

**Evaluation der Aussagekraft des Plethysmographie-
Variabilitätsindex (PVI) während operativer Eingriffe bei Früh- und
Neugeborenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Stéphanie Beckené

aus Luxemburg/Luxemburg

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Soyhan Bagci
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Georg Baumgarten

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.06.2015

Aus der Universitätskinderklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	5
1.1	Perioperative arterielle Hypotonie und Hypovolämie	6
1.2	Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen	6
1.3	Art des operativen Eingriffs	7
1.4	Kardiovaskuläre Faktoren	7
1.4.1	Der Frank-Starling-Mechanismus	8
1.4.2	Herz-Lungen-Interaktion	10
1.4.3	Einfluss des Volumenstatus auf die respiratorischen Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks (PP)	13
1.5	Bestimmung des Volumenstatus	13
1.5.1	Klinische Parameter	14
1.5.2	Invasive Messmethoden	14
1.5.3	Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI)	16
2.	Zielsetzung der Arbeit	20
3.	Material und Methoden	21
3.1	Einverständniserklärung	21
3.2	Auswahl der Patienten	21
3.3	Definition der Hypotension	22
3.4	Volumengaben	22
3.5	Definition des „tatsächlichen“ Volumenmangels	22
3.6	Effektive vs. ineffektive Volumengaben	23
3.7	Intraoperative Überwachung	23
3.8	PVI-Messung	24
3.8.1	Definition des Perfusionsindex (PI):	24
3.8.2	Definition des Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI)	26
3.8.3	Der Masimo Radical-7 Monitor	26
3.9	Bestimmung des PVI-Cutoff-Wertes für Früh- und Neugeborene während operativer Eingriffe	27

3.10	Prä-Hypotension PVI, Hypotension PVI, Intermediate PVI, Post-Hypotension PVI	28
3.11	Statistik	28
4.	Ergebnisse	30
4.1	Charakteristika der Patienten.....	30
4.2	Bestimmung des Cutoff-Wertes	32
4.3	Intraoperative Therapie	33
4.4	PVI-Verlauf bei Episoden mit „tatsächlichem“ Volumenmangel (tVM)	34
4.5	Volumengaben ohne adäquaten MAD-Anstieg	38
4.6	Vergleich zwischen Früh- und Neugeborenen	39
4.7	Zeitliche Verzögerung zwischen MAD-Abfall und PVI-Anstieg.....	41
4.8	Perfusionsindex	41
4.9	Herzfrequenz	44
5.	Diskussion	45
5.1	Bedeutung einer optimalen intraoperativen Volumentherapie.....	45
5.2	Cutoff-Wert.....	45
5.3	Stellenwert des PVI als Parameter zur Bestimmung eines Volumenmangels	46
5.4	Einfluss der peripheren Perfusion	47
5.5	Unterschiedliche operative Eingriffe.....	48
5.6	Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen	49
5.7	Vergleich zwischen Früh- und Neugeborenen	50
5.8	Technische Einschränkungen	51
5.9	Limitation der Ergebnisse.....	52
6.	Schlussfolgerung	55
7.	Zusammenfassung	56
8.	Anhang	58
	Abbildungsverzeichnis	58
	Tabellenverzeichnis	59
9.	Literaturverzeichnis	60
10.	Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

AC / DC	Alternate current / Direct current
AP	Anus praeter
BD	Blutdruck
EVG	Effektive Volumengabe
FG	Frühgeborene
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
IIEVG	Initial ineffektive Volumengabe
IVG	Intermediate Volumengabe
LVEDAI	Linksventrikulärer enddiastolischer Area Index
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	Linksventrikulärer enddiastolisches Volumen
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
NG	Neugeborene
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PI	Perfusionsindex
POP	Pulsoximetrie-Plethysmographie
PP	Arterieller Pulsdruck
PVI	Plethysmographie Variabilitätsindex
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
SVV	Schlagvolumenvariation
tVM	„tatsächlicher“ Volumenmangel
VG	Volumengabe
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Perioperative arterielle Hypotonie und Hypovolämie

Arterielle Hypotonie ist ein häufiges Problem während operativer Eingriffe und wird unter anderem oft durch Hypovolämie verursacht. Folglich ist die Volumengabe meist die erste Maßnahme um den Patienten hämodynamisch zu stabilisieren. Dabei ist es wichtig, sowohl eine adäquate Vorlast zu gewährleisten als auch eine Volumenüberladung zu vermeiden um kardiovaskuläre Stabilität, eine gute Organperfusion sowie eine adäquate Sauerstoffversorgung der Gewebe zu erreichen (Chappell et al., 2008). Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass ein gutes Volumenmanagement während großer chirurgischer Eingriffe die Dauer des stationären Aufenthalts verkürzen und Morbidität als auch Mortalität senken kann (Poeze et al., 2005; Sinclair et al., 1997; Venn et al., 2002; Wakeling et al., 2005).

Die häufig auftretende perioperative Hypovolämie kann mehrere Ursachen haben. Zum einen führt die notwendige präoperative Nüchternheit zu einem nicht unerheblichen Volumenmangel, der durch eine adäquate Flüssigkeitstherapie ersetzt werden muss. Zum anderen kann es nach Narkoseeinleitung durch den Wegfall des Sympathikotonus und die negativ inotrope Wirkung der Narkotika zu einer relativen Hypovolämie und somit zur sogenannten Postinduktionshypotonie kommen. Hinzu kommen perioperative Flüssigkeitsverluste durch Evaporation über offene Körperhöhlen, Gewebstraumata, Blutverluste sowie Verschiebungen ins Interstitium. Bei längeren Operationen muss außerdem der Grundbedarf kontinuierlich abgedeckt werden. Zusätzlicher Volumenbedarf kann auch durch inadäquate Vasodilatation infolge einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren entstehen (Henne-Bruns, 2012).

1.2 Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen

Ein gutes perioperatives Volumenmanagement ist essentiell für jeden Patienten. Je jünger allerdings der Patient, desto wichtiger ist eine umfassende Überwachung während des Eingriffs und eine schnelle Anpassung der Therapie.

Bei Erwachsenen beträgt der Körperwassergehalt ca. 60 %, bei Neugeborenen dagegen 70-75 % und bei Frühgeborenen sogar 80 % (28. SSW) bzw. 90 % (24. SSW). Die extrazelluläre Flüssigkeit macht bei Frühgeborenen 50 % und bei Neugeborenen 45 % des Körpergewichts aus, bei Erwachsenen dagegen nur 20 % (Murat et al., 2010). Hinzu kommt, vor allem bei Frühgeborenen, aber auch bei Neugeborenen, die Unreife der Epidermis, eine große Körperoberfläche im Vergleich zum Körpervolumen und daraus folgend eine hohe Perspiratio insensibilis, eine Unreife der Nieren mit mangelnder Konzentrationsfähigkeit sowie ein deutlich höherer Energieumsatz/kg Körpergewicht als bei Erwachsenen. Dies alles führt dazu, dass Frühgeborene und Neugeborene aufgrund ihrer unreifen Physiologie besonders anfällig für Volumenverluste bzw. für eine übermäßige Volumenbelastung sind (Feldman et al., 2012; Jochum, 2005; Marik et al., 2008; Murat et al., 2010).

1.3 Art des operativen Eingriffs

Der perioperative Flüssigkeitsbedarf hängt aber nicht nur von der Reife des Früh-/Neugeborenen ab, sondern auch von der Art des Eingriffs. Flüssigkeitsverluste durch Verschiebungen ins Interstitium und Evaporation können von 1 ml/kg pro Stunde bei kleineren chirurgischen Eingriffen wie etwa einem Hernienverschluss bis zu 15-20 ml/kg pro Stunde bei großen Baueingriffen wie zum Beispiel beim Verschluss einer Omphalozele oder Gastroschisis, oder gar 50 ml/kg pro Stunde bei nekrotisierender Enterokolitis reichen (Murat et al., 2010).

1.4 Kardiovaskuläre Faktoren

Bei komplexen Operationen kommt es oft zu schnellen Änderungen des Volumenbedarfs. Dabei spielen auch kardiovaskuläre Faktoren eine große Rolle. Bei Früh- und Neugeborenen sind sowohl das Myokard als auch das sympathische Nervensystem noch nicht voll entwickelt. Daraus ergibt sich eine geringere myokardiale Kontraktilität, eine geringere ventrikuläre Compliance und ein niedrigerer vaskulärer Tonus. Dies hat zur Folge, dass Früh- und Neugeborene auf einen Volumenmangel

deutlich sensibler reagieren als ältere Kinder und Erwachsene. Das effektive intravasale Volumen ist also für Kreislauffunktion und Organperfusion von großer Wichtigkeit (Feldman et al., 2012).

Das Herz-Kreislauf-System verfügt über verschiedene Mechanismen, sich an schwankende Bedingungen anzupassen und somit die Versorgung des gesamten Körpers aufrecht zu erhalten. Die Kenntnis dieser Mechanismen sowie der Interaktion zwischen Herz und Lungen erlaubt eine Einschätzung des kardiovaskulären Status durch Erfassung unterschiedlicher Parameter.

1.4.1 Der Frank-Starling-Mechanismus

Die kardiale Vorlast (preload) ist definiert als Grad der enddiastolischen Wandspannung und ist somit ein Maß für die Vordehnung der myokardialen Sarkomere während der Diastole. Im klinischen Zusammenhang beschreibt die kardiale Vorlast das zur Füllung der Ventrikel zur Verfügung stehende intravasale Volumen. Dieses zentrale Blutvolumen umfasst im Wesentlichen das Volumen der venösen Kapazitätsgefäße, der Lungengefäße und der Herzhöhlen. Es handelt sich also um ein quantitatives Maß des zur Füllung der Ventrikel beitragenden zentralen Blutvolumens (Lilly, 2011). Erhöht sich die Vorlast, werden die Ventrikel stärker gefüllt, wodurch sich das Schlagvolumen des Herzens erhöht. Diesen Zusammenhang zwischen Füllung und Auswurfleistung beschreibt der Frank-Starling-Mechanismus: Werden die Sarkomere der Herzmuskelzellen durch eine erhöhte Vorlast bis auf eine bestimmte Länge gedehnt, erreichen die Aktin-Myosin-Filamente ihren optimalen Überlappungsbereich und können so maximale Kraft entwickeln (Guyton und Hall, 2006). Trägt man die linksventrikuläre enddiastolische Dehnung als quantitatives Maß der Vorlast gegen das Herzzeitvolumen als Maß der Auswurfleistung des Herzens auf, so erhält man die linksventrikuläre Funktionskurve oder Starling-Kurve:

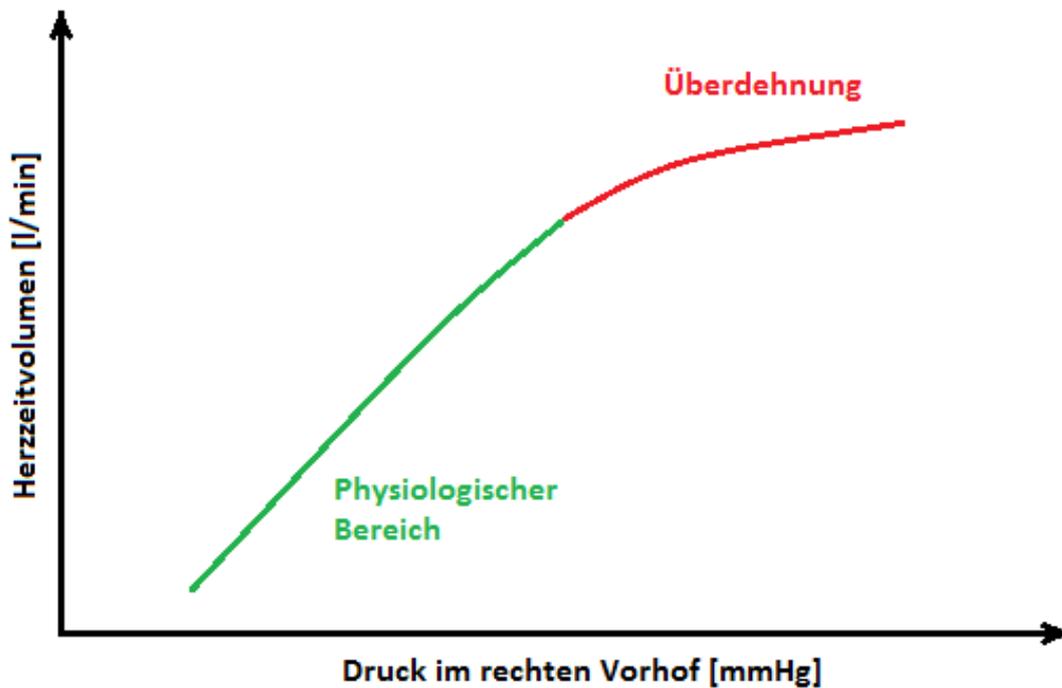


Abb. 1: Der Frank-Starling-Mechanismus: im physiologischen Bereich (grün) ist der Ventrikel volumenabhängig, d.h. durch Volumenzufuhr kann das Herzzeitvolumen (HZV) gesteigert werden; im roten Bereich (Überdehnung) bringt einer Erhöhung der Vorlast durch Volumenzufuhr keine Steigerung der Herzleistung

Der Ventrikel reagiert auf Volumenbelastung, er ist volumenabhängig. Im linken Abschnitt der Starling-Kurve ist die Steigung groß, d. h. eine Volumenzufuhr und damit eine Erhöhung der Vorlast führt zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Im weiteren Verlauf der Kurve nimmt die Steigung ab: In diesem Bereich würde eine weitere Erhöhung der Vorlast keine Steigerung der Herzleistung mehr nach sich ziehen. Für jeden Patienten gibt es also einen definierten Bereich, in dem das Herz auf Volumengaben reagieren kann. Um ein optimales Flüssigkeitsmanagement zu gewährleisten, gilt es also nicht nur den aktuellen Volumenstatus zuverlässig zu bestimmen, sondern auch die Volumenreagibilität des Herzens zu ermitteln. Das Ziel einer optimalen perioperativen Überwachung besteht daher darin, zu bestimmen ob tatsächlich ein Volumenbedarf besteht, bzw. zwischen sogenannten Respondern (volumenreagible Patienten) und Non-Respondern (Patienten, bei denen eine Erhöhung der Vorlast keine Steigerung der Auswurfleistung zur Folge hat) zu unter-

scheiden (Cannesson et al., 2011; Marik et al., 2008; Michard et al., 2000; Michard und Reuter, 2003; Michard et al., 2001; Michard und Teboul, 2002; Muller et al., 2008; Osman et al., 2007; Tavernier et al., 1998).

1.4.2 Herz-Lungen-Interaktion

Herz und Lungen interagieren auf vielfältige Weise. Bedingt durch die intrathorakale Lage unterliegen das Herz und seine Pumpfunktion direkt dem Einfluss von Änderungen der Atemwegsdrücke, sowie von Blutdruck und Blutvolumen im Thorax (Keller et al., 2008).

Der Zusammenhang zwischen Herz- und Lungenfunktion wird insbesondere bei maschineller Beatmung deutlich. In der Inspirationsphase steigt durch die maschinelle Insufflation der thorakale Druck. Dadurch verringert sich der venöse Rückstrom, der rechte Vorhof sowie der rechte Ventrikel werden weniger stark gefüllt, die Vorlast des rechten Ventrikels sinkt. Gleichzeitig steigt durch den erhöhten transpulmonalen Druck die Nachlast des rechten Ventrikels. Beides zusammen führt zu einem geringeren Schlagvolumen des rechten Ventrikels mit einem Minimum am Ende der inspiratorischen Phase. Die Vorlast des linken Ventrikels dagegen steigt, da der Pleuradruck (welcher Einfluss auf den Lungenvenendruck hat) bei der maschinellen Inspiration stärker steigt als der alveoläre Druck (welcher sich auf die Lungenkapillaren auswirkt), wodurch mehr Blut aus den Lungengefäßen zum linken Herzen gepresst wird. Außerdem führt der positive Pleuradruck zu einer Senkung des intrathorakalen Blutvolumens und somit zu einer geringeren linksventrikulären Nachlast. Zusammenfassend steigt also während der maschinellen Inspiration das linksventrikuläre Schlagvolumen, bedingt durch eine Senkung der Nachlast und eine Erhöhung der Vorlast. Im Gegensatz dazu sinkt das rechtsventrikuläre Schlagvolumen während der Inspirationsphase durch eine Erhöhung der Nachlast und einer geringeren Vorlast. Bedingt durch die Lungenpassage des Blutes sinkt bei konventioneller Beatmung zwei bis drei Herzschläge später auch das Schlagvolumen des linken Ventrikels, das sein Minimum am Ende der expiratorischen Phase erreicht. Dabei sind die zyklischen Änderungen des Schlagvolumens der beiden Ventrikel am

größten wenn sie auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve arbeiten. Die Höhe der atmungsabhängigen Schwankungen des Schlagvolumens gibt also einen Hinweis auf die Volumenreagibilität der Ventrikel (Marik et al., 2011; Michard, 2005).

