

---

Aus der Klinik für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin  
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**BEURTEILUNG DER VOLUMENREAGIBILITÄT IN DER  
INITIALEN POST-REANIMATIONSPHASE MITTELS  
FUNKTIONELLER VARIABLEN DER VOLUMENREAGIBILITÄT**

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

Vorgelegt von

**SEBASTIAN KÖRNER**

aus **Heide**

Kiel 2016

---

---

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Grünewald, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp, Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2016  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.05.2016

gez.:  
Prof. Dr. Johann Roider  
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

---

## **Meinen Eltern und meiner Familie**

---

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
1.1. Der plötzliche Herztod, kardiopulmonale Reanimation und Postreanimationskrankheit .....	6
1.2. Hämodynamische Optimierung und Risiken nach Reanimation .....	8
1.2.1. Vorlast .....	9
1.2.2. Volumenreagibilität .....	10
1.2.3. Vorlast vs. Volumenreagibilität .....	11
1.3. Variablen zur Beurteilung der Volumenreagibilität .....	12
1.3.1. Der Zentrale Venendruck (ZVD) als statischer Vorlastparameter .....	13
1.3.2. Die dynamischen Vorlastparameter: Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation .....	14
1.4. Ziel der Arbeit .....	17
2. Material und Methoden .....	18
2.1. Der Versuchsantrag .....	19
2.2. Versuchstiere .....	19
2.3. Versuchsaufbau .....	19
2.3.1. Anästhesie- und Überwachungsprotokoll .....	21
2.3.2. Modell des elektrisch induzierten Kammerflimmerns .....	23
2.3.3. Die Reanimation .....	23
2.3.4. Therapie nach ROSC .....	26
2.4. Bestimmung der Messvariablen: .....	26
2.4.1. Die Baselinemessung .....	33
2.4.2. Messzeitpunkte 1h und 4h nach ROSC .....	33
2.5. Statistische Verfahren .....	34
3. Ergebnisse .....	35
3.1. Allgemeines .....	36
3.2. Ausgangsbedingungen - Volumenreagibilität vor der Reanimation (Baseline) .....	38

---

3.3. Volumenreagibilität 1 Stunde nach ROSC .....	42
3.4. Volumenreagibilität 4 Stunden nach ROSC .....	44
4. Diskussion .....	47
4.1. Allgemeines.....	48
4.2. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt Baseline.....	50
4.3. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1h nach ROSC .....	51
4.4. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 4 h nach ROSC .....	53
4.5. Kritische Betrachtung/ Limitationen.....	55
4.6. Schlussfolgerung.....	56
5. Zusammenfassung .....	57
6. Literaturverzeichnis .....	59
7. Abkürzungsverzeichnis.....	70
8. Abbildungsverzeichnis .....	71
9. Tabellen .....	72
10. Diagramme .....	73
11. Danksagung.....	74
12. Eidesstattliche Erklärung .....	75
13. Lebenslauf .....	76
14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten.....	77

# 1. Einleitung

1.1 Der plötzliche Herztod, kardiopulmonale Reanimation und Postreanimationskrankheit

1.2. Hämodynamische Optimierung und Risiken nach Reanimation

1.2.1. Vorlast

1.2.2. Volumenreagibilität

1.2.3. Vorlast vs. Volumenreagibilität

1.3. Variablen zur Beurteilung der Volumenreagibilität

1.3.1. Der Zentrale Venendruck (ZVD) als statischer Vorlastparameter

1.3.2. Die dynamischen Vorlastparameter: Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation

1.4. Ziel der Arbeit

### 1.1. Der plötzliche Herztod, kardiopulmonale Reanimation und Postreanimationskrankheit

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industriestaaten. So lassen sich dort ca. 15-20% aller natürlichen Todesfälle auf den plötzlichen Herztod zurückführen (1). In Deutschland sterben jährlich ca. 87.000 Menschen an dessen Folgen. Für die USA variieren die Zahlen zwischen 225.000 und 450.000 Todesfällen (1, 2, 3, 4). Um die Mortalität des plötzlichen Herztodes zu senken, ist neben einer konsequenten Behandlung der Grunderkrankungen, wie z.B. der Koronaren Herzkrankheit, die schnelle und korrekt durchgeführte Reanimation mit anschließender Intensivbehandlung sehr wichtig.

Eine kardiopulmonale Reanimation wird nur bei ca. 28-58% der Herzkreislaufstillstände durchgeführt (5, 6, 7). Die Wiederherstellung eines Spontankreislaufes ist nur in ca. 35-67% der Reanimationen möglich (Return of spontaneous circulation: ROSC) (8, 9, 10). Die Mortalität unter diesen Patienten liegt trotz intensivmedizinischer Therapie noch bei bis zu 70 % (11,12,13).

Ein Grund für die hohe Mortalität ist die von Negovsky beschriebene Postreanimationskrankheit (14,15,16). Diese wird als eine Kombination aus folgenden pathophysiologischen Prozessen beschrieben:

1. Hypoxischer Hirnschaden nach Herzkreislaufstillstand
2. Myokardiale Dysfunktion nach Herzkreislaufstillstand
3. Globale Ischämie mit Reperfusionssyndrom

Verkompliziert wird die Situation häufig durch eine vierte Komponente: dem zu Grunde liegenden pathologischen Prozess, welcher zum Herzkreislaufstillstand geführt hat. (17)

Die initiale Therapie der Post-Reanimationskrankheit hat eine wichtige Bedeutung, um der hohen Mortalität entgegen zu wirken. Sunde und Kollegen nahmen dies zum Anlass und etablierten ein standardisiertes Therapieprotokoll bei kardiopulmonal reanimierten Patienten, um Komplikationen der Post-Reanimationskrankheit zu limitieren und die Mortalität zu senken. (18)

## 1. Einleitung

---

Hierzu gehört zum einen, eine perkutane transluminare Angioplastie, um eine koronare Herzkrankheit als ursächlichen Prozess zu behandeln.

Zum anderen die therapeutische Hypothermie mit Kühlung der Körperkerntemperatur auf 32-34°C für 24 Stunden. Dazu erhalten die Patienten bis zu 2 Liter Volumen in Form einer gekühlten Infusionslösung. Verschiedene Studien konnten bereits die Wirksamkeit dieser Hypothermietherapie, besonders zur Verminderung des neurologischen Defizits nachweisen (19, 20).

Zudem empfiehlt das Protokoll standardisierte Zielvorgaben für die Einstellung von Blutglukose, Hämoglobin und Beatmungsparametern sowie für die Behandlung von Krampfanfällen.

Eine der wichtigsten Empfehlungen des Protokolls als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der Post-Reanimationskrankheit ist die hämodynamische Stabilisierung und Optimierung des Volumenhaushaltes. Hierzu fehlen bis jetzt jedoch standardisierte Vorgaben.

Die Zielkriterien der hämodynamischen Optimierung orientierten sich bisher weitestgehend an der Behandlung der Sepsis, da bei der Postreanimationskrankheit Parallelen zur Sepsis aufgezeigt wurden und klinisch häufig vom „Sepsis-like-Syndrom“ gesprochen wird. (21, 22).

Bis heute existieren jedoch keine ausreichenden Daten und Arbeiten, um klare Zielkriterien für die hämodynamische Optimierung bei Patienten nach Herzkreislaufstillstand festzulegen. Jones et al. empfahlen daher klinische Studien durchzuführen, um diese Zielkriterien festzulegen. (23)

## 1. Einleitung

---

### 1.2. Hämodynamische Optimierung und Risiken nach Reanimation

Zur Optimierung der Hämodynamik bei Patienten nach Herzkreislaufstillstand stehen drei therapeutische Ansatzpunkte im Vordergrund.

1. Vorlast des Herzens
2. Nachlast des Herzens
3. Kontraktionskraft des Herzmuskels

Mittel der Wahl sind dabei:

1. Katecholamine (Vasopressoren und Inotropika)
2. Volumensubstitution

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin sind heute fester Bestandteil in der Therapie während und nach kardiopulmonaler Reanimation (24). Über eine Aktivierung der Beta-1-Rezeptoren am Herzmuskel wirken sie positiv inotrop und chronotrop. Über eine Stimulation der Alpha-1-Rezeptoren an den peripheren Gefäßen führen sie zu einer Vasokonstriktion.

Daher kommt es mittels Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstandes sowie des Herzminutenvolumens durch Frequenz- und Kontraktionssteigerung zu einem Blutdruckanstieg und somit zur hämodynamischen Stabilisierung (25).

Der Volumenhaushalt beeinflusst ebenfalls maßgeblich die Hämodynamik. Volumenmangel führt zu einer Verringerung der kardialen Vorlast und konsekutiv durch Abnahme des Schlagvolumens zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens.

Im Rahmen der Postreanimationskrankheit kommt es wahrscheinlich zu einem Volumenmangel durch Flüssigkeitsverschiebung in das extravasale Kompartiment. Es ist daher wichtig, mittels zielgerichteter Therapie den Volumenstatus zu optimieren, um die globale Perfusion und somit Oxygenierung des Gewebes sicherzustellen. In verschiedenen Studien konnten positive Effekte einer zielgerichteten hämodynamischen Optimierung ermittelt werden. So sanken Krankenhausverweildauer und die perioperative Mortalität, wenn durch zusätzliche apparative Diagnostik die Flüssigkeitszufuhr gesteuert wurde (26, 27, 28).

---

## 1. Einleitung

---

Eine zu großzügige Volumengabe kann hingegen auch unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Die Kombination aus Herzinsuffizienz und übermäßiger Flüssigkeitsgabe kann beispielsweise zur Ausbildung von Lungen- und Gewebsödemen führen. Dies kann aufgrund einer erhöhten Sauerstoffdiffusionsstrecke zu einer weiteren Oxygenierungsstörung führen und somit Organschädigungen fördern sowie letztlich bis zum kardialen Pumpversagen führen.

Das Ziel der optimierten Volumentherapie sollte sein, den Patienten so viel Flüssigkeitsvolumen zukommen zu lassen, ohne dass die unerwünschten Nebenwirkungen eintreten. Von bedeutender Rolle bei der Beurteilung des Volumenstatus sind die Begriffe Vorlast und Volumenreagibilität, welche nachfolgend erläutert werden.

### 1.2.1. Vorlast

Klinisch versteht man unter der kardialen Vorlast das Blutvolumen, das zur Füllung der Ventrikel beiträgt. Dieses zentrale Blutvolumen umfasst im Wesentlichen das Volumen der 4 Herzhöhlen, der Lungenstrombahn und der venösen Kapazitätsgefäße. Physiologisch ist die Vorlast definiert als die Wandspannung des Ventrikels am Ende der Diastole. Enddiastolisches Volumen, enddiastolischer Druck und die Wanddicke des Ventrikels beeinflussen die Vorlast. (29)

Die Vorlast stellt somit ein quantitatives Maß für das Blutvolumen dar, das am Ende der Diastole zur Füllung der Ventrikel beiträgt. Variablen der kardialen Vorlast sollten es ermöglichen, den zentralen Volumenstatus, wie auch dessen Verlauf unter Volumentherapie zu beurteilen.

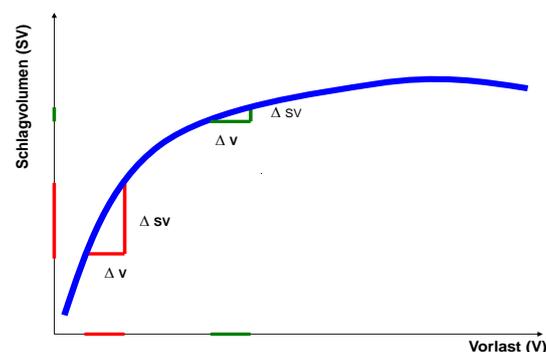
### 1.2.2. Volumenreagibilität

Der deutsche Biologe Otto Frank und der englische Physiologe Ernest Starling beschrieben erstmalig, dass die Spannungsentwicklung des Myokards von seiner Vordehnung und somit von seiner Vorlast abhängt (30, 31). Eine erhöhte Vorlast mit ansteigender enddiastolischer Füllung der Ventrikel führt zu einer vergrößerten Vordehnung der Herzmuskulatur. Dies führt zu einer optimalen Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente mit konsekutiv stärkerer Spannungsentwicklung. Daraus ergibt sich bei unveränderter Nachlast ein vergrößertes Schlagvolumen. Bis zu einem gewissen Punkt steigt das Schlagvolumen bei erhöhter Vorlast. Wird der Herzmuskel aber über diesen Punkt hinaus weiter gedehnt, also die optimale Wandspannung überschritten, kommt es aufgrund einer Verschlechterung der Interaktion der Aktin- und Myosinfilamente zu einer Kraftabnahme mit verringertem Schlagvolumen.

Stellt man dies graphisch dar, indem man die Vorlast gegen das Schlagvolumen aufträgt, erhält man die Frank-Starling-Kurve.

#### **Abbildung (1):**

Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler myokardialer Funktion



**Abbildung(1):** Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler myokardialer Funktion. Rot dargestellt ist der volumenreagible Bereich, während der volumenunabhängige grün dargestellt ist.  $\Delta SV$  = Änderung des Schlagvolumens,  $\Delta V$  = Änderung der Vorlast

(Quelle: Reuter et al., Der Anästhesist, 2003)

## 1. Einleitung

---

Betrachtet man die Frank-Starling-Kurve im linken Abschnitt, so fällt auf, dass die Steigung hier groß ist. Eine Steigerung der Vorlast durch Volumenzufuhr führt also zu einer deutlichen Zunahme des Schlagvolumens. Die myokardiale Funktion ist in diesem Bereich also *volumenabhängig* und der Ventrikel somit *volumenreagibel*.

Betrachtet man nun die Kurve in ihrem weiteren Verlauf, nimmt die Steigung mit zunehmenden enddiastolischen Volumen ab. Hier führt dann die gleichgroße Erhöhung der Vorlast nur zu einer wesentlich kleineren Zunahme des Schlagvolumens. Die ventrikuläre Funktion ist in diesem Bereich *volumenunabhängig*, der Ventrikel dementsprechend nicht mehr *volumenreagibel*.

Der Begriff der Volumenreagibilität beschreibt also die Fähigkeit des Herzens auf eine Erhöhung der kardialen Vorlast mit einem erhöhten Schlagvolumen und damit einer besseren Herzleistung zu reagieren.

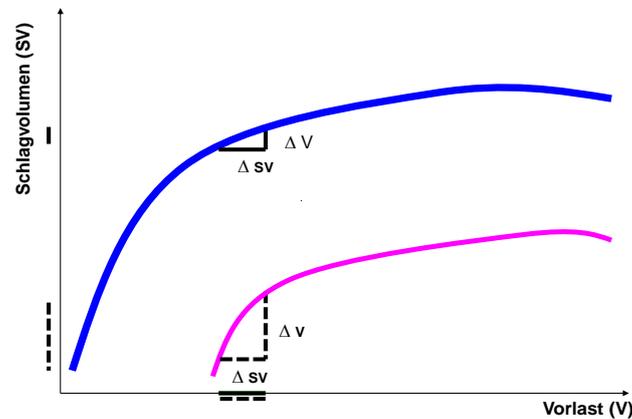
Eine Variable, die die Volumenreagibilität einschätzt, beschreibt primär die Steigung der individuellen Frank-Starling-Kurve. Sie ermöglicht die Vorhersage der hämodynamischen Effekte einer Volumenzufuhr und ist somit ein *qualitativer* Maßstab für die kardiale Vorlast.

### 1.2.3. Vorlast vs. Volumenreagibilität

Die inhaltliche Trennung zwischen Vorlast und Volumenreagibilität ist wichtig. Man ist geneigt, anzunehmen, dass bei niedrigen Vorlastwerten der Ventrikel volumenreagibel ist und umgekehrt. Doch betrachtet man eine kardiale Funktionskurve bei normaler Ventrikelfunktion im Vergleich zu einer Funktionskurve bei eingeschränkter Ventrikelfunktion, fällt auf, dass sich das suffizient arbeitende Herz bereits im volumenunabhängigen Bereich befindet, während das insuffiziente Herz bei gleicher Vorlast das Schlagvolumen noch weiter steigern würde. Somit haben sowohl das gesunde als auch das geschädigte Herz die gleiche Vorlast, doch reagiert nur eines positiv auf eine Volumenbelastung, d.h. nur eines ist volumenreagibel.

### Abbildung (2):

Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler (blau) und eingeschränkter (pink) myokardialer Funktion



**Abbildung (2):** Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler (blau) und eingeschränkter (pink) myokardialer Funktion. Gestrichelt dargestellt ist der volumenreagible Bereich, während der volumenunabhängige schwarz dargestellt ist. Während das Herz mit normaler Ventrikelfunktion sich schon im volumenunabhängigen Bereich befindet, ist das mit eingeschränkter Ventrikelfunktion noch im volumenreagiblen Bereich.  $\Delta SV$  = Änderung des Schlagvolumens,  $\Delta V$  = Veränderung der Vorlast (Quelle: Reuter et al., Der Anästhesist, 2003)

### 1.3. Variablen zur Beurteilung der Volumenreagibilität

Im modernen Monitoring der Hämodynamik existieren verschiedene Variablen, um die Volumenreagibilität besser beurteilen zu können. Dabei werden statische und dynamische Variablen unterschieden.

Die klassische statische Vorlastvariable ist der Zentrale Venendruck (ZVD), der den Füllungsdruck des rechten Herzens widerspiegelt. Er wird als Mitteldruck angegeben.

Zu den dynamischen Vorlastvariablen gehören die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV).

## 1. Einleitung

---

Mehrere Studien belegen, dass die statischen den dynamischen Variablen in der Vorhersage der Volumenreagibilität unterlegen sind (32-42).

### **1.3.1. Der Zentrale Venendruck (ZVD) als statischer Vorlastparameter**

Der ZVD gilt auf Intensivstationen und intraoperativ immer noch als das gebräuchlichste Verfahren zur Erfassung des Volumenstatus. Für seine Bestimmung wird lediglich ein zentraler Venenkatheter (ZVK), der mit einem Druckaufnehmer verbunden ist, benötigt. Gemessen wird der Druck im rechten Vorhof und somit kann der Füllungszustand des venösen Systems kontinuierlich und in Echtzeit beurteilt werden. Ein wichtiges Problem in der Analyse des ZVD ist, dass er verschiedenen klinisch relevanten Störgrößen unterliegt. So wird der ZVD als Druck von anderen Drücken, wie z.B. Beatmungsdrücken, erhöhten intrathorakalen (z.B. Pleuraerguss) und abdominellen (z.B. Aszites, Meteorismus) Drücken beeinflusst. Verschiedene Studien zeigten, dass der ZVD eine ungeeignete Variable zur quantitativen Bestimmung der Vorlast ist (32, 43-46).

Des Weiteren konnte in diversen Studien nachgewiesen werden, dass sich der ZVD nicht zur Vorhersage der Volumenreagibilität eignet. Zwar konnte in einigen Arbeiten gezeigt werden, dass der ZVD bei "Respondern" (signifikanter Anstieg des Schlagvolumens durch Volumengabe) vor Volumenbelastung niedriger war als bei "Nonrespondern" (33, 34, 35). Doch konnte keine signifikante Korrelation zwischen ZVD vor Volumengabe und dem Anstieg des Herzindex (HI) bzw. des Schlagvolumenindex (SVI) gezeigt werden (33, 35, 36). Weitere Arbeiten konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen "Respondern" und "Nonrespondern" feststellen (37, 38, 43).

Somit ist die Aussagekraft des ZVD zur Vorhersage der Volumenreagibilität beim kritisch kranken Patienten mit "stark eingeschränkt" zu bewerten.

### **1.3.2. Die dynamischen Vorlastparameter: Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation**

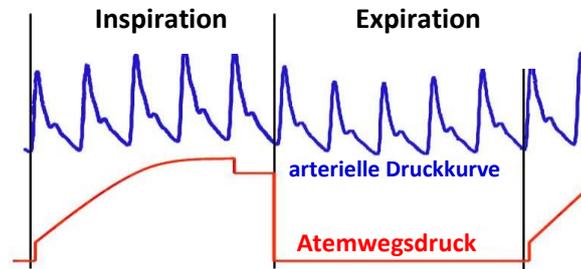
Perel et al. beschrieben 1987 erstmals, dass die beatmungsbedingte Schwankung des systolischen Blutdruckes im Sinusrhythmus ein sensibler Parameter für eine Hypovolämie ist (47). Mittlerweile werden vermehrt die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) als Variable zur Beurteilung der Volumenreagibilität herangezogen.

