

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Monozentrische Studie zur Ermittlung optimaler Ableitbedingungen
der Pulswellentransitzeit (PWTT) bei Einschätzung der Volumenreagibilität.
(best-PWTT Studie)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Johannes Wirkus
aus Wiesbaden

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Tag der Promotion:

8. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Tabellen- und Abbildungsverzeichnis..... | 7 |
| 1 Einleitung..... | 9 |
| 1.1 Zielsetzung..... | 14 |
| 2 Literaturdiskussion..... | 16 |
| 2.1 Parameter zur Gewährleistung der hämodynamischen Homöostase im perioperativen Rahmen..... | 16 |
| 2.1.1 Arterieller Blutdruck | 16 |
| 2.1.1.1 Manuell-auskultatorische Messung | 16 |
| 2.1.1.2 Oszillometrische Messung..... | 18 |
| 2.1.1.3 Invasive kontinuierliche Messung..... | 19 |
| 2.1.1.4 Nicht-invasive kontinuierliche Messung: Beispiel fotoelektrische Fingerblutvolumenmessung | 21 |
| 2.1.2 Schlagvolumen und Herzzeitvolumen..... | 23 |
| 2.2 Ausgewählte Methoden zur Überwachung der Volumenreagibilität | 25 |
| 2.2.1 Transpulmonale Thermodilution: Globales enddiastolisches Volumen (GEDV)..... | 26 |
| 2.2.2 Passive Leg Raise Test (PLR)..... | 28 |
| 2.2.3 Parameter zur Überwachung der Volumenreagibilität basierend auf beatmungsbedingten Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens | 30 |
| 2.2.3.1 Pulskonturanalyse | 31 |
| 2.2.3.1.1 Schwankung des Schlagvolumens, ΔSV | 33 |
| 2.2.3.1.2 Schwankung des Pulsdruckes, ΔPP | 35 |
| 2.2.3.2 Plethysmographischer Variabilitäts Index (PVI)..... | 40 |
| 2.2.3.3 End expiratory occlusion test (EEO)..... | 41 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.2.3.4 | Respiratory systolic variation test (RSVT) | 42 |
| 2.2.4 | Flussbasierte Variablen zur Überwachung der Volumenreagibilität..... | 44 |
| 2.2.4.1 | Ösophagus-Doppler-Sonographie | 44 |
| 2.2.4.2 | Pulswellentransitzeit (PWTT) | 46 |
| 3 | Material und Methoden | 50 |
| 3.1 | Material | 50 |
| 3.1.1 | Patientinnen und Patienten..... | 50 |
| 3.1.1.1 | Einschlusskriterien | 51 |
| 3.1.1.2 | Ausschlusskriterien..... | 51 |
| 3.2 | Methoden | 52 |
| 3.2.1 | Aufklärung und Anamnese | 52 |
| 3.2.2 | Implementierung der studienbedingten Überwachung..... | 53 |
| 3.2.3 | Anästhesiologischer Verlauf und Flüssigkeitsmanagement..... | 54 |
| 3.2.4 | Datenerhebung | 55 |
| 3.2.5 | Statistik | 56 |
| 4 | Ergebnisse..... | 59 |
| 4.1 | Patientenkollektiv | 59 |
| 4.2 | Vergleich verschiedener Messmethoden zur Bestimmung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität (best-PWTT) | 62 |
| 4.3 | Vergleich von best-PWTT und Δ PP als Prädiktoren von Volumenreagibilität..... | 71 |
| 4.4 | Vergleich von best-PWTT und fTc als Prädiktoren von Volumenreagibilität. | 73 |
| 4.5 | Missing-Data-Verfahren: Multiple Imputationen | 75 |
| 5 | Diskussion | 81 |
| 6 | Zusammenfassung | 91 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 92 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AUC | Area under the Curve |
| AUROC | Area under the ROC-Curve |
| ASA-PS | American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification |
| BMI | Body Mass Index |
| CI | Konfidenzintervall |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| EDM | esophageal doppler monitoring |
| EDS | esophageal doppler sonography |
| EEO | End Expiratory Occlusion Test |
| EKG | Elektrokardiographie |
| esCCO | estimated continuous cardiac output |
| fTc | korrigierte Flusszeit |
| GDT | Goal-directed therapy, zielgesteuerte Flüssigkeitstherapie |
| GEDV | Globales enddiastolisches Volumen |
| GEDVI | Globaler enddiastolischer Volumenindex |
| HES | Hydroxyethylstärke |
| HF | Herzfrequenz |
| HI | Herzindex |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ITTV | intrathoracic thermal volume |

| | |
|-------------|--|
| KOF | Körperoberfläche |
| MAD | mittlerer arterieller Druck |
| min. | Minute |
| NIBP | nicht-invasive Blutdruckmessung |
| PAK | Pulmonalarterienkatheter |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PEP | pre-ejection period |
| PEEP | positive end-expiratory pressure |
| PI | Perfusionsindex |
| PLR | Passive Leg Raise Test |
| Δ PP | Pulse Pressure Variation, Schwankung des Pulsdrucks |
| PTV | pulmonary thermal volume |
| PVI | Plethysmographischer Variabilitäts Index |
| PWTT | pulse wave transit time, Pulswellentransitzeit |
| ROC | Receiver Operating Characteristic Kurve |
| RSVT | Respiratory systolic variation test |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SOP | Standard Operating Procedures |
| SV | Schlagvolumen |
| SVI | Schlagvolumenindex |
| Δ SV | Stroke Volume Variation, Schwankung des Schlagvolumens |
| VTT | vessel transit time, Gefäßlaufzeit |
| ZVD | Zentraler Venendruck |

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1, modifiziert nach Hofer et al. (17): Frank-Starling-Kurve bei guter [1] und reduzierter [2] linksventrikulärer Pumpfunktion..... | 11 |
| Abbildung 2, modifiziert nach Monnet et al. (54): Passive Leg Raise Test..... | 28 |
| Abbildung 3, modifiziert nach Ney L, Reuter DA (31): Pulskonturanalyse..... | 33 |
| Abbildung 4, modifiziert nach Lee et al. (77): Beatmungsbedingte Schwankungen des Pulsdruckes..... | 35 |
| Abbildung 5, modifiziert nach Trepte et al. (108): Respiratory Systolic Variation Test..... | 42 |
| Abbildung 6: Doppler-Prinzip mit Frequenz-Shift..... | 44 |
| Abbildung 7, modifiziert nach Ishihara et al. (119): Messung der PWTT..... | 47 |
| Abbildung 8: CONSORT-Flussdiagramm der Studie..... | 60 |
| Abbildung 9: ROC-Kurven für PWTT raw c Finger Q [1], raw non-c Finger Q [2], Delta c Finger Q [3], Delta non-c Finger Q [4]..... | 65 |
| Abbildung 10: ROC-Kurven für PWTT raw c Finger R [1], raw non-c Finger R [2], Delta c Finger R [3], Delta non-c Finger R [4]..... | 66 |
| Abbildung 11: ROC-Kurven für PWTT raw c Ohr Q [1], raw non-c Ohr Q [2], Delta c Ohr Q [3], Delta non-c Ohr Q [4]..... | 67 |
| Abbildung 12: ROC-Kurven für PWTT raw c Ohr R [1], raw non-c Ohr R [2], Delta c Ohr R [3], Delta non-c Ohr R [4]..... | 68 |
| Abbildung 13: ROC-Kurve der best-PWTT..... | 70 |
| Abbildung 14: ROC-Kurven best-PWTT vs. Δ PP..... | 72 |
| Abbildung 15: ROC-Kurven best-PWTT vs. fTc..... | 74 |
| Abbildung 16: Graphische Darstellung AUC und Konfidenzintervalle nach multiplen Imputationen..... | 80 |
| | |
| Tabelle 1: Demographisches Profil des Patientenkollektivs..... | 61 |
| Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aller 16 PWTT-Parameter..... | 62 |
| Tabelle 3: p-Werte im Wilcoxon-Test für alle 16 PWTT-Parameter..... | 63 |
| Tabelle 4: ROC-Modelle und zugehörige AUCs..... | 69 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 5: ROC-Modelle und zugehörige AUCs von best-PWTT und der Referenzmethode ΔPP im Vergleich | 71 |
| Tabelle 6: Unterschiede best-PWTT vs. ΔPP | 72 |
| Tabelle 7: ROC-Modelle und zugehörige AUCs von best-PWTT und fTc im Vergleich | 73 |
| Tabelle 8: Unterschiede best-PWTT vs. fTc..... | 74 |
| Tabelle 9: Muster der Datenausfälle..... | 76 |
| Tabelle 10: Abweichung der Imputationen zum ausfallfreien Datensatz | 78 |
| Tabelle 11: ROC-Modelle nach Imputationen..... | 79 |

1 Einleitung

Hämodynamische Stabilität ist eine notwendige Voraussetzung für eine Vielzahl von Funktionen im menschlichen Organismus: Der Transport von Sauerstoff sorgt für eine ausreichende Oxygenierung, Glucose und andere Metabolite werden zur Energieversorgung zur Verfügung gestellt, Hormone dienen als Botenstoffe und Entzündungsmediatoren, Antikörper gelangen zur Infektabwehr an den Ort des Geschehens. Grundlegende Bedingung des Erfolgs all dieser Funktionen ist dabei die adäquate, an den situativen Bedarf angepasste Gewebepfusion.

Eine der Voraussetzungen für hämodynamische Stabilität ist die Normovolämie. Das Herz-Kreislauf-System ist in der Lage, Schwankungen des Blutvolumens innerhalb eines gewissen Rahmens auszugleichen. Mögliche Stellgrößen sind hierzu beispielsweise eine Anpassung der Chronotropie oder Inotropie. Ist der Flüssigkeitsverlust so ausgeprägt, dass ein adäquater Ausgleich mittels physiologischer Anpassungsmechanismen des Körpers nicht mehr möglich oder mit einem erhöhten Risiko für weitere schädliche Konsequenzen verbunden ist, so ist die Indikation für eine Volumentherapie gegeben.

Eine adäquate Volumentherapie bewegt sich immer in einem Korridor, in dem der Volumenersatz dem aktuellen individuellen Bedarf angepasst ist. Wird dieser tolerable Korridor im Sinne einer Überinfundierung mit konsekutiver Hypervolämie überschritten, steigen unter anderem die Risiken für Ödeme, Ileus, pulmonale Komplikationen sowie eine kardiale Überlastung. Wird der Korridor in Folge einer übermäßig restriktiven Volumentherapie unterschritten, zeigt sich eine erhöhte Inzidenz von Minderperfusionen der Organe, Sepsis und Multiorganversagen (1, 2).

Um die beschriebenen negativen Konsequenzen zu vermeiden, ist eine zielgerichtete, optimierte Flüssigkeitstherapie (engl. goal directed therapy, GDT) anzustreben: Sie bezeichnet die Anwendung einer hämodynamischen Überwachung sowie therapeutischer Interventionen im Rahmen eines festgelegten Protokolls zur Erreichung eines vordefinierten hämodynamischen Endpunktes (3). Häufig handelt es sich bei einem solchen Endpunkt um die Aufrechterhaltung eines bestimmten Herzzeitvolumens oder eines Surrogatparameters von diesem. Der Normwert des Herzzeitvolumens ist sowohl Patienten- als auch situationsabhängig. Es reflektiert den metabolischen Bedarf des Körpers und kann dementsprechend nur danach beurteilt

werden, ob es den aktuellen Bedarf zu decken vermag oder nicht (4). Die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie (GDT) sollte daher nicht die Erreichung oder Aufrechterhaltung eines populationsbasierten Normwertes, sondern der interindividuellen persönlichen hämodynamischen Normwerte des Patienten verfolgen. Ein *personalisiertes* hämodynamisches Management distanziert sich so von einer schlichten *Supranormalisierung* des Volumenstatus hin zu einer *Optimierung* des Herzzeitvolumens (5).

Metaanalysen, die über hundert randomisierte Studien an mehr als 11.000 Patienten einschließen, zeigen insbesondere für Hochrisikopatienten eine signifikante Senkung der Mortalität sowie der postoperativen Morbidität durch die Anwendung einer zielgerichteten, optimierten Flüssigkeitstherapie (6-8). Die Senkung der Letalität durch eine solche optimierte Flüssigkeitstherapie (GDT) ist noch 15 Jahre nach einer Operation nachweisbar (9). Eine anhand hämodynamischer Überwachung gesteuerte präventive Volumentherapie ist somit unabdingbar für das bestmögliche Outcome des Patienten (10-13) und von erheblicher ökonomischer Relevanz (14, 15).

Eine apparative hämodynamische Überwachung bietet die Möglichkeit, das Behandlungsteam rechtzeitig vor dem Eintritt kardiovaskulärer Krisen mit folgender Organschädigung zu warnen. Eine tatsächliche Verbesserung patientenrelevanter Outcome-Parameter ist aber nur dann gegeben, wenn das Überwachungsgerät mit einer Behandlung gekoppelt wird, die ihrerseits das Outcome verbessert und die Möglichkeit besteht, den erkannten pathophysiologischen Prozess umzukehren (4). Der Zeitpunkt der Optimierung des Flüssigkeitsstatus ist von entscheidender Bedeutung: Während eine prä-operative oder eine im Rahmen der zielgerichteten Flüssigkeitstherapie (GDT) beim septischen Schock in der Notaufnahme durchgeführte hämodynamische Optimierung noch mit reduzierter Morbidität einhergeht, ist eine solche Optimierung bei instabilen Patienten mit bereits erfolgtem schockbedingtem Organschaden nicht mehr mit einer Reduzierung der Morbidität verbunden (4).

Insbesondere in der Anfangsphase und bei nicht sichtbar hämorrhagisch bedingten Flüssigkeitsverlusten sollte daher die Vorhersage von Volumenreagibilität den Beginn einer jeden Strategie zur Kreislaufoptimierung markieren.

Als Volumenreagibilität bezeichnet man die Reaktion des Schlagvolumens auf einen Volumenbolus analog zum Frank-Starling-Mechanismus (16). Nach Otto Frank und Ernest Starling führt eine Zunahme der Vorlast zu einem vermehrten enddiastolischen linksventrikulären Volumen, welches eine Erhöhung der Wandspannung im Ventrikel bedingt. In Folge der erhöhten Wandspannung kommt es zu einer erhöhten Auswurfleistung des linken Ventrikels (vgl. Abb. 1: linker, aufsteigender Teil der Kurve). Die Überschreitung eines individuellen Punktes auf der Ruhedehnungskurve des Kammermyokards führt jedoch auch bei steigender enddiastolischer Füllung nicht mehr zu einer Steigerung des Schlagvolumens (rechter, flacher Teil der Kurve).

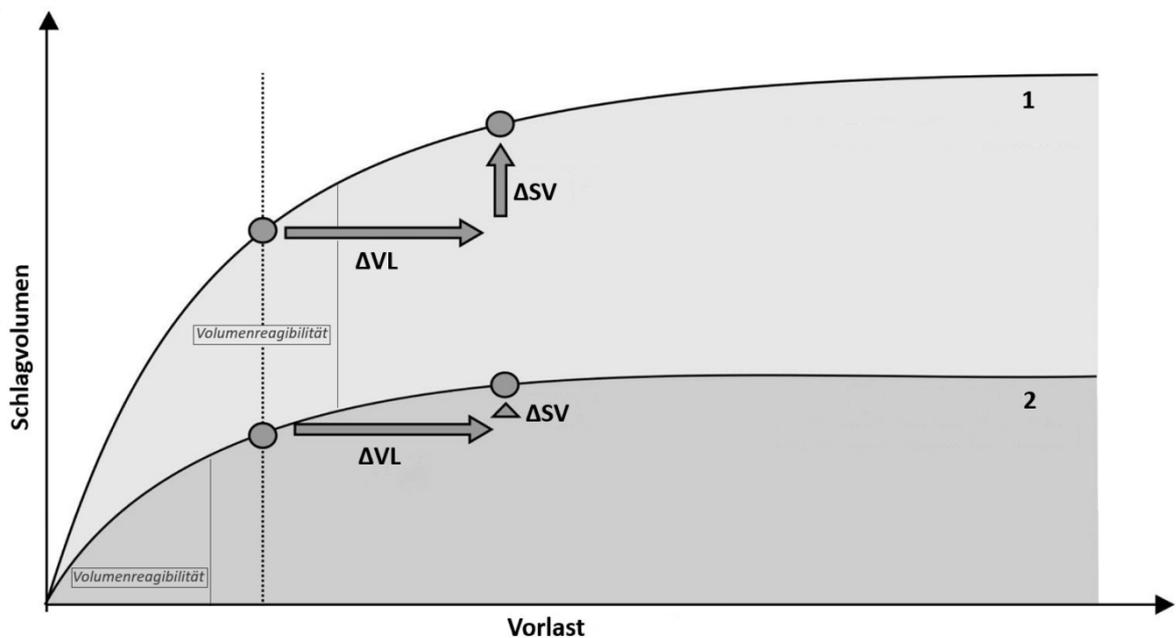


Abbildung 1, modifiziert nach Hofer et al. (17): Frank-Starling-Kurve bei guter [1] und reduzierter [2] linksventrikulärer Pumpfunktion.

ΔVL : Vorlaständerung, ΔSV : konsekutive Schlagvolumenänderung.

Patienten, die eine erhaltene Vorlastreserve haben (sich im linken, steilen Schenkel der Frank-Starling-Kurve befinden) und auf einen Anstieg der Vorlast mit einem Anstieg des Schlagvolumens reagieren, bezeichnet man als volumenreagibel. Sie werden von Patienten mit reduzierter Vorlastreserve im rechten, flachen Teil der Kurve

unterschieden. Diese reagieren auf einen Anstieg der Vorlast nicht mit einem entsprechenden Schlagvolumenanstieg und werden als nicht-volumenreagibel bezeichnet (18). Die Vorhersage von Volumenreagibilität entspricht also dem Versuch, die gegenwärtige Position des hämodynamischen Systems eines Patienten im Verlauf der Frank-Starling-Kurve abzuschätzen.

Dieser Versuch zur Voraussicht einer potenziellen Volumenreagibilität ist nicht trivial: Wird keine Messung zur Vorhersage der Volumenreagibilität verwendet, so ist diese auch nur bei etwa 40-72% der Patienten unter entsprechender Flüssigkeitstherapie zu erwarten (19). Das unterstreicht die Notwendigkeit von Prädiktoren der Volumenreagibilität, um Patienten zu erkennen, die von einem Volumenbolus profitieren (19).

In einer Umfrage unter europäischen und amerikanischen Anästhesisten, gaben über die Hälfte der Befragten an, dynamische Parameter zur Vorhersage von Volumenreagibilität anstelle einer Herzzeitvolumen-Überwachung zu nutzen (20). Obwohl einer multizentrischen prospektiven Studie nach zumindest ein dynamischer Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität in über 90% der Fälle anwendbar wäre, wird nur in etwa 32% der Fälle tatsächlich ein entsprechender Parameter bestimmt (21).

Zusammenfassend wird deutlich, dass trotz zahlreicher verfügbarer Verfahren zur Erfassung von Herzzeitvolumen und Volumenreagibilität und guter Evidenz zu deren positiven Einfluss auf harte Outcome-Parameter, die tatsächliche Anwendung solcher Verfahren die vorhandenen Möglichkeiten weit unterschreitet.

Zur Umsetzung der anspruchsvollen Aufgabe der Gewährleistung hämodynamischer Stabilität im klinischen Umfeld ist ein geeignetes Überwachungssystem zur Steuerung der Volumentherapie unerlässlich. Einige Verfahren nutzen zyklische Veränderungen im venösen Rückstrom zum rechten Herzen, um den aktuellen Punkt des hämodynamischen Systems auf der Frank-Starling-Kurve abzuschätzen. Diese Einschätzung erlaubt dann Aussagen über die voraussichtliche Reaktion des Systems auf Volumensubstitution. Die Vorlastschwankung kann beatmungsbedingt wie bei den Parametern ΔPP und ΔSV , im Rahmen einer Autotransfusion wie beim Passive Leg Raise Test (PLR), oder durch gezielte Atemmanöver wie beim End Expiratory Occlusion Test (EEO) und Respiratory Systolic Variation Test (RSVT) provoziert

werden. Andere Methoden wie die Ösophagusdopplersonographie oder auch die Pulswellentranstzeit nutzen empirisch normierte Zeitintervalle für die Geschwindigkeit des arteriellen Blutflusses.

Das ideale Überwachungsgerät erfasst dabei in sensitiver Weise Daten, die spezifisch für den untersuchten Krankheitsverlauf sind. Es ist anwenderfreundlich, bettseitig verfügbar und sowohl in der Vorbereitung als auch in der Durchführung der Messung für den Patienten risikoarm, bestenfalls risikofrei. Die erfassten Daten sollten physiologische Werte widerspiegeln und nicht anhand von Hilfsvariablen errechnet sein. Gleichzeitig ist eine Erfassung in Echtzeit wünschenswert, um eine unmittelbar gekoppelte Umsetzung der Rückschlüsse aus den bestimmten Werten zu ermöglichen. Von einem organisatorischen Standpunkt aus betrachtet, sollte das Gerät kostengünstig und im Standardmonitoring integrierbar sein, und keine oder nur eine geringe Schulung und Übungsregelmäßigkeit erfordern (22).

Gegenwärtig ist ein solches ideales Überwachungsgerät am Markt nicht verfügbar. Es kommen in praxi verschiedene Systeme zur Anwendung, die in unterschiedlicher Weise von der beschriebenen Idealvorstellung abweichen.

1.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, optimale Ableitbedingungen für den hämodynamischen Parameter Pulswellentransitzeit (engl. pulse wave transit time – PWTT) zur Einschätzung der Volumenreagibilität zu ermitteln. Hierzu sollen verschiedene Messverfahren der PWTT verglichen werden, um die beste Methode zur Erfassung der PWTT zur Vorhersage der Volumenreagibilität (best-PWTT) zu bestimmen.

Die Pulswellentransitzeit wird mit Hilfe eines Studiengerätes (LifeScope® Modell J BSM-9101 Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany) durch die Ableitung eines Elektrokardiogramms und der Plethysmographiekurven von zwei Pulsoxymetern in Echtzeit erfasst. Bei der Messung und anschließenden Verarbeitung der Pulswellentransitzeit werden vier dichotome Variablen verglichen:

1. Den Beginn der PWTT markiert die R- oder Q-Zacke im EKG.
2. Das Ende der PWTT wird durch den Anstieg der Plethysmographie-Kurve eines Pulsoxymeters bestimmt, das am Ohrläppchen oder am Finger des Patienten angebracht ist.
3. Die gewonnenen PWTT-Messungen werden nach der Bazett-Formel auf eine Herzfrequenz von 60/min korrigiert, oder unkorrigiert ausgewertet.
4. Es wird entweder die beatmungsbedingte Schwankung der PWTT (Δ PWTT) analysiert, oder die PWTT wird wie gemessen ausgewertet.

Durch die Kombination der beschriebenen vier Variablen ergeben sich 16 (2^4) verschiedene Methoden zur Erfassung der PWTT, die in dieser Studie vergleichend auf ihre Eignung als Prädiktor der Volumenreagibilität hin untersucht werden.

Als Referenzmethode zur Einschätzung der Volumenreagibilität dient das klinisch etablierte Verfahren der beatmungsbedingten Schwankung des Pulsdruckes (Δ PP). Es soll ermittelt werden, ob PWTT in vergleichbarer Weise in der Lage ist, Volumenreagibilität vorherzusagen. Als Volumenreagibilität wird ein auf die Gabe eines Volumenbolus von 7 ml/kg Idealgewicht zurückzuführender Anstieg des Schlagvolumens von mindesten 10% gewertet. Das Schlagvolumen wird zeitgleich mittels Ösophagus-Doppler-Sonographie bestimmt.

Die Pulswellentransitzeit vereint eine Vielzahl der genannten Eigenschaften eines idealen Überwachungsgeräts und ist somit ein Parameter mit potenziell hoher Attraktivität für den klinischen Alltag: Sie ist bettseitig erfassbar, messtechnisch im Standardmonitoring integrierbar, für den Patienten vollständig risikofrei und für den Anwender ohne zusätzlichen apparativen Aufwand verbunden. Im Gegensatz zu den im klinisch-perioperativen Rahmen mehrheitlich zur Anwendung kommenden Verfahren zur Einschätzung der Volumenreagibilität ist sie zudem nicht-invasiv.

Diese Studie untersucht verschiedene Methoden zur Erfassung und Berechnung der PWTT als Prädiktor der Volumenreagibilität im Operationssaal, um gegebenenfalls andere invasive, kostenintensivere und apparativ aufwendigere Überwachungsverfahren zu ersetzen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Parameter zur Gewährleistung der hämodynamischen Homöostase im perioperativen Rahmen

2.1.1 Arterieller Blutdruck

Die Erfassung des arteriellen Blutdruckes stellt neben dem EKG eine der am häufigsten genutzten Varianten einer apparativen hämodynamischen Überwachung dar. Im klinischen Alltag wird die Messung derzeit nicht-invasiv und intermittierend mittels Oszillometrie durch eine Manschette am Oberarm, oder aber invasiv und kontinuierlich durch die Kanülierung einer Arterie durchgeführt (23). Aufgrund der steigenden Verfügbarkeit automatisierter Geräte nimmt die Anwendung der auskultatorischen Messung mit Hilfe eines Sphygmomanometers ab.

2.1.1.1 Manuell-auskultatorische Messung

Die heute gebräuchliche manuelle Methode zur Messung des arteriellen Blutdruckes wurde erstmals 1896 von dem italienischen Arzt Scipione Riva-Rocci beschrieben. Im Verlauf wurde die ursprüngliche Methode modifiziert, um durch Auskultation auch den diastolischen Blutdruck erfassen zu können.

Eine Druckmanschette mit verbundenem Druckmesser, ein Sphygmomanometer, wird auf Herzhöhe am Oberarm des Patienten angebracht. Der Manschettendruck wird mittels einer Handpumpe auf einen Wert über dem systolischen Druck aufgepumpt. Ist die Arteria brachialis ausreichend komprimiert, sind die Pulswellen peripher der Manschette nicht mehr tast- oder hörbar. Wird während des schrittweisen Ablassens des Manschettendruckes mittels eines Ventils am Sphygmomanometer der systolische Druck unterschritten, so herrscht wieder ein pulsatile Blutfluss in der teilkomprimierten Arterie. Dieser verursacht repetitive, durch Verwirbelungen bedingte Korotkoff-Geräusche, die in der Armbeuge auskultiert werden können.