Die durch die maschinelle Beatmung verursachten zyklischen Schwankungen des linksventrikulären Schlagvolumens führen auch zu Änderungen des peripheren Blutdrucks. Der arterielle Pulsdruck (PP) ist definiert als die Differenz zwischen systolischem und dem vorhergehenden diastolischen peripheren Blutdruck. PP ist direkt proportional zum linksventrikulären Schlagvolumen und umgekehrt proportional zur arteriellen Compliance (Chemla et al., 1998). Bei gleich bleibender Compliance entsprechen Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks also den atmungsabhängigen Änderungen des linksventrikulären Schlagvolumens. Der systolische Blutdruck ist abhängig vom diastolischen Blutdruck ($\text{syst. BD} = \text{PP} + \text{diast. BD}$) und unterliegt somit nicht nur Änderungen des LVSV und der arteriellen Compliance, sondern auch des extramuralen aortalen Drucks (z.B. durch Änderungen des Pleuradrucks) (Beaussier et al., 1995; Robotham et al., 1983; Scharf et al., 1980). Es hat sich gezeigt, dass sich der systolische Druck über den Zeitraum eines maschinellen Atemzugs ändern kann, wogegen der PP stabil bleibt (Denault et al., 1999).

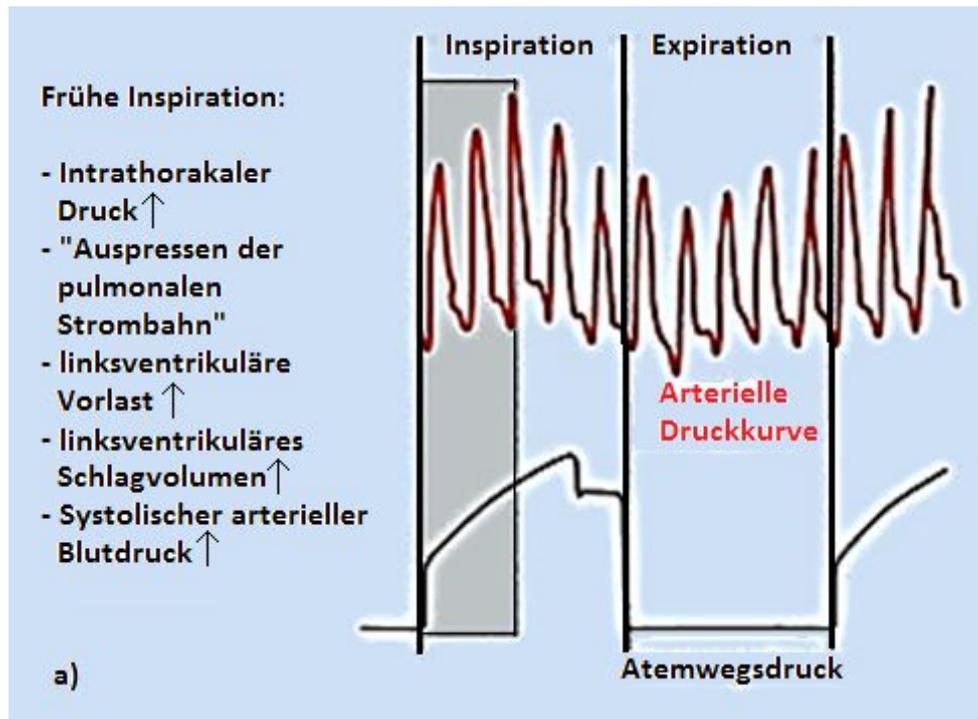


Abb. 2a: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung während früher Inspiration. Dargestellt sind die aortale Druckkurve (rot) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks unter mechanischer Beatmung (Reuter, 2003).

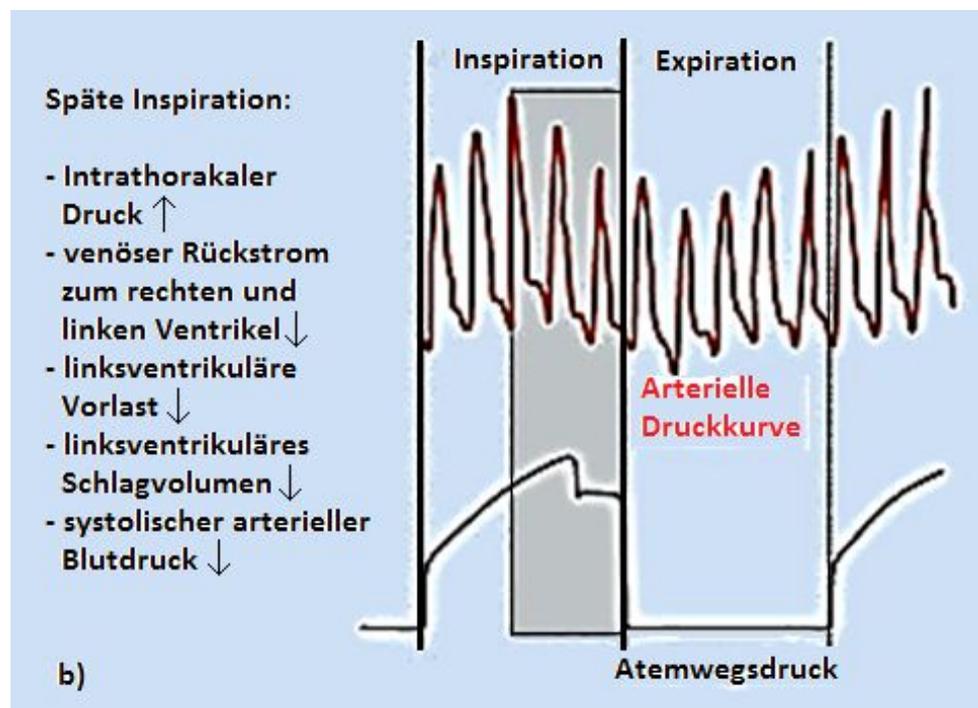


Abb. 2b: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung während später Inspiration. Dargestellt sind die aortale Druckkurve (rot) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks unter mechanischer Beatmung (Reuter, 2003).

1.4.3 Einfluss des Volumenstatus auf die respiratorischen Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks (PP)

Hypovolämie führt zu stärkeren Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks. Hierfür gibt es verschiedene Gründe: Bei Volumenmangel kollabiert das venöse System und insbesondere die Vena cava superior leichter unter dem Einfluss des Pleuradrucks (Feissel et al., 2004; Vieillard-Baron et al., 2001; Vieillard-Baron et al., 2004). Der rechte Vorhof ist weniger stark gefüllt als bei normalem Volumenstatus und die Compliance somit erhöht, d.h. auch hier wirken sich die Änderungen des Pleuradrucks stärker aus (Magder et al., 2001; Santamore und Amore, 1994). Die Ventrikel arbeiten auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve, sie reagieren also deutlicher auf die durch die Beatmung verursachten Änderungen der Vorlast (Braunwald et al., 1988). Diese Mechanismen führen zu einem verminderten rechtsventrikulären Auswurf während der maschinellen Inspiration, gefolgt von einem verminderten linksventrikulären Auswurf wenige Herzschläge später. Viele Studien haben gezeigt dass die atmungsabhängigen Schwankungen im hypovolämen Status größer sind als bei Normo- oder Hypervolämie (Bendjelid et al., 2004; Coriat et al., 1994; Dalibon et al., 1999; Lai et al., 2003; Michard et al., 2000; Ornstein et al., 1998; Perel et al., 1987; Pizov et al., 1988; Preisman et al., 2002; Preisman et al., 1997; Rooke et al., 1995; Szold et al., 1989; Tavernier et al., 1998).

1.5 Bestimmung des Volumenstatus

Im klinischen Alltag kommen unterschiedliche Methoden zur Beurteilung des Volumenstatus zur Anwendung. Klinische Parameter können Hinweise auf den Volumenstatus eines Patienten geben. Zusätzlich stehen sowohl invasive als auch nicht-invasive Messmethoden zur Verfügung. Grundsätzlich muss dabei zwischen statischen und dynamischen Parametern unterschieden werden. Essentiell ist außerdem, ob die jeweiligen Messmethoden tatsächlich in der Lage sind, eine Volumenreagibilität vorherzusagen, d.h. zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden, oder lediglich eine Aussage über den momentanen Zustand des Herz-Kreislauf-Systems liefern können.

1.5.1 Klinische Parameter

Zur Einschätzung des Volumenstatus stehen mehrere klinische Parameter zur Verfügung, wie etwa Blutdruck, Herzfrequenz, Hautturgor, Urinausscheidung oder periphere Durchblutung. So können diese klinischen Zeichen zwar Hinweise auf einen bestehenden Volumenmangel geben, allerdings sind sie entweder unspezifisch oder können nicht adäquat überwacht werden, so dass sie zur kontinuierlichen Bestimmung des Volumenstatus während eines operativen Eingriffs nicht in Frage kommen (Marik et al., 2008; Marik et al., 2009; Osman et al., 2007; Vincent und Weil, 2006).

1.5.2 Invasive Messmethoden

a) Zentralvenöser Druck (ZVD)

Eine weit verbreitete Methode zur Einschätzung des Volumenstatus ist nach wie vor der zentralvenöse Druck (ZVD). Er kann über einen zentralvenösen Katheter kontinuierlich und ohne zeitliche Verzögerung gemessen werden und liefert einen guten Näherungswert des rechten Vorhofdruckes. Dieser ist ein bestimmender Faktor für die rechtsventrikuläre Füllung. Allerdings besteht auf Grund der Schwankungen des venösen Tonus, des intrathorakalen Drucks und der ventrikulären Compliance nur ein schwacher Zusammenhang zwischen ZVD und enddiastolischem rechtsventrikulären Volumen. Mehr als 100 Studien konnten zeigen dass es keinen Zusammenhang zwischen ZVD und Volumenreagibilität (fluid responsiveness) gibt. Der ZVD als statischer Parameter kann also nicht zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern unterscheiden und ist daher als Parameter zur Steuerung des Volumenmanagements nicht geeignet (Marik et al., 2008; Marik et al., 2011).

b) Pulmonalarterien-Verschchlussdruck (PAOP)

Ein weiterer statischer Parameter ist der pulmonalarterielle Verschchlussdruck. Dieser entspricht im Allgemeinen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Auf Grund einer ähnlichen Problematik wie beim ZVD findet sich aber auch hier nur

eine schlechte Korrelation zwischen PAOP und linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (LVEDV). Die Messung des PAOP liefert ebenso keine Vorhersage zur Volumenreagibilität und ist zudem invasiv und risikoreich (Kumar et al., 2004).

c) Weitere statische Parameter

Andere Methoden, wie etwa der Durchmesser der V. cava inferior, der „Left ventricular end-diastolic area index“ (LVEDAI) oder der „Global end-diastolic volume index“ (GEDVI), die entweder mittels Echokardiographie, Pulmonalarterienkatheter oder transpulmonale Thermodilution Informationen zum Volumenstatus des Patienten liefern sollen, haben alle nur eine geringe Aussagekraft und sind außerdem invasiv, risikoreich, subjektiv oder nicht geeignet für eine kontinuierliche Überwachung (Cannesson et al., 2007; Michard und Teboul, 2002).

d) Dynamische Parameter

Wie oben beschrieben beeinflusst der Volumenstatus die respiratorischen Schwankungen des PP. Es gibt verschiedene Methoden um diese Schwankungen zu quantifizieren. ΔPP beschreibt die respiratorische Variation des arteriellen Pulsdrucks und ist definiert als Differenz zwischen maximalem und minimalem PP über den Zeitraum eines mechanischen Atemzugs (Michard et al., 2000):

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

Ein weiterer Parameter ist die Schlagvolumenvariation (SVV), die mittels Pulskonturanalyse bestimmt wird und die Variation des linksventrikulären Schlagvolumens beschreibt. Es hat sich gezeigt, dass diese Parameter zwar nicht geeignet sind, um exakt das totale Blutvolumen oder die kardiale Vorlast zu bestimmen, aller-

dings liefern sie eine zuverlässige Vorhersage über die hämodynamische Reaktion auf Volumengaben (Michard, 2005). Der Nachteil dieser Parameter ist allerdings, dass sie nur mittels eines invasiven arteriellen Katheters bestimmt werden können und somit ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Kathetersepsis und Ischämie bergen (Bedford und Wollman, 1973; Cannesson et al., 2005; Jones et al., 1981).

1.5.3 Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI)

ΔPP und SVV sind zuverlässige Indikatoren für die „fluid responsiveness“. Im Gegensatz zu diesen invasiv bestimmten Parametern ist die Pulsoximetrie eine nicht-invasive Methode zur Überwachung des Patienten und ist zudem überall verfügbar und meist ohnehin Standard während operativer Eingriffe. ΔPOP beschreibt die respiratorischen Amplitudenschwankungen der Plethysmographiekurve (Abb. 3).

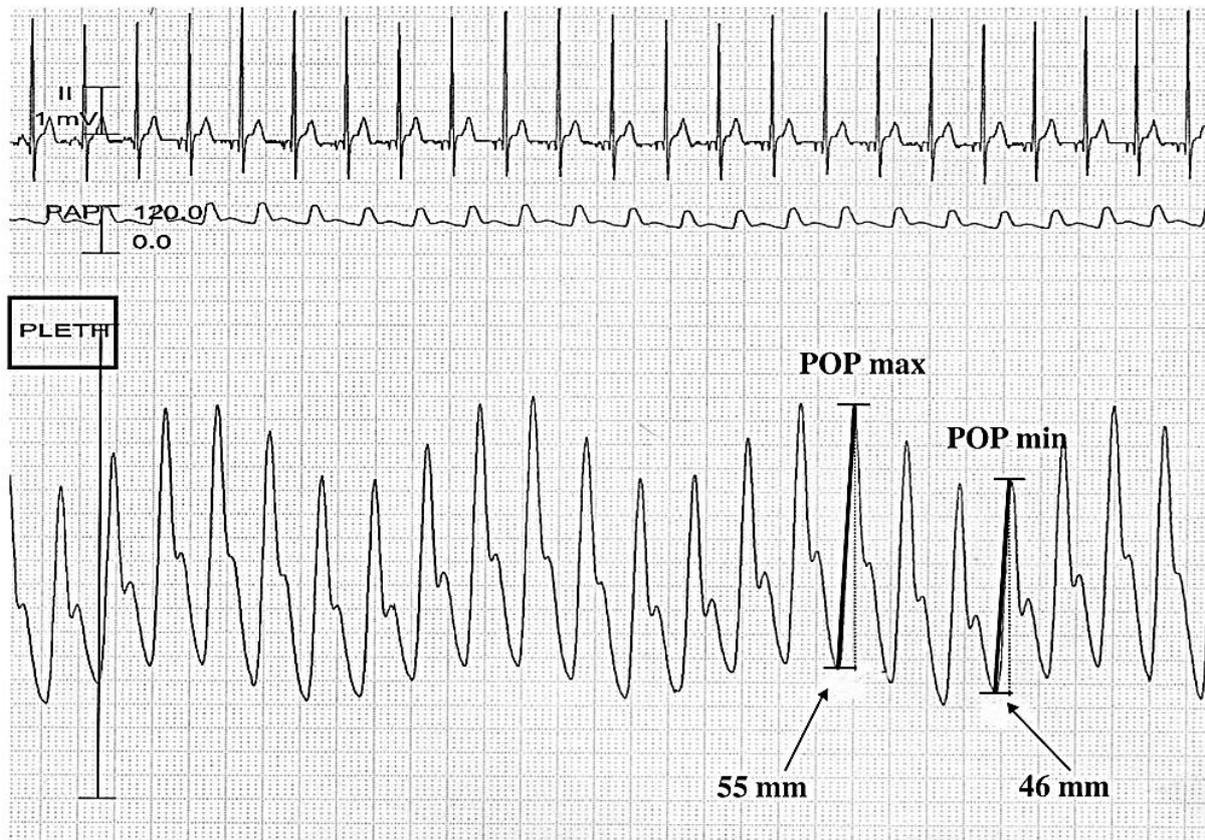


Abb. 3: Darstellung der POP Kurvenanalyse. Durch die Schlag-zu-Schlag-Messung der POP-Kurve wird der maximale (POP max) und minimale POP (POP min) über einen respiratorischen Zyklus bestimmt (Cannesson et al., 2005).

Cannesson et al. haben gezeigt, dass es eine starke Korrelation zwischen den respiratorischen Schwankungen des PP (ΔPP) und des POP (ΔPOP) gibt (Cannesson et al., 2005). ΔPOP kann wie ΔPP die hämodynamische Reaktion auf Volumengaben vorhersagen sowie deren Effekt quantifizieren (Cannesson et al., 2007). Allerdings werden zur Analyse der plethysmographischen Kurve spezielle Geräte und Software benötigt, die bisher nicht zur kontinuierlichen Überwachung zur Verfügung standen (Desebbe und Cannesson, 2008).