Die Schlagvolumenvariation und die Pulsdruckvariation werden als dynamische Vorlastvariablen bezeichnet, da sie die dynamischen Schwankungen in den kardialen Schlagvolumina über den Atemzyklus in Prozent widerspiegeln. Diese Schwankungen entstehen durch Druckveränderungen im Thorax unter maschineller Beatmung. Während der Inspiration kommt es durch Zunahme des Lungenvolumens zur Abnahme des intrathorakalen Druckes und dadurch zu einer initialen Erhöhung der linksventrikulären diastolischen Füllung und somit der Vorlast des linken Ventrikels. Über den Frank-Starling-Mechanismus kommt es zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und auch des systolischen arteriellen Blutdruckes. Im weiteren Verlauf der Inspiration kommt es aufgrund des kurzzeitig persistierende erhöhten thorakalen Druckes und einer Drosselung des cavalen Blutflusses mit einer reduzierten Vorlast des rechten Herzens zu einem erniedrigten Schlagvolumen. Nach Passage des Lungenkreislaufes wirkt dieser Effekt auch auf den linken Ventrikel und führt dort zu einer temporären Verringerung des Schlagvolumens und des systolischen arteriellen Blutdruckes. (Abbildung 3)

Die Veränderungen der Blutdruckkurve und des Schlagvolumens während eines mechanischen Atemzyklus sind somit die hämodynamische Antwort auf eine beatmungsassoziierte Vorlaständerung.

**Abbildung( 3):**

Herz-Lungen-Interaktion unter maschineller Beatmung



**Abbildung (3):** Herz-Lungen-Interaktion unter maschineller Beatmung. Dargestellt sind die arterielle Druckkurve (blau) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks unter maschineller Beatmung (rot). Unter Inspiration steigt der Atemwegsdruck und parallel die Amplitude der arteriellen Druckkurve. Analog sinken in der Expiration Atemwegsdruck und Amplitude der arteriellen Druckkurve.

(Quelle: Reuter et al., Der Anästhesist, 2003)

Die SVV gibt an, um wie viel Prozent das Schlagvolumen während des respiratorischen Zyklus um den Mittelwert schwankt. Die PPV gibt analog die Schwankungen der Pulsdruckamplitude, d.h. Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck während des respiratorischen Zyklus um den Mittelwert an.

Je niedriger das intravasale Volumen ist, desto stärker sind diese Schlagvolumen- und Pulsdruckschwankungen. Hohe Werte (> 10-12%) für die SVV und PPV sind ein Hinweis für einen Volumenmangel und dementsprechend können sie als Variablen zur Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität dienen (32, 39-42, 48,49).

Unabdingbare Voraussetzung für eine zuverlässige Interpretation von SVV und PPV sind allerdings ein Sinusrhythmus und ein konstantes Atemzugvolumen. Eine weitere Störgröße kann der positive end-expiratorische Druck (PEEP) sein. Eine Steigerung des PEEP führt zu einem Anstieg entsprechender Schwellenwerte der Variablen zur Differenzierung zwischen Respondern und Nonrespondern (50, 51).

---

## 1. Einleitung

---

Die genannten Effekte der Schlagvolumen- und Pulsdruckschwankungen unter maschineller Beatmung konnten in diversen Studien nachgewiesen werden. Zum einen wurde belegt, dass die SVV und PPV den Volumenstatus des Patienten gut widerspiegeln können (48, 49) und zum anderen, dass sie in der wichtigen Frage, der Beurteilung der Volumenreagibilität den statischen Variablen überlegen sind (32, 39-42).

### 1.4. Ziel der Arbeit

Wie bereits dargestellt, ist die Mortalität in der Post-Reanimationsphase noch unbefriedigend hoch. Eine bereits veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass eine frühe und zielgerichtete Therapie zur hämodynamischen Optimierung in Kombination mit therapeutischer Hypothermie das Outcome verbessern kann (52).

Die aktuellen Therapien orientieren sich jedoch am Krankheitsbild des septischen Schocks (18, 53). Empfehlungen für hämodynamische Ziele bei kardiopulmonal reanimierten Patienten sind bis heute nicht durch Studien belegt, werden aber dringend benötigt (24).

Die funktionellen Variablen SVV und PPV könnten helfen, die Therapie in der Post-Reanimationsphase zu optimieren. Doch bevor diese Variablen der Volumenreagibilität in der Praxis angewendet werden können und in ein Therapieprotokoll eingeführt werden, ist es unabdingbar ihre Wertigkeit in der direkten Post-Reanimationsphase zu überprüfen.

Ziel dieser Arbeit ist es erstmalig, in einem experimentellen Großtiermodell die Aussagekraft dieser Variablen, bezüglich ihrer Beurteilung der Volumenreagibilität, in der direkten Post-Reanimationsphase zu validieren und Empfehlungen für ein Therapieprotokoll zu geben.

Folgende Hypothesen sollen belegt werden:

1. Die Variablen SVV und PPV eignen sich in der initialen Phase nach Reanimation zur Vorhersage der Volumenreagibilität.
2. In der Postreanimatonsphase sind die funktionellen Variablen SVV und PPV dem statischen ZVD in ihrer Aussagekraft zur Vorhersage der Volumenreagibilität überlegen.

## **2. Material und Methoden**

### 2.1. Der Versuchsantrag

### 2.2. Versuchstiere

### 2.3. Versuchsaufbau

#### 2.3.1. Anästhesie- und Überwachungsprotokoll

#### 2.3.2. Modell des elektrisch induzierten Kammerflimmerns

#### 2.3.3. Die Reanimation

#### 2.3.4. Therapie nach ROSC

### 2.4. Bestimmung der Messvariablen

#### 2.4.1. Baselinemessung

#### 2.4.2. Messzeitpunkt 1 Stunde nach ROSC

#### 2.4.3. Messzeitpunkt 4 Stunden nach ROSC

### 2.5. Statistische Verfahren

### 2.1. Der Versuchsantrag

Die Tierversuche wurden nach Genehmigung des Tierversuchsantrages durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein gemäß § 8 Abs.1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung vom 25. April 2006 in Kiel, sowie nach Genehmigung des Tierschutzbeauftragten Prof. Dr. Schultheiß unter der Federführung von Prof. Dr. B. Bein, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der CAU Kiel, geleitet und durchgeführt.

### 2.2. Versuchstiere

Als Versuchskollektiv wurden 20 adulte Göttinger Miniaturschweine beider Geschlechter im Alter von 12-24 Monaten untersucht. Das Durchschnittsgewicht betrug  $34,0 \pm 4,6$  kg. Die Tiere wurden von der Versuchsstation „Gut Schädtkbek“ des Instituts für Physiologie und Biochemie der Ernährung der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Standort Kiel aufgezogen. In den Räumlichkeiten der Versuchsstation „Gut Schädtkbek“ wurden ebenfalls die Versuche durchgeführt. Gehalten wurden die Schweine in Einzelgehegen bei künstlichem Tageslicht mit jeweils 6 Gehegen pro Stall.

### 2.3. Versuchsaufbau

Die durchgeführten Experimente zum Herzkreislaufstillstand und anschließender kardiopulmonaler Reanimation basieren auf einem etablierten Modell, das sich an den Utstein-Style Richtlinien (54) orientiert und bereits in anderen Studien erfolgreich angewandt wurde (55, 56).

Während des Versuchsablaufes wurden Messungen zu drei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Es erfolgten jeweils zwei Volumenbolusgaben und die Registrierung der hämodynamischen Variablen jeweils vor und nach Gabe.

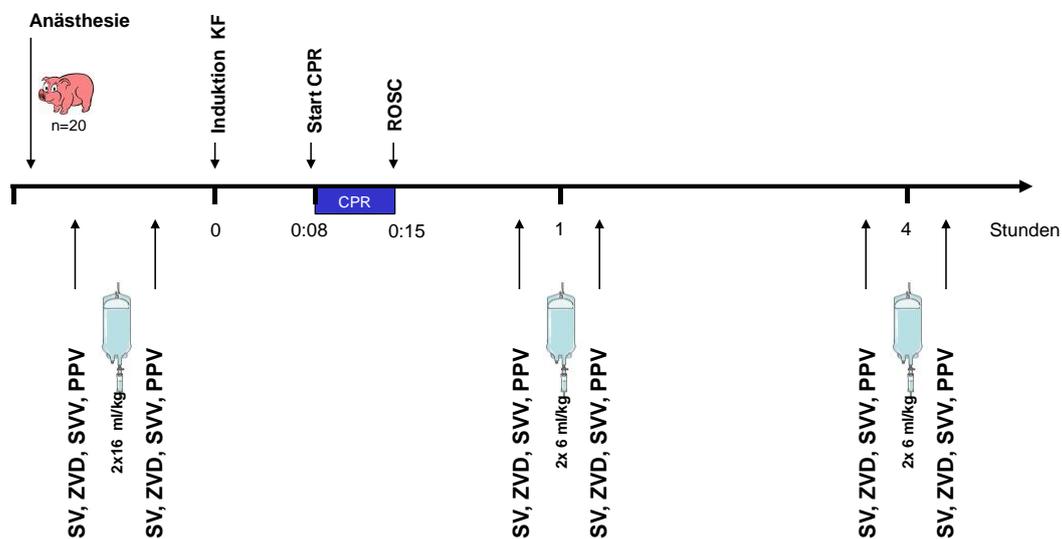
Die Ausgangsmessung (Baseline) erfolgte nach Narkoseeinleitung bei stabilen Kreislaufverhältnissen. Anschließend wurde ein Kammerflimmern elektrisch induziert

---

## 2. Material und Methoden

und nach einer Stillstandszeit des Herzens von 8 Minuten die kardiopulmonale Reanimation begonnen. Während der folgenden intensivmedizinischen Überwachungsphase erfolgten die weiteren Messungen zu den Zeitpunkten 1 Stunde und 4 Stunden nach erfolgreicher Reanimation. Am Ende des Experiments wurden die Tiere euthanasiert und hinsichtlich korrekter Katheterpositionen obduziert.

**Abbildung (4):**  
Zeitlicher Ablauf der Studie



**Abbildung (4):** Zeitlicher Ablauf der Studie: Dargestellt ist der zeitliche Ablauf der Studie. Jeweils vor der Induktion des Kammerflimmerns sowie zu den Zeitpunkten 1 Stunde und 4 Stunden nach ROSC erfolgten zwei Volumengaben mit 5mg/kg und die Registrierung von SV, ZVD, SVV und PPV.

SV: Schlagvolumen, ZVD: Zentraler Venendruck, SVV: Schlagvolumenvariation, PPV: Pulsdruckvariation

### 2.3.1. Anästhesie- und Überwachungsprotokoll

Die Versuchstiere wurden über Nacht nüchtern gehalten, hatten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser. 20 bis 30 Minuten vor Narkoseeinleitung erfolgte die sedative Prämedikation mit 4 mg/kg Azaperon (Stressnil®, Janssen-Cilag), 0,01mg/kg Atropin (Atropinsulfat, B.Braun) und 10mg/kg Ketamin (Ketanest®, Pfizer Pharma) intramuskulär. Anschließend wurde ein Zugang der Größe 18 GA in eine Ohrvene gelegt, das Tier in Rückenlage gelagert und an den Läufen fixiert. Zur Überwachung wurde ein 3 Kanal-EKG sowie ein Pulsoxymetrie-Sensor (M-CaiOV, GE-Healthcare, Helsinki, Finnland) am Ohr angeschlossen. Die Körpertemperatur wurde über eine rektale Sonde gemessen und mittels Wärmedecke und Wärmelampen während des gesamten Versuchsablaufs konstant zwischen 36,0 und 37,0°C gehalten. Die Präoxygenierung erfolgte mittels 100%igem Sauerstoff über eine speziell geformte Maske.

Zur Narkoseeinleitung wurden 2-3 mg/kg Propofol (Propofol®-Lipuro 2%, B.Braun) über den Ohrzugang appliziert. Zur Analgesie wurden 0,3 µg/kg Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag) verabreicht. Nach ausreichender Sedierung und Oxygenierung erfolgte die endotracheale Intubation in Rückenlage. Der Tubus (6mm - 7,5mm Innendurchmesser) wurde unter laryngoskopischer Sicht in der Trachea platziert, geblockt, fixiert und an das Beatmungsgerät (Sulla, Drägerwerk AG &CO. KGaA, Lübeck, Deutschland) angeschlossen. Die korrekte Lage wurde durch anschließende Auskultation der Lungen sowie Kapnometrie gesichert. Die Beatmung erfolgte volumengesteuert mit einem Tidalvolumen von 10ml/kg/KG bei 35% Sauerstoff, einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration von 1:1,5 und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mm HG. Durch Anpassung der Atemfrequenz wurde Normokapnie mit einem konstanten expiratorischen CO<sub>2</sub> von 35-45 % angestrebt.

Die antibiotische Prophylaxe erfolgte mit 1,5g Cefuroxim (Cefuroxim Fresenius, Fresenius Kabi) ebenfalls intravenös. Die als Total-Intravenöse Narkose (TIVA) durchgeführte Narkose wurde mit 4-8mg/kg/h Propofol und 0,3µg/kg/h Sufentanil aufrechterhalten. Des Weiteren wurde zur Ausschaltung der neuromuskulären Übertragung eine kontinuierliche Infusion von Pancuronium (Pancuronium-ratiopharm®, Ratiopharm) (0,2 mg/kg/h) durchgeführt, um sicherzustellen, dass

---

## 2. Material und Methoden

---

Veränderungen von SVV und PPV nur die Effekte der Ventilation widerspiegeln und eine spontane Atmung ausgeschlossen werden kann.

Über einen Überwachungsmonitor (S/5GE Healthcare, Helsinki, Finnland) sowie einem erweiterten hämodynamischen Monitorsystem (PiCCO-plus, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) erfolgte das Monitoring folgender Parameter:

- Atemfrequenz
- Atemzug-/ Atemminutenvolumen
- Arterieller Blutdruck
- Herzfrequenz
- Oberflächen EKG
- Sauerstoffsättigung
- Kohlenstoffdioxidsättigung der expiratorischem Atemluft
- Zentraler Venendruck (ZVD)

Mittels transkardiopulmonaler Thermodilution

- Schlagvolumen
- Herzminutenvolumen
- Schlagvolumenvariation (SVV)
- Pulsdruckvariation (PPV)

Dazu wurden nach vorheriger Hautdesinfektion die verschiedenen Katheter platziert.

Zur Messung des ZVD wurde die rechte Vena jugularis interna punktiert und ein Standard-3-Lumen-ZVK (7F, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) mittels Seldinger-Technik platziert. Der PiCCO-Katheter (PV2015L20, PULSIOCATH, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) wurde nach Punktion der rechten Arteria femoralis mittels Seldinger-Technik platziert und fixiert. Die Messung der arteriellen Blutdruckkurve und des ZVD erfolgte über auf Herzhöhe angebrachte Druckaufnehmer.

Des Weiteren wurde die linke Vena jugularis interna punktiert und eine 6 F Schleuse (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) angebracht. Während der Instrumentation wurde Ringer-Lösung (Ringer-Lactat nach Hartmann, B.Braun) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/kg/h verabreicht.

### **2.3.2. Modell des elektrisch induzierten Kammerflimmerns**

Nach Messung und Registrierung der Baseline-Daten wurde bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen elektrisch Kammerflimmern induziert. Um Thrombenbildung zu vermeiden, erhielten die Tiere zuvor 100 IE/kg Heparin. Zur Induktion wurde ein elektrischer Stimulationskatheter über die venöse Schleuse im rechten Vorhof platziert und ein Wechselstromimpuls (9 Volt) für 5 - 10 Sekunden appliziert. Anhand des Oberflächen-EKGs und des Abfalls des systolischen arteriellen Blutdruckes unter 25 mm Hg wurde das Kammerflimmern verifiziert.

### **2.3.3. Die Reanimation**

Mit Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes wurde das Tier von der Beatmung diskonnektiert. Anschließend verblieb das Tier 8 Minuten im unbehandelten Herz-Kreislaufstillstand. In dieser Zeit wurde das Schwein in einem speziell geformten V-Board gelagert, um die Anatomie des Tieres für eine optimale Herzdruckmassage auszugleichen.

Nach 8 Minuten unbehandeltem Herz-Kreislaufstillstand wurde die Reanimation nach den Richtlinien der American Heart Association (AHA) von 2005 durchgeführt (24, Abbildung 5).

Zunächst erfolgten für zwei Minuten die Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation, welche auch vom Ersthelfer vorgenommen werden, mit externer Herzdruckmassage und Beatmung (Basic Life Support). Die Frequenz der kontinuierlich durchgeführten Herzdruckmassage betrug 100 bis 120 Kompressionen pro Minute. Die Kompressionstiefe betrug ca. 5 cm. Nach jeder Kompression wurde darauf geachtet, dass sich der Brustkorb wieder komplett entlastet. Die maschinelle Beatmung erfolgte mit einem  $F_i O_2$  von 1,0. (Medumat Transport, Weinmann GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) bei einer Atemfrequenz von 20 pro Minute.

Nach zwei Minuten wurde mit den erweiterten Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation, welche in der Regel vom Rettungsteam und Notarzt vorgenommen werden, begonnen (Advanced Life Support). Die Versuchstiere wurden nach 4

---

## 2. Material und Methoden

---

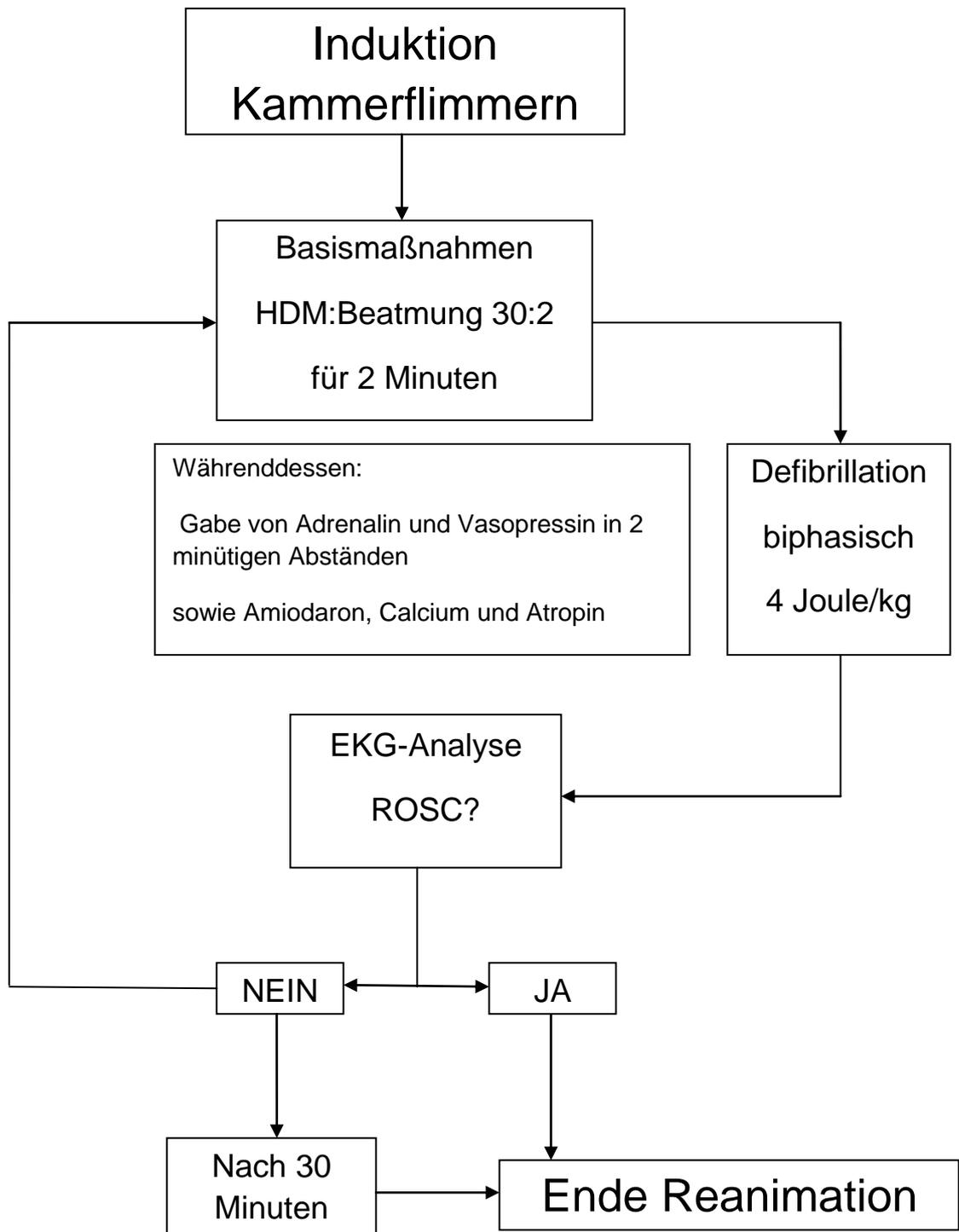
Minuten mit 4 Joule/kg biphasisch extern defibrilliert (M-Series Defibrillators, Zoll Medical Corporation, Chelmsford, USA). Nach Rhythmuskontrolle erfolgte bei bestehendem Kammerflimmern eine sofortige Fortführung der kardiopulmonalen Reanimation für weitere 2 Minuten, ehe erneut defibrilliert wurde.

