

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid

## **Untersuchungen zur Volumentherapie unter hämodynamischem Monitoring und Kontrolle des intraabdominellen Druckes bei Patienten einer gastroenterologischen Intensivstation**

Barbara Simone Ritzer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:  
1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber  
2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 17.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

# 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis .....	2
2.	Abbildungsverzeichnis .....	4
3.	Tabellenverzeichnis .....	6
4.	Abkürzungsverzeichnis .....	9
5.	Einleitung .....	11
5.1.	Hämodynamisches Monitoring .....	13
5.1.1.	Vorlast .....	15
5.1.2.	Kontraktilität .....	28
5.1.3.	Nachlast .....	31
5.1.4.	Mikrozirkulation .....	32
5.1.5.	Zusammenfassung .....	38
5.2.	Der intra-abdominelle Druck .....	38
5.2.1.	Inzidenz .....	40
5.2.2.	Ätiologie .....	40
5.2.3.	Pathophysiologie .....	42
5.2.4.	Therapie .....	46
6.	Ziele der Studie .....	47
7.	Patienten, Material und Methoden .....	49
7.1.	Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien .....	49
7.2.	Laborwerte, Vorerkrankungen, klinische Untersuchung .....	49
7.3.	Vitalparameter und Beatmung .....	50
7.4.	Blutgasuntersuchungen .....	50
7.5.	Scores .....	51
7.6.	Hämodynamische Messung .....	51
7.7.	Blasendruckmessung .....	52
7.8.	Statistische Auswertung .....	53
8.	Ergebnisse .....	54
8.1.	Deskriptive Statistik .....	54
8.2.	Der zentrale Venendruck .....	56
8.2.1.	Bivariate Assoziationen .....	56
8.2.2.	Mittelwertvergleiche des ZVD und weiterer Parameter in Subgruppen .....	74
8.2.3.	Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable ZVD .....	81

8.3.	Globaler enddiastolischer Volumenindex.....	89
8.3.1.	Bivariate Korrelationen .....	89
8.3.2.	Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable GEDVI.....	92
8.3.3.	Gegenüberstellung der Mittelwerte von ZVD und GEDVI.....	99
8.4.	Makrozirkulation: Herzindex .....	100
8.4.1.	Bivariate Korrelationen .....	100
8.4.2.	Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable Herzindex.....	103
8.5.	Mikrozirkulation: $\Delta\text{CO}_2$ .....	106
8.5.1.	Bivariate Korrelationen .....	106
8.5.2.	Regressionsmodelle mit abhängiger Variable $\Delta\text{CO}_2$ .....	109
8.6.	Mikrozirkulation: $\text{ScvO}_2$ .....	112
8.6.1.	Bivariate Korrelationen .....	112
8.6.2.	Regressionsmodelle mit abhängiger Variable $\text{ScvO}_2$ .....	114
8.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	117
9.	Diskussion .....	124
9.1.	Druck- und volumenbasierte Vorlastparameter: ZVD vs. GEDVI.....	125
9.1.1.	ZVD .....	125
9.1.2.	GEDVI .....	132
9.2.	Makrozirkulation: Herzindex .....	135
9.3.	Mikrozirkulation: $\Delta\text{CO}_2$ und $\text{ScvO}_2$ .....	137
9.4.	Ausblick: Testverfahren .....	141
9.4.1.	Passive leg raising.....	141
9.4.2.	End-expiratory occlusion test .....	142
9.4.3.	Respiratory systolic variation test .....	143
9.5.	Stärken der Studie.....	145
9.6.	Limitationen der Studie .....	146
9.7.	Schlussfolgerungen .....	148
10.	Zusammenfassung.....	150
11.	Literaturverzeichnis .....	152
12.	Danksagung .....	164