Der aktuelle Manschettendruck kann dabei auf einer Anzeige am Druckmesser, die in Millimeter Quecksilber-Säule (mmHg) ausgeführt ist, verfolgt werden.

Der Druck in der Manschette, der beim Auftreten des ersten Korotkoff-Geräusches herrscht, entspricht dem maximalen Druck während eines Herzzyklus, dem systolischen Druck. Der Manschettendruck, der beim dauerhaften Verschwinden der Geräusche vorliegt, wenn die Arterie nicht weiter komprimiert wird und der Blutfluss vollständig wiederhergestellt ist, entspricht dem Druck zwischen zwei Herzkontraktionen, dem diastolischen Druck (24).

2.1.1.2 Oszillometrische Messung

Die oszillometrische Messung des arteriellen Blutdruckes basiert auf Amplitudenschwankungen des Manschettendruckes. Zunächst wird die Blutdruckmanschette auf einen Wert oberhalb des systolischen Blutdruckes aufgepumpt. Beim anschließenden Ablassen des Manschettendruckes sind zwei Übergänge deutlich zu identifizieren: Ein plötzlicher Anstieg der Amplituden, sowie ein Amplitudenmaximum der Schwankungen des Manschettendruckes. Der Druck zum Zeitpunkt des Amplitudenmaximums korrespondiert mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD). Systolischer und diastolischer Blutdruck werden nun geräteabhängig durch festgelegte Quotienten der Amplitude der Oszillationen zum Amplitudenmaximum identifiziert (25).

Die oszillometrische Messung neigt dazu, den Blutdruck im Vergleich zur invasiven Messung signifikant zu unterschätzen (26). Unter Hypotonie hingegen ist eher eine Überschätzung des Blutdruckes durch die nicht-invasive Methode feststellbar. Diese Abweichung ist besonders kritisch, da sie ein erhöhtes Risiko darstellt, eine unzureichende Perfusion der Endorgane zu spät oder gar nicht zu bemerken (27). Wird die Manschettengröße nicht an den Armumfang des Patienten angepasst, führt die oszillometrische Messung in mehr als einem Drittel der Fälle zu Abweichungen von über 20 mmHg (26).

Im Unterschied zu einer invasiven Messung vermeidet eine nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdruckes das Blutungs- und Infektionsrisiko und kann auch außerhalb eines klinisch-stationären oder intensivmedizinischen Umfeldes verwendet werden (27).

2.1.1.3 Invasive kontinuierliche Messung

Die invasive arterielle Druckmessung stellt die gegenwärtig am weitesten verbreitete Methode zur Echtzeit-Überwachung des arteriellen Blutdruckes dar. Verfügbare Daten aus den 90er Jahren zeigen, dass allein in Europa jährlich 2,5 Millionen arterielle Katheter platziert wurden, in den USA waren es über 8 Millionen Katheter jährlich (28).

Mögliche Gefäße sind je nach Indikation und Zugänglichkeit die Arteria radialis, ulnaris, brachialis, femoralis oder auch dorsalis pedis (29). In deutlich über 90% wird die Arteria radialis der nicht-dominanten Hand kanüliert (30).

Die intraarterielle Kanüle nimmt die durch die Kontraktionen des Herzens verursachten Druckwellen auf. Sie wird mit einem flüssigkeitsgefüllten Schlauchsystem verbunden, das wiederum in einem Druckaufnehmer mit integriertem Signalumwandler endet. Der Signalumwandler wandelt das durch die Flüssigkeitssäule transportierte mechanische Signal der Druckwelle in ein elektrisches Signal um (31). Zum Ausgleich von Abweichungen durch hydrostatische Druckdifferenzen und Abweichungen im Signalumwandler oder Verstärker, wird ein Referenzpunkt festgelegt. Als Referenzpunkt dient der linke Vorhof, auf dessen Höhe der Druckdom befestigt wird. Um einen Nullabgleich durchzuführen, wird ein auf Höhe des Referenzpunktes befindlicher Drei-Wege-Hahn zur Atmosphäre hin geöffnet. Nun kann der gegenwärtige atmosphärische Druck als der atmosphärische Referenzdruck, die gegenwärtige Höhe des Herzens als hydrostatischer Referenzpunkt hinterlegt werden (28).

Bei jeder Veränderung der Lage von Druckdom und Referenzpunkt muss eine erneute Anpassung mit erneutem Nullabgleich erfolgen. Für jeden Zentimeter Abweichung der Lage von Druckdom zum linken Atrium ergibt sich gemäß der Flüssigkeitssäule ein Messfehler von 0.74 mmHg.

Zu den möglichen Komplikationen der Platzierung einer arteriellen Messkanüle zählen passagere Gefäßverschlüsse, Thromben, konsekutive Ischämien, Hämatome, Nervenschäden sowie lokale und katheterassoziierte systemische Infektionen. Große retrospektive Studien zeigen, dass die Rate schwerwiegender Komplikationen und bleibender Schäden bei weit unter 1% liegt (30, 32). Passagere Gefäßverschlüsse jedoch werden mit Raten zwischen 19 – 23% deutlich häufiger berichtet (32-34).

Von einer erhöhten Komplikationsrate bei der invasiven arteriellen Druckmessung wird bei weiblichem Geschlecht (30, 34, 35) und einer zunehmenden Kathetergröße (30, 35) berichtet. Es wird vermutet, dass beide Faktoren auf das Verhältnis von Gefäß- zu Katheterdurchmesser zurückzuführen sind. Zum Einfluss der Verwendung von vasoaktiven Medikamenten, sowie Ort und Dauer der Katheterplatzierung auf die Komplikationsrate bei invasiver arterieller Druckmessung ist die Studienlage widersprüchlich (32, 34, 35).

Die beschriebene invasive Druckmessung misst den arteriellen Blutdruck als direkt ermittelten hämodynamischen Parameter zuverlässig und in Echtzeit. Dennoch ist die Messmethode als invasives Verfahren mit der Möglichkeit von teils erheblichen Komplikationen verbunden, deren geringe prozentuale Häufigkeit vor dem Hintergrund der hohen Anwendungszahlen kritisch betrachtet werden muss.

2.1.1.4 Nicht-invasive kontinuierliche Messung: Beispiel fotoelektrische Fingerblutvolumenmessung

Die fotoelektrische Fingerblutvolumenmessung stellt ein Beispiel für den Versuch einer kontinuierlichen, aber nicht-invasiven Erfassung des arteriellen Blutdruckes dar. Das Messverfahren basiert auf einer Möglichkeit zur Pulskonturanalyse, die auch als volume clamp (engl. Volumenklemme) oder vascular unloading Technik bezeichnet wird. Die Methode wurde 1973 erstmals von Jan Penaz beschrieben (36) und wird auch heute noch als Modifizierte Penaz-Technik oder Modelflow-Methode bezeichnet.

Hierbei kommt ein Plethysmanometer zum Einsatz, das aus einer am Finger angebrachten Luftdruckmanschette besteht, die mit einem Plethysmograph kombiniert ist (37). Ein integrierter Signalgeber sendet infrarotes Licht durch den Finger, ein gegenüberliegender Sensor misst die Absorption des Lichtes durch das Blut. Aus der Absorption kann die pulsatile Schwankung des Durchmessers der Fingerarterie bestimmt werden. Dieser Photo-Plethysmograph ist über einen Regelkreis mit der Luftdruckmanschette verbunden. Der Druck in der Manschette unduliert umgekehrt zur pulsatilen Schwankung des plethysmographisch bestimmten Arterienradius, sodass der Durchmesser und damit das Blutvolumen im Finger konstant bleiben. Folglich muss der Druck, den die Manschette auf den Finger ausüben muss, näherungsweise dem intraarteriellen Blutdruck entsprechen, was eine indirekte Erfassung der arteriellen Druckkurve erlaubt. Wenn der von außen einwirkende Manschettendruck dem intraarteriellen Druck entspricht, ist der resultierende transmurale Druck gleich null. Da demnach keine Wandspannung in der Fingerarterie herrscht, diese also entlastet (engl. unloaded) ist, wird das Verfahren auch als vascular unloading technique bezeichnet (38).

Das System kalibriert die durch das Plethysmanometer bestimmten arteriellen Druckwerte aus der Fingerarterie durch eine mathematische Transferfunktion mit Druckwerten durch die oszillometrische Messung mittels einer Oberarmmanschette (39, 40). Um Beeinflussungen der Messwerte durch vasoaktive Medikamente entgegenzuwirken, wird ein Algorithmus verwendet, der die medikamentös bedingten Druckveränderungen aufgrund ihrer gegenüber den physiologischen pulsatilen Schwankungen unterschiedlichen Charakteristik herausfiltert und den Sollwert neu anpasst (40).

Die Überwachung des arteriellen Blutdruckes mittels fotoelektrischer Fingerblutvolumenmessung erreicht die beste Übereinstimmung mit den invasiv gemessenen Werten für den mittleren arteriellen Druck (MAD). Abweichungen zur invasiven Referenzmethode werden je nach Studie mit 4-10 mmHg (SD \pm 16 mmHg) für den systolischen, 7-8 mmHg (SD \pm 7-9 mmHg) für den diastolischen und 1-7 mmHg (SD \pm 7-9 mmHg) für den mittleren arteriellen Druck angegeben. Der mittlere prozentuale Fehler lag zwischen 22 und 37% (39, 41, 42). Unter wechselnden Bedingungen wie Druckveränderungen, Intubation oder Narkoseeinleitung sinkt die Genauigkeit (41, 42). Eine Austauschbarkeit im Sinne einer kontinuierlichen Bestimmung von systolischem, diastolischem sowie mittlerem arteriellen Druck ist daher zurzeit nicht gegeben.

2.1.2 Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

Das Schlagvolumen beschreibt das durch eine einzelne Kontraktion des linken Ventrikels in den Körperkreislauf ausgeworfene Blutvolumen. Es wird durch drei sich bedingende Faktoren bestimmt: Die Vorlast, die Nachlast und die Inotropie.

Die Vorlast steht für das Ausmaß der Dehnung des Kammermyokards vor der systolischen Kontraktion, die durch das enddiastolische Volumen verursacht wird. Diese Vordehnung durch das enddiastolische Volumen beeinflusst die Inotropie, die Kontraktionskraft des Herzens: Seine maximale Kontraktionskraft erreicht der Herzmuskel nur, wenn die Aktin- und Myosinfilamente der Sarkomere optimal überlappen. Wird der Muskel durch das enddiastolische Volumen gedehnt, so nimmt die Überlappung der Filamente ab. Ab einer gewissen Vordehnung ist eine weitere Zunahme der Vorlast nicht mehr mit einer Zunahme der Inotropie verbunden und bringt folglich auch keine Erhöhung des Schlagvolumens mehr mit sich, da die Muskelfilamente nicht mehr optimal überlappen. Diesen Zusammenhang beschreibt der in der Einleitung erläuterte Frank-Starling-Mechanismus. (Kapitel 1, Abb. 1)

Die Nachlast eines Muskels ist definiert als die Summe aller Kräfte, die einer Sarkomerverkürzung (Kontraktion) entgegenstehen, abzüglich der vor der Kontraktion bestehenden Dehnungskräfte. Für den Herzmuskel entspricht die Nachlast damit der linksventrikulären Wandspannung (43), die näherungsweise durch das Laplace-Gesetz unter Annahme einer Kugelform beschrieben werden kann als:

$$K = \frac{P \times r}{2d} \quad [N \times m^{-2}]$$

(K: Wandspannung; P: transmuraler Druck; r: Innenradius des Ventrikels; d: myokardiale Wanddicke)

Die Nachlast ist umgekehrt proportional zum Schlagvolumen, sowie proportional zum arteriellen Blutdruck im Körperkreislauf, weshalb letzterer häufig als Surrogatparameter der Nachlast verwendet wird (43).

Das Zusammenspiel der drei Parameter Vorlast, Nachlast und Inotropie stellt einen Anpassungsmechanismus für kurzfristige Volumen- und Druckänderungen im hämodynamischen System dar: Steigt die Nachlast beispielsweise durch eine Erhöhung des arteriellen Blutdruckes an, sinkt das Schlagvolumen. Als Folge steigt das enddiastolische Volumen an, was zu einer Zunahme der Vorlast führt. Die

Erhöhung der Vorlast bedingt eine Zunahme der Inotropie, wodurch das Schlagvolumen trotz erhöhtem Druck im Körperkreislauf wieder aufrechterhalten werden kann.

Setzt man das Schlagvolumen in Bezug zur Zeit, so erhält man den Leistungswert des Herzens, das Herzzeitvolumen (Arbeit/Zeit, hier: Liter/min.). Das Herzzeitvolumen errechnet sich aus dem Schlagvolumen nach

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF} \quad [\text{l/min}]$$

(HZV: Herzzeitvolumen; SV: Schlagvolumen; HF: Herzfrequenz)

Anhand der Formel werden die verschiedenen Stellglieder zur Aufrechterhaltung eines konstanten Herzzeitvolumens als einer der wesentlichen Faktoren für die hämodynamische Stabilität deutlich: Neben Vorlast, Nachlast und Inotropie, die das Schlagvolumen bestimmen, entscheidet auch die Herzfrequenz über die Leistung des Herzens.

Setzt man das Herzzeitvolumen in Verhältnis zur individuellen Körperoberfläche, so erhält man den Herzindex. Der Herzindex wird berechnet nach der Formel

$$\text{HI} = \frac{\text{HZV}}{\text{KOF}} \quad [(\text{l/min}) / \text{m}^2]$$

(HI: Herzindex; KOF: Körperoberfläche)

2.2 Ausgewählte Methoden zur Überwachung der Volumenreagibilität

Im folgenden Abschnitt werden sowohl dynamische als auch statische Parameter zur Bestimmung von Volumenreagibilität vorgestellt.

Ein statischer Wert soll mit einem bestimmten *Punkt* auf der Frank-Starling-Kurve korrespondieren. Der Verlauf der Frank-Starling-Kurve variiert aber nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch innerhalb eines Patienten in Abhängigkeit von der systolischen Funktion des Ventrikels (s. Kapitel 1, Abb. 1). Somit kann ein statischer Wert der Vorlast bei demselben Patienten in Abhängigkeit vom Kurvenverlauf sowohl mit Volumenreagibilität verbunden sein, als auch mit einer bereits erschöpften Vorlastreserve, d. h. eine Volumengabe würde nicht zu erhöhten Schlagvolumina führen. Die präzise Erfassung eines statischen Vorlastwertes geht daher nicht zwangsläufig mit einer geeigneten Information zur Vorhersage von Volumenreagibilität einher (44, 45).

Aus diesem Grund gelten dynamische Parameter als robuster zur Erfassung von Volumenreagibilität: Sie erfassen *Vorlastschwankungen* und die damit verbundenen Konsequenzen für das Herzzeitvolumen (46). Mittlerweile existieren aber auch neuere statische Parameter wie das globale enddiastolische Volumen (GEDV), für die ebenfalls vielversprechende Daten zur Vorhersage von Volumenreagibilität vorliegen (47-49).

2.2.1 Transpulmonale Thermodilution: Globales enddiastolisches Volumen (GEDV)

Die transpulmonale Thermodilution basiert auf der Messung einer durch einen Kältebolus verursachten Temperaturschwankung. Im Gegensatz zum Pulmonalarterienkatheter (PAK) befindet sich der Thermistor nicht in der Arteria pulmonalis, sondern in einem hinter der Lungenstrombahn liegenden arteriellen Gefäß, vorwiegend der Arteria femoralis oder der Arteria brachialis. Das über einen zentralen Venenkatheter applizierte Injektat durchwandert demnach das rechte Herz, die Lunge sowie das linke Herz und die Aorta (50).

Die Bestimmung des HZV durch transpulmonale Thermodilution gilt als genau so präzise wie die durch den PAK, führt aber zu etwas höheren HZV-Werten. Die Korrelation der beiden Messmethoden liegt bei einem Bestimmtheitsmaß (r^2) von 92 bis 97% (51, 52). Aufgrund der längeren Passagezeit wird außerdem eine geringere Beeinflussung durch den kälteinduzierten Herzfrequenzabfall und die beatmungsbedingte Schwankung des HZV erreicht (50).

Neben dem HZV ermöglicht die transpulmonale Thermodilution auch noch die Abschätzung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV). Das globale enddiastolische Volumen bezeichnet die Summe der enddiastolischen Volumina aller Herzkammern. Multipliziert man das HZV mit der mittleren Passagezeit des Injektats, so erhält man das gesamte Verteilungsvolumen zwischen Injektions- und Messpunkt, das ITTV (intrathoracic thermal volume, bestehend aus rechtem und linkem Vorhof und Ventrikel, sowie Verteilungsvolumen in der Lunge [PTV = pulmonary thermal volume]). Das größte Kompartiment einer Serie hintereinander geschalteter Kammern bestimmt dabei den absteigenden Teil der Verdünnungskurve des Injektats. Daher kann mit Hilfe des HZV und einer logarithmischen Extrapolation der Verdünnungskurve das Volumen des größten Kompartiments, der Lunge, bestimmt werden. Subtrahiert man das Verteilungsvolumen in der Lunge vom gesamten Verteilungsvolumen des Injektats, so erhält man das GEDV:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \quad (50)$$

Um die Werte individueller Patienten vergleichen zu können, wird das GEDV meist auf die Körperoberfläche bezogen und als Globaler end-diastolischer Volumen Index (GEDVI; ml/m²) angegeben (53).

Änderungen im GEDVI als Reaktion auf einen Volumenbolus zeigen eine hohe, signifikante Korrelation zu entsprechenden Änderungen im Schlagvolumenindex (SVI). Zudem sind die Messwerte im Falle einer Volumenreagibilität vor Volumengabe signifikant niedriger, weshalb man die Eignung des Parameters als Prädiktor von Volumenreagibilität postulierte (48). Als physiologische Referenz gelten Werte zwischen 680 – 800ml/m² (53).

Eine Studie an 40 herzchirurgischen Patienten konnte unter einer sowohl intra- als auch postoperativ auf die Optimierung des GEDVI ausgerichteten Flüssigkeitstherapie einen verminderten Katecholaminbedarf, sowie eine verkürzte Beatmungs- und Intensivzeit der Patienten erreichen. Allerdings muss erwähnt werden, dass als Referenzmethode kein validierter Goldstandard, sondern der mittlere arterielle Druck, der ZVD und die klinische Einschätzung zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie gewählt wurden (49).

2.2.2 Passive Leg Raise Test (PLR)

Eine Möglichkeit, Vorlastschwankungen nicht-invasiv zu induzieren, ist der Passive Leg Raise Test (PLR). Aus anfänglich halb liegender Position mit 45° erhöhtem Oberkörper heraus wird der Oberkörper in flache Rückenlage gebracht, wobei die Beine wiederum um etwa 45° erhöht werden. Hintergrund ist die damit verbundene Mobilisierung von etwa 300 ml Volumen aus den venösen Blutreserven vorwiegend der unteren Extremität, die dem rechten Herzen zur Verfügung gestellt werden. Das Herzzeitvolumen wird vor, während und nach dem PLR gemessen. Bei einer durch die Autotransfusion verursachten Zunahme des HZV von $\geq 10\%$ ist von Volumenreagibilität auszugehen.



Abbildung 2, modifiziert nach Monnet et al. (54): Passive Leg Raise Test

Schritt 1: Ausgangslage mit erhöhtem Oberkörper; Schritt 2: Passives Anheben der Beine; Schritt 3: erneute Ausgangslage/ Baseline-Probe; CO: kontinuierliche HZV-Überwachung

Für die richtige Ausführung des PLR sollten folgende Punkte beachtet werden: Als Ausgangslage ist eine halb-liegende Position mit erhöhtem Oberkörper zu wählen. So wird die Bereitstellung zusätzlichen Blutvolumens aus dem Splanchnikus-Gebiet gewährleistet. Das HZV muss in Echtzeit, beispielsweise durch Ösophagusdoppler-Sonographie gemessen werden, da die Effekte der Autotransfusion unter Umständen innerhalb von einer Minute nicht mehr nachweisbar sein können. Um eine Scheinkausalität zwischen PLR und gestiegenem HZV auszuschließen, die insbesondere bei instabilen Patienten durch unabhängige Schwankungen des HZV

auftreten kann, sollte überprüft werden, dass das Herzzeitvolumen nach erfolgtem Test wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Adrenerge Stimulation verursacht durch Schmerzen, Husten oder plötzliches Erwachen kann das HZV ebenfalls beeinflussen und zu Fehlinterpretationen führen. Daher sollte der PLR nicht manuell, sondern durch Anpassung des Patientenbettes durchgeführt werden. Auch eine vorherige Aufklärung über die Maßnahme und eine bronchiale Absaugung falls notwendig, können eine adrenerge Stimulation vermeiden (54).

Werden die genannten Punkte zur Durchführung beachtet, ist der PLR in der Lage, Volumenreagibilität mit hoher Spezifität und Sensitivität vorherzusagen (55-57). Der Passive Leg Raise Test umgeht einige Limitationen der gängigen dynamischen Messparameter zur Erfassung von Volumenreagibilität, die auf der beatmungsbedingten Schwankung des Schlagvolumens beruhen: Er ist auch bei spontan atmenden Patienten, niedrigem Tidalvolumen bei kontrollierter Beatmung, Rhythmusstörungen oder verminderter Lungen-Compliance zuverlässig anwendbar. Zudem erfolgt er ohne eine Flüssigkeitsgabe, was im Falle einer ausbleibenden Volumenreagibilität eine unnötige Volumenüberladung vermeidet (54). Als mit geringem apparativem Aufwand verbundene und leicht durchführbare Methode findet sich der PLR auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Volumetherapie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Empfehlungsgrad B) (58).

Zu den Limitationen des PLR zählt, dass die Maßnahme aufgrund der festgelegten Lagerung perioperativ häufig nicht anwendbar ist. Auch wenn eine Anwendung bei spontan atmenden Patienten möglich ist, muss hier mit einem erhöhten Aspirationsrisiko gerechnet werden. Unter kardiogenem Schock oder erhöhtem Hirndruck ist der PLR untersagt (58). Unter intra-abdominellem Hypertonus scheinen die prädiktiven Eigenschaften des PLR für Volumenreagibilität eingeschränkt (59, 60). Eine zuverlässige Auswertung des Passive Leg Raise Tests zur Bestimmung von Volumenreagibilität ist nur mit einer sicheren, bestenfalls kontinuierlichen Technologie zur HZV-Überwachung möglich. Daher müssen für eine abschließende Bewertung der Methode auch die Invasivität, Genauigkeit und der apparative Aufwand des hierfür verwendeten Überwachungsgerätes berücksichtigt werden.

2.2.3 Parameter zur Überwachung der Volumenreagibilität basierend auf beatmungsbedingten Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens

Eine maschinelle Beatmung sorgt für die Umkehr der physiologischen Druckverhältnisse im Thorax: Supraatmosphärische Drücke liegen in allen Respirationsphasen vor.

Entscheidend für die beatmungsbedingte Schwankung des *linksventrikulären* Schlagvolumens ist die *Abnahme* des *rechtsventrikulären* Schlagvolumens mit konsekutiv verminderter enddiastolischer Füllung des linken Ventrikels bei Inspiration. Wesentlich für diesen Mechanismus ist der verminderte Rückfluss des Blutes zum rechten Herzen in der Hohlvene. Dieser wird verursacht durch die Kompression der Vena cava bei erhöhtem intrapleuralem Druck, sowie durch einen erhöhten Druck im rechten Atrium aufgrund des gestiegenen pulmonalen Widerstandes. Die steigende Nachlast des rechten Ventrikels durch die Zunahme des transpulmonalen Druckes erschwert den rechtsventrikulären Auswurf zusätzlich. Aufgrund der Verzögerung durch die Lungenpassage kann die resultierende Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens erst nach einigen Herzschlägen am *Ende* der Inspirationsphase, oder meist während der *Expiration* beobachtet werden.

Zu *Beginn* der Inspirationsphase kommt es dagegen zu einer *Steigerung* des linksventrikulären Schlagvolumens. Diese Steigerung des Schlagvolumens wird durch zwei Faktoren bedingt: Die Zunahme des intrapleuralem Druckes bewirkt eine Senkung der linksventrikulären Nachlast. Da der intraalveoläre Druck im Verhältnis stärker ansteigt als der intrapleurale Druck, wird außerdem Blut aus den Lungenkapillaren in das linke Herz verschoben und es kommt zu einer Zunahme der linksventrikulären Vorlast (61).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Parameter entwickelt, die die beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens oder eines Surrogatparameters invasiv oder nicht-invasiv zu erfassen versuchen, um eine Einschätzung der Volumenreagibilität vorzunehmen (46).

2.2.3.1 Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse beschreibt Verfahren, bei denen Informationen aus der Morphologie der arteriellen Druckwelle zur Schätzung hämodynamischer Parameter herangezogen werden. Die arterielle Pulswelle kann hierfür nicht-invasiv (beispielsweise fotoelektrische Fingerblutvolumenmessung, s. 2.1.1.4) oder invasiv durch eine intravasale Messkanüle erfasst werden.

Es wird versucht, die den Volumenfluss beeinflussenden Faktoren Druckgradient, Gefäßdurchmesser und Gefäßcompliance anhand von statistischen Zusammenhängen zu schätzen (62). Die in die Schätzfunktion einfließenden Variablen unterscheiden sich je nach verwendeter Methode. Beispiele für verwendete Variablen sind biometrische Patientendaten wie Alter und Geschlecht, die Form der arteriellen Druckkurve (unter anderem Schiefe, Wölbung (63), Fläche unter der Kurve (31); systemabhängig bis zu 2000 Datenpunkte 100 mal pro Sekunde (63)), sowie physiologische Zusammenhänge zwischen peripheren und zentralen Pulsdruckkurven (62). Der Einfluss dieser Faktoren auf die Morphologie der Pulswelle ist individuell von Patient zu Patient unterschiedlich. Weiterhin unterliegt die Gefäßcompliance durch endogene Mediatoren oder iatrogene Medikation situativen Schwankungen. Eine Möglichkeit, diese Problematik bei der Analyse der Pulswelle zu adressieren, ist die intermittierende Kalibrierung der *errechneten*, kontinuierlich bereitgestellten Werte anhand der *Messung* durch eine Referenzmethode: Gängige Systeme verwenden zur Kalibrierung die transpulmonale Thermodilution (s. a. 2.2.1) oder eine Lithiumdilutionsmethode (64). Individuelle Abweichungen des mittels Indikatorverdünnungsmethode bestimmten Schlagvolumens von den Schätzwerten der Pulskonturanalyse können dann bei den folgenden Kalkulationen der kontinuierlichen Werte berücksichtigt werden. Den kalibrierten Systemen gegenüber stehen unkalibrierte Systeme, die eine Anpassung der Schätzwerte aus der Pulskonturanalyse nur an internen Vergleichsdatensätzen und ohne externe Referenzmethoden vornehmen.