Zusätzlich erhielten die Tiere während der erweiterten Reanimationsmaßnahmen abwechselnd in 2 minütigen Abständen die Vasopressoren Adrenalin (Suprarenin®, Sanofi-Aventis) (45µg/kg) und Vasopressin (Pitressin, Pfizer) (0,4 IU/kg). Außerdem wurden die Antiarrhythmika Amiodaron (Cordarex® Sanofi-Aventis), Magnesium und Calcium sowie das Parasympatholytikum Atropin appliziert.

Dieser Algorithmus wurde bis zum Wiedererlangen eines Spontankreislaufes (Return of spontaneous circulation, ROSC) durchgeführt. Nach den Utstein-Style-Guidlines wird ROSC durch einen eigenständigen Herzrhythmus, der von einem systolischen Blutdruck von mehr als 60 mm Hg über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten begleitet wird, definiert (53).

War nach 30 Minuten die kardiopulmonale Reanimation erfolglos, oder fiel der Rhythmus nach Erreichen von ROSC wieder ins Kammerflimmern, wurden die Reanimationsmaßnahmen eingestellt.

**Abbildung( 5):**  
Algorithmus der erweiterten Reanimationsmaßnahmen



**Abbildung(5):** Algorithmus der erweiterten Reanimationsmaßnahmen nach Empfehlungen der American Heart Association von 2005 bezogen aufs vorliegende Modell.

### 2.3.4. Therapie nach ROSC

In den ersten 30 Minuten nach ROSC erhielten die Tiere 500 ml einer kristalloiden Vollelektrolytlösung (Sterofundin, B.Braun, Melsungen, Deutschland) intravenös. Zur Kreislaufstabilisierung wurde nach Bedarf Adrenalin und/oder Noradrenalin intravenös verabreicht um den mittleren arteriellen Druck über 60 mm Hg zu halten.

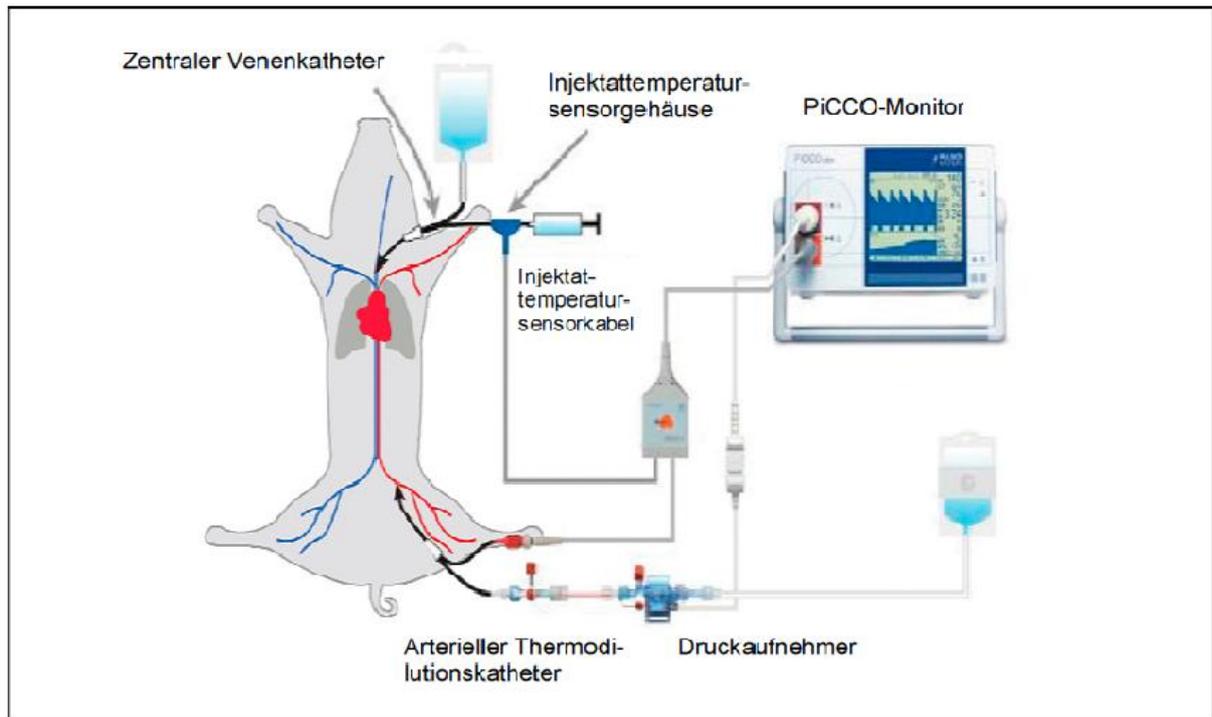
### 2.4. Bestimmung der Messvariablen:

Wie bereits erwähnt unterscheidet man bei den erhobenen Messvariablen zwischen statischen und dynamischen Parametern zur quantitativen Bestimmung der kardialen Vorlast.

Der statische ZVD wird mit Hilfe eines Druckaufnehmers, der an den ZVK angeschlossen ist, ermittelt. Er gibt den mittleren Druck im rechten Vorhof und somit im venösen System wieder. Die dynamischen Parameter SVV und PPV wurden mit Hilfe des PiCCO-Systems bestimmt.

Das PiCCO-System der Firma Pulsion Medical Systems AG (München, Deutschland) ist ein semi-invasives Monitoringsystem zum hämodynamischen Patientenmanagement. Es verwendet und kombiniert zwei Messverfahren: zum einen die diskontinuierliche Bestimmung von SV und HZV mittels transpulmonaler Thermodilution und zum anderen die arterielle Pulskonturanalyse, welche kontinuierlich das HZV bestimmt.

**Abbildung 6):**  
Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO®-Plus-System



**Abbildung (6):** Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO®-Plus-System (in Anlehnung an Dissertation von Sebastian Rossée: Hämodynamisches Monitoring während akuter Koronarischämie: Eine vergleichende Untersuchung der PiCCO-Variablen CFI, GEF,  $dP/dt_{MAX}$  mit der transösophagealen Echokardiographie am experimentellen Schweinmodell, Kiel 2011 ).

Die transpulmonale Thermodilution dient der Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens und somit der Eichung für die kontinuierliche Bestimmung des Schlagvolumens aus der Pulskonturanalyse.

Bei der transpulmonalen Thermodilution wird Kälte als Indikator für die Kalibrierung verwendet. Dazu wird ein definiertes Volumen, 10 ml einer auf unter 8 °C gekühlten 0,9% Natriumchloridlösung, möglichst schnell und gleichmäßig über den ZVK appliziert. Der Kältebolus vermischt sich nun mit dem Blutvolumen im rechten Herzen, der Lunge und dem linken Herzen. Der Temperaturverlauf, der abhängig vom Blutfluss, dem durchlaufenden Volumen und dem intrathorakalen Blutvolumen ist, wird am arteriellen Katheter registriert.

## 2. Material und Methoden

---

Mit der Stewart-Hamilton-Gleichung kann über das Integral unter der Thermodilutionskurve das Volumen, welches in einer bestimmten Zeit die Messstelle passiert, errechnet werden. Dies geschieht wiederholt dreimal, möglichst randomisiert zum Atemzyklus, um beatmungsassoziierte Schwankungen entsprechend zu korrigieren.

$$\text{HZV}_{\text{TD}} = \frac{V_{\text{Injektat}} \times (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \times K}{\int \Delta T_{\text{Blut}} \times dt}$$

$\text{HZV}_{\text{TD}}$  = Thermodilutions-Herzzeitvolumen  $V_{\text{Injektat}}$  = Injektatvolumen

$T_{\text{Blut}}$  = Bluttemperatur  $T_{\text{Injektat}}$  = Injektattemperatur

$\int \Delta T_{\text{Blut}} \times dt$  = Integral der Fläche unter der Thermodilutionskurve

$K$  = Korrekturfaktor aus spezifischen Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

Jede Thermodilutionskurve wurde auf Unregelmäßigkeiten inspiziert und gegebenenfalls verworfen. Aus den drei Messungen wurde der Mittelwert gebildet, um nicht nur kurzfristige Veränderungen des Schlagvolumens bzw. des Herzzeitvolumens zu erfassen.

Aus dem HZV lässt sich das Schlagvolumen wie folgt berechnen:

$$\text{SV}_{\text{TD}} = \text{HZV}_{\text{TD}} / \text{HF}$$

$\text{SV}_{\text{TD}}$  = Thermodilutions-Schlagvolumen

$\text{HZV}_{\text{TD}}$  = Thermodilutions-Herzzeitvolumen

$\text{HF}$  = Herzfrequenz

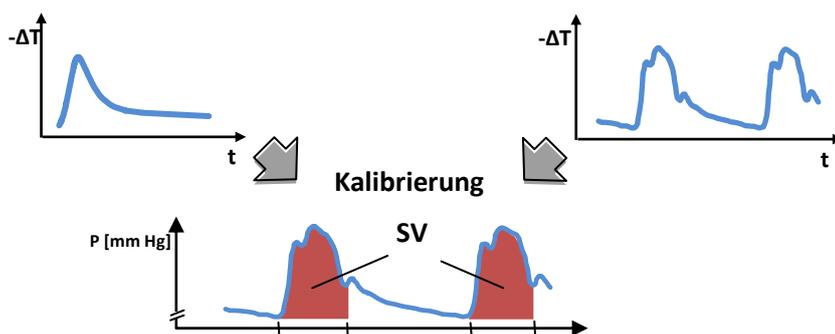
## 2. Material und Methoden

---

Die Pulsconturanalyse ermöglicht die Bestimmung des Schlagvolumens „Schlag für Schlag“, indem sie es aus der Form der arteriellen Blutdruckkurve, die ebenfalls von dem PiCCO-Katheter analysiert und wiedergegeben wird, errechnet. Anhand dieser Information können nach der Kalibrierung durch die transpulmonale Thermodilution folgende Parameter kontinuierlich gemessen werden:

- Pulsconturherzeitvolumen  $HZV_{PCCO}$
- Pulsconturschlagvolumen  $SV_{PCCO}$
- Schlagvolumenvariation  $SVV$
- Pulsdruckvariation  $PPV$

**Abbildung (7):**  
Kalibrierung der Pulsconturanalyse



**Abbildung (7):** Kalibrierung der Pulsconturanalyse (rechts) mithilfe des Thermodilutionsverfahrens (links) zur Berechnung des Schlagvolumens Schlag für Schlag.

## 2. Material und Methoden

---

Aus der integrierten Fläche unter dem systolischen Abschnitt der Pulsdruckkurve lässt sich das Schlagvolumen ermitteln.

$$SV_{PK}: \text{cal} \times \int (P(t)/SVR + C(p) \times dp/dt) dt$$

$SV_{PK}$  = Schlagvolumen der Pulskonturanalyse

cal = patientenspez. Kalibrationsfaktor (ermittelt aus der Thermodilutionsmethode)

HF = Herzfrequenz                       $P(t)/SVR$  = Fläche unter der Druckkurve

$C(p)$  = aortale Compliance

$dp/dt$  = Änderung des Druckes über die Zeit (Form der Druckkurve)

Dies, multipliziert mit der Herzfrequenz, ergibt das Herzzeitvolumen. So kann Herzschlag für Herzschlag kontinuierlich eine HZV-Bestimmung durchgeführt werden.

$$HZV_{PK} = SV_{PK} \times HF$$

$HZV_{PK}$  = Herzzeitvolumen der Pulskonturanalyse

$SV_{PK}$  = Schlagvolumen der Pulskonturanalyse

HF = Herzfrequenz

## 2. Material und Methoden

---

Die Schlagvolumenvariation (SVV) spiegelt die beatmungsassoziierten Schwankungen in den kardialen Schlagvolumina in Prozent wider. Diese Schwankungen beruhen auf den in 1.3.2. beschriebenen Prinzipien der Herz-Lungen-Interaktion.

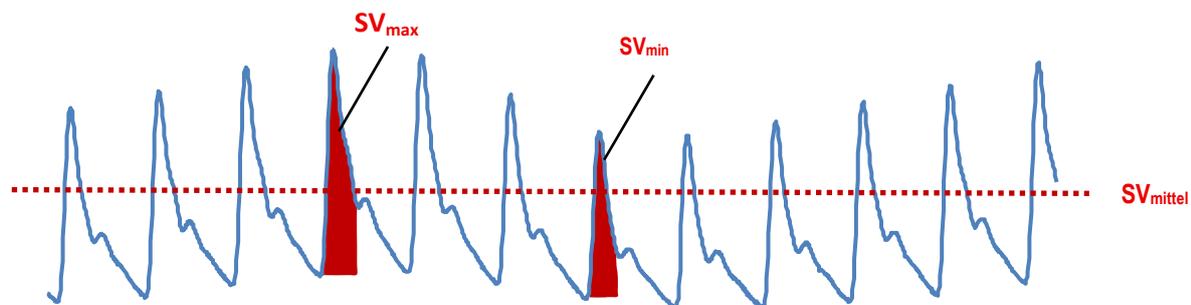
Zur Ermittlung der SVV werden die Werte über einen Zeitraum von 30 Sekunden gemittelt. Die SVV errechnet sich damit wie folgt:

$$SVV = (SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{mittel}}$$

$SV_{\max}$ : maximales Schlagvolumen       $SV_{\min}$ : minimales Schlagvolumen

$SV_{\text{mittel}}$ : mittleres Schlagvolumen.

**Abbildung (8):**  
Schema zur Berechnung der Schlagvolumenvariation



**Abbildung(8):** Schema zur Berechnung der Schlagvolumenvariation. Über einen Zeitraum von 30 Sekunden werden 4 maximale und minimale Schlagvolumina ermittelt. Die Differenz aus den maximalen und minimalen Werten dividiert durch das mittlere Schlagvolumen ergibt die Schlagvolumenvariation.  $SV_{\max}$ : maximales Schlagvolumen,  $SV_{\min}$ : minimales Schlagvolumen,  $SV_{\text{mittel}}$ : mittleres Schlagvolumen.

## 2. Material und Methoden

---

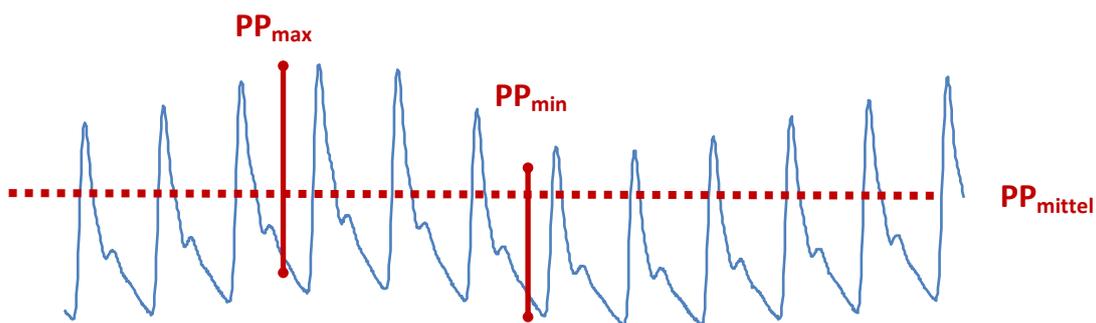
Analog dazu lässt sich die Pulsdruckvariation (PPV) berechnen. Sie gibt an, um wie viel Prozent die Pulsdruckamplitude über einen Atemzyklus variiert. Die Werte werden ebenfalls über 30 Sekunden gemittelt.

$$PPV = (PP_{\max} - PP_{\min}) / PP_{\text{mittel}}$$

$PP_{\max}$ : maximaler Pulsdruck       $PP_{\min}$ : minimaler Pulsdruck

$PP_{\text{mittel}}$ : mittlerer Pulsdruck

**Abbildung (9):**  
Schema zur Berechnung der Pulsdruckvariation



**Abbildung(\*):** Schema zur Berechnung der Pulsdruckvariation Über einen Zeitraum von 30 Sekunden werden 4 maximale und minimale Pulsdruckamplituden ermittelt. Die Differenz aus den maximalen und minimalen Werten dividiert durch die mittlere Pulsdruckamplitude ergibt die Pulsdruckvariation.

$PP_{\max}$ : maximale Pulsdruckvariation,  $PP_{\min}$ : minimale Pulsdruckvariation,  $SV_{\text{mittel}}$ : mittlere Pulsdruckvariation.

### 2.4.1. Die Baselinemessung

Nach erfolgter Instrumentation und bei stabilen Kreislaufverhältnissen erfolgte die Baselinemessung.

Dazu wurden dem Tier 2 Volumengaben von jeweils 6ml/kg einer 6%-igen Hydroxyethylstärke – Lösung (Volulyte, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) innerhalb von 2 Minuten verabreicht. Folgende Parameter wurden vor und nach jeder Volumengabe registriert und anschließend miteinander ausgewertet:

- Zentraler Venendruck (ZVD)
- Schlagvolumen (SV)
- Schlagvolumenvariation (SVV)
- Pulsdruckvariation (PPV)

Erfolgte ein Anstieg des Schlagvolumens nach Volumengabe um mehr als 15%, wurden diese Tiere als Responder (R) eingestuft, ansonsten als Nonresponder (NR).

Die Kalibrierung des PiCCO-Systems erfolgte vor jeder Messung. Die Messungen wurden nur als korrekt anerkannt, wenn sich das Tier einen Sinusrhythmus hatte.

### 2.4.2. Messzeitpunkte 1h und 4h nach ROSC

Analog zum Zeitpunkt Baseline erfolgten die Messungen 1 Stunde und 4 Stunden nach ROSC. Nach der letzten Messung wurde die Versuchsreihe beendet.

### 2.5. Statistische Verfahren

Die Daten sind, sofern nicht anders erwähnt, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die statistische Auswertung wurde mit der Statistiksoftware GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, San Diego, CA) durchgeführt. Um die Gaußsche Normalverteilung zu bestätigen, wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test angewandt. Zum Vergleich der hämodynamischen Daten vor und nach Volumengabe wurde der  $t$ -Test für gepaarte Stichproben benutzt. Mittels Pearson-Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen den Variablen der Volumenreagibilität und den Veränderungen des Schlagvolumens analysiert. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde mit  $p < 0,05$  angesetzt.

Um zu untersuchen, in wie weit die untersuchten Variablen zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheiden können, wurden Receiver-Operator-Characteristics (ROC) Analysen durchgeführt, und anschließend graphisch als ROC-Kurven dargestellt. Das Integral unter der ROC-Kurve (Area under the curve (AUC)) wurde bestimmt und mit den oben beschriebenen Tests untereinander verglichen. Dabei gibt ein Wert von 1 einen perfekten Test für die Diskrimination zwischen Respondern und Nonrespondern an. Ein Wert von 0,5 gibt eine rein zufällige Aussage an. Falls sich die AUC signifikant von 0,5 unterscheiden ließ, wurden die Grenzwerte für die einzelnen Variablen bestimmt, bei denen die größtmögliche Summe aus Sensitivität und Spezifität vorlag.