## 2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kälteverdünnungskurve (adaptiert nach (Huber and Rockmann 2008) .....	21
Abbildung 2 steile Druckanstiegsgeschwindigkeit/ hohe LV- Kontraktilität, adaptiert nach (Pulsion 2015) .....	29
Abbildung 3 flache Druckanstiegsgeschwindigkeit, niedrige LV-Kontraktilität adaptiert nach (Pulsion 2015).....	29
Abbildung 4: grundsätzliche Ursachen der Hypotension, adaptiert nach (Bigatello and George 2002)	31
Abbildung 5 Pathophysiologie des IAP (Malbrain, De Laet et al. 2013) .....	41
Abbildung 6 Verteilung von IAH/IAP und Beatmungsform im Gesamtkollektiv.....	55
Abbildung 7 Streudiagramm ZVD zu IAP (Gesamtkollektiv/ alle Messungen).....	57
Abbildung 8 Streudiagramm ZVD zu IAP (Mittelwerte/pro Patient).....	58
Abbildung 9 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig vom intra-abdominellen Druck .....	59
Abbildung 10 Streudiagramm ZVD zu pmean (Gesamtkollektiv, alle Messungen).....	60
Abbildung 11 Streudiagramm ZVD zu pmean (inkl. SA)/MW pro Patient.....	61
Abbildung 12 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Beatmungsform .....	62
Abbildung 13 Streudiagramm von ZVD zu GEDVI.....	63
Abbildung 14 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und GEDVI .....	64
Abbildung 15 Streudiagramm ZVD zu EVLWI (Gesamtkollektiv/ alle Messungen).....	65
Abbildung 16 Streudiagramm ZVD zu EVLWI (Mittelwert pro Patient).....	66
Abbildung 17 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und EVLWI .....	67
Abbildung 18 Streudiagramm ZVD / PCHI.....	69
Abbildung 19 Streudiagramm ZVD / GEF .....	69
Abbildung 20 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des Herzindex .....	70
Abbildung 21 Streudiagramm ZVD zu SVRI .....	71
Abbildung 22 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des SVRI .....	72
Abbildung 23 ZVD in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot).....	75
Abbildung 24 ScvO <sub>2</sub> in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot) .....	75
Abbildung 25 EVLWI in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot).....	76
Abbildung 26 ZVS in Abhängigkeit vom intra-abdominellen Druck (Boxplot) .....	77
Abbildung 27 GEDVI in Abhängigkeit des Geschlechts (Boxplot).....	79
Abbildung 28 Streudiagramm GEDVI zu EVLWI.....	89
Abbildung 29 Streudiagramm GEDVI zu HI .....	90
Abbildung 30 Streudiagramm GEDVI zu ScvO <sub>2</sub> .....	91
Abbildung 31 Streudiagramm GEDVI zu dpmax.....	92
Abbildung 32 Mittelwertvergleich ZVD/GEDVI abhängig von der Beatmungsform (Boxplot).....	99
Abbildung 33 Mittelwertvergleich ZVD/GEDVI abhängig von der Höhe des Bauchdrucks (Boxplot)....	99
Abbildung 34 Streudiagramm Herzindex/ EVLWI .....	101
Abbildung 35 Streudiagramm Herzindex / ScvO <sub>2</sub> .....	101
Abbildung 36 Streudiagramm Herzindex / $\Delta$ CO <sub>2</sub> .....	102

Abbildung 37 Streudiagramm (Mittelwerte) Herzindex / PEEP .....	103
Abbildung 38 Streudiagramm $\Delta\text{CO}_2$ / EVLWI.....	107
Abbildung 39 Streudiagramm $\Delta\text{CO}_2$ / GEF .....	108
Abbildung 40 Streudiagramm $\Delta\text{CO}_2$ / SVI.....	108
Abbildung 41 Streudiagramm $\Delta\text{CO}_2$ / ScvO <sub>2</sub> .....	109
Abbildung 42 Streudiagramm ScvO <sub>2</sub> / EVLWI.....	112
Abbildung 43 Streudiagramm ScvO <sub>2</sub> / SVI.....	113
Abbildung 44 Streudiagramm ScvO <sub>2</sub> / GEF .....	114