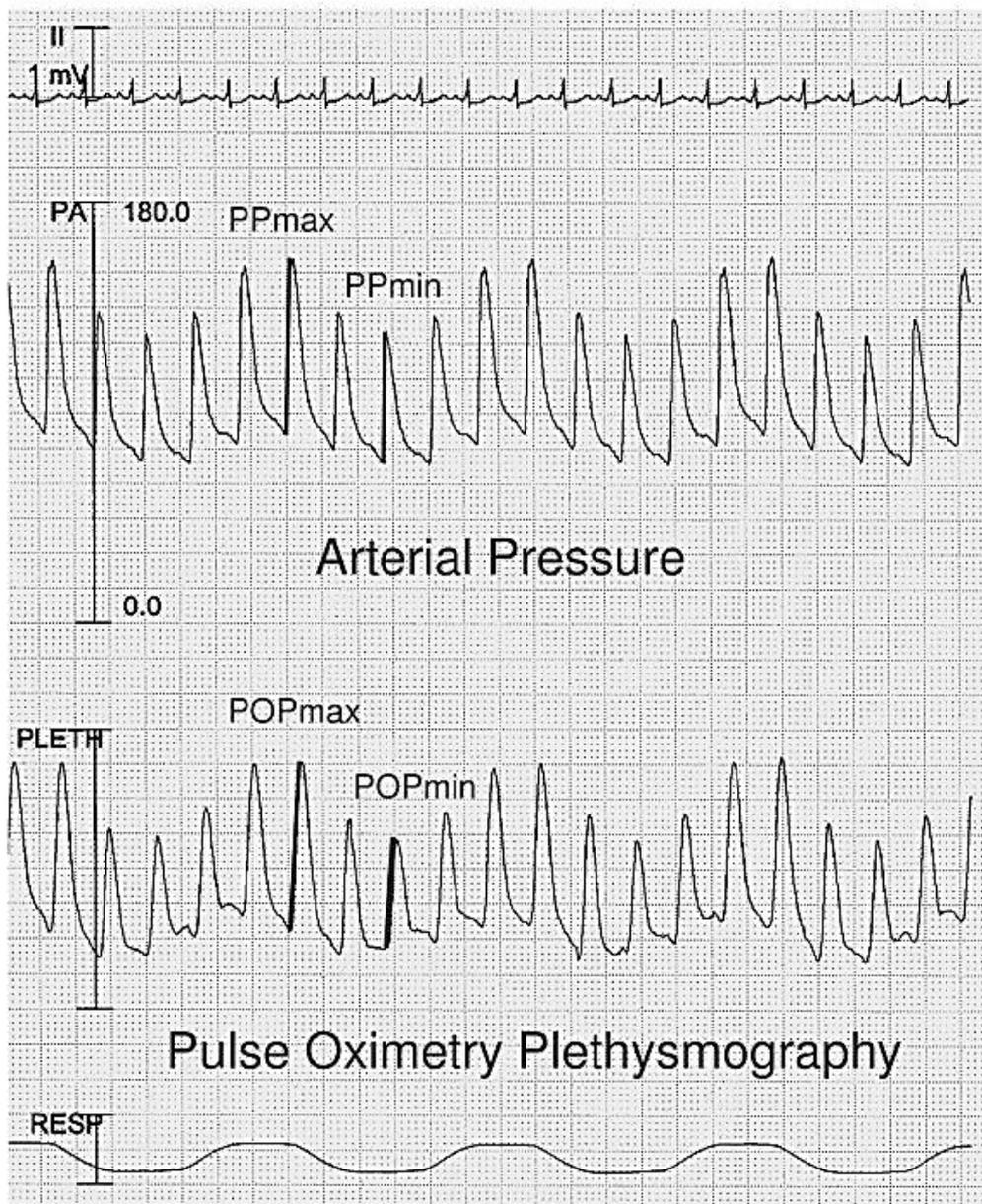


Abb. 4: Vergleich zwischen invasiver Messung der arteriellen Druckkurve und der POP-Kurve. Dargestellt sind die simultanen Aufzeichnungen von EKG (Ableitung II), systemischem arteriellen Druck (PA), POP (PLETH) und respiratorischem Signal (RESP) (Cannesson et al., 2005).

Der Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI) ist ein neuer Algorithmus, der automatisch und kontinuierlich die respiratorischen Schwankungen des Δ POP berechnet. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der PVI in enger Beziehung zu Δ POP steht (Cannesson et al., 2008) und Voraussagen zur „fluid responsiveness“

machen kann (Cannesson et al., 2008; Feldman et al., 2012; Yin und Ho, 2012). Allerdings gab es bisher keine Studien, die die Vorhersagekraft des PVI bei Früh- und Neugeborenen untersucht haben. Kürzlich haben Bagci et al. in einer Pilotstudie mit 29 Früh- und Neugeborenen die Möglichkeit evaluiert, mittels PVI die „fluid responsiveness“ der Patienten vorherzusagen (Bagci et al., 2013). Sie konnten zeigen, dass der PVI ein geeigneter Prädiktor der „volume responsiveness“ bei FG/NG sein könnte. Allerdings hat die Studie auch einige technische Probleme aufgezeigt, die sich vor allem bei FG/NG stellen. Daher haben wir die Studie von Bagci et al. (Bagci et al., 2013) aufgegriffen, und mit einem größeren Patientenkollektiv und technischen Verbesserungen erneut die Aussagekraft und den Nutzen des PVI beim Volumenmanagement während operativer Eingriffe von FG/NG geprüft.

2. Zielsetzung der Arbeit

Wie oben erläutert, ist gerade bei Früh- und Neugeborenen ein adäquates perioperatives Volumenmanagement essentiell, um die postoperative Morbidität und Mortalität zu senken. In den letzten Jahren haben plethysmographische Indices wie ΔPP , SVV und PVI im Rahmen der intraoperativen Überwachung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Insbesondere der PVI als nicht invasiver und somit risikoarmer Parameter wurde in zahlreichen Studien mit Erwachsenen untersucht. Hier zeigte sich mehrfach, dass der PVI in Zukunft eine bedeutende Rolle beim perioperativen Volumenmanagement spielen könnte.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Evaluation der Aussagekraft des Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI) während operativer Eingriffe bei Früh- und Neugeborenen. Die Studie soll also zeigen, ob der PVI auch bei den kleinsten Patienten geeignet ist um einen Volumenbedarf zuverlässig vorherzusagen.

3. Material und Methoden

3.1 Einverständniserklärung

Das Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki genehmigt (204/08). Die Eltern der Patienten wurden am Tag vor dem Eingriff über die Datenerhebung informiert und erteilten schriftlich ihre Einwilligung zur Durchführung der Messungen sowie zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken. Die Daten wurden anonymisiert, indem jedem Patienten eine Nummer zugewiesen wurde.

3.2 Auswahl der Patienten

Die vorliegende Studie umfasst ein Patientenkollektiv von Früh- und Neugeborenen, die zwischen Oktober 2009 und Oktober 2011 auf der Neonatologischen Intensivpflegestation (NIPS) des Universitätsklinikums Bonn betreut und im Verlauf des stationären Aufenthalts dort operativ behandelt wurden.

Einschlusskriterien:

Alle Früh- und Neugeborenen:

- Die am Tag des Eingriffs ein Schwangerschaftsalter von ≤ 44 vollendete Schwangerschaftswochen erreicht hatten;
- Deren Eltern ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben.

Ausschlusskriterien:

- Fehlende Einverständniserklärung
- Schwere kardiale Erkrankungen mit hämodynamischen Auswirkungen

3.3 Definition der Hypotension

Den Daten mehrerer Studien entsprechend (Nuntnarumit et al., 1999; Versmold et al., 1981; Watkins et al., 1989) definierten wir für diese Studie den normalen mittleren Blutdruck als Gestationsalter in Wochen + postnatales Alter in Tagen bis zu maximal 40 mmHg. Zeitlich begrenzte Hypotension hatte nicht in jedem Fall eine VG zur Folge, da andere Ursachen als ein Volumenmangel zugrunde liegen können und die Entscheidung über die notwendige Therapie vollständig in der Hand der betreuenden Neonatologen und Anästhesisten lag.

3.4 Volumengaben

Volumengaben (definiert als Gabe einer kristalloiden Infusionslösung von ≥ 10 mg/kg KG oder einer kolloidalen Infusionslösung von ≥ 5 mg/kg KG innerhalb ≤ 15 min) wurden durch die betreuenden Neonatologen und Anästhesisten verabreicht. Diese wurden gebeten, die aktuellen PVI-Werte während der Operation nicht zu beachten, da zu dem Zeitpunkt noch kein Cutoff-Wert für Früh- und Neugeborene festgelegt worden war.

3.5 Definition des „tatsächlichen“ Volumenmangels

Als „tatsächlicher“ Volumenmangel (tVM) wurde a priori ein Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) von ≥ 10 % des Ausgangswerts in Folge einer Volumengabe definiert. Hierbei wurden nur diejenigen Volumengaben bewertet, bei denen im Zeitraum von 3 Minuten vor und nach der VG keine Inotropika verabreicht wurden bzw. bei konstanter Infusionsrate der Inotropika.

3.6 Effektive vs. ineffektive Volumengaben

Volumengaben (VG), nach denen innerhalb von 3 Minuten keine weitere VG erfolgte, wurden als effektive VG (EVG) definiert. Wenn nach einer Volumengabe innerhalb von ≤ 3 Minuten eine erneute VG notwendig war, wurden diese VG zusammengefasst und als eine VG gewertet. Solche VG, nach denen weitere VG nötig waren, wurden als initial ineffektive VG (IIEVG) definiert. Die zusätzlichen VG, die während einer IIEVG-Episode notwendig waren und in Abständen von ≤ 3 Minuten gegeben wurden, wurden als Intermediate VG (IVG) bezeichnet (Abb. 5).

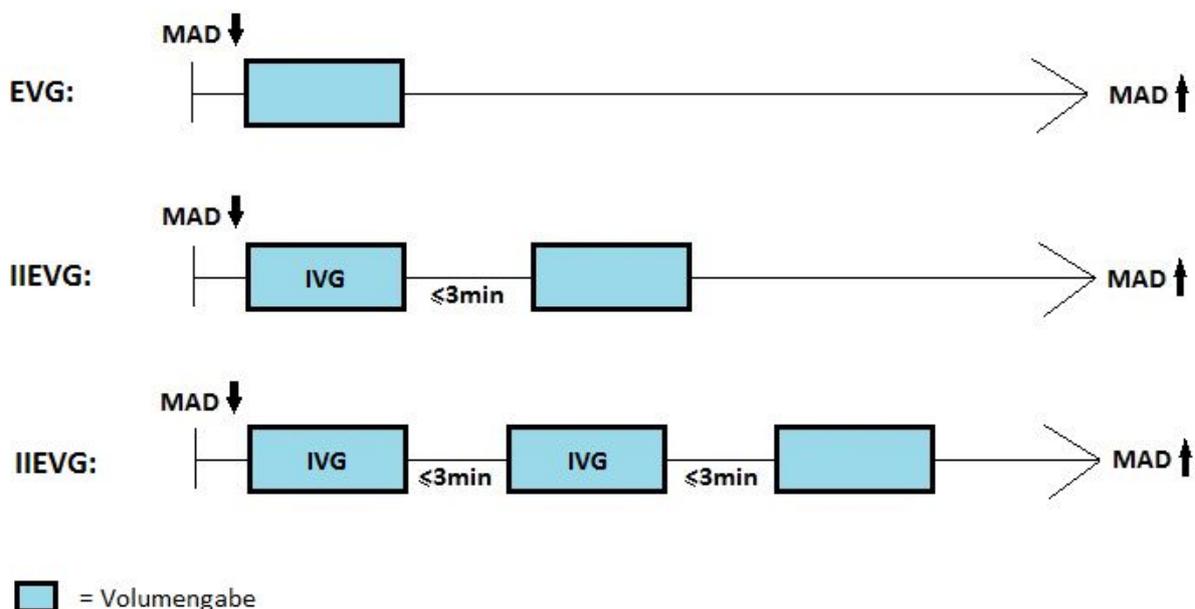


Abb. 5: Schematische Darstellung von EVG, IIEVG und IVG. Alle Episoden sind tVM. Im Falle der EVG kommt es nach einer einzigen effektiven VG zu einem adäquaten MAD-Anstieg. Bei den IIEVG sind dagegen eine oder mehrere IVG notwendig bis ein adäquater MAD-Anstieg erreicht wird.

3.7 Intraoperative Überwachung

Während des Eingriffs wurden kontinuierlich die Herzfrequenz mittels EKG und die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie durch den M3046A Monitor (Philips, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet. Außerdem wurde mit demselben Gerät kontinuierlich invasiv der arterielle Blutdruck gemessen.

3.8 PVI-Messung

Der Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI) wurde mit Hilfe eines Masimo Radical-7 Monitors (Masimo Corp, Irvine, California, USA) gemessen und aufgezeichnet. Die PVI-Daten wurden mit Hilfe der Software Trendcom der Firma Masimo vom internen Speicher des Monitors auf einen Standardcomputer heruntergeladen und dort weiterverarbeitet. Zur Ableitung benutzten wir LNCS-Sensoren für Neugeborene, die entweder an der Hand oder am Fuß des Patienten befestigt wurden.

Das Ziel der PVI-Messung ist es, automatisch und kontinuierlich Δ POP zu bestimmen und über die Anzeige eines numerischen Werts einen Hinweis auf den Volumenstatus des Patienten zu geben (Cannesson et al., 2008). Der PVI beschreibt die dynamische Änderung des Perfusionsindex (PI) während eines kompletten respiratorischen Zyklus.

3.8.1 Definition des Perfusionsindex (PI)

Der Perfusionsindex ist ein Messwert, der von vielen Pulsoxymetern angezeigt wird. Er erlaubt eine Einschätzung des Perfusionsgrads am Ort der Messung.

Um die Sauerstoffsättigung SaO_2 mittels Pulsoxymetrie zu messen, wird (im Fall der Früh- und Neugeborenen) ein Sensor an der Hand oder am Fuß des Patienten befestigt. Dieser detektiert Licht, das von einer Leuchtdiode auf der gegenüberliegenden Seite der Hand bzw. des Fußes durch das Gewebe gestrahlt wird. Für die Bestimmung der SaO_2 registriert der Sensor dabei sowohl Licht aus dem roten (R) als auch aus dem infraroten (IR) Bereich. Ein konstanter, nicht-pulsierender Anteil des Lichtsignals (DC, direct current) wird durch Haut, Knochen und nicht-pulsierendes Blut absorbiert. Das arterielle Pulssignal dagegen verursacht eine periodische Schwankung der Lichtabsorption (AC, alternate current) (Zimmermann et al., 2010).

Der PI wird aus der Extinktion des IR-Lichtsignals ermittelt und berechnet sich über den Quotienten aus AC- zu DC-Signal. Das IR-Signal wird benutzt weil es weniger durch SaO_2 -Schwankungen gestört wird als das R-Signal und somit eine exaktere Annäherung an das pulsierende Blutvolumen erlaubt. Der ermittelte Wert gilt nur für

den Ort (Hand bzw. Fuß) an dem gemessen wurde, da sich der Perfusionsgrad beispielsweise durch den sympathischen Nerventonus ortsabhängig ändern kann (Zimmermann et al., 2010).

