

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath  
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler

---

**VERGLEICH DYNAMISCHER UND STATISCHER VARIABLEN ZUR PRÄDIKTION VON  
VOLUMENREAGIBILITÄT BEI SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN VOR UND NACH  
KORREKTUR EINES ANGEBORENEN HERZFEHLERS**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**MARION MOSEBY**  
aus Kassel

Kiel 2012

1. Berichtserstatter: PD Dr. J. Renner

2. Berichtserstatter: Prof. Dr. G. Lutter

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.10.2012

gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG .....	1
1.1 EINLEITUNG .....	1
1.2 KONGENITALE VITIEN.....	4
1.3 FRAGESTELLUNG .....	7
2. METHODIK .....	8
2.1 STUDIENDESIGN UND EINSCHLUSSKRITERIEN.....	8
2.2 MESSSYSTEME UND MONITORING .....	8
2.3 DATENAUFZEICHNUNG .....	18
2.4 STUDIENPROTOKOLL .....	18
3. ERGEBNISSE .....	21
3.1 ZENTRALER VENENDRUCK .....	23
3.2 GLOBAL ENDDIASTOLISCHER VOLUMEN INDEX.....	24
3.3 SCHLAGVOLUMENVARIATION .....	25
3.4 PULSDRUCKVARIATION .....	26
4. DISKUSSION .....	27
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	34
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	36
7. PUBLIKATIONEN.....	41
8. DANKSAGUNG .....	42
9. LEBENS LAUF .....	43
10. ANHANG .....	44

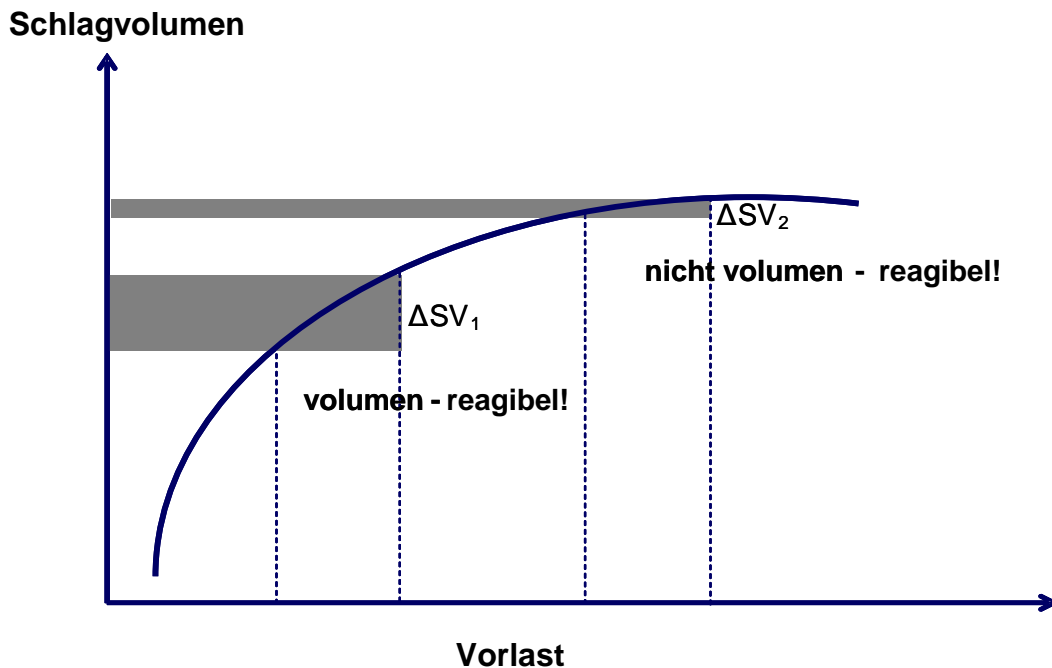
## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

Abb.	Abbildung
ASD	Vorhofseptumdefekt
AUC	Area under the curve/ Fläche unter der Kurve
DSt	Downslope time/ exponentielle Abfallzeit
EKG	Elektrokardiogramm
GEDV	Global enddiastolisches Volumen
GEDVI	Global enddiastolischer Volumen Index
HZV	Herzzeitvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
LAEDV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MTt	Mean transit time/ Mittlere Durchgangszeit des Blutes
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAOD	Pulmonarterieller Okklusionsdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	Pulse-Contour-Cardiac-Output-System
PPV	Pulsdruckvariation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
RAEDV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
ROC	Receiver Operating Characteristics
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Velocity Time Integral /Geschwindigkeits Zeitintegral
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Einleitung

In der Kinderanästhesie sowie in der pädiatrischen Intensivmedizin stellt die Herz-Kreislaufüberwachung von Säuglingen und Kleinkindern eine besondere Herausforderung dar. Monitoringverfahren, die für Erwachsene seit Jahren zur Verfügung stehen, lassen sich nicht ohne weiteres bei Kindern anwenden. Nicht nur weil Kinder andere Behandlungsbedürfnisse als Erwachsene haben, sondern auch, weil die Datenlage für evidenzbasierte Medizin bei pädiatrischen Patienten sehr eingeschränkt ist. Ausgesprochen wichtig und schwierig ist die Überwachung der Hämodynamik, insbesondere der intravasalen Volumensituation. Bis vor 40 Jahren mussten sich Ärzte hauptsächlich auf die klinischen Anzeichen des Volumenstatus verlassen. Auch heute noch erfolgt die initiale hämodynamische Überwachung anhand der Herzfrequenz, des Blutdruckes, des Jugularvenendruckes, des Hautturgors, der Hautdurchblutung und der Urinausscheidung. Zwar können diese klinischen Anzeichen gute Richtwerte der hämodynamischen Situation sein, allein sind sie jedoch nicht ausreichend, um bei Schwerkranken eine Aussage über die Organperfusion zu machen (Egan 2005). Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern sind Über- und Unterschätzungen der tatsächlichen hämodynamischen Situation von großer Konsequenz, da bereits geringe Volumenüberlastungen zu einem Lungenödem oder zu einer Herzinsuffizienz führen können (Keck 2002; Tibby und Murdoch 2003). Aus den genannten Gründen ist es wünschenswert, vor einer therapeutischen Volumenverabreichung eine Aussage über die Volumenreagibilität eines Patienten machen zu können. Volumenreagibilität beschreibt die Fähigkeit des linken Ventrikels auf eine definierte Volumengabe sein Schlagvolumen (SV) relevant erhöhen zu können. Um zu verstehen, warum das Herzzeitvolumen (HZV) nur limitiert gesteigert werden kann, muss man sich mit den physiologischen Grundlagen befassen. Das SV bezeichnet die Blutmenge, die jeder Ventrikel des Herzens bei der Systole auswirft. Die Summe der SV die innerhalb einer Minute das Herz verlassen, wird als HZV bezeichnet. Bis zu einem gewissen Punkt kann durch eine vermehrte Vordehnung der Myokardfasern eine Steigerung der Kontraktionskraft und des SV erreicht werden. Am Ende des 19. Jahrhundert und Anfang des 20. Jahrhundert beschrieben die Physiologen Otto Frank und Ernest Starling erstmalig die Interaktionen zwischen Sarkomerlänge, Kontraktionskraft und SV (Starling 1927). Nach dieser Theorie steigt die Kontraktilität bei zunehmender Vordehnung der Myokardfasern. Der optimale Funktionsbereich der kardialen Sarkomere befindet sich in der oberen Grenze ihrer maximalen Vordehnung. Vermutet wird, dass die kontraktilen Proteine mit zunehmender Länge eine gesteigerte Kalziumaffinität entwickeln (Rossaint 2004; Burchardi 2008). Diese enddiastolische Vordehnung des Ventrikelmyokards wird als Vorlast bezeichnet.



**Abb. 1.1** Linksventrikuläre Funktionskurve (Frank-Starling-Kurve) bei normaler kardialer Funktion.  $\Delta SV_1$  auf dem steilen Anteil der Kurve entspricht einer hohen Zunahme des SV auf eine definierte Volumengabe (Responder).  $\Delta SV_2$  auf dem flacheren Teil der Kurve entspricht einer geringen Zunahme des SV auf eine definierte Volumengabe (Non-Responder) (Renner 2008a).

Das Verhältnis zwischen Vorlast und SV wird durch die Frank-Starling-Kurve illustriert (siehe Abb. 1.1). Das SV und konsequent das HZV können bis zur oberen Grenze der optimalen enddiastolischen Sarkomervordehnung durch eine Volumengabe gesteigert werden (Responder). Der steile Anteil der kardialen Funktionskurve entspricht somit einer Volumenreagibilität. Wenn der optimale Funktionsbereich der kardialen Sarkomere überschritten wird, nimmt die Kontraktilität trotz erhöhter Vorlast ab, und führt zu keiner weiteren Zunahme des SV und zur Abflachung der Frank-Starling-Kurve, der Patient reagiert nun nicht mehr volumen-reagibel (Non-Responder). Bei den sogenannten Non-Respondern könnte eine Volumenverabreichung zu einer Hypervolämie führen und somit zum Nachteil des Patienten werden. Non-Responder profitieren, in Hinsicht auf eine HZV-Verbesserung, wahrscheinlich eher von Inotropika als von einer Flüssigkeitssubstitution. Das Ziel ist es, zuverlässige Variablen zu finden, die vor Volumengabe eine Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern erlauben, indem sie für jeden Patienten die individuelle Position auf der Frank-Starling-Kurve abbilden. Somit könnte die Therapie auf den jeweiligen Bedarf eines Patienten optimal abgestimmt werden. Für den behandelnden Arzt stellt sich nun die Frage wie man objektiv Responder von den Non-Respondern unterscheidet. Als Annäherungs-Versuche wurden klinisch unterschiedliche Variablen verwendet. Im Jahre 1970 revolutionierten Swan und Ganz das hämodynamische Monitoring durch die Einführung

des Pulmonalarterienkatheters (PAK) (Swan 1970). Der PAK wird auch heute bei Erwachsenen zur Messung klassischer statischer Füllungsdrücke wie Zentralvenendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOD) verwendet. Zwar ist bei Kleinkindern der ZVD durch die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) gut messbar, die Anlage eines PAK wird jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern auf Grund der Invasivität nicht empfohlen. Bereits bei Erwachsenen ist die Anlage eines PAK bei bis zu 10% der Patienten mit potentiellen Nebenwirkungen wie z.B. Herzrhythmusstörungen und/oder Perforation der Pulmonalarterie verbunden (Larsen 2005; Abdulla 2007). Darüberhinaus konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass diese statischen Füllungsdrücke bei Erwachsenen nicht zuverlässig mit der Volumensituation eines Patienten korrelieren (Tibby 2001; Michard 2002; Preisman 2005; López-Herce 2006), und somit nicht in der Lage sind die individuelle Position eines Patienten auf der Frank-Starling-Kurve abzubilden. Bei bislang eindeutiger Studienlage sollte der ZVD klinisch nicht mehr alleine als Entscheidung für eine Volumensubstitution verwendet werden (Schiffmann 2002; Mahajan 2003). In jüngster Zeit ist der Begriff der Volumenreagibilität untrennbar mit den sogenannten dynamischen Variablen wie der Schlagvolumenvariation (SVV) und der Pulsdruckvariation (PPV) verknüpft (Della Rocca 2004; Della Rocca 2005; Renner 2008a; Renner 2008b). Diese Variablen können kontinuierlich und weniger invasiv erhoben werden, wie z.B. mit dem PiCCO-System (Pulse-Contour-Cardiac-Output-System, der Firma Pulsion Medizintechnik, München). Bei erwachsenen Patienten konnten die dynamischen Variablen mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen Respondern und Non-Respondern diskriminieren (Reuter 2002; Hofer 2004; Preisman 2005; Biais 2008). Auch pädiatrische tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass die dynamischen Variablen SSV und PPV möglicherweise auch bei Säuglingen und Kleinkindern bessere Prädiktoren der Volumenreagibilität sind als die statischen Variablen ZVD und PAOD (Renner 2008a+b). Welchen Stellenwert der global enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) als statisch volumetrische Variable bei Kindern hat gilt es ebenfalls nachzuweisen. In wenigen klinischen Untersuchungen bei Erwachsenen mit septischem Schock konnte gezeigt werden, dass das GEDVI ein zuverlässiger Indikator für das intravasale Blutvolumen darstellt (Michard 2003; Nirmalan 2005). Die Anwendbarkeit der dynamischen und statisch-volumetrischen Variablen bei Kindern wurde klinisch noch nicht untersucht und könnte womöglich helfen, das pädiatrische hämodynamische Monitoring zu optimieren. Durch Miniaturisierung stehen zurzeit PiCCO-Katheter für Säuglinge ab einem Körpergewicht von circa drei Kilogramm zur Verfügung. Zusätzlich zur Miniaturisierung der arteriellen Katheter sind kleinere Echokardiographiesonden entwickelt worden, die ebenfalls zur intermittierenden Bestimmung kardialer Funktionsparameter zur Verfügung stehen. Im Rahmen einer klinischen Studie erhoben wir perioperativ Daten von Kleinkindern und

Säuglingen während Korrektur angeborener Herzfehler mit der Zielsetzung optimale Variablen für das pädiatrische hämodynamische Monitoring zu identifizieren.

## 1.2 Kongenitale Vitien

Alle kleinen Patienten unserer Studie hatten ein operationsbedürftiges kongenitales Vitium. Circa ein Prozent aller Neugeborenen kommen mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt (Kumar 2005). Die Ursache dieser Herzfehlbildung ist nicht immer zu ermitteln, häufig besteht eine Korrelation mit chromosomalen Aberrationen (Trisomie 18 und 21), mit Noxen und Medikamenten (Alkohol, Phenytoin, Kumarine, Lithium) oder z.B. eine Rötelninfektion der Mutter während der Schwangerschaft (Jenkins 2007; Serrano 2010). Einige dieser Herzfehlbildungen können sich innerhalb einiger Wochen oder Jahre spontan regulieren, während größere und komplizierte Defekte korrigiert werden müssen, um mit dem Leben vereinbar zu sein und eine gute kardiale Funktion zu ermöglichen. Unsere kleinen Studienteilnehmer waren alle in stationärer Behandlung zur Korrektur von kongenitalen Vitien, die entweder in kurativer oder palliativer Hinsicht versorgt wurden. Anders als in der Onkologie werden in der Kinderherzchirurgie Operationen als palliativ bezeichnet, wenn sie als lebensrettende Zwischenversorgung vor einer endgültig kurativen Operation erfolgen. Die in unserer Studie am häufigsten vorkommenden Herzfehler werden nun für das Verständnis in Kurzform erläutert.

### *Ventrikelseptumdefekt (VSD)*

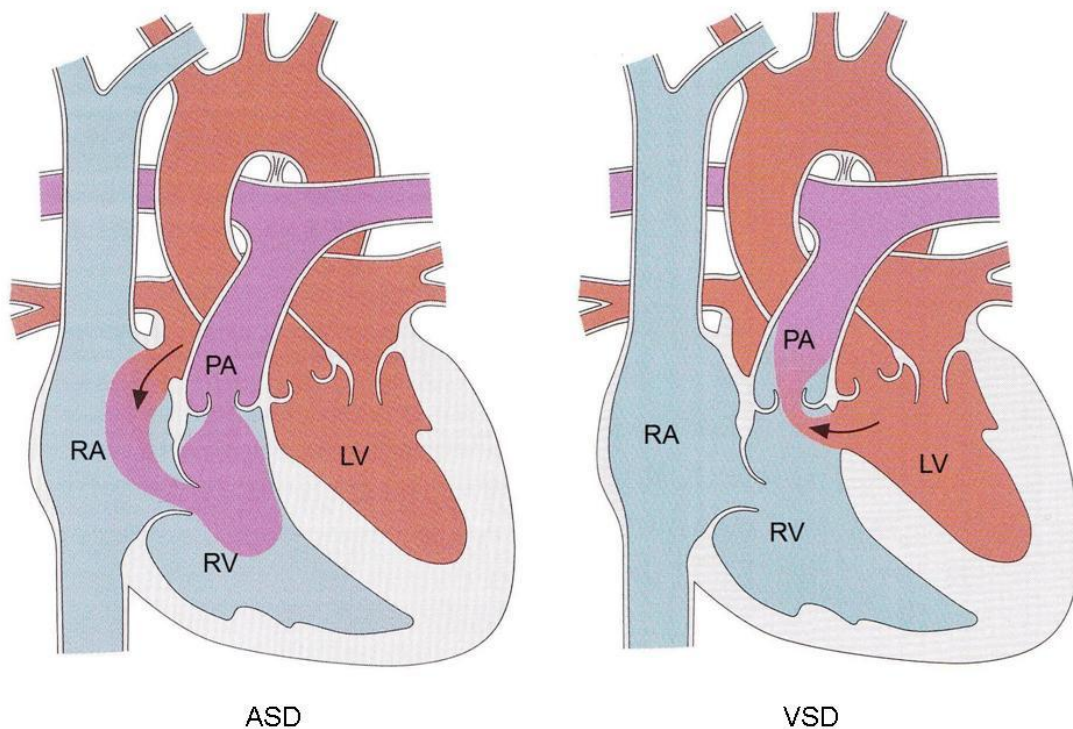
Ventrikelseptumdefekte sind mit 40% die häufigsten angeborenen Herzfehlbildungen und können isoliert oder mit anderen Fehlbildungen auftreten (Kumar 2005). Dieser Defekt kann in allen Anteilen des Septums zwischen den Herzkammern entstehen. Durch die Druckdifferenz zwischen Lungen- und Körperkreislauf entsteht ein intrakardialer Kurzschluss (Links-Rechts-Shunt). Oxygeniertes Blut aus dem linken Ventrikel fließt erneut durch die Lunge um nochmals mit Sauerstoff angereichert zu werden. Unbehandelt kann bei sich angleichenden Blutdrücken zwischen Lungen- und Körperkreislauf ein Pendelshunt entstehen. Im Extremfall folgt die sogenannte „Eisenmenger-Reaktion“, ein durch Shuntumkehr entstandener zyanotischer Rechts-Links-Shunt. Bei relevanten Ventrikelseptumdefekten fallen die Kinder mit Dyspnoe, Gedeihstörungen und erhöhter Infektanfälligkeit auf. Um irreversible Schäden zu vermeiden, ist eine Korrektur innerhalb des ersten Lebensjahres empfehlenswert. Die Stellung der Operationsindikation erfolgt gemäß des klinischen Zustandes des Patienten, mittels einer echokardiographischen Untersuchung und gegebenenfalls durch eine zusätzliche Herzkatheteruntersuchung. Der therapeutische Ansatz ist ein direkter operativer Verschluss des Septumdefekts mittels eines Flickens oder in



bestimmten Fällen interventionell durch einen Metallschirm. Nach einer korrigierenden Intervention ist die Prognose der einfachen Vitien sehr gut (Dodge-Khatami 2008).