### 3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über einige wichtige hämodynamische Parameter .....	14
Tabelle 2: Volumenverteilung bei den häufigsten Schockformen, adaptiert nach (Huber and Rockmann 2008).....	16
Tabelle 3: Der intra-abdominelle Druck (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013).....	39
Tabelle 4: Intra-abdominelle Hypertonie(Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) .....	39
Tabelle 5: Abdominelles Kompartmentsyndrom (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013).....	39
Tabelle 6: Risikofaktoren IAH, adaptiert nach (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) .....	42
Tabelle 7 Konservatives Management der IAH.....	46
Tabelle 8: Patientencharakteristika.....	54
Tabelle 9 Mittel- und Referenzwerte der Messungen.....	55
Tabelle 10 Korrelation ZVD / Biometrie .....	56
Tabelle 11 Korrelation ZVD zu IAP.....	56
Tabelle 12 Verteilung pathologischer Werte für ZVD und IAP .....	58
Tabelle 23 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Beatmungsform.....	62
Tabelle 26 Korrelation von ZVD zu GEDVI.....	63
Tabelle 33 Korrelation von ZVD zu EVLWI.....	65
Tabelle 34 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und EVLWI .....	66
Tabelle 41 Korrelation von ZVD zu SVV/PPV (Gesamtkollektiv/alle Messungen).....	67
Tabelle 42 Korrelation von ZVD zu SVV/PPV (Mittelwert/pro Patient).....	68
Tabelle 43 Korrelation von ZVD zu PCHI/HI/SVI/dpmax/GEF .....	68
Tabelle 44 Verteilung pathologischer Werte für den ZVD abhängig von der Höhe des HI .....	70
Tabelle 45: Korrelation ZVD zu MAP und SVRI .....	71
Tabelle 46 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des SVRI .....	72
Tabelle 53 Korrelation von ZVD zu $\Delta\text{CO}_2$ und ScvO <sub>2</sub> .....	73
Tabelle 54 Mittelwertvergleich (Beatmungsform).....	74
Tabelle 55 Mittelwertvergleich (IAP).....	77
Tabelle 56 Mittelwertvergleich (Geschlecht) .....	79
Tabelle 57: Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit IAP, GEDVI und Pmean als erklärende Variablen .....	82
Tabelle 58: Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit IAP, GEDVI und Pmean als erklärende Variablen .....	82
Tabelle 59 Güte des Regressionsmodell für die Beatmeten mit IAP und Pmean als erklärende Variablen .....	82
Tabelle 60 Ergebnis des Regressionsmodell für die Beatmeten mit IAP und Pmean als erklärende Variablen.....	83
Tabelle 61 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende mit IAP und EVLWI als erklärende Variablen.....	83

Tabelle 62: Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende mit IAP und EVLWI als erklärende Variablen .....	83
Tabelle 63 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit IAP und pmean als erklärende Variablen .....	84
Tabelle 64 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit IAP und pmean als erklärende Variablen .....	84
Tabelle 65 Güte des Regressionsmodell für das Beamtete/MW mit IAP und GEDVI als erklärende Variablen .....	85
Tabelle 66 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beamtete/MW mit IAP und GEDVI als erklärende Variablen .....	85
Tabelle 67 Güte des Regressionsmodell für Beamtete/MW mit IAP als erklärende Variable .....	86
Tabelle 68 Ergebnis des Regressionsmodell für Beamtete/MW mit IAP als erklärende Variable .....	86
Tabelle 69 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP als erklärende Variable .....	87
Tabelle 70 Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP als erklärende Variable .....	87
Tabelle 71 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP < 12mmHg mit IAP als erklärende Variable .....	88
Tabelle 72 Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP < 12mmHg mit IAP als erklärende Variable .....	88
Tabelle 73 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit SVI, ZVD, ELWI und pmean als erklärende Variablen .....	93
Tabelle 74 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit SVI, ZVD, ELWI und pmean als erklärende Variablen .....	93
Tabelle 75 Güte des Regressionsmodell für das Beatmete mit SVI und ELWI als erklärende Variablen .....	94
Tabelle 76 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beatmete mit SVI und ELWI als erklärende Variablen .....	94
Tabelle 77 Güte des Regressionsmodell für das Spontanatmende mit ELWI als erklärende Variable .....	95
Tabelle 78 Ergebnis des Regressionsmodell für das Spontanatmende mit ELWI als erklärende Variable .....	95
Tabelle 79 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit pmean und ELWI als erklärende Variablen .....	96
Tabelle 80 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit pmean und ELWI als erklärende Variablen .....	96
Tabelle 81 Güte des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und ZVD als erklärende Variablen .....	97
Tabelle 82 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und ZVD als erklärende Variablen .....	97
Tabelle 83 Güte des Regressionsmodell für das Spontanatmende/MW mit keiner erklärenden Variable .....	98