Es gilt:

$$PI = \frac{AC}{DC} \times 100\%$$

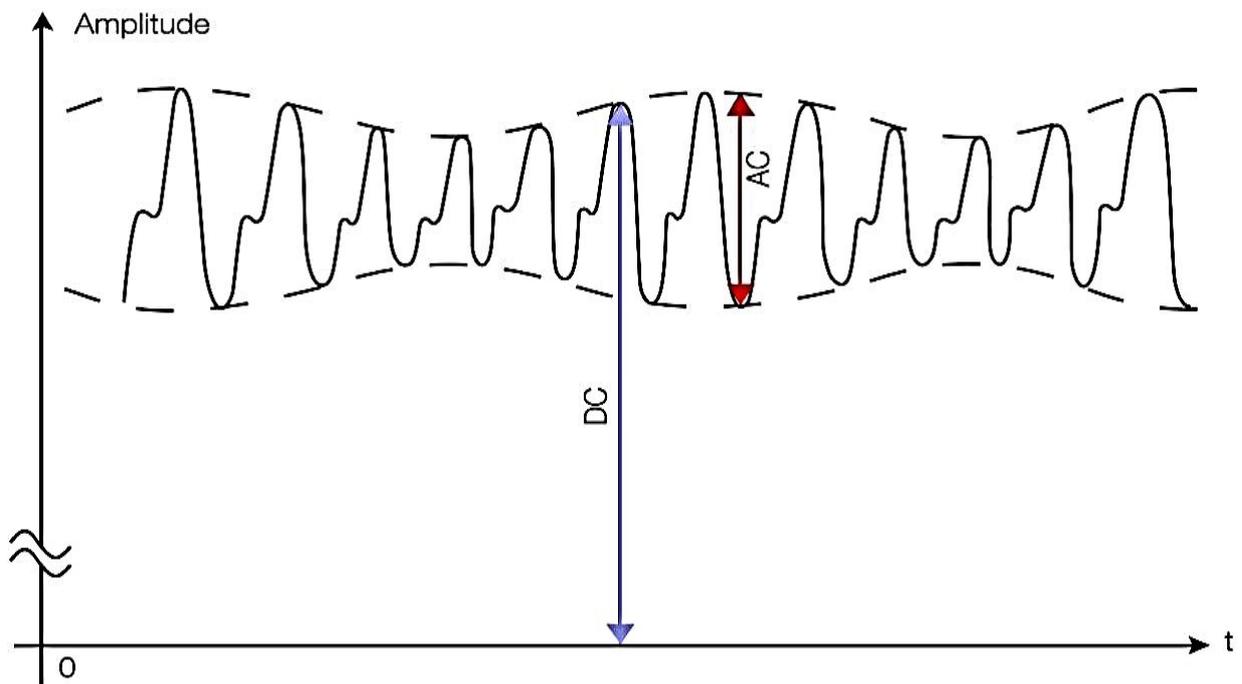


Abb. 6: Definition des Perfusionsindex. Darstellung des mittels Pulsoxymeters aufgezeichneten IR-Signals. Die AC-Komponente repräsentiert die periodischen Schwankungen des Signals durch den arteriellen Blutfluss im Verlauf des kardialen Zyklus. Die DC-Komponente stellt den konstanten, nicht-pulsierenden Anteil des Lichtsignals dar und spiegelt somit die Absorption durch Haut, Knochen und nicht-pulsierendes Blut wieder (Masimo, 2010)

3.8.2 Definition des Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI)

Der PVI erfasst die dynamischen Veränderungen des PI, die während eines Atemzyklus auftreten. Für die Messung werden die PI-Schwankungen eines mehrere Atemzyklen umfassenden Zeitintervalls herangezogen und der PVI nach der folgenden Gleichung berechnet.

$$PVI = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}} \times 100\%$$

Der PVI wird als Prozentwert angegeben. Je kleiner also der Wert, desto weniger schwankt der PI über einen Atemzyklus (Zimmermann et al., 2010).

3.8.3 Der Masimo Radical-7 Monitor

Auf dem Monitor erscheint neben der aktuellen Sauerstoffsättigung SaO₂, der Pulsfrequenz und der Plethysmographie-Kurve auch der PI und der PVI.

Im ersten Teil dieser Studie war der Monitor so eingestellt, dass alle 6 Sekunden ein PVI-Wert gemessen wurde. Im zweiten Teil wurde ein optimierter Monitor benutzt, bei dem alle 2 Sekunden ein Wert aufgezeichnet wurde. Diese unterschiedliche Messfrequenz wurde bei der Auswertung der Daten berücksichtigt. Der angezeigte PVI ist dabei der Mittelwert aus den in den letzten 2-3 min gemessenen PVI-Werten.



Abb. 7: Der Masimo Radical-7 Monitor (Masimo, 2014)

Der für die intraoperative Überwachung zuständige Neonatologe bzw. Anästhesist hatte während der Eingriffe Zugang zum Monitor um die Sauerstoffsättigung beobachten zu können, wurde allerdings dazu angehalten den angezeigten PVI-Wert zu ignorieren, da dessen Bedeutung vor Auswertung der Studie unbekannt war.

3.9 Bestimmung des PVI-Cutoff-Wertes für Früh- und Neugeborene während operativer Eingriffe

Für die vorliegende Studie haben wir zunächst einen Cutoff-Wert festgelegt. Dieser wurde definiert als 95. Perzentile aller gemessenen PVI-Werte bei 15 Kontrollpatienten die während des operativen Eingriffs hämodynamisch stabil waren und weder Volumengaben noch andere kardiovaskulär wirksame Therapien erhielten. Dabei wurden jeweils die ersten 3 Minuten der Operation ausgeschlossen, da durch Relaxierung (ca. 5 Minuten vor Schnitt) und Analgosedierung (ca. 2 Minuten vor Schnitt) die PVI-Messung beeinflusst werden könnte. Außerdem wurden die PVI-Werte bei offensichtlichen Messfehlern (z.B. bei verrutschtem Sensor o.ä.) nicht

berücksichtigt. Die effektiv verwendete Überwachungszeit der Kontrollpatienten lag insgesamt bei 34 124 Sekunden (568 Minuten).

3.10 Prä-Hypotension-PVI, Hypotension-PVI, Intermediate PVI, Post-Hypotension-PVI

Eine Schwierigkeit bei der Auswertung der Messdaten ergab sich daraus, dass sich bei Früh- und Neugeborenen die hämodynamischen Verhältnisse im Vergleich zu erwachsenen Patienten erheblich schneller ändern können. Auf der anderen Seite berechnet sich der angezeigte PVI-Wert, wie oben erklärt, aus den durchschnittlichen Werten aus 2-3 Minuten, also einer im Verhältnis relativ langen Zeitspanne. Dies erklärt warum der maximale PVI-Wert mit einigen Minuten Verzögerung nach Beginn einer hypotonen Phase erreicht wurde.

Um dieser Verzögerung gerecht zu werden und eine eventuelle Beeinflussung durch die Intervention des Neonatologen oder Anästhesisten zu vermeiden, haben wir willkürlich festgelegt, jeweils den medianen PVI-Wert einer Zeitspanne von 3 Minuten für unsere Auswertung zu benutzen. Um PVI-Werte vor und nach Volumengaben zu vergleichen, haben wir für jede VG einen mittleren Wert der 3 Minuten vor VG als „Prähypotension-PVI“ (Prä-HT-PVI), 3 Minuten nach Beginn der VG als „Hypotension-PVI“ (HT-PVI) sowie 3 Minuten nach Ende der VG als „Post-Hypotension-PVI“ (Post-HT-PVI) berechnet. Bei den IIEVG mit wiederholten VG innerhalb von weniger als 3 Minuten wurde der „Post-HT-PVI“ nach der letzten VG bestimmt. Bei diesen Episoden wurde zusätzlich ein „Intermediate PVI“ als medianer PVI-Wert in den 3 Minuten nach Beginn der ersten VG berechnet.

3.11 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse werden angegeben als Median (Interquartilsabstand, IQR).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung ergab mit einem p-Wert von $p < 0,001$, dass die vorliegenden Daten nicht normalverteilt sind. Deswegen wurde zum Vergleich der definierten Untergruppen der Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde die Korrelation zwischen PVI und PI durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patienten

Die vorliegende Studie erfasst ein Patientenkollektiv von 73 Früh- und Neugeborenen, die zwischen Oktober 2009 und Oktober 2011 in der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn operativ behandelt wurden. 13 von 73 Patienten (18 %) wurden aufgrund technischer Fehler während der Überwachung von der Analyse ausgeschlossen. 15 von 60 Früh- und Neugeborenen waren während des operativen Eingriffs kreislaufstabil und benötigten keine Volumengaben. Die hierbei gemessenen PVI-Werte wurden zur Berechnung eines Cutoff-Wertes herangezogen.

In den Tabellen 1 und 2 sind die OP-Indikationen der 15 Kontrollpatienten bzw. der 45 Patienten, die intraoperativ Volumengaben erhielten, aufgeführt.

Tab. 1: Verteilung der OP-Indikationen bei 15 Kontrollpatienten

OP-Indikation	Häufigkeit	Prozent
Choanalatresie	1	6,7
Gastroschisis	2	13,3
Hydrozephalus	3	20,0
Ileus	3	20,0
Leistenhernie	1	6,7
NEK	2	13,3
Omphalozele	2	13,3
Spina bifida	1	6,7
Gesamt	15	100

Tab. 2: Verteilung der OP-Indikationen bei 45 Patienten, denen intraoperativ Volumengaben verabreicht wurden

OP-Indikation	Häufigkeit	Prozent
NEK	12	26,7
Omphalozele	8	17,8
Ileus	5	11,1
Analatresie	3	6,7
AP-Rückverlagerung	3	6,7
Duodenalatresie	3	6,7
Gastroschisis	2	4,4
Leistenhernie	2	4,4
Myelomeningozele	2	4,4
Lymphangiom	1	2,2
Mundboden-Teratom	1	2,2
Spina bifida	1	2,2
Urethralklappe	1	2,2
Zwerchfellhernie	1	2,2
Gesamt	45	100

Alle Patienten wurden druckkontrolliert maschinell beatmet, so dass bei möglichst geringen FiO_2 , Beatmungsdrücken und Tidalvolumina (meist 4 – 6 ml/kg KG) adäquate Blutgaswerte sichergestellt waren (PaO_2 50 - 100 mmHg, $PaCO_2$ 45 - 55 mmHg, pH 7,25 – 7,40). Die betreuenden Neonatologen und Anästhesisten wurden gebeten im Zeitraum von 3 Minuten vor bis 3 Minuten nach einer Volumengabe die Beatmungseinstellungen möglichst nicht zu ändern. Wenn eine Änderung der Einstellungen trotzdem notwendig war, wurde die entsprechende Volumengabe nicht bewertet.

Tabelle 3 zeigt die neonatalen Charakteristika (aktuelles Gewicht und Alter in Schwangerschaftswochen) zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs.

Tab. 3: Neonatale Charakteristika der FG und NG zum Zeitpunkt der OP
*Daten angegeben als Mittelwert \pm S.E.M. (Spannweite)

Charakteristika	Kontrollpatienten		Patienten	
	FG (n=4)	NG (n=11)	FG (n=18)	NG (n=27)
Gewicht (g) *	1718 \pm 593 (625-3000)	2972 \pm 205 (1440-3995)	1638 \pm 189 (560-2980)	2931 \pm 127 (1630-4400)
Gestationsalter (SSW) *	32,7 \pm 1,8 (27,6-35,3)	40,2 \pm 0,5 (38,1-42,9)	32,2 \pm 0,9 (25,9-36,9)	39,5 \pm 0,4 (37,0-43,4)

4.2 Bestimmung des Cutoff-Wertes

Zur Berechnung eines oberen Grenzwertes wurde die 95. Perzentile aller intraoperativ gemessenen PVI-Werte bei 15 kardiovaskulär stabilen FG/NG festgelegt. Die effektive intraoperative Überwachungszeit, während derer weder Volumengaben noch andere kardiovaskulär wirksame Therapien angewandt wurden, betrug 34 124 Sekunden (568 Minuten). Der ermittelte PVI-Grenzwert betrug 16 %.

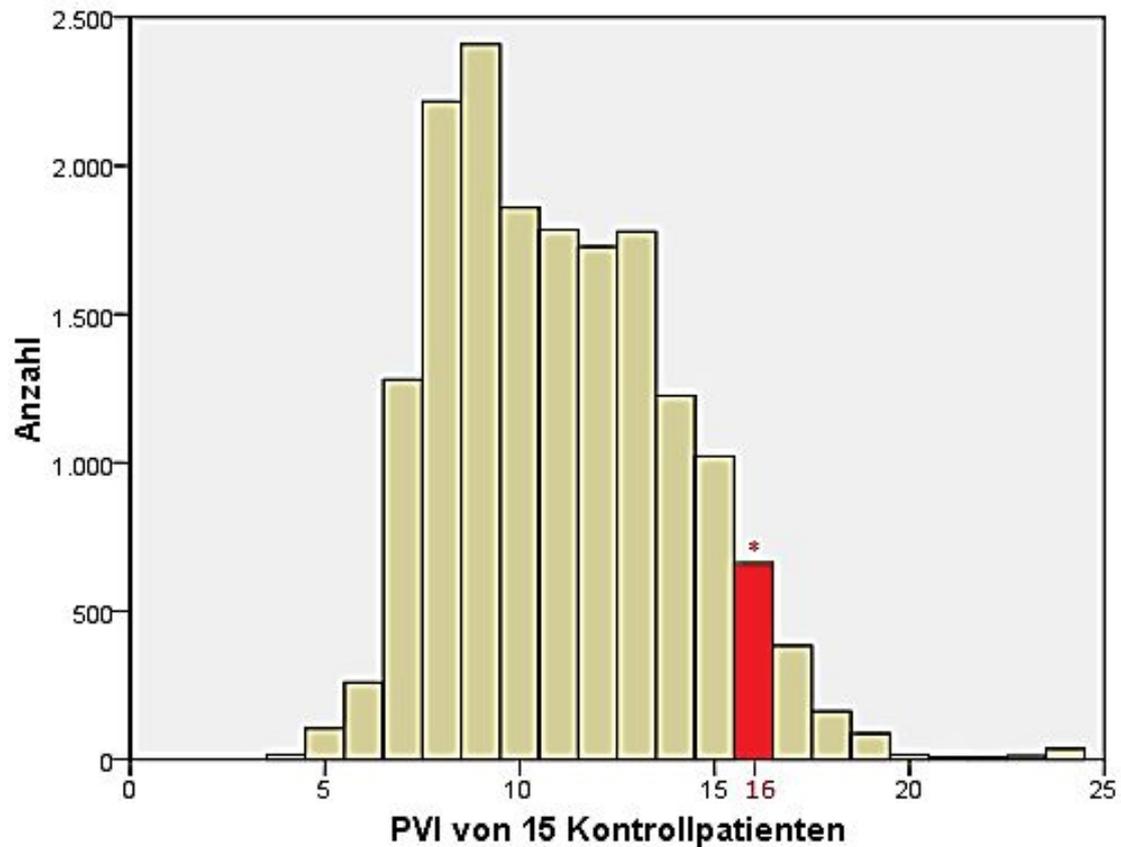


Abb. 8: Verteilung der PVI-Werte bei 15 Kontrollpatienten während einer Überwachungszeit von insgesamt 568 Minuten. * Definition des PVI-Cutoff-Wertes bei 16 %, entsprechend der 95. Perzentile aller intraoperativ gemessenen PVI-Werte.

Um Unterschiede zwischen FG und NG auszuschließen, wurde der Cutoff-Wert für FG und NG gesondert berechnet. Hierbei ergab sich für beide Gruppen der gleiche Wert von 16 %.

4.3 Intraoperative Therapie

45 von 60 Patienten waren während des operativen Eingriffs kreislaufinstabil und benötigten eine unterstützende Flüssigkeitstherapie. Dabei wurden sowohl kristalloide und kolloide Lösungen als auch Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie „Fresh Frozen Plasma“ appliziert. Die 45 FG/NG erhielten im Median 110 (60-140) ml Volumen im Verlauf des operativen Eingriffs. Dies entspricht einem Gesamtvolumenbedarf von 45 (28-92) ml/kg Körpergewicht. 40 % (18/45) dieser

Patienten erhielten bereits präoperativ Infusionen. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich kontinuierlich Inotropika in konstanter Dosierung zur Kreislaufstabilisierung.

4.4 PVI-Verlauf bei Episoden mit „tatsächlichem“ Volumenmangel (tVM)

Bei 45 FG/NG wurden intraoperativ insgesamt 175 VG bewertet. Zusätzliche VG, die zeitgleich mit Inotropika oder vasokonstriktorisches Medikamenten verabreicht wurden, wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, da anzunehmen ist, dass diese Substanzen den PVI-Wert beeinflussen können und die gemessenen Werte somit nicht allein den Effekt der Volumentherapie widerspiegeln.

106 von 175 VG waren EVG, es wurden also in den folgenden 3 Minuten keine weiteren VG appliziert. 28 von 175 waren IIEVG, die innerhalb von ≤ 3 Minuten von 1 (n = 20), 2 (n = 5), 3 (n = 1) und 4 (n = 2) weiteren VG gefolgt wurden. Insgesamt erfolgten also 41 IVG, d.h. VG die in einem Abstand von ≤ 3 Minuten nach der vorhergehenden VG (Intermediate VG; IVG) appliziert wurden.

Tab. 4: Verteilung der VG-Episoden während der operativen Eingriffe von 45 Patienten. Alle dargestellten Episoden sind tVM.

VG-Typ	Anzahl IVG	Anzahl tVM-Episoden (134)	Gesamtanzahl VG (175)	Bestimmte Messwerte
EVG	0	106	106	Prä-PVI, HT-PVI, Post-PVI
IIEVG	1	20	40	Prä-PVI, HT-PVI, 1x Intermediate-PVI, Post-PVI
	2	5	15	Prä-PVI, HT-PVI, 2x Intermediate-PVI, Post-PVI
	3	1	4	Prä-PVI, HT-PVI, 3x Intermediate-PVI, Post-PVI
	4	2	10	Prä-PVI, HT-PVI, 4x Intermediate-PVI, Post-PVI

Alle bewerteten Episoden, d.h. alle 106 EVG und alle 28 IIEVG führten (im Falle der IIEVG nach zusätzlichen VG) zu einem Anstieg des MAD um $\geq 10\%$ und erfüllten damit das Kriterium eines tVM. Episoden, die diesem Kriterium nicht entsprachen, wurden demnach aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. Der mediane (IQR) MAD stieg von 31 (28-34) mmHg vor VG auf 40 (37-44) mmHg nach Ende der (letzten) VG (Abb. 9).