Zu den mittels Pulskonturanalyse kalkulierbaren Parametern zählt das Schlagvolumen, das HZV, sowie die im folgenden Kapitel erläuterte beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens ΔSV (2.2.3.1.1) (58).

Unter der Voraussetzung einer invasiven arteriellen Druckmessung liegt der Erfassung von ΔPP (2.2.3.1.2) anhand der Pulskurve eine tatsächliche *Messung* des Pulsdruckes zu Grunde. Hingegen muss für die Erfassung des Schlagvolumens durch Pulskonturanalyse und der daraus berechneten Parameter HZV und ΔSV betont werden, dass diese auf der *Schätzung* nach *wahrscheinlichen* Zusammenhängen und nicht auf tatsächlichen Messungen beruhen.

2.2.3.1.1 Schwankung des Schlagvolumens, ΔSV

Die bereits beschriebene Auswirkung einer positiven Druckbeatmung auf die Auswurfleistung des Herzens (2.2.3) zeigt sich in Veränderungen der arteriellen Druckkurve. Die erste beschriebene Methode, diese Veränderungen der arteriellen Druckkurve im Sinne der Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens auszuwerten, wurde 1899 von Otto Frank präsentiert (65, 66). In seinem Windkessel-Modell erklärt er die Form der arteriellen Pulscurve als Resultat von Elastizität der Gefäßwände (Compliance) und Widerständen im Gefäßsystem. Die meisten Algorithmen zur Bestimmung des Schlagvolumens der heute erhältlichen Pulskonturanalyse-Monitore basieren auf einem modifizierten Windkessel-Modell (67):

Die Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve wird durch den aortalen Widerstand geteilt, abhängig vom Algorithmus werden weitere patientenspezifische Parameter wie die Compliance und der systemische Widerstand berücksichtigt. Eine anfängliche Kalibrierung kann mittels Thermodilution erfolgen. Die Verarbeitung der arteriellen Druckkurve im Sinne einer Pulskonturanalyse ist in Abbildung 3 dargestellt.

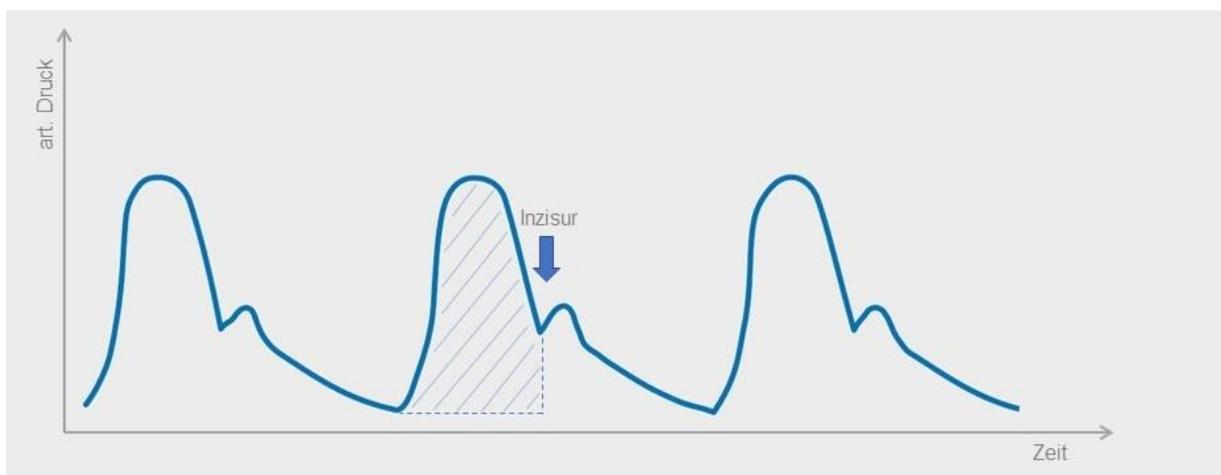


Abbildung 3, modifiziert nach Ney L, Reuter DA (31): Pulskonturanalyse
Systolischer Teil unter der arteriellen Druckkurve blau-schraffiert markiert.

Die Methode erlaubt eine kontinuierliche Überwachung des Schlagvolumens. Die Schwankung des Schlagvolumens (ΔSV) beschreibt die Variation um den Mittelwert während eines Atemzyklus und wird berechnet als:

$$\Delta SV = (SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{mean}}$$

Eine beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens kann bei allen kontrolliert beatmeten Patienten beobachtet werden. Unter Volumenmangel (nicht-suffiziente Vorlast und ventrikuläre Füllung) ist der Einfluss der intrapleurale Druckzunahme ausgeprägter: Beide Ventrikel befinden sich auf dem ansteigenden, steilen Schenkel der Frank-Starling-Kurve und reagieren demnach auf Veränderungen der Vorlast deutlicher mit Veränderungen des Schlagvolumens (61). Somit lässt sich die beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens als Prädiktor von Volumenreagibilität heranziehen.

Als Grenzwert zur Vorhersage von Volumenreagibilität wird studienabhängig ein ΔSV zwischen etwa 9 (68) bis 12% (69) angegeben (70). In zahlreichen Studien konnte die beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens unter verschiedensten klinischen Bedingungen eine zuverlässige Vorhersage von Volumenreagibilität gewährleisten. Die gepoolte Sensitivität liegt bei etwa 0.81, die gepoolte Spezifität bei 0.80 (70). Auch bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bleibt ΔSV ein valider Prädiktor (71).

Wie alle Verfahren, die auf einer beatmungsbedingten Schwankung des Schlagvolumens basieren, ist ΔSV bei spontan atmenden Patienten, unter zu niedrigen Tidalvolumina (72, 73), sowie bei kardialen Arrhythmien nicht zuverlässig anwendbar (74). Grund hierfür ist, dass in diesen Fällen das Ausmaß der Schlagvolumenschwankung nicht mehr exklusiv auf den Volumenstatus zurückzuführen ist. Bei thoraxchirurgischen Eingriffen und den damit verbundenen intrathorakalen Druckschwankungen durch die operative Eröffnung des Thorax oder verfahrensabhängig durch den Einfluss der Einlungenventilation ist ΔSV als Prädiktor von Volumenreagibilität ungeeignet (75).

2.2.3.1.2 Schwankung des Pulsdruckes, ΔPP

Der Pulsdruck ist die Differenz aus systolischem und diastolischem arteriellem Blutdruck. Eine der gegenwärtig klinisch meist genutzten und am besten validierten Methoden zur Überwachung der Volumenreagibilität ist die beatmungsbedingte Schwankung des Pulsdruckes (pulse pressure variation, ΔPP). Die Schwankung des Pulsdruckes berechnet sich anhand der arteriellen Druckkurve nach der Formel:

$$\Delta PP [\%] = 100 \times ((PP_{\max} - PP_{\min}) / ([PP_{\max} + PP_{\min}] / 2))$$

(PP_{\max} und PP_{\min} : maximaler und minimaler Pulsdruck während eines Atemzyklus) (76)

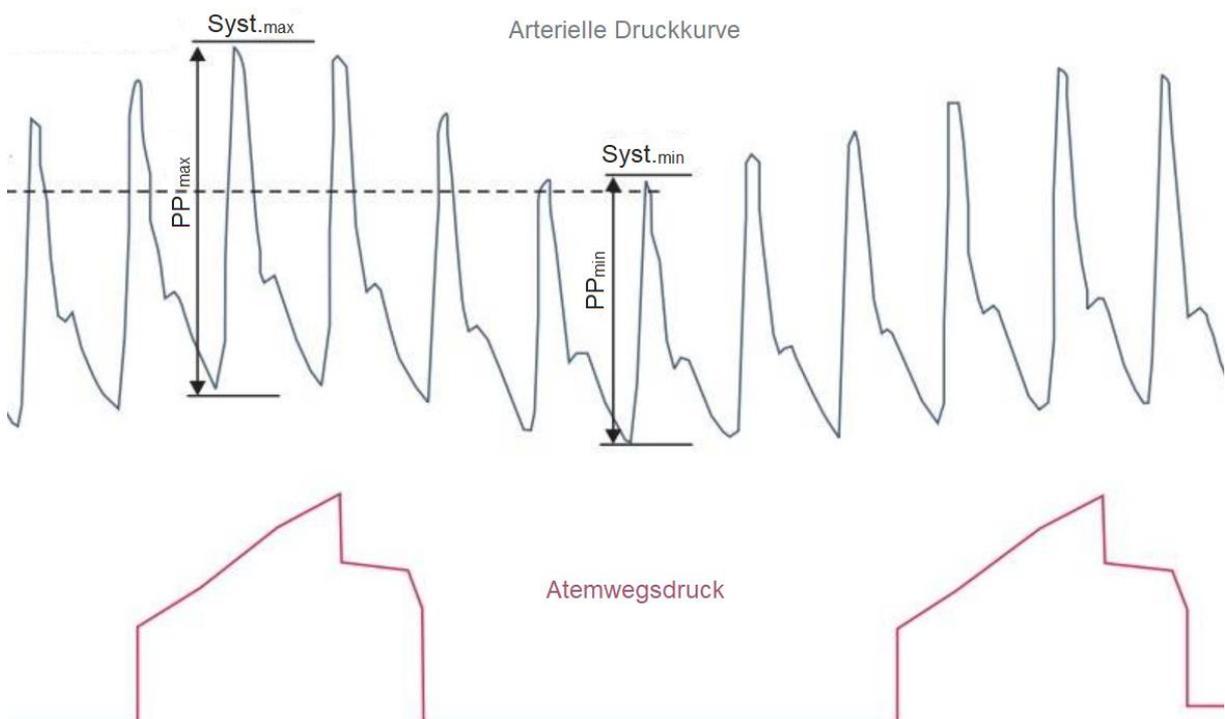


Abbildung 4, modifiziert nach Lee et al. (77): Beatmungsbedingte Schwankungen des Pulsdruckes

PP_{\max} und PP_{\min} : maximaler und minimaler Pulsdruck während eines Atemzyklus;
 $Syst_{\max}$ und $Syst_{\min}$: maximaler und minimaler systolischer Druck während eines Atemzyklus

Die Schwankung des Pulsdruckes ist ein Derivat der beatmungsbedingten Schwankung des Schlagvolumens: Die Messmethode basiert auf der unter Hypovolämie deutlich ausgeprägteren Variation des linksventrikulären Schlagvolumens, die auf eine zyklische Abnahme des rechtsventrikulären Rückstroms in der Vena cava zurückzuführen ist (78) und sich auch auf Form und Amplitude der arteriellen Druckkurve auswirkt. (vgl. auch 2.2.3 und 2.2.3.1.1)

Neben dem Schlagvolumen bestimmen zwei weitere Variablen den Pulsdruck: Die Herzfrequenz und der Gefäßtonus. Da Herzfrequenz und Gefäßtonus für die Dauer eines Atemzyklus jedoch weitestgehend konstant bleiben, sind die erfassten Veränderungen im Pulsdruck größtenteils von den beatmungsbedingten Schwankungen des Schlagvolumens verursacht (79).

Als Grenzwert für anzunehmende Volumenreagibilität konnte mittels schrittweisem Blutentzug im Schweinmodell und Regressionsanalyse der gleichzeitig erfassten Δ PP Werte eine Schwankung von 14% ermittelt werden (80). In klinischen Studien werden diese einzelnen Grenzwerte für kontinuierliche diagnostische Parameter wie Δ PP üblicherweise mittels ROC-Kurven errechnet. Sie beschreiben den Versuch, eine höchstmögliche *Kombination* aus Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des untersuchten Ereignisses (hier: Volumenreagibilität) zu erreichen (81). Allgemein tendiert man jedoch vermehrt dazu, Entscheidungen über binäre Diagnosen wie Volumenreagibilität anhand einer so genannten Grey-Zone und nicht eines *einzelnen* Grenzwertes zu treffen.

Die Grey-Zone wird von *zwei* Grenzwerten bestimmt: Der untere Grenzwert schließt das Ereignis (Volumenreagibilität) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus (möglichst hohe *Sensitivität* und hoher negativ prädiktiver Wert). Der obere Grenzwert schließt das Ereignis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein (möglichst hohe *Spezifität* und hoher positiv prädiktiver Wert). In der dazwischenliegenden Grey-Zone sind die positiven respektive negativen Vorhersagewerte weniger eindeutig und Entscheidungen sollten unter Zuhilfenahme weiterer Kriterien getroffen werden. So kann ein geringerer Informationsverlust und damit eine vollständigere klinische Interpretation der erfassten Werte erreicht werden (82).

Klinisch ergibt sich für die Vorhersage von Volumenreagibilität mittels ΔPP in der Zusammenschau der Studienlage eine Grey-Zone von etwa 9-15% (44, 73, 80, 83, 84). Die Angaben zur ermittelten Grey-Zone variieren jedoch in den Publikationen in Abhängigkeit von den betrachteten Studien. Das liegt neben dem offensichtlichen Einfluss der untersuchten Studienpopulation auch daran, dass der ΔPP -Grenzwert zur Vorhersage von Volumenreagibilität abhängig von der HZV-Änderung ist, die als Volumenreagibilität gewertet wird: Mit steigendem HZV-Anstieg als Definition von Volumenreagibilität steigt auch der Grenzwert von ΔPP zur zuverlässigen Vorhersage von Volumenreagibilität (85). Gleichzeitig steigt der prädiktive Wert und die betrachtete Grey-Zone wird enger (86).

Ergebnissen einer großen multizentrischen Studie nach lagen die ΔPP Werte bei etwa einem Viertel der Patienten in der dort ermittelten Grey-Zone zwischen 9-13% und damit in einem Bereich, in dem keine zuverlässige Vorhersage der Volumenreagibilität anhand von ΔPP allein getroffen werden kann (85). Es muss betont werden, dass die Konsequenz einer Grey-Zone nicht bedeutet, dass diagnostische Parameter wie ΔPP in diesem Bereich ihre Eignung als Prädiktor verlieren. Die Grey-Zone berücksichtigt vielmehr die Natur einer klinischen Entscheidungsfindung, die sich in der Regel weder an einem Parameter allein orientieren, noch auf eine rein dichotome Auswertung dieses Parameters setzen sollte (81). Der Ansatz der Grey-Zone steht somit einer binären Logik und rein algorithmenbasierten Medizin im Sinne einer Entscheidungsfindung unter ganzheitlicher Betrachtung der zur Verfügung stehenden Informationen gegenüber.

In einer Vielzahl von Studien konnte ΔPP hohe Spezifität und Sensitivität als Prädiktor von Volumenreagibilität zeigen (44, 73, 84, 87), und hat sich zu diesem Zweck gegenwärtig als klinischer Goldstandard etabliert.

Als dynamischer Messparameter ist die beatmungsbedingte Schwankung des Pulsdruckes insbesondere statischen hämodynamischen Parametern wie dem Zentralen Venendruck bei der Vorhersage von Volumenreagibilität deutlich überlegen (73). Metaanalysen bestätigen außerdem eine gegenüber dem verwandten Parameter ΔSV signifikant bessere Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität (73). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist der Umstand, dass die Erfassung von ΔPP auf einer tatsächlichen Messung der Zielvariable beruht, während zur Ermittlung von ΔSV statistische Kalkulationen und Zusammenhänge herangezogen werden (s.a.

2.2.3.1). Die Echtzeit-Erfassung und Darstellung von ΔPP ist in einigen Überwachungsmonitoren bereits integriert und kann alternativ bei vorhandener Cursor-Funktion in kürzester Zeit händisch ermittelt werden (61).

Ein Nachteil auch dieser Überwachungsmethode bleibt neben ihrer Invasivität das ausschließlich kontrolliert beatmete Patientenkollektiv (73, 88): Die Veränderungen des alveolären und intrapleurales Druckes sind bei Spontanatmung deutlich geringer als unter Überdruckbeatmung. Hinzu kommen teilweise aktive Expirationsanstrengungen. Hierbei wird durch Kontraktion abdomineller Muskeln Blut in den Thorax verschoben, was zu einer Steigerung der rechtsventrikulären Vorlast führt. Die in der Regel höheren Atemfrequenzen bedeuten weniger Herzaktionen pro Atemzyklus und dementsprechend ein kleineres Zeitfenster für die Detektion einer beatmungsbedingten Schwankung des Schlagvolumens. Außerdem begünstigt die geringere Sedierung bei spontan atmenden oder assistiert-beatmeten Patienten vorlast-unabhängige Schlagvolumenänderungen durch Stimuli wie Stress oder Schmerzen (89). Die beatmungsbedingten Veränderungen der Vorlast und damit des linksventrikulären Schlagvolumens werden auch von der *Tiefe* der gewählten Tidalvolumina beeinflusst: Die Schwankung des Schlagvolumens ΔSV und die Schwankung des Pulsdruckes ΔPP nehmen mit steigenden Tidalvolumina zu (72). Beide Verfahren sind bei zu niedrigen Tidalvolumina (≤ 8 ml/kg Idealgewicht) in ihrer Anwendung eingeschränkt, wenn die zyklischen Veränderungen des intrapleurales Druckes nicht ausreichend groß sind, um auswertbare Veränderungen im rechtsventrikulären Rückfluss zu verursachen (90) (s.a. 2.2.3). Weiter bei der Auswertung beachtet werden muss, dass der Einfluss des Tidalvolumens auf die erfassten Schwankungen von Schlagvolumen und Pulsdruck bei ausreichendem Volumenstatus (flacher Teil der Frank-Starling-Kurve) in Relation zum Einfluss von Vorlast und ventrikulärer Füllung zunimmt (72).

Die exklusive Kausalität zwischen Schwankungen des Schlagvolumens und Schwankungen des Pulsdruckes (s. o.) ist unter Arrhythmie aufgehoben, weshalb ein obligater Sinusrhythmus eine weitere Einschränkung in der Verwendung von ΔPP darstellt (74, 79).

Studien am Schweinemodell konnten zeigen, dass unter intraabdominellem Hypertonus die beatmungsbedingte Veränderung des Schlagvolumens nicht mehr ausschließlich mit dem Volumenstatus des Patienten, sondern ebenso mit dem

intraabdominellen Druck vergesellschaftet ist, was zu höheren Grenzwerten führen kann (91). Die Auswirkung des intraabdominellen Hypertonus auf den Δ PP-Wert war dabei mit steigendem Tidalvolumen (92) und unter Hypovolämie ausgeprägter (93). Analog hierzu führen die Anlage und Druckhöhe eines Pneumoperitoneums zu einer signifikanten, positiv korrelierten Zunahme der Δ SV Werte (94). Ob Δ PP und Δ SV unter laparoskopischen Operationen mit Anlage eines Pneumoperitoneums weiter als zuverlässiger Prädiktoren von Volumenreagibilität dienen können, kann anhand der jetzigen Studienlage nicht abschließend beantwortet werden. Die Sensitivität und Spezifität scheint aber im Verhältnis zur Anwendung bei offen-chirurgisch therapierten Patienten mindestens deutlich herabgesetzt (95-97).

2.2.3.2 Plethysmographischer Variabilitäts Index (PVI)

Der Plethysmographische-Variabilitäts-Index (PVI, engl. auch delta pulse oximetry photoplethysmographic waveform amplitude, Δ POP) erfasst beatmungsbedingte Schwankungen des Schlagvolumens durch die Überwachung der Amplitude der Photoplethysmographiekurve eines Pulsoxymeters.

Die Amplitude der Plethysmographiekurve wird durch den Perfusionsindex (PI) bestimmt. Der Perfusionsindex setzt die pulsatile Absorption des infraroten Lichtes des Pulsoxymeters, die durch den Blutfluss verursacht wird, in Verhältnis zur nicht-pulsatilen Absorption des infraroten Lichtes, die durch die Haut und Gewebe verursacht wird (98, 99). Er berechnet sich nach der Formel:

$$PI = (AC / DC) \times 100\%$$

(PI: Perfusionsindex; AC: pulsatile Absorptionsfraktion; DC: nicht-pulsatile Absorptionsfraktion)

Für den PVI werden dynamische Veränderungen des Perfusionsindex am Finger über den Verlauf einer oder mehrerer Atemzyklen gemessen (99). Der PVI berechnet sich daraus nach der Formel:

$$PVI = [(PI_{\max} - PI_{\min}) / PI_{\max}] \times 100\%$$

(PVI: Plethysmographischer Variabilitätsindex; PI_{\max} : maximaler Perfusionsindex; PI_{\min} : minimaler Perfusionsindex)

Der Plethysmographische-Variabilitäts-Index ist eine nicht-invasive und mit geringem apparativem Aufwand verbundene Technik zur Bestimmung von Volumenreagibilität. Im Vergleich mit dem klinischen Goldstandard Δ PP zeigt der PVI eine allgemein unzureichende Übereinstimmung, die sich jenseits der Normovolämie verschlechtert. Die niedrige Korrelation ist vor allem auf eine hohe intra- und interindividuelle Varianz der Methode zurückzuführen (100). Unter Spontanatmung, bei kardialen Arrhythmien und bei beeinträchtigter peripherer Durchblutung ist die Genauigkeit weiter herabgesetzt (98, 101).

2.2.3.3 End expiratory occlusion test (EEO)

Bereits in den 80er Jahren wurde die Unterbrechung der kontrollierten Beatmung als relevanter Einflussfaktor bei der Auswertung von Vorlastparametern beschrieben (102). Eine 2009 präsentierte Methode zur Vorhersage von Volumenreagibilität auf Basis der Herz-Lungen-Interaktion ist der sogenannte „End Expiratory Occlusion Test (EEO)“ (103). Analog zu der Kenntnis über die Abnahme der linksventrikulären Vorlast während der Inspiration bei mechanischer Beatmung basiert der EEO auf der Hypothese, dass ein Aussetzen der Beatmung am Ende der Expiration ebenfalls eine prädiktiv auswertbare Vorlastschwankung durch einen erhöhten venösen Rückfluss verursacht.

Hierzu wird die Beatmung am Ende der Expiration für 15 Sekunden pausiert, während gleichzeitig Veränderungen im arteriellen Pulsdruck oder Herzindex erfasst werden. In ersten Studien konnte ein Anstieg von $\geq 5\%$ im arteriellen Pulsdruck oder Herzindex während des EEO eine Volumenreagibilität mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen (103).

Aktuelle Metaanalysen, die über 300 Patienten einschließen, attestieren dem EEO eine gute Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität sowohl im Operationssaal als auch bei intensivmedizinischen Patienten. Die gepoolte Sensitivität lag bei 0.86, die gepoolte Spezifität bei 0.91 (104).

Einschränkungen in der Anwendung des EEO könnten neben einer Bauchlage des Patienten (105) ein zu niedriges Tidalvolumen (106) während der Beatmung vor Durchführung des Test sein. In einer Studie an 41 neurochirurgischen Patienten hingegen zeigte der EEO auch bei niedrigen Tidalvolumina ($< 8 \text{ ml / kg KG}$) wie im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung eine gute und verglichen mit ΔPP überlegene Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität (107). Im Gegensatz zur beatmungsbedingten Schwankung anderer hämodynamischer Parameter könnte der End Expiratory Occlusion Test auch bei Patienten mit Spontanatmung anwendbar sein, solange diese das 15 Sekunden-Intervall nicht unterbricht. Da die Verschlusszeit mehrere Herzzyklen einschließt, könnte die Vorhersagequalität auch unabhängig von Arrhythmien sein (103).

2.2.3.4 Respiratory systolic variation test (RSVT)

Ein weiterer Ansatz zur Vorhersage von Volumenreagibilität ist der respiratory systolic variation test (RSVT). Der RSVT besteht aus drei aufeinander folgenden, druckkontrollierten Beatmungshüben mit ansteigenden Spitzendrücken von 10, 20 und 30 cm H₂O. Gleichzeitig wird der jeweils niedrigste systolischen arterielle Blutdruck, der auf den Beatmungshub folgt, aufgezeichnet.

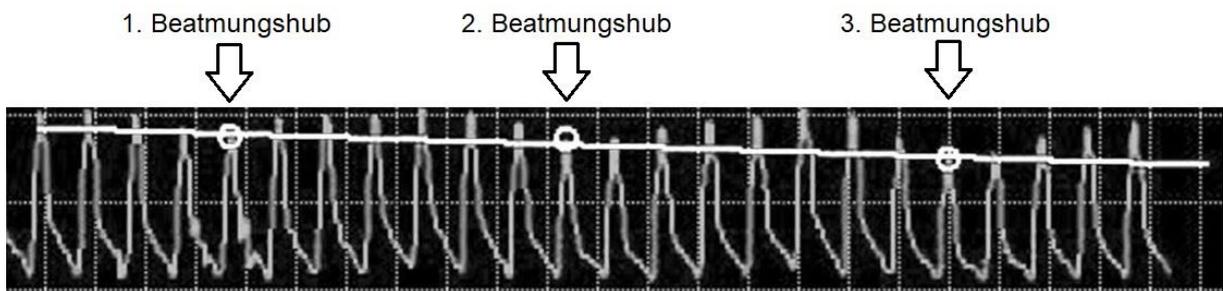


Abbildung 5, modifiziert nach Trepte et al. (108): Respiratory Systolic Variation Test
Arterielle Druckkurve mit Markierung der auf die Beatmungshübe folgenden niedrigsten systolischen Drücke

Anschließend werden diese systolischen Drücke gegen ihre zugehörigen Beatmungsdrücke aufgetragen. Hieraus lässt sich der Parameter des RSVT-Gefälles errechnen, der die Einheit [mmHg/cmH₂O] trägt. Unter Volumenzufuhr sinkt das RSVT-Gefälle, bei Hypovolämie steigt es (44).

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

(Berechnung des RSVT-Gefälles mit $P_{\text{art.1}}$ und $P_{\text{art.3}}$ als minimalem systolischem Druck nach erstem und drittem Beatmungshub, $P_{\text{insp.3}}$ und $P_{\text{insp.1}}$ als mittlerer Atemwegsdruck während drittem und erstem Beatmungshub) (108)

Mittlerweile existieren Beatmungsgeräte, die mit einer entsprechenden Software ausgerüstet sind, um den RSVT und die Auswertung in Kombination mit dem arteriellen Drucksignal automatisiert auszuführen (108).

Nach wie vor ist die Studienlage begrenzt, obwohl bereits im Jahr 2005 die ersten Machbarkeitsstudien vielversprechende Ergebnisse zur Vorhersage von Volumenreagibilität bei einem kleinen abdominalchirurgischen Patientenkollektiv zeigten (109). Demnach verfüge der RSVT über eine mit dem gegenwärtigen Goldstandard des Δ PP vergleichbare Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität (44, 108). Im Gegensatz zu letzterem ist der RSVT unabhängig vom verwendeten Tidalvolumen während der Beatmung, bietet dafür aber auch nur eine punktuelle Information über den aktuellen Volumenstatus.

