Association
ODM	Ösophagealer Doppler Monitor
PDK	Periduralkatheter
PEEP	Positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Pulse Pressure Variation
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Stroke Distance, (Schlagdistanz)
SOI	Stroke Output Index
SOP	Standardisierte Verfahrensanweisung

SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex (Stroke Volume Index)
SVV	Schlagvolumenvariabilität
SVV*	SVV Berechnung bei Tidalvolumina (TD) < 8 ml/Kg Körpergewicht.
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
TV	Tidalvolumen (ml/Kilogramm Körpergewicht)
VT	Volumentestung
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

7. Literaturverzeichnis

1. Pearse, R.M., et al., *Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*. Lancet, 2012. **380**(9847): p. 1059-65.
2. Hamilton, M.A., M. Cecconi, and A. Rhodes, *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients*. Anesth Analg, 2011. **112**(6): p. 1392-402.
3. Noblett, S.E., et al., *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. Br J Surg, 2006. **93**(9): p. 1069-76.
4. Pearse, R., et al., *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R687-93.
5. Sandham, J.D., et al., *A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients*. N Engl J Med, 2003. **348**(1): p. 5-14.
6. Sinclair, S., S. James, and M. Singer, *Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial*. BMJ, 1997. **315**(7113): p. 909-12.
7. Venn, R., et al., *Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures*. Br J Anaesth, 2002. **88**(1): p. 65-71.
8. Wakeling, H.G., et al., *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. Br J Anaesth, 2005. **95**(5): p. 634-42.
9. Abbas, S.M. and A.G. Hill, *Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery*. Anaesthesia, 2008. **63**(1): p. 44-51.
10. Walsh, S.R., et al., *Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(3): p. 466-70.
11. Phan, T.D., et al., *Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(6): p. 935-41.

12. Feldheiser, A., et al., *Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery*. Br J Anaesth, 2014. **113**(5): p. 822-31.
13. Kumar, A., et al., *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, 2004. **32**(3): p. 691-9.
14. Marik, P.E., M. Baram, and B. Vahid, *Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares*. Chest, 2008. **134**(1): p. 172-8.
15. Osman, D., et al., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 64-8.
16. Kastrup, M., et al., *Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(3): p. 347-58.
17. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive Care Med, 2013. **39**(2): p. 165-228.
18. Singer, M. and E.D. Bennett, *Noninvasive optimization of left ventricular filling using esophageal Doppler*. Crit Care Med, 1991. **19**(9): p. 1132-7.
19. Monnet, X., et al., *Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients*. Intensive Care Med, 2005. **31**(9): p. 1195-201.
20. Vallee, F., et al., *Stroke output variations calculated by esophageal Doppler is a reliable predictor of fluid response*. Intensive Care Med, 2005. **31**(10): p. 1388-93.
21. Singer, M., *The FTc is not an accurate marker of left ventricular preload*. Intensive Care Med, 2006. **32**(7): p. 1089; author reply 1091.
22. Berkenstadt, H., et al., *Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery*. Anesth Analg, 2001. **92**(4): p. 984-9.
23. Marx, G., et al., *Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis*. Eur J Anaesthesiol, 2004. **21**(2): p. 132-8.
24. Rex, S., et al., *Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2004. **93**(6): p. 782-8.

25. Marik, P.E., et al., *Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature*. Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2642-7.
26. Zhang, Z., et al., *Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis*. J Anesth, 2011. **25**(6): p. 904-16.
27. Biais, M., et al., *Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation*. Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 761-8.
28. Hofer, C.K., et al., *Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting*. Chest, 2005. **128**(2): p. 848-54.
29. Hofer, C.K., et al., *Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system*. Crit Care, 2008. **12**(3): p. R82.
30. Lahner, D., et al., *Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively*. Br J Anaesth, 2009. **103**(3): p. 346-51.
31. Wiesenack, C., et al., *Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients*. Anesth Analg, 2003. **96**(5): p. 1254-7.
32. Feldheiser, A., et al., *Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal-directed haemodynamic management in noncardiac surgery*. J Int Med Res, 2012. **40**(4): p. 1227-41.
33. Kox, W.J. and Spies, C., *Check-up Anästhesiologie: Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. 2., erweiterte und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg*. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005.
34. Graham D. Lowe, B.M.C., Eleanor J. Philpot, Richard J. Willshire *Oesophageal Doppler Monitor (ODM) guided individualised goal directed fluid management (iGDFM) in surgery - a technical review*. 2010. 12.
35. Wesseling, K.H., et al., *Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model*. J Appl Physiol, 1993. **74**(5): p. 2566-73.
36. Xavier Robin, N.T., Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles and S.a.M. Müller, *pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves*. BMC Bioinformatics, 2011. **12**: p. 77.