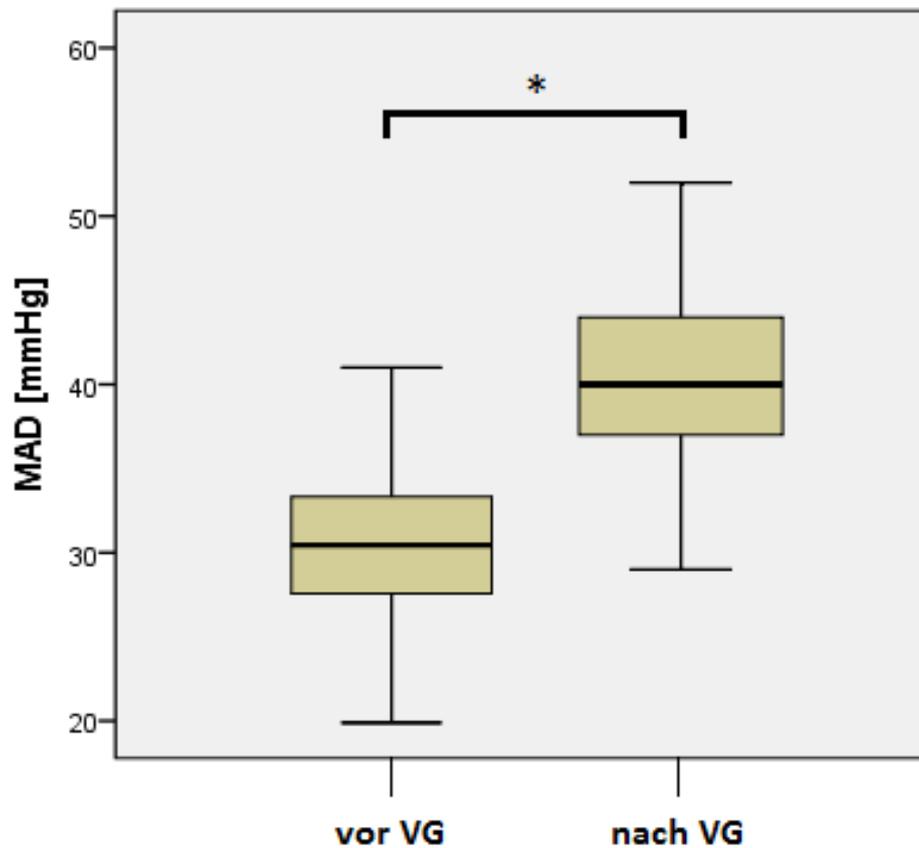


Abb. 9: Verlauf des MAD während der tVM-Episoden. Dargestellt ist der Anstieg des medianen MAD von 31 (28-34) mmHg vor VG auf 40 (37-44) mmHg nach Ende der (letzten) VG, (* $p < 0,001$)

Der prä-HT PVI vor diesen 134 tVM-Episoden betrug 14 (13-17) %, während der hypertensiven Phasen (HT-PVI) stieg der PVI auf 20 (17 – 23) %, nach (letzter) VG fiel der PVI auf 14 (13 – 16) % ($p < 0.001$) (Abb.10).

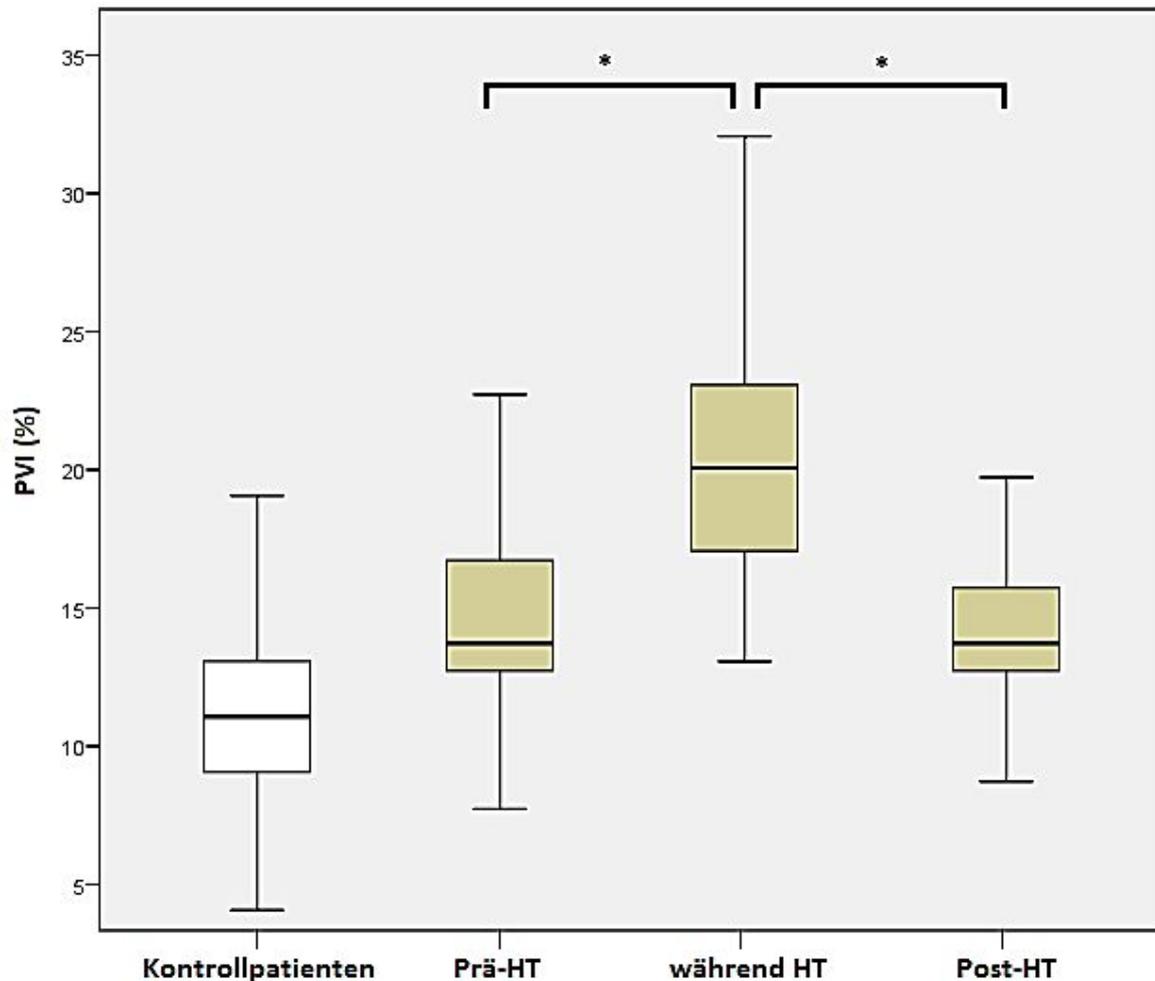


Abb. 10: Darstellung des PVI-Verlaufs während 134 tVM-Episoden sowie der mediane PVI-Wert bei 15 Kontrollpatienten ohne VG. Anstieg des PVI von 14 (13-17) % vor Hypotension (Prä-HT) auf 20 (17 – 23) % während Hypotension sowie Abfall des PVI auf 14 (13 – 16) % nach Hypotension bzw. nach VG (Post-HT), $*p < 0,001$

Vor 113/134 tVM betrug der maximale PVI > 16 %, woraus sich eine Sensitivität für einen „tatsächlichen“ Volumenmangel von 84 % ergibt.

In 33/41 (81 %) IVG fiel der PVI nach VG nicht auf Werte ≤ 16 % ab. Dagegen fiel der PVI in 102 (76 %) der 134 VG-Episoden, nach denen keine erneute VG innerhalb von < 3 Minuten erforderlich war (EVG und letzte VG nach IIEVG), auf Werte ≤ 16 % ($p < 0.001$).

Der mediane PVI-Wert nach VG war in den 41 IVG-Episoden höher als in den 134 Episoden, nach denen keine erneute VG innerhalb von < 3 Minuten erforderlich war 18 (16 – 20) % vs. 14 (13 – 16) %; $p < 0.001$) (Abb. 11).

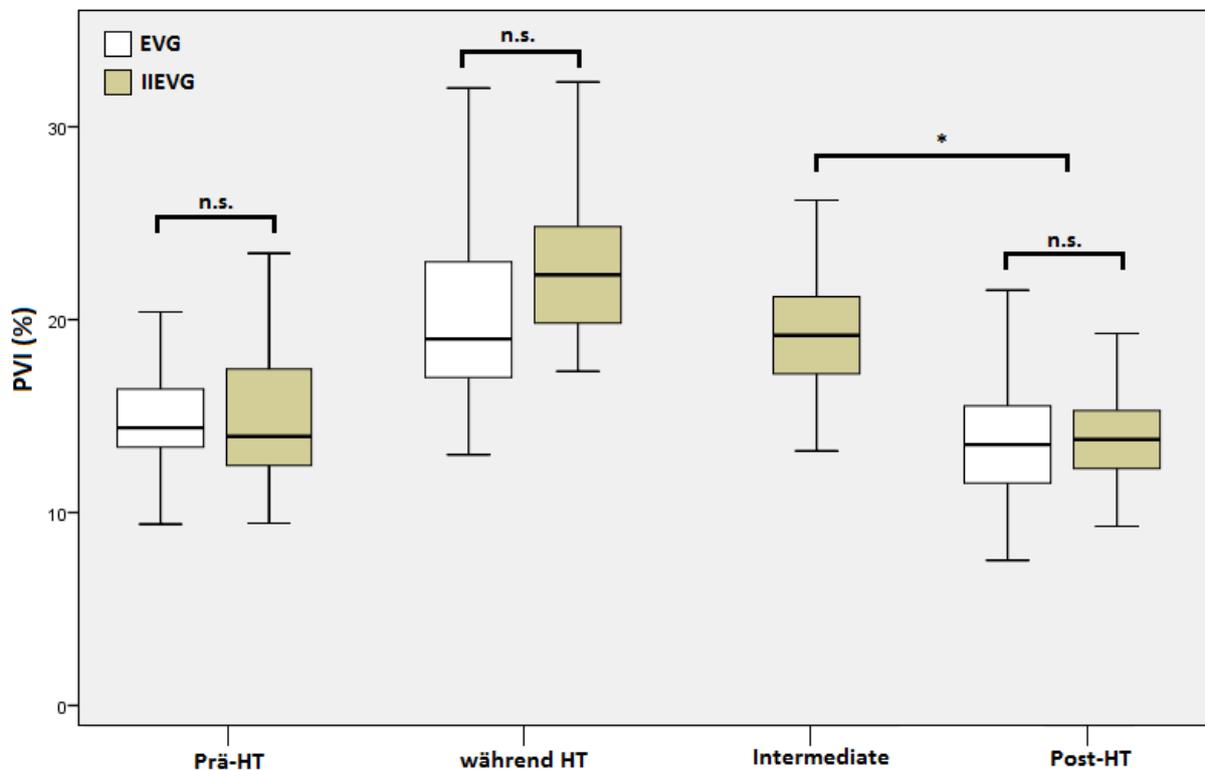


Abb. 11: Darstellung des PVI-Verlaufs während EVG und IIEVG. * signifikanter Unterschied zwischen den PVI-Werten nach IVG und dem Post-HT-PVI nach EVG bzw. abgeschlossener IIEVG ($p < 0,001$), n.s. = nicht signifikant

Da bei einigen Patienten im Verlauf des operativen Eingriffs mehrere VG appliziert und als einzelne Episoden erfasst wurden, können diese nicht als strikt unabhängige Fälle betrachtet werden. Daher wurde zusätzlich der PVI-Verlauf während der jeweils

ersten Episode bei jedem Patienten betrachtet, mit nahezu identischen Ergebnissen. Der PVI stieg von 14 (12-15) % vor Beginn der VG (Prä-HT PVI) auf 20 (17-25) % während der Hypotension (HT PVI) und fiel dann wieder auf 14 (13-16) % nach Ende der VG (Post-HT PVI).

4.5 Volumengaben ohne adäquaten MAD-Anstieg

Bei insgesamt 30 weiteren VG die appliziert wurden kam es definitionsgemäß nicht zu einem adäquaten MAD-Anstieg, d.h. MAD-Anstieg < 10 %. Hier zeigte sich im Gegensatz zu den tVM-Episoden weder ein signifikanter PVI-Anstieg vor VG noch ein signifikanter PVI-Abfall nach Ende der VG. Der mediane PVI vor Beginn der VG lag bei 15 (13-18) %, während VG 16 (13-21) % und nach Ende der VG 15 (13-18)%. In 18/30 Episoden stieg der mediane PVI während der Hypotension nicht über den errechneten Grenzwert von 16 %. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 60 % für einen „tatsächlichen“ Volumenmangel (Abb. 12).

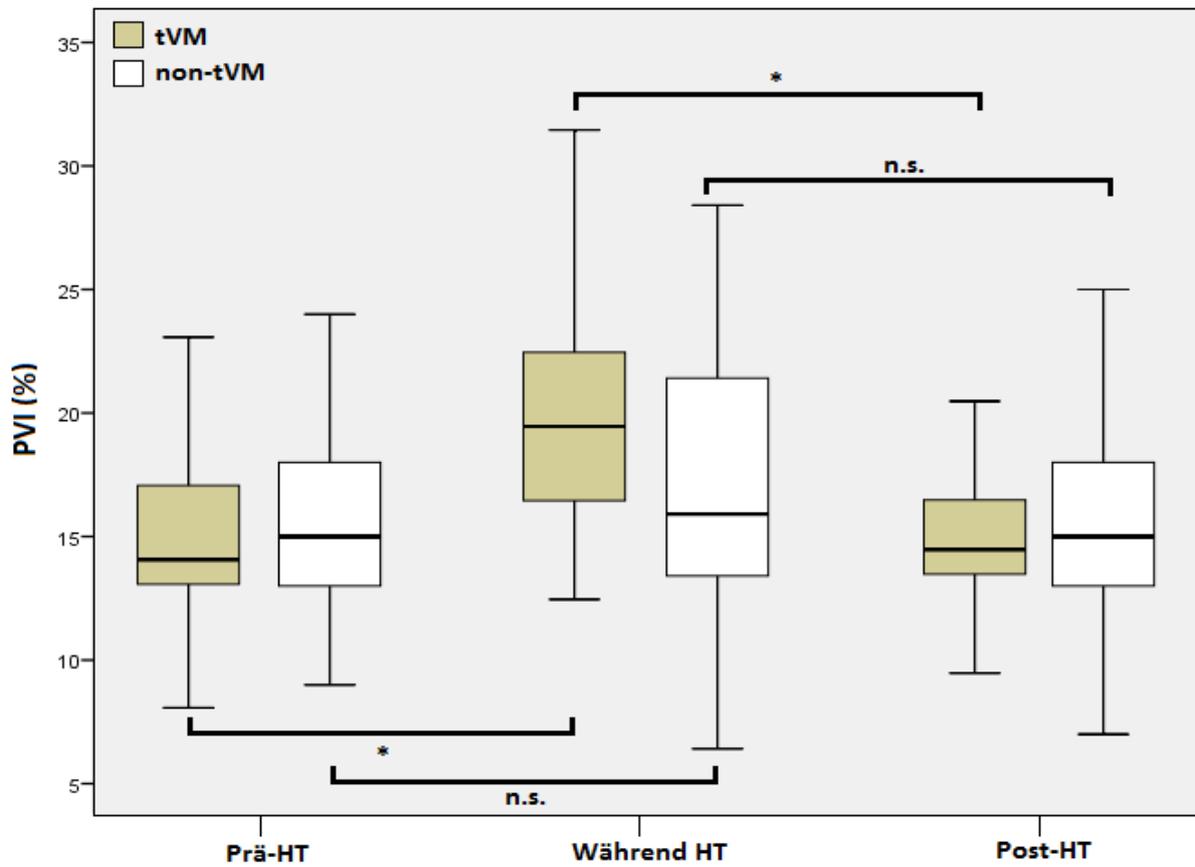


Abb. 12: Vergleich der PVI-Verläufe zwischen tVM-Episoden und non-tVM-Episoden (Episoden bei denen durch VG kein adäquater MAD-Anstieg erreicht wurde). Im Falle der tVM-Episoden kommt es zu einem signifikanten Anstieg des PVI während der Hypotension, sowie zu einem ebenfalls signifikanten Abfall nach Ende der VG. Bei non-tVM-Episoden zeigen sich dagegen keine signifikanten Änderungen des PVI während oder nach der VG. * $p < 0,001$, n.s. = nicht signifikant.