2.2.4 Flussbasierte Variablen zur Überwachung der Volumenreagibilität

2.2.4.1 Ösophagus-Doppler-Sonographie

Ein klinisch etabliertes Verfahren zur perioperativen Überwachung des Volumenstatus ist die Ösophagus-Doppler-Sonographie (engl. esophageal doppler sonography, EDS; esophageal doppler monitoring, EDM) (110).

Nach dem Doppler-Prinzip ist eine Veränderung der Frequenz der Ultraschallwellen (frequency shift), die von einem beweglichen Objekt reflektiert werden, proportional zur relativen Geschwindigkeit zwischen dem Objekt und dem Beobachter:

$$V = c \times f_d / 2 \times f_T \times \cos \theta$$

Dabei entspricht V der Flussgeschwindigkeit, c der Schallgeschwindigkeit (im Körpergewebe = 1540 m/s), f_d der frequency shift [Hz], $\cos \theta$ dem Cosinuswinkel zwischen dem Schallbündel und dem Geschwindigkeitsvektor und f_T der Frequenz [Hz] der übertragenen Schallwellen (111).

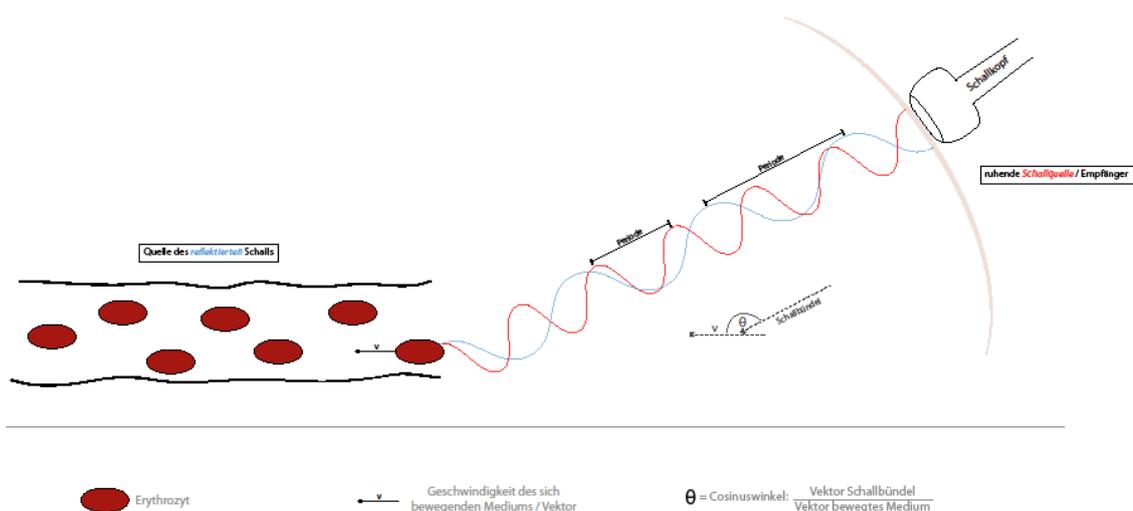


Abbildung 6: Doppler-Prinzip mit Frequenz-Shift

Die Größe der Ösophagus-Doppler-Sonde entspricht in etwa der einer Magensonde. Bei korrekter Platzierung befindet sich die Spitze der Sonde mit dem Schallkopf in der Pars thoracalis des Ösophagus, ventral der Aorta descendens. Nach dem Doppler-Prinzip kann nun die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta gemessen werden. Die Flusszeit bezeichnet die Zeit vom Beginn des Anstiegs der aortalen Pulswelle bis zu ihrer Rückkehr zur Grundlinie (112). Diese wird auf eine Herzfrequenz von 60/ min. normiert und dann als korrigierte Flusszeit (corrected flow time, fTc) angegeben. Betrachtet man die Aorta als zylindrisches Hohlorgan, kann aus der erfassten Flusszeit mittels eines Algorithmus der Blutfluss in der Aorta näherungsweise berechnet werden. Diese Algorithmen verwenden herstellerabhängig verschiedene demographische Daten wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe des Patienten. Das Schlagvolumen errechnet sich hieraus als Integral der Ableitung der Geschwindigkeit über die Zeit, multipliziert mit dem Querschnitt der Aorta descendens. Die korrigierte Flusszeit eignet sich, um Volumenreagibilität vorherzusagen (13, 112-114).

Metaanalysen zeigen, dass die Ösophagus-Doppler-Sonographie ein valides Verfahren zur Steuerung der Volumentherapie ist und so die Krankenhausverweildauer signifikant senken kann. Zudem scheint sie mit einem geringeren Katecholaminbedarf und einem niedrigeren Risiko für postoperative Komplikationen einherzugehen (12, 13, 110, 115, 116). Dem gegenwärtigen klinischen Goldstandard Δ PP bleibt die Methode aber in ihrer Vorhersagegüte für Volumenreagibilität unterlegen (114).

In einer randomisiert kontrollierten Studie an wirbelsäulenchirurgischen Patienten waren die Anzahl und Dauer der intraoperativ auftretenden hypotonen Episoden unter nach korrigierter Flusszeit ausgerichteter optimierter Flüssigkeitstherapie (GDT) deutlich geringer (112). Die Methode ist auch in Bauchlage praktikabel (112), und besitzt bei leicht veränderten Normwerten eine gute Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität (114).

Methoden-immanent kann die Ösophagus-Doppler-Sonographie nur als diskontinuierliche Messung dienen. Sie ist anwenderabhängig, wenngleich auch mit einer steilen Lernkurve verbunden (117). Unter laparoskopischen Operationen scheint die Vorhersage von Volumenreagibilität anhand der fTc eingeschränkt (95).

2.2.4.2 Pulswellentransitzeit (PWTT)

Die Pulswellentransitzeit (PWTT) errechnet sich als Summe aus Präejektionsperiode (engl. pre ejection period, PEP) und Gefäßlaufzeit (engl. vessel transit time, VTT). Die Präejektionsperiode ist ein systolisches Zeitintervall vom Beginn der isovolämischen Kontraktion des linken Ventrikels bis zum Beginn des linksventrikulären Auswurfes. Elektrisch entspricht sie der Phase der ventrikulären Depolarisation bis zur Öffnung der Aortenklappe (118). Die Gefäßlaufzeit ist definiert als die Zeit von der Öffnung der Aortenklappe bis zum Eintreffen der Pulswelle in der Peripherie.

Ermittelt werden kann die PWTT im Rahmen eines klinischen Standardmonitorings: Der Beginn wird durch das EKG erfasst. In der Regel wird hierbei die R-Zacke als Marke für den Anfang der ventrikulären Depolarisation gewählt. Das Ende der PWTT wird durch einen definierten Punkt auf der Plethysmographie-Kurve des Pulsoxymeters bestimmt, der das Eintreffen der Pulswelle darstellen soll. In ersten Studien wurde hierfür der Abschnitt der Plethysmographie-Kurve verwendet, an dem das differenzierte Signal 30% seines Maximums erreicht (119, 120) (s. Abb. 7). In der Signalverarbeitung beschreibt die Differenzierung die Ermittlung der Änderungsrate eines Signals respektive seiner Funktion. Die 30%-Marke wurde aus messtechnischen Gründen als Alternative zum tatsächlichen Beginn der Kurve gewählt, da die Druckveränderungen am Kurven-Tiefpunkt nicht groß genug zur sicheren Erfassung sind und häufig kleine Druckschwankungen auftreten (120).

Die Erfassung der PWTT unter Verwendung von EKG, Plethysmographie-Kurve und differenzierter Plethysmographie-Kurve ist in Abbildung 7 dargestellt.

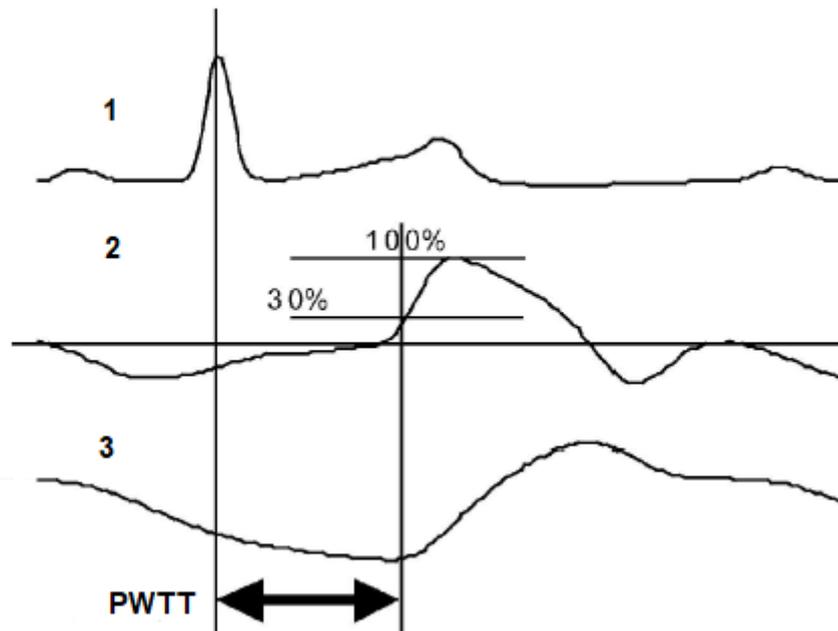


Abbildung 7, modifiziert nach Ishihara et al. (119): Messung der PWTT anhand 1: EKG-Kurve, 2: differenzierter Plethysmographie-Kurve, 3: Plethysmographie-Kurve

Die Pulswellentransitzeit ist der Kehrwert der Pulswellengeschwindigkeit. Aus der Physiologie ist schon seit langem bekannt, dass die Geschwindigkeit der Pulswelle mit einer effizienten Kreislauffunktion korreliert (121). Im Jahr 1999 attestierte eine Arbeitsgruppe unter Beteiligung der japanischen Firma Nihon Kohden der Pulswellentransitzeit eine gute Eignung zur Vorhersage von iatrogen herbeigeführten Blutdruckveränderungen im Tiermodell (120). Die erste Vorstellung eines hämodynamischen Überwachungsgerätes unter Verwendung der PWTT folgte 2004 durch Ishihara et al. (119): Die Arbeitsgruppe präsentierte eine Methode zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung (engl. estimated continuous cardiac output, esCCO) durch Pulsconturanalyse, welche die PWTT als Hilfsvariable nutzte.

Zur Berechnung des Herzzeitvolumens stellte man die Hypothese eines direkten Zusammenhanges zwischen der Pulswellentransitzeit und dem mittels Pulsconturanalyse bestimmten Schlagvolumen auf:

$$SV = K \times (\alpha \times PWTT + \beta)$$

K, α , β : experimentelle Konstanten. Die Konstanten α und β wurden zunächst anhand des proportionalen Zusammenhangs der PWTT zum Pulsdruck (engl. Pulse pressure, PP) bestimmt nach:

$$PP = \alpha \times PWTT + \beta$$

Neben der Verwendung der Pulswellentransitzeit als Hilfsvariable zur kontinuierlichen Abschätzung des Schlagvolumens (122) führten Erkenntnisse zur Präejektionsperiode (123-125) als Teilkomponente der PWTT (s. o.) zu der Hypothese, dass auch die PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität herangezogen werden könnte:

Wenngleich die PEP geringfügig von Nachlast und kardialen Kontraktionsvermögen abhängig ist, sinkt sie immer bei steigender Vorlast (123-125). Die während der Inspiration und Expiration gemessenen Werte für die PEP bei beatmeten Patienten unterscheiden sich. Dies führte zu der Annahme, dass die PEP analog zu dem Prinzip anderer hämodynamischer Parameter wie ΔPP oder ΔSV vorrangig von Veränderungen der Vorlast, und nur geringfügig von der Nachlast oder dem kardialen Kontraktionsvermögen abhängig ist (125). Für die beatmungsbedingte Schwankung der PEP (ΔPEP) konnte schließlich in einer Studie an Patienten mit koronarer Bypass-OP gezeigt werden, dass sie als Prädiktor von Volumenreagibilität dienen kann, wobei sie dem gegenwärtigen Goldstandard des ΔPP jedoch deutlich unterlegen blieb (125).

Ahlstrom et. al. zeigten an Patienten unter herbeigeführter Hypotonie, dass die Pulswellentransitzeit (PEP + VTT) zur nicht-invasiven Bestimmung des Blutdruckes und Erfassung von Blutdruckveränderungen robuster ist, als die PEP allein. Blutdruckveränderungen unter Hypertonie konnten hier allerdings nicht zuverlässig durch die PWTT abgebildet werden. Die beste Korrelation wurde für den systolischen Blutdruck gefunden (118).

Eine weitere Studie an 20 septischen Intensivpatienten zeigte für ΔPEP eine mit der Schwankung des Pulsdruckes ΔPP vergleichbare Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität (126). In der betreffenden Studie wurde das Zeitintervall der PEP mittels der R-Zacke im EKG und dem Beginn der Plethysmographie-Kurve eines am Finger angebrachten Pulsoxymeters gemessen. Dieses Zeitintervall beinhaltet die

Gefäßlaufzeit und entspricht damit der Definition der vorliegenden Arbeit nach der Pulswellentransitzeit.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie an kontrolliert beatmeten Hunden bescheinigen die Autoren für die Veränderung der PWTT als Reaktion auf eine „Mini-Fluid-Challenge“ eine gute Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität (AUROC 0.91) (127). Es muss erwähnt werden, dass die beschriebene „Mini-Fluid-Challenge“ in dieser Studie definiert wurde als intermittierend über 6 Minuten verabreichter Volumenbolus von 3 ml/kg kolloidaler Infusionslösung. Bei kleiner Fallzahl (n= 12) sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

Neben der vorliegenden Arbeit existieren bisher keine Studien, die die Eignung der Pulswellentransitzeit als Prädiktor der Volumenreagibilität in einem operativen Umfeld untersuchen. Welche Messmethode zur Erfassung der PWTT im Sinne einer Vorhersage der Volumenreagibilität tatsächlich geeignet ist (best-PWTT), ist bisher nicht bekannt.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Als Studiengerät wurde ein LifeScope® Modell J BSM-9101 Monitor (Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany) verwendet. 16 verschieden ermittelte PWTT-Parameter wurden durch einen hiermit verbundenen Computer und die darauf implementierte Studien-Software der Firma Nihon Kohden in Echtzeit erfasst.

Als weiteres studienbedingtes Gerät zur Überwachung hämodynamischer Parameter kam ein Ösophagus-Doppler der Marke CardioQ-ODM® (Deltex Medical Ltd, Chichester, UK) zum Einsatz.

Die intraoperative Überwachung der Vitalparameter erfolgte unter Verwendung des Patientenmonitors Philips IntelliVue MX700 (Philips Medizin Systeme GmbH, Boeblingen, Germany).

3.1.1 Patientinnen und Patienten

Die Studie wurde von der Ethikkommission in Rheinland-Pfalz geprüft und bewilligt (Votum vom 27.01.2016, Nummer 837.004.16, Vorsitzende Frau Prof. Dr. Krämer). Sie entspricht den nationalen Gesetzen und Verordnungen der Bundesrepublik Deutschland sowie den Anforderungen der Deklaration von Helsinki (Version Sommerset West 1996). Die Studie richtet sich nach den international anerkannten Grundsätzen der „Good Clinical Practice“ zur Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung für klinische Studien, wie sie durch die Internationale Harmonisierungskonferenz (ICH) festgeschrieben sind (ICH Guideline for Good Clinical Practice E6 vom Juni 1996 und PMP/ICH/135/95 vom September 1997).

3.1.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich einer elektiven Laparotomie in den Bereichen Gynäkologie, Urologie oder Allgemeinchirurgie mit erwartet hohem Flüssigkeitsumsatz unterzogen. Die Patienten waren mindestens 18 und höchstens 80 Jahre alt. Die Patienten mussten persönlich einwilligungsfähig sein. Die schriftliche Einwilligungserklärung der Studienteilnehmer musste spätestens einen Tag vor Durchführung der Messung erfolgen.

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten ein Lebensalter unter 18 oder über 80 Jahren, sowie eine fehlende Einwilligungsfähigkeit. Um eine sichere, kausale Auswertung der hämodynamischen Effekte der intraoperativ erfolgten Volumenbolusgaben und der damit verbundenen Veränderungen der untersuchten Messparameter zu gewährleisten, wurden Patienten mit Erkrankungen, die zu starker Beeinträchtigung und/ oder Fluktuationen in der Stabilität des hämodynamischen Systems führen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Hierzu zählten Patienten, die an SIRS oder Sepsis erkrankt waren, sowie Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems, einer bekannten Arrhythmie, Herzklappenanomalien oder klinisch signifikanten peripheren Gefäßerkrankungen. Weitere Ausschlussgründe waren das Vorliegen von Erkrankungen, die eine Einschränkung in der Verwendung der Referenzmethode ΔPP darstellen: Neben Arrhythmie zählten hierzu Patienten mit Lungenerkrankungen, die eine Beatmung mit einem Tidalvolumen $\geq 8 \text{ ml/kg KG}$ unmöglich machten (z. B. schwere Lungenfibrosen oder eine COPD 3. Grades s. a. 2.2.3.1.2). Ebenso wurden Patienten mit einem BMI > 35 aufgrund notwendiger erhöhter Beatmungsdrücke sowie erhöhtem intraperitonealen Druck mit Einfluss auf den venösen Rückstrom nicht in die Studie aufgenommen. Als Kontraindikation für die Verwendung des benötigten Ösophagusdopplers wurden Patienten mit Ösophaguserkrankungen jeder Art und Schwere von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Schwangere und multimorbide Patienten (ASA-PS ≥ 4) wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Methoden

3.2.1 Aufklärung und Anamnese

Weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren, die sich einem elektiven operativen Eingriff mit erwartet hohem Flüssigkeitsumsatz unterziehen sollten, wurden für die Studie rekrutiert.

Alle Patienten wurden ausführlich schriftlich und mündlich über das Forschungsvorhaben aufgeklärt. Dabei wurden Zielsetzung und potenzieller Nutzen der Studie veranschaulicht. Den Patienten wurde detailliert das praktische Vorgehen zur Erfassung der studienbezogenen Daten erläutert. Insbesondere wurde auf die im Vergleich zu den für den entsprechenden Eingriff üblichen Überwachungsgeräten additive semi-invasive Überwachungsmethode des Ösophagus-Dopplers eingegangen. Es waren keine Vorbehandlungen oder spätere Kontrolluntersuchungen nötig, um an der Studie teilzunehmen. Das Forschungsvorhaben hatte keinen Einfluss auf therapeutische oder diagnostische Maßnahmen.

Die Studie wurde in den Operationssälen der Urologie und Allgemein Chirurgie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz durchgeführt. Eine notfallmedizinische Ausrüstung gemäß allgemeinem Standard eines Narkosearbeitsplatzes war vorhanden.

3.2.2 Implementierung der studienbedingten Überwachung

Vor Einleitung der Anästhesie wurden die Patienten entsprechend dem klinischen Standard der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin mittels EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung (NIBP) und Pulsoxymetrie überwacht. Im Anschluss erfolgte die standardisierte Narkoseeinleitung mit Sufentanil (0,2-0,3 µg/kg KG), Propofol (2-3 mg/kg KG) und Atracurium (0,5 mg/kg KG). Nach Sicherung der Atemwege mittels endotrachealer Intubation wurde eine Inhalationsanästhesie, i.d.R. unter Verwendung von Sevofluran, durchgeführt. Nach Anästhesieeinleitung wurde nach erfolgtem Allen-Test die Arteria radialis der nicht dominanten Hand zum Zwecke der kontinuierlichen arteriellen Druckmessung kanüliert.

Ein 6-Pol-EKG des Studiengerätes wurde neben dem Standard-EKG am Patienten angebracht. Ferner wurde jeweils ein Pulsoxymeter am Finger und ein Pulsoxymeter am Ohrläppchen des Patienten angebracht, wobei die Seitenlokalisation verzeichnet wurde. Ein zusätzliches, mit dem Studiengerät verbundenes Kapnometer wurde hinter dem HME-Filter im Schlauchsystem der Beatmung implementiert. Die arterielle Druckmessung wurde durch einen zweiten Druckdom in Echtzeit auf das Studiengerät übertragen. Bei intraoperativen Lageänderungen wurde die Position des Druckdomes in Relation zur Herzhöhe neu überprüft.

Eine Ösophagus-Doppler Sonde (Deltex Medical Oesophageal Doppler Probe I2P 9090-7013) wurde platziert, um den Verlauf von Herzzeitvolumen, Herzindex, korrigierter Flusszeit (fTc) und Schlagvolumen zur Beurteilung der Volumenreagibilität in Abhängigkeit von der Flüssigkeitszufuhr erfassen zu können.

Die Durchführung der Anästhesie erfolgte entsprechend den Standards der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und den Standard Operating Procedures (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Durchführung der Anästhesie war studienunabhängig.

3.2.3 Anästhesiologischer Verlauf und Flüssigkeitsmanagement

Alle Patienten wurden mit einem Tidalvolumen von ≥ 8 ml/kg Standard-Körpergewicht kontrolliert beatmet. Zur Aufrechterhaltung der Normovolämie erhielten die Patienten als Basisinfusion isotonische Vollelektrolytlösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Im Falle eines anhand der klinisch erfassten Messparameter diagnostizierten Flüssigkeitsdefizites ($\Delta PP \geq 9$ % entsprechend dem Beginn der Grey-Zone (85) s. a. 2.2.3.1.2 und $fTc \leq 350$ ms (13, 112)) erhielt der Patient einen einmaligen Flüssigkeitsbolus nach Ermessen des verantwortlichen Anästhesisten.

Neben einem Überschreiten des Grenzwertes zur Schwankung des Pulsdruckes oder einem Unterschreiten der korrigierten Flusszeit, galt auch die klinische Einschätzung des Anästhesisten als mögliche Indikation für einen Volumenbolus (bspw. bei steigendem Katecholaminbedarf, hohem Blutverlust, steigender Herzfrequenz bei ausreichender Analgesierung etc.).

Der Volumenbolus erfolgte standardisiert mit 7ml /kg Idealgewicht unter Verwendung von kolloidaler (HES 6% 130/0,4: Volulyte®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland; oder Gelafundin® 4% Ecoflac plus, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) oder krystalloider Infusionslösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). In zwei Fällen wurden Erythrozytenkonzentrate verabreicht.

3.2.4 Datenerhebung

Die studienbedingte Datenerhebung erfolgte zu fünf verschiedenen Zeitpunkten:

1. Vor Operationsbeginn
2. 1 Minute nach Schnitt
3. Bei Operationsende
4. Unmittelbar vor jedem Volumenbolus
5. 1 Minute nach abgeschlossener Gabe des Volumenbolus

Zur Auswertung wurden folgende Parameter erhoben:

Herzfrequenz (HF)

Mittlerer Arterieller Druck (MAP)

Korrigierte Flusszeit (fTc)

Schlagvolumen (SV)

Herzzeitvolumen (HZV)

Schwankung des Pulsdruckes (ΔPP)

Pulswellentransitzeit (PWTT)

Die Parameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck wurden durch das Überwachungsgerät am Narkosearbeitsplatz gemessen, die Schwankung des Pulsdruckes ΔPP aus der gemessenen Druckkurve in Echtzeit errechnet (Philips IntelliVue MX700, Philips Medizin Systeme GmbH, Boeblingen, Germany). Die korrigierte Flusszeit, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen wurden anhand der mittels Ösophagus-Doppler-Sonographie bestimmten Flussgeschwindigkeit errechnet (CardioQ-ODM®, Deltex Medical Ltd, Chichester, UK). Die Pulswellentransitzeit wurde durch das Studiengerät aufgezeichnet.

Zusätzlich wurden die Anästhesie-Zeiten verzeichnet und eine kumulative Flüssigkeitsbilanz zum Ende der Operation erstellt.

3.2.5 Statistik

In dieser Studie wurden während der Messung an 38 Probanden insgesamt 85 Flüssigkeitsboli verabreicht. Ein Patient erhielt keinen Flüssigkeitsbolus. Die Daten eines Patienten wurden aufgrund einer Unklarheit in der Einwilligungserklärung nach der Rekrutierung nicht untersucht.

Bei der Analyse der Datensätze wurde ein Eliminierungsverfahren (engl. complete-case analysis) durchgeführt. Hierbei werden nur solche Datensätze zur Auswertung berücksichtigt, bei denen alle für die untersuchte Fragestellung relevanten Parameter vollständig sind. Insgesamt wurden so 74 Flüssigkeitsboli bei 38 Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen.

Um eine Verzerrung der Ergebnisse bei der Analyse der vollständigen Datensätze (74 ausgewertete Datensätze bei 85 erfassten Datensätzen) zu vermeiden, muss ausgeschlossen werden, dass die Datenausfälle auf die Ausprägung der fehlenden Daten zurückzuführen sind, es sich also um einen *systematischen* Datenausfall handelt: Nach Rubin können die Ursachen, die zu fehlenden Daten während der Datenerhebung führen, in drei Mechanismen eingeteilt werden (128) =

1. Missing completely at random (MCAR) bedeutet, dass die Tatsache, dass bestimmte Daten fehlen, unabhängig von den Werten oder Variablen ist, gleich ob beobachtet oder fehlend.
2. Missing at random (MAR) beschreibt, dass das Fehlen von Daten nur auf den beobachteten Daten beruht, nicht aber auf den fehlenden Daten.
3. Im Fall von missing not at random (MNAR) ist das Fehlen der Daten abhängig von der Art der fehlenden Daten selbst (129).

Um einen Datenausfall im Sinne des zweiten Mechanismus (MAR) berücksichtigen zu können, wurden als zusätzliches Missing-Data-Verfahren multiple Imputationen durchgeführt. Im Verfahren der multiplen Imputationen werden verschiedene Versionen des Datensatzes erzeugt, von denen jede Schätzungen der fehlenden Werte enthält. Mittels iterativer Regressionsmodelle, die die vollständigen Variablen als Prädiktor der unvollständigen Variablen nutzen, werden die verschiedenen Imputationen mit neuen Schätzwerten gefüllt. Die Analysen werden für jede so erzeugte Version des Datensatzes durchgeführt. Schlussendlich werden die

Schätzwerte und Standardfehler der verschiedenen Datensätze zu einem Schätzwert mit entsprechendem Standardfehler kombiniert (129).