Tabelle 84 Ergebnis des Regressionsmodell für das Spontanatmende /MW mit keiner erklärende Variablen .....	98
Tabelle 85 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit GEDVI, Alter, Hf, $\Delta CO_2$ , ScvO <sub>2</sub> , ELWI, Größe als erklärende Variablen .....	104
Tabelle 86 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit GEDVI, Alter, Hf, $\Delta CO_2$ , ScvO <sub>2</sub> , ELWI, Größe als erklärende Variablen .....	104
Tabelle 87 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit GEDVI, Alter, $\Delta CO_2$ als erklärende Variablen .....	105
Tabelle 88 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit GEDVI, Alter, $\Delta CO_2$ als erklärende Variablen .....	106
Tabelle 89 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit ScvO <sub>2</sub> als erklärende Variable	110
Tabelle 90 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit ScvO <sub>2</sub> als erklärende Variable .....	110
Tabelle 91 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit ScvO <sub>2</sub> und Hb als erklärende Variablen .....	111
Tabelle 92 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit ScvO <sub>2</sub> und Hb als erklärende Variablen .....	111
Tabelle 93 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen .....	115
Tabelle 94 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen .....	115
Tabelle 95 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen .....	116
Tabelle 96 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen .....	116



## 4. Abkürzungsverzeichnis

<b>ACS</b> <i>abdominelles Kompartmentsyndrom</i>	<b>HI/CI</b> <i>Herzindex</i>
<b>AF</b> <i>Atemfrequenz</i>	<b>HMV / CO</b> <i>Herzminutenvolumen</i>
<b>APP</b> <i>abdomineller Perfusionsdruck</i>	<b>IAP</b> <i>intra-abdomineller Druck</i>
<b>ARDS</b> <i>akutes Atemnotsyndrom</i>	<b>ICG</b> <i>Indocyaningrün</i>
<b>BMI</b> <i>body mass index</i>	<b>ICP</b> <i>intrakranieller Druck</i>
<b>BP<sub>dia</sub></b> <i>diastolischer Blutdruck</i>	<b>INR</b> <i>international normalized ratio</i>
<b>BP<sub>sys</sub></b> <i>systolischer Blutdruck</i>	<b>ITBV(I)</b> <i>Intrathorakaler Blutvolumen(index)</i>
<b>C</b> <i>Compliance</i>	<b>ITP</b> <i>intrathorakaler Druck</i>
<b>CaO<sub>2</sub></b> <i>arteriell gelöster Sauerstoff</i>	<b>ITTV</b> <i>intrathorakales Thermovolumen</i>
<b>DO<sub>2</sub></b> <i>Sauerstoffverbrauch</i>	<b>KOF</b> <i>Körperoberfläche</i>
<b>dpCO<sub>2</sub></b> <i>arterio-venöse Kohlenstoffdioxid-differenz</i>	<b>LVEDA</b> <i>linksventrikuläre enddiastolische Fläche</i>
<b>dP<sub>max</sub></b> <i>maximaler Druckanstieg der systolischen Druckkurve</i>	<b>LVEDV</b> <i>linksventrikuläres enddiastolisches Volumen</i>
<b>E</b> <i>Expiration</i>	<b>MAL</b> <i>mittlere Axillarlinie</i>
<b>EDV</b> <i>enddiastolisches Volumen</i>	<b>MAP</b> <i>mittlerer arterieller Blutdruck</i>
<b>EF</b> <i>Ejektionsfraktion</i>	<b>MELD</b> <i>model for end-stage liver disease</i>
<b>EKG</b> <i>Elektrokardiogramm</i>	<b>MTT</b> <i>mittlere Transitzeit</i>
<b>ESV</b> <i>endsystolisches Volumen</i>	<b>MV</b> <i>Minutenvolumen / Mechanisch Beatmet</i>
<b>EVLW</b> <i>extravaskuläres Lungenwasser</i>	<b>NaCL</b> <i>Natriumchlorid</i>
<b>FiO<sub>2</sub></b> <i>Sauerstoffkonzentration</i>	<b>ΔP ASB</b> <i>Druckdifferenz der assistierten Spontanatmung</i>
<b>GCS</b> <i>glasgow coma scale</i>	<b>P<sub>mean</sub></b> <i>mittlerer Beatmungsdruck</i>
<b>GEDV(I)</b> <i>globaler enddiastolischer Volumen(index)</i>	<b>PAK</b> <i>Pulmonalkatheter</i>
<b>HF</b> <i>Herzfrequenz</i>	<b>PAOP</b> <i>Pulmonalarterieller Okklusionsdruck</i>