4.6 Vergleich zwischen Früh- und Neugeborenen

Die vorliegende Studie umfasst Patienten mit sehr unterschiedlichen neonatalen Charakteristika. Daher wurden die erhobenen Daten zusätzlich für FG und NG getrennt ausgewertet. 18/45 (40 %) Patienten waren FG, 27/45 (60 %) waren NG. Von den 134 tVM-Episoden wurden 66 (49 %) in der Gruppe der FG registriert und 68 (51 %) in der Gruppe der NG. Die FG hatten im operativen Verlauf einen Gesamtvolumenbedarf von 90 (40-110) ml/kg Körpergewicht, die NG erhielten im Median 35 (70-135) ml/kg Körpergewicht.

Der PVI zeigte während der t-VM Episoden bei beiden Gruppen einen sehr ähnlichen Verlauf: sowohl bei den FG [14 (13-18) %] als auch bei den NG [13 (13-15) %] lag der PVI-Wert vor Beginn der Hypotension unterhalb des Referenzwerts von 16 %. Während der Hypotension stieg er bei beiden Gruppen signifikant über den festgelegten Grenzwert auf 21 (19-23) % bei den FG bzw. 18 (17-23) % bei den NG und fiel nach Ende VG wieder signifikant auf 15 (13-17) % (FG) bzw. 14 (12-15) % (NG) ab ($p < 0,001$). Auch der Intermediate-PVI im Verlauf der IIEVG lag bei beiden Gruppen oberhalb des Referenzwerts: 18 (16-19) % (FG) bzw. 20 (16-22) % (NG) (Abb. 13).

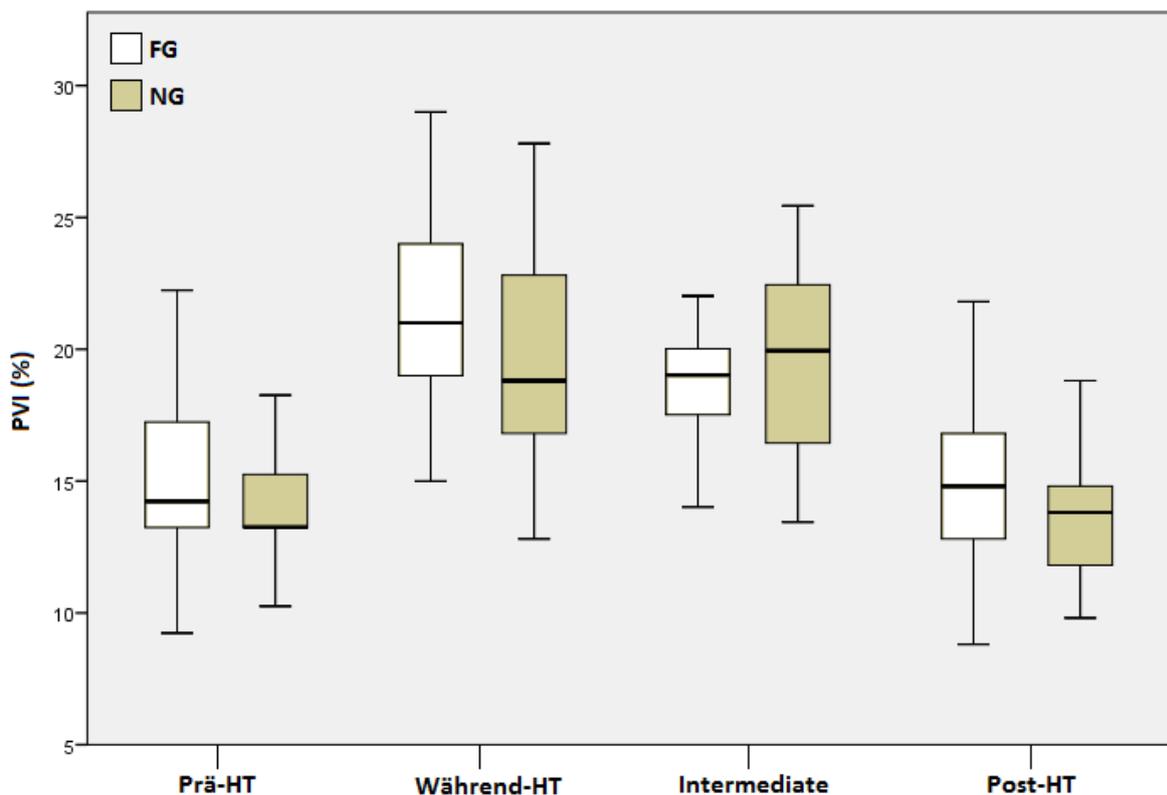


Abb. 13: PVI-Verlauf während 134 tVM-Episoden (EVG und IIEVG). Prä-HT-PVI, während-HT-PVI, Post-HT-PVI, sowie Intermediate PVI im Falle der IIEVG im Vergleich zwischen FG (66 Episoden) und NG (68 Episoden). Beide Gruppen zeigen einen ähnlichen Verlauf mit signifikantem Anstieg des PVI-Werts während der hypotensiven Phasen und einen ebenfalls signifikanten Abfall nach Ende der VG ($p < 0,001$).

Es zeigte sich jedoch in der Gruppe der FG, mit Ausnahme des Intermediate-PVI, durchgehend ein signifikant höherer PVI als in der Gruppe der NG.

Tab. 5: PVI-Werte während 134 tVM-Episoden im Vergleich zwischen FG und NG.

PVI	tVM (FG) (n=66)	tVM (NG) (n=68)	p-Wert
Prä-HT	14 (13-18) %	13 (13-15) %	p=0,023
Während HT	21 (19-23) %	18 (17-23) %	p=0,010
Intermediate	18 (16-19) %	20 (16-22) %	p=0,465
Post-HT	15 (13-17) %	14(12-15) %	p=0,015
Alle PVI	17 (14-21) %	16 (13-19) %	p=0,005

4.7 Zeitliche Verzögerung zwischen MAD-Abfall und PVI-Anstieg

Wie oben beschrieben, berechnet sich der angezeigte PVI-Wert aus den durchschnittlichen Werten aus 2-3 Minuten. Da wir davon ausgingen, dass daher der maximale PVI-Wert erst mit einigen Minuten Verzögerung nach Beginn des MAD-Abfalls erreicht würde, wurde für die Auswertung jeweils der mediane PVI-Wert einer willkürlich festgelegten Zeitspanne von 3 Minuten benutzt. Tatsächlich zeigte sich, dass der maximale PVI-Wert mit einer Verzögerung von 3 (2-4) Minuten nach Beginn der hypotonen Phase erreicht wurde. Ebenso dauerte es im Median 3 (2-4) Minuten bis der PVI-Wert nach dem MAD-Anstieg wieder auf ein Minimum gesunken war.

4.8 Perfusionsindex

Um den Einfluss der peripheren Perfusion auf den PVI zu erfassen wurde der PI im Verlauf der tVM-Episoden mit den PVI-Werten verglichen. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen PI und PVI sowohl während der hypotonen Phase als auch nach Ende der VG.

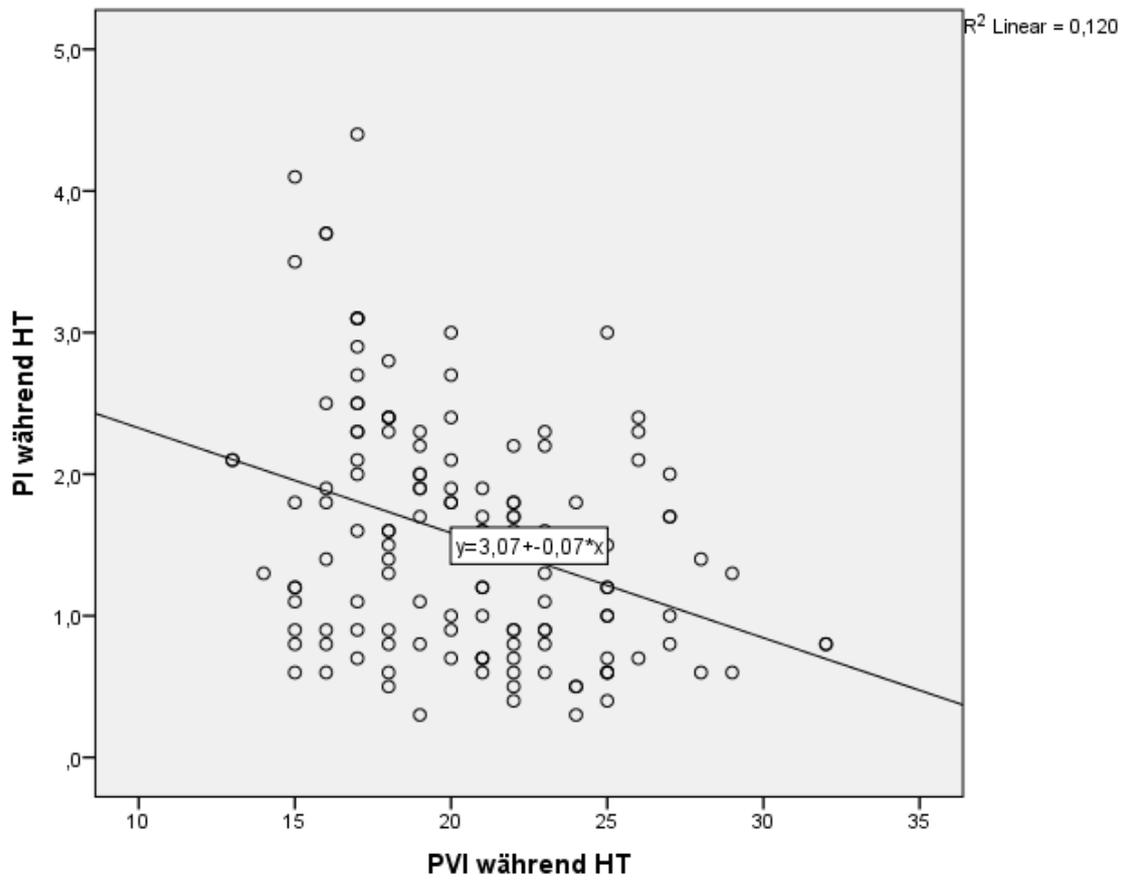


Abb. 14: Negative Korrelation zwischen PVI und PI während Hypotension. Die Korrelation ist bei Niveau 0,001 signifikant (Spearman-Rho: -0,337, $p < 0,001$).

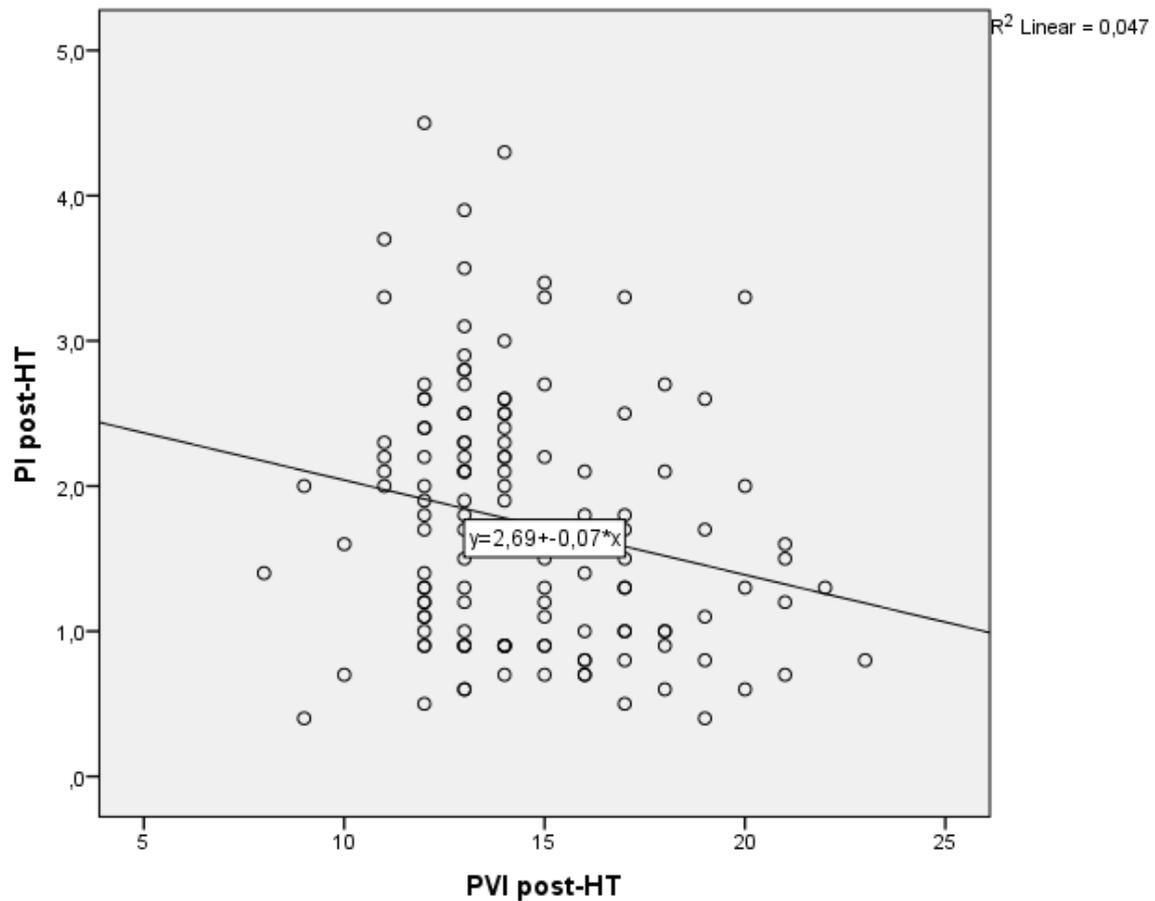


Abb. 15: Negative Korrelation zwischen PVI und PI nach Hypotension. Die Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (Spearman-Rho: -0,222, $p=0,01$)

Im Vergleich zwischen FG und NG war der PI sowohl während der VG [1,7 (1,0-2,4) vs. 1,2 (0,7-1,9), $p=0,12$] als auch nach Ende der VG [2,1(1,1-2,6) vs. 1,4(0,9-2,0), $p=0,015$] tendenziell höher in der Gruppe der NG als in der Gruppe der FG.

4.9 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz ist ein zusätzlicher Parameter, der kontinuierlich während operativer Eingriffe gemessen wird und einen Hinweis auf die aktuelle Kreislauf-situation des Patienten gibt. Daher wurden die medianen Herzfrequenzen während Hypotension und nach Ende der VG miteinander verglichen. Die mediane HF fiel dabei von 159 (145-173) min^{-1} auf 152 (139-167) min^{-1} ($p < 0,001$).

5. Diskussion

5.1 Bedeutung einer optimalen intraoperativen Volumentherapie

Das Ziel unserer Studie war, zu ermitteln ob der PVI ein geeigneter Parameter ist, um intraoperativ eine Vorhersage über einen möglichen Volumenbedarf zu machen und somit das Volumenmanagement, insbesondere bei FG und NG zu verbessern. Die Herausforderung einer optimalen Flüssigkeitstherapie besteht darin, die metabolischen Grundbedürfnisse des Patienten zu erfüllen und die perioperativen Verluste zu ersetzen, ohne das Herz-Kreislauf-System unnötig zu belasten. Vor allem bei FG und NG ist es schwierig, diesen Anforderungen gerecht zu werden und die Flüssigkeitstherapie adäquat den sich schnell ändernden Bedingungen anzupassen. Durch den hohen Körperwassergehalt einerseits und das unreife kardiovaskuläre System andererseits sind FG und NG besonders anfällig für Volumenschwankungen. Selbst in Ruhe arbeitet ihr Herz-Kreislauf-System schon an der Grenze seiner Kapazität, mit nur eingeschränkten Möglichkeiten Kontraktilität, Vorlast oder Nachlast zu verändern. Daher sind unnötige Volumengaben, insbesondere bei extremen FG, mit erhöhter Morbidität und Mortalität, oft aufgrund akuter Lungenblutungen, verbunden (Blackburn, 2007; Mupanemunda, 2006). Die Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung des Volumenstatus sowie eine adäquate Volumentherapie erscheinen also umso wichtiger für diese Risikogruppe.

5.2 Cutoff-Wert

Cannesson et al. (Cannesson et al., 2008) ermittelten bei Erwachsenen als Cutoff-Wert zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern einen PVI > 14 %. Dieser Wert wurde später auch durch Forget et al. (Forget et al., 2010) bestätigt. Latini et al. (Latini et al., 2012) bestimmten einen PVI-Referenzwert bei NG, allerdings umfassten diese Studien nur spontan atmende reifgeborene NG, im Gegensatz zu unserer Studie, in der wir nur mechanisch beatmete FG und NG untersucht haben. Wir definierten den Cutoff-Wert als 95. Perzentile aller PVI-Werte bei 15 mechanisch ventilierten FG und NG, die intraoperativ weder Volumengaben noch

kardiovaskulär wirksame Medikamente erhielten und bestimmten so einen Referenzwert von 16 %. Der Unterschied zu den in anderen Studien ermittelten Werten lässt sich wohl einerseits durch Unterschiede im Patientenkollektiv (FG/NG vs. Erwachsene, spontan atmend vs. maschinell beatmet) erklären. Andererseits ist es möglich, dass durch die relativ geringe Anzahl an Kontrollpatienten (n=15) in unserer Studie der berechnete Wert verfälscht wurde. Zudem waren nur 4/15 Kontrollpatienten Frühgeborene, so dass zur sicheren Bestimmung eines Referenzwerts für dieses Patientenkollektiv weitere Studien folgen müssen.