Die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der PWTT wurden mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven in Bezug auf Ihre Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität verglichen. Mit ROC Kurven kann das Verhalten eines Diagnoseverfahrens dargestellt werden: Dabei wird die Sensitivität des Verfahrens (y-Achse) gegen 1-Spezifität (x-Achse) aufgetragen und ist in Abhängigkeit des jeweiligen Schnittpunktes ersichtlich.

Da die ROC-Kurven der verschiedenen Methoden zur Erfassung von PWTT für die Vorhersage von Volumenreagibilität sich teilweise überschneiden, erscheint die geeignetste Weise zum Vergleich der Methoden die Area under the Curve (AUC). Die AUC bezeichnet das Integral über die gesamte ROC-Kurve.

Die AUC entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass von einem zufällig gewählten Paar aus der Gesamtheit (Patienten mit und Patienten ohne Volumenreagibilität) der volumenreagible Patient den je nach Parameter höheren (bspw. ΔPP) respektive niedrigeren (bspw. fTc) Wert hat (130).

Die Unterschiede zwischen den AUCs der verschiedenen ROC-Kurven wurden mittels der Methoden nach DeLong, DeLong und Clarke-Pearson getestet (131). Hierbei wird eine nicht-parametrische Analyse miteinander korrelierender ROC-Kurven vorgenommen.

Unterschiede zwischen den PWTT-Bestimmungen mit Volumenreagibilität und den PWTT-Bestimmungen ohne Volumenreagibilität wurden mittels eines zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests erfasst. Der Wilcoxon-Test eignet sich für Variablen, bei denen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Es wird unterschieden ob, nicht aber um wie viel eine Beobachtung größer als eine andere ist (132).

Die gewonnenen PWTT-Messungen wurden entweder nach der Bazett-Formel (133) korrigiert, oder unkorrigiert ausgewertet. Die 1920 von dem gleichnamigen Physiologen aufgestellte Bazett-Formel beschreibt die Anpassung der Dauer der ventrikulären Systole an verschiedene Herzfrequenzen. Sie ist also eine Funktion der Pulsrate und lautet:

$$\text{Systole} = QT = K \times \sqrt{RR} \quad [\text{ms}]$$

Wobei K ein empirisch ermittelter Normwert von 0.37 für Männer und 0.40 für Frauen ist und RR für das R-R-Zeitintervall steht, das mit steigender Herzfrequenz sinkt. Die QT-Zeit repräsentiert die Dauer der elektrischen Systole (133). Aus dieser Formel lässt sich die korrigierte QT Zeit (QTc) berechnen. Sie beschreibt die gemessene frequenzabhängige QT-Zeit normiert auf eine Herzfrequenz von 60:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad [\text{ms}] \quad \text{oder} \quad QTc = \frac{QT}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz (1/min)}}}}$$

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS 9.4. (SAS Institute Corp., USA) durchgeführt.

Bei den erhobenen Daten muss wie bei den meisten Hämodynamik-Studien beachtet werden, dass es sich nicht um wiederholte Messungen im Sinne von einer Wiederholung des Messvorgangs unter gleichen Bedingungen, sondern um eine Serie von Messungen handelt. Da Ausgangswerte des Patienten wie das HZV von Messung zu Messung variieren, kann es keine echte Messwiederholung geben. Jede Messung wird also als Einzelmessung betrachtet. Daher können statistische Methoden für unabhängige Beobachtungen angewandt werden. Eine Bestimmung der Genauigkeit einer Messmethode (precision of method, POM) ist bei dieser Art von Messreihen nicht möglich, denn die Genauigkeit einer Messmethode beschreibt die Übereinstimmung der Messergebnisse bei wiederholten Messungen für den selben Ausgangswert (134).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurde die Eignung von 80 Patienten zur möglichen Teilnahme an dieser Studie überprüft. Übereinstimmend mit den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 3.1.1.1, 3.1.1.2) wurden 40 dieser Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. 23 Patienten erfüllten die notwendigen Kriterien nicht: 9 dieser Patienten wiesen eine bestehende Arrhythmie auf, 5 Patienten sollten eine laparoskopische Operation erhalten, 3 Patienten wiesen unzureichende Sprachkenntnisse zum Verständnis des Studienvorhabens auf, zwei Patienten waren über dem maximalen Alter zur Teilnahme, zwei Patienten waren bereits in eine andere Studie eingeschlossen und je ein Patient hatte eine Ösophagus-Erkrankung sowie eine gesetzliche Betreuung. Die restlichen 17 Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Von den 40 Patienten, die für die Durchführung der Studie rekrutiert wurden, wurden die Daten eines Patienten aufgrund einer Unklarheit in der Einwilligungserklärung nach Rekrutierung nicht untersucht. Ein weiterer Patient erhielt während der Messung keinen Volumenbolus und wurde daher nachträglich von der Analyse ausgeschlossen.

Der Ablauf der Rekrutierung der Stichprobe ist im CONSORT-Flussdiagramm (Abb. 8, s.u.) dargestellt.

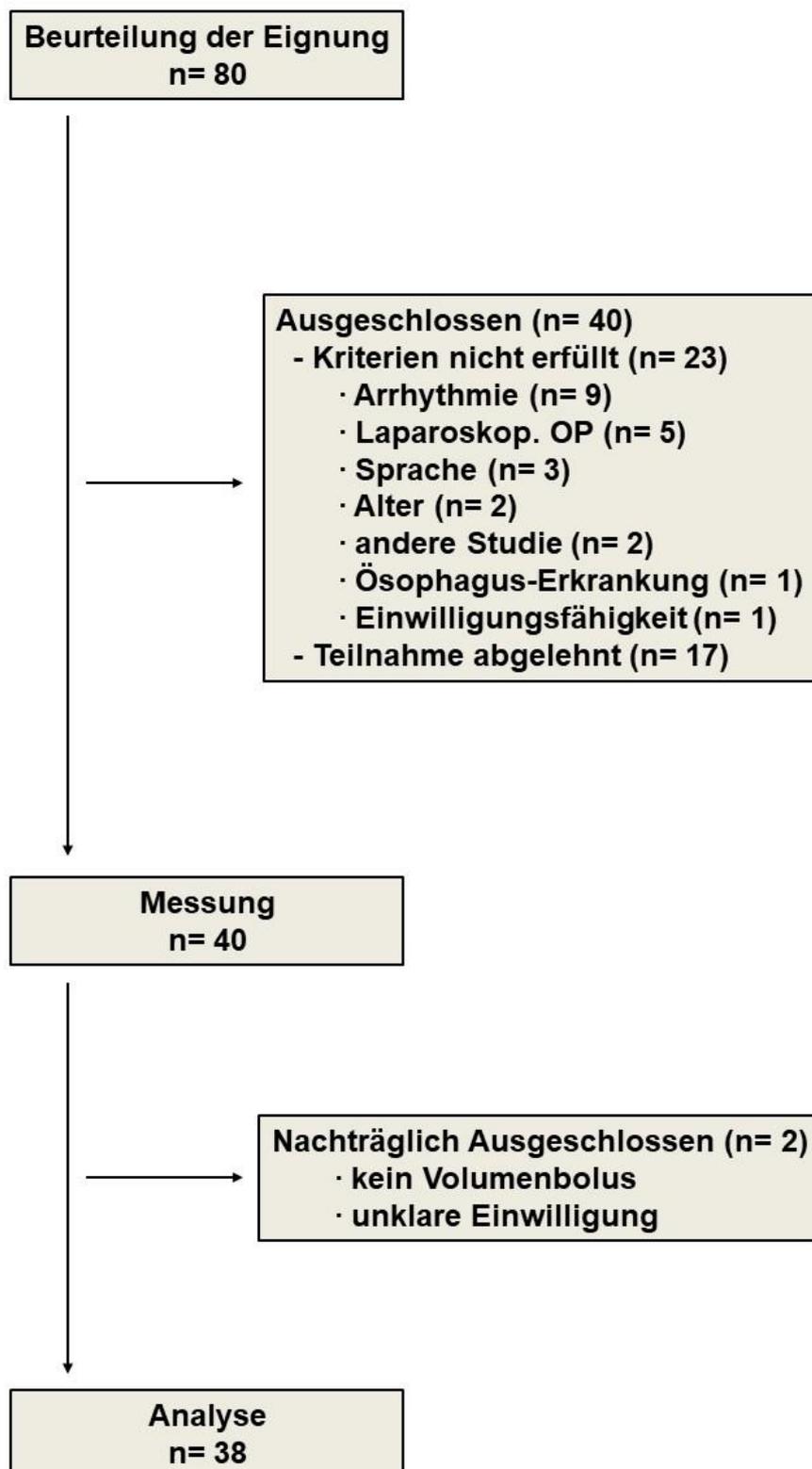


Abbildung 8: CONSORT-Flussdiagramm der Studie

Von den 38 Patienten, deren Daten in die Auswertung einbezogen wurden, waren 29 männlich und 9 weiblich. Das mittlere Alter lag bei 60.2 ± 8.95 Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 175.71 ± 11.25 cm bei einem Körpergewicht von 82.26 ± 16.86 kg, resultierend in einem mittleren BMI von 26.57 ± 4.81 kg/m². (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

23 Patienten wurden als ASA-PS II (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification), 15 Patienten als ASA-PS III klassifiziert. 9 Patienten hatten eine vordiagnostizierte arterielle Hypertonie. Das demographische Profil der Patienten ist in Tabelle 1 dargestellt.

| | Alter [Jahre] | M:W [n] | Größe [cm] | Gewicht [kg] | BMI [kg/m ²] | ASA (I:II:III:IV) | Hypertonus [n] |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| Mittelwert | 60.2 | 29:9 | 175.71 | 82.26 | 26.57 | 0: 23 : 15 : 0 | 9/38 (23.7 %) |
| Standardabweichung | 8.95 | | 11.25 | 16.86 | 4.81 | | |

Tabelle 1: Demographisches Profil des Patientenkollektivs

(Alter, Geschlecht [M:W], Größe, Gewicht, BMI, sowie ASA-PS Klassifikation der Patienten und vordiagnostizierte arterielle Hypertonie)

28 der 38 untersuchten Patienten zeigten bei mindestens einem der verabreichten Flüssigkeitsboli einen Schlagvolumenanstieg von $\geq 10\%$ und wurden dementsprechend als volumenreagibel eingestuft.

Fünfzehn Patienten erhielten eine Zystektomie, zehn Patienten eine Nephrektomie, sechs Patienten eine Prostatektomie, drei Patienten eine Kolonsegmentresektion, zwei Patienten eine Operation nach Whipple und je ein Patient erhielt eine Nierenbeckenplastik sowie eine Harnleiterneuimplantation bei bestehender Neoblase.

4.2 Vergleich verschiedener Messmethoden zur Bestimmung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität (best-PWTT)

Insgesamt wurden 16 verschiedene Methoden zur Erfassung der PWTT gemessen und berechnet. Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen PWTT-Parameter aller ausgewerteten Datensätze sind in Tabelle 2 für die Messzeitpunkte vor und 1 Minute nach Gabe des Volumenbolus aufgelistet.

| Parameter | Vor Volumenbolusgabe | | Nach Volumenbolusgabe | |
|---------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| PWTT raw c Finger Q | 285,43 | 41,88 | 272,21 | 35,52 |
| PWTT raw c Finger R | 250,34 | 33,30 | 237,58 | 28,89 |
| PWTT raw c Ohr Q | 193,04 | 31,08 | 180,56 | 45,96 |
| PWTT raw c Ohr R | 157,60 | 29,06 | 146,15 | 42,95 |
| PWTT raw non-c Finger Q | 267,07 | 34,51 | 254,33 | 28,63 |
| PWTT raw non-c Finger R | 234,30 | 26,78 | 221,96 | 22,79 |
| PWTT raw non-c Ohr Q | 180,53 | 25,11 | 171,04 | 39,97 |
| PWTT raw non-c Ohr R | 147,40 | 24,53 | 138,52 | 38,76 |
| PWTT Delta c Finger Q | 0,1159 | 0,1096 | 0,0994 | 0,0780 |
| PWTT Delta c Finger R | 0,0786 | 0,0801 | 0,0683 | 0,0709 |
| PWTT Delta c Ohr Q | 0,1128 | 0,0923 | 0,0983 | 0,1074 |
| PWTT Delta c Ohr R | 0,0753 | 0,0744 | 0,0636 | 0,1009 |
| PWTT Delta non-c Finger Q | 0,0710 | 0,0635 | 0,0643 | 0,0368 |
| PWTT Delta non-c Finger R | 0,0541 | 0,0645 | 0,0477 | 0,0324 |
| PWTT Delta non-c Ohr Q | 0,1167 | 0,1306 | 0,0976 | 0,0966 |
| PWTT Delta non-c Ohr R | 0,1003 | 0,1506 | 0,0754 | 0,1030 |

*Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aller 16 PWTT-Parameter
raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q- oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde*

Insbesondere für die Parameter, bei denen die beatmungsbedingte Schwankung der Messwerte berechnet wurde („Delta“), fällt eine deutliche Schwankungsbreite auf.

Mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test wurde überprüft, bei welchem der 16 PWTT-Parameter vor Bolusgabe signifikante Unterschiede zwischen den Datensätzen mit diagnostizierter Volumenreagibilität und denen ohne Volumenreagibilität auftraten. Die Diagnose Volumenreagibilität wurde definiert durch einen Anstieg des Schlagvolumens von $\geq 10\%$ als Folge eines Volumenbolus. Insgesamt wurde bei 50 der 74 ausgewerteten Datensätze (67.57 %) eine Volumenreagibilität festgestellt.

Nur einer der 16 gemessenen Parameter zeigte nach dem Wilcoxon-Test zum 5%-Niveau signifikante Unterschiede bei Volumenreagibilität. Die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind in Tabelle 3 dargestellt.

| Variable | p-Wert Wilcoxon-Test |
|---------------------------|-------------------------|
| PWTT raw c Finger Q | 0.1305 |
| PWTT raw c Finger R | 0.0950 |
| PWTT raw c Ohr Q | 0.4393 |
| PWTT raw c Ohr R | 0.5982 |
| PWTT raw non-c Finger Q | 0.7902 |
| PWTT raw non-c Finger R | 0.9254 |
| PWTT raw non-c Ohr Q | 0.7265 |
| PWTT raw non-c Ohr R | 0.4904 |
| PWTT Delta c Finger Q | 0.0910 |
| PWTT Delta c Finger R | 0.1741 |
| PWTT Delta c Ohr Q | 0.0909 |
| PWTT Delta c Ohr R | 0.0286 |
| PWTT Delta non-c Finger Q | 0.2366 |
| PWTT Delta non-c Finger R | 0.3938 |
| PWTT Delta non-c Ohr Q | 0.6234 |
| PWTT Delta non-c Ohr R | 0.2801 |

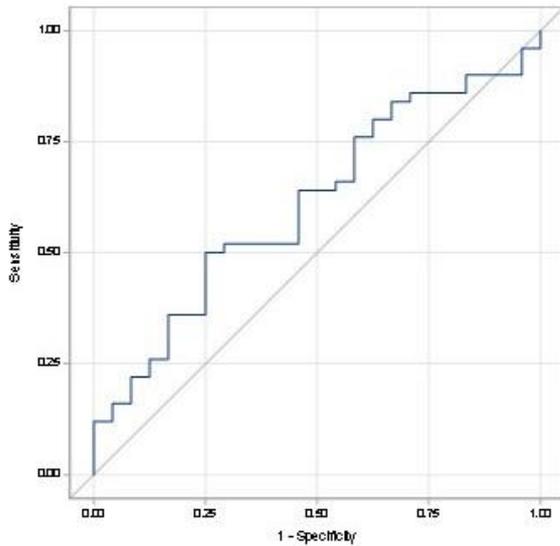
Tabelle 3: p-Werte im Wilcoxon-Test für alle 16 PWTT-Parameter

Variable mit signifikanten Unterschieden bei Volumenreagibilität in grün.

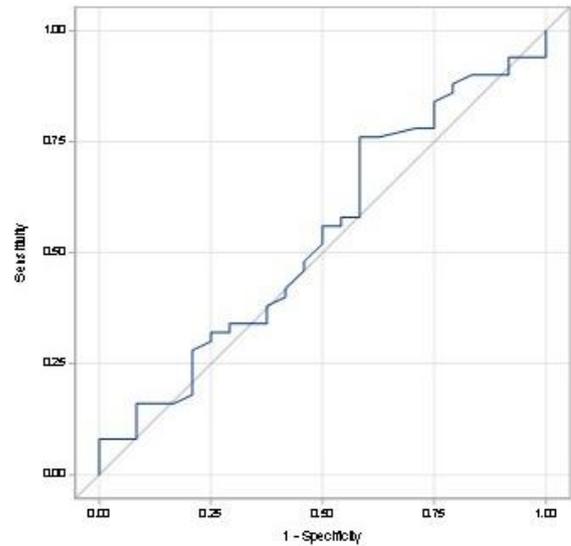
Die Eignung der verschiedenen PWTT-Parameter, Volumenreagibilität vorherzusagen, wurde mit Hilfe der Area under the curve (AUC) der zugehörigen ROC-Kurven vergleichend untersucht (s. a. Statistik 3.2.5). In der Analyse der vollständigen Datensätze (complete case Analyse) wurden hierzu 74 Flüssigkeitsboli bei 38 Patienten ausgewertet. Als vollständig wurden Datensätze definiert, bei denen alle zur Berechnung der ROC-Kurve notwendigen Parameter ohne Datenausfall waren: Hierzu zählten alle 16 PWTT-Parameter, sowie die Parameter ΔPP und fTc vor Gabe des Volumenbolus, um deren Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität (entsprechend einem Schlagvolumenanstieg $\geq 10\%$ nach Bolusgabe) untersuchen zu können. Weiter galt die Vollständigkeit der Schlagvolumenmesswerte vor und nach Gabe des Volumenbolus als Voraussetzung für die Aufnahme in den entsprechenden Datensatz, um eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und Patienten ohne Volumenreagibilität zu ermöglichen.

Die ROC-Kurven der 16 verschiedenen PWTT-Parameter sind auf den nächsten Seiten in den Abbildungen 9-12 dargestellt. Auf einer Seite finden sich jeweils vergleichend die ROC-Kurven für einen Parameter mit und ohne Korrektur nach Bazett-Formel, sowie die Rohmessung respektive die beatmungsbedingte Schwankung des gemessenen Parameters.

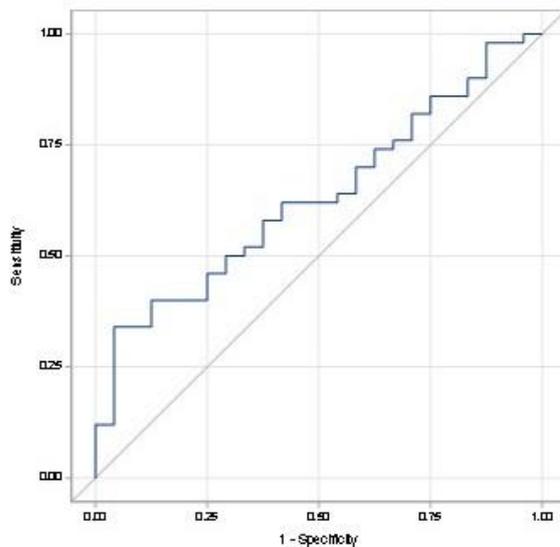
Eine Übersicht der zugehörigen Area under the curve (AUC) für die einzelnen PWTT-Parameter zusammen mit dem Standardfehler und Konfidenzintervall findet sich im Anschluss in Tabelle 4.



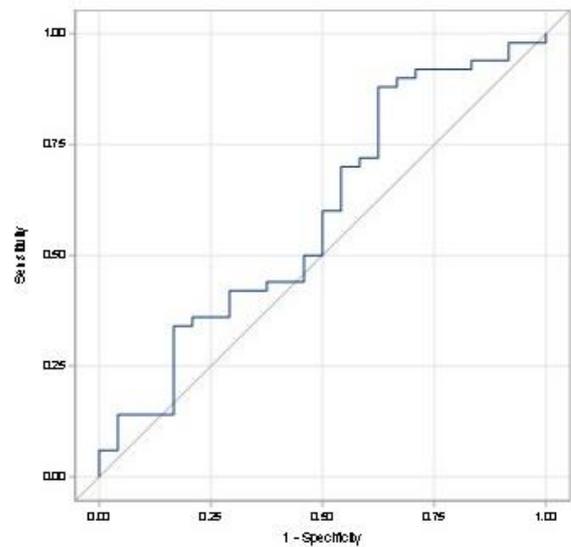
1



2



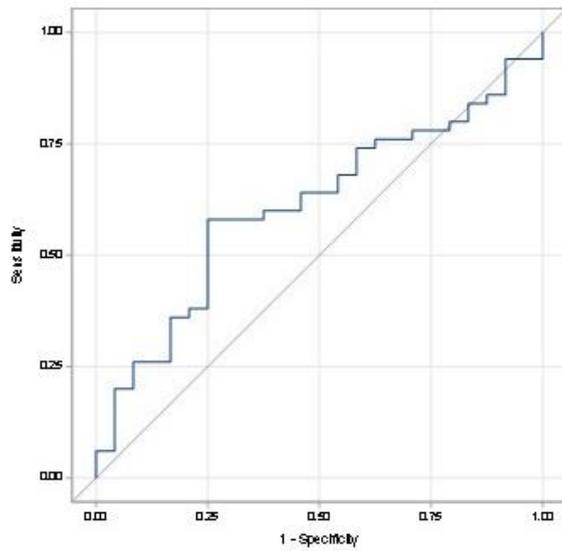
3



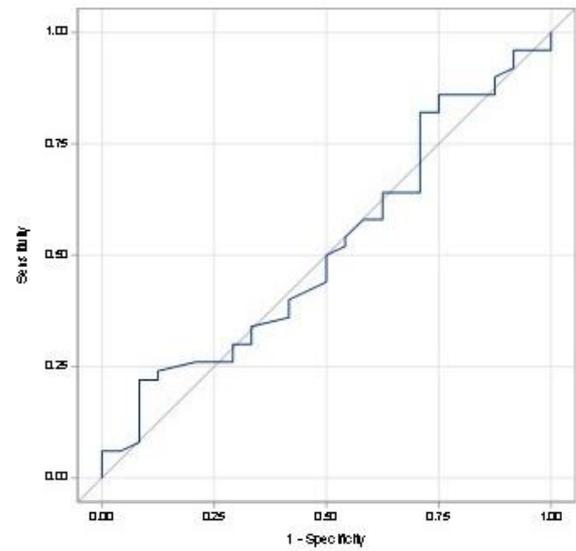
4

Abbildung 9: ROC-Kurven für PWTT raw c Finger Q [1], raw non-c Finger Q [2], Delta c Finger Q [3], Delta non-c Finger Q [4]

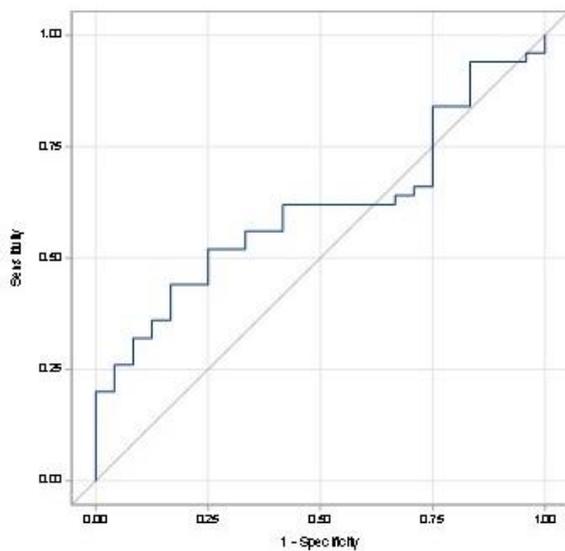
raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q- oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde



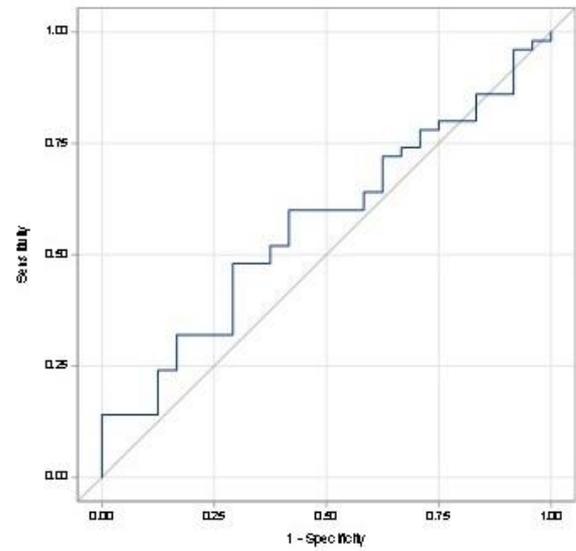
1



2



3



4

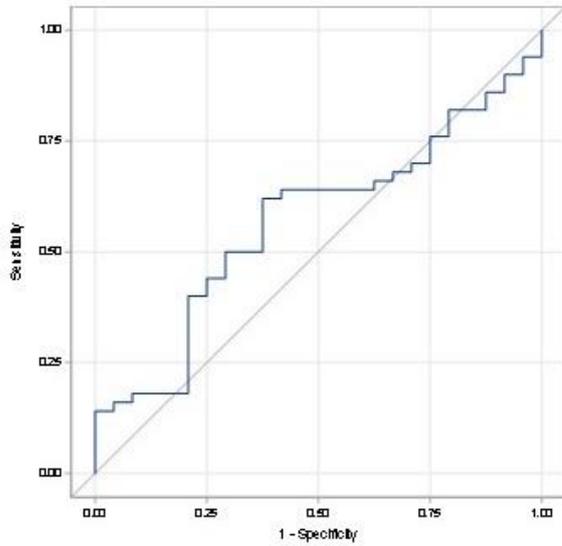
Abbildung 10: ROC-Kurven für PWTT raw c Finger R [1], raw non-c Finger R [2], Delta c Finger R [3], Delta non-c Finger R [4]

raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte

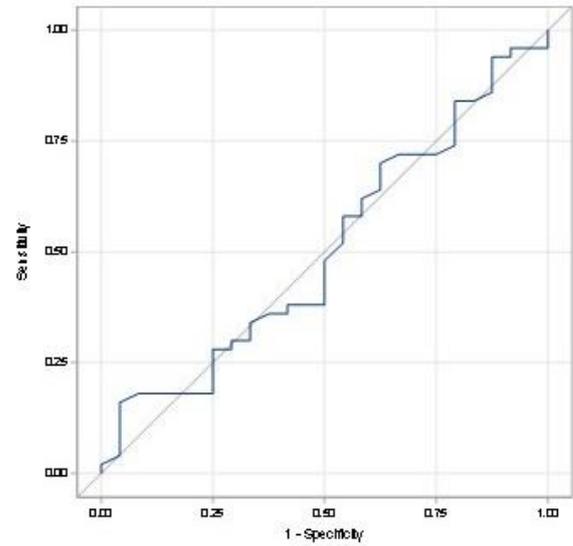
Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung

vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q-

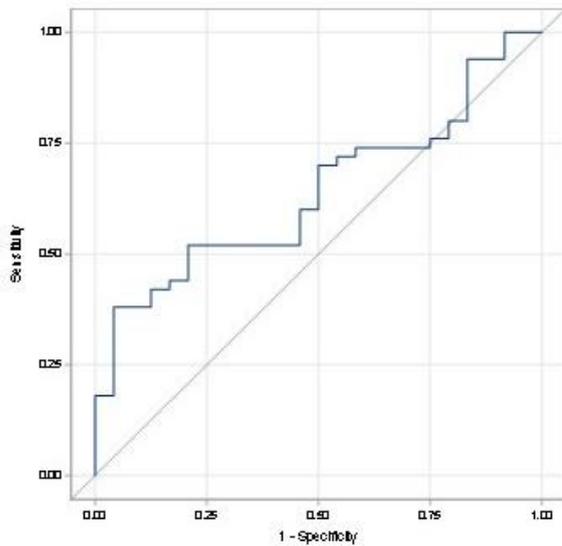
oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde



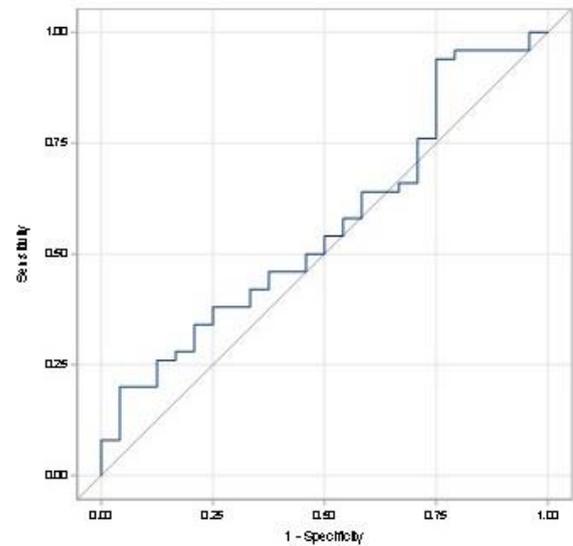
1



2



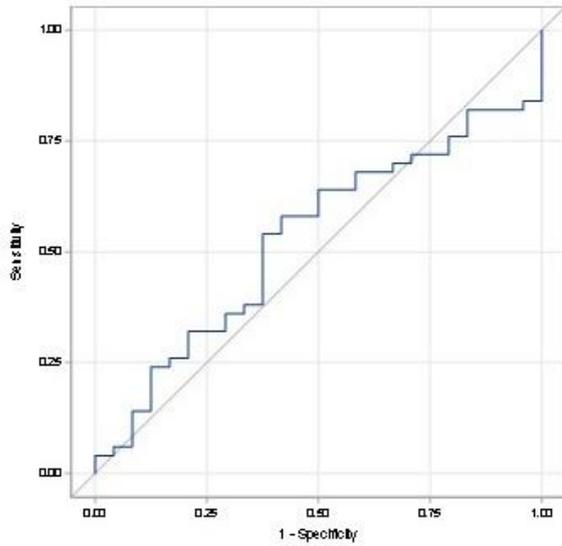
3



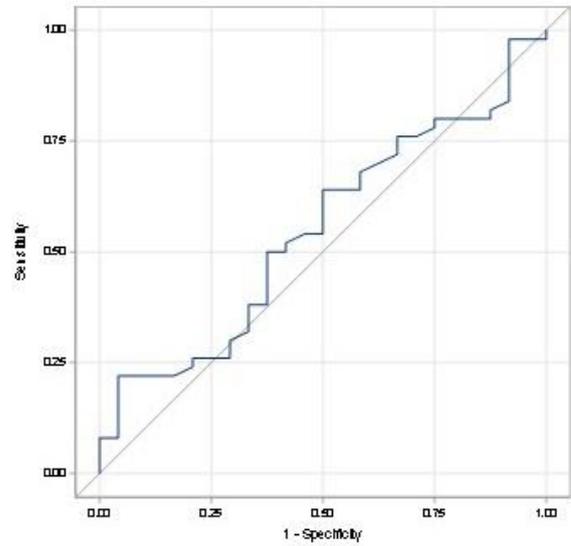
4

Abbildung 11: ROC-Kurven für PWTT raw c Ohr Q [1], raw non-c Ohr Q [2], Delta c Ohr Q [3], Delta non-c Ohr Q [4]

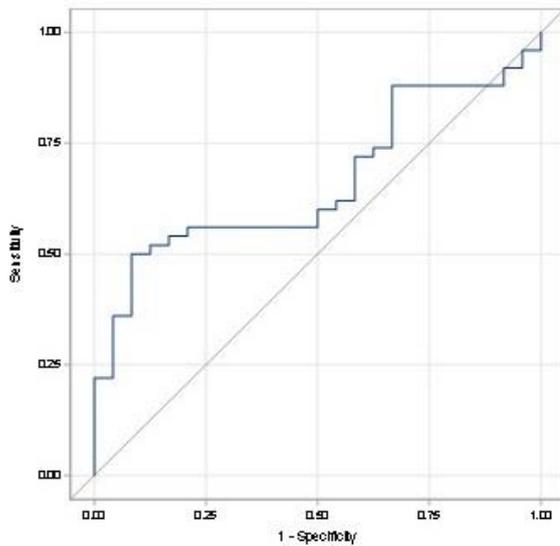
raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q- oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde



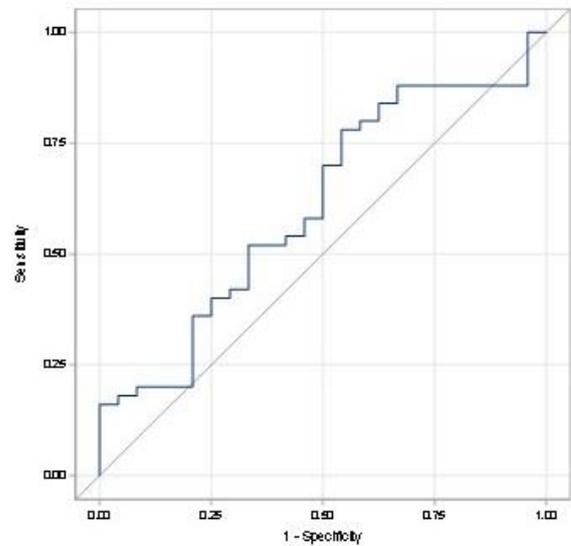
1



2



3



4

Abbildung 12: ROC-Kurven für PWTT raw c Ohr R [1], raw non-c Ohr R [2], Delta c Ohr R [3], Delta non-c Ohr R [4]

raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q- oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde

| ROC Model | AUC | Standard-Fehler | 95% | | ROC-Kurve Abb. |
|---------------------------|--------|-----------------|--------------------|--------|-------------------|
| | | | Konfidenzintervall | | |
| PWTT raw c Finger Q | 0.6100 | 0.0689 | 0.4750 | 0.7450 | Abb. 9 |
| PWTT raw c Finger R | 0.6092 | 0.0679 | 0.4760 | 0.7423 | Abb. 10 |
| PWTT raw c Ohr Q | 0.5683 | 0.0695 | 0.4322 | 0.7045 | Abb. 11 |
| PWTT raw c Ohr R | 0.5275 | 0.0702 | 0.3898 | 0.6652 | Abb. 12 |
| PWTT raw non-c Finger Q | 0.5379 | 0.0736 | 0.3937 | 0.6822 | Abb. 9 |
| PWTT raw non-c Finger R | 0.5154 | 0.0727 | 0.3729 | 0.6580 | Abb. 10 |
| PWTT raw non-c Ohr Q | 0.5046 | 0.0730 | 0.3614 | 0.6478 | Abb. 11 |
| PWTT raw non-c Ohr R | 0.5479 | 0.0710 | 0.4087 | 0.6871 | Abb. 12 |
| PWTT Delta c Finger Q | 0.6317 | 0.0662 | 0.5019 | 0.7614 | Abb. 9 |
| PWTT Delta c Finger R | 0.6108 | 0.0663 | 0.4809 | 0.7407 | Abb. 10 |
| PWTT Delta c Ohr Q | 0.6392 | 0.0649 | 0.5119 | 0.7665 | Abb. 11 |
| PWTT Delta c Ohr R | 0.6625 | 0.0634 | 0.5382 | 0.7868 | Abb. 12 |
| PWTT Delta non-c Finger Q | 0.5900 | 0.0741 | 0.4448 | 0.7352 | Abb. 9 |
| PWTT Delta non-c Finger R | 0.5683 | 0.0698 | 0.4315 | 0.7052 | Abb. 10 |
| PWTT Delta non-c Ohr Q | 0.5650 | 0.0718 | 0.4243 | 0.7057 | Abb. 11 |
| PWTT Delta non-c Ohr R | 0.6067 | 0.0710 | 0.4675 | 0.7459 | Abb. 12 |

Tabelle 4: ROC-Modelle und zugehörige AUCs

raw = unveränderte Rohmessung in ms vs. Delta = beatmungsbedingte

Schwankung; c = nach Bazett-Formel korrigierte (engl. corrected) Messung

vs. non-c = unkorrigierte Messung; Q vs. R = Beginn der PWTT-Messung nach Q-

oder R-Zacke im EKG; Finger vs. Ohr = Platzierung der Pulsoxymetrie-Sonde

Unter den untersuchten Messmethoden zeigte die die beatmungsbedingte Schwankung der nach Bazett-Formel korrigierten PWTT-Messung, deren Beginn mittels R-Zacke definiert wurde und deren Ende durch die Plethysmographiekurve eines Pulsoxymeters am Ohrläppchen erfasst wurde (Delta c Ohr R) mit einer AUC von 0.6625 die beste Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität und wurde als „best-PWTT“ definiert.

Die ROC-Kurve von best-PWTT ist in Abbildung 13 im Vergleich zu den ROC-Kurven der 15 anderen PWTT-Parameter dargestellt.

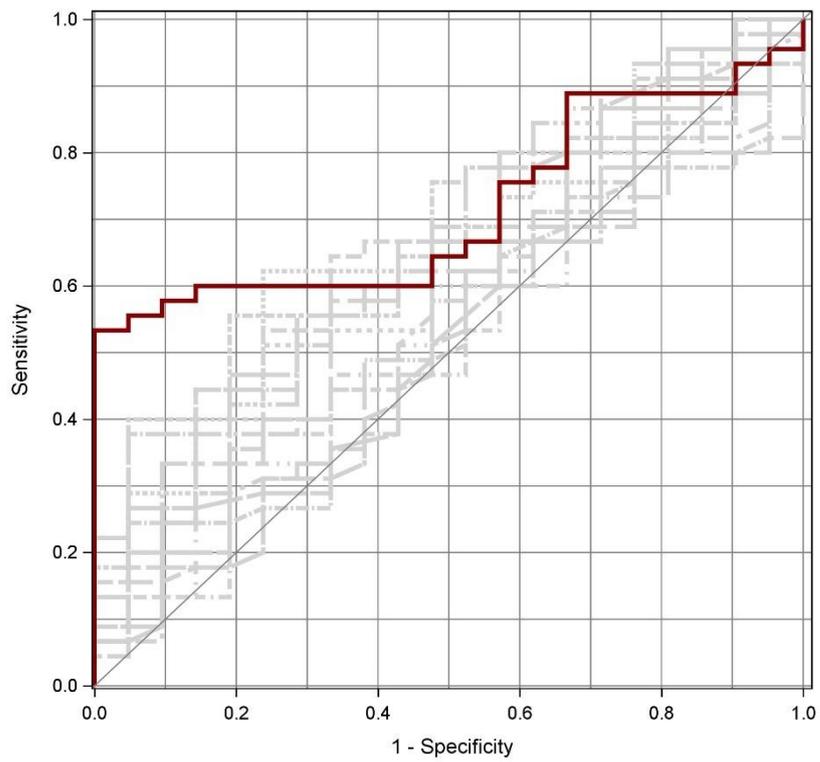


Abbildung 13: ROC-Kurve der best-PWTT

(PWTT Delta c Ohr R; AUC 0.6625) in rot, im Hintergrund die ROC-Kurven der 15 weiteren Messmethoden zur Erfassung der PWTT in grau

4.3 Vergleich von best-PWTT und Δ PP als Prädiktoren von Volumenreagibilität

Nach Ermittlung der besten Messmethode zur Bestimmung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität (best-PWTT) (s. a. Kapitel 4.2), wurde ein Vergleich von best-PWTT mit der gleichzeitig erfassten etablierten Referenzmethode zur Vorhersage der Volumenreagibilität, der beatmungsbedingten Schwankung des Pulsdruckes (Δ PP), durchgeführt.

Der Wilcoxon-Test zeigte einen p-Wert von 0.029 für best-PWTT (Tabelle 3) und einen p-Wert von 0.015 für Δ PP. Beide Parameter zeigten somit zum 5%-Niveau signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Diagnose einer Volumenreagibilität. Im Vergleich der Trennschärfe von volumenreagiblen Patienten wies in dieser Studienpopulation die ROC-Kurve von best-PWTT mit 0.6625 eine minimal höhere AUC auf als der Vergleichsparameter Δ PP (0.6471). Die Area under the curve der ROC-Kurven der beiden verglichenen Parameter ist zusammen mit dem Standard-Fehler und Konfidenzintervall in Tabelle 5 aufgeführt.

| Parameter | AUC | Standard-Fehler | 95% Konfidenzintervall | |
|-------------|--------|-----------------|------------------------|--------|
| | | | | |
| best-PWTT | 0.6625 | 0.0634 | 0.5382 | 0.7868 |
| Δ PP | 0.6471 | 0.0717 | 0.5066 | 0.7875 |

Tabelle 5: ROC-Modelle und zugehörige AUCs von best-PWTT und der Referenzmethode Δ PP im Vergleich

Die ROC-Kurve von best-PWTT ist in Abbildung 14 im Vergleich zu der ROC-Kurve der Referenzmethode Δ PP dargestellt.

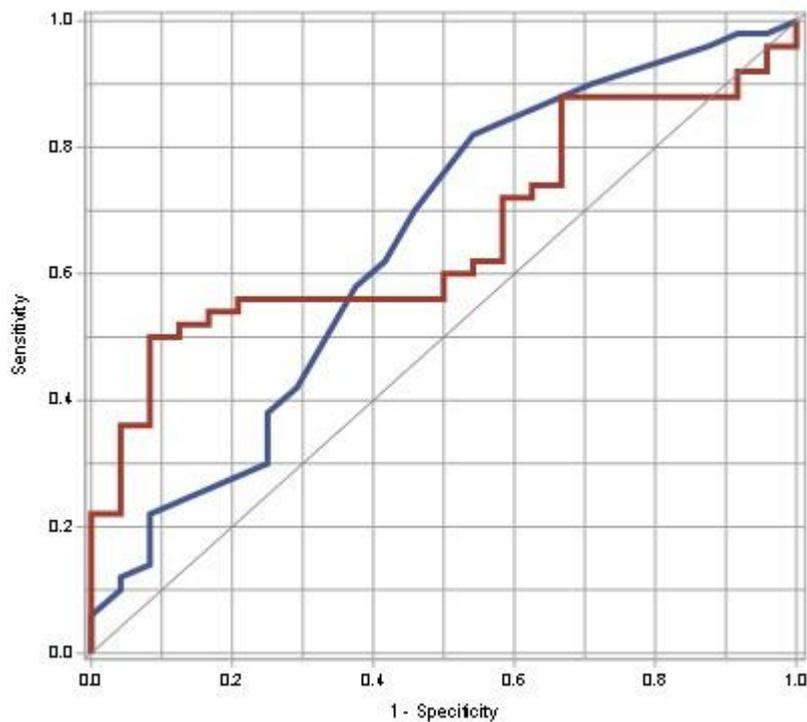


Abbildung 14: ROC-Kurven best-PWTT vs. ΔPP

ROC-Kurven von best-PWTT (AUC 0.6625; rot) und ΔPP (AUC 0.6471; blau) im Vergleich

Die Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson zeigte, dass der beschriebene Unterschied in der Trennschärfe der beiden Methoden nicht signifikant ist ($p > 0.05$). Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 6 aufgeführt.

| Parameter | Unterschied AUC | Standard-Fehler | 95% Konfidenzintervall | | p-Wert |
|---|-----------------|-----------------|------------------------|--------|--------|
| | | | -0.1859 | 0.2167 | |
| best-PWTT vs. ΔPP | 0.0154 | 0.1027 | -0.1859 | 0.2167 | 0.8807 |

Tabelle 6: Unterschiede best-PWTT vs. ΔPP

Unterschiede der ROC-Kurven von best-PWTT und ΔPP ; nach Testung mit der Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson nicht signifikant.

4.4 Vergleich von best-PWTT und fTc als Prädiktoren von Volumenreagibilität

Nach Ermittlung der besten Messmethode zur Bestimmung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität (best-PWTT) (s. a. Kapitel 4.2), wurde ein Vergleich von best-PWTT mit der gleichzeitig mittels Ösophagusdoppler-Sonographie gemessenen korrigierten Flusszeit (fTc) durchgeführt.

Im Vergleich der Trennschärfe von volumenreagiblen Patienten wies in dieser Studienpopulation die ROC-Kurve von best-PWTT mit 0.6625 eine minimal höhere AUC auf als der Vergleichsparameter fTc (0.6217). Die Area under the curve der ROC-Kurven der beiden verglichenen Parameter ist zusammen mit dem Standard-Fehler und Konfidenzintervall in Tabelle 7 aufgeführt.

| Parameter | AUC | Standard-Fehler | 95% Konfidenzintervall | |
|-----------|--------|-----------------|------------------------|--------|
| | | | | |
| best-PWTT | 0.6625 | 0.0634 | 0.5382 | 0.7868 |
| fTc | 0.6217 | 0.0662 | 0.4920 | 0.7513 |

Tabelle 7: ROC-Modelle und zugehörige AUCs von best-PWTT und fTc im Vergleich

Die ROC-Kurve von best-PWTT ist in Abbildung 15 im Vergleich zu der ROC-Kurve des Parameters fTc dargestellt.

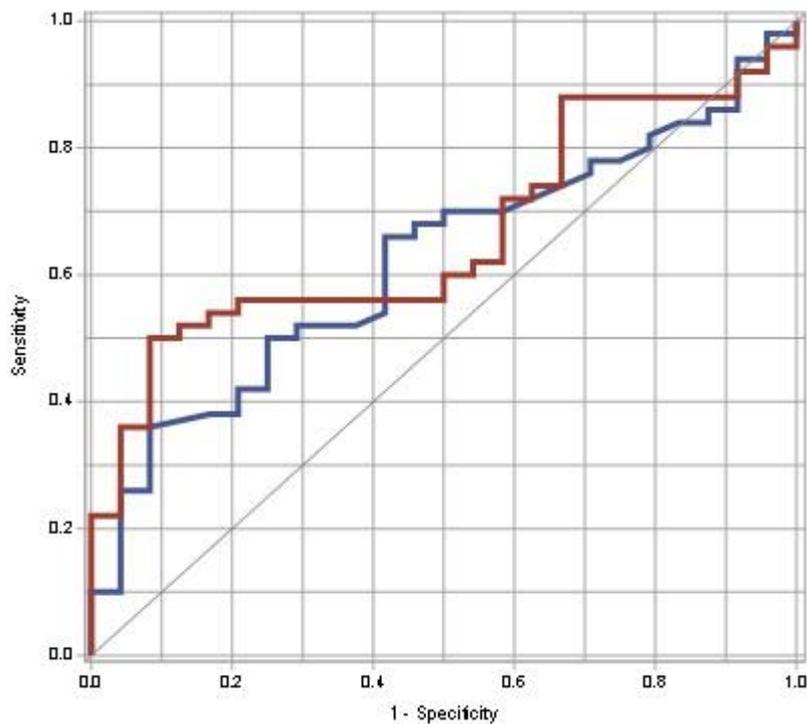


Abbildung 15: ROC-Kurven best-PWTT vs. fTc

ROC-Kurven von best-PWTT (AUC 0.6625; rot) und fTc (AUC 0.6217; blau) im Vergleich

Die Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson zeigte, dass der beschriebene Unterschied in der Trennschärfe der beiden Methoden nicht signifikant ist ($p > 0.05$). Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 8 aufgeführt.

| Parameter | Unterschied AUC | Standard-Fehler | 95% Konfidenzintervall | | p-Wert |
|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|--------|--------|
| | | | -0.1556 | 0.2372 | |
| best-PWTT vs. fTc | 0.0408 | 0.1002 | -0.1556 | 0.2372 | 0.6836 |

Tabelle 8: Unterschiede best-PWTT vs. fTc

Unterschiede der ROC-Kurven von best-PWTT und fTc; nach Testung mit der Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson nicht signifikant.

4.5 Missing-Data-Verfahren: Multiple Imputationen

In dieser Studie wurden während der Messungen an 38 Patienten insgesamt 85 Volumenboli verabreicht. Von den daraus entstanden 85 Datensätzen waren die zur Berechnung der *Fragestellungen notwendigen* Parameter in 74 Datensätzen ohne Ausfälle (Muster 1+2 in Tabelle 9), die zur Auswertung in der Analyse der vollständigen Datensätze (complete-case) herangezogen wurden. Bei 66 Datensätzen waren *alle erhobenen* Parameter vollständig (Muster 1 in Tabelle 9). Bei 13 Datensätzen fehlte mindestens einer der für die Beantwortung der Fragestellungen notwendigen Parameter (alle PWTT-Parameter, sowie ΔPP und fTc vor Gabes des Volumenbolus, das Schlagvolumen vor und nach Volumenbolus; Muster 3-8 in Tabelle 9)

Die beobachteten Datenausfälle ließen sich in 8 Muster einteilen, die in Tabelle 9 auf der folgenden Seite dargestellt sind. Neben den in der Auswertung der Studiendaten berücksichtigten Parametern wurde auch die durch das Studiengerät erfasste beatmungsbedingte Schwankung des Pulsdruckes als zusätzliche Variable zur Erstellung der multiplen Imputationen verwendet. Diese Variable ist in Tabelle 9 aus Übersichtsgründen nicht gesondert aufgeführt, ist aber teilweise für die Unterscheidung der Muster (bspw. Muster 5 und 6) verantwortlich.

| Parameter | Muster | | | | | | | |
|----------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Anzahl Datensätze | 66 | 8 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| raw c Finger Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw c Finger R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw c Ohr Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw c Ohr R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw non-c Finger Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw non-c Finger R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw non-c Ohr Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| raw non-c Ohr R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! |
| Delta c Finger Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| Delta c Finger R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| Delta c Ohr Q | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! | ! |
| Delta c Ohr R | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! | ! |
| Delta non-c Finger Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| Delta non-c Finger R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| Delta non-c Ohr Q | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| Delta non-c Ohr R | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! | ! | ! | ! |
| ΔPP | ✓ | ✓ | ! | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ! |
| fTc | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| SV | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| HF | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| MAP | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Tabelle 9: Muster der Datenausfälle

✓= Parameter in diesem Muster vollständig, != Parameter mit Ausfällen in diesem Muster

Anhand der Muster der Datenausfälle (Tabelle 9) war kein Fehlen einer Variablen in Abhängigkeit von dem Fehlen respektive der Vollständigkeit einer oder mehrerer anderer Variablen erkennbar. Es bestand hiernach kein Hinweis für einen systematischen Datenausfall (s. a. Statistik 3.2.5).

Die Korrelationen unter 24 verschiedenen Variablen wurden ermittelt. Dazu zählten alle 16 erfassten PWTT-Parameter, die Herzfrequenz, der MAP, fTc , das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen, ΔPP -Messungen, sowie die binäre Variable Volumenreagibilität. Es zeigten sich keine spezifischen Korrelationen unter den fehlenden Daten.

Orientierend am Anteil der fehlenden Daten bei manchen Parametern (Tabelle 11) wurden 20 Imputationen durchgeführt. Es handelt sich hierbei um 20 verschiedene, vollständige Versionen des Datensatzes, bei denen die Datenausfälle durch Schätzwerte anhand iterativer Regressionsmodelle der vollständigen Variablen ersetzt sind (s. a. Statistik 3.2.5). In Tabelle 10 ist das aus der Vereinigung der 20 Datensätze entstandene Ergebnis der multiplen Imputationen aufgeführt.

| Variable | Schätzwerte (20 Imputationen) | | | Ausfallfr. Datensatz | Abweichung in Prozent |
|----------------------|-------------------------------|---------|---------|----------------------|-----------------------|
| | Mittelwert | Minimum | Maximum | Mittelwert | |
| raw c Finger Q | 285.50 | 283.39 | 287.94 | 286.77 | -0,44 |
| raw c Finger R | 250.41 | 248.41 | 252.09 | 251.49 | -0,43 |
| raw c Ohr Q | 193.40 | 191.84 | 195.61 | 193.44 | -0,02 |
| raw c Ohr R | 157.98 | 156.47 | 159.51 | 157.61 | 0,24 |
| raw non-c Finger Q | 267.04 | 265.18 | 269.64 | 268.85 | -0,67 |
| raw non-c Finger R | 234.26 | 233.04 | 236.05 | 235.79 | -0,65 |
| raw non-c Ohr Q | 180.82 | 179.80 | 183.10 | 181.12 | -0,17 |
| raw non-c Ohr R | 147.71 | 146.33 | 149.40 | 147.52 | 0,13 |
| Delta c Finger Q | 0.11 | 0.11 | 0.12 | 0.13 | -9,51 |
| Delta c Finger R | 0.08 | 0.07 | 0.08 | 0.08 | -8,12 |
| Delta c Ohr Q | 0.11 | 0.11 | 0.12 | 0.12 | -4,34 |
| Delta c Ohr R | 0.08 | 0.07 | 0.09 | 0.08 | 0,18 |
| Delta non-c Finger Q | 0.07 | 0.06 | 0.07 | 0.07 | 2,50 |
| Delta non-c Finger R | 0.05 | 0.05 | 0.06 | 0.05 | 9,49 |
| Delta non-c Ohr Q | 0.11 | 0.10 | 0.12 | 0.11 | 4,00 |
| Delta non-c Ohr R | 0.10 | 0.09 | 0.11 | 0.09 | 9,38 |
| ΔPP | 12.26 | 12.00 | 12.57 | 13.00 | -5,70 |

Tabelle 10: Abweichung der Imputationen zum ausfallfreien Datensatz

Mittelwerte aller 20 mittels Imputationen vervollständigten Datensätze und deren Abweichung zum Datensatz aus ausfallfreien Messungen (=Muster 1)

Die Mittelwerte der Messparameter der ausfallfreien Datensätze zeigten mit durchschnittlich 3,33 % eine nur minimale Abweichung im Vergleich zu den Mittelwerten der Parameter nach durchgeführten Imputationen (Tabelle 10).