Da unterschiedlich große und schwere Tiere verwendet wurden, wurden für das Schlagvolumen mit einer für Schweine spezifischen Formel Indices gebildet, die das Volumen auf die Körperoberfläche beziehen (SVI, sowie des Herzindex (HI) (57).

## **3. Ergebnisse**

3.1. Allgemeines

3.2. Ergebnisse vor der Reanimation (Baseline)

3.3. Ergebnisse 1 Stunde nach ROSC

3.4. Ergebnisse 4 Stunden nach ROSC

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.1. Allgemeines

Nach Induktion des Kammerflimmerns sistierte der Herzauswurf und der systolische arterielle Blutdruck fiel bei allen Tieren unter 25mmHg. ROSC konnte bei 16 Tieren erreicht werden (80%). Ein Tier verstarb innerhalb der Post-Reanimationsphase 3 Stunden nach ROSC und wurde von der Analyse ausgeschlossen. Daten von 15 Tieren (75%) wurden daher in die Analyse eingeschlossen. Die kardiopulmonale Reanimation dauerte durchschnittlich  $7 \pm 3$  Minuten. Dabei wurde im Durchschnitt dreimal mit einer durchschnittlichen Gesamtenergie von  $450 \pm 120$  Joule defibrilliert. Die Tiere erhielten durchschnittlich 1,3 mg Adrenalin und 27,5 IE Vasopressin während der Reanimation.

Während der Datenerhebung befanden sich alle Tiere im Sinusrhythmus und wurden maschinell mit konstanten Beatmungsvolumina beatmet.

In der Postreanimationsphase detektierten wir einen signifikanten Anstieg von Laktat, Laktatdehydrogenase (LDH) sowie des herzmuskelspezifischen Enzyms Troponin T im Serum als Anzeichen einer Ischämie des Gewebes. Ein ebenfalls signifikanter Anstieg des Hämatokrits konnte 1 Stunde nach ROSC registriert werden und deutet auf eine Volumenverschiebung in das Interstitium hin. Die Werte sind im Detail in Tabelle 1 präsentiert.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle (1):**  
Serumanalysen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

	Baseline	1 h nach ROSC	4 h nach ROSC
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	109 ± 19	245 ± 116 <sup>a</sup>	212 ± 82 <sup>a</sup>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	44 ± 5	48 ± 5	45 ± 6
Hct (%)	24 ± 3	32 ± 5 <sup>a</sup>	23 ± 7 <sup>b</sup>
pH (Einheiten)	7.43 ± 0.07	7.27 ± 0.04 <sup>a</sup>	7.32 ± 0.09 <sup>a</sup>
Laktat (mmol/l)	1.5 ± 0.6	7.3 ± 1.7 <sup>a</sup>	3.8 ± 2.1 <sup>a, b</sup>
TnT	0.01 ± 0	0.11 ± 0.17 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.37 <sup>a, b</sup>
LDH	456 ± 117	468 ± 116	684 ± 342 <sup>b</sup>

**Tabelle (1):** Blutwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten, als Mittelwert ± Standardabweichung.

<sup>a</sup> p<0,05 vs. Baseline, <sup>b</sup> p<0,05 vs. 1h nach ROSC; PaO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck, PaCO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Hct = Hämatokrit, pH = pH-Wert, TnT = Troponin-T, LDH = Laktatdehydrogenas

### 3. Ergebnisse

---

#### 3.2. Ausgangsbedingungen - Volumenreagibilität vor der Reanimation (Baseline)

Bei Baseline reagierten die Versuchstiere in 19 von 30 Messungen (63,3%) mit einem Anstieg des Schlagvolumens um 15% oder mehr (Responder) auf die Volumengabe. Durchschnittlich erhöhte sich der Schlagvolumenindex, also das Schlagvolumen auf die Körperoberfläche bezogen, bei den 15 Tieren um  $23 \pm 15\%$ .

Vor Volumengabe unterschieden sich die Responder gegenüber den Nonrespondern durch eine signifikant erhöhte Herzfrequenz sowie signifikant erniedrigte Herz- und Schlagvolumenindices.

Die SVV und PPV waren bei Respondern signifikant höher als bei den Nonrespondern. (Tabelle 2)

Anhand der ROC-Analyse konnten wir zeigen, dass zu Baseline, die PPV die höchste Vorhersagefähigkeit einer volumeninduzierten Schlagvolumenerhöhung verfügt. Aber auch mittels SVV konnte die Volumenreagibilität signifikant vorhergesagt werden. Die AUCs betragen 0,93 ( $p < 0,01$ ) für die PPV, 0,82 ( $p < 0,01$ ) für die SSV und 0,69 ( $p > 0,05$ ) für den ZVD. Somit zeigte der ZVD keine signifikante Vorhersagefähigkeit für eine Volumenreagibilität.

Für die PPV konnte ein Schwellenwert von 14% mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 92% zur Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern ermittelt werden. Für die SVV lag der Schwellenwert bei 14,5% mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 75% (Tabelle 3).

In Diagramm 1. die ROC-Kurven der einzelnen Variablen zur Baseline darstellt.

### 3. Ergebnisse

**Tabelle (2):**  
Hämodynamische Variablen zu den verschiedenen Studienzeitpunkten

	Baseline		1h nach ROSC		4 h nachROSC	
	prä	post	prä	Post	prä	post
	loading	loading	loading	loading	loading	loading
<b>Herzindex (l/min/m<sup>2</sup>)</b>						
Responder	3,2 ± 0,5 <sup>+</sup>	4,0 ± 0,6 <sup>#</sup>	5,0 ± 1,0	5,9 ± 1,0 <sup>+</sup>	4,9 ± 0,7	5,6 ± 0,7 <sup>#</sup>
Nonresponder	3,8 ± 0,5	4,1 ± 0,5	5,1 ± 1,3	4,8 ± 1,2	5,4 ± 1,0	5,5 ± 0,9
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>						
Responder	68 ± 11 <sup>+</sup>	55 ± 10 <sup>#</sup>	116 ± 19	114 ± 17	101 ± 12	93 ± 6
Nonresponder	59 ± 9	55 ± 9	111 ± 12	108 ± 11	94 ± 8	96 ± 8
<b>Schlagvolumenindex (ml/m<sup>2</sup>)</b>						
Responder	47 ± 10 <sup>+</sup>	63 ± 10 <sup>#</sup>	42 ± 11	51 ± 13 <sup>+</sup>	50 ± 8 <sup>+</sup>	61 ± 8 <sup>#</sup>
Nonresponder	69 ± 5	75 ± 6 <sup>#</sup>	45 ± 12	44 ± 11	60 ± 7	57 ± 9
<b>Zentraler Venendruck (mmHg)</b>						
Responder	3 ± 2	4 ± 2	5 ± 2	6 ± 2	4 ± 3	4 ± 2
Nonresponder	4 ± 1	6 ± 2	6 ± 2	7 ± 3	7 ± 3	9 ± 2
<b>Schlagvolumenvariation (%)</b>						
Responder	17 ± 4 <sup>+</sup>	13 ± 3 <sup>#</sup>	12 ± 3	12 ± 4	14 ± 5	11 ± 4
Nonresponder	11 ± 3	9 ± 3	11 ± 4	7 ± 2	12 ± 5	11 ± 4
<b>Pulsdruckvariation (%)</b>						
Responder	20 ± 6 <sup>+</sup>	13 ± 5 <sup>#</sup>	15 ± 8	12 ± 6	18 ± 6 <sup>+</sup>	13 ± 4 <sup>#</sup>
Nonresponder	11 ± 2	8 ± 2 <sup>#</sup>	13 ± 6	9 ± 4 <sup>#</sup>	12 ± 4	11 ± 4

**Tabelle (3):** Hämodynamische Parameter und Daten zu den verschiedenen Studienzeitpunkten, unterteilt in Responder und Nonresponder.

p<0.05 in + vs. Nonresponder, und # vs. prä-Werte (vor Volumengabe).

### 3. Ergebnisse

**Tabelle (3):**

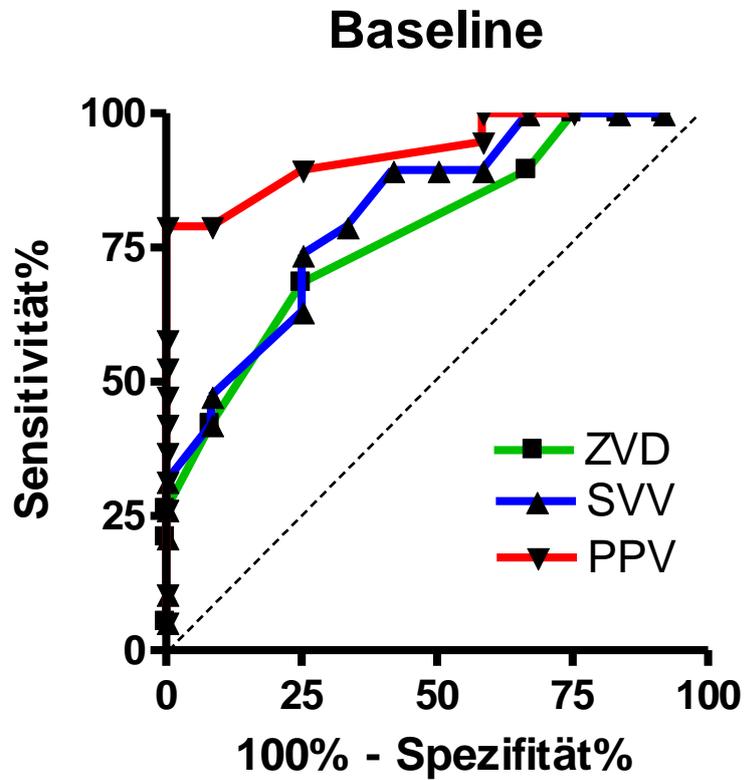
Ergebnisse der Receiver-Operating Characteristics (ROC) Analyse der hinsichtlich Volumenreagibilität untersuchten Variablen zu den verschiedenen Zeitpunkten

	AUC	95% KI	Schwellenwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	p
<i>Baseline</i>						
<b>SVV</b>	0,82	0,49 – 0,91	14.5	74	75	<0.01
<b>PPV</b>	0,93	0.84 – 1.00	14	79	92	<0.01
<b>ZVD</b>	0,69	0,50 – 0,90	n.z.	n.z.	n.z.	0,08
<i>1h ROSC</i>						
<b>SVV</b>	0.59	0,40 – 0,82	n.z.	n.z.	n.z.	0,37
<b>PPV</b>	0.68	0,41 – 0,92	n.z.	n.z.	n.z.	0,17
<b>ZVD</b>	0,54	0,31 – 0,77	n.z.	n.z.	n.z.	0,75
<i>4h ROSC</i>						
<b>SVV</b>	0.67	0,47 – 0,88	n.z.	n.z.	n.z.	0,12
<b>PPV</b>	0.86	0,70 – 0.99	15,5	73	88	<0.01
<b>ZVD</b>	0,66	0,47 – 0,87	n.z.	n.z.	n.z.	0,13

**Tabelle (4)** : AUC = Fläche unter der Kurve - Area under the Curve, KI = Konfidenzintervall, Schwellenwert um zwischen Respondern und Nonrespondern zu differenzieren, ZVD = Zentraler Venendruck, SVV = Schlagvolumenvariation, PPV = Pulsdruckvariation, n.z.: nicht zutreffend

**Diagramm (1):**

ROC-Kurven bei Ausgangsbedingungen (Baseline)



**Diagramm (1):** Dargestellt sind die ROC-Kurven für die Vorhersage der Volumenreagibilität zum Zeitpunkt vor Reanimation (Baseline). Die gepunktete Linie repräsentiert eine AUC von 0,5 (zufällige Vorhersage).

SVV = Schlagvolumenvariation, PPV = Pulsdruckvariation, ZVD = Zentraler Venendruck

#### 3.3. Volumenreagibilität 1 Stunde nach ROSC

1 Stunde nach ROSC detektierten wir in 8 von 30 Messungen (27%) einen Anstieg des Schlagvolumens um 15% oder mehr (Responder) auf die Volumengabe. Durchschnittlich erhöhte sich der Schlagvolumenindex bei den 15 Tieren um  $4 \pm 17\%$ .

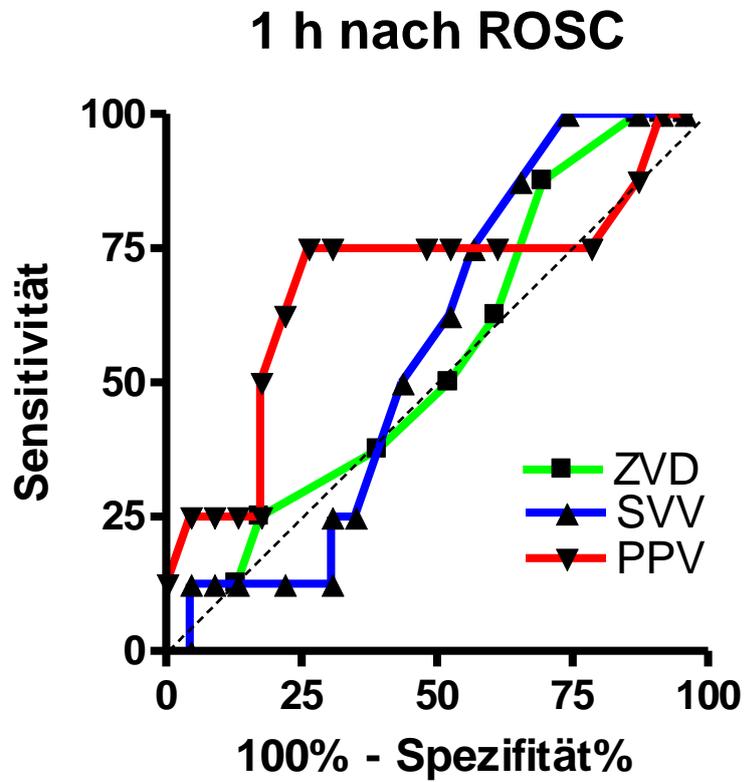
Verglichen mit Baseline waren sowohl Herzfrequenz als auch der Herzindex 1 Stunde nach ROSC signifikant erhöht. Das Schlagvolumen 1 Stunde nach ROSC war reduziert. Unterschiede in den einzelnen hämodynamischen Variablen waren zwischen Respondern und Nonrespondern vor Volumengabe nicht festzustellen (Tabelle 2).

Bei der ROC-Analyse der einzelnen Variablen konnten weder SVV und PPV noch der ZVD die Volumenreagibilität in dieser frühen Postreanimationsphase vorhersagen (alle p-Werte  $>0,05$ ) (Tabelle 3).

Im Diagramm 2 sind die ROC-Kurven der einzelnen Variablen zum Zeitpunkt 1 Stunde nach ROSC dargestellt.

**Diagramm (2):**

ROC-Kurven für die Variablen 1 Stunde nach ROSC



**Diagramm (2):** Dargestellt sind die (ROC)-Kurven für die Vorhersage der Volumenreagibilität zu dem Zeitpunkt 1 Stunde nach erfolgreicher Reanimation (ROSC).

SVV = Schlagvolumenvariation, PPV = Pulsdruckvariation, ZVD = Zentraler Venendruck

#### 3.4. Volumenreagibilität 4 Stunden nach ROSC

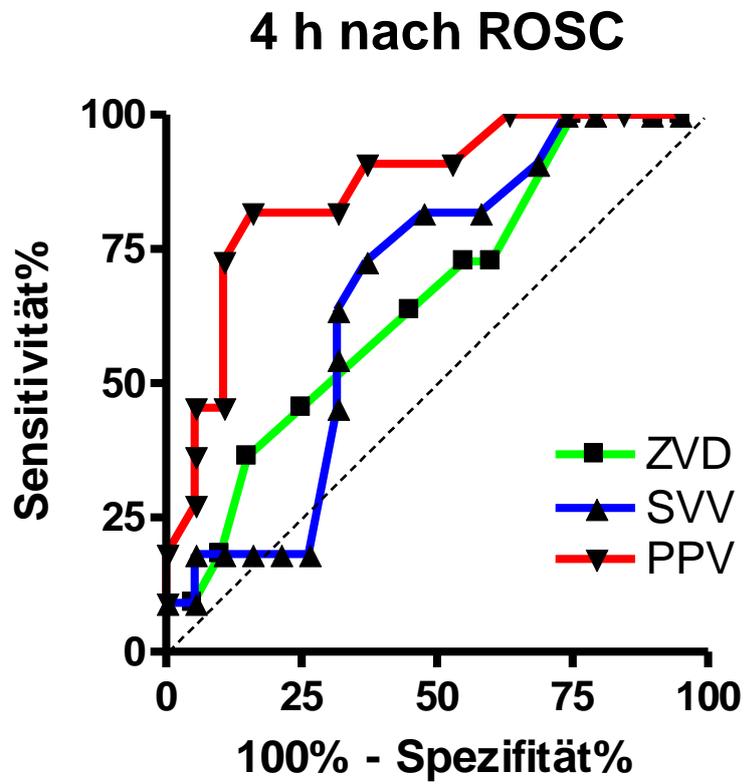
4 Stunden nach ROSC ermittelten wir in 11 von 30 Messungen (37%) einen Anstieg des Schlagvolumens um 15% oder mehr (Responder) auf Volumengabe. Durchschnittlich erhöhte sich der Schlagvolumenindex bei den 15 Tieren um  $11 \pm 19\%$ .

Die Herzfrequenz und der Herzindex, nicht jedoch Schlagvolumenindex, SVV, PPV und ZVD unterschieden sich signifikant zu den Ausgangsbedingungen. Bei den Respondern fiel, verglichen mit den Nonrespondern, ein signifikant niedrigerer Schlagvolumenindex auf. Die PPV war bei den Respondern im Vergleich zu den Nonrespondern signifikant erhöht. Bei der SVV zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

Die ROC-Analyse für die untersuchten Variablen ergab, dass 4 Stunden nach ROSC nur die PPV eine Schlagvolumenerhöhung um mind. 15% nach Volumenbelastung vorhersagen konnte. Die AUC betrug 0,86 ( $p < 0,01$ ). Die SVV (AUC: 0,68;  $p: 0,12$ ) und der ZVD (AUC: 0,66;  $p: 0,13$ ) lassen 4 Stunden nach ROSC keine Vorhersage zu. Zur Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern konnte für die PPV ein Schwellenwert von 15,5% mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 88% ermittelt werden (Tabelle3).

Im Diagramm 3 sind die ROC-Kurven der einzelnen Variablen 4 Stunden nach ROSC dargestellt.

**Diagramm (3):**  
ROC-Kurven für die Variablen 4 Stunden nach ROSC



**Diagramm (3):** Dargestellt sind die ROC-Kurven für die Vorhersage der Volumenreagibilität zu dem Zeitpunkt 4 Stunden nach erfolgreicher Reanimation (ROSC).