<b>PBC</b> <i>primär biliäre Zirrhose</i>	<b>TPTD</b> <i>transpulmonale Thermodilution</i>
<b>PBV</b> <i>pulmonales Blutvolumen</i>	<b>U</b> <i>Spannung</i>
<b>PEEP</b> <i>positiver endexpiratorischer Druck</i>	<b>V<sub>t</sub></b> <i>Tidalvolumen</i>
<b>PiCCO®</b> <i>pulse contour cardiac output / Pulskontur-Herzeitvolumen</i>	<b>WSACS</b> <i>the abdominal compartment society</i>
<b>PPV</b> <i>Pulsdruckvariation</i>	<b>ZVD</b> <i>Zentraler Venendruck</i>
<b>PSC</b> <i>primär sklerosierende Cholangitis</i>	<b>ZVK</b> <i>zentraler Venenkatheter</i>
<b>PTV</b> <i>pulmonales Thermovolumen</i>	
<b>R</b> <i>Resistance / Widerstand</i>	
<b>RF</b> <i>Residualfraktion</i>	
<b>RSVT</b> <i>respiratorischer systolischer Variationstest</i>	
<b>RVEDV</b> <i>rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen</i>	
<b>RVEF</b> <i>rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion</i>	
<b>SaO<sub>2</sub></b> <i>Sauerstoffsättigung</i>	
<b>ScvO<sub>2</sub></b> <i>zentralvenöse Sauerstoffsättigung</i>	
<b>SOFA</b> <i>sepsis-related organ failure assessment</i>	
<b>SPV</b> <i>systolische Druckvariation</i>	
<b>SV(I)</b> <i>Schlagvolumen(index)</i>	
<b>SvO<sub>2</sub></b> <i>gemischtvenöse Sauerstoffsättigung</i>	
<b>SVR(I)</b> <i>systemisch vaskulärer Widerstandsindex</i>	
<b>SVV</b> <i>Schlagvolumenvarianz</i>	
<b>TEE</b> <i>transösophageale Echokardiografie</i>	