#### *Vorhofseptumdefekt (ASD)*

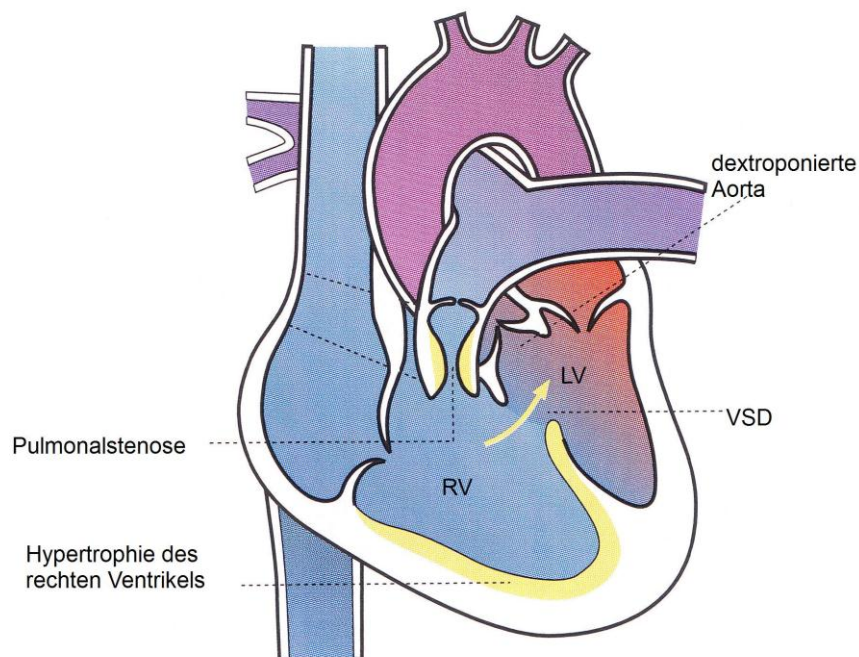
Man unterscheidet verschiedene Arten von Vorhofdefekten, die nach ihrer Lage im Septum benannt werden. Das weitaus häufiger vorkommende „Ostium secundum“ befindet sich im zentralen Anteil des Septums und das seltener vorkommende „Ostium primum“ im unteren Septumanteil nahe der Klappenebene. Der ASD ist primär ein Links-Rechts-Shunt mit ähnlichen hämodynamischen Folgen, klinischen Symptomen und Therapiemöglichkeiten wie beim VSD beschrieben (Berchthold 2001; Kumar 2005).



**Abb. 1.2** ASD bzw. VSD mit Links-Rechts-Shunt. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, LV: linker Ventrikel (Schünke 2009).

### Fallot-Tetralogie

Ein weiterer häufiger Herzfehler ist die Fallot-Tetralogie, bestehend aus einem VSD, einer Pulmonalstenose einer Rechtsherzhypertrophie und einer dextroponierten, über dem VSD „reitenden“ Aorta. Eine Fallot-Tetralogie kann mit genetischen Aberrationen wie Trisomie 21 assoziiert sein. Bei Geburt können die Kinder unauffällig sein und manchmal kommt es erst nach dem 1. Lebensmonat zu hypoxischen Anfällen. Häufig besteht bei der Fallot-Tetralogie ein Mischshunt, bei dem Blut zwischen der linken und der rechten Herzhälfte pendelt. Mögliche Symptome dieses Vitiums sind zentrale Zyanose, Trommelschlegelfinger/-zehen, Synkopen und körperliche Unterentwicklung (Berchthold 2001). Zur Diagnosesicherung können neben der klinischen Untersuchung EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung herangezogen werden. Eine operative Versorgung ist zu empfehlen, da andernfalls nur 11% der Kinder ohne Operation das 20. Lebensjahr erreichen (Kumar 2005).



**Abb. 1.3** Fallot-Tetralogie mit einem Rechts-Links-Shunt. RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel (Berchthold 2001).

### 1.3 Fragestellung

Pädiatrische tierexperimentelle Studien sowie klinische Studien bei Erwachsenen konnten zeigen, dass die dynamischen Variablen der Volumenreagibilität SVV und PPV den statischen Variablen ZVD und PAOD zur Prädiktion einer Volumenreagibilität überlegen sind. Jedoch können die vorhandenen Studienergebnisse von erwachsenen Patienten und aus tierexperimentellen Untersuchungen nicht ohne weiteres auf Säuglinge und Kleinkinder übertragen werden. Für den klinischen Alltag wäre es wünschenswert Variablen zu finden die für jeden Patienten die individuelle Position auf der Frank-Starling-Kurve anzeigen. So bestünde die Möglichkeit zuverlässig zwischen kleinen Patienten zu differenzieren, die von einer Volumentherapie profitieren und denen, die nicht profitieren werden. Der behandelnde Arzt könnte somit schon im Voraus eine Entscheidung zwischen Volumensubstitution auf der einen Seite und Verabreichung von Inotropika zur HZV-Steigerung auf der anderen Seite treffen. Die fehlende Datenlage in der pädiatrischen Intensivmedizin macht es dem behandelnden Arzt schwer, patientenoptimierte evidenzbasierte Medizin zu praktizieren. Im Rahmen dieser Arbeit soll in einer prospektiven klinischen Studie folgende Fragen geklärt werden:

- Sind statische Variablen wie der ZVD und die statisch volumetrische Variable GEDV in diesem pädiatrischen Patientenkollektiv geeignet Volumenreagibilität abzubilden?
- Hat das Vorhandensein eines intrakardialen Shunts auf die Akkuratheit der statischen Variablen Einfluss?
- Sind dynamische Variablen der Volumenreagibilität wie die SVV und die PPV auf das pädiatrische Patientenkollektiv anwendbar?
- In wie weit werden die dynamischen Variablen in ihrer Prädiktion einer Volumenreagibilität in Anwesenheit eines intrakardialen Shunts beeinflusst?

## 2. METHODIK

### 2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

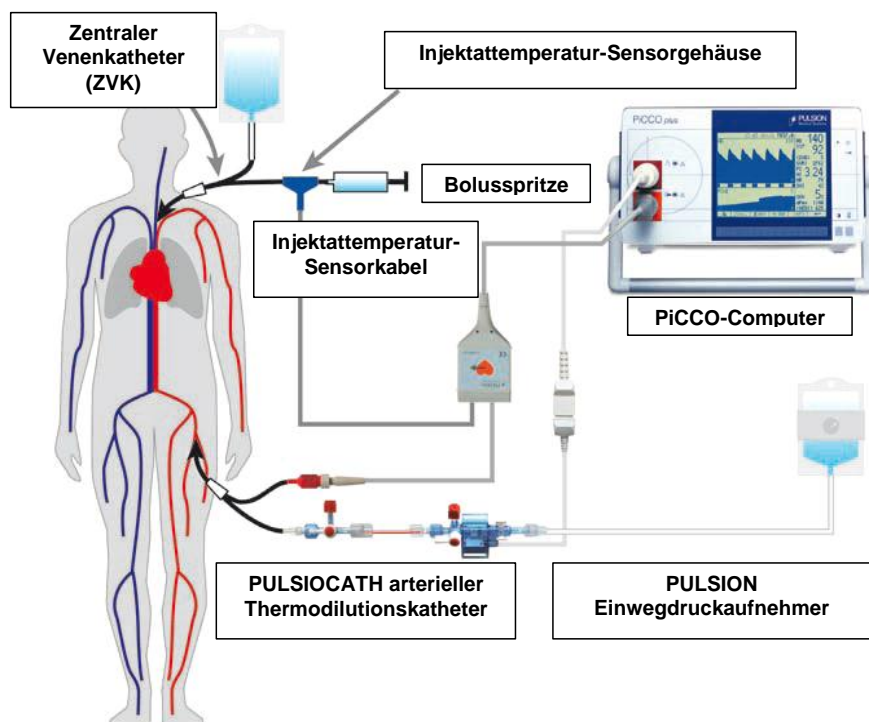
Die Studie wurde als prospektive, klinische Studie unter Berücksichtigung der „Deklaration von Helsinki“ durchgeführt. Die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat der Studie zugestimmt. Die Eltern der kleinen Studienteilnehmer wurden ausführlich über Ziel, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich auf einem Aufklärungsbogen ein. Unsere Untersuchungen hatten keinen Einfluss auf die Wahl des Narkosemittels und nach menschlichem Ermessen entstanden keine Nachteile der Kinder, da wir außer dem Routinemonitoring kein zusätzliches Monitoring verwendeten. Die Studie wurde perioperativ in der Kinderherzchirurgie der Christian-Albrechts-Universität in Kiel durchgeführt. Vom April 2007 bis zum November 2008 wurden bei 26 Säuglingen und Kleinkindern (Alter  $14 \pm 12$  Monate, Körpergewicht  $9.7 \pm 4.3$  kg) mit angeborenen Herzfehlern während herzchirurgischer Eingriffe dynamische und statische Variablen erhoben und verglichen. Mittels transösophagealer Echokardiographie erhoben wir den Schlagvolumenindex ( $SVI_{TEE}$ ), mittels arterieller Pulskonturanalyse PPV und SVV. Der GEDVI wurde mittels transpulmonaler Thermodilution (TPTD) erhoben und der ZVD über einen Standard-ZVK aufgezeichnet. An der Studie nahmen sowohl weibliche als auch männliche Patienten teil. Voraussetzung für die Teilnahme war ein Körpergewicht zwischen 3 und 15 Kilogramm sowie ein kongenitaler, operationsbedürftiger Herzfehler. Im wesentlichen wurden kleine Patienten eingeschlossen bei denen ein ASD, VSD oder eine Fallot'sche Tetralogie operativ korrigiert wurde. Nicht eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, bei denen die Einwilligung der Eltern nicht eindeutig war oder bei denen das Einführen des PiCCO-Katheters in eine Leistenarterie nicht möglich war.

### 2.2 Messsysteme und Monitoring

#### *PiCCO-System*

Das PiCCOplus-System (PC8100 der Firma Pulsion Medizintechnik, München) kombiniert zwei Verfahren: die TPTD und die arterielle Pulskonturanalyse. Mittels TPTD können intermittierend HZV, SV und GEDV, respektive deren Indices, sowie weitere intrathorakale Volumina bestimmt werden. Mit der Pulskonturanalyse kann ein Schlag-für-Schlag-HZV sowie kontinuierlich SVV und PPV bestimmt werden. Die Kathetergrößen wurden nach Größe und Gewicht des Patienten bestimmt. Für die kleinen Studienteilnehmer/-innen standen Kinderkatheter zur Verfügung. Nach der Narkoseinduktion und Intubation der kleinen Patienten legten wir mittels Seldinger-Technik einen Standard-ZVK (4F, Länge 8 cm) in die V. jugularis interna rechts oder links, alternativ in die V. subclavia rechts oder

links und führten diesen bis kurz vor den rechten Vorhof ein. Durch die Druckkurve des ZVD und die Rückläufigkeit des ZVK bestätigte sich die korrekte Lage des Katheters. Den ZVK verwendeten wir zur Volumensubstitution, Medikamentenapplikation, zur Bolusgabe für die TPTD und zur kontinuierlichen ZVD-Bestimmung. Wie man auf der Abbildung 2.1 ersehen kann, bestand eine Verbindung zwischen dem ZVK per Injektattemperatursensorkabel mit dem PiCCO-Computer. Den arteriellen pädiatrischen Pulsioath®-Katheter mit 3 French Durchmesser und 7 cm Länge (PVPK2013L07-46N, Pulsion Medizintechnik, München) führten wir ebenfalls mittels der Seldinger Technik in die A. femoralis rechts oder links über die vorgesehene Länge von 7 cm ein bis die Katheterspitze in der Aorta abdominalis lag. Der Pulsioath® besitzt proximal einen Thermistor zur kontinuierlichen Bestimmung von Temperaturveränderungen im Blut sowie ein distales Lumen für die arterielle Blutdruckmessung. Vor dem Anschluss an das PiCCO-System wurden alle Katheterlumina entlüftet und mit isotoner Kochsalzlösung gefüllt, um Messfehler und Luftembolien zu vermeiden. Der Druckwandler befand sich auf Herzhöhe des Patienten und wurde an den Luftdruck angeglichen. Um die hämodynamischen Variablen des PiCCO-Systems, wie HZV, SV und GEDV auf die jeweilige Körperoberfläche der kleinen Patienten zu indizieren wurden Größe und Gewicht in dem PC eingegeben. Zusätzlich zur Überwachung des ZVD und der arteriellen Blutdruckmessung erfolgte eine Überwachung mittels EKG, der Sauerstoffsättigung des Blutes, der Körperkerntemperatur und beatmungsspezifische Parameter. Die Werte der PiCCO-Variablen wurden in Echtzeit auf einem Computer gespeichert. Zusätzlich wurden die entsprechenden Zielvariablen zu fest definierten Zeitpunkten manuell notiert. Bei den kleineren Kindern kam es gelegentlich vor, dass die Anlage eines Femoraliskatheters aufgrund des geringen Arterien durchmessers nicht möglich war. Als seltene Komplikation eines arteriellen Katheters ist eine Ischämie der zu versorgenden Extremität (Egan 2005) beschrieben, die wir in unserem Kollektiv nicht beobachteten.

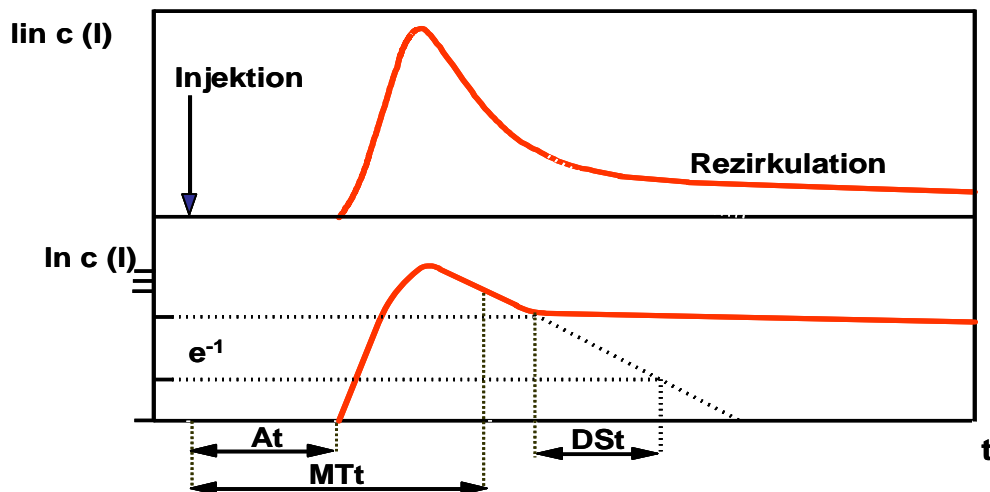


**Abb. 2.1** Anbau des PiCCO-Katheters und des ZVK (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medizintechnik, München)

### *Transpulmonale Thermodilution (TPTD)*

Um das HZV mittels TPTD bestimmen zu können, wird im ZVK als Indikator eine isotonische Kochsalzlösung injiziert und dessen Temperatur von einem Injektatsensorkabel gemessen. Die Kochsalzlösung ist auf unter 10 Grad Celcius gekühlt, um eine größere Temperaturdifferenz zwischen Bluttemperatur und Injektattemperatur zu erreichen. Die Injektion sollte möglichst schnell und gleichmäßig erfolgen, um durch die Umgebung verursachte Temperaturerhöhungen zu vermeiden. Ein größeres Injektatvolumen erhöht die Messsicherheit durch einen geringeren prozentualen Indikatorverlust. Der Kältebolus vermischt sich mit dem Blut des Patienten und fließt durch den rechten Vorhof weiter in den kardiopulmonalen Kreislauf, dies wird als transpulmonale Thermodilution bezeichnet. In der A. femoralis erfolgt die Messung der Temperaturveränderung durch den Pusiocath®. Im PiCCO-Computer wird die Thermodilutionskurve durch Ermittlung der mittleren Durchgangszeit (MTt) und der Abfallzeit (DSt) abgebildet (siehe Abb. 2.2). Die Fläche unter der Thermodilutionskurve wird mittels der Stewart-Hamilton-Gleichung errechnet und ist umgekehrt proportional zum HZV: je größer das HZV, desto kleiner die Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve (Formel siehe Seite 11). Die Thermodilutionskurve wird in verschiedene Zeitabschnitte gegliedert und durch Multiplikation mit dem HZV ergeben sich die spezifischen Volumina (Kretz 2006). Die Indikator-Verdünnungskurve des TPTD ist ca.

fünffmal länger im Vergleich zu dem des Pulmonalarterienkatheters. Die Messungen sind annähernd unabhängig vom Atemzyklus (Schiffmann 2002). Bei schlechter Durchmischung des Bolus mit dem Blut, durch Kontakt des Thermistors mit der Gefäßwand oder bei Schwankungen der Pulsfrequenz oder des Blutdruckes könnten dennoch Messfehler auftreten (Larsen 2006; Abdulla 2007).