Auch nach Imputation war der PWTT-Parameter mit der höchsten Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität (best-PWTT) die beatmungsbedingte Schwankung der nach Bazett-Formel korrigierten PWTT-Messung, deren Beginn mittels R-Zacke definiert wurde und deren Ende durch die Plethysmographiekurve eines Pulsoxymeters am Ohrläppchen erfasst wurde (Delta c Ohr R) (Tabelle 11).

Die ROC-Modelle aller PWTT-Parameter sowie der Referenzmethode ΔPP nach multiplen Imputationen sind zusammen mit ihren AUCs und dem Anteil der fehlenden Daten für den jeweiligen Parameter im Originaldatensatz in Tabelle 11 aufgeführt. Eine graphische Darstellung der AUCs nach multiplen Imputationen findet sich in Abbildung 16.

| ROC Modell | AUC | Standard Fehler | 95% Konfidenzintervall | | Min. | Max. | Fehlende Daten |
|---------------------------|-------|-----------------|------------------------|-------|-------|-------|----------------|
| ΔPP | 0.659 | 0.065 | 0.531 | 0.788 | 0.630 | 0.680 | 6.2% |
| PWTT Delta c Ohr R | 0.633 | 0.067 | 0.501 | 0.765 | 0.582 | 0.673 | 17.8% |
| PWTT Delta c Finger Q | 0.621 | 0.068 | 0.488 | 0.753 | 0.563 | 0.675 | 16.4% |
| PWTT raw c Finger R | 0.612 | 0.065 | 0.486 | 0.739 | 0.576 | 0.647 | 8.5% |
| PWTT Delta c Ohr Q | 0.604 | 0.066 | 0.474 | 0.735 | 0.573 | 0.649 | 10.6% |
| PWTT raw c Finger Q | 0.604 | 0.066 | 0.474 | 0.733 | 0.575 | 0.636 | 8.3% |
| PWTT Delta c Finger R | 0.595 | 0.068 | 0.462 | 0.728 | 0.546 | 0.630 | 17.6% |
| PWTT Delta non-c Finger Q | 0.592 | 0.070 | 0.456 | 0.728 | 0.561 | 0.613 | 5.6% |
| PWTT Delta non-c Finger R | 0.574 | 0.067 | 0.442 | 0.706 | 0.537 | 0.606 | 8.6% |
| PWTT Delta non-c Ohr R | 0.566 | 0.077 | 0.414 | 0.717 | 0.477 | 0.630 | 26.0% |
| PWTT raw c Ohr Q | 0.554 | 0.066 | 0.425 | 0.684 | 0.525 | 0.589 | 8.6% |
| PWTT raw non-c Ohr R | 0.548 | 0.067 | 0.417 | 0.680 | 0.524 | 0.580 | 6.4% |
| PWTT Delta non-c Ohr Q | 0.537 | 0.074 | 0.392 | 0.683 | 0.483 | 0.584 | 17.7% |
| PWTT raw c Ohr R | 0.534 | 0.067 | 0.403 | 0.666 | 0.489 | 0.567 | 10.7% |
| PWTT raw non-c Ohr Q | 0.525 | 0.068 | 0.392 | 0.658 | 0.495 | 0.552 | 6.9% |
| PWTT raw non-c Finger Q | 0.517 | 0.069 | 0.383 | 0.652 | 0.492 | 0.548 | 8.1% |
| PWTT raw non-c Finger R | 0.510 | 0.067 | 0.378 | 0.642 | 0.482 | 0.534 | 5.6% |

Tabelle 11: ROC-Modelle nach Imputationen

ROC-Modelle aller PWTT-Parameter nach Multiplen Imputationen, zugehörige AUCs, Minimal- und Maximalwert der Imputationen sowie Anteil fehlender Daten im Originaldatensatz, Vergleich mit ΔPP , absteigend sortiert nach AUC

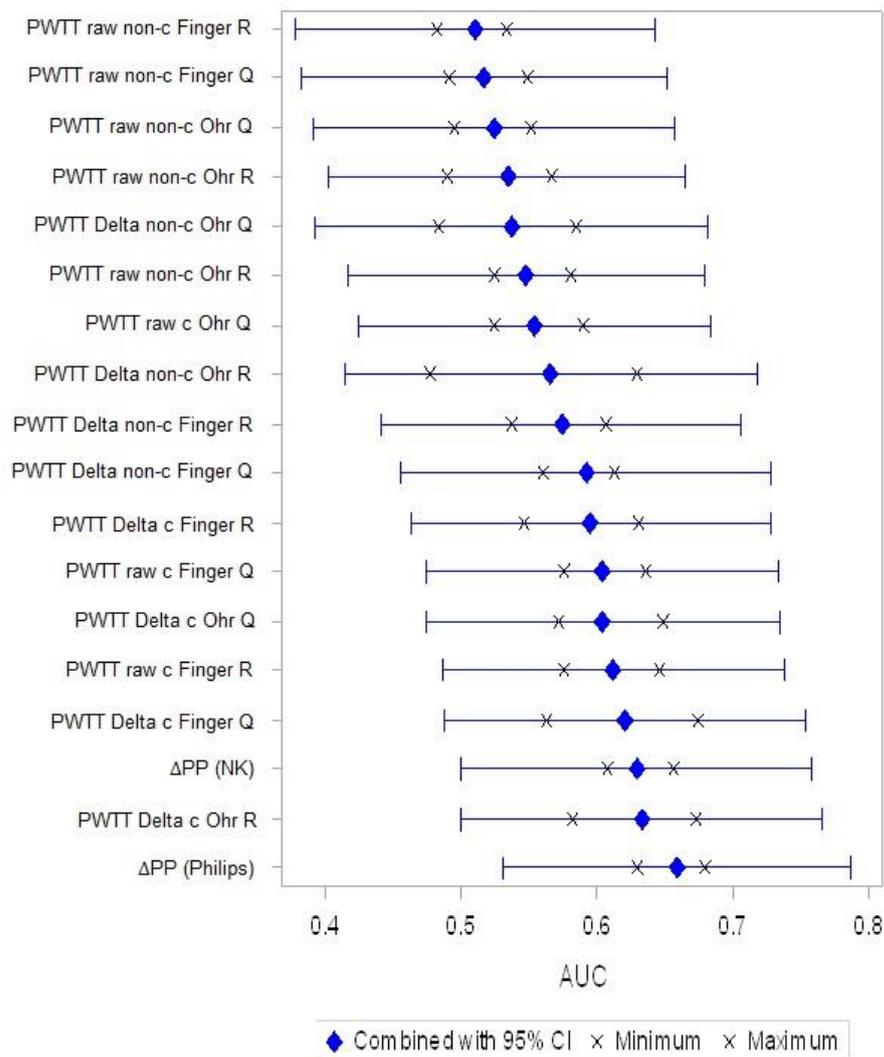


Abbildung 16: Graphische Darstellung AUC und Konfidenzintervalle nach multiplen Imputationen

AUCs der zugehörigen ROC-Kurven mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (CI), sowie Minimal- und Maximalwerte der Imputationsdatensätze, absteigend sortiert nach AUC

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergab sich nach Durchführung der Multiplen Imputationen und der Regressionsanalysen aller Parameter kein Anhalt für einen systematischen Datenausfall in Abhängigkeit einer Variablen oder in Abhängigkeit der Ausprägung einer Variablen. Der Datensatz nach Durchführung multipler Imputationen zeigte keine relevante Abweichung der Rohdaten vom ausfallfreien Datensatz (Tabelle 10). Die Ergebnisse der ROC-Kurven nach multiplen Imputationen zeigten für die Identifizierung des best-PWTT Parameters dasselbe Ergebnis (Delta c Ohr R) (Tabelle 11).

5 Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie wurde erstmalig ein Vergleich verschiedener Messmethoden der Pulswellentransitzeit in Bezug auf ihre Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität vorgenommen. Die Hypothese, dass die Art der Messmethode Einfluss auf die Eignung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität hat, konnte bestätigt werden: Unter den 16 untersuchten Möglichkeiten zur Erfassung der PWTT zeigte der Parameter *PWTT Delta c Ohr* mit einer AUC der zugehörigen ROC-Kurve von 0.6625, respektive 0.633 nach multiplen Imputationen, die höchste Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität (= best-PWTT; Kapitel 4.2). Im Vergleich der 16 verschiedenen PWTT-Parameter konnte so die beste Vorhersage von Volumenreagibilität unter Anwendung einer Messkorrektur durch die Bazett-Formel, Analyse der beatmungsbedingten Schwankung sowie Messung mittels R-Zacke im EKG und der Plethysmographiekurve am Ohrläppchen erreicht werden.

Anhand der untersuchten Fallzahl kann kein statistisch signifikanter Unterschied im direkten Vergleich der Anwendung einzelner Faktoren in der Erfassung von PWTT dargestellt werden (beispielsweise Vergleich aller Messungen am Finger vs. Messungen am Ohr; Vergleich aller nach Bazett-Formel korrigierten Messungen vs. alle unkorrigierten Messung etc.).

In der Zusammenschau der Ergebnisse für die Eignung der verschiedenen PWTT-Parameter als Prädiktoren von Volumenreagibilität kann der Einfluss einiger Faktoren jedoch im Rahmen einer Trendaussage beschrieben werden:

Erstens wird für die Erfassung von best-PWTT eine Korrektur der Herzfrequenz durch die Bazett-Formel vorgenommen. Bis auf eine Ausnahme (PWTT raw c Ohr R [AUC 0.5275] vs. raw non-c Ohr R [AUC 0.5479]) erreichte die nach Bazett-Formel korrigierte PWTT-Messung stets eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve, als der bis auf die Herzfrequenzkorrektur identische PWTT-Parameter (Tabelle 4 Kapitel 4.2, Abb. 16 Kapitel 4.5).

Die Pulswellengeschwindigkeit wird von der Herzfrequenz bestimmt. An Patienten unter kontinuierlichem Pacing und folglich konstanter Herzfrequenz konnte gezeigt werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit bei gleichzeitig konstantem Blutdruck mit steigender Herzfrequenz signifikant zunimmt (135). Da die Pulswellentransitzeit der

Kehrwert der Pulswellengeschwindigkeit ist, muss davon ausgegangen werden, dass auch die PWTT maßgeblich von der Herzfrequenz beeinflusst wird. Es ist anzunehmen, dass die Herzfrequenz als eine Einflussgröße auf die PWTT, die nicht in direktem Zusammenhang zur Volumenreagibilität des Patienten steht, bei der Auswertung durch die Bazett-Formel normiert werden sollte, um die Eignung der PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität zu optimieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Hypothese.

Zweitens wird für die Erfassung von best-PWTT die beatmungsbedingte Schwankung der Messwerte berechnet. Bei allen überprüften Messmethoden erreichte die beatmungsbedingte Schwankung des PWTT-Parameters stets eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als die vergleichbare Rohmessung (Tabelle 4 Kapitel 4.2, Abb. 16 Kapitel 4.5).

Die Analyse der beatmungsbedingten Schwankung hämodynamischer Parameter zur Vorhersage von Volumenreagibilität ist ein seit vielen Jahren etabliertes Verfahren. Der durch die positive Druckbeatmung verminderte rechtsventrikuläre Rückstrom in der Vena cava führt durch eine Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens zu einer verminderten enddiastolischen Füllung und damit gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einer verminderten Auswurfleistung des linken Ventrikels. Die beobachtete Schwankung des linksventrikulären Schlagvolumens ist bei bestehendem Volumendefizit deutlich ausgeprägter. Zahlreiche validierte Parameter wie die beatmungsbedingte Schwankung des Pulsdruckes ΔPP (44, 73, 84, 87) oder die beatmungsbedingte Schwankung des Schlagvolumens ΔSV (70, 71) basieren auf der erfolgreichen Analyse dieses Zusammenhanges (Kapitel 2.2.3).

Die PWTT zeigt eine konstant negative Korrelation zu Veränderungen des Schlagvolumens (122). Möglicherweise führen beschriebene beatmungsbedingte Schwankungen des Schlagvolumens auch zu beatmungsbedingten Schwankungen der Pulswellentransitzeit, die somit zur Vorhersage von Volumenreagibilität herangezogen werden könnte. Steigt die linksventrikuläre Vorlast, so kontrahiert der Ventrikel mit größerer Kraft und Geschwindigkeit, der Auswurf nimmt zu (vgl. auch Frank-Starling-Mechanismus Kapitel 1, Abb. 1). Die Hypothese, dass bei steigendem Auswurf und begleitend zunehmender Kontraktionsgeschwindigkeit die Zeitdauer der

Kontraktionsphase (PEP) sich umgekehrt zum Auswurf verhalten sollte, scheint daher physiologisch schlüssig (126).

In den vorliegenden Daten konnte keine Korrelation zwischen best-PWTT Messungen und dem mittels Ösophagusdoppler-Sonographie bestimmten Schlagvolumen gezeigt werden ($r = -0.129$, $p > 0.05$). *Veränderungen* des Schlagvolumens nach Volumenbolusgabe im Sinne einer Volumenreagibilität ($\geq 10\%$) hingegen waren signifikant mit den best-PWTT Werten vor Gabe des Volumenbolus assoziiert (p -Wert 0.029 im Wilcoxon-Test, Tabelle 3). Bereits in der PWTT-Pilotstudie von Ishihara et al. zeigte sich trotz guter Korrelation zwischen mittels PWTT-Messungen errechnetem HZV und mittels PAK gemessenem HZV keine Korrelation zum durch PAK bestimmten Schlagvolumen (119). In einer Tierstudie von Sugo et al. wurde das Schlagvolumen mit Hilfe eines direkt an der Aortenwurzel platzierten elektromagnetischen Flowmeters erfasst, wobei eine signifikante negative Korrelation zum Schlagvolumen festgestellt wurde (122). In einer Studie an 14 Frühgeborenen mit persistierendem Ductus arteriosus botalli (PDA) fanden Amirtharaj et al. eine signifikante Korrelation von PWTT-Messungen an Hand und Fuß mit dem echokardiographisch bestimmten Schlagvolumen sowohl vor als auch nach Schluss des PDA (136).

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig beatmungsbedingte Schwankungen der Pulswellentransitzeit. Auch zur Eignung des Parameters PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität im operativen Umfeld liegen bisher keine Untersuchungen vor. Von klinischer Relevanz bei der Diagnose einer Volumenreagibilität ist die Feststellung eines situativen, *intravasalen* Volumenmangels: Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigen eine deutliche Überlegenheit dynamischer Parameter gegenüber statischen Parametern in der Vorhersage von Volumenreagibilität ((44-46), Kapitel 2.2). Ein statischer Wert wie das Schlagvolumen entspricht einem bestimmten Punkt auf der Frank-Starling-Kurve, kann aber nicht den weiteren variablen Verlauf der Kurve in Abhängigkeit des Patienten oder der gegenwärtigen systolischen Funktion des Ventrikels abbilden (Kapitel 2.2). Die fehlende Korrelation von best-PWTT als dynamischer Parameter (*beatmungsbedingte Schwankung* – Delta c Ohr R) zu gleichzeitig bestimmten statischen Schlagvolumenwerten ist daher getrennt von der Eignung des Parameters als Prädiktor von Volumenreagibilität zu betrachten. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese, dass die Pulswellentransitzeit (= PEP + VTT) nach dem selben Prinzip wie die

beatmungsbedingte Schwankung der Prä-Ejektionsperiode als Prädiktor von Volumenreagibilität dienen könnte (125, 126). (vgl. Kapitel 2.2.4.2)

Drittens wird für die Erfassung von best-PWTT der Beginn der PWTT durch die R-Zacke im EKG bestimmt. In der Zusammenschau der Ergebnisse ist der isolierte Einfluss von Q- und R-Zacke bei Bestimmung der PWTT auf deren Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität unklar. Bei fünf der acht Variablenpaare erreichte der PWTT-Parameter mit Bestimmung des Beginns durch die Q-Zacke eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als der identische Parameter unter Verwendung der R-Zacke (PWTT raw c Finger Q vs. R, raw c Ohr Q vs. R, raw non-c Finger Q vs. R, Delta c Finger Q vs. R und Delta non-c Finger Q vs. R). Bei drei der acht Variablenpaare erreichte der PWTT-Parameter mit Bestimmung des Beginns durch die R-Zacke eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als der identische Parameter unter Verwendung der Q-Zacke (PWTT raw non-c Ohr Q vs. R, delta c Ohr Q vs. R und Delta non-c Ohr Q vs. R). (Tabelle 4, Kapitel 4.2)

In den bisher durchgeführten Studien wurde der Beginn der Pulswellentransitzeit (118-120, 122, 137) wie auch der Beginn der Prä-Ejektionsperiode (PEP) als Teilkomponente der PWTT (126) regelhaft mittels der R-Zacke im EKG bestimmt. In einer Studie an herzchirurgischen Patienten bestimmten Bendjelid et al. die PEP mit Hilfe der Q-Zacke im EKG und fanden eine signifikante Korrelation zu Änderungen im Schlagvolumenindex nach Gabe eines Volumenbolus (125).

Der Beginn der Prä-Ejektionsperiode und der Beginn der Pulswellentransitzeit sind identisch ($PWTT = PEP + VTT$). Die PEP ist die Zeit der isovolämischen Kontraktion des Herzens. Für den Beginn von PEP und PWTT ist also der Beginn der linksventrikulären Kontraktion unabhängig vom Beginn des tatsächlichen Auswurfs entscheidend. Die Q-Zacke stellt den Beginn der Depolarisation des Ventrikels dar, während zum Zeitpunkt der R-Zacke der größte Teil des Kammermyokards bereits erregt ist. Die Q-Zacke liegt daher zeitlich näher an dem tatsächlichen Beginn der *Kammerkontraktion*, die zum Zeitpunkt der R-Zacke bereits in Teilen der Kammer begonnen hat. Von einem theoretischen Standpunkt aus betrachtet trifft die Q-Zacke den Beginn der PWTT demnach genauer als die R-Zacke.

Bei einer physiologischen Erregungsausbreitung liegt die Gesamtbreite der Q-Zacke unter 40 ms, die Gesamtbreite des QRS-Komplexes unter 100 ms. Die Differenz der PWTT-Parameter unterscheidet sich also in Abhängigkeit von der Erfassung mittels R- oder Q-Zacke im EKG um nur wenige Millisekunden.

Die nach Q-Zacke im EKG gemessenen PWTT-Werte waren mit einem Mittelwert von 239.23 ± 59.15 ms erwartungsgemäß länger als die nach R-Zacke bestimmten Messungen mit einem Mittelwert von 203.97 ± 55.98 ms (Mittelwerte und Standardabweichungen aus allen nach Bazett-Formel korrigierten PWTT-Rohmessungen von Finger und Ohr vor Bolusgabe). Die Messungen nach Q-Zacke wiesen damit im Durchschnitt um 17.29% längere PWTT-Werte auf als die vergleichbaren Messungen nach R-Zacke. Die Anzahl der Aufzeichnungsausfälle war für beide Messmethoden identisch (jeweils 10 Ausfälle bei 170 Messungen [5.88%] für die Rohmessungen nach Q- vs. R-Zacke im EKG [85 Volumenboli mit Messungen vor und nach Bolus]).

In der vorliegenden Studie wurden erstmals PWTT-Messungen mit Beginn durch die Q- oder R-Zacke vergleichend durchgeführt. Aufgrund der nur sehr geringen, *konstanten* Abweichung der Werte untereinander (s. o.) ist die Relevanz von Q- oder R-Zacke für die Vorhersage von Volumenreagibilität unklar. Dies gilt insbesondere für die beatmungsbedingte Schwankung der PWTT-Messwerte, da hier kein gemessener Absolutwert, sondern die Schwankung um den Mittelwert entscheidend ist: Von den vier Variablenpaaren, bei denen die beatmungsbedingte Schwankung berechnet wurde, erreichten zwei der PWTT-Parameter mit Bestimmung des Beginns durch die Q-Zacke und ebenso viele mit Bestimmung des Beginns durch die R-Zacke eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als der jeweils bis auf Q-/R-Zacke identische Parameter.

In der Entwicklung eines kontinuierlichen Überwachungsgerätes müssen auch technische Aspekte berücksichtigt werden. Die Identifikation der R-Zacke ist in dem Betriebssystem zahlreicher EKG-Geräte bereits unabhängig von PWTT-Messungen implementiert (bspw. beim Pacing). In einer Studie an 40 Intensivpatienten beschreiben Ishihara et al. eine inadäquate Detektion der R-Zacke in nur 1.9 % der PWTT-Messungen (119).

Viertens wird für die Erfassung von best-PWTT die Plethysmographie-Kurve eines Pulsoxymeters verwendet, das am Ohr des Patienten angebracht ist. Um die Ankunft der Pulswelle in der Peripherie zu identifizieren, wurde in den bisherigen Studien zur Pulswellentransitzeit im Falle der Verwendung einer Plethysmographiekurve das Pulsoxymeter meist am Finger platziert (118, 119, 126, 138).

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist der isolierte Einfluss der Lokalisation des Pulsoxymeters auf die Eignung von PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität unklar. Von den acht betrachteten Variablenpaaren erreichten vier PWTT-Parameter mit Platzierung des Pulsoxymeters am Finger eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als der bis auf diesen Faktor identische Parameter (PWTT raw c Finger Q vs. raw c Ohr Q, raw c Finger R vs. raw c Ohr R, raw non-c Finger Q vs. raw non-c Ohr Q und Delta non-c Finger Q vs. Delta non-c Ohr Q). Ebenso viele PWTT-Parameter erreichten mit Platzierung des Pulsoxymeters am Ohr eine höhere AUC der zugehörigen ROC-Kurve als der bis auf diesen Faktor identische Parameter (Tabelle 4 Kapitel 4.2).

In den Daten dieser Studie betrug die herzfrequenzkorrigierte PWTT-Zeit am Finger 267.89 ± 41.62 ms, während die herzfrequenzkorrigierte PWTT-Zeit am Ohr 175.32 ± 34.86 ms betrug, was einer Abweichung von 52.80% entspricht (Mittelwerte und Standardabweichungen aus allen nach Bazett-Formel korrigierten PWTT-Rohmessungen vor Bolusgabe): Die Platzierung des Pulsoxymeters hat erheblichen Einfluss auf die Rohwerte der PWTT-Messungen. Um die Relevanz der Platzierung des Pulsoxymeters bei der Verwendung von PWTT als Prädiktor von Volumenreagibilität definitiv beurteilen zu können, sind Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig.

Die Qualität des Messsignals kann insbesondere bei der Platzierung des Pulsoxymeters in der Peripherie durch eine verminderte Gewebepfusion bei Hypovolämie oder Einsatz vasoaktiver Medikamente beeinträchtigt sein (139, 140). Demnach wäre es denkbar, dass die im zentralen Kompartiment erfasste Pulsoxymetrikurve am Ohr insbesondere unter Hypovolämie besser geeignet ist, Veränderungen im HZV abzubilden, als die Kurve eines Fingerpulsoxymeters (140, 141).

Durch die unterschiedliche Platzierung des Pulsoxymeters wird die Gefäßlaufzeit (VTT) beeinflusst. Da die Dauer der PWTT variiert, während die Dauer der PEP unverändert bleibt, ändert sich durch die unterschiedliche Platzierung auch der *Anteil* von PEP und VTT an der PWTT. Wurde der Anteil der Gefäßlaufzeit an der PWTT durch eine Messung am Ohr gegenüber einer Messung am Handgelenk verkleinert, so waren in einer Untersuchung von Steptoe et al. an gesunden Probanden Schwankungen der PWTT vor allem mit Schwankungen der PEP, mehr als mit der Gefäßlaufzeit assoziiert (142). Ochiai et al. stellten in einer Tierstudie unter durch Blutverlust induzierter Hypotonie einen maßgeblich durch den Anstieg der Gefäßlaufzeit bestimmten Anstieg der PWTT fest, wobei keine signifikante Veränderung der PEP gefunden wurde (120). Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnten Ahlstrom et. al an Patienten unter herbeigeführter Hypotonie mit Hilfe der Pulswellentransitzeit (PEP + VTT) eine robustere Bestimmung des Blutdruckes und Erfassung von Blutdruckveränderungen erreichen, als mit der PEP allein (118). Welche Rolle der Anteil der PEP an der PWTT bei der Vorhersage von Volumenreagibilität spielt, ist derzeit nicht bekannt.

Mit einem p-Wert von 0.029 im Wilcoxon-Test zeigte der als best-PWTT identifizierte Parameter signifikante Veränderungen in Abhängigkeit einer diagnostizierten Volumenreagibilität (Tabelle 3, Kapitel 4.2). Die in der vorliegenden Studie ermittelte AUC der zugehörigen ROC-Kurve lag mit 0.6625 deutlich unter den in zahlreichen Studien validierten Werten der etablierten Referenzmethode Δ PP (AUC ~ 0.94-0.98 (73, 84, 87)). In den Daten der vorliegenden Studie zeigten jedoch auch die gleichzeitig erfassten Δ PP-Werte eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage von Volumenreagibilität, als in der Literatur beschrieben (AUC 0.6471; Kapitel 4.3 Tabelle 5).

Allerdings beschreiben Biais et al. (90) mit einer AUC von 0.73 in einer Metaanalyse der Daten von über 500 Intensivpatienten für den Parameter Δ PP ebenfalls eine deutlich niedrigere AUC als in der bisherigen Studienlage beschrieben. Als Erklärung vermuteten die Autoren die Verwendung sogenannter „lungenprotektiver Beatmung“ mit Tidalvolumina ≤ 8 ml/kg (72, 73, 88, 90). Dieser Erklärungsansatz trifft für die vorliegende Studie nicht zu. Somit bleibt der Grund für die niedrige AUC bei Verwendung von Δ PP als Prädiktor der Volumenreagibilität unklar.