5.3 Stellenwert des PVI als Parameter zur Bestimmung eines Volumenmangels

Cannesson et al. (Cannesson et al., 2008) zeigten erstmals, dass der PVI als nicht-invasiver, automatischer und kontinuierlich berechneter Parameter stark mit Δ POP korreliert und somit die Volumenreagibilität bei mechanisch beatmeten Patienten voraussagen kann (Cannesson et al., 2008). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der PVI in der Lage ist, hämodynamische Veränderungen zu erkennen und zuverlässig die Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems auf Volumengaben vorauszusagen (Takeyama et al., 2011). Allerdings gilt dies vor allem für mechanisch beatmete Erwachsene. Unsere Studie ist die erste, die den Nutzen des PVI bei der intraoperativen Überwachung von FG und NG belegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der PVI auch bei FG/NG prinzipiell geeignet ist, um einen tatsächlichen Volumenmangel nicht-invasiv zu bestimmen und somit die Therapie zu optimieren. In unserer Studie lag der PVI in 84 % der tVM-Episoden während der Hypotension oberhalb des Cutoff-Werts von 16 %. Daraus ergibt sich also eine Sensitivität von 84 % für einen tatsächlichen Volumenmangel. Dagegen kam es auch bei 12/30 non-tVM-Episoden zu einem Anstieg auf > 16 %, woraus sich eine Spezifität von lediglich 60 % ergibt. Da die Anzahl an non-tVM-Episoden (n=30) relativ gering war, konnte jedoch nicht ausreichend beurteilt werden, ob die Spezifität tatsächlich gering ist oder ob es aufgrund der bewerteten Fälle zu Fehlern bei der Berechnung kam.

Während der tVM-Episoden, in denen der MAD nach VG adäquat anstieg, kam es sowohl zu einem signifikanten Anstieg des PVI während der hypotonen Phase als auch zu einem signifikanten Abfall nach Ende der VG. Dagegen kam es bei non-tVM-Episoden zu keinen signifikanten Änderungen des PVI. Bei allen tVM-Episoden zeigte sich ein Absinken des PVI erst nach Applikation einer ausreichenden Flüssigkeitsmenge, d.h. einer EVG oder mehreren zusammengefassten VG im Falle einer IIEVG. Dagegen blieb der PVI nach insuffizienten VG hoch. Dabei erhielten wir die gleichen Ergebnisse für FG und NG, unabhängig von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsalter. Weder bei der Berechnung des Cutoff-Werts noch bei der Analyse des PVI-Verlaufs während der unterschiedlichen VG ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen FG und NG, so dass die Ergebnisse für diese gesamte Patientengruppe angenommen werden können.

5.4 Einfluss der peripheren Perfusion

Im Vergleich zu Erwachsenen gibt es bei FG und NG deutliche anatomische und physiologische Unterschiede, die Einfluss auf die PVI-Messung haben können. Wie oben beschrieben, beruht die pulsoxymetrische Kurve auf zwei Komponenten der Lichtabsorption, AC und DC. AC ist dabei die periodische Schwankung der Lichtabsorption, verursacht durch das arterielle Pulssignal. DC ist dagegen der konstante, nicht-pulsierende Anteil des Lichtsignals, der durch Haut, Knochen und nicht pulsierendes Blut absorbiert wird. Der Perfusionsindex (PI) ist definiert als Quotient aus pulsatiler und konstanter Absorption. Der PI, und somit auch der PVI, unterliegen also unterschiedlichen Einflüssen.

Bei Erwachsenen wird die Sauerstoffsättigung zumeist am Finger oder am Ohr läppchen gemessen, bei FG/NG wird der Sensor jedoch an der Hand oder am Fuß befestigt. Einerseits unterscheiden sich also schon die anatomischen Begebenheiten. Andererseits wird die plethysmographische Kurve auch durch Veränderungen der peripheren Perfusion beeinflusst. Broch et al. (Broch et al., 2011) konnten in einer Studie mit beatmeten Erwachsenen zeigen, dass die Vorhersagekraft der PVI-Messung abhängig vom Absolutwert des PI ist: bei guter peripherer Perfusion, also

hohem PI, konnte der PVI zuverlässig den Volumenbedarf vorhersagen. Bei schlechter peripherer Perfusion jedoch gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PVI und Volumenbedarf.

In unserer Studie ergab sich eine negative Korrelation zwischen PVI und PI. Bei eingeschränkter peripherer Perfusion, d.h. bei niedrigem PI, zeigte sich also generell ein erhöhter PVI. Es stellt sich also auch hier die Frage, ob der PVI bei schlechter peripherer Perfusion als prädiktiver Parameter verwendbar ist.

Bei unseren Messungen fiel ebenfalls auf, dass bei FG/NG, bei denen massive periphere Perfusionsstörungen bestanden, beispielsweise aufgrund eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli, die PVI-Werte dauerhaft weit oberhalb des festgelegten Referenzwertes lagen. Diese Patientengruppe wurde von vornherein aus der Studie ausgeschlossen, so dass hier weitere Studien folgen müssen.

Ein weiterer Faktor, der den PVI beeinflussen kann, ist die durch Schmerzreize ausgelöste vasomotorische Reaktion. Takeyama et al. (Takeyama et al., 2011) zeigten in einer Studie, dass durch den Schmerzreiz beim Hautschnitt der PVI signifikant steigt. Dabei werden die Schwankungen durch Änderungen des vasomotorischen Tonus als Reaktion auf nozizeptive Stimuli ausgelöst. Durch den Schmerzreiz ändert sich also die periphere Perfusion, der PI fällt und der PVI steigt. Wenn man also den PVI zur kontinuierlichen Überwachung während operativer Eingriffe nutzen will, muss man bei der Bewertung auf durch Schmerzreize ausgelöste Schwankungen des vasomotorischen Tonus achten.

5.5 Unterschiedliche operative Eingriffe

Hoiseith et al. (Hoiseith et al., 2012) konnten zeigen, dass der PVI im Rahmen laparoskopischer Eingriffe kein guter Prädiktor der „fluid responsiveness“ ist. Dies könnte sowohl durch direkte mechanische Effekte wie auch durch die Aktivierung des Sympathikus aufgrund des erhöhten abdominalen Drucks verursacht werden. Beide Effekte führen zu Änderungen der peripheren Perfusion und somit wieder zu Schwankungen des PI sowie des PVI. Zwar haben wir bei unseren Patienten keine lapa-

roskopischen Operationen durchgeführt, jedoch kommt es auch im Rahmen anderer Eingriffe zur Erhöhungen des abdominalen Drucks. Wir konnten beobachten, dass es beispielsweise während des Patchverschlusses bei der operativen Korrektur einer Omphalozele sowohl zu Änderungen des PI als auch zu einem raschen Anstieg des PVI ohne Blutdruckabfall kam. Ebenso schienen Manipulationen an der Bauchaorta und intrathorakale Eingriffe Einfluss auf den PVI zu haben. Da unser Patientenkollektiv jedoch zu klein war um signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Eingriffen aufzuzeigen, müssen auch hier weitere Studien folgen.

5.6 Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen

In mehreren Studien mit pädiatrischen Patienten konnte ein Zusammenhang zwischen PVI und Volumenbedarf nachgewiesen werden (Byon et al., 2013; Latini et al., 2012; Renner et al., 2011). Bei Pereira de Souza Neto et al. (Pereira de Souza Neto et al., 2011) ergab sich jedoch, dass bei Kindern weder der PVI noch andere dynamische Parameter wie Δ POP oder Δ PP zuverlässig die „fluid responsiveness“ vorhersagen konnten. Eine mögliche Erklärung dafür ist die höhere arterielle Compliance bei Kindern. Diese ist am größten bei NG und nimmt mit zunehmendem Alter ab (Senzaki et al., 2002). Durch die höhere Elastizität der Arterienwand könnten somit atemabhängige Schwankungen des arteriellen Pulsdrucks kompensiert und die Bestimmung des Volumenbedarfs erschwert werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen FG/NG und Erwachsenen ist das Tidalvolumen, mit dem die Patienten beatmet werden. Im Gegensatz zu Erwachsenen, die meist mit niedrigem PEEP und relativ hohem Tidalvolumen ventilert werden, benutzt man bei FG/NG eher einen relativ hohen PEEP und ein geringes Tidalvolumen. Der PEEP und das bei der maschinellen Beatmung applizierte Tidalvolumen beeinflussen jedoch den PVI und somit die Möglichkeit über diesen Wert kardiovaskuläre Instabilität zu entdecken und Volumenbedarf vorherzusagen (Desebbe et al., 2010). Dies könnte auch einer der Gründe sein, warum der von uns bestimmte Cutoff-Wert sich von dem durch Cannesson et al. (Cannesson et al., 2008) bestimmte Referenzwert bei maschinell beatmeten Erwachsenen unterscheidet.

Wie oben beschrieben, gibt es mehrere Ursachen für eine schlechte periphere Perfusion und somit eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des PVI. Bei NG und speziell bei extremen FG können allein die unreifen anatomischen und physiologischen Bedingungen zu Schwankungen der peripheren Durchblutung führen. Bei vielen FG/NG, die in den ersten Lebenstagen operativ versorgt werden müssen, besteht ein persistierender Ductus arteriosus botalli. Zudem reagieren diese kleinen Patienten sehr viel sensibler auf abdominelle Druckschwankungen und chirurgische Manipulationen im Bauchraum. Ebenso hat sich gezeigt, dass bei eingeschränkter peripherer Perfusion durch unbeabsichtigte Manipulation der Chirurgen am Messort (d.h. Hand oder Fuß) der PVI häufig über den errechneten Cutoff-Wert steigt und auch wieder abfällt, sobald die normale Perfusion wieder gegeben ist. Bei Erwachsenen spielt dieser Störfaktor eine eher untergeordnete Rolle; bei unserem Patientenkollektiv kommt es aufgrund der geringen Körpergröße jedoch häufig zu Manipulationen im Bereich des Sensors, so dass eine ungestörte kontinuierliche Ableitung schwierig sein kann.

5.7 Vergleich zwischen Früh- und Neugeborenen

Wie oben beschrieben, gelten für Früh- und Neugeborene einige Besonderheiten, die beim perioperativen Management beachtet werden müssen. Aufgrund der Unreife des kardiovaskulären Systems, der Epidermis und der Nieren sowie der großen Körperoberfläche im Vergleich zum Körpervolumen reagieren Früh- und Neugeborene besonders sensibel auf Volumenmangel bzw. auf übermäßige Volumenbelastung. Dabei ist diese Unreife abhängig von der Schwangerschaftswoche bei der Geburt bzw. dem Alter zum Zeitpunkt der Operation. Je jünger der Patient und je geringer das Geburtsgewicht, desto ausgeprägter sind die Schwierigkeiten, adäquat auf Kreislaufbelastungen zu reagieren (Feldman et al., 2012; Jochum, 2005; Murat et al., 2010).

Da die vorliegende Studie sowohl extreme Frühgeborene als auch Reifgeborene umfasst, wurden die Daten über den PVI-Verlauf während der operativen Eingriffe zusätzlich separat für die Gruppe der Frühgeborenen bzw. für die Gruppe der reifen

Neugeborenen bewertet. Hierbei wurde deutlich, dass die reifen Neugeborenen im Verlauf eines operativen Eingriffs durchschnittlich stabiler waren und signifikant weniger Volumenzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht benötigten als Frühgeborene. Zudem war der Perfusionsindex (PI) bei den Neugeborenen höher als bei den Frühgeborenen, was auf eine bessere periphere Perfusion hindeutet. Entsprechend war der PVI im Verlauf niedriger in der Gruppe der Neugeborenen als in der Gruppe der Frühgeborenen. Bei der Berechnung des Referenzwerts ergab sich der gleiche Wert von 16 %, allerdings waren von den 15 Kontrollpatienten lediglich 4 Frühgeborene, so dass dieser Wert nicht abschließend übernommen werden kann und weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv folgen müssen, um Grenzwerte für die beiden Patientengruppen definitiv zu bestimmen.

Trotz dieser Unterschiede stellte sich der PVI-Verlauf während der tVM-Episoden bei beiden Gruppen ähnlich dar. Zwar war der PVI bei den Frühgeborenen durchgehend höher, mit Ausnahme des Intermediate PVI, aber bei beiden Gruppen lag der PVI vor Beginn der hypotensiven Episoden unter dem ermittelten Grenzwert, stieg dann während der Hypotension signifikant an, um nach Ende der VG wieder deutlich abzufallen. Dies macht deutlich, dass der PVI, trotz unterschiedlicher Grundvoraussetzungen bei Früh- und Neugeborenen, bei beiden Gruppen in der Lage ist, einen Volumenmangel vorherzusagen.

5.8 Technische Einschränkungen

Die Bestimmung des PVI erfolgte wie oben beschrieben mit Hilfe eines Masimo Radical-7 Monitors. Im ersten Teil der Studie war der Monitor so eingestellt, dass alle 6 Sekunden ein PVI-Wert gemessen wurde. Im zweiten Teil wurde ein optimierter Monitor benutzt, der alle 2 Sekunden einen Wert bestimmt. Der am Monitor angezeigte PVI ist jedoch nicht der einzelne, zu diesem bestimmten Zeitpunkt gemessene Wert, sondern, laut Angaben des Herstellers, der Mittelwert aus den in den letzten 2-3 Minuten gemessenen PVI-Werten. Daraus ergibt sich eine zeitliche Verzögerung zwischen der aktuellen hämodynamischen Situation des Patienten und der Reaktion des PVI. Da das Zeitintervall der Messung nicht exakt definiert ist, kann der ange-

zeigte PVI jedoch keinem bestimmten Zeitpunkt zugeordnet werden. Daher ist es schwierig, den Zeitpunkt des Beginns eines tVM genau mit einem bestimmten PVI-Wert zu korrelieren. Bei unseren Messungen zeigte sich, dass der maximale PVI erst 3 (2-4) Minuten nach Beginn der Volumengabe erreicht wurde. Ebenso wurde der minimale PVI erst einige Minuten nach Ende der Volumengabe und nach dem Anstieg des MAD erreicht.

Die Einschränkung durch die zeitliche Verzögerung ist besonders gravierend bei der intraoperativen Überwachung von FG und NG, da diese aufgrund ihrer unreifen Physiologie anfälliger für Volumenverluste sind als erwachsene Patienten und deutlich schneller hämodynamische Auswirkungen zeigen. Somit ist es auch essentiell, schnell mit einer optimalen Therapie reagieren zu können. Dieser Faktor könnte also eine Einschränkung für eine tatsächliche Steuerung der Volumen-therapie mithilfe des PVI bedeuten. Obwohl die vorliegende Studie zeigen konnte, dass der PVI prinzipiell geeignet ist, um einen Volumenmangel vorherzusagen, bedarf es weiterer technischer Verbesserungen, um diese Technik auch für eine adäquate Überwachung von FG und NG einsetzen zu können.

5.9 Limitation der Ergebnisse

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass die betreuenden Neonatologen, die die Früh- und Neugeborenen während der operativen Eingriffe überwacht und therapiert haben, Zugang zum PVI-Monitor hatten und somit theoretisch durch den angezeigten PVI-Wert beeinflusst werden konnten, obwohl vorgegeben war, diesen bei ihren Entscheidungen zu ignorieren. Wir waren jedoch der Meinung, dass es für unsere Patienten nützlich sein könnte, wenn, vor allem in kritischen Situationen, eine zusätzliche Möglichkeit zur Überwachung der Sauerstoffsättigung zur Verfügung steht. Rückblickend ist es jedoch unwahrscheinlich, dass der PVI die Therapie-maßnahmen der betreuenden Ärzte beeinflusst hat, da die höchsten PVI-Werte meist erst nach Beginn der Volumengaben erreicht wurden (vermutlich aufgrund der relativ langen Zeitspanne über die der angezeigte PVI berechnet wird). Außerdem waren die meisten Ärzte nicht mit dem PVI vertraut und kannten keine Referenzwerte.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass sie nur maschinell beatmete FG/NG einschließt. Die Ergebnisse können also nicht auf spontan atmende FG/NG übertragen werden.