**Abb. 2.2** zeigt eine Indikatorkurve der TPTD in linearer Aufzeichnung (oben) und semilogarithmischer Skala (unten). Der PiCCO-Computer berechnet mit Hilfe der MTt (MTt: engl: Mean transit time) und DSt (DSt: engl: Down-slope time) der Thermodilutionskurve das Vorlastvolumen und die Menge des Lungenwassers. At ist die Erscheinungszeit des Indikators nach der Injektion (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medizintechnik, München).

Die Steward-Hamilton-Gleichung kann zur Errechnung des HZV verwendet werden. Mittels Integralrechnung wird das Areal unter der Thermodilutionskurve bestimmt:

$$HZV = \frac{(T_B - T_I) \cdot V_I \cdot K^1 K^2}{\int \Delta T_B \cdot dt}$$

$T_B$ : Bluttemperatur

$T_I$ : Injektattemperatur

$V_I$ : Injektatvolumen

$K^1$ : Dichtefaktor des Injektates/Blutes

$K^2$ : Berechnungskonstante, spezifische Wärmekapazitäten von Blut und Injektat

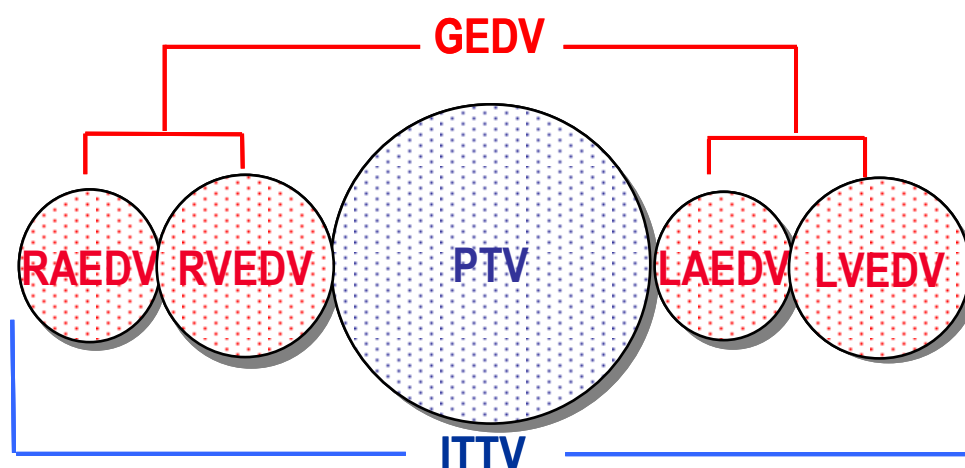
$\int \Delta T_B dt$ : Integral der Fläche unter der Thermodilutionskurve

### Global enddiastolisches Volumen

Die TPTD stellt zudem eine Möglichkeit dar, statisch volumetrische Variablen, wie GEDV und intrathorakales Thermovolumen (ITTV) zu bestimmen. Abb. 2.3 zeigt, wie sich das intrathorakale Blutvolumen in einzelne Kammern unterteilt. Die in dieser Studie relevante Variable des GEDV ist die Summe der enddiastolischen Volumina beider Vorhöfe und beider Ventrikel: RAEDV, RVEDV, LAEDV und LVEDV. Das ITTV ist die Summe von PTV und GEDV. Das GEDV errechnet sich somit aus der Differenz zwischen ITTV und dem PTV:

$$GEDV = ITTV - PTV = (HZV \cdot MTt) - (HZV \cdot DSt) = HZV \cdot (MTt - DSt)$$

Die Mean Transit time (MTt) entspricht der mittleren Durchgangszeit des Blutes vom ZVK zum Pulsio kath®. Das ITTV bezeichnet das gesamte Volumen zwischen Injektionsort und Messort des Pulsio kaths® („needle-to-needle-volume“). Die Down Slope time (DSt) entspricht der exponentiellen Abfallzeit der Thermodilutionskurve. Das PTV ist das größte Einzelvolumen der Kompartimente auf der vom Indikator durchlaufenen Messstrecke. Um die Formel des GEDV zu vervollständigen, wurden die oben genannten Formeln des ITTV und PTV jeweils eingesetzt und danach vereinfacht. Das GEDVI indiziert das GEDV errechnet auf die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten.



**Abb. 2.3** Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) und des global enddiastolischen Volumens (GEDV). Rechtsatriales enddiastolisches Volumen (RAEDV), rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV), pulmonales Thermovolumen (PTV), linksatriales enddiastolisches Volumen (LAEDV) und linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medizintechnik München).



### Arterielle Pulskonturanalyse

Der vom PiCCO-System verwendete Algorithmus zur arteriellen Pulskonturanalyse wurde von Wesseling et al. entwickelt (Wesseling 1974). Die Messung des Pulskontur-HZV beruht auf der Theorie der Windkesselfunktion der Aorta und der proximalen Arterien, erstmals beschrieben Ende des 19. Jahrhundert vom deutschen Physiologen Otto Frank (Frank 1899; Frank 1920). Diese Theorie sieht das arterielle System als einen gleichförmigen dehnbaren Schlauch mit konstantem Querschnitt. Die arterielle Pulskonturanalyse beruht zusätzlich auf dem Ohm'schen Gesetz. Die ersten Berechnungsversuche des HZV und des SV sind zu modellhaft beschrieben worden. Aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit konnte dieses Modell nicht in der klinischen Diagnostik etabliert werden. Das PiCCO-System misst nicht den Aortendruck, sondern verwendet vereinfacht den Druck einer peripheren aber dennoch großen Arterie. Durch Verwendung der TPTD wird durch eine Kalibration die momentane aortale Compliance (Volumendehnbarkeit) ermittelt um möglichst korrekt das Pulskontur-HZV zu errechnen. Einbezogen werden ein bestimmter Kalibrationsfaktor, die Druckveränderungen über die Zeit, die Herzfrequenz und die aortale Compliance im zeitlichen Verlauf. Störfaktoren der Thermodilutionsmessungen sind intrakardiale Shunts, Aortenaneurysmen, Pneumektomien und Messungen während der extrakorporalen Zirkulation (Levick 1998; Larsen 2006). Aus der Pulsdruckkurve werden außer das HZV ebenfalls kontinuierlich SV und SVV berechnet. Eine entscheidende Frage ist, wie stark Änderungen des Gefäßtonus durch Katecholamine oder Volumenschwankungen die Form der arteriellen Pulskonturkurve beeinflussen und inwieweit die angezeigten Werte vom wahren HZV abweichen. Erneute Kalibrierungen des Systems mit der TPTD sind erforderlich um möglichst die akute aortale Compliance mit zu berücksichtigen. Zur Errechnung des HZV verwendet das PiCCO-System folgende Formel:

$$HZV_{pc} = cal \cdot HF \cdot \int_{Systole} \left( \frac{p(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dp}{dt} \right)$$

<b>HZV<sub>pc</sub></b>	Pulskontur Herzzeitvolumen
<b>cal</b>	patientenbezogener Kalibrationsfaktor der Thermodilution
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>∫ Systole p(t)/SVR</b>	Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve
<b>C(p)</b>	Compliance der Aorta
<b>dp/ dt</b>	Druckänderung der Kurve im zeitlichen Verlauf

### *Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation*

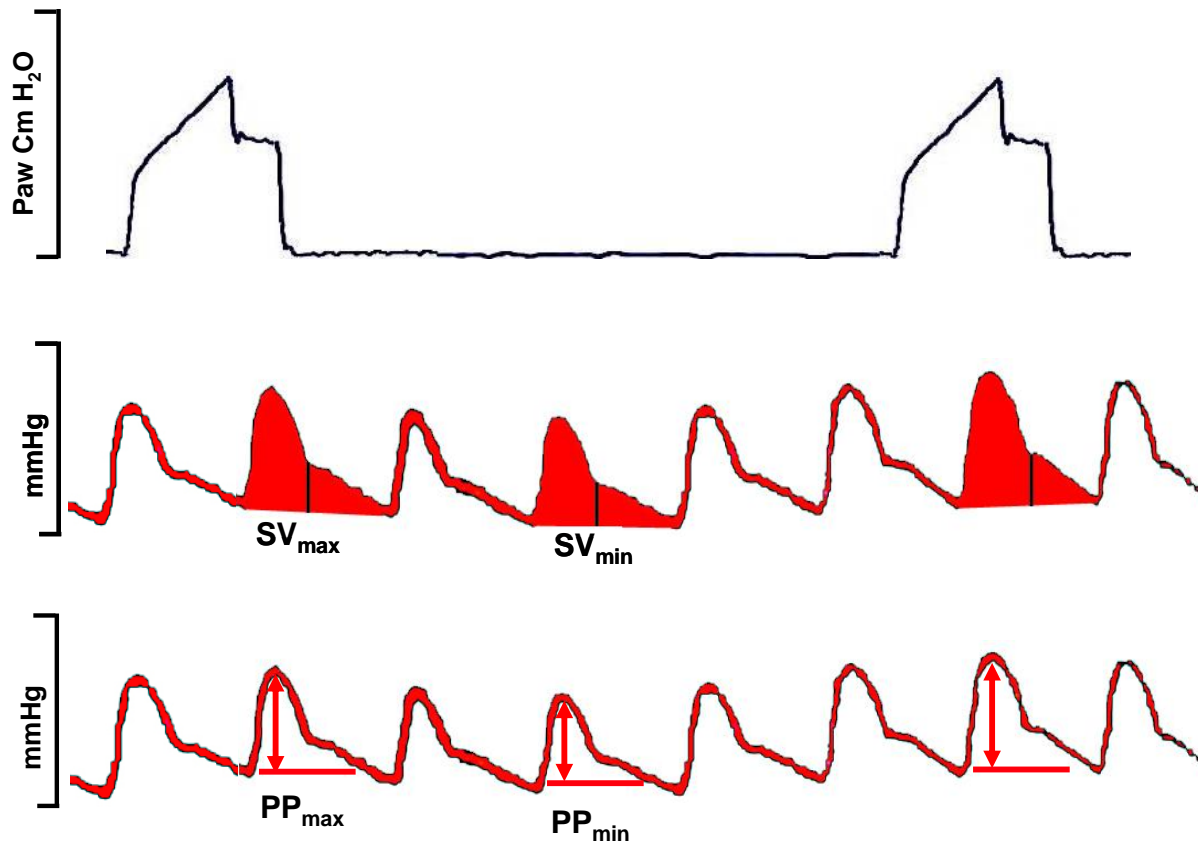
Die dynamische Variable Schlagvolumenvariation (SVV) wird auf dem Boden der arteriellen Pulskonturanalyse bestimmt. Durch eine volumenkontrollierte mechanische Überdruckbeatmung entsteht inspiratorisch ein intrathorakaler Druckanstieg, der eine abnehmende Druckdifferenz zwischen rechtem Herzen und den peripheren Venen bedingt. Konsekutiv kommt es zu einer zyklischen Verringerung des SV und des HZV durch Abnahme des venösen Rückstroms. Im Rahmen der Expiration wird der venöse Rückstrom zum rechten Herzen wieder verbessert, das SV und das HZV steigen wieder an. SVV gibt bei stabiler Herzfrequenz und kontrollierter Beatmung an um wieviel Prozent das linksventrikuläre SV um einen über 30 Sekunden bestimmten Mittelwert variiert. Bei mechanisch beatmeten Patienten kann eine stark variierende SVV auf eine Hypovolämie hindeuten (Fujita 2004). SVV ist nur für Anwendung bei maschinell beatmeten Patienten mit einem nicht tachykarden Sinusrhythmus möglich (Striebel 2008).

Die dynamische Vorlastvariable der Pulsdruckvariation (PPV) wird ebenfalls mittels der arteriellen Pulskonturanalyse bestimmt. Während der mechanischen Überdruckbeatmung entstehenden durch die intrathorakalen Druckschwankungen ebenfalls Blutdruckschwankungen. Die PPV errechnet sich in Prozent über die Differenz zwischen dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck bezogen auf dem mittleren arteriellen Druck der letzten 30 Sekunden. Bei Hypovolämie schwankt auch die PPV stärker als bei Normovolämie (Berkenstadt 2005; Dahl 2009). Die Anwendung der PPV ist wie die der SVV ebenfalls auf maschinell beatmeten Patienten mit einem nicht tachykarden Sinusrhythmus beschränkt (Van Aken 2007).

Zur Errechnung der PPV und der SVV werden folgende Formeln verwendet:

$$PPV (\%) = \frac{PP_{\max} - PP_{\min}}{\frac{1}{2}(PP_{\max} + PP_{\min})} \times 100$$

$$SVV (\%) = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{\frac{1}{2}(SV_{\max} + SV_{\min})} \times 100$$



**Abb. 2.4** Einfluss der zyklischen intrathorakalen Druckänderungen unter mechanischer Beatmung auf die Änderungen im linksventrikulären Schlagvolumen und die Änderungen im Pulsdruck (Systole minus Diastole). Paw: positive airway pressure, SV: Schlagvolumen, PP: pulse pressure (Pulsdruck) (Renner 2009b).

### *Transösophageale Echokardiographie (TEE)*

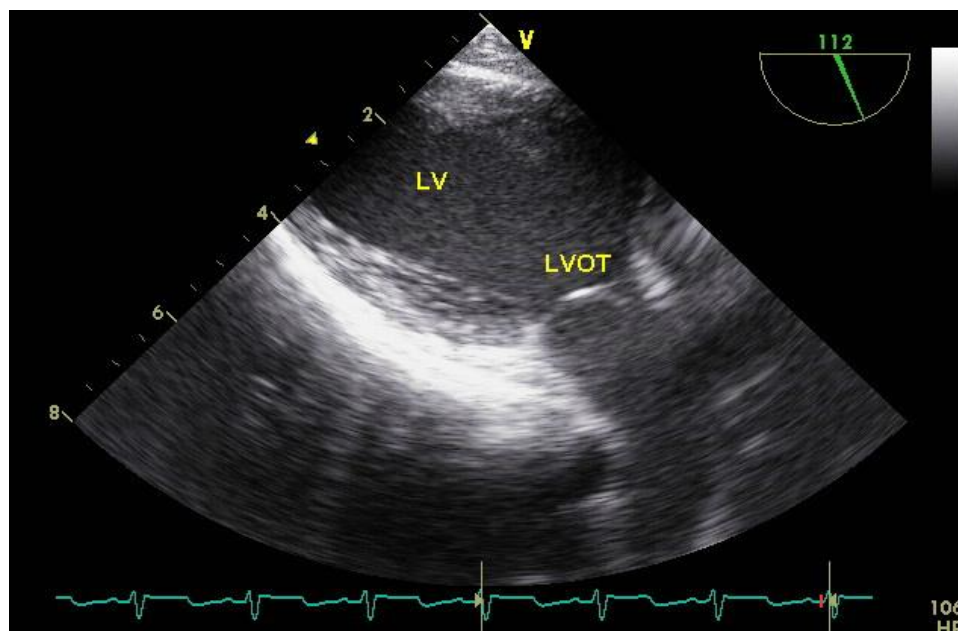
Die transösophageale Echokardiographie (TEE) wird unter anderem zur visuellen Darstellung des Herzens verwendet (Sengupta 2005). Gut zu beurteilen sind die Beweglichkeit der Ventrikelwände, Füllungs- und Auswurfsvolumina der Ventrikel sowie intrakardiale Shunts, Funktion der Herzklappen, Blutflusscharakteristik des Aortenbogens und Luftembolien (DeGroff 2002; Böhmeke 2004; Flachskampf 2007). In unserem Patientenkollektiv hatte die TEE mehrere Funktionen und diente neben der Bestimmung des  $SVI_{TEE}$  ebenfalls zur visuellen Darstellung des kongenitalen Vitiums, sowie der kardialen Funktion. Nach operativer Korrektur konnte mittels TEE die Abwesenheit eines Restshunts bestätigt werden. Wir verwendeten das Model GE Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen). Während der TEE Untersuchung waren die kleinen Patienten narkotisiert. Um die Zähne der Patienten, sofern vorhanden, und die TEE-Sonde nicht zu schädigen, bekamen alle Patienten einen Beißring. Die TEE-Sonde wurde neben dem Beatmungstubus in den Ösophagus vorgeschoben. Komplikationen, die mit der Durchführung einer TEE-Untersuchung in Verbindung gebracht werden könnten haben wir nicht beobachtet. Insgesamt ist die Komplikationsrate der TEE in der Literatur mit 0,1-0,5% beschrieben (Daniel 1991). In der pädiatrischen Intensivmedizin ist die Anwendung von TEE mit Bias von ca 10% vergleichbar mit den Ergebnissen der TPTD und der Fick-Methode. Im Gegensatz zum PAK, sind Komplikationen durch Messungen mittels TPTD und TEE kaum bekannt (Tibby 1997; Pauli 2002; Mahajan 2003). Mehrere Studien konnte zeigen, dass die SV- bzw. HZV-Bestimmung mittels TEE eine zuverlässige Alternative zu den invasiveren Verfahren des PAK und der TPTD ist (Chew und Poelaert 2003; Groban und Dolinsky 2005; Schober 2009). Leider ermöglicht das TEE bislang nur eine intermittierende HZV-Überwachung. Als Goldstandard der HZV-Überwachung gilt die Fick-Methode mit der HZV über die Indikatorverdünnungsmethode die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bestimmt wird. Die Fick-Methode erlaubt jedoch ebenfalls nur eine intermittierende HZV-Bestimmung und ist im klinischen Alltag bei kritisch kranken Patienten nicht anwendbar. Für eine kontinuierliche Bestimmung eines HZV im pädiatrischen Patientenkollektiv gibt es bislang keinen allgemeinen Goldstandard. Am ehesten ist hier die intermittierende echokardiographische Ermittlung des SV, respektive HZV akzeptiert. Aus diesem Grund haben wir uns darauf festgelegt, Änderungen des SV und des HZV auf eine Volumenintervention mittels TEE darzustellen. Die Messungen wurden in einer transgastralen Position in der langen Achse (110-130° Winkel) durchgeführt.