SVV = Schlagvolumenvariation, PPV = Pulsdruckvariation, ZVD = Zentraler Venendruck

In den Diagrammen 4 - 6 sind jeweils die einzelnen Variablen zu den 3 verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### Diagramme (4-6):

ROC-Kurven der einzelnen Variablen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Diagramm 4:

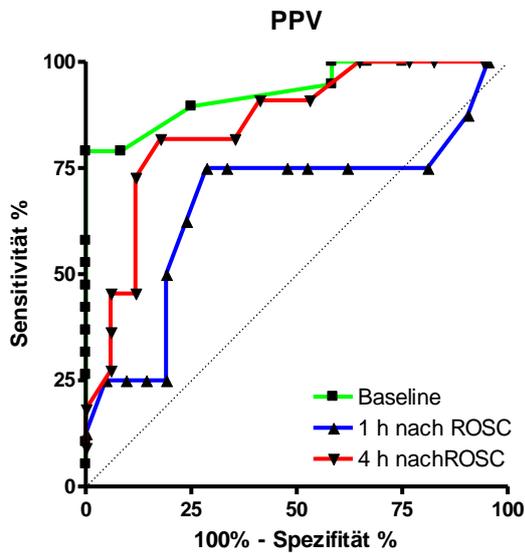


Diagramm 5:

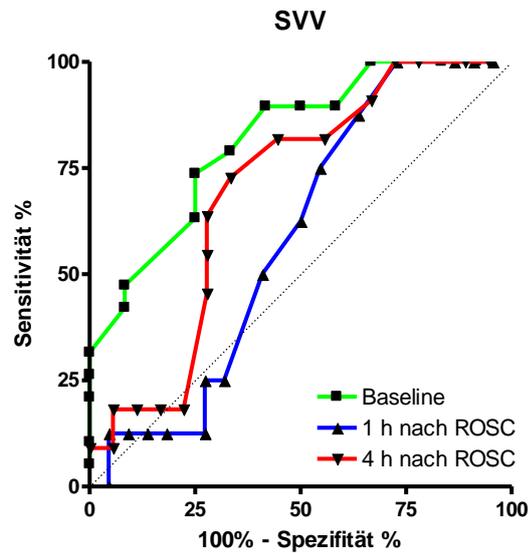
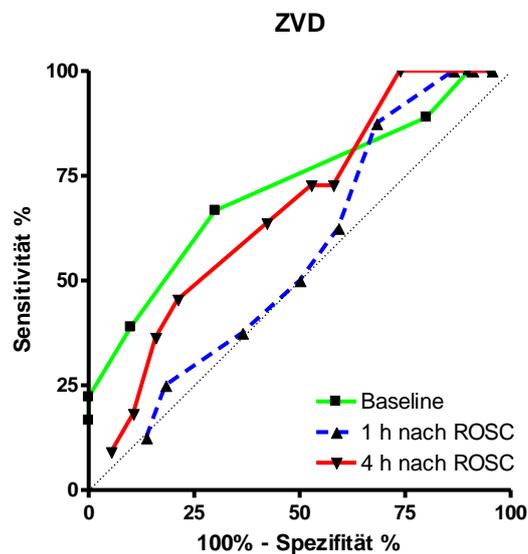


Diagramm 6:



**Diagramme (4-6):** Dargestellt sind die ROC-Kurven für die Vorhersage der Volumenreagibilität zu den Zeitpunkten Baseline, 1 Stunde und 4 Stunden nach erfolgreicher Reanimation (ROSC). PPV = Pulsdruckvariation, SVV = Schlagvolumenvariation, ZVD = Zentraler Venendruck

## **4. Diskussion**

4.1. Allgemeines

4.2. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt Baseline

4.2. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Stunde nach ROSC

4.3. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 4 Stunden nach ROSC

4.4. Kritische Betrachtung/ Limitationen

4.5. Schlussfolgerung

### 4.1. Allgemeines

Herz-Kreislaufstillstände und der plötzliche Herztod gehören zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen (1). Dabei versterben viele Patienten trotz initialer Reanimation während der darauffolgenden Behandlung im Krankenhaus. Eines der Hauptprobleme in der Therapie nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ist die Post-Reanimationskrankheit. Das neurologische Defizit bei hypoxischem Hirnschaden, die myokardiale Dysfunktion und das globale Ischämie-/Reperfusionssyndrom bestimmen diese maßgeblich.

Die sistierende Blutzirkulation führt zu einer schnellen Unterversorgung lebenswichtiger Organe, wie z.B. Herz und Gehirn, mit Sauerstoff und weiteren wichtigen Substanzen, wie Glukose, die für den Zellstoffwechsel unverzichtbar sind. Insbesondere das Gehirn ist schon nach wenigen Minuten der Unterversorgung teilweise irreversibel geschädigt.

Gleichzeitig ist der Abtransport von Metaboliten, wie z.B. Laktat, unterbrochen. So kann es zu einer weiteren Schädigung des Gewebes kommen. Diese Pathomechanismen können auch nach erfolgreicher Reanimation weiter bestehen, da aufgrund einer eingeschränkten Herzfunktion sowie instabilen hämodynamischen Verhältnissen die Organperfusion noch inadäquat ist.

Zu weiteren Komplikationen kann das genannte Reperfusionssyndrom mit nachfolgendem Reperfusionsschaden führen. Im Rahmen der Ischämie kommt es zu einer Ansammlung von Metaboliten, insbesondere gewebeschädigender freier Sauerstoffradikale und zu einem Anstieg des Serumkaliums. Durch die Reperfusion steht wieder vermehrt Sauerstoff für oxidative Reaktionen zur Verfügung, so dass weiter freie Radikale gebildet werden, welche das Gewebe schädigen. Des Weiteren kommt es zu einem Ausschwemmen der genannten toxischen Substanzen, so dass diese global auf den Körper wirken können. Insbesondere das erhöhte Serumkalium kann dabei zu malignen Herzrhythmusstörungen führen (14-18).

Im Rahmen der Postreanimationskrankheit kann es durch inflammatorische Prozesse über ein Kapillarleck zu einem intravasalen Flüssigkeitsverlust kommen, welcher sich auch in der vorliegenden Studie durch einen erhöhten Hämatokrit in der

---

#### 4. Diskussion

---

initialen Postreanimationsphase darstellte. Damit verstärkt dieser Volumenmangel das Perfusionsproblem.

Eine Möglichkeit den Folgen der Postreanimationskrankheit entgegenzuwirken ist daher die hämodynamische Optimierung. Dabei ist die Optimierung der Vorlast ein wichtiger Ansatzpunkt, welcher unter anderem durch zielgerichtete Optimierung mittels Volumensubstitution erreicht werden kann (23, 52).

Jameson sowie Nordmark und deren Kollegen empfehlen daher schon eine frühe Flüssigkeitssubstitution in der direkten Postreanimationsphase (58, 59). Im Rahmen der Hypothermie werden nach den neuen Richtlinien der American-Heart-Association bis zu 2 Liter gekühlte Infusionslösung appliziert (54).

Ein Problem, welches sich den Klinikern stellt ist, dass für eine Volumenersatztherapie bei kardiopulmonal reanimierten Patienten validierte Zielpunkte fehlen (60). In ihrer Übersichtsarbeit über die hämodynamische Optimierung nach Herzkreislaufstillstand empfehlen Jones und Kollegen die Einführung dieser Zielpunkte jedoch dringend (23).

Um diese Endpunkte festzulegen und zu definieren ist ein hämodynamisches Monitoring notwendig. In den letzten Jahren wurden zwei Therapiekonzepte für die hämodynamische Optimierung beim kardiopulmonal reanimierten Patienten vorgeschlagen, die sich an den Variablen Blutdruck und zentralvenöser Sauerstoffsättigung, aber auch am ZVD orientieren (18, 52). Die Verwendung des ZVD sollte dabei kritisch hinterfragt werden, da mehrere Studien der letzten Jahre belegen, dass die Aussagekraft des ZVD bezüglich des Volumenstatus und der Volumenreagibilität unzureichend ist (37, 38, 43-46).

Die dynamischen Variablen der Volumenreagibilität SVV und PPV, die den zyklischen Veränderungen der maschinellen Beatmung unterliegen und nach aktueller Studienlage vielversprechend sind, wurden bisher noch nicht für die direkte Phase nach kardiopulmonaler Reanimation untersucht.

#### 4. Diskussion

---

Diese Arbeit untersucht daher in einem tierexperimentellen Experiment folgende Hypothesen:

1. Die Variablen SVV und PPV eignen sich in der initialen Phase nach erfolgreicher Reanimation eines Herzkreislaufstillstandes zur Vorhersage der Volumenreagibilität.
2. In der Postreanimationsphase sind die funktionellen Variablen SVV und PPV dem statischen ZVD in ihrer Aussagekraft zur Vorhersage der Volumenreagibilität überlegen.

Zu den Ausgangsbedingungen konnte anhand SVV und PPV, nicht jedoch ZVD die Volumenreagibilität gut vorhergesagt werden. Zum Zeitpunkt 1 Stunde nach ROSC konnte keine der untersuchten Variablen die Volumenreagibilität vorhersagen. Vier Stunden nach erfolgreicher Reanimation konnte lediglich anhand der PPV die Volumenreagibilität vorhergesagt werden.

#### 4.2. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt Baseline

Sowohl die PPV als auch die SVV konnten während Baseline Volumenreagibilität an den zu diesem Zeitpunkt als gesund geltenden Schweinen vorhersagen. Die ROC-Kurven waren signifikant. Für die PPV wurde eine höhere AUC detektiert, als für die SVV (PPV: 0,93 vs. SVV: 0,82). Die AUC für die Vorhersage anhand des ZVD (0,69) war hingegen nicht signifikant (Tabelle 3).

Diese Resultate stehen in einem guten Einklang mit denen anderer Studien. In einer Studie an herzchirurgischen Patienten, wiesen Hofer und Kollegen 2005 die Vorhersagefähigkeit der PPV und SVV hinsichtlich Volumenreagibilität nach. Zur statistischen Auswertung wurden ebenfalls ROC-Analysen verwendet und folgende AUC ermittelt (PPV: 0,81 vs. SVV: 0,82). Auch in ihrer Studie war der ZVD (AUC = 0,54) den beiden dynamischen Variablen unterlegen (61).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Arbeit an narkotisierten Minischweinen, bei gleichen Versuchsbedingungen zur Baseline (63). Hier betragen die AUC für die PPV 0,90 und für die SVV 0,91. Der ZVD wurde nicht analysiert.

---

## 4. Diskussion

---

Des Weiteren veröffentlichten Marik et al. 2009 eine Literaturzusammenfassung, die die genannten Ergebnisse bestätigen (39). Hier wurden 29 Studien mit insgesamt 685 Patienten analysiert. Es fand sich eine durchschnittliche AUC für PPV und SVV von 0,94 bzw. 0,84. Der ZVD war auch hier mit einer mittleren AUC von 0,55 den Variablen PPV und SVV unterlegen.

Ursächlich für die guten Resultate der dynamischen Parameter ist wahrscheinlich, dass die zuvor beschriebenen spezifischen Herz-Lungen-Interaktionen bei gesunden Tieren uneingeschränkt funktionieren und so zu einer guten Vorhersagbarkeit hinsichtlich der Volumenreagibilität führen (42).

### 4.3. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1h nach ROSC

Eine Stunde nach ROSC war die Fähigkeit zur Vorhersage der Volumenreagibilität der drei untersuchten Variablen stark eingeschränkt. Die ROC-Analysen ergaben, dass weder PPV, SVV noch ZVD signifikant einen Anstieg des Schlagvolumens nach Volumengabe vorhersagen konnten.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Variablen in dieser frühen Phase nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation nicht ohne Weiteres zur Steuerung der Volumentherapie anwendbar sind.

Um die Einschränkungen der Variablen bezüglich der Vorhersagefähigkeit der Volumenreagibilität zu erklären, kommen verschiedene Pathomechanismen infrage.

Ein Grund ist, dass das Herz in der direkten Postreanimationsphase insuffizient arbeitet, was sich in dem reduzierten Schlagvolumen verglichen mit den Baselinedaten zeigt. Dieser Befund geht auch mit den Ergebnissen verschiedener Arbeiten einher, die die myokardiale Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation untersuchten (63-67).

Ein weiterer Hinweis für das Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz könnte sein, dass das Herz in nur 8 von 30 (27 %) der Messungen mit einer Erhöhung des Schlagvolumens um 15% oder mehr auf eine Volumenbelastung reagiert. Vor der Reanimation waren es vergleichsweise 19 von 30 (63,3 %). Dies könnte sich damit

---

#### 4. Diskussion

---

erklären lassen, dass die Frank-Starling-Kurve beim insuffizient arbeitenden Ventrikel insgesamt abgeflacht ist und somit nur eingeschränkt auf Vorlaständerungen reagiert. Der vorlastabhängige steile Abschnitt der Frank-Starling-Kurve ist schmaler und somit ist es wahrscheinlicher, dass das Herz auf dem flachen, vorlastunabhängigen Abschnitt arbeitet.

Aufgrund der akuten Herzinsuffizienz lassen sich die vorliegenden Daten mit denen aus anderen Studien an herzinsuffizienten Patienten vergleichen. In einer Arbeit von Reuter et al. wurde die SVV als geeignete Variable zur Vorhersage der Volumenreagibilität bei herzinsuffizienten Patienten genannt. (33) Doch bei kritischer Betrachtung ist in dieser Studie die SVV keine so überzeugende Variable. So konnte keine Überlegenheit gegenüber den statischen Parametern (z.B. ZVD) ermittelt werden, verglichen mit den Daten bei Patienten mit normaler Ejektionsfraktion, war die SVV nicht aussagekräftig. Außerdem sollte noch beachtet werden, dass in der Studie ein Patient schon bei einem Anstieg des Herzindex von 5 % als Responder eingestuft wurde. In dem vorliegenden Experiment musste der Schlagvolumenindex allerdings um 15 % ansteigen.

In einer weiteren Studie an herzchirurgischen Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion konnten Wiesenack und Kollegen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der SVV und Schlagvolumenveränderungen durch Volumengaben aufzeigen. (68) Daher zogen die Autoren das Fazit, dass die SVV nicht als Indikator für die Volumenreagibilität an herzinsuffizienten Patienten genutzt werden sollte.

Andererseits konnten sowohl Hofer et al. als auch Preismann und Kollegen in ihren Arbeiten an kardiochirurgischen Patienten gegensätzliche Ergebnisse aufzeigen, in denen sowohl die SVV als auch die PPV gute Variablen zur Vorhersage der Volumenreagibilität waren (61, 69).

Ein weiterer Grund für das schlechte Abschneiden der dynamischen Variablen in dieser frühen Phase nach Reanimation könnten neben der Herzinsuffizienz häufig auftretende Tachykardien sein. So stieg die Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline signifikant um nahezu das Doppelte an (Tabelle 3). Tachykardien führen zu einer Verkürzung der Diastole und somit zu einer verminderten passiven Füllung des Ventrikels. Daher könnten Vorlastveränderungen unter maschineller

---

## 4. Diskussion

---

Überdruckbeatmung gegebenenfalls nicht mit gleichzeitigen Veränderungen des Schlagvolumens einhergehen. Hinzu kommt, dass es in der direkten Postreanimationsphase durch die Ischämie bzw. den Reperfusionsschaden ebenfalls zu einer diastolischen Dysfunktion mit verminderter ventrikulärer Compliance kommen kann und sich die beiden Effekte negativ ergänzen (64).

### 4.4. Bewertung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 4 h nach ROSC

Zum Zeitpunkt 4 Stunden nach ROSC konnte mittels PPV ein Anstieg des Schlagvolumens um 15 % nach Volumenbelastung signifikant vorhergesagt werden. Dabei betragen Sensibilität und Spezifität 82 % bzw. 83 % und liegen nur geringfügig unter den Werten der Baseline. Für die SVV und den ZVD hingegen konnte keine signifikante Vorhersagefähigkeit der Volumenreagibilität ermittelt werden.

Obwohl noch eine linksventrikuläre Dysfunktion besteht, konnte bei der kardialen Funktion eine Tendenz zur Verbesserung hin zu Baselinewerten registriert werden. So stieg der Schlagvolumenindex von  $42 \pm 11$  bei Respondern bzw.  $45 \pm 12$  bei Nonrespondern zum Zeitpunkt 1 Stunde nach ROSC auf  $50 \pm 8$  bzw.  $60 \pm 7$  zum Zeitpunkt 4 Stunden nach ROSC an (Baseline:  $47 \pm 10$ ;  $69 \pm 5$ ). Die Herzfrequenz ist auch signifikant im Vergleich zu den Daten, die 1 Stunde nach ROSC erhoben wurden, gesunken (von  $116 \pm 19$  bzw.  $111 \pm 12$  min auf  $101 \pm 12$  bzw.  $94 \pm 8$ ). Sie war jedoch noch signifikant höher als zur Baseline ( $68 \pm 11$  bzw.  $59 \pm 9$ ). Des Weiteren stieg die Anzahl der Responder wieder von 27% auf 37%. Daraus kann gefolgert werden, dass die spezifischen Herz-Lungen-Interaktionen sich wieder größtenteils eingestellt haben und die zyklischen Vorlastschwankungen durch die Beatmung wieder gut von der PPV widergespiegelt werden.

Die Ergebnisse stimmen gut mit denen der Arbeit von Snygg und Kollegen überein (41). In ihrer Arbeit konnte ebenfalls lediglich die PPV (AUC 0,76) und nicht die SVV (AUC 0,64) in einem tierexperimentellen Modell des Myokardinfarkts die Volumenreagibilität vorhersagen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch an Patienten nach koronararteriellen Bypassoperationen gezeigt werden. Hier zeigte die PPV mit

---

#### 4. Diskussion

---

einer AUC von 0,99 eine sehr gute Vorhersagefähigkeit. Der ZVD war mit einer AUC von 0,49 der PPV deutlich unterlegen. Die SVV wurde jedoch nicht untersucht (70).

Ein Grund für die Überlegenheit der PPV gegenüber der SVV könnte sein, dass die Berechnung der SVV auf einem komplexen Algorithmus basiert. Über die Genauigkeit dieser Berechnung der SVV aus der Pulskonturanalyse gibt es kontroverse Diskussionen (71, 72). Für die Berechnung der SVV wird das Schlagvolumen aus dem Integral unter der Pulskonturkurve bestimmt. Für die PPV wird lediglich die deutlich einfacher zu bestimmende Pulsdruckamplitude der Pulskonturkurve bestimmt. Daher unterliegt die PPV weniger Störfaktoren und könnte die Volumenreagibilität besser vorhersagen (62).

Bezüglich der aufgestellten Hypothesen zur Studie lässt sich somit feststellen, dass:

1. Bei den funktionellen Variablen nur mittels PPV zum Zeitpunkt 4 Stunden nach ROSC die Volumenreagibilität vorhergesagt werden konnte. Die SVV eignete sich in diesem Versuchsaufbau nicht.
2. Die PPV als funktionelle Variable ist dem ZVD als statische Variable in der Postreanimationsphase in der Frage der Vorhersagefähigkeit der Volumenreagibilität überlegen. Für die SVV zeigte sich keine signifikante Überlegenheit.

### 4.5. Kritische Betrachtung/ Limitationen

Wichtig bei der Betrachtung der Ergebnisse ist, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um ein Tierexperiment handelt. So liegen die Schwellenwerte für die PPV mit 14% zur Baseline bzw. 14,5 % bei 4 Stunden nach ROSC im Bereich derer aus anderen tierexperimentellen Studien. In drei an Menschen durchgeführten Studien von Michard et al. lagen die Schwellenwerte zwischen 13% und 15% (37, 49, 73). Bei der Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass die Compliance der Gefäße und Lungen von Schweinen anders als bei Menschen sind (74). Dementsprechend dürfen die Grenzwerte nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden, sondern müssen in weiteren klinischen Studien am Patienten verifiziert bzw. korrigiert werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass die von der Herz-Lungen-Interaktion abhängigen Variablen nur während eines durchgehenden Sinusrhythmus interpretierbar sind. Während dieser Studie hatten die Versuchstiere zu den Messzeitpunkten einen konstanten Sinusrhythmus. Allerdings ist die Inzidenz der Herzrhythmusstörungen bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation besonders hoch, so dass dies in der Therapie und Handhabung der Variablen ein Problem darstellen kann.

Unterschiedliche und besonders zu kleine Tidalvolumina beeinflussen die Variablen der Volumenreagibilität, weshalb die Interpretation erschwert ist. Die Atemzugvolumina sollten für die Beurteilung der Volumenreagibilität optimalerweise 8-10 ml/kg betragen, damit die dynamischen Parameter aussagekräftig sind. Während dieser Arbeit betragen sie 10ml/kg. (75)

Des Weiteren muss beachtet werden, dass zum Vergleich keine Kontrollmethode, wie z.B. die als Goldstandard geltende periaortale Messsonde, benutzt wurde um das Schlagvolumen zu messen. In dem Versuchsaufbau wurde auf die Messsonde verzichtet, da sonst die mechanische Reanimation nicht mehr unter realistischen Bedingungen am geschlossenen Thorax durchgeführt werden konnte.

### 4.6. Schlussfolgerung

Ziel der Arbeit war es, erstmals in einem tierexperimentellen Modell die Vorhersagefähigkeit der Volumenreagibilität nach Herzkreislaufstillstand und anschließender kardiopulmonaler Reanimation zu evaluieren.

Es sollte gezeigt werden, dass

1. die PPV und SVV sich in der direkten Postreanimationsphase zur Beurteilung der Volumenreagibilität eignen.
2. die PPV und SVV in dieser Fragestellung dem ZVD überlegen sind.

Anhand der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass das Monitoring der Volumenreagibilität mittels der dynamischen Variablen PPV und SVV sowie des statischen ZVD in der initialen Phase (1 Stunde) nach erfolgreicher Reanimation sehr eingeschränkt ist.