37. Swets, J.A., R.M. Dawes, and J. Monahan, *Better decisions through science*. Sci Am, 2000. **283**(4): p. 82-7.
38. Park, S.H., J.M. Goo, and C.H. Jo, *Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists*. Korean J Radiol, 2004. **5**(1): p. 11-8.
39. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.
40. Schisterman, E.F., et al., *Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples*. Epidemiology, 2005. **16**(1): p. 73-81.
41. Venkatraman, E.S., *A permutation test to compare receiver operating characteristic curves*. Biometrics, 2000. **56**(4): p. 1134-8.
42. Boldt, J., et al., *Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey*. Intensive Care Med, 1998. **24**(2): p. 147-51.
43. Hughes, R.E. and G.J. Magovern, *The relationship between right atrial pressure and blood volume*. AMA Arch Surg, 1959. **79**(2): p. 238-43.
44. Wilson, J.N., et al., *Central venous pressure in optimal blood volume maintenance*. Arch Surg, 1962. **85**: p. 563-78.
45. Cecconi, M. and H.D. Aya, *Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness*. Evid Based Med, 2014. **19**(2): p. 63.
46. Preisman, S., et al., *Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators*. Br J Anaesth, 2005. **95**(6): p. 746-55.
47. Prowle, J.R., et al., *Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. R172.
48. Madan, A.K., et al., *Esophageal Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients*. J Trauma, 1999. **46**(4): p. 607-11; discussion 611-2.
49. Lee, J.H., et al., *Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness*. Br J Anaesth, 2007. **99**(3): p. 343-8.
50. Hong, J.Q., et al., *Comparison of stroke volume variation with pulse pressure variation as a diagnostic indicator of fluid responsiveness in mechanically ventilated critically ill patients*. Saudi Med J, 2014. **35**(3): p. 261-8.
51. Lansdorp, B., et al., *Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 395-401.

52. Reuter, D.A., et al., *Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 2003. **29**(3): p. 476-80.
53. Lipes, J., A. Bojmehrani, and F. Lellouche, *Low Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Paradigm Shift in Mechanical Ventilation*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 416862.
54. da Silva Ramos, F.J., et al., *Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study*. Br J Anaesth, 2011. **106**(3): p. 394-402.
55. Bouchacourt, J.P., J.A. Riva, and J.C. Grignola, *The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness*. BMC Anesthesiol, 2013. **13**(1): p. 41.
56. Renner, J., et al., *Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model*. Paediatr Anaesth, 2009. **19**(7): p. 688-94.
57. Sakka, S.G., et al., *Effects of changes in blood pressure and airway pressures on parameters of fluid responsiveness*. Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(4): p. 322-7.
58. Rodig, G., et al., *Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients*. Br J Anaesth, 1999. **82**(4): p. 525-30.
59. Muller, L., et al., *Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure*. Eur J Anaesthesiol, 2011. **28**(9): p. 664-9.
60. MacDonald, N., et al., *Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial*. Br J Anaesth, 2014.
61. Raper, R. and Sibald WJ., *Misled by wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload*. Chest, 1986. **89**:p. 427-434.
62. De Backer, D., et al., *Pulse pressure variation to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume*. Intensive Care Med 2005. **31**: p. 517-23.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jean-Philipp Zallet, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Parameter zur Voraussage des Schlagvolumenanstiegs bei intravenöser Volumengabe innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Für meine Familie und meine liebevolle Frau.