Zur Errechnung der Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) wurde unter der Annahme, dass die Fläche rund ist der gemessene Diameter in der folgenden Formel eingesetzt:

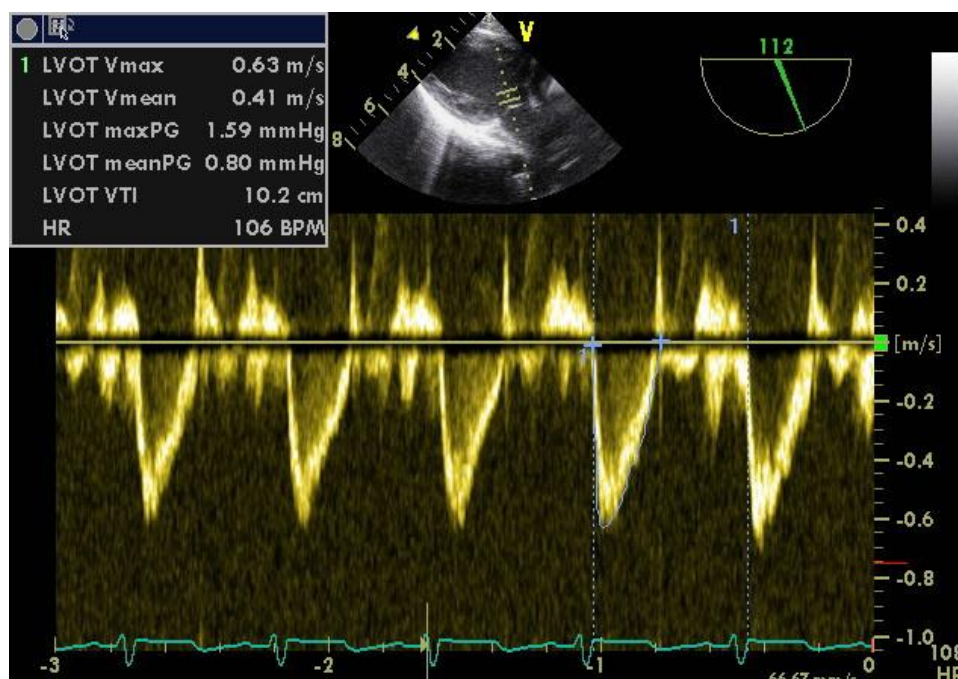
$$LVOT = \frac{\pi \cdot d^2}{4}$$

Im LVOT wurde mit dem gepulsten Doppler das jeweilige Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) bestimmt. Zur  $SVI_{TEE}$ -Bestimmung wurde das LVOT mit dem entsprechenden VTI multipliziert. Das korrespondierende  $HZV_{TEE}$  wurde automatisch ermittelt als  $SVI_{TEE}$  multipliziert mit der aktuellen Herzfrequenz. Um möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen, wurden alle TEE-Messungen von dem gleichen erfahrenen Kollegen durchgeführt und verblindet von zwei weiteren Untersuchern ausgewertet. Nach operativer Korrektur des Herzfehlers konnte mittels farbdoppler Echokardiographie die Abwesenheit eines Restshunts bestätigt werden, bevor die postoperativen Messungen stattfanden.

$$SVI_{TEE} = LVOT \cdot VTI_{TEE}$$



**Abb. 2.5** Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels (LV) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) zur Ermittlung eines Geschwindigkeits-Zeit-Integrals.



**Abb. 2.6** Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels und des linksventrikulären Ausflußtraktes (LVOT). Bestimmung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals im LVOT (LVOT<sub>VTI</sub>).

### 2.3 Datenaufzeichnung

Zur Datenaufzeichnung konnectierten wir das PiCCO-System mit einem Laptop. Der Computer speicherte alle erhaltenen Werte der Pulskonturanalyse und der TPTD mit Hilfe eines speziellen Programms (PiCCOWin®-Software, Version 6.0, Pulsion Medizintechnik, München). Definierte Vitalparameter sowie den ZVD erfassten wir handschriftlich und gaben die Werte anschließend in den Laptop ein. Die echokardiographischen Aufnahmen wurden ebenfalls gespeichert und einer späteren Analyse zugeführt.

### 2.4 Studienprotokoll

Folgende Daten erhoben wir für jeden Patienten: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Art des angeborenen Herzfehlers, Art des intrakardialen Shunts, Begleiterkrankungen, Größe, Gewicht, Prämedikation, errechnete Körperoberfläche sowie American Society of Anesthesiology-Klassifizierung zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes und zur Beurteilung des Narkoserisikos. Die Patienten wurden narkotisiert und mit einem fixierten Atemhubvolumen von 10 ml/kgKG kontrolliert beatmet und für den bevorstehenden operativen Eingriff in Rückenlage gelagert. Die Messpunkte der Studie waren wie folgt definiert: zum Zeitpunkt 1 erfolgte die Baseline-Messung vor Korrektur des Herzfehlers. Es

wurden 2-3 x 5 ml isotonische Kochsalzlösung zur Kalibration des PiCCO-Systems in den ZVK injiziert. Zusätzlich zu den Aufzeichnungen über die PiCCOWin®-Software notierten wir bei jedem Zeitpunkt Werte zur allgemeinen Hämodynamik, PiCCO-Daten sowie die TEE-Werte. Zeitgleich entnahmen wir eine arterielle Blutgasanalyse. Bei dem Zeitpunkt 2 erfolgte die Datenerfassung ebenfalls vor operativer Korrektur des Herzfehlers, nachdem den kleinen Patienten ein intravenöser Volumenbolus von 10 ml/kgKG verabreicht wurde. Die Art des Volumens richtete sich immer nach dem Bedarf des Patienten, meist aber wurde isotonische Kochsalzlösung, Hydroxyäthylstärke oder Frischplasma verabreicht. Während des kardiopulmonalen Bypasses wurden keine Werte gemessen. Analog zu den Zeitpunkten 1 und 2 vor kardiopulmonalem Bypass erfolgten die Messungen der Zeitpunkte 3 und 4 nach kardiopulmonalem Bypass und Korrektur des Herzfehlers. Zeitpunkt 3 entspricht die Baseline nach Korrektur und Zeitpunkt 4 nach Volumengabe von 10 ml/kgKG. Wir verglichen die jeweiligen Werte der hämodynamischen Variablen der Zeitpunkte 1 und 2 (Baseline und nach Volumenverabreichung vor operativer Korrektur), bzw. der Zeitpunkte 3 und 4 (Baseline und nach Volumenverabreichung nach operativer Therapie) miteinander.

## Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung

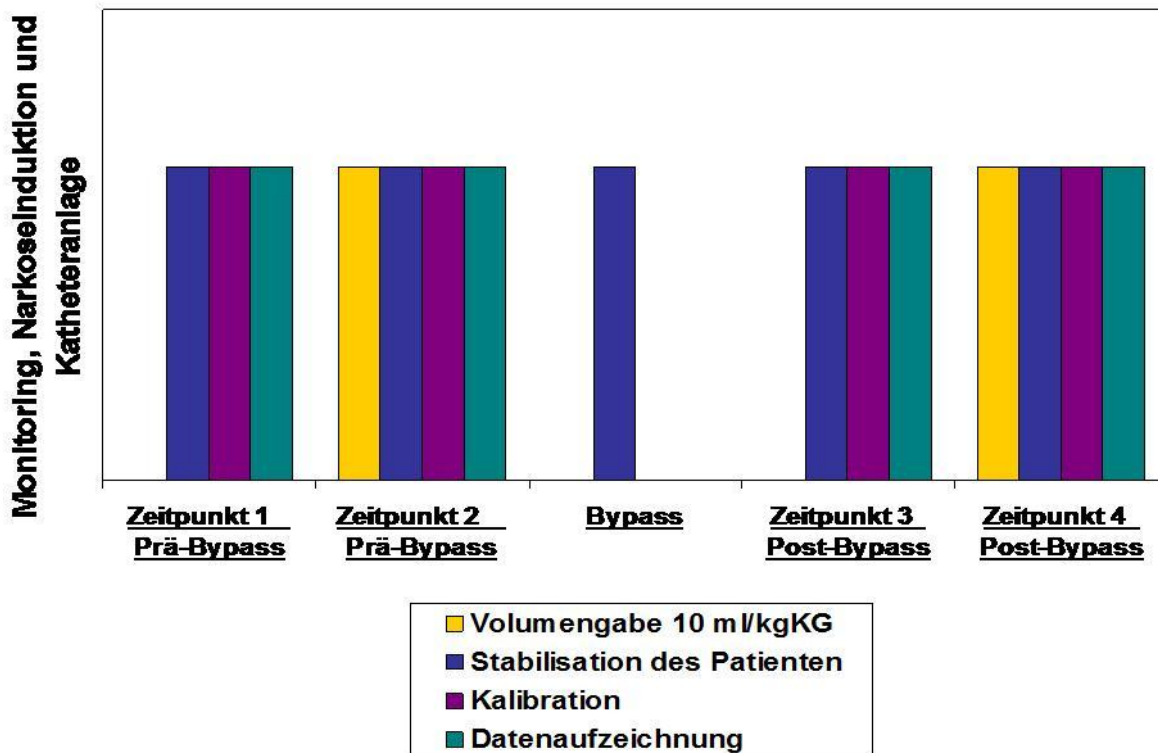


Abb. 2.7 Schematische Darstellung des Studienprotokolls

## 2.5 Statistik

Unsere Ergebnisse werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Korrelationsanalysen erfolgten mit der Statistik Software (GraphPad® Prism 5, GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Die hämodynamischen Variablen wurden zu jedem Messzeitpunkt (prä- und post-Bypass jeweils vor und nach Volumensubstitution) mit 2-seitigen t-Tests verglichen. Der lineare Zusammenhang der hämodynamischen Variablen mit den prozentualen Veränderungen des  $SVI_{TEE}$  wurden mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten errechnet. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen, wobei ein Wert von 1 einen positiven und -1 einen negativen Zusammenhang entspricht. Nimmt der Wert die Zahl 0 an besteht keinen linearen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen. Um einen erhöhten  $\alpha$ -Fehler zu vermeiden, verwendeten wir für multiple Tests eine Bonferroni-Korrektur. Receiver Operating Characteristic Kurven (ROC) wurden angefertigt um für jede Variable einen Schwellenwert zu ermitteln. Der Schwellenwert ist der Wert für den eine bestmögliche Sensibilität und Spezifität erreicht wurde und soll zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern beitragen. Eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,5 entspricht die allgemeine Wahrscheinlichkeit, während eine Fläche unter der Kurve von 1 auf einen guten Zusammenhang der Variable mit der Fähigkeit zur Volumenprädiktion deutet. Die Sensibilität gibt an, wieviel Prozent der Patienten deren Variablen sich unter dem Schwellenwert befinden tatsächlich von einer Volumengabe ihr  $SVI_{TEE} \geq 15\%$  erhöhen wurden (Responder). Die Spezifität gibt an, wie viele der Patienten deren Variable sich über dem Schwellenwert befinden nach einer definierten Volumengabe ihr  $SVI_{TEE} \leq 15\%$  erhöhen (Non-Responder). Ein Test-Ergebnis war erst dann signifikant, wenn der p-Wert kleiner als  $\alpha/k$  war. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant gesehen.



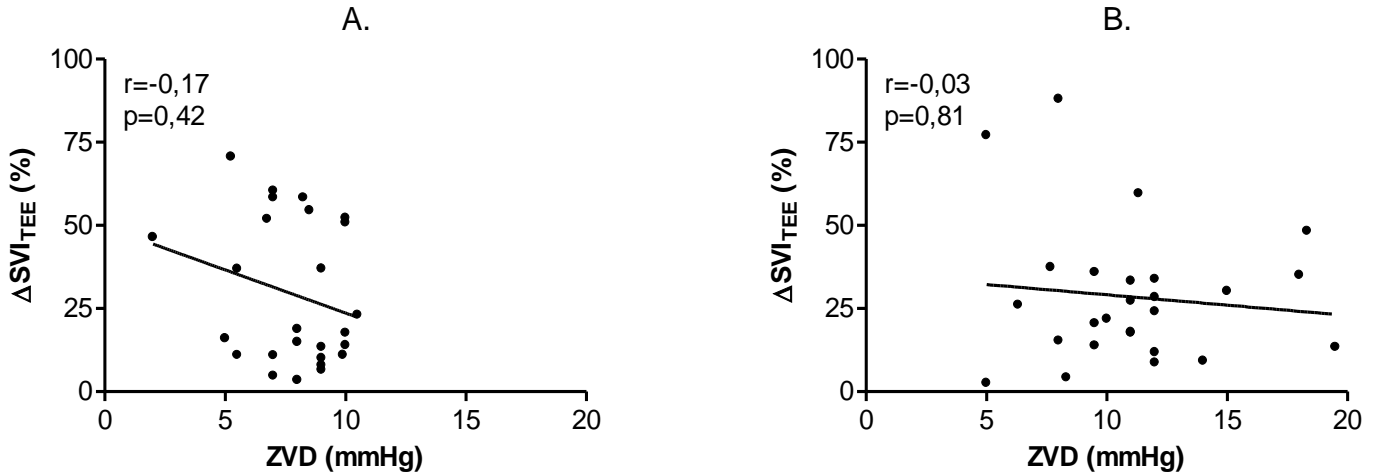
### 3. ERGEBNISSE

In dieser Studie erhoben wir intraoperativ Daten von 26 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von  $14 \pm 12$  Monaten und einem Körpergewicht von  $9.7 \pm 4.3$  kg. Alle Kinder hatten einen angeborenen Herzfehler mit einem Links-Rechts-Shunt, der operativ behandelt wurde. Bei 18 Kindern wurde ein VSD operativ verschlossen, während bei 8 Kindern ein ASD korrigiert wurde. Durchschnittswerte des Alters, des Körpergewichtes, der Körpergröße und der Körperoberfläche der Patienten auf den korrigierten Herzfehler bezogen waren wie folgt; Alter: VSD:  $7.8 (\pm 3.8)$  Monate, ASD:  $30.6 (\pm 9.4)$  Monate, Körpergewicht: VSD:  $7.2 (\pm 1.6)$  kg, ASD:  $15.5 (\pm 2.7)$  kg, Körpergröße: VSD:  $71.7 (\pm 10.7)$  cm, ASD:  $98.2 (\pm 11.7)$  cm, Körperoberfläche: VSD:  $0.37 (\pm 0.06)$  cm<sup>2</sup>, ASD:  $0.64 (\pm 0.08)$  cm<sup>2</sup>. Die Charakteristika der einzelnen Patienten sind in Tabelle 10.1 aufgelistet. Unsere kleinen Patienten wurden alle mit einem fixierten Tidalvolumen von 10ml/kgKG beatmet. Keines der Kinder benötigte präoperative kontinuierliche Verabreichung von pharmakologisch vasoaktiven Substanzen. Nach VSD Korrektur und nach Korrektur einer Fallotschen Tetralogie erhielten die Studienteilnehmer zur Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine eine einmalige gewichtsadaptierte Gabe eines Phosphodiesterase-Hemmers, sowie in Einzelfällen zusätzlich eine inotrope Unterstützung mit Adrenalin i.v. ( $0.03-0.05$  µg/kgKG/min). Für alle Kinder wurde ermittelt, ob sie auf eine definierte Volumengabe mit einer Erhöhung des SVI<sub>TEE</sub> von mehr als 15% reagierten oder nicht. Fünfzehn Kinder klassifizierten wir aufgrund einer Erhöhung des SVI<sub>TEE</sub>  $\geq 15\%$  nach einer Bolusgabe von 10 ml/kgKG als Responder (VSD: n=11, ASD: n=4). Bei elf Kindern sahen wir nach entsprechender Bolusgabe eine Erhöhung des SVI<sub>TEE</sub>  $\leq 15\%$ , und definierten sie als Non-Responder (VSD: n=7, ASD: n=4). Die einzelnen respiratorischen und hämodynamischen Variablen sind im Anhang in Tabelle 10.2 ersichtlich, Tabelle 10.3 zeigt eine Unterteilung in Responder bzw. Non-Responder. Eine Volumensubstitution führte vor operativer Korrektur des Herzfehlers zu signifikanten Veränderungen der Variablen HI<sub>TEE</sub>, SVI<sub>TEE</sub>, ZVD, GEDVI, SVV und PPV. Nach operativer Korrektur konnte nach Volumensubstitution für MAP, SVI<sub>TEE</sub>, ZVD, GEDVI, SVV und PPV signifikante Veränderungen festgestellt werden. Folgend werden die einzelnen Variablen in Anwesenheit eines intrakardialen Shuntess und nach operativer Korrektur des Herzfehlers einzeln beschrieben. Zwischen der volumeninduzierten prozentualen Veränderung des SVI<sub>TEE</sub> ( $\Delta$ SVI<sub>TEE</sub>) und des ZVD konnte weder vor noch nach operativer Korrektur des Herzfehlers eine signifikante Korrelation gezeigt werden (prä-Bypass:  $r = -0.17$ ,  $p = 0.42$ , post-Bypass:  $r = -0.03$ ,  $p = 0.81$ ) (Abb. 3.1). GEDVI zeigte vor Bypass keine signifikante Korrelation mit  $\Delta$ SVI<sub>TEE</sub> ( $r = -0.13$ ,  $p = 0.52$ ), wohingegen sich nach Korrektur des intrakardialen Shunts eine statistische Signifikanz einstellte ( $r = -0.64$ ,  $p = 0.0005$ ) (Abb. 3.3). PPV zeigte als einzige Variable sowohl vor, als auch nach operativer Korrektur eine signifikante Korrelation mit  $\Delta$ SVI<sub>TEE</sub> (prä-Bypass:  $r = 0.54$ ,  $p = 0.004$ , post-Bypass:  $r = 0.73$ ,  $p < 0.0001$ ) (Abb. 3.7). Für