Nach vier Stunden allerdings konnte die PPV eine Vorhersage der Volumenreagibilität zulassen. SVV und ZVD waren zu diesem Zeitpunkt keine verlässlichen Variablen.

Diese Tatsache führt zur Überlegung, die PPV nach der initialen Postreanimationsphase in ein Therapieprotokoll aufzunehmen. Allerdings sollten diese Ergebnisse noch in klinischen Studien am Patienten verifiziert werden.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ist insbesondere die Behandlung des Post-Reanimationssyndrom von großer Bedeutung. Dabei ist die hämodynamische Optimierung durch Volumensubstitution ein Hauptbestandteil der Therapie. Dies stellt jedoch eine große Herausforderung dar, da sowohl eine Hypovolämie als auch eine Hypervolämie vermieden werden sollten.

Dabei stellen die Puls-Druck-Variation (PPV), die Schlag-Volumen-Variation (SVV) und der Zentrale Venendruck (ZVD) Variablen zur Bestimmung des Volumenstatus und zur Vorhersage der Volumenreagibilität, d.h. Anstieg des Schlagvolumens durch Volumengabe, dar. Untersuchungen und Empfehlungen für die Steuerung der Hämodynamik in der Postreanimationsphase bezogen sich bisher lediglich auf septische Patienten oder auf ein perioperatives Szenario.

Ziel dieser Arbeit war es erstmals in einem tierexperimentellen Modell die dynamischen Variablen PPV und SVV bezüglich ihrer Vorhersage der Volumenreagibilität in der direkten Post-Reanimationsphase zu überprüfen. Des Weiteren sollte ein möglicher Vorteil der dynamischen Variablen PPV und SVV gegenüber der statischen Variable ZVD aufgezeigt werden.

**Material und Methoden:** Diese prospektive tierexperimentelle Untersuchung wurde nach Zustimmung durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig Holstein durchgeführt. Es wurden 20 Göttinger Minischweine unter standardisierten Bedingungen narkotisiert, elektrisch ins Kammerflimmern versetzt und nach 8 Minuten unbehandelten Kreislaufstillstand reanimiert. Vor Reanimation (Baseline), sowie 1 Stunde und 4 Stunden nach erfolgreicher Wiederbelebung wurden den Versuchstieren genormte Flüssigkeitsboli appliziert über ein PiCCO-Monitoringsystem die PPV und SVV sowie über einen zentralen Venenkatheter der ZVD jeweils vor und nach Volumengabe registriert. Stieg das Schlagvolumen um 15% oder mehr wurden die Tiere als volumenreagibel eingestuft. Die statistische Auswertung erfolgte überwiegend anhand von ROC-Analysen.

---

## 5. Zusammenfassung

---

**Ergebnisse:** 15 Tiere (75%) konnten erfolgreich reanimiert werden, sodass deren Daten in die Analyse eingeschlossen wurden. Zur Baseline konnten sowohl PPV (AUC: 0,93) und SVV (AUC: 0,82) die Volumenreagibilität signifikant vorhersagen, der ZVD jedoch nicht (AUC: 0,69). Eine Stunde nach Reanimation konnte keiner der Variablen Volumenreagibilität vorhersagen. Vier Stunden nach ROSC konnte lediglich die PPV (AUC: 0,86) die Volumenreagibilität vorhersagen.

**Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen, dass ein Monitoring der Volumenreagibilität mittels der dynamischen Variablen PPV und SVV sowie des statischen ZVD innerhalb der initialen Postreanimationsphase eingeschränkt ist.

Vier Stunden nach erfolgreicher Reanimation konnte allerdings die PPV eine Vorhersage der Volumenreagibilität zulassen. SVV und ZVD waren zu diesem Zeitpunkt keine verlässlichen Variablen. Weiterhin zeigte sich zu den Zeitpunkten Baseline und 4 Stunden nach Reanimation eine Überlegenheit der dynamischen Variablen gegenüber dem statischen ZVD.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Überlegung zu, die PPV ab 4 Stunden nach erfolgreicher Reanimation in ein Therapieprotokoll der hämodynamischen Optimierung aufzunehmen. Allerdings sollten diese Ergebnisse in klinischen Studien am Patienten weiter untersucht und verifiziert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Kalusche, D. Plötzlicher Herztod. Herzkrankheiten. 1996; 26: 571-572.
2. Zheng, Z.; Croft, J.; Giles, W.: Sudden Cardiac Death in the United States, 1989-1998. Circulation. 2001; 104: 2158.
3. Zipes, D.; Wellens, H.: Sudden Cardiac Death. Circulation. 1998; 98: 2334-2351.
4. Müller-Nordhorn, J.; Arntz, H.-R.; Löwel, H.: Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2001; 38:499-507.
5. Nichol, G.; Thomas, E.; Callaway, C.: Regional Variation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Incidence and Outcome. The Journal of the American medical Association. 2009; 300: 1423-31.
6. Fries, M.; Beckers, S.; Bickenbach, J.: Incidence of Cross-Border Care and Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in a Unique European Region. Resuscitation. 2007, 72: 66-73.
7. Sayre, M.; Cantrell, S.; White, L.: Impact of the 2005 American Heart Association Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Guidelines on Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survival. Prehospital Emergency Care. 2009; 13: 468-477.
8. Marmaj, M.; Gierek, D.; Dabek, J.: Reporting on Data from Cardiopulmonary Resuscitation. Anestezjol Intens. 2010; 42: 137-141.

## 6. Literaturverzeichnis

---

9. Gräsner, JT.; Meybohm, P.; Kaliebe, A.: Post resuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Critical Care* 2011; 15: R61.
  
  10. Weng, T.; Huang, C.; Ma, M.: Improving the Rate of Return of Spontaneous Circulation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest with a formal, structured emergency resuscitation team. *Resuscitation*. 2004; 60: 137-142.
  
  11. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K: In-hospital Faktors Associated with Improved Outcome after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. A Comparison between four Regions in Norway. *Resuscitation*. 2003; 56: 247-263.
  
  12. Sunde K, Eftestol T, Askenberg C: Quality Assessment of Defibrillation and Advanced Life Support using Data from the Medical Control Module of the Defibrillator. *Resuscitation*. 1999; 41:237-47.
  
  13. Naess AC, Steen PA. Long Term Survival and Costs per Life Year Gained after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*: 2004; 60: 57-64.
  
  14. Negovsky VA: The Second Step in Resuscitation – the Treatment of the 'Post-Resuscitation Disease'. *Resuscitation*. 1972; 1:1-7.
  
  15. Negovsky VA: Postresuscitation Disease. *Critical Care Medicine*. 1988; 16: 942-946.
  
  16. Negovsky VA, Gurvitch AM: Post-Resuscitation Disease: a new nosological Entity: its Reality and Significance. *Resuscitation*. 1995; 30:23-27.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

17. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008; 118:2452-83.
  
  18. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007; 73:29-39.
  
  19. The HACA Study Group: Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346:549-56.
  
  20. Bernard S, Gray TW, Buist MD: Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 557-63.
  
  21. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I: Successful Cardiopulmonary Resuscitation after Cardiac Arrest as a 'sepsis-like' Syndrome. *Circulation*. 2002; 106:562-568.
  
  22. Adrie C, Laurent I, Monchi M: Postresuscitation Disease after Cardiac Arrest: a Sepsis-like Syndrome? *Current Opinion in Critical Care*. 2004; 10:208-212.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

23. Jones AE, Shapiro NI, Kilgannon JH: Goal-directed hemodynamic optimization in the post-cardiac arrest syndrome: a systematic review. *Resuscitation*. 2008; 77:26-9.
  24. Hazinski MF, Nadkarni VM, Hickey, RW: Major Changes in the 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC. *Circulation*. 2005; 112:IV1-203.
  25. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie*. 2007; 17: 345-398.
  26. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97: 820-826.
  27. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK: Randomized clinical trials assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *The British Journal of Surgery*. 2006; 93: 1069-1076.
  28. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS: Intraoperative Oesophageal Doppler guided Fluid Management shortens postoperative Hospital Stay after major Bowel surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95: 634-642.
  29. Thys DM, Dauchot P, Hillel Z: *Advances in Cardiovascular Physiology. Cardiac Anesthesia*. 1999; 4: 217-238.
  30. Frank O: Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*. 1930; 90: 405-409.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

31. Kuschinsky W: Herz-Kreislauf-Funtion. In Deetjen P, Speckmann, E.-J. Physiologie. 4.Auflage Elsevier, München. 417-481.
  32. 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.
  33. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW: Usefulness of left ventricular stroke volume variation to asses fluid responsiveness in patients with reduced left ventricular function. *Critical Care Medicine*. 2003; 31: 1399-1404.
  34. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB: Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: A combined hemodynamic and radionuclide study. *American Heart Journal*. 1998; 116: 103-112.
  35. Wagner JG, Leatherman JW: Right ventricular end-diastolic volume as predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*. 1998; 113: 1048-1054.
  36. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2002; 28: 392-398.
  37. Michard F, Boussat S, Chemla D: Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 162: 134-138.
  38. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR: Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest*. 1990; 98: 1450-1454.
-

39. Marik PE, Cavallazi R, Vasu T: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*. 2009; 37: 2642-2647.
40. Chung-Chi Huang, Jui-Ying Fu, Han-Chung Hu: Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine*. 2008; 36:2810 –2816.
41. Snygg J, Bech-Hanssen O, Lönn L: Fluid therapy in acute myocardial infarction: evaluation of predictors of volume responsiveness. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009; 53:26-33.
42. Michard F, Teboul JL: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Critical Care*. 2000; 4:282-289.
43. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ: The hemodynamic effects of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery*. 1981; 90: 61-76.
44. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K: Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *Journal of Critical Care*. 1999; 14: 78-83.
45. Kumar A, Anel R, Bunnell E: Pulmonal artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*. 2004; 32: 691-699.
-

46. Michard F, Alaya S, Zarka V: Global End-Diastolic Volume as an Indicator of Cardiac Preload in Patients with Septic Shock. *Chest*. 2004; 124: 1900-1908.
47. Perel A, Pizov R, Cotev, S: Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987; 67: 498-502.
48. Preisman S, DiSegni E, Vered Z: Left ventricular preload and function during graded haemorrhage and retransfusion in pigs: analysis of arterial pressure waveform and correlation with echocardiography. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 88:716-718.
49. Rooke GA: Systolic pressure variation as an indicator of hypovolemia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 1995; 8:511-515.
50. Pizov R, Cohen M, Weiss Y: Positive endexpiratory pressure-induced hemodynamic changes are reflected in the arterial pressure waveform. *Critical Care Medicine*. 1996; 24:1381-1387.
51. Michard F, Chemla D, Richard C: Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 159:935-939.
52. Gaieski DF, Banda RA, Abellaa BS: Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009; 80: 418-24.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

53. Rivers E, Nguyen B, Havstad S: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345: 1368-77.
54. Idris AH, Becker LB, Ornato JP: Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation*. 1996; 94: 2324–2336.
55. Fries M, Weil MH, Chang YT: Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Critical Care Medicine*. 2006, 34454-457.
56. Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M: Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodelling. *PLoS One*. 2009; 4(10):e7588.
57. Kelley KW, Curtis SE, Marzan GT: Body surface area of female swine. *Journal of Animal Science* 1973; 36: 927-30.
58. Jameson SJ, Mateer JR, DeBehnke DJ: Early volume expansion during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1993; 26:243-50.
59. Nordmark J, Johansson J, Sandberg D: Assessment of intravascular volume by transthoracic echocardiography during therapeutic hypothermia and rewarming in cardiac arrest survivors. *Resuscitation*. 2009; 80: 1234-1239.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

60. Berg RA, Kern KB, Zuercher M: Post-cardiac arrest myocardial dysfunction: adding insult to injury. *Critical Care Medicine*. 2008; 36: 351-352
61. Hofer CK, Muller SM, Furrer L: Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005; 128: 848-54.
62. Renner J, Gruenewald M, Quaden R: Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Critical Care Medicine*. 2009; 37: 650-658.
63. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH: Myocardial Dysfunction after Resuscitation from Cardiac Arrest: An Example of Global Myocardial Stunning. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 28: 232-240.
64. Berg MD, Banville IL, Chapman FW: Attenuating the defibrillation dosage decreases postresuscitation myocardial dysfunction in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008; 9: 429-434.
65. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW: Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation*. 2004; 61:199-207.
66. Huang L, Weil MH, Tang W: Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Critical Care Medicine*. 2005; 33: 487-491.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

67. Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S: Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model. *Critical Care Medicine*. 2007; 35: 1356-1361.
68. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G: Stroke Volume Variation as an Indicator of Fluid Responsiveness Using Pulse Contour Analysis in Mechanically Ventilated Patients.. 2003; 96:1254-1257.
69. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95: 746-755.
70. Kramer A, Zygun D, Hawes H. Pulse Pressure Variation Predicts Fluid Responsiveness Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest*. 2004; 126: 1563-1568.
71. Bein B, Meybohm P, Cavus E: The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesthesia and Analgesia*. 2007; 105: 107-113.
72. Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL: Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine* 2008; 36:1189-1195.
73. Michard F, Teboul JL: Predicting Fluid Responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002; 121: 2000-2008.
-

## 6. Literaturverzeichnis

---

74. Jansen JR: Standard Pulse Contour methods are not applicable in animals. Intensive Care Medicine. 2006; 32: 2084-2085.

75. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M: Pulse Pressure Variation to predict fluid responsiveness: influence of different tidal volumes. Intensive Care Medicine. 2005; 31: 517-523.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AUC	Area Under the Curve
CPR	kardiopulmonale Reanimation
h	Stunde
HI	Herzindex
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzeitvolumen
J	Joule
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
mmHG	Millimeter Wasserstandssäule
NR	Nonresponder
PEEP	Positiv Endexpiratorischer Druck
PPV	Pulsdruckvariation
R	Responder
ROC	Receiver Operator Characteristics
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TIVA	Total Intravenöse Narkose
V	Vorlast
ZVD	Zentrale Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

---

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung (1):</b> Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler myokardialer Funktion .....	10
<b>Abbildung (2):</b> Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler (blau) und eingeschränkter (pink) myokardialer Funktion .....	12
<b>Abbildung( 3):</b> Herz-Lungen-Interaktion unter maschineller Beatmung .....	15
<b>Abbildung (4):</b> Zeitlicher Ablauf der Studie.....	20
<b>Abbildung( 5):</b> Algorithmus der erweiterten Reanimationsmaßnahmen .....	25
<b>Abbildung 6):</b> Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO®-Plus-System .....	27
<b>Abbildung (7):</b> Kalibrierung der Pulsconturanalyse .....	29
<b>Abbildung (8):</b> Schema zur Berechnung der Schlagvolumenvariation.....	31
<b>Abbildung (9):</b> Schema zur Berechnung der Pulsdruckvariation .....	32

## 9. Tabellen

<b>Tabelle (1):</b> Serumanalysen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.....	37
<b>Tabelle (2):</b> Hämodynamische Variablen zu den verschiedenen Studienzeitpunkten.....	39
<b>Tabelle (3):</b> Ergebnisse der Receiver-Operating Characteristics (ROC) Analyse der hinsichtlich Volumenreagibilität und untersuchten Variablen zu den verschiedenen Zeitpunkten .....	40

## 10. Diagramme

<b>Diagramm (1):</b> ROC-Kurven bei Ausgangsbedingungen (Baseline) .....	41
<b>Diagramm (2):</b> ROC-Kurven für die Variablen 1 Stunde nach ROSC .....	43
<b>Diagramm (3):</b> ROC-Kurven für die Variablen 4 Stunden nach ROSC .....	45
<b>Diagramme (4-6):</b> ROC-Kurven der einzelnen Variablen zu den verschiedenen Messzeitpunkten .....	46

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein persönlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Matthias Grünewald aus der Klinik für Anästhesiologie und operativer Intensivmedizin (UKSH, Campus Kiel) für eine intensive und sehr gute Zusammenarbeit. Durch seine persönliche Leidenschaft und den fachlichen Rat hat er maßgeblich an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt und er hat mich immer bei meiner Tätigkeit als Doktorand unterstützt und motiviert. Seine uneingeschränkte Hilfe hat maßgeblich bei der Ausarbeitung und Niederschrift dieser Arbeit geholfen.

Ebenfalls möchte ich mich ganz besonders bei dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (UK S-H, Campus Kiel) Herrn Professor Dr. med. Berthold Bein für die Unterstützung zur Durchführung der Versuchsreihe bedanken. Sein persönlicher Beitrag und sein Engagement haben wesentlich zum Gelingen des gesamten Projekts beigetragen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Patrick Meybohm aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und Schmerztherapie (Universitätsklinikum Frankfurt), der zusammen mit Herrn PD Dr. Grünewald die Versuche leitete und maßgeblich prägte.

Den weiteren beteiligten Doktoranden und Helfern Christina Bothe, Moritz Maracke, Sebastian Rosseé und Nikola Fösel möchte ich für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Durchführung der Versuchsreihe danken.

Ein weiterer Dank gilt Jaana Hornef und Franziska Wier, die mir bei den Tücken des Layouts und der Korrektur sehr zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich während meines Studiums sowie bei der Anfertigung dieser Arbeit immer mit viel Geduld und Verständnis unterstützt haben.

Meinen Eltern möchte ich ganz im Speziellen nicht nur dafür danken, dass sie es mir ermöglicht haben Medizin zu studieren und dass sie mir immer mit viel Begeisterung vorgelebt haben, wie schön der Beruf eines Arztes ist, sondern auch dafür, dass sie immer, egal in welcher Lebenslage, mit Rat und Tat zur Seite standen.

---

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Sebastian Körner

## 13. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Sebastian Körner

geboren am 27.03.1983 in Heide

### Berufliche Tätigkeiten

9/2012 - heute Diakonissenanstalt Flensburg

Anstellung als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik

2/2012 - 8/2012 Städtisches Krankenhaus Kiel

Anstellung als Assistenzarzt in der I. Medizinischen Klinik

3/2011 - 2/2012 Klinikum Nordfriesland/ Husum

Anstellung als Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik

### Studium

10/2004 - 12/2010 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,

Studium der Humanmedizin, *Staatsexamen*

9/2009 - 7/2010 Praktisches Jahr:

1. Terial Innere Medizin: Medizinische Klinik, UKSH Campus  
Kiel

2. Terial Chirurgie: Friedrich-Ebert-Krankenhaus,  
Neumünster

Texas-Heart-Institute, Houston,  
Texas, USA

3. Terial Neurologie: Friedrich-Ebert-Krankenhaus,  
Neumünster

### Schulbildung

1993-2003 Hermann-Tast-Schule, Husum, *Abitur*

1999-2000 Buckley-Comunity-School, Buckley, Michigan, USA

## 14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten

Gruenewald M, Meybohm P, **Koerner S**: Dynamic und volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate post-resuscitation period. *Critical Care Medicine* 2011; 39: 1953-1959.

(siehe Seite 78)

Weitere Publikationen:

Gruenewald M, Meybohm P, Broch O, Caliebe A, **Koerner S**: Visual evaluation of left ventricular performance predicts volume responsiveness early after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; 82: 1553-1557.

Gruenewald M, Meybohm P, **Koerner S**, Renner J, Scholz J, Bein B: Abstract 182: Transesophageal echocardiography for assessment of fluid responsiveness after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2010; 122:A182.

Gruenewald M, Meybohm P, **Koerner S**, Renner J, Bein B: Transesophageal echocardiography for assessing fluid responsiveness following cardiac arrest and resuscitation. *EJA* 2010; 27: pg 3.

## Dynamic and volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate postresuscitation period\*

Matthias Gruenewald, MD; Patrick Meybohm, MD; Sebastian Koerner; Jochen Renner, MD; Moritz Maracke; Juergen Schrezenmeir, MD; Markus Steinfath, MD; Berthold Bein, MD, MA, DEAA

**Objective:** Fluid therapy after resuscitation from cardiac arrest is challenging since both hypovolemia and fluid overload may cause circulatory failure. Therefore, prediction of fluid responsiveness is a major issue in optimizing hemodynamic therapy. The aim of the present study was to evaluate the performance of stroke volume variation, pulse pressure variation, variation of Doppler-derived velocity time integral, and global end-diastolic volume index to predict fluid responsiveness in the postcardiac arrest period.