Eine Einschränkung der PVI-Bestimmung entsteht auch durch den Einfluss von Inotropika auf den PVI. Wir haben den Effekt kardiovaskulär wirksamer Substanzen auf den PVI in dieser Studie nicht selbst evaluiert. Biais et al. (Biais et al., 2011) konnten jedoch zeigen, dass durch die Gabe von Noradrenalin die Korrelation zwischen PVI und Δ PP beeinflusst wird. Die vermutete Ursache liegt dabei in der verminderten peripheren Perfusion durch Vasokonstriktion und somit Veränderungen des PVI. Daher haben wir Episoden mit Volumengaben, die in engem zeitlichen Zusammenhang zur Gabe von Inotropika standen, nicht bei unseren Berechnungen berücksichtigt. Dagegen erhielten viele unserer Patienten bereits präoperativ kontinuierlich kardiovaskulär wirksame Medikamente. Bei konstanter Applikation wurden die entsprechenden Episoden gewertet, da wir davon ausgingen, dass nur eine Änderung der Dosis in engem zeitlichem Zusammenhang mit der VG Einfluss auf den PVI haben würde. Da wir den Einfluss einer kontinuierlichen Inotropika-Applikation jedoch nicht selbst ausgewertet haben, müssen auch hier weitere Studien folgen.

Die Definition eines tVM („tatsächlichen“ Volumenmangels) wurde willkürlich festgelegt (Steigerung des MAD um $> 10\%$ nach Volumengabe). Wir sind davon ausgegangen, dass jede Blutdruckerhöhung nach Volumengabe eine direkte Folge der entsprechenden Volumenapplikation war. Wie oben beschrieben wurden Volumengaben, die in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe von Inotropika appliziert wurden, von der Auswertung ausgeschlossen. Allerdings könnte eine Steigerung des MAD auch durch andere Ursachen, wie zum Beispiel Entlastung der Vena cava nach Kompression, verursacht werden und zufällig mit dem Zeitpunkt der Volumengabe korrelieren. Es bleibt also unklar ob alle Blutdruckanstiege nach Volumengaben tatsächlich auf einen bestehenden Volumenmangel zurückzuführen war oder ob eventuell auch andere Ursachen vorlagen.

Um die Anzahl der Fälle zu erhöhen, wurden wiederholte Volumengaben bei denselben Patienten als einzelne Episoden erfasst (175 VG bei 45 Patienten). Diese

Episoden können also nicht als strikt unabhängige Fälle betrachtet werden. Daher haben wir zusätzlich die gleichen Berechnungen nur für die jeweils ersten Episoden bei jedem Patienten durchgeführt und Prä-HT-PVI, HT-PVI und Post-HT-PVI für die 45 jeweils ersten VG im Verlauf des operativen Eingriffs bei 45 Patienten bestimmt. Es zeigten sich jedoch nahezu identische Ergebnisse.

6. Schlussfolgerung

Trotz erschwerter Messbedingungen aufgrund der geringen Körpergröße unserer Patienten und der vielen äußeren manipulativen Einflüsse konnte gezeigt werden, dass der PVI prinzipiell ein geeigneter Parameter ist, um nicht-invasiv einen Volumenmangel vorherzusagen und somit das Volumenmanagement auch bei Früh- und Neugeborenen zu optimieren. Zwar bedarf es noch einiger Verbesserungen und weiterer Studien, bevor das Verfahren eine klinische Anwendung finden kann, jedoch zeigen die Ergebnisse ein großes Potential um in Zukunft auch für die kleinsten Patienten mit Hilfe eines nicht-invasiven Verfahrens ein optimales perioperatives Volumenmanagement zu gewährleisten.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob der Plethysmographie-Variabilitätsindex (PVI) als nicht-invasiver Parameter geeignet ist, zuverlässig einen Volumenmangel während operativer Eingriffe bei Früh- und Neugeborenen vorauszusagen. Aufgrund der besonderen physiologischen Voraussetzungen bei diesen Patienten, insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen, ist ein gutes perioperatives Volumenmanagement essentiell. Um einen Volumenmangel einerseits, aber auch eine Volumenüberladung andererseits zu vermeiden, ist es entscheidend, die Ursache eines intraoperativen Blutdruckabfalls zu bestimmen.

Der PVI ist ein neuer Algorithmus, der die durch die maschinelle Beatmung während operativer Eingriffe verursachten Schwankungen der Pulsoxymetrie-Plethysmographiekurve automatisch und kontinuierlich berechnet. Diese Schwankungen sind umso ausgeprägter, je weniger Volumen im Herz-Kreislauf-System zur Verfügung steht.

Die Studie sollte zeigen ob der PVI in der Lage ist, im Falle eines Abfalls des mittleren arteriellen Drucks (MAD), zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden und somit das Volumenmanagement zu optimieren. Als Responder auf Volumengaben wurden solche Patienten bezeichnet, die nach der Volumengabe mit einem Anstieg des MAD um $\geq 10\%$ reagierten.

Die Studie umfasst insgesamt 60 Früh- und Neugeborene bei denen der PVI- sowie der MAD-Verlauf während eines operativen Eingriffs dokumentiert wurden. 15/60 Patienten waren während des operativen Eingriffs kreislaufstabil und benötigten keine Volumengaben. Die 95. Perzentile aller hierbei gemessenen PVI-Werte wurde als Cutoff-Wert definiert. Dieser lag bei 16 %. Es zeigte sich eine Sensitivität von 84 % für einen „tatsächlichen“ Volumenmangel, wenn der maximale PVI bei $> 16\%$ lag.

Bei 45/60 Patienten wurden intraoperativ insgesamt 175 Volumengaben bewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass im Falle eines „tatsächlichen“ Volumenmangels (MAD-Anstieg von $\geq 10\%$ nach Volumengabe) der PVI zunächst anstieg und erst nach Gabe von ausreichend Volumen wieder signifikant abfiel. Dagegen zeigte sich bei

Volumengaben, nach denen es nicht zu einem adäquaten MAD-Anstieg kam, weder ein signifikanter PVI-Anstieg noch ein signifikanter PVI-Abfall nach Ende der Volumengabe.

Da die vorliegende Studie Patienten mit sehr unterschiedlichen neonatalen Charakteristika umfasste, wurden die erhobenen Daten zusätzlich für Früh- und Neugeborene getrennt ausgewertet. In beiden Gruppen zeigten sich jedoch sehr ähnliche Ergebnisse.

Um den Einfluss der peripheren Perfusion auf den PVI zu erfassen wurde außerdem der Perfusionsindex (PI) im Verlauf der Episoden mit „tatsächlichem“ Volumenmangel mit den PVI-Werten verglichen. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen PI und PVI. Bei eingeschränkter peripherer Perfusion zeigte sich also generell ein erhöhter PVI.

Die Studie konnte zeigen, dass der PVI geeignet ist, zwischen Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden. Allerdings ergaben sich auch viele Faktoren, die Einfluss auf die Messungen haben können. Neben peripheren Perfusionsstörungen führten z.B. Schmerzreize, Manipulationen am Messort oder Druckveränderungen im Verlauf der unterschiedlichen operativen Eingriffe zu Schwankungen im PVI-Verlauf, die unabhängig vom Volumenstatus waren. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich durch die zeitliche Verzögerung zwischen MAD-Abfall und Reaktion des PVI.

Abschließend kann man also sagen, dass der PVI prinzipiell ein geeigneter Parameter ist, um nicht-invasiv einen Volumenmangel vorherzusagen und somit das Volumenmanagement zu optimieren. Allerdings bedarf es noch einiger technischer Verbesserungen und weiterer Studien, bevor das Verfahren eine klinische Anwendung finden kann.

8. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Der Frank-Starling-Mechanismus	9
Abb. 2a:	Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung: frühe Inspiration	12
Abb. 2b:	Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung: Späte Inspiration	12
Abb.3:	Darstellung der POP Kurvenanalyse	17
Abb.4:	Vergleich zwischen invasiver Messung der arteriellen Druckkurve und der POP-Kurve	18
Abb.5:	Schematische Darstellung von EVG, IIEVG und IVG	23
Abb.6:	Definition des Perfusionsindex	25
Abb.7:	Der Masimo Radical-7 Monitor	27
Abb.8:	Verteilung der PVI-Werte bei 15 Kontrollpatienten	33
Abb.9:	Verlauf des MAD während der tVM-Episoden	35
Abb.10:	Darstellung des PVI-Verlaufs während 134 tVM-Episoden	36
Abb.11:	Darstellung des PVI-Verlaufs während EVG und IIEVG	37
Abb.12:	Vergleich der PVI-Verläufe zwischen tVM-Episoden und non-tVM-34Episoden	39
Abb.13:	PVI-Verlauf während 134 tVM-Episoden im Vergleich zwischen FG und NG	40
Abb.14:	Negative Korrelation zwischen PVI und PI während Hypotension	42
Abb.15:	Negative Korrelation zwischen PVI und PI nach Hypotension	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Verteilung der OP-Indikationen bei 15 Kontrollpatienten	30
Tab. 2:	Verteilung der OP-Indikationen bei 45 Patienten, denen intraoperativ Volumengaben verabreicht wurden	31
Tab. 3:	Neonatale Charakteristika der FG und NG zum Zeitpunkt der OP	32
Tab. 4:	Verteilung der VG-Episoden während der operativen Eingriffe von 45 Patienten	34
Tab. 5:	PVI-Werte während 134 tVM-Episoden im Vergleich zwischen FG und NG	41

9. Literaturverzeichnis

Bagci S, Muller N, Muller A, Heydweiller A, Bartmann P, Franz AR. A pilot study of the pleth variability index as an indicator of volume-responsive hypotension in newborn infants during surgery. *J Anesth* 2013; 27: 192-198

Beaussier M, Coriat P, Perel A, Leuret F, Kalfon P, Chemla D, Lienhart A, Viars P. Determinants of systolic pressure variation in patients ventilated after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 547-551

Bedford RF, Wollman H. Complications of percutaneous radial-artery cannulation: an objective prospective study in man. *Anesthesiol* 1973; 38: 228-236

Bendjelid K, Suter PM, Romand JA. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 2004; 96: 337-342

Biais M, Cottenceau V, Petit L, Masson F, Cochard JF, Sztark F. Impact of norepinephrine on the relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU adult patients. *Crit Care* 2011; 15: R168

Blackburn S. *Maternal, fetal & neonatal physiology: A clinical perspective*. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences; 2007

Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Heart Disease* 1988; 389-425

Broch O, Bein B, Gruenewald M, Hocker J, Schottler J, Meybohm P, Steinfath M, Renner J. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 686-693

Byon HJ, Lim CW, Lee JH, Park YH, Kim HS, Kim CS, Kim JT. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated children undergoing neurosurgery. *Br J Anaesth* 2013; 110: 586-591

Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput* 2011; 25: 45-56

Cannesson M, Attouf Y, Rosamel P, Desebbe O, Joseph P, Metton O, Bastien O, Lehot JJ. Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiol* 2007; 106: 1105-1111

Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohe J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9: R562-568

Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attouf Y, Bastien O, Lehot JJ. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg* 2008; 106: 1189-1194

Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, Lehot JJ. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2008; 101: 200-206

Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Henaine R, Lehot JJ. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg* 2008; 106: 1195-1200

Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiol* 2008; 109: 723-740

Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: H500-505

Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 46-53

Dalibon N, Schlumberger S, Saada M, Fischler M, Riou B. Haemodynamic assessment of hypovolaemia under general anaesthesia in pigs submitted to graded haemorrhage and retransfusion. *Br J Anaesth* 1999; 82: 97-103

Denault AY, Gasior TA, Gorcsan J, 3rd, Mandarino WA, Deneault LG, Pinsky MR. Determinants of aortic pressure variation during positive-pressure ventilation in man. *Chest* 1999; 116: 176-186

Desebbe O, Boucau C, Farhat F, Bastien O, Lehot JJ, Cannesson M. The ability of pleth variability index to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients under general anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 792-798

Desebbe O, Cannesson M. Using ventilation-induced plethysmographic variations to optimize patient fluid status. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 772-778

Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1834-1837

Feldman JM, Sussman E, Singh D, Friedman BJ. Is the pleth variability index a surrogate for pulse pressure variation in a pediatric population undergoing spine fusion? *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 250-255

Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-Directed Fluid Management Based on the Pulse Oximeter-Derived Pleth Variability Index Reduces Lactate Levels and Improves Fluid Management. *Anesth Analg* 2010; 111: 910-914

Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2006

Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012

Hoiseth LO, Hoff IE, Myre K, Landsverk SA, Kirkeboen KA. Dynamic variables of fluid responsiveness during pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 777-786

Jochum F. *Infusionstherapie und Diätetik in der Pädiatrie*. Heidelberg: Springer, 2005

Jones RM, Hill AB, Nahrwold ML, Bolles RE. The effect of method of radial artery cannulation on postcannulation blood flow and thrombus formation. *Anesthesiol* 1981; 55: 76-78

Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ, Cannesson M. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care* 2008; 12: R37

Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32: 691-699

Lai HY, Yang CC, Huang FY, Lee Y, Kuo YL, Kuo TB. Respiratory-related arterial pressure variability as an indicator of graded blood loss: involvement of the autonomic nervous system. *Clin sci* 2003; 105: 491-497

Latini G, Dipaola L, De Felice C. First day of life reference values for pleth variability index in spontaneously breathing term newborns. *Neonatology* 2012; 101: 179-182

Lilly LS. *Pathophysiology of Heart disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011

Magder S, Lagonidis D, Erice F. The use of respiratory variations in right atrial pressure to predict the cardiac output response to PEEP. *J Crit Care* 2001; 16: 108-114

Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134: 172-178

Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 2642-2647

Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intens Care* 2011; 1: 1

Masimo. Masimo Technical Bulletin. 2010

Masimo, 2014:Radical-7 Monitor. <http://masimo.de/rainbow/Radical7.htm> (Zugriffsdatum: 06.06.2014)

Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiol* 2005; 103: 419-428

Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-138

Michard F, Reuter DA. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1396

Michard F, Ruscio L, Teboul JL. Clinical prediction of fluid responsiveness in acute circulatory failure related to sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1238

Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000-2008

Muller L, Louart G, Bengler C, Fabbro-Peray P, Carr J, Ripart J, de La Coussaye JE, Lefrant JY. The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure: a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg* 2008; 107: 607-613

Mupanemunda R. Cardiovascular support of the sick neonate. *Current Paediatrics* 2006; 16: 176-181

Murat I, Humblot A, Girault L, Piana F. Neonatal fluid management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 365-374

Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999; 26: 981-996

Ornstein E, Eidelman LA, Drenger B, Elami A, Pizov R. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J Clinical Anesthesia* 1998; 10: 137-140

Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35: 64-68

Pereira de Souza Neto E, Grousseau S, Duflo F, Ducreux C, Joly H, Convert J, Mottolese C, Dailler F, Cannesson M. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. *Br J Anaesth* 2011; 106: 856-864

Perel A, Pizov R, Coté S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiol* 1987; 67: 498-502

Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 170-174

Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005; 9: R771-779

Preisman S, DiSegni E, Vered Z, Perel A. Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography. *Br J Anaesth* 2002; 88: 716-718

Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intens Care Med* 1997; 23: 651-657

Renner J, Broch O, Gruenewald M, Scheewe J, Francksen H, Jung O, Steinfath M, Bein B. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. *Anaesthesia* 2011; 66: 582-589

Reuter DA, Goetz, A. E., Peter, K. Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten. *Anästhesist* 2003; 52: 1005-1013

Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger-Barnea B. A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 1983; 11: 783-793

Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1995; 80: 925-932

Santamore WP, Amore JN. Buffering of respiratory variations in venous return by right ventricle: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1994; 267: H2163-2170

Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol* 1980; 49: 124-131

Senzaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, Kobayashi T, Awa S. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 547-551

Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Brit Med J* 1997; 315: 909-912

Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intens Care Med* 1989; 15: 368-371

Takeyama M, Matsunaga A, Kakihana Y, Masuda M, Kuniyoshi T, Kanmura Y. Impact of skin incision on the pleth variability index. *J Clin Monit Comput* 2011; 25: 215-221

Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiol* 1998; 89: 1313-1321

Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; 88: 65-71

Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH, Gregory GA, Tooley WH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981; 67: 607-613

Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiol* 2001; 95: 1083-1088

Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intens Care Med* 2004; 30: 1734-1739

Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34: 1333-1337

Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 634-642

Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19: 103-110

Yin JY, Ho KM. Use of plethysmographic variability index derived from the Masimo (R) pulse oximeter to predict fluid or preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2012; 67: 1304-1304

Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, Wiesenack C. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 555-561

10. Danksagung

Diese Arbeit wurde in der Abteilung für Neonatologie der Universitätskinderklinik Bonn unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Soyhan Bagci durchgeführt, dem ich für die Überlassung des Themas und die außerordentlich gute Zusammenarbeit aufs Herzlichste danke.

Bedanken möchte ich mich zudem bei allen Mitarbeitern der Neonatologischen Intensivpflegestation (NIPS) des Universitätsklinikums Bonn und des kinderchirurgischen OP-Teams für ihre Hilfe bei der Erhebung der klinischen Daten.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während meines ganzen Medizinstudiums und insbesondere in Bezug auf die Doktorarbeit stets unterstützt und ermutigt haben.