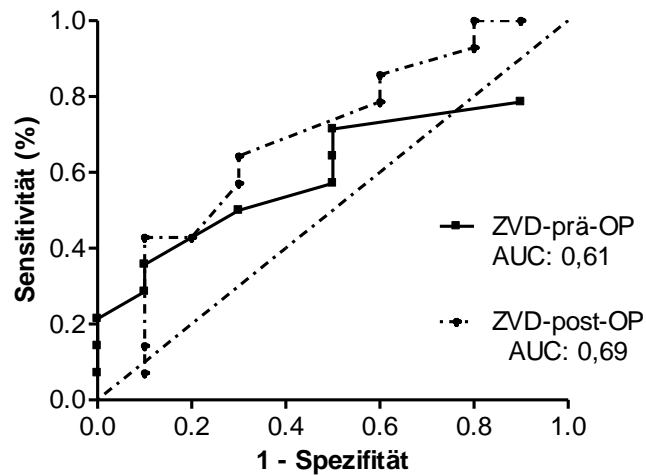
die SVV ließ sich vor operativer Korrektur keine signifikante Korrelation mit  $\Delta\text{SVI}_{\text{TEE}}$  nachweisen ( $r= 0.30$ ,  $p= 0.14$ ), wohl aber nach Korrektur des kongenitalen Herzfehlers ( $r= 0.57$ ,  $p= 0.02$ ) (Abb. 3.5). Diese Ergebnisse sind schematisch als Tabelle 10.4 im Anhang aufgelistet.

In der ROC-Analyse konnte für den ZVD weder vor noch nach operativer Shuntkorrektur eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern gefunden werden (prä-Bypass:  $\text{AUC}= 0.61$ ,  $p= 0.33$ , Schwellenwert  $\leq 8$  mmHg, post-Bypass:  $\text{AUC}= 0.69$ ,  $p= 0.09$ , Schwellenwert  $\leq 9,5$  mmHg) (Abb. 3.2). Vor operativer Shuntkorrektur war GEDVI nicht in der Lage eine Volumenreagibilität vorherzusagen ( $\text{AUC}= 0.59$ ,  $p= 0.42$ , Schwellenwert  $\leq 310 \text{ ml}\cdot\text{m}^{-2}$ ) (Abb. 3.4). Für das GEDVI fand sich in der ROC-Analyse in Abwesenheit eines intrakardialen Shuntes einen Schwellenwert von  $\leq 400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$ . 66% der Patienten mit einem GEDVI unter  $\leq 400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  konnten demnach richtig als Responder identifiziert werden, während 78% der Kinder mit einem GEDVI über  $400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  richtig als Non-Responder identifiziert wurden ( $\text{AUC}= 0.77$ ,  $p= 0.008$ ) (Abb. 3.4). Bei Patienten mit intrakardialem Shunt konnte für die SVV keine akkurate Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern nachgewiesen werden ( $\text{AUC}= 0.70$ ,  $p= 0.08$ , Schwellenwert  $\geq 14\%$ ) (Abb. 3.6). Nach Shuntkorrektur fand sich für die SVV ein Schwellenwert von  $\geq 15\%$ , der mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 81% Responder von Non-Respondern differenzieren ließ ( $\text{AUC}= 0.78$ ,  $p= 0.02$ ) (Abb. 3.6). Für die PPV sahen wir in Anwesenheit eines intrakardialen Shunts in der ROC-Analyse bei einem Schwellenwert von  $\geq 16\%$  (Sensitivität 61%, Spezifität 96%) eine gute Fähigkeit Responder von Non-Respondern zu differenzieren ( $\text{AUC}= 0.79$ ,  $p= 0.01$ ) (Abb. 3.8). Der optimale Schwellenwert für die PPV nach operativer Therapie zeigte sich bei  $\geq 15\%$  mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 72% ( $\text{AUC}= 0.86$ ,  $p= 0.002$ ) (Abb. 3.8).

## 3.1 Zentraler Venendruck

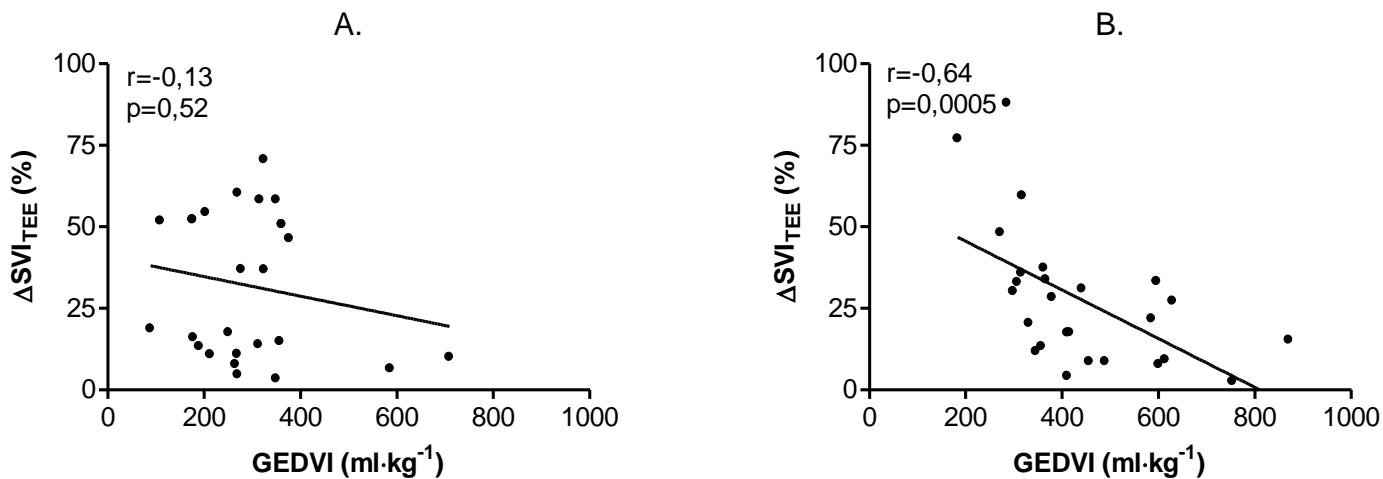


**Abb. 3.1** Korrelation des ZVD zu der mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen prozentualen Änderung des Schlagvolumenindex ( $\Delta SVI_{TEE}$ ) auf eine definierte Volumengabe. A: vor Korrektur des kongenitalen Vitiums; B: nach Korrektur des kongenitalen Vitiums.

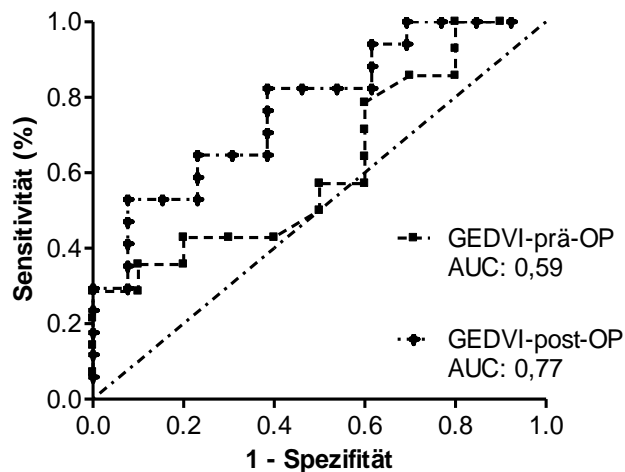


**Abb. 3.2** Receiver Operating Characteristics Analyse zu den Eigenschaften des zentralen Venendrucks (ZVD) vorhersagen zu können vor und nach operativer Korrektur des Herzfehlers. AUC: Fläche unter der Kurve

## 3.2 Global enddiastolischer Volumen Index

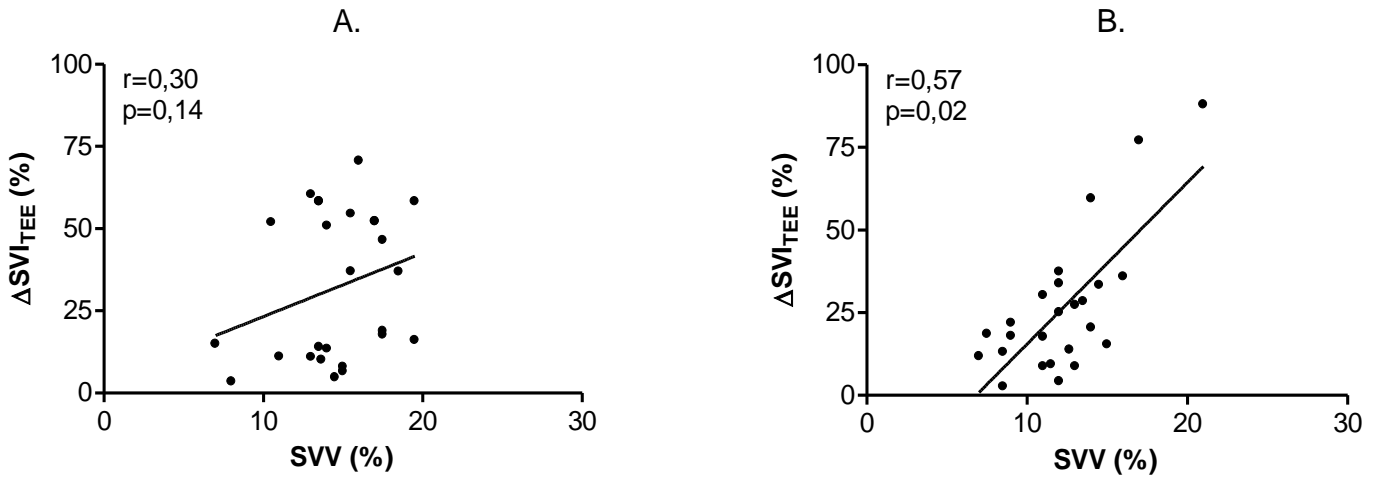


**Abb. 3.3** Korrelation des indizierten global enddiastolischen Volumens (GEDVI) zu der mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen prozentualen Änderung des Schlagvolumenindex ( $\Delta SVI_{TEE}$ ) auf eine definierte Volumengabe. A: vor Korrektur des kongenitalen Vitiums; B: nach Korrektur des kongenitalen Vitiums.

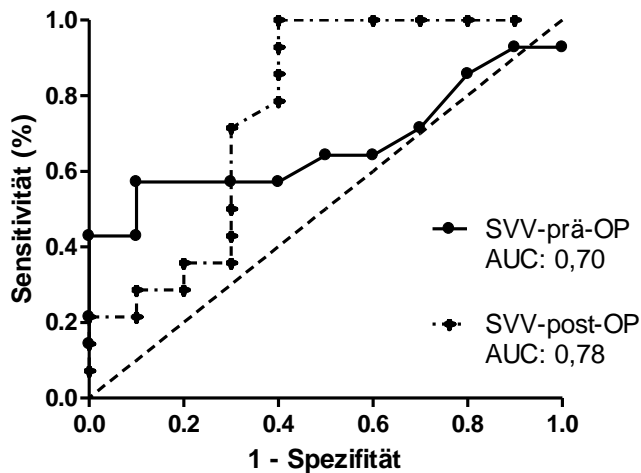


**Abb. 3.4** Receiver Operating Characteristics Analyse zu den Eigenschaften des indizierten global enddiastolischen Volumens (GEDVI) eine Volumenreagibilität vorhersagen zu können vor und nach operativer Korrektur des Herzfehlers. AUC: Fläche unter der Kurve

## 3.3 Schlagvolumenvariation

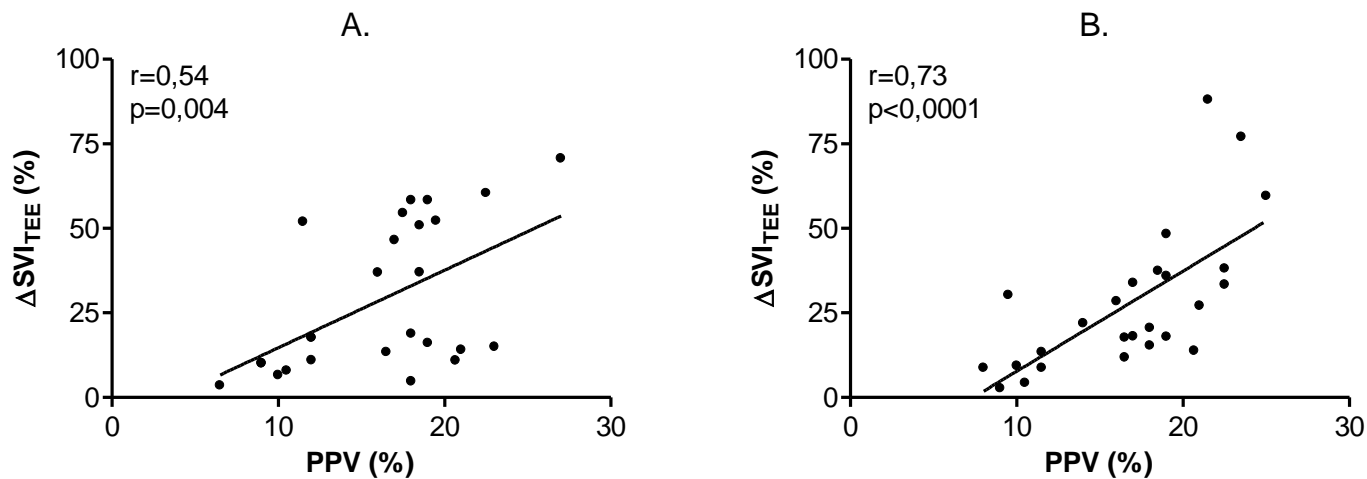


**Abb. 3.5** Korrelation der Schlagvolumenvariation (SVV) zu der mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen prozentualen Änderung des Schlagvolumenindex ( $\Delta\text{SVI}_{\text{TEE}}$ ) auf eine definierte Volumengabe. A: vor Korrektur des kongenitalen Vitiums; B: nach Korrektur des kongenitalen Vitiums.

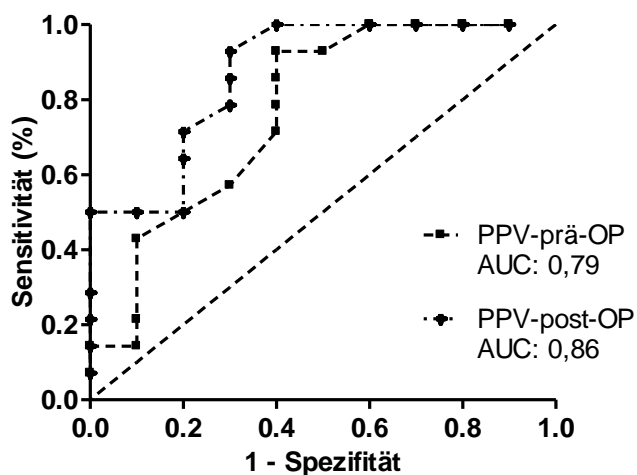


**Abb. 3.6** Receiver Operating Characteristics Analyse zu den Eigenschaften der Schlagvolumenvariation (SVV) eine Volumenreagibilität vorhersagen zu können vor und nach operativer Korrektur des Herzfehlers. AUC: Fläche unter der Kurve

## 3.4 Pulsdruckvariation



**Abb. 3.7** Korrelation der Pulsdruckvariation (PPV) zu der mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen prozentualen Änderung des Schlagvolumenindex ( $\Delta SVI_{TEE}$ ) auf eine definierte Volumengabe. A: vor Korrektur des kongenitalen Vitiums; B: nach Korrektur des kongenitalen Vitiums.