**Design:** Prospective animal study.

**Setting:** University-affiliated research laboratory.

**Subjects:** Twenty anesthetized and ventilated Goettinger minipigs.

**Intervention:** Animals were equipped with a central venous catheter, a thermistor-tipped arterial catheter, and a transesophageal echo probe. Electrically induced cardiac arrest of 8 mins was followed by cardiopulmonary resuscitation. Hemodynamic measurements were performed before and after a two-step fluid bolus at baseline and both 1 and 4 hrs after return of spontaneous circulation. Fluid responsiveness was defined by an increase in stroke volume of at least 15%. Performance of variables was analyzed using receiver operator characteristics analysis.

**Measurement and Main Results:** Variables reliably indicated

fluid responsiveness at baseline. Fifteen animals were successfully resuscitated. Left ventricular ejection fraction was significantly reduced 1 hr after return of spontaneous circulation ( $52.6\% \pm 6.4\%$ ;  $p < .01$ ) compared with baseline ( $69.9\% \pm 5.3\%$ ). One hour after return of spontaneous circulation, fluid responsiveness could not be predicted by any variable. In contrast, pulse pressure variation, variation of the velocity time integral, and global end-diastolic volume index, but not stroke volume variation, were able to predict fluid responsiveness 4 hrs after return of spontaneous circulation, since area under the curve was 0.85 ( $p < .01$ ), 0.94 ( $p < .01$ ), 0.77 ( $p = .02$ ), and 0.68 ( $p = .12$ ), respectively.

**Conclusions:** Prediction of fluid responsiveness failed 1 hr after successful cardiopulmonary resuscitation from cardiac arrest. Four hours after return of spontaneous circulation, however, the variables pulse pressure variation, variation of the velocity time integral, and global end-diastolic volume index, but not stroke volume variation, enabled prediction of fluid responsiveness and may, therefore, be considered for subsequent hemodynamic optimization after successful cardiopulmonary resuscitation. (Crit Care Med 2011; 39: 1953–1959)

**KEY WORDS:** cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; fluid responsiveness; fluid therapy; echocardiography; postresuscitation care

Mortality after out-of-hospital cardiac arrest is reported to be as high as 70%, even if return of spontaneous circulation (ROSC) has been achieved (1, 2). Prolonged global ischemia/reperfusion injury may further cause tissue and organ damage. Therefore, a principal objective of postcardiac arrest care is the re-establishment of adequate tissue perfusion (3). To date, hemodynamic optimization strategies in postcardiac arrest patients, however, are

largely based on data derived from other clinical scenarios like septic shock (4, 5).

In this context, assessment of fluid responsiveness is a major issue. For decades, central venous pressure (CVP) or pulmonary artery occlusion pressure have been used to guide fluid therapy in critically ill patients. Prediction of fluid responsiveness based on CVP, however, has recently been summarized to be poor (6). In contrast, dynamic variables, such as stroke volume variation (SVV), pulse

pressure variation (PPV), and variation of the Doppler-derived velocity time integral (OVTI) obtained by transesophageal echocardiography (TEE), have been shown to be superior for prediction of fluid responsiveness (7–10). Furthermore, the global end-diastolic volume index (GEDVI) derived by transcardiopulmonary thermodilution may be a useful variable to predict an increase in stroke volume following fluid loading (11).

Because these variables have not yet been studied during the initial postcardiac arrest period, when left ventricular function is usually severely impaired (12, 13), the present experimental study aimed to elucidate whether SVV, PPV, OVTI, and GEDVI enable prediction of fluid responsiveness in the postresuscitation period.

### MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the local Animal Investigation Committee, and the animals

#### \*See also p. 2010.

From the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (MG, PM, JR, MS, BB), University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany; Medical students (SK, MM) of the Christian-Albrechts-University Kiel, Germany; and Department of Physiology and Biochemistry of Nutrition (JS), Max Rubner-Institute, Federal Research Institute of Nutrition and Food, Kiel, Germany.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article

on the journal's Web site ([www.ccmjournal.com](http://www.ccmjournal.com)).

Drs. Gruenewald and Meybohm contributed equally. Dr. Bein is a member of the Pulsion Advisory Board. The remaining authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: [gruenewald@anaesthesie.uni-kiel.de](mailto:gruenewald@anaesthesie.uni-kiel.de)

Copyright © 2011 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821cb751

## 14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten

were managed in accordance with the American Physiologic Society and institutional guidelines. The study was performed according to the Utstein-style guidelines on 20 healthy Goettinger minipigs, ranging from 12 to 24 months of age, weighing  $34.0 \pm 4.6$  kg and of either gender.

The animals were fasted overnight, but had free access to water. The pigs were premedicated with the neuroleptic azaperone (4 mg/kg intramuscular) and atropine (0.01 mg/kg intramuscular) 1 hr before induction of anesthesia with intramuscular ketamine (2 mg/kg) as well as intravenous propofol (1–2 mg/kg) and sufentanil (0.3 µg/kg). After endotracheal intubation, pigs were ventilated in volume-controlled mode with a fixed tidal volume of 10 mL/kg (Medumat Transport, Weinmann GmbH, Hamburg, Germany), positive end-expiratory pressure of 5 cm H<sub>2</sub>O, and F<sub>IO<sub>2</sub></sub> of 0.4. Respiratory rate was adjusted to achieve normocapnia (pCO<sub>2</sub> 35–45 mm Hg) measured by infrared absorption (Sirecust 960, Siemens, Erlangen, Germany). Anesthesia was maintained using propofol (4–8 mg/kg/h) and sufentanil (0.3 µg/kg/h). Muscle relaxation was provided by pancuronium (0.2 mg/kg/h) to suppress spontaneous gasping and ensure that SVV, PPV, and OVTI only reflected the effects of positive pressure ventilation. Ringer solution (5 mL/kg/h) was administered during instrumentation. Body temperature was maintained constant by heating blankets. A standard lead II electrocardiogram was used to monitor cardiac rhythm.

### Hemodynamic Monitoring

For hemodynamic monitoring, a central venous catheter (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Germany) was inserted percutaneously into the right internal jugular vein. A thermistor-tipped catheter (PulsioCath, Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany) was inserted percutaneously into the right femoral artery and connected to the PiCCO plus system (Version 6.0, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), which allows continuous determination of stroke volume, related pulse contour cardiac output, and systemic vascular resistance.

Transcardiopulmonary thermodilution was performed by injecting 10 mL of ice-cold saline three times into the proximal port of the central venous catheter randomly assigned to the respiratory cycle for measurement of stroke volume index (SVI) and GEDVI. All thermodilution curves were inspected for irregularities and accepted or, if necessary, rejected and calibration repeated. The PiCCO monitor enables calculation of dynamic variables by using the following formulas:  $SVV = (SV_{max} - SV_{min}) / ((SV_{max} + SV_{min}) / 2)$  and  $PPV = (PP_{max} - PP_{min}) / ((PP_{max} + PP_{min}) / 2)$  (14).

### TEE

Two-dimensional and pulsed-wave Doppler TEE was performed by a single experienced examiner using a Vivid i -Cardiovascular Ultrasound System and multiplane TEE probe (GE Healthcare, Munich, Germany). The left ventricular outflow tract and the ascending aorta were imaged, and a pulsed-wave Doppler was positioned at the left ventricular outflow tract with the sample volume just below the aortic valve. Maximal and minimal values of VTI were determined over a single respiratory cycle and OVTI was calculated as follows:  $OVTI = (VTI_{max} - VTI_{min}) / ((VTI_{max} + VTI_{min}) / 2)$ .

In addition, the left ventricular end-systolic and end-diastolic volumes were estimated by tracing the endocardial border and using the method of discs according to the modified Simpson's rule to obtain left ventricular ejection fraction (LVEF). Mitral valve inflow velocity pattern was recorded from the midesophageal view with the pulsed-wave Doppler sample volume positioned at the tips of the mitral leaflets. To calculate E/A ratio, peak inflow velocities were measured in early (E) and late (A) diastole. Additionally, deceleration time of the E-wave as an additional indicator of left ventricular compliance and relaxation was measured. All echocardiographic measurements were recorded as the mean of three consecutive cardiac cycles. A second experienced echocardiographer blinded to group assignment performed offline quantitative data analysis.

### Determination of Serum Markers/Blood Gases

Arterial blood samples were collected at baseline, 1, and 4 hrs after ROSC. Serum was obtained, centrifuged at 3000 g for 5 mins, and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until determination of cardiac troponin T by an independent laboratory (Institute of Clinical Chemistry, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany). Heparinized whole blood samples were further analyzed by an automatic blood gas analyzer (GEM 4000, Instrumentation Laboratory GmbH, Munich, Germany).

### Experimental Protocol

A delineation of the experimental protocol is given in Figure 1. Following hemodynamic measurements at baseline, ventricular fibrillation (VF) was electrically induced by an alternating current of 5–10 V and 1–2 mA applied by a pacing catheter placed into the right atrium. To prevent clot formation, the animals received heparin (100 IU/kg) before induction of cardiac arrest. After an 8-min nonintervention interval of untreated VF (neither chest compression nor ventilation), basic life support CPR was simulated for 2 mins, applying external manual chest compressions (rate of

100 per minute, a 5096 duty cycle, a compression depth of 2596 of the anteroposterior chest diameter) and a compression-to-ventilation ratio of 30:2. Subsequently, advanced cardiac life support was started with one 100 J biphasic defibrillation attempt (M-Series Defibrillators, Zoll Medical Corporation, Chelmsford, MA). Further ventilations were performed with 10096 oxygen at 20 breaths per minute. All pigs received 45 µg/kg epinephrine and 0.4 U/kg vasopressin, alternating as suggested by the American Heart Association guidelines (3). ROSC was defined as maintenance of an unassisted pulse and a systolic aortic blood pressure of  $>60$  mm Hg lasting for 10 consecutive minutes according to the Utstein-style guidelines (15). CPR was terminated when resuscitation remained unsuccessful after 30 mins. Fifteen minutes after ROSC, F<sub>IO<sub>2</sub></sub> was reduced to 0.4.

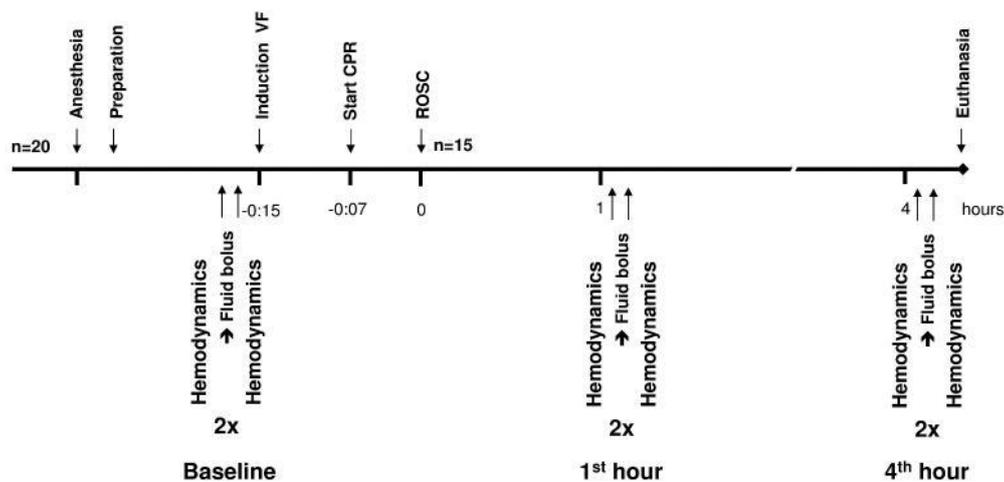
We performed assessment of fluid responsiveness at the following three time points: 1) baseline, before induction of VF; 2) 1 hr after ROSC; and 3) 4 hrs after ROSC. At each time point, two steps of fluid loading (5 mL/kg of 696 hydroxyethyl starch during 10 mins) were applied to achieve a balanced distribution of animals responding with at least 1596 increase and those with less increase in stroke volume. Before and after each fluid administration, calibration of the PiCCO system was performed as described above. Simultaneously, echocardiographic recordings were carried out. All measurements were made with the animal in supine position and only accepted during period of sinus rhythm without arrhythmia.

Following the last measurement, animals were killed by an overdose of sufentanil, propofol, and potassium chloride and autopsy was routinely performed for documentation of potential injuries and position of catheters.

### Statistical Analysis

Data are given as mean  $\pm$  SD unless otherwise specified. Statistical comparisons were performed using commercially available statistics software (Prism 5.02 GraphPad Software, San Diego, CA). A Kolmogorov-Smirnov test was used to test for Gaussian distribution. To assess the ability of the tested variables to identify between responding and nonresponding following the fluid loading (primary outcome measure), receiver operator characteristic (ROC) curves were generated. An increase in stroke volume of at least 1596 after fluid loading was defined as responding, otherwise as nonresponding. Areas under the ROC curves (AUC) were calculated. Approximate threshold values (the value that maximizes the sum of both sensitivity and specificity) were determined. Hemodynamic values are presented as descriptive data (baseline characteristics). Paired t test was used for comparison before and after fluid administration and unpaired t test was used for comparison between

**Experimental protocol**



**Figure 1.** Illustration of experimental protocol. Hemodynamic variables of fluid responsiveness were measured before and after fluid loadings at baseline, 1 hr, and 4 hrs after return of spontaneous circulation (ROSC). CPR, cardiopulmonary resuscitation; VF, ventricular fibrillation.

**Table 1.** Laboratory data at different experimental stages

Parameters	Baseline	1 hr After Return of Spontaneous Circulation	4 hrs After Return of Spontaneous Circulation
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	109 ± 19	245 ± 116 <sup>a</sup>	212 ± 82 <sup>a</sup>
Paco <sub>2</sub> (mm Hg)	44 ± 5	48 ± 5	45 ± 6
Hematocrit (%)	24 ± 3	32 ± 5 <sup>a</sup>	23 ± 7 <sup>b</sup>
pH	7.43 ± 0.07	7.27 ± 0.04 <sup>a</sup>	7.32 ± 0.09 <sup>a</sup>
Lactate (mmol/L)	1.5 ± 0.6	7.3 ± 1.7 <sup>a</sup>	3.8 ± 2.1 <sup>a,b</sup>
Cardiac Troponin T (pg/dL)	0.01 ± 0	0.11 ± 0.17 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.37 <sup>a,b</sup>

Values are presented as mean ± SD at baseline, 1 and 4 hrs after return of spontaneous circulation. <sup>a</sup>*p* < .05 vs. Baseline; <sup>b</sup>*p* < .05 vs. 1 hr after return of spontaneous circulation.

responders and nonresponders. Further, the correlation coefficient was calculated to test for independency between variables during two-step fluid loading. All index corrections were made calculating body surface for pigs (16). Statistical significance was considered at a *p* value of < .05.

**RESULTS**

A total of 20 pigs were studied. ROSC was successfully established in 16 pigs. One animal died 3 hrs after ROSC showing severe signs of systemic inflammatory response syndrome. Therefore, data of 15 animals were included into the final analysis. Induction of VF caused instantaneous cessation of cardiac action and a drop of systolic arterial pressure below 25 mm Hg. CPR lasted 7 ± 3 mins with a median of three defibrillation attempts (range: 1–8) with a median total energy of 450 J (range: 120–1500 J). Hemodynamic data at different experimental stages are presented in Table 1. All ani-

mals had sinus rhythm during fluid loading and registration of variables.

**Laboratory Data and Left Ventricular Function**

Global ischemia resulted in a significant (*p* < .05) increase of lactate and troponin T (Table 2). Further, hematocrit was significantly (*p* < .05) increased 1 hr after ROSC, indicating volume depletion into the third space.

LVEF was significantly reduced 1 hr (52.6% ± 6.4%, *p* < .01) and 4 hrs after ROSC (61.4% ± 7.1%, *p* < .01) compared with baseline (69.9% ± 5.3%). In addition, the E/A ratio was decreased 1 hr (1.21 ± 0.13; *p* < .01) and 4 hrs after ROSC (1.40 ± 0.20, *p* = .09) compared with baseline (1.58 ± 0.37). Deceleration time of the early transmitral inflow was significantly reduced from baseline (112 ± 26 msec) to 1 hr after ROSC (79 ± 21 msec, *p* < .01) and partly restored at 4 hrs after ROSC (94 ± 27 msec,

*p* < .05). Individual characteristics of LVEF and E/A ratios are presented in Figure 2. The mean arterial pressure before fluid loading did not differ in comparison to baseline values and were 76 ± 12 mm Hg (baseline), 68 ± 14 mm Hg (1 hr ROSC, *p* = .24), and 71 ± 12 mm Hg (4 hr ROSC, *p* = .48).

**Fluid Responsiveness at Baseline**

Fluid loading at baseline increased SVI by 23% ± 15% (n = 30 measurements), and resulted in 19 out of 30 fluid loadings in a stroke volume increase >\_15% (responding). Hemodynamic variables classified by response to fluid loading are presented in Table 2. Additionally, a detailed list of all animals and the response to fluid loading classified as responding/nonresponding at different experimental stages is given in Supplemental Table 1 (see Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A252>). All variables except CVP were able to predict an increase in stroke volume following fluid loading. PPV enabled the highest prediction with an AUC of 0.93; a PPV above 14% predicted an increase in stroke volume with a sensitivity of 79% and a specificity of 92%. Detailed data of ROC analyses are presented in Table 3, and ROC curves are plotted in Figure 3.

**Fluid Responsiveness 1 hr After ROSC**

Fluid loading 1 hr after ROSC increased stroke volume by 4% ± 17%

## 14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten

**Table 2.** Hemodynamic characteristics classified by response to fluid loading

Hemodynamic Characteristics	Baseline		1 hr After Return of Spontaneous Circulation		4 hrs After Return of Spontaneous Circulation	
	Preloading	Postloading	Preloading	Postloading	Preloading	Postloading
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )						
>_1546 increase in stroke volume	3.2 ± 0.5 <sup>a</sup>	4.0 ± 0.6 <sup>b</sup>	5.0 ± 1.0	5.9 ± 1.0 <sup>c</sup>	4.9 ± 0.7	5.6 ± 0.7 <sup>f</sup>
<1546 increase in stroke volume	3.8 ± 0.5	4.1 ± 0.5	5.1 ± 1.3	4.8 ± 1.2	5.4 ± 1.0	5.5 ± 0.9
Heart rate (beats/min)						
>_1546 increase in stroke volume	68 ± 11 <sup>a</sup>	55 ± 10 <sup>b</sup>	116 ± 19	114 ± 17	101 ± 12	93 ± 6
<1546 increase in stroke volume	58 ± 9	55 ± 9	111 ± 12	108 ± 11	94 ± 8	96 ± 8
Stroke volume index (mL/m)						
>_1546 increase in stroke volume	47 ± 10 <sup>a</sup>	63 ± 10 <sup>b</sup>	42 ± 11	51 ± 13 <sup>c</sup>	50 ± 8 <sup>e</sup>	61 ± 8 <sup>f</sup>
<1546 increase in stroke volume	69 ± 5	75 ± 6 <sup>b</sup>	45 ± 12	44 ± 11	60 ± 7	57 ± 9
Systemic vascular resistance index (dyne·s/cm <sup>5</sup> ·m <sup>2</sup> )						
>_1546 increase in stroke volume	1551 ± 272	1551 ± 362	1356 ± 298	1361 ± 315	1237 ± 379	1242 ± 379
<1546 increase in stroke volume	1699 ± 347	1639 ± 360	1384 ± 515	1317 ± 373	1106 ± 300	1066 ± 234
Central venous pressure (mm Hg)						
>_1546 increase in stroke volume	3 ± 2	4 ± 2	5 ± 2	6 ± 2	4 ± 3	4 ± 2
<1546 increase in stroke volume	4 ± 1	6 ± 2	6 ± 2	7 ± 3	7 ± 3	9 ± 2
Stroke volume variation (46)						
>_1546 increase in stroke volume	17 ± 4 <sup>a</sup>	13 ± 3 <sup>b</sup>	12 ± 3	12 ± 4	14 ± 5	11 ± 4
<1546 increase in stroke volume	11 ± 3	9 ± 3	11 ± 47	± 2	12 ± 5	11 ± 5
Pulse pressure variation (46)						
>_1546 increase in stroke volume	20 ± 6 <sup>a</sup>	13 ± 5 <sup>b</sup>	15 ± 8	12 ± 6	18 ± 6 <sup>e</sup>	13 ± 4 <sup>f</sup>
<1546 increase in stroke volume	11 ± 2	8 ± 2 <sup>b</sup>	13 ± 69	± 4 <sup>d</sup>	12 ± 4	11 ± 4
Variation in velocity time integral (46)						
>_1546 increase in stroke volume	22.4 ± 9.2 <sup>a</sup>	13.9 ± 5.5 <sup>b</sup>	17.0 ± 7.1	8.9 ± 6.2 <sup>d</sup>	21.1 ± 9.1 <sup>e</sup>	9.5 ± 7.2 <sup>f</sup>
<1546 increase in stroke volume	10.3 ± 5.3	10.7 ± 7.9	13.4 ± 7.5	14.9 ± 7.3	8.6 ± 4.0	10.4 ± 6.5
Global end-diastolic volume index (mL/m <sup>2</sup> )						
>_1546 increase in stroke volume	428 ± 60 <sup>a</sup>	511 ± 66 <sup>b</sup>	528 ± 124	577 ± 135	516 ± 80	543 ± 82
<1546 increase in stroke volume	518 ± 38	550 ± 35 <sup>b</sup>	524 ± 89	564 ± 91	563 ± 81	571 ± 81

Table presents descriptive hemodynamic characteristics at baseline, one hour and four hours after return of spontaneous circulation.  $p < .05$  for *a, c, e* vs. <1546 increase in stroke volume, and *b, d, f* vs. preloading values.