In vorliegender Untersuchung war der nicht-invasive Parameter best-PWTT in seiner Vorhersagegüte für Volumenreagibilität mit dem invasiven klinischen Goldstandard Δ PP gleichwertig: Die Methode nach DeLong, DeLong und Clarke Pearson zeigte keinen signifikanten Unterschied der entsprechenden ROC-Kurven ($p= 0.88$, Kapitel 4.3, Tabelle 6).

Die vorgestellte Studie bestätigt damit die Ergebnisse von Feissel et al. (126), die in einer Untersuchung an 20 kontrolliert beatmeten Intensivpatienten keinen Unterschied zwischen der beatmungsbedingten Schwankung der PWTT (Δ PWTT) und Δ PP bei der Vorhersage von Volumenreagibilität feststellen konnten. Die Sensitivität und Spezifität beider Methoden war allerdings auch hier deutlich höher (AUC Δ PWTT 0.94 und AUC Δ PP 0.96), als in dem Patientenkollektiv der in dieser Arbeit vorgestellten Studie.

Trotz vergleichbarer AUC von Δ PP und Δ PWTT fällt eine große Schwankungsbreite der PWTT-Messwerte auf, die gegen eine Austauschbarkeit der nicht-invasiven Überwachungsmethode mit dem Referenzverfahren Δ PP spricht (Kapitel 4.2, Tabelle 2).

Im Vergleich von best-PWTT mit der gleichzeitig erfassten korrigierten Flusszeit konnte kein signifikanter Unterschied in der Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität festgestellt werden: Die Methode nach DeLong, DeLong und Clarke Pearson zeigte keinen signifikanten Unterschied der entsprechenden ROC-Kurven ($p= 0.068$; AUC Δ PP 0.6625 vs. fTc 0.6217; Kapitel 4.4, Tabelle 8).

Auch für fTc als Prädiktor der Volumenreagibilität gilt, dass die in vorliegender Untersuchung festgestellte AUC der zugehörigen ROC-Kurve mit 0.6217 deutlich unter den aus anderen Studien berichteten Werten (AUC $\sim 0.85-0.94$ (113, 114)) liegt. Hingegen erreichte in einer Studie von Guinot et al. an 90 Patienten unter Allgemeinanästhesie die fTc zur Vorhersage von Volumenreagibilität nur eine AUC von 0.49 (143). Die Autoren vermuteten, dass die kleinen, spezifischen (neurochirurgischen) Patientenkollektive (113, 114) der anderen Studien ursächlich für die Abweichung ihrer Ergebnisse für die Vorhersagegüte von fTc von den Ergebnissen der Kollegen waren. Depret et al. beschreiben in einer Untersuchung an 28 beatmeten Patienten eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare AUC für fTc bei der Vorhersage von Volumenreagibilität (0.64) (144).

Limitationen vorliegender Studie bestehen erstens in einer möglichen Interobserver-Variabilität, da die Ösophagusdoppler-Messungen (EDS) zur Erfassung von korrigierter Flusszeit und Schlagvolumen durch zwei unterschiedliche Untersucher durchgeführt wurden. Zweitens ist strenggenommen mit der EDS nur eine diskontinuierliche Messung möglich, weshalb durch eine mögliche Dislokation und erforderliche Neuplatzierung der Messsonde die Messgrundlagen variieren können. Guinot et al. beschreiben für die Schlagvolumenüberwachung mittels EDS eine Interobserver- und Intraobserver-Variabilität von 1.1% und 0.3% (143).

Wie der Vergleich von Messungen am Finger und am Ohr veranschaulicht, wird drittens die Dauer der Pulswellentransitzeit wesentlich von der Entfernung der Anfang und Ende determinierenden Messorte bestimmt. Dementsprechend ist die Dauer der Pulswellentransitzeit bei Säuglingen deutlich geringer als bei Erwachsenen (136). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Körpergröße der Patienten insbesondere die Rohmessungen der PWTT beeinflusst. Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss dieser Faktor auf die beatmungsbedingte Schwankung der Werte sowie deren Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität hat.

Viertens wird die Pulswellentransitzeit durch neurohumorale Faktoren (137) und durch die Applikation vasoaktiver und inotroper Medikamente beeinflusst (120, 142). Eine endgültige Einschätzung der Bedeutung dieser Effekte steht noch aus.

Schließlich haben die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahl derzeit nur deskriptiven Charakter.

Insgesamt erreichte in den Daten der vorliegenden Studie der neu definierte best-PWTT Parameter mit einer AUC der zugehörigen ROC-Kurve von 0.6625 eine mit der etablierten Referenzmethode ΔPP gleichwertige Qualität bei der Vorhersage von Volumenreagibilität. Die Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson zeigte, dass der Unterschied der beiden Parameter nicht signifikant ist ($p= 0.88$). Nach multiplen Imputationen zeigten sich Werte von 0.633 für die AUC von best-PWTT und 0.659 für ΔPP . Auch nach multiplen Imputationen zeigte sich kein Hinweis für einen systematischen Datenausfall; die Abweichung der Mittelwerte der imputierten Datensätze von den ausfallfreien Datensätzen lag für den best-PWTT Parameter bei lediglich 0.18 % (Kapitel 4.5, Tabelle 10).

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen erstmalig eine mit den klinisch etablierten und in Studien validierten Referenzmethoden ΔPP und fTc vergleichbare Eignung der Pulswellentransitzeit zur Vorhersage von Volumenreagibilität im Operationssaal. Die beatmungsbedingte Schwankung des Pulsdruckes sowie die korrigierte Flusszeit sind zuverlässige Parameter zur Vorhersage von Volumenreagibilität. Beide Methoden sind jedoch invasiv (ΔPP) respektive semi-invasiv (EDM) und mit zusätzlichen Risiken und Anwendungsbeschränkungen behaftet. Im Vergleich mit dem Parameter PWTT handelt es sich um material- und kostenintensive, sowie apparativ aufwendige Verfahren. Die korrigierte Flusszeit fTc liefert zudem nur diskontinuierliche Informationen und ist anwenderabhängig.

Trotz des Wissens um eine den Heilverlauf, Morbidität und Mortalität maßgeblich beeinflussende Notwendigkeit zur Überwachung des Volumenstatus eines Patienten (6-13) und der Verfügbarkeit validierter Parameter zu deren Realisierung, wird ein geeignetes Überwachungsgerät zur Einschätzung und Steuerung des Volumenhaushalts nur in einem Bruchteil der Fälle angewendet (20, 21). Die Pulswellentransitzeit ist ein Parameter mit vielversprechendem Potenzial, diese Diskrepanz zu überwinden: Es handelt sich um eine nicht-invasive, kostengünstige, im Standard-Monitoring integrierbare sowie anwenderunabhängige Möglichkeit zur kontinuierlichen Echtzeit-Überwachung des Volumenstatus des Patienten. Eine ausgeprägte, apparativ aufwendige hämodynamische Überwachung wird im klinischen Alltag in aller Regel nur für Patienten mit entsprechendem Risikoprofil oder bei großen operativen Eingriffen mit erwartet hohem Flüssigkeitsverlust implementiert. Im Kontrast hierzu erhalten nahezu alle operativen Patienten unabhängig von Vorerkrankungen oder Umfang der Operation eine Flüssigkeitstherapie zumindest im Rahmen einer Basisinfusion. Für die Erhaltung der Homöostase des Flüssigkeitshaushaltes bei nur leicht oder nicht vorerkrankten Patienten und kleineren Operationen könnte ein risikofreier und einfach zu ermittelnder Parameter wie best-PWTT eine hilfreiche Objektivierung zur Einschätzung des intravasalen Flüssigkeitsstatus darstellen.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde erstmals ein Vergleich 16 verschiedener Methoden zur Erfassung der Pulswellentransitzeit (PWTT) in Bezug auf ihre Eignung zur Vorhersage von Volumenreagibilität vorgenommen. Intraoperative Messungen an insgesamt 38 Patienten, die sich einem elektiven abdominalchirurgischen Eingriff mit erwartet hohem Flüssigkeitsumsatz unterzogen, wurden durchgeführt und analysiert. Alle 16 verschiedenen PWTT-Parameter wurden durch ein Studiengerät (LifeScope® Modell J BSM-9101 Nihon Kohden Europe GmbH, Rosbach, Germany) und einen hiermit verbundenen Computer mit der Studien-Software unmittelbar vor und 1 Minute nach jedem Volumenbolus (7 ml/kg Idealgewicht) in Echtzeit erfasst. Als Volumenreagibilität wurde ein auf die Substitution folgender Schlagvolumenanstieg von $\geq 10\%$ definiert, der mit Hilfe einer Ösophagusdopplersonde (CardioQ-ODM®, Deltex Medical Ltd, Chichester, UK) überwacht wurde.

Mit einer AUC der zugehörigen ROC-Kurve von 0.6625 zeigte die mittels der R-Zacke im EKG und eines Pulsoxymeters am Ohr gemessene, beatmungsbedingte Schwankung der Pulswellentransitzeit nach Herzfrequenzkorrektur durch die Bazett-Formel die beste Eignung als Prädiktor von Volumenreagibilität und wurde als best-PWTT definiert.

Im Vergleich mit den etablierten Referenzmethoden ΔPP (AUC 0.6471) und fTc (AUC 0.6217) konnte mit der Methode nach DeLong, DeLong und Clark Pearson kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0.88$ und $p = 0.68$).

Best-PWTT zeigt vielversprechende, mit dem klinischen Standard ΔPP vergleichbare Eignung als Prädiktor der Volumenreagibilität. Da die Pulswellentransitzeit im Gegensatz zu den verfügbaren Alternativen lediglich mit Hilfe eines Pulsoxymeters und EKGs in Echtzeit erfassbar ist, hat sie Potential als nicht-invasive, kontinuierliche Überwachungstechnologie zur Einschätzung des intravasalen Flüssigkeitsstatus.

Um die Einflüsse kardiovaskulärer Vorerkrankungen sowie medikamentöser Therapien insbesondere mit vasoaktiven Substanzen auf die PWTT und ihre Vorhersagegüte für Volumenreagibilität evaluieren zu können und einen möglichen Grenzwert zu bestimmen, sind weitere klinische Studien mit größerer Fallzahl notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy - a critical assessment of the evidence. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(7):843-51.
2. Myles PS, Bellomo R. Restrictive or Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *The New England journal of medicine*. 2018;379(13):1283.
3. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical care*. 2013;17(2):209.
4. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Critical care*. 2005;9(6):566-72.
5. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Current opinion in critical care*. 2017;23(4):334-41.
6. Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *European journal of anaesthesiology*. 2018;35(7):469-83.
7. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1384-91.
8. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Critical care*. 2011;15(3):R154.

9. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive care medicine*. 2010;36(8):1327-32.
10. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ*. 1999;318(7191):1099-103.
11. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(6):1392-402.
12. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *The British journal of surgery*. 2006;93(9):1069-76.
13. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(4):820-6.
14. Manecke GR, Asemota A, Michard F. Tackling the economic burden of postsurgical complications: would perioperative goal-directed fluid therapy help? *Critical care*. 2014;18(5):566.
15. Ebn C, Cecconi M, Sutton L, Rhodes A. A cost-effectiveness analysis of postoperative goal-directed therapy for high-risk surgical patients. *Critical care medicine*. 2014;42(5):1194-203.
16. Ueyama H, Kiyonaka S. Predicting the Need for Fluid Therapy-Does Fluid Responsiveness Work? *Journal of intensive care*. 2017;5:34.
17. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta anaesthesiologica Taiwanica*. 2011;49(2):59-65.

18. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *Journal of clinical monitoring and computing*. 2011;25(1):45-56.
19. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
20. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Critical care*. 2011;15(4):R197.
21. Preau S, Dewavrin F, Demaeght V, Chiche A, Voisin B, Minacori F, et al. The use of static and dynamic haemodynamic parameters before volume expansion: A prospective observational study in six French intensive care units. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2016;35(2):93-102.
22. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Critical care*. 2011;15(4):229.
23. Saugel B, Dueck R, Wagner JY. Measurement of blood pressure. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2014;28(4):309-22.
24. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
25. Geddes LA, Voelz M, Combs C, Reiner D, Babbs CF. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Annals of biomedical engineering*. 1982;10(6):271-80.
26. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, Oschatz E, Kofler J, Woisetschlager C, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2000;28(2):371-6.

27. Lehman LW, Saeed M, Talmor D, Mark R, Malhotra A. Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Critical care medicine*. 2013;41(1):34-40.
28. Gardner RM. Direct arterial pressure monitoring. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 1990;1(4):239-46.
29. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, et al. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*. 2016;10(3):149-69.
30. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, Kane S, Kor D, Marienau MS, et al. Surgical and Patient Risk Factors for Severe Arterial Line Complications in Adults. *Anesthesiology*. 2016;124(3):590-7.
31. Ney L, Reuter DA. Kardiozirkulatorisches und respiratorisches Monitoring. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. 4. Berlin: Springer; 2019. p. 489-520.
32. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical care*. 2002;6(3):199-204.
33. Wilkins RG. Radial artery cannulation and ischaemic damage: a review. *Anaesthesia*. 1985;40(9):896-9.
34. Slogoff S, Keats AS, Arlund C. On the safety of radial artery cannulation. *Anesthesiology*. 1983;59(1):42-7.
35. Davis FM, Stewart JM. Radial artery cannulation: A prospective study in patients undergoing cardiothoracic surgery. *British journal of anaesthesia*. 1980;52(1):41-7.
36. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*; 1973; Dresden, Germany.

37. Penaz J, Voigt A, Teichmann W. Beitrag zur fortlaufenden indirekten Blutdruckmessung. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. 1976;31(24):1030-33.
38. Saugel B, Cecconi M, Wagner JY, Reuter DA. Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine. British journal of anaesthesia. 2015;114(4):562-75.
39. Wagner JY, Negulescu I, Schoffthaler M, Hapfelmeier A, Meidert AS, Huber W, et al. Continuous noninvasive arterial pressure measurement using the volume clamp method: an evaluation of the CNAP device in intensive care unit patients. Journal of clinical monitoring and computing. 2015;29(6):807-13.
40. Fortin J, Wellisch A, Maier K. CNAP - Evolution of Continuous Non-Invasive Arterial Blood Pressure Monitoring. Biomedical engineering. 2013;58 Suppl 1:epub.
41. Iliés C, Bauer M, Berg P, Rosenberg J, Hedderich J, Bein B, et al. Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. British journal of anaesthesia. 2012;108(2):202-10.
42. Gayat E, Mongardon N, Tuil O, Sievert K, Chazot T, Liu N, et al. CNAP does not reliably detect minimal or maximal arterial blood pressures during induction of anaesthesia and tracheal intubation. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2013;57(4):468-73.
43. LaCombe P LS. Physiology, Afterload Reduction.: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [updated 03.06.2019] Letzter Zugriff: 01.02.2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493174/>.
44. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. British journal of anaesthesia. 2005;95(6):746-55.

45. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Critical care*. 2000;4(5):282-9.
46. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):111.
47. Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, et al. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;21(5):650-4.
48. 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*. 2003;124(5):1900-8.
49. 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 medicine*. 2007;33(1):96-103.
50. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012;26(5):347-53.
51. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE. Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *Journal of clinical anesthesia*. 2005;17(4):241-8.
52. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 1999;25(8):843-6.
53. Kapoor PM, Bhardwaj V, Sharma A, Kiran U. Global end-diastolic volume an emerging preload marker vis-a-vis other markers - Have we reached our goal? *Annals of cardiac anaesthesia*. 2016;19(4):699-704.

54. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! Critical care. 2015;19:18.
55. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Critical care medicine. 2006;34(5):1402-7.
56. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. Intensive care medicine. 2010;36(9):1475-83.
57. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine. 2016;42(12):1935-47.
58. DGAI. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen 2014 [updated 31.07.2014]. Letzter Zugriff: 01.02.2020. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf.
59. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, Lorne E, Hijazi M, Zogheib E, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. Critical care medicine. 2010;38(9):1824-9.
60. Malbrain ML, Reuter DA. Assessing fluid responsiveness with the passive leg raising maneuver in patients with increased intra-abdominal pressure: be aware that not all blood returns! Critical care medicine. 2010;38(9):1912-5.
61. Pestel G, Fukui K. Arterielle Pulskurve und Volumenstatus. Der Anaesthesist. 2009;58(4):415-20.
62. Reisner A. Academic assessment of arterial pulse contour analysis: missing the forest for the trees? British journal of anaesthesia. 2016;116(6):733-6.

63. Prasser C, Bele S, Keyl C, Schweiger S, Trabold B, Amann M, et al. Evaluation of a new arterial pressure-based cardiac output device requiring no external calibration. *BMC anesthesiology*. 2007;7:9.
64. Schlöglhofer T, Gilly H, Schima H. Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Canadian journal of anaesthesia*. 2014;61(5):452-79.
65. Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie*. 1899;37:483-526.
66. Frank O. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*. 1930;90:405-9.
67. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology*. 1993;74(5):2566-73.
68. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92(4):984-9.
69. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac™ and PiCCOplus™ system. *Critical care*. 2008;12(3):82.
70. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of anesthesia*. 2011;25(6):904-16.
71. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1399-404.

72. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine*. 2003;29(3):476-80.
73. 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. *Critical care medicine*. 2009;37(9):2642-7.
74. Garcia X, Pinsky MR. Clinical applicability of functional hemodynamic monitoring. *Annals of intensive care*. 2011;1:35.
75. Jeong DM, Ahn HJ, Park HW, Yang M, Kim JA, Park J. Stroke Volume Variation and Pulse Pressure Variation Are Not Useful for Predicting Fluid Responsiveness in Thoracic Surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2017;125(4):1158-65.
76. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):935-9.
77. Lee JH, Kim EH, Jang YE, Kim HS, Kim JT. Fluid responsiveness in the pediatric population. *Korean journal of anesthesiology*. 2019;72(5):429-40.
78. Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger-Barnea B. A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Critical care medicine*. 1983;11(10):783-93.
79. Gunn SR, Pinsky MR. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*. 2001;7(3):212-7.
80. Pestel G, Hildebrand LB, Fukui K, Cohen D, Hager H, Kurz AM. Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. *Shock*. 2006;26(4):391-5.

81. Cannesson M. The grey zone or how to avoid the binary constraint of decision-making. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2015;62(11):1139-42.
82. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1023-40.
83. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesthesia and analgesia*. 2006;103(6):1478-84.
84. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):134-8.
85. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a gray zone approach. *Anesthesiology*. 2011;115(2):231-41.
86. Vos JJ, Poterman M, Salm PP, Van Amsterdam K, Struys MMRF, Scheeren TWL, et al. Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2015;62(11):1153-60.
87. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical care*. 2014;18(6):650.
88. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive care medicine*. 2005;31(4):517-23.

89. Heenen S, De Backer D, Vincent J-L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Critical care*. 2006;10(4):R102.
90. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Critical care*. 2014;18(6):587.
91. Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, Colling J, Piriou V, Viale JP. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Critical care*. 2011;15(1):R33.
92. Diaz F, Erranz B, Donoso A, Salomon T, Cruces P. Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. *BMC anesthesiology*. 2015;15:127.
93. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive care medicine*. 2007;33(1):163-71.
94. Liu F, Zhu S, Ji Q, Li W, Liu J. The impact of intra-abdominal pressure on the stroke volume variation and plethysmographic variability index in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *BioScience Trends*. 2015;9(2):129-33.
95. Guinot PG, de Broca B, Bernard E, Abou Arab O, Lorne E, Dupont H. Respiratory stroke volume variation assessed by oesophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness during laparoscopy. *British journal of anaesthesia*. 2014;112(4):660-4.
96. Zlicar M, Novak-Jankovic V, Blagus R, Cecconi M. Predictive values of pulse pressure variation and stroke volume variation for fluid responsiveness in patients with pneumoperitoneum. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2018;32(5):825-32.

97. Høiseth LØ, Hoff IE, Myre K, Landsverk SA, Kirkebøen KA. Dynamic variables of fluid responsiveness during pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2012;56(6):777-86.
98. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2016;30(3):265-74.
99. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(2):200-6.
100. Landsverk SA, Hoiseth LO, Kvandal P, Hisdal J, Skare O, Kirkeboen KA. Poor agreement between respiratory variations in pulse oximetry photoplethysmographic waveform amplitude and pulse pressure in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2008;109(5):849-55.
101. Yin JY, Ho KM. Use of plethysmographic variability index derived from the Massimo pulse oximeter to predict fluid or preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2012;67(7):777-83.
102. Perel A, Pizov R, Coté S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987;67(4):498-502.
103. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2009;37(3):951-6.
104. Messina A, Dell'Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, et al. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Critical care*. 2019;23(1):264.

105. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, Perinel Ragey S, Riad Z, Lissonde F, et al. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. *Critical care*. 2017;21(1):295.
106. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a Tidal Volume Challenge Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Critical care medicine*. 2017;45(3):415-21.
107. Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room. *Anesthesia and analgesia*. 2017;125(6):1889-95.
108. Trepte CJ, Eichhorn V, Haas SA, Stahl K, Schmid F, Nitzschke R, et al. Comparison of an automated respiratory systolic variation test with dynamic preload indicators to predict fluid responsiveness after major surgery. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(5):736-42.
109. Perel A, Minkovich L, Preisman S, Abiad M, Segal E, Coriat P. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(4):942-5.
110. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2008;63(1):44-51.
111. Singer M. Oesophageal Doppler. *Current opinion in critical care*. 2009;15(3):244-8.
112. Picard J, Bedague D, Bouzat P, Ollinet C, Albaladejo P, Bosson JL, et al. Oesophageal Doppler to optimize intraoperative haemodynamics during prone position. A randomized controlled trial. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2016;35(4):255-60.

113. Lee JH, Kim JT, Yoon SZ, Lim YJ, Jeon Y, Bahk JH, et al. Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(3):343-8.
114. Yang SY, Shim JK, Song Y, Seo SJ, Kwak YL. Validation of pulse pressure variation and corrected flow time as predictors of fluid responsiveness in patients in the prone position. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(5):713-20.
115. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):935-41.
116. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(5):634-42.
117. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, Saissi G, Dautat M, de La Coussaye JE, et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 1998;24(4):347-52.
118. Ahlstrom C, Johansson A, Uhlin F, Lanne T, Ask P. Noninvasive investigation of blood pressure changes using the pulse wave transit time: a novel approach in the monitoring of hemodialysis patients. *Journal of artificial organs*. 2005;8(3):192-7.
119. Ishihara H, Okawa H, Tanabe K, Tsubo T, Sugo Y, Akiyama T, et al. A new non-invasive continuous cardiac output trend solely utilizing routine cardiovascular monitors. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2004;18(5-6):313-20.

120. Ochiai R, Takeda J, Hosaka H, Sugo Y, Tanaka R, Soma T. The relationship between modified pulse wave transit time and cardiovascular changes in isoflurane anesthetized dogs. *Journal of clinical monitoring and computing*. 1999;15(7-8):493-501.
121. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London B*. 1922;93(652):298-306.
122. Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T, Takeda J. A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, Buenos Aires*. 2010:2853-6.
123. Buch J, Egeblad H, Hansen PB, Kjaergard H, Waldorff S, Steiness E. Correlation between changes in systolic time intervals and left ventricular end-diastolic diameter after preload reduction. *Non-invasive monitoring of pharmacological intervention. British heart journal*. 1980;44(6):668-71.
124. Matsuno Y, Morioka S, Murakami Y, Kobayashi S, Moriyama K. Mechanism of prolongation of pre-ejection period in the hypertrophied left ventricle with normal systolic function in unanesthetized hypertensive dogs. *Clinical cardiology*. 1988;11(10):702-6.
125. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *Journal of applied physiology*. 2004;96(1):337-42.
126. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K. Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Critical care medicine*. 2005;33(11):2534-9.
127. Sano H, Fujiyama M, Wightman P, Cave NJ, Giese MA, Johnson CB, et al. Investigation of percentage changes in pulse wave transit time induced by mini-fluid challenges to predict fluid responsiveness in ventilated dogs. *Journal of veterinary emergency and critical care*. 2019;29(4):391-8.

128. Little RJ, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. 3 ed: John Wiley & Sons; 2019. p. 8-22.
129. Enders CK. Multiple imputation as a flexible tool for missing data handling in clinical research. Behaviour research and therapy. 2017;98:4-18.
130. Wehberg S, Sauerbrei W, Schumacher M. ROC-Kurven. In: Schumacher M, Schulgen G, editors. Methodik klinischer Studien. 3 ed: Springer Verlag; 2008. p. 330-6.
131. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44(3):837-45.
132. Schulgen G, Schumacher M. Der Wilcoxon-Rangsummen-Test. In: Schumacher M, Schulgen G, editors. Methodik klinischer Studien. 3 ed: Springer Verlag; 2008. p. 47-9.
133. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 1997;2(2):177-94.
134. Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. Journal of clinical monitoring and computing. 2016;30(2):149-55.
135. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. Hypertension. 2002;39(6):1083-7.
136. Amirtharaj CR, Palmeri LC, Gradwohl G, Adar Y, Nitzan M, Gruber D, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse transit time correlates with echocardiographic measurement of stroke volume in preterm infants with patent ductus arteriosus. Journal of perinatology. 2018;38(9):1220-6.

137. Chen W, Kobayashi T, Ichikawa S, Takeuchi Y, Togawa T. Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2000;38(5):569-74.
138. Sugo Y, Sakai T, Terao M, Ukawa T, Ochiai R. The comparison of a novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time and echo Doppler during exercise. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, San Diego. 2012:236-9.
139. Clayton DG, Webb RK, Ralston AC, Duthie D, Runciman WB. A comparison of the performance of 20 pulse oximeters under conditions of poor perfusion. *Anaesthesia*. 1991;46(1):3-10.
140. Awad AA, Stout RG, Ghobashy MA, Rezkanna HA, Silverman DG, Shelley KH. Analysis of the ear pulse oximeter waveform. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2006;20(3):175-84.
141. McGrath SP, Ryan KL, Wendelken SM, Rickards CA, Convertino VA. Pulse oximeter plethysmographic waveform changes in awake, spontaneously breathing, hypovolemic volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(2):368-74.
142. Steptoe A, Godaert G, Ross A, Schreurs P. The cardiac and vascular components of pulse transmission time: a computer analysis of systolic time intervals. *Psychophysiology*. 1983;20(3):251-9.
143. Guinot PG, de Broca B, Abou Arab O, Diouf M, Badoux L, Bernard E, et al. Ability of stroke volume variation measured by oesophageal Doppler monitoring to predict fluid responsiveness during surgery. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(1):28-33.

144. Depret F, Jozwiak M, Teboul JL, Alphonsine JE, Richard C, Monnet X. Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests. *Critical care medicine*. 2019;47(2):96-102.