**Abb. 3.8** Receiver Operating Characteristics Analyse zu den Eigenschaften der Pulsdruckvariation (PPV) eine Volumenreagibilität vorhersagen zu können vor und nach operativer Korrektur des Herzfehlers. AUC: Fläche unter der Kurve

#### 4. DISKUSSION

Die wesentlichen Ergebnisse unserer klinischen Studie werden wie folgt kurz zusammengefasst:

[1] Der statische kardiale Füllungsdruck ZVD ist nicht geeignet eine Volumenreagibilität in dem hier untersuchten pädiatrischen Patientenkollektiv vorherzusagen.

[2] Die statisch-volumetrische Variable GEDVI ist als Prädiktor der Volumenreagibilität zwar geeignet, aber erst nach Korrektur eines vorbestehenden intrakardialen Shunts.

[3] Die dynamischen Variablen PPV und SVV sind als Prädiktoren der Volumenreagibilität zuverlässiger als die statischen Variablen. PPV ist robuster als SVV da sowohl vor, als auch nach operativer Korrektur eines Links-Rechts-Shunts eine Vorhersage über die Volumenreagibilität möglich ist.

Nach wie vor stellt das perioperative hämodynamische Monitoring im Bereich der Pädiatrie für den behandelnden Arzt eine große Herausforderung dar. Evidenzbasierte Medizin ist bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund der begrenzten Studiendaten kaum verfügbar. Die Vorlastvariablen, die für das hämodynamische Monitoring zur Verfügung stehen, wurden bislang nur bei erwachsenen Patienten und in pädiatrisch, tierexperimentellen Studien validiert. Dass ein alleiniges klinisches Assessment der Hämodynamik nicht ausreichend ist um den Volumenstatus zuverlässig zu beurteilen, wurde bereits in mehreren klinischen Studien belegt (Egan 2005; Marik 2008). Für den behandelnden Arzt stellt sich die Frage welcher Patient nach einer Volumensubstitution sein HZV steigern kann, und für welchen Patienten eine Volumengabe gar schädlich sein könnte. Um die hämodynamische Situation mittels einer möglichen Volumensubstitution zu optimieren und gleichzeitig eine Hypervolämie zu vermeiden, wäre es wünschenswert für jeden Patienten eine individuelle kardiale Funktionskurve (Frank-Starling-Kurve) ermitteln zu können. An Hand dieser individuellen Frank-Starling-Kurve könnte dann jeweils eine optimale Behandlungsstrategie festgelegt werden. Da eine isolierte klinische Einschätzung der Volumensituation unserer Patienten unzureichend ist, wird ein invasives Monitoring auch in der pädiatrischen Intensivmedizin ausdrücklich empfohlen und sofern möglich angewandt, wenngleich die kleineren anatomischen Verhältnisse ein erhöhtes Komplikationsrisiko bergen (Schiffmann 2002; Egan 2005). In dieser Arbeit untersuchten wir bei intubierten und beatmeten pädiatrischen Patienten die Fähigkeit unterschiedlicher Variablen zur Prädiktion der Volumenreagibilität vor und nach Korrektur eines intrakardialen Links-Rechts-Shunts. Analysiert wurden die statische Vorlastvariable ZVD, die statisch-volumetrische Variable GEDVI und die dynamischen Variablen SVV und PPV. Statische Füllungsdrücke werden routinemäßig in der Klinik für das hämodynamische Monitoring verwendet trotz der Tatsache, dass wiederholt bei Erwachsenen gezeigt werden konnte, dass sie grundsätzlich

nicht als Prädiktoren der Volumenreagibilität geeignet sind (Michard 2002; Pinsky 2005; Sander 2007; Marik 2008). Auch pädiatrische tierexperimentelle Studien ergaben, dass der ZVD alleine nicht für das hämodynamische Monitoring verwendet werden sollte (Renner 2007b; Renner 2008a). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den bereits vorhandenen Studienergebnissen überein und zeigten ebenfalls, dass der ZVD auch in diesem Patientenkollektiv weder vor, noch nach Shuntkorrektur ein zuverlässiger Prädiktor der Volumenreagibilität ist. Der ZVD erlaubt keine Aussage über die individuelle Position auf der Frank-Starling-Kurve und ist somit nicht geeignet zwischen Respondern und Non-Respondern zu differenzieren. Dafür gibt es eine Reihe von Erklärungen: da mittels des ZVD nur der intravasale Druck, nicht jedoch das intravasale Volumen des rechten Vorhofes gemessen wird, ist er stark von dem Umgebungsdruck abhängig. Bei beatmeten Patienten kann eine Steigerung des intrathorakalen Druckes durch einen hohen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) zu einer Erhöhung des ZVD führen, ohne dass das kardiale Füllungsvolumen zunimmt (Jain 2010). Umgekehrt kann eine respiratorische Insuffizienz eines spontan atmenden Patienten zu einer Reduktion des ZVD führen, bedingt durch eine ausgeprägte Negativierung des intrathorakalen Druckes während der Inspiration (Weyland 2011). Dennoch gibt es für den ZVD durchaus sinnvolle klinische Indikationen als Trendvariable oder bei Rechtsherzbelastungen unterschiedlicher Ätiologie wie z.B. beim Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus, bei einer Lungenarterienembolie sowie bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz (Stucchi 2006). Auch in Kombination mit einem erweitertem HZV-Monitoring kann der ZVD als Begleitvariable zur Entscheidung für oder gegen einer eventuellen Volumensubstitution hinzugezogen werden (Nohé 2011). In Analogie zum ZVD konnte für die statische Variable PAOD in zahlreichen klinischen Studien ebenfalls eine schlechte Korrelation mit der linksventrikulären Funktion gezeigt werden (Della Rocca 2004; Cavallaro 2008). Darüber hinaus ist der Einsatz eines PAK bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund des hohen Komplikationsrisikos obsolet und wird klinisch in diesem Patientenkollektiv für das hämodynamische Monitoring praktisch nicht verwendet (Marik 1999).

Eine weitere in unserer Studie untersuchte Variable ist die statisch-volumetrische Variable GEDVI. Die vorhandenen Studienergebnisse bei Erwachsenen werden durchaus kontrovers diskutiert. Einige Studien bei Erwachsenen deuten darauf hin, dass GEDVI gut mit der mittels transösophagealer Echokardiographie ermittelten linksventrikulären enddiastolischen Fläche (LVEDA) korreliert (Hofer 2005a). Auch bei erwachsenen Patienten mit septischen Schock zeigte sich das GEDVI als eine vielversprechende Variable des hämodynamischen Monitorings (Michard 2003). In einer klinischen Studie von Wolf et al. bei wachen und spontan atmenden Erwachsenen wurden deutliche interindividuelle Variabilitäten des GEDVI mit Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht gesehen (Wolf 2009). Die



Ergebnisse von Wolf et al. deuten ebenfalls darauf hin, dass diese individuellen Unterschiede nach Umrechnung auf die jeweilige Körperoberfläche als GEDVI bestehen bleiben. Im pädiatrischen Patientenkollektiv sind bislang nur wenige Studien verfügbar. Somit stützen sich die bisherigen Ergebnisse in erster Linie auf tierexperimentelle pädiatrische Studien. Hier konnte von Renner et al. gezeigt werden, dass das GEDV ein guter Prädiktor der Volumenreagibilität ist (Renner 2007a+b). Vermutlich ist das GEDV im Gegensatz zu den dynamischen Variablen auch bei nicht beatmeten Patienten anwendbar und könnte so möglicherweise bei der Mehrheit von Intensivpatienten zuverlässig verwendet werden. In einer weiteren tierexperimentellen Studie von Nirmalan et al. war das GEDV auch im hypovolämen Schock eine Variable die Änderungen der Hämodynamik gut abgebildet hat (Nirmalan 2005). Bei Kleinkindern konnten Schiffmann et al. zeigen, dass sich das GEDV verlässlich ableiten lässt (Schiffmann 2002). Bislang sind jedoch keine Normwerte der intrakardialen und intrathorakalen Volumina definiert worden. In unserer Studie ließ das GEDVI bei vorhandenem intrakardialen Shunt keine Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern zu. In Anwesenheit eines Links-Rechts-Shunts führt eine Rezirkulation des Indikators im pulmonalen Kreislauf zu einer Verlängerung der Thermodilutionskurve und somit zu einer Unterschätzung des HZV. Vermutlich erlaubt das GEDVI aus diesem Grund nur in Abwesenheit eines intrakardialen Shunts eine Prädiktion der Volumenreagibilität. Nach operativem Shuntverschluss korrelierte das GEDVI signifikant mit  $\Delta\text{SVI}_{\text{TEE}}$ . Je niedriger der Prä-Infusionswert lag, desto größer war die prozentuale Zunahme des SVI auf eine Volumengabe hin. Mit Hilfe der ROC-Analyse konnte ein Schwellenwert für die Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern des GEDVI von  $\leq 400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  gefunden werden (Sensitivität 66%, Spezifität von 78%). Das heißt, dass 66% der kleinen Patienten mit einem GEDVI  $\leq 400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  als Responder klassifiziert wurden. Bei 78% der Patienten mit einem GEDVI  $> 400 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  führte eine Volumenverabreichung zu keiner Verbesserung des HZV (Non-Responder). In einer Studie von Egan et al. bei Säuglingen vor und nach herzchirurgischen Eingriffen zeigten sich vergleichbare GEDVI Werte ( $427 \pm 38 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$ ) zu unserem Patientenkollektiv, wenn gleich in der Egan-Studie keine Volumen-Reagibilität untersucht wurde (Egan 2005). Zusammengefasst scheint das GEDVI eine vielversprechende Variable zur Prädiktion einer Volumenreagibilität bei Patienten ohne intrakardialen Shunt zu sein. Vor allem da es wahrscheinlich die einzig untersuchte Variable ist, die auch bei spontanatmenden Patienten eine Aussage über die Volumenreagibilität zulässt. Weitere klinische Studien können möglicherweise klarere Informationen hinsichtlich Indikationen und Limitationen zum Stellenwert des GEDVI liefern.

Vor allem in den letzten Jahren hat das Interesse an den sogenannten dynamischen Variablen wie der SVV und der PPV zugenommen, da sie sich in klinischen Studien bei

Erwachsenen als vielversprechend hinsichtlich des hämodynamischen Monitorings herausstellten (Berkenstadt 2001; Reuter 2002; Kramer 2004; Rex 2004; Hofer 2005b). Grundsätzlich basieren diese Variablen auf einer Beobachtung, das schon vor ca. 60 Jahren von Dornhorst beschrieben wurde (Dornhorst 1952). Durch die beatmungsinduzierten zyklische intrathorakalen Druckveränderung kommt es zu einer intermittierenden Behinderung des venösen Rückstroms zum rechten Herzen, mit konsekutiver Verminderung des linksventrikulären Schlagvolumens. Wird der venöse Rückstrom im Rahmen der Expiration wieder freigegeben steigt die rechts- und linksventrikuläre Vorlast und es resultiert eine Zunahme des Schlagvolumens. Je ausgeprägter die Schwankungen zwischen minimalem und maximalem Schlagvolumen sind, desto wahrscheinlicher ist eine Volumen-Reagibilität und desto höher liegen die prozentualen Schwankungen der dynamischen Variablen. Im Rahmen einer Euvolämie und einer Hypervolämie sind die prozentualen Schwankungen geringer, der Wert der Variablen geht unter 10%. Benes et al. konnten in einer klinischen Studie bei Erwachsenen zeigen, dass eine SVV gesteuerte Volumensubstitution die intraoperative hämodynamische Situation verbessert, und mit einer geringeren postoperativen Inzidenz von Organschäden verbunden ist (Benes 2010). Die dynamischen Variablen lassen sich bei Erwachsenen unter Berücksichtigung einiger mittlerweile herausgestellter Limitationen mit hoher Verlässlichkeit anwenden. Sie sind nur bei beatmeten Patienten mit einem Sinusrhythmus ohne ausgeprägte Tachykardien anwendbar, Spontanatmung und Herzrhythmusstörungen führen fehlerhaft zu großen Schwankungen der Variablen und machen sie leider unbrauchbar (Hofer 2011). Daudel et al. fanden in einer tierexperimentellen Arbeit, dass die PPV bei erhöhtem pulmonalen Druck trotz Endotoxin-induzierter Vasoplegie und begleitender ausgeprägter Hypovolämie keine Vorhersage über die Volumenreagibilität zuließ (Daudel 2010). Auch der intraabdominelle Druck scheint die Zuverlässigkeit der unterschiedlichen Parameter zu beeinflussen. In einer tierexperimentellen Arbeit von Renner et al. konnte für die PPV und das GEDV, jedoch nicht für die SVV, bei Versuchstieren mit erhöhtem intraabdominellen Druck eine gute Sensitivität und Spezifität zur Prädiktion einer Volumenreagibilität festgestellt werden (Renner 2009a). Jacques et al. fanden in einer weiteren tierexperimentellen Studie für die PPV und SVV ähnliche Ergebnisse (Jacques 2011). Mahjoub et al. untersuchten in einer prospektiven klinischen Studie den Einfluss eines erhöhten intraabdominellen Druckes auf das „Passive Leg-Raising Maneuver“, bei dem mittels Anheben der Beine eines Patienten ein erhöhter venöser Rückstrom zum Herzen induziert wird, mit einem passageren zentralen Volumengewinn von 300 bis 500 ml. Mahjoub et al. fanden, dass die alleinige Erhöhung des intraabdominellen Druckes auf über 16 mmHg bei einigen Patienten eine vorherige Prädiktion der Volumen-Reagibilität nicht mehr nachweisbar war (Mahjoub 2010).

Bei Patienten mit einem offenen Thorax (z. B. im Rahmen einer Sternotomie) finden sich widersprüchliche Studienergebnisse für die Anwendbarkeit der dynamischen Variablen; De Waal et al. und Rex et al. zeigten jeweils in klinischen Studien bei Erwachsenen mit offenem Thorax, dass statische wie auch dynamische Variablen nicht für das hämodynamische Monitoring geeignet sind (Rex 2007, De Waal 2010). Im Gegensatz dazu vermuteten Sander et al. und Reuter et al., dass SVV und PPV möglicherweise doch bei Erwachsenen im Rahmen einer Sternotomie in der Lage sind Volumenreagibilität abzubilden (Reuter 2004, Sander 2007).

Bei Säuglingen und Kleinkindern sind bislang wenige Studien verfügbar. Die wenige ergaben jedoch positive Ergebnisse für die Anwendung der PPV und SVV (Schiffmann 2002, Mahajan 2003). In einer pädiatrischen tierexperimentellen Studie konnten Renner et al. zeigen, dass für die SVV ein konstantes Tidalvolumen von 10 ml/kgKG die Zuverlässigkeit dieser Variable erhöhte (Renner 2008b). Bei einer mechanischen Ventilation mit Tidalvolumina von 5 ml/kgKG und 15 ml/kgKG konnte in dieser Studie für die SVV keine ausreichende Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Differenzierung von Respondern und Non-Respondern nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse verwendeten wir in unserer Studie standardisiert Tidalvolumina von 10 ml/kgKG. In einer weiteren tierexperimentellen Arbeit von Renner et al. wurde die Zuverlässigkeit der Variablen SVV, PPV und GEDVI bei unterschiedlichen positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) untersucht, wobei lediglich bei einem PEEP-Wert von 5 cm H<sub>2</sub>O alle drei Variablen Volumen-Reagibilität abbilden konnten (Renner 2008c). Bei einem erhöhten PEEP von 10 cm H<sub>2</sub>O stellten SVV und GEDVI, allerdings mit geringerer Sensitivität und Spezifität die Reaktion auf eine Volumengabe dar, nicht jedoch PPV. Eine Hypothese warum PPV hier weniger akkurat war bezieht sich auf die Erhöhung des intrathorakalen Druckes und der hiermit verbundenen Reduktion der arteriellen Druckdifferenz. Für die hier diskutierte Studie wählten wir einen fixen PEEP-Wert von 5 cm H<sub>2</sub>O.