( $n = 30$  measurements) and eight out of 30 fluid loadings resulted in a stroke volume increase  $>_1546$  (responding). Compared with baseline values, cardiac index and heart rate were increased and SVI was significantly decreased. ROC analysis revealed that none of the variables studied enabled prediction of fluid responsiveness in the initial postcardiac arrest period 1 hr after ROSC. Data are presented in Table 3. ROC curves are plotted in Figure 3.

### Fluid Responsiveness 4 hrs After ROSC

Fluid loading 4 hrs after ROSC increased SVI by  $1146 \pm 1946$  ( $n = 30$  measurements) and 11 of 30 fluid loadings resulted in a stroke volume increase  $>_1546$  (responding). SVRI was significantly reduced in comparison to baseline value ( $p < .01$ ). Compared to 1 hr after ROSC, heart rate was decreased and SVI was increased significantly. Detailed values of hemodynamic variables are presented in Table 2. Four hours after ROSC, the variables PPV, OVTI, and GEDVI, but

not SVV and CVP, indicated fluid responsiveness significantly as presented in Table 3. OVTI showed the highest predictiveness since the AUC was 0.94. ROC curves are plotted in Figure 3.

### DISCUSSION

The present study investigated the ability of different static and dynamic preload variables to predict fluid responsiveness in the initial postcardiac arrest period. While PPV, OVTI, and GEDVI indicated an increase in stroke volume following fluid loading at baseline and 4 hrs after ROSC, none of these variables was able to predict fluid responsiveness 1 hr after ROSC.

Cardiac arrest represents the most severe kind of circulatory failure since the delivery of oxygen and metabolic substrates ceases immediately. The postcardiac arrest syndrome is a specific pathophysiologic state of vital organ systems after global ischemia and reperfusion. The complex processes involve a systemic inflammatory response that has been compared to severe sepsis (17). The

pathophysiology includes an early, within the 1<sup>st</sup> hr after ROSC, but potentially reversible myocardial dysfunction with impaired left ventricular contractile function and diastolic compliance that can lead to hemodynamic instability, microcirculatory perfusion failure, and brain injury (13). It may also cause intravascular volume deficit, which was suggested in our study by an increased hematocrit and the need for fluid resuscitation (18, 19). However, end points and efficacy of hemodynamic optimization in postcardiac arrest patients have not been clearly defined yet, but are urgently needed (20, 21). Jones et al (21) have recently published a literature review focused on goal-directed hemodynamic optimization in the postcardiac arrest period. The authors conclude that there is currently no evidence available to indicate both the best end point of goal-directed hemodynamic support and therapy strategy. Proposed treatment protocols of postcardiac arrest patients base fluid management on variables that have not been shown to reflect fluid responsiveness, like blood

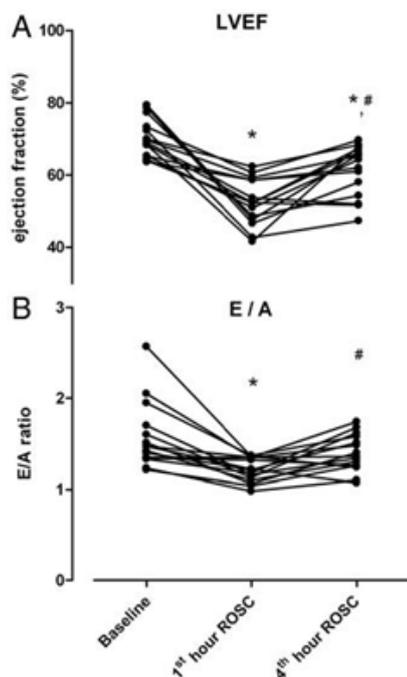


Figure 2. Left ventricular function. A, Individual characteristics of left ventricular ejection fraction (LVEF) and B, peak flow velocity ratios between early (E) and late (A) diastole (E/A ratio) determined by transesophageal echocardiography at different experimental stages. \*  $P < .05$  vs. Baseline; #  $P < .05$  vs. 1<sup>st</sup> hr after return of spontaneous circulation (ROSC).

pressure, CVP, or central venous oxygen saturation (5, 22).

During baseline conditions in our study, SVV, PPV, OVTI, and GEDVI enabled prediction of fluid-induced increases in stroke volume. The ROC curves showed significant AUCs (SVV = 0.82; PPV = 0.93; OVTI = 0.88, and GEDVI = 0.90), and are in agreement with recent data derived from experimental and clinical studies (23–26).

One hour after ROSC, however, all studied variables failed to predict fluid responsiveness. Therefore, guiding fluid therapy by using these variables may be inappropriate and misleading within this early period after ROSC. We suggest that in the very initial period after ROSC, these variables should not be implemented into protocols of early goal-directed therapy aiming to achieve optimal intravascular volume status. The impaired prediction of fluid responsiveness is most definitely multifactorial. First, LVEF was significantly decreased during this period. It has previously been reported that left ventricular dysfunction is present within the 1<sup>st</sup> hr after ROSC

Table 3. Receiver operator characteristics analysis for the different variables

Variables	Area Under the Curve	9546 Confidence Interval	Threshold	Sensitivity (46)	Specificity (46)	F
<b>Baseline</b>						
CVP (mm Hg)	0.69	0.50–0.90	n.a.	n.a.	n.a.	.08
SVV (46)	0.82	0.49–0.91	14.5	74	75	<.01
PPV (46)	0.93	0.84–1.00	14	79	92	<.01
OVTI (46)	0.88	0.75–1.00	14	83	90	<.01
GEDVI (mL/m <sup>2</sup> )	0.90	0.80–1.00	471	74	92	<.01
<b>1 hr after return of spontaneous circulation</b>						
CVP (mm Hg)	0.54	0.31–0.77	n.a.	n.a.	n.a.	.75
SVV (46)	0.61	0.40–0.82	n.a.	n.a.	n.a.	.37
PPV (46)	0.67	0.41–0.92	n.a.	n.a.	n.a.	.17
OVTI (46)	0.60	0.37–0.84	n.a.	n.a.	n.a.	.40
GEDVI (mL/m <sup>2</sup> )	0.63	0.38–0.89	n.a.	n.a.	n.a.	.26
<b>4 hrs after return of spontaneous circulation</b>						
CVP (mm Hg)	0.66	0.47–0.87	n.a.	n.a.	n.a.	.13
SVV (46)	0.68	0.47–0.88	n.a.	n.a.	n.a.	.12
PPV (46)	0.85	0.70–0.99	15.5	73	88	<.01
OVTI (46)	0.94	0.86–1.02	13	84	94	<.01
GEDVI (mL/m <sup>2</sup> )	0.77	0.58–0.96	504	73	83	.02

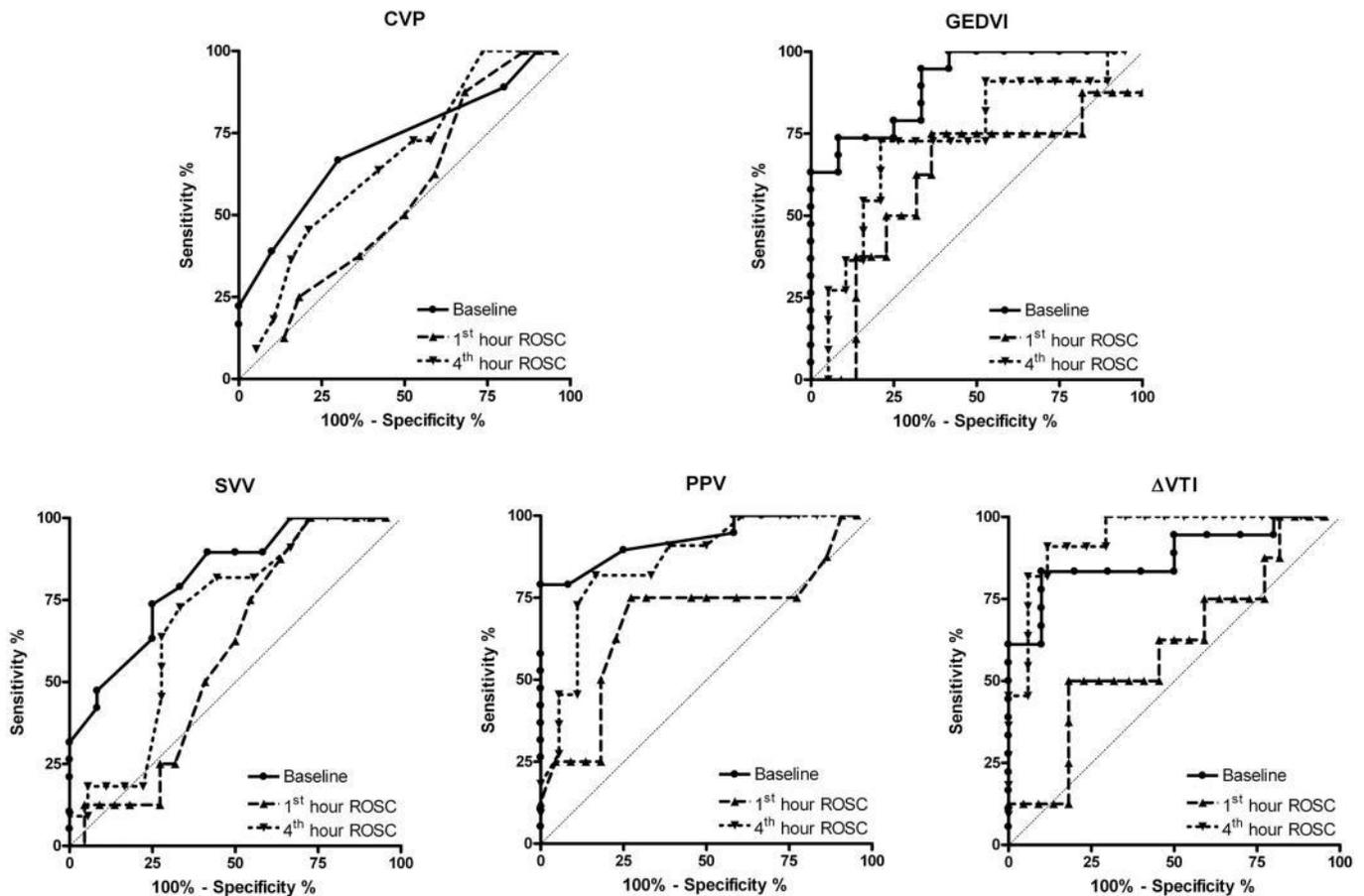
CVP, central venous pressure; SVV, stroke volume variation; PPV, pulse pressure variation; OVTI, variation of the velocity time integral; GEDVI, global end-diastolic volume index; n.a., not applicable.

Results of receiver operator characteristics analysis at the different experimental stages. Given are area under the receiver operator characteristics curve with the 9546 confidence interval and the calculated thresholds to discriminate between responding and nonresponding and resulting sensitivity and specificity.

(13, 27–30). In the setting of reduced left ventricular contractility, there is less change in stroke volume per change in end-diastolic volume. Reduced left ventricular contractility increases the chances that a particular subject is operating on the flat portion of the Starling curve. Supporting this idea, only eight out of 30 fluid loadings resulted in a responding increase in stroke volume 1 hr after ROSC, whereas 19 out of 30 fluid loadings at baseline responded in stroke volume increase. Accordingly, Reuter et al (31) reported less predictive power of SVV to depict fluid responsiveness in patients with reduced left ventricular function after cardiac surgery. Wiesenack et al (32) concluded that SVV should not be used as an indicator of fluid responsiveness in patients with severe left ventricular dysfunction, since they found no correlation of SVV and fluid-induced changes in stroke volume in cardiac surgery patients with impaired left ventricular function. In the present study, LVEF was acutely reduced by 2046 1 hr after ROSC compared with baseline. Furthermore, global ischemia/reperfusion injury may also lead to a substantial diastolic dysfunction (as observed by reduced E/A

ratio and deceleration time), tachycardia, increased venous capacitance, and change in arterial tone, which represent further possible mechanisms of impaired prediction of fluid responsiveness in the initial postcardiac arrest period. Taken together, the most likely reason for the failure of studied variables to predict fluid responsiveness in the immediate postresuscitation period in our experimental setup is the reduced left ventricular function.

In contrast to the 1<sup>st</sup> hr after ROSC, 4 hrs after ROSC the variables PPV, OVTI, and GEDVI enabled prediction of fluid responsiveness, and may therefore be superior to CVP and SVV, which failed to predict fluid responsiveness. Although LVEF did not fully recover in this experimental step, we recorded a trend toward baseline values. Accordingly, PPV and OVTI showed improved predictive power for fluid responsiveness compared to 1 hr after ROSC. Snygg et al (33) previously found PPV and OVTI to be superior to SVV in predicting fluid responsiveness in a pig model of myocardial infarction and reperfusion. SVV derived from arterial pulse contour, as calculated by the PiCCO system, is based on a complex calcula-



**Figure 3.** Receiver operator characteristics curves for variables for the prediction of fluid responsiveness at baseline, 1 hr, and 4 hrs after return of spontaneous circulation (ROSC). Dotted line of identity represents an area under the curve of 0.5 (no prediction). CVP, central venous pressure; GEDVI, global end-diastolic volume index; SVV, stroke volume variation; PPV, pulse pressure variation;  $\Delta$ VTI, variation of the velocity time integral.

tion algorithm. The accuracy of pulse-contour algorithms for stroke volume calculation is still under debate (34, 35). In contrast, PPV may have higher predictive power for fluid responsiveness due to a more simple calculation and less confounding factors (24).

Since adequate interpretation of dynamic variables of fluid responsiveness relies on sinus rhythm, the use of these parameters may be hampered in the initial period after ROSC when arrhythmias are often present. GEDVI, obtained by transcardiopulmonary thermodilution, is less affected by arrhythmias. In contrast to the dynamic variables, the predictive power of fluid responsiveness by GEDVI has also been demonstrated in spontaneously breathing patients (36). For GEDVI, we found a significant and comparable prediction of fluid responsiveness at baseline and 4 hrs after ROSC. Therefore, GEDVI may also be a considerable alternative to dynamic variables for the prediction of fluid responsiveness in the postcardiac arrest period.

We recognize several limitations in our study. Results of the study reflect the initial 4-hr period after successful resuscitation, and left ventricular dysfunction has been shown to occur longer than that. Further, it is essential to note that the results of this study were obtained in a relatively small number of animals and further trials are needed in humans. It has to be taken into account that vascular compliance in pigs is different from those in humans (37). Therefore, threshold values reported need to be evaluated in further human studies before implementation into clinical protocols. ROC analyses were performed on two steps of fluid loadings in each animal. Even though variables between steps were not significantly correlated, a bias may have occurred. Transthoracic echocardiography may be a noninvasive clinical alternative to TEE, which in the present study was used to acquire a more standardized assessment of echocardiographic variables because of the special anatomical characteristics in pigs.

## CONCLUSION

In conclusion, the present experimental study showed that the measurement of fluid responsiveness is hampered 1 hr after successful resuscitation from cardiac arrest. Four hours after ROSC, however, PPV,  $\Delta$ VTI, and GEDVI, but not CVP and SVV, proved to be predictive for a volume-induced stroke volume increase, and may therefore be useful variables for early goal-directed protocols aiming on hemodynamic optimization in postcardiac arrest patients.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Christina Mueller, Wiebke de Buhr (veterinarian), Nikola Foessel and Sebastian Rossee (both medical students, Christian Albrecht University Kiel, Germany), Joachim Kunze (animal keeper, Max Rubner-Institute, Kiel, Germany), and Marion Krueger and Professor Georg Lutter (both Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital

## 14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten

Schleswig Holstein, Kiel, Germany) for excellent technical assistance.

### REFERENCES

1. Keenan SP, Dodek P, Martin C, et al: Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: Where you are is as important as who you are. *Crit Care Med* 2007; 35: 836–841
2. Nolan JP, Laver SR, Welch CA, et al: Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Anaesthesia* 2007; 62:1207–1216
3. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:IV1–203
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
5. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73:29–39
6. 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
7. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: 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
8. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al: Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: Influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; 31:517–523
9. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, et al: Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: Functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 2005; 95: 746–55
10. Slama M, Masson H, Teboul JL, et al: Respiratory variations of aortic VTI: A new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1729–H1733
11. Renner J, Gruenewald M, Brand P, et al: Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:650–654
12. Xu T, Tang W, Ristagno G, et al: Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2008; 36:188–192
13. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, et al: Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: An example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 232–240
14. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, et al: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993; 74:2566–2573
15. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, et al: Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation* 1996; 94:2324–2336
16. Kelley KW, Curtis SE, Marzan GT, et al: Body surface area of female swine. *J Anim Sci* 1973; 36:927–930
17. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al: Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 2002; 106:562–568
18. Jameson SJ, Mateer JR, DeBehnke DJ: Early volume expansion during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1993; 26: 243–250
19. Nordmark J, Johansson J, Sandberg D, et al: Assessment of intravascular volume by transthoracic echocardiography during therapeutic hypothermia and rewarming in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009; 80: 1234–1239
20. Berg RA, Kern KB, Zuercher M: Post-cardiac arrest myocardial dysfunction: Adding insult to injury. *Crit Care Med* 2008; 36:351–352
21. Jones AE, Shapiro NI, Kilgannon JH, et al: Goal-directed hemodynamic optimization in the post-cardiac arrest syndrome: A systematic review. *Resuscitation* 2008; 77:26–29
22. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, et al: Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80:418–424
23. Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C, et al: The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg* 2006; 102: 1511–1517
24. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, et al: Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med* 2009; 37:650–658
25. Hofer CK, Müller SM, Furrer L, et al: Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005; 128:848–854
26. Renner J, Meybohm P, Gruenewald M, et al: Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model. *Anesth Analg* 2007; 105:1243–1249, table of contents
27. Berg MD, Banville IL, Chapman FW, et al: Attenuating the defibrillation dosage decreases postresuscitation myocardial dysfunction in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:429–434
28. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, et al: Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004; 61:199–207
29. Huang L, Weil MH, Tang W, et al: Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33: 487–491
30. Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S, et al: Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model. *Crit Care Med* 2007; 35:1356–1361
31. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al: Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31:1399–1404
32. Wiesenack C, Prasser C, Rödig G, et al: Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003; 96:1254–1257
33. Snygg J, Bech-Hanssen O, Lønn L, et al: Fluid therapy in acute myocardial infarction: Evaluation of predictors of volume responsiveness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 26–33
34. Bein B, Meybohm P, Cavus E, et al: The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesth Analg* 2007; 105:107–113
35. Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, et al: Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1189–1195
36. Perel A: Intrathoracic blood volume and global end-diastolic volume should be included among indexes used in intensive care for assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Crit Care Med* 2006; 34:2266–2267; author reply 2267
37. Jansen JR: Standard pulse contour methods are not applicable in animals. *Intensive Care Med* 2006; 32:2084–2085; author reply 2086–2087

#### 14. Veröffentlichungen, die Teile dieser Doktorarbeit enthalten

---