In unserem pädiatrischen Patientenkollektiv zeigte sich in Anwesenheit eines intrakardialen Shuntes keine signifikante Korrelation zwischen SVV und GEDVI mit der Volumen-induzierten Änderung des Schlagvolumens ( $\Delta SVI_{TEE}$ ), wohl aber für die PPV, wenngleich nur schwach signifikant. Erst nach operativer Shuntkorrektur korrelierten SVV, GEDVI und PPV  $\Delta SVI_{TEE}$ . In der ROC-Analyse der Variablen nach Shuntkorrektur fand sich ein Schwellenwert der SVV zur Differenzierung von Respondern und Non-Respondern von  $\geq 15\%$  mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 81%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen die Marik in einer Übersichtsarbeit zu den dynamischen Variablen vorstellt (Marik 2008). Für die PPV zeigte sich vor Shuntkorrektur in der ROC-Analyse ein Schwellenwert von  $\geq 16\%$  zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern (Sensitivität von 61% und Spezifität von 96%). Nach operativer Shuntkorrektur verbesserte

sich die Sensitivität (93%) und Spezifität (72%) der PPV. Nun stellt sich die Frage warum in unserem Patientenkollektiv nur die PVV und nicht die SVV in Anwesenheit eines Links-Rechts-Shunts Volumen-Reagibilität abbilden konnte. Die PPV basiert auf dem Pulsdruck, der Differenz zwischen systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck. Somit ist die PPV ein direkt erfasster Parameter, dem kein weiterer Rechenalgorithmus vorgeschaltet ist. Im Gegensatz dazu baut die mittels Pulskonturanalyse ermittelte SVV in starker Abhängigkeit von der aortalen Compliance auf einen komplexen Algorithmus. Wir vermuten, trotz der Tatsache, dass die PPV grundsätzlich ein Surrogat der SVV ist, dass sie dennoch weniger empfindlich auf Veränderungen des Vasotonus reagiert als die SVV. Somit auch wahrscheinlich die robustere Variable ist, was durchaus in dem Übersichtsartikel von Marik herauszulesen ist. Leider umfassen die bislang verfügbaren klinisch-pädiatrischen Studien nur geringe Fallzahlen und lassen daher noch keine endgültig sicheren Aussagen über die Zuverlässigkeit der einzelnen Variablen zu. Ein Erklärungsversuch für die schwächere Korrelation der SVV verglichen mit der PPV könnte zudem die von uns beobachteten schnellen Änderung der Hämodynamik nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine sein, die ebenfalls mit schnellen Änderungen der aortalen Compliance verbunden sind. Wir haben dieser Besonderheit Rechnung getragen, indem wir vor den erneuten Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution die Pulskonturanalyse rekaliert haben, um potentielle Messfehler zu minimieren. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass die spezifische post-Bypass Hämodynamik hier einen Einfluss auf die Akkuratheit der SVV hat. Häufigere Kalibrationen wären in diesen Phasen der Operation empfehlenswert, um möglichst nahe an akkuraten Berechnungen des Schlagvolumens durch die Pulskonturanalyse zu arbeiten.

Unsere Ergebnisse müssen bedingt durch einen fehlenden klinischen Goldstandard der kontinuierlichen SVI-Bestimmung im pädiatrischen Bereich entsprechend interpretiert werden. Wir verwendeten die transösophageale Echokardiographie zur intermittierenden Bestimmungen des SVI, für die im pädiatrischen Bereich gezeigt werden konnte, dass sie sehr eng mit dem klassischen Goldstandard, der Fick Methode korreliert (Fanconi 1992; Murdoch 1995). Limitierend für unsere Ergebnisse ist ebenfalls ein relativ geringes Patientenkollektiv. Zudem lassen sich unsere Ergebnisse bei Patienten mit kongenitalen Vitien nicht ohne weiteres auf Patientenkollektive mit z.B. septischem Schock übertragen. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen auf der einen und unterschiedliche Grund- und Begleiterkrankungen auf der anderen Seite, sind erforderlich um die breite Anwendbarkeit der Variablen klar zu definieren und möglichst Normwerte festlegen zu können.

Zusammengefasst zeigte sich in unserem Patientenkollektiv, dass der ZVD keine zuverlässige Variable zur Vorhersage der Volumenreagibilität ist. Das GEDVI war erst nach Korrektur eines intrakardialen Shunts als Prädiktor der Volumenreagibilität geeignet. PPV

und SVV waren beide nach operativer Shuntkorrektur in der Lage zwischen Respondern und Non-Respondern zu diskriminieren. Die PPV zeigte sich in unserer Studie als einzige Variable auch in Anwesenheit eines intrakardialen Shunts als geeigneter Parameter der Volumenreagibilität. Durch die gemessenen Werte der PPV und die errechneten Werte der SVV kann möglicherweise die individuelle Position eines Patienten auf der Frank-Starling-Kurve ermittelt werden. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob die Übertragbarkeit unserer Studienergebnisse auch in andere pädiatrische Patientenkollektive mit größerer Fallzahl gegeben ist und ob auch hier idealerweise klare Schwellenwerte ermittelt werden können, die dann eine Patienten-adaptierte Volumentherapie ermöglichen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Anästhesiologie und pädiatrischen Intensivmedizin stellt das hämodynamische Monitoring eine besondere Herausforderung dar, vor allem aufgrund der eingeschränkten Datenlage für evidenzbasierte Medizin bei pädiatrischen Patienten. Die vorhandenen Studien und Erfahrungen haben gezeigt, dass ein alleiniges klinisches Assessment der Hämodynamik nicht ausreicht, um zuverlässig den Volumenstatus eines pädiatrischen Patienten perioperativ zu beurteilen. Sowohl Studien bei Erwachsenen als auch pädiatrisch-tierexperimentelle Arbeiten deuten darauf hin, dass dynamische Variablen wie Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) den statischen Variablen, wie z.B. dem zentralen Venendruck (ZVD) und dem global enddiastolischen Volumen (GEDV) in der Prädiktion einer Volumenreagibilität überlegen sind. Die dynamischen Variablen basieren im Grundsatz auf der Beobachtung, dass unter mechanischer Beatmung der venöse Rückstrom zum rechten Herzen intermittierend kompromittiert wird und somit unterschiedliche Füllungszustände des Herzens, respektive unterschiedliche linksventrikuläre Schlagvolumina resultieren. Je ausgeprägter der Volumenbedarf ist, desto deutlicher sind die Schwankungen zwischen maximalem und minimalem Schlagvolumen, und desto klarer zeigen diese Variablen eine Volumen-Bedürftigkeit an. Ob diese Variablen mit ebenso verlässlichen Aussagen nun auch auf das pädiatrische Patientenkollektiv zu übertragen sind sollte in der vorliegenden prospektiven klinischen Arbeit untersucht werden. Dazu haben wir die hämodynamische Variablen bei Säuglingen und Kleinkindern mit kongenitalen Vitien intraoperativ vor und nach Korrektur eines intrakardialen Shunts erhoben und verglichen. Nach Zustimmung und Aufklärung der Ethikkommission und der Eltern wurden 26 kleine Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Kinder wurden narkotisiert und mit einem fixierten Atemhubvolumen von 10 ml/kgKG kontrolliert beatmet. Mittels arteriellem PiCCO-Katheter, zentralem Venenkatheter und transösophagealer Echokardiographie (TEE) wurden die hämodynamischen Variablen zu definierten Zeitpunkten erhoben. Die Messungen und Aufzeichnungen erfolgten nach Kalibration des PiCCO-Systems mittels transpulmonaler Thermodilution vor und nach einer Volumengabe von 10 ml/kgKG, jeweils vor und nach operativer Korrektur eines intrakardialen Shuntes. Da wir in der Studie nur die routinemäßigen Monitoringverfahren verwendeten, entstanden soweit beurteilbar keine Nachteile für die kleinen Patienten. Grundlage zur Klärung der Frage ob ein Patient volumen-reagibel ist oder nicht ist die Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern auf einen definierten Volumenbolus. Patienten, die ihr Schlagvolumenindex, errechnet mittels TEE, um  $\geq 15\%$  haben steigern können ( $\Delta SVI_{TEE}$ ) klassifizierten wir als Responder (n=15), die verbleibenden Patienten als Non-Responder (n=11). Nach statistischer Auswertung zeigte sich auch bei unseren kleinen Patienten, dass der statische Füllungsdruck ZVD, nicht geeignet ist eine Volumenreagibilität zuverlässig

vorhersagen zu können. Wie in anderen pädiatrisch-tierexperimentellen Studien und in klinischen Studien bei Erwachsenen beschrieben, sollte der ZVD somit nicht als alleinige Variable für die Beurteilung ob ein Patient Volumen benötigt oder nicht herangezogen werden. Die statisch-volumetrische Variable GEDV hingegen ist nach Korrektur eines intrakardialen Shunts durchaus als Prädiktor der Volumenreagibilität zu sehen. Die PPV und die SVV waren von den in unserer Arbeit untersuchten Variablen die zuverlässigsten um zwischen Respondern und Non-Respondern auf eine Volumengabe hin diskriminieren zu können. Von diesen beiden Variablen scheint jedoch die PPV die robustere Variable als die SVV zu sein, da sie auch in Anwesenheit eines intrakardialen Shunts prädiktive Eigenschaften zeigt.

Zusammengefasst zeigte in unserem pädiatrischen Patientenkollektiv nur die PPV vor operativer Korrektur des intrakardialen Shunts akzeptable prädiktive Eigenschaften hinsichtlich einer Volumenreagibilität. Nach Korrektur des Herzfehlers ließ sich auch mittels SVV und GEDV verlässlich eine Vorhersage über einen Volumenbedarf treffen. Weitere klinische Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch erforderlich um diese Ergebnisse auch in anderen Patientenkollektiven reproduzieren zu können.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Abdulla, W. (2007). Interdisziplinäre Intensivmedizin. München, Urban & Fischer Verlag.
- Benes, J., Chytra, I., Altmann, P., Hluchy, M., Kasal, E., Svitak, R., Pradl, P. und Stepan, M. (2010). "Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study." Critical Care **14**(R118).
- Berchthold, R., Hamelmann, H. und Peiper, H.-J., (2001). Chirurgie. München, Urban & Fischer Verlag.
- Berkenstadt, H., Friedman, Z., Preisman, S., Keidan, I., Livingstone, D., und Perel, A. (2005). "Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs." Br J Anaesth. **94**(6): 721–6.
- Berkenstadt, H., Margalit, N., Hadani, M., Friedman, Z., Segal, E., Villa, Y. und Perel, A. (2001). "Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery." Anesth Analg **92**: 984–9.
- Biais, M., Nouette-Gaulain, K., Cottenceau, V., Revel, P. und Sztark, F. (2008). "Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation." Br J Anaesth. **101** (6): 761–768
- Böhmeke, T. und Doliva, R. (2004). Der Echo-Guide- Die kompakte Einführung in die Echokardiographie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Burchardi, H. (2008). Die Intensivmedizin. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Cavallaro, F., Sandroni, C. und Antonelli, M. (2008). "Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness." Minerva Anesthesiol **74**: 123-35.
- Chew, M. S. und J. Poelaert (2003). "Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature." Intensive Care Med **29**: 1889–1894.
- Dahl, M. K., Vistisen, S. T., Koefoed-Nielsen, J. und Larsson, A. (2009). "Using an expiratory resistor, arterial pulse pressure variations predict fluid responsiveness during spontaneous breathing: an experimental porcine study." Critical Care (**13**:R39).
- Daniel, W. G., Erbel, R., Kasper, W., Visser, C. A., Engberding, R., Sutherland, G. R., Grube, E., Hanrath, P., Maisch, B. und Dennig, K. (1991). "Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations." Circulation **83**: 817-21.
- Daudel, F., Tüller, D., Krähenbühl, S., Jakob, S. M. und Takala, J. (2010). "Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study" Critical Care, **14**:R122
- De Waal, E. E., Rex, S., Kruitwagen, C. L., Kalkman, C. J. und Buhre, W. F. (2010). "Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions." Crit Care Med. **37**(2):510-5
- DeGroff, C. G. (2002). "Doppler Echocardiography." Pediatric Cardiology **23**: 307-333.
- Della Rocca, G. und Costa, M. G. (2004). "Hemodynamic-volumetric monitoring." Minerva Anesthesiol **70**(4).
- Della Rocca, G. und Costa, M. G. (2005). "Volumetric monitoring: principles of application." Minerva Anesthesiol **71**(6).
- Dodge-Khatami, A., Herger, S., Rousson, V., Comber, M., Knirsch, M., Bauersfeld, U. und Prêtre, R. (2008). "Outcomes and reoperations after total correction of complete



- atrio-ventricular septal defect." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **34**(4): 745-750
- Dornhorst, A. C., Howard, P. und Leathart, G. L. "Respiratory variations in blood pressure" (1952), Circulation, **6**:553-558.
- Egan, J. R., Festa, M., Cole, A. D., Nunn, G. R., Gillis, J. und Winlaw, D. S. (2005). "Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery." Intensive Care Med **31**(4): 568-573.
- Fanconi, S. und Burger, R.(1992) "Measurement of cardiac output in children". Intensive Care World. **9**:8-12.
- Flachskampf, F. A. (2007). Praxis der Echokardiographie- Das Referenzwerk zur Echokardiographischen Diagnostik. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Frank, O. (1899). "Die Grundform des arteriellen Pulses." Z Biol (**37**): 483-526.
- Frank, O. (1920). "Die Elastizität der Blutgefäße." Z Biol (**71**): 255-272.
- Fujita, Y., Yamamoto, T., Sano, I., Yoshioka, N. und Hinenoya, H. (2004). "A comparison of changes in cardiac preload variables during graded hypovolemia and hypervolemia in mechanically ventilated dogs." Anesth Analg **99**: 1780–1786.
- Groban, L. und Dolinski, S. Y. (2005). "Transesophageal echocardiographic evaluation of diastolic function." CHEST **128**: 3652-3663.
- Hofer, C. K., Bühlmann, S., Klaghofer, R., Genoni, M. und Zollinger, A. (2004). "Pulsed dye densitometry with two different sensor types for cardiac output measurement after cardiac surgery: a comparison with the thermodilution technique." Acta Anaesthesiologica Scandinavica **48**: 653—657.
- Hofer, C. K. und Cannesson, M. (2011). "Monitoring fluid responsiveness" Acta Anaesthesiol Taiwan.**49**(2):59-65.
- Hofer, C. K., Furrer, L., Matter-Ensner, S., Maloigne, M., Klaghofer, R., Genoni, M. und Zollinger, A. (2005a). "Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography " Br J Anaesth. **94** (**6**): 748–755
- Hofer, C. K., Müller, S. M., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M. und Zollinger, A. (2005b). "Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting " CHEST **128**: 848-854.
- Jacques, D., Bendjelid, K., Duperret, S., Colling, J., Piriou, V. und Viale, J. P. (2010). " Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study." Crit Care;**15**(1):R33. Epub 2011 Jan 19.
- Jain, R. K., Antonio, B. L., Bowton, D. L., Houle, T. T und MacGregor, D. A. (2010). "Variability in central venous pressure measurements and the potential impact on fluid management." SHOCK Vol. **33**(No. 3): pp. 253Y257.
- Jenkins, K. J., Correa, A. und Feinstein, J. A. (2007). "Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge." Circulation **115**: 2995-3014.
- Keck, E. W. und Hausdorf, G (2002). Pädiatrische Kardiologie. München, Urban & Fischer Verlag.
- Kramer, A., Zygun, D., Hawes, H., Easton, P. und Ferland, A. (2004). "Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery." CHEST **126**: 1563-1568.

- Kretz, F.-J. und Schäffer, J. (2006). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Kumar, P. und Clark, M. (2005). *Clinical Medicine*. London, El Sevier, Saunders.
- Larsen, R. (2005). *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Larsen, R. (2006). *Anästhesie*. München, Elsevier GmbH.
- Levick, J. R. (1998). *Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems*. Heidelberg, Johan Ambrosius Barth Verlag, Hüthig GmbH.
- López-Herce, J., Rupérez, M. und Sánchez, C. (2006). "Estimation of the parameters of cardiac function and of blood volume by arterial thermodilution in an infant animal model." *Pediatric Anesthesia* **16**: 635–640.
- Mahajan, A., Shabanie, A., Turner, J., Sopher, M. J. und Marijic, J. (2003). "Pulse contour analysis for cardiac output monitoring in cardiac surgery for congenital heart disease." *Anesth Analg* **97**(5): 1283-1288.
- Mahjoub, Y., Touzeau, J., Airapetian, N., Lorne, E., Hijazi, M., Zogheib, E., Tinturier, F., Slama, M. and Dupont, H. (2010). "The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension", *Crit. Care Med.* Sep; **38** (9): 1824-9.
- Marik, P. E. (1999). "Pulmonary artery catheterization and esophageal Doppler monitoring in the ICU." *CHEST* **116**: 1085-1091.
- Marik, P. E., Baram, M. und Vahid, B. (2008). "Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares." *CHEST* **134**: 172-178.
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C. und Teboul, J.-L. (2003). "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic Shock". *CHEST* **124**: 1900-1908.
- Michard, F. und Teboul, J.-L. (2002). "Predicting fluid responsiveness in ICU Patients- A critical analysis of the evidence." *CHEST* **121**: 2000-2008
- Murdoch, I. A., Marsh, M. J. und Morrison G. "Measurement of cardiac output in children" (1995) In: Vincent JL(ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer, 606-614
- Nohé B., Ploppa A., Schmidt, V. und Unertl, K. (2011). "Volume replacement in intensive care medicine". *Anaesthesist*. **60**(5):457-64, 466-73.
- Nirmalan, M., Willard, T. M., Edwards, D. J., Little, R. A. und Dark, P. M. (2005). "Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using the single transpulmonary thermal dilution technique in hypovolemic shock." *Anesthesiology* **103** (No 4, Oct 2005): 103:805-112.
- Pauli, C., Fakler, U., Genz, T., Henning, M., Lorenz, H.-P. und Hess, J. (2002). "Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle." *Intensive Care Med* **28**: 947–952.
- Pinsky, M. R. und Payen, D. (2005). "Functional hemodynamic monitoring." *Crit Care* **Vol 9** (6) 566-72.
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H. und Perel, A. (2005). "Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators." *Br J Anaesth*. **95** (6): 746–755

- Renner, J. (2008a). Dynamische und volumetrische Variablen zum optimierten Volumenmanagement: Tierexperimentelle Untersuchungen zu Indikationen und Limitationen. Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- Renner, J., Cavus, E., Meybohm, P., Tonner, P., Steinfath, M., Scholz, J., Boening, A. und Bein, B. (2008b). "Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model." Acta Anaesthesiol Scand **52**(3): 374-380.
- Renner, J., Gruenewald, M., Brand, P., Steinfath, M., Scholz, J., Lutter, G. und Bein, B. (2007a). "Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions." J Cardiothorac Vasc Anesth **21**(5): 650-654.
- Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Hedderich, J., Steinfath, M., Scholz, J. und Bein, B. (2008c). "Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model." Pediatric Anesthesia **18**: 1170–1177.
- Renner, J., Gruenewald, M., Quaden, R., Hanss, R., Meybohm, P., Steinfath, M, Scholz, J. und Bein, B. (2009a). "Influence of increased intra -abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model." Crit Care Med. 2009 Feb; **37**(2):650-8.
- Renner, J., Meybohm, P., Gruenewald, M., Steinfath, M., Scholz, J., Boening, A. und Bein, B. (2007b). "Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model." International Anesthesia Research Society **105**: 1243–1249.
- Renner, J., Scholz, J. und Bein, B. "Monitoring fluid therapy" (2009b), Best Pract Res Clin Anaesthesiol. Jun; **23**(2):159-71
- Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Kilger, E., Schmidt, C., Lamm, P. und Goetz, A. E. (2002). "Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. ." Br J Anaesth. **88**(1): 124-126.
- Reuter, D. A., Goepfert, M. S., Goresch, T., Schmoeckel, M., Kilger, E. und Goetz, A. E. (2005). "Assessing fluid responsiveness during open chest conditions." Br J Anaesth. **94**(3):318-23. Epub 2004 Dec 10.
- Rex, S., Brose, S., Metzelder, S., Hüneke, R., Schälte, G., Autschbach, R., Rossaint, R. und Buhre, W. (2004). "Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery." Br J Anaesth. **93**(6): 782–788.
- Rex, S., Schälte, G., Schroth, S., de Waal, E. E., Metzelder, S., Overbeck, Y., Rossaint, R. und Buhre, W. (2007). "Limitations of arterial pulse pressure variation and left ventricular stroke volume variation in estimating cardiac pre-load during open heart surgery." Acta Anaesthesiol Scand. **51**(9):1258-67. Epub 2007 Aug.
- Rossaint, R., Werner, C., Zwißler B. (2004). Die Anästhesiologie. Berlin-Heidelberg Springer Verlag.
- Sander, M., Spies, C. D., Berger, K., Grubitzsch, H., Foer, A., Krämer, M., Carl, M., und von Heymann, C. (2007). "Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery." Critical Care **11**(R121).
- Schiffmann, H., Erdlenbruch, B., Singer, D., Singer, S., Herting, E., Hoeft, A. und Buhre, W. (2002). "Assessment of cardiac output, intravascular volume status, and extravascular lung water by transpulmonary indicator dilution in critically ill neonates and infants." J Cardiothorac Vasc Anesth **16**(5): 592-597.
- Schober, P., Loer, S. A., und Schwarte, L. A. (2009). "Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal doppler technology." Anesth Analg **109**: 340 –53.

- Schünke, M., Schünke, E. und Schuhmacher, U. (2009). Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Innere Organe. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Schulte am Esch, J., Kochs, E., Bause, H, Scholz, J. und Standl, T. (2002). Anästhesie und Intensivmedizin. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Sengupta, P. P. und Khandheria, B. K. (2005). "Transesophageal echocardiography." Heart **91**: 541–547.
- Serrano, M., Han, M., Brinez, P. und Linask, K. K. (2010). "Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate." Am J Obstet Gynecol **203**: 75.e7-75.e15.
- Starling, E. H. und Visscher, M. B. (1927). "The regulation of the energy output of the heart." J. Physiology **62**: 243-61.
- Striebel, H. W. (2008). Operative Intensivmedizin, Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart, Schattauer GmbH.
- Stucchi, R., Poli, G. und Fumagalli, R. (2006). "Hemodynamic monitoring in ICU." Minerva Anesthesiol **72**: 483-7.
- Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G. und Chonette, D. (1970). "Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter." N Engl J Med **283**: 447-51.
- Tibby, S. M., Hatherill, M., Marsh, M. J., Morrison, G., Anderson, D. und Murdoch, I. A. (1997). "Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants." Intensive Care Med **23**(9): 987-91.
- Tibby, S. M., Hatherill, M., Durward, A. und Murdoch, I. A. (2001). "Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management?" Intensive Care Med **27**(1): 201-205.
- Tibby, S. M. and I. A. Murdoch (2003). "Monitoring cardiac function in intensive care." Arch Dis Child **88**(1): 46-52.
- Van Aken, H., Reinhart, K., Zimpfer, M. und Welke, T. (2007). "Intensivmedizin". G. T. Verlag. Stuttgart. **2**: 244-273.
- Weyland, A. und Grüne, F. (2009). "Kardiale Vorlast und zentraler Venedruck", Anaesthesist. **58**: 506-512.
- Wesseling, K.H., Smith, N.T. und Nichols, W.W. (1974). "Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour." Boerhaave Course on Measurements in Anesthesia: 150-144.
- Wolf, S., Rieß, A., Landscheidt, J. F., Lumenta, C. B., Friederich, P., und Schürer, L. (2009). "Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients." Critical Care **Vol 13**(No 6).

## 7. PUBLIKATIONEN

Renner, J., Broch, O., Duetschke, P., Scheewe, J., Höcker, J., Moseby, M., Jung, O., Bein, B. (2011). „Prediction of fluid responsiveness in infants and neonates undergoing congenital heart surgery". *British Journal of Anaesthesia* 2011; doi: 10.1093/bja/aer371

## 8. DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Jochen Renner für seine Freundlichkeit, gute Betreuung, konstruktive Verbesserungsvorschläge und Hilfsbereitschaft für fachliche und computertechnische Probleme bedanken. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein großer Teil dieser Arbeit entstand in der Abteilung für Kinderherzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit bei der klinischen Datenerhebung an Herrn Christoph Schneider, Herrn Dr. med. Peter Dütschke, Herrn Dr. med. Ole Broch und Herrn Dr. med. Jens Scheewe.

Für neue Ideen und fachlichen Rat bedanke ich mich bei meinem Kollegen Herrn Dr. med. Fabian Fincke. Unverzichtbar für mich war auch die Hilfe mit der deutschen Rechtschreibung. In diesem Zusammenhang einen besonderen Dank an meinen Großeltern Irmtraud und Lutz Röcke, meiner Mutter Dagmar Moseby und Frau Helen Kiesewetter.

Zuletzt einen großen Dank an meiner Familie und Freunde in Deutschland und Norwegen, die mich stets auf meinen Wegen begleiten und selbst aus der Ferne meine größte Inspiration und Motivation sind.

## 9. LEBENSLAUF

**Curriculum vitae Marion Moseby**

Geburtsdatum: 04.03.1983 in Kassel

Staatsangehörigkeit: Norwegisch / Deutsch

Schulbildung

---

2000-2002 Abitur Askim Videregående Skole, Norwegen  
 1999-2000 Austauschschülerin in der 11.Klasse, Philipp-Reis-Schule,  
 Friedrichsdorf, Deutschland  
 1991-1999 Grundschule, Korsegård barneskole/ Løken ungdomsskole,  
 Askim, Norwegen

Studium

---

18.11.2009 Erteilung der Ärztlichen Approbation  
 2002-2009 Medizinstudium an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel  
 2008-2009 Praktisches Jahr:  
*Chirurgie UKSH Campus Kiel*  
*Innere Medizin: Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster/*  
*Leicester Royal Infirmary, England*  
*Wahlfach Orthopädie, UKSH Campus Kiel*  
 SS 2005 Bestandenes 1. Staatsexamen (Physikum)  
 Famulaturen: In Deutschland, Norwegen, China, Schottland und Irland.

Bisherige Tätigkeiten

---

Seit April 2010 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie mit Stroke Unit der  
 imland Klinik Rendsburg  
 01-03/2010 Ehrenamtliche Mitarbeiterin des Kinderdorfes „Villa Infantil  
 Nueva Esperanza“, Cochabamba Bolivien  
 2008-2009 Studentische Ärztin, Unfallchirurgie, Fredrikstad KH, Norwegen  
 2006-2008 Pflegerische Nachtwache, Palliativstation, Askim, Norwegen  
 2002-2006 Ehrenamtliche Mitarbeiterin des Deutschen Roten Kreuzes, Kiel  
 2002 Pflegehelferin, Altenpflegeheim, Askim, Norwegen

## 10. ANHANG

**Tabelle 10.1:** Patienten Charakteristika

	<b>Diagnose</b>	<b>Alter (Monate)</b>	<b>Körper- gewicht (kg)</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Körperober- fläche (m<sup>2</sup>)</b>
1	Fallot Tetralogie	6	7,5	69	0,40
2	Ventrikelseptumdefekt	8	8,2	81	0,42
3	Ventrikelseptumdefekt	6	5,8	66	0,33
4	Ventrikelseptumdefekt	16	8,9	81	0,45
5	Vorhofseptumdefekt*	32	15,5	117	0,71
6	Vorhofseptumdefekt*	22	13,2	90	0,57
7	Ventrikelseptumdefekt	10	7,5	71	0,38
8	Ventrikelseptumdefekt	18	9,9	84	0,48
9	Ventrikelseptumdefekt	12	11,5	80	0,51
10	Vorhofseptumdefekt*	28	14,0	98	0,62
11	Ventrikelseptumdefekt	6	6,5	68	0,35
12	Fallot Tetralogie	7	7,1	72	0,38
13	Ventrikelseptumdefekt	4	5,2	63	0,30
14	Ventrikelseptumdefekt	6	5,8	60	0,31
15	Ventrikelseptumdefekt	7	6,6	74	0,37
16	Vorhofseptumdefekt*	48	17,0	95	0,67
17	Fallot Tetralogie	7	6,1	54	0,31
18	Vorhofseptumdefekt*	34	18,0	101	0,71
19	Vorhofseptumdefekt*	38	20,2	112	0,79
20	Ventrikelseptumdefekt	7	6,8	72	0,37
21	Fallot Tetralogie	6	7,2	70	0,38
22	Fallot Tetralogie	7	8,1	78	0,42
23	Ventrikelseptumdefekt	4	4,8	59	0,28
24	Ventrikelseptumdefekt	5	6,3	62	0,33
25	Vorhofseptumdefekt*	20	11,8	81	0,53
26	Vorhofseptumdefekt*	23	14,1	92	0,58

\*Alle Vorhofdefekte waren vom Sekundum-Typ



**Tabelle 10.2:** Respiratorische und hämodynamische Variablen aller Kinder vor und nach operativer Korrektur der angeborenen Herzfehler

Variablen	PräBP-BL	PräBP-FL	P-Wert	PostBP-BL	PostBP-FL	P-Wert
<b>HF (min<sup>-1</sup>)</b>	102±18	100±18	0.75	126±17	124±19	0.79
<b>MAP (mmHg)</b>	62±9	68±12	0.03	55±7	62±10	0.002
<b>SVRI (dyne·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	2050±1053	1989±980	0.84	1448±725	1398±692	1.0
<b>HI<sub>TPTD</sub> (L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	3.1±1.5	3.6±1.0	0.02	3.7±0.9	4.5±1.1	0.04
<b>SVI<sub>TPTD</sub> (mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	31.0±12	37.1±9	0.03	30.9±9.1	35.8±8.3	0.03
<b>HI<sub>TEE</sub> (L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	3.5±1.1	4.2±1.0	0.02	3.9±1.0	4.6±0.9	0.03
<b>SVI<sub>TEE</sub> (mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	33.8±7.5	41.8±9.5	0.0005	32.1±9.0	40.7±9.2	0.002
<b>ZVD (mmHg)</b>	7.5±1.9	11.1±3.3	<0.0001	9.7±2.2	11.6±3.3	0.006
<b>GEDVI (mL·m<sup>-2</sup>)</b>	299±129	391±128	0.002	415±167	595±223	0.003
<b>SVV (%)</b>	14.5±3.2	10.4±3.0	0.0001	14.7±3.5	11.2±3.1	0.001
<b>PPV (%)</b>	16.3±4.9	12.2±3.7	0.002	16.4±4.8	11.4±2.7	0.0004

PräBP-BL: vor operativer Korrektur-Baseline; PräBP-FL: vor operativer Korrektur-Flüssigkeitsgabe; PostBP-BL: nach operativer Korrektur-Baseline; PostBP-FL: nach operativer Korrektur-Flüssigkeitsgabe; HF: Herzfrequenz; MAP: mittlerer arterieller Druck; SVRI: systemisch vaskulärer Widerstandsindex; HI<sub>TPTD</sub>: Herzindex mittels transpulmonärer Thermodilution; SVI<sub>TPTD</sub>: Schlagvolumenindex mittels transpulmonärer Thermodilution; HI<sub>TEE</sub>: Herzindex mittels transösophagealer Echokardiographie; SVI<sub>TEE</sub>: Schlagvolumenindex mittels transösophagealer Echokardiographie; ZVD: Zentralvenendruck; GEDVI: global end-diastolischer Volumenindex; SVV: Schlagvolumenvariation; PPV: Pulsdruckvariation. Werte werden benannt als Mittelwert ±Standardabweichung

<b>Tabelle 10.3:</b> Respiratorische und hämodynamische Variablen von Respondern und Non-Respondern ( $\Delta\text{SVI}_{\text{TEE}} > 15\%$ ) vor und nach Korrektur der angeborenen Herzfehler								
	<b>Responder (n=15)</b>				<b>Non-Responder (n=11)</b>			
<b>Variablen</b>	<b>PräBP-BL</b>	<b>PräBP-FL</b>	<b>PostBP-BL</b>	<b>PostBP-FL</b>	<b>PräBP-BL</b>	<b>PräBP-FL</b>	<b>PostBP-BL</b>	<b>PostBP-FL</b>
<b>HF (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	104±18	101±17	130±23	130±21	99±19	97±19	129±18	128±19
<b>MAP (mmHg)</b>	60±8	66±14	55±6	64±8 #	65±10	70±11	54±9	59±12
<b>SVRI (<math>\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	1840±642	1712±686	1366±426	1234±367	2344±871	2255±898	1410±878	1583±943
<b>HI<sub>TPTD</sub> (<math>\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	2.8±1.7	3.3±0.7*	3.5±1.0	4.3±1.1 #	3.4±1.2	3.7±1.1	4.4±1.0	4.6±1.1
<b>SVI<sub>TPTD</sub> (<math>\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	27.9±15.3	34.4±10.1	28.1±8.8	35.1±9.3 #	33.4±7.3	38.7±6.8	34.1±9.2	37.9±9.5
<b>HI<sub>TEE</sub> (<math>\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	3.3±1.2	4.2±1.2*	3.4±0.7	4.4±0.7 #	3.6±0.9	4.0±0.9	4.3±1.1	4.8±1.0
<b>SVI<sub>TEE</sub> (<math>\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	30.1±7.1	43.2±10.6*	29.9±8.7	39.0±9.8 #	35.9±7.1	39.3±7.9	36.9±10.4	39.9±11.3
<b>ZVD (mmHg)</b>	7.3±2.3	10.8±3.6*	9.0±1.5	11.1±2.5 #	8.1±1.3	11.4±3.0*	10.8±3.7	12.2±4.4
<b>GEDVI (<math>\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}</math>)</b>	256±93	369±133*	389±132	556±243	351±166	448±148	555±200	567±227
<b>SVV (%)</b>	16.0±2.6	10.8±3.0*	15.7±3.3	12.7±3.9 #	12.4±2.8	9.7±2.9*	13.6±4.3	10.6±4.0
<b>PPV (%)</b>	17.6±3.1	11.8±2.3*	18.1±4.0	12.4±2.4 #	13.9±5.0	11.4±3.8	13.7±4.9	11.0±4.2

PräBP-BL: vor operativer Korrektur-Baseline; PräBP-FL: vor operativer Korrektur-Flüssigkeitsgabe; PostBP-BL: nach operativer Korrektur-Baseline; PostBP-FL: nach operativer Korrektur Flüssigkeitsgabe; HF: Herzfrequenz; MAP: mittlerer Arterieller Druck; SVRI: systemisch vaskulärer Widerstandsindex; HI<sub>TPTD</sub>: Herzindex mittels transpulmonärer Thermodilution; SVI<sub>TPTD</sub>: Schlagvolumenindex mittels transpulmonärer Thermodilution; HI<sub>TEE</sub>: Herzindex mittels transösophagealer Echokardiographie; SVI<sub>TEE</sub>: Schlagvolumenindex mittels transösophagealer Echokardiographie; ZVD: Zentralvenendruck; GEDVI: global enddiastolischer Volumenindex; SVV: Schlagvolumenvariation; PPV: Pulsdruckvariation. Werte sind benannt als Mittelwert ±Standardabweichung. \*p<0,05 PräBP-BL vs. PräBP-FL, #p<0,05 PostBP-BL vs. PostBP-FL.

**Tabelle 10.4:** Korrelation zwischen Vorlastvariablen und dem Schlagvolumenindex erhoben über transösophageale Echokardiographie

Vorlast- Variable	vor Korrektur		nach Korrektur	
	r	p-Wert	r	p-Wert
<b>ZVD mmHg</b>	-0,17	0,42	-0,03	0,81
<b>GEDVI (ml m<sup>-2</sup>)</b>	-0,13	0,52	-0,64	0,0005
<b>PPV (%)</b>	0,54	0,004	0,73	<0,0001
<b>SVV (%)</b>	0,14	0,30	0,57	0,02