## 5. Einleitung

Auf internistischen Intensivstationen befinden sich Patienten mit äußerst heterogenen Krankheitsbildern. Die typischen Diagnosen sind Sepsis oder kardiogene Schockformen, pulmonale Erkrankungen wie Pneumonien oder das Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS = acute respiratory distress syndrom). Ebenfalls häufig werden Komplikationen einer Leberzirrhose oder Patienten mit zentralnervösen Erkrankungen behandelt. Allen gemeinsam ist aber eines der wichtigsten Therapieziele, nämlich das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot ausgeglichen zu halten, weil eine adäquate Organperfusion von entscheidender Bedeutung in der Behandlung aller kritisch Kranker ist. Diese ist zwingend notwendig, um die Funktion lebenswichtiger Organe zu erhalten und damit eines der gefährlichsten Syndrome - dem Multiorganversagen – vorzubeugen oder es zu therapieren. Objektivierbar ist der dafür notwendige Blutfluss als Herzzeitvolumen (HZV), also demjenigen Blutvolumen, welches das Herz in einer gewissen Zeit auswirft. Um dieses HZV - und damit die Therapie dieser Patienten - zu optimieren, ist es also essentiell, diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, die eine Einschätzung der Herz-Kreislauf-Funktion ermöglichen. Man spricht dabei vom hämodynamischen Monitoring, das sich in konventionelle Basismaßnahmen und ein erweitertes, invasives Monitoring unterteilen lässt. Konventionelle Größen wie der nicht-invasive Blutdruck, der Puls oder die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung werden als Basismaßnahmen in fast sämtlichen Ambulanz, niedergelassenen Praxen oder Normalstationen schnell, kostengünstig und einfach gemessen. Diese geben zwar eine erste Idee über die größten Kreislauffaktoren, können aber bei einem Intensivpatienten nicht mehr verlässlich angewendet werden - und sind auch nicht ausreichend, um die komplexe hämodynamische Situation zu erfassen und zu beurteilen. Das Ziel ist die Antwort auf die entscheidende therapeutische Frage, ob das Herzzeitvolumen eines kritisch Kranken durch eine weitere Flüssigkeitsgabe (oder andere therapeutische Maßnahmen wie die Gabe von Inotropika) optimiert werden kann – oder ob es gegebenenfalls dadurch sogar verschlechtert wird. Bezogen auf die Flüssigkeitsgabe spricht man dabei von der Volumen-Reagibilität eines Patienten. Im Verlauf dieser Arbeit werden verschiedenen Verfahren und Parameter zur Erfassung des hämodynamischen Status eines Patienten betrachtet. Weiterhin werden im Speziellen die Zusammenhänge des Zentralen Venendruckes, der viele Jahrzehnte als fast einziger Parameter für die Vorlast verwendet wurde, mit anderen hämodynamischen

Parametern verglichen, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf einem anderen druckbasiertem Parameter, dem intra-abdominellen Druck (IAP) liegt. Bevor darauf aber genauer eingegangen wird, ist es wichtig, die entsprechenden physiologischen Hintergründe, die verfügbare Messmethoden und die daraus erhaltenen Parameter kurz zu erörtern.

## 5.1. Hämodynamisches Monitoring

Der Blutfluss zu den lebenswichtigen Organen hängt nicht nur wie einleitend beschrieben vom Herzzeitvolumen, sondern auch von Eigenschaften der Gefäße (Elastizität und Geometrie), des Blutes (Viskosität, Volumen) und dem Blutdruck ab. Die Gesamtheit dieser verschiedenen Parameter und deren Einfluss auf den tatsächlich resultierenden Blutfluss bezeichnet man als Hämodynamik. Der besondere Schwerpunkt der Betrachtungen dieser Arbeit liegt auf den Faktoren des Herzzeitvolumens, das sich als Schlagvolumen (SV) multipliziert mit der Herzfrequenz (HF) definiert:

$$HZV = SV \times HF$$

Die physiologischen Determinanten des Herzzeitvolumens sind prinzipiell sowohl die diagnostischen Zielgrößen als auch folglich die therapeutischen Stellschrauben:

- Vorlast
  - Kontraktilität
  - Nachlast
  - Rhythmus
  - Herzfrequenz
- (Wilhem 2013)

Der Herzrhythmus sowie die Herzfrequenz sind bereits mit dem Basismonitoring einfach erfassbar (EKG). Vorlast, Kontraktilität und Nachlast hingegen bedürfen eines erweiterten, invasiveren Monitorings, da sie nicht direkt messbar sind. Perfekte Parameter dafür – kostengünstig, einfach zu messen und vor allem möglichst valide - gibt es leider nicht, weshalb man sich über physiologische und pathophysiologische Überlegungen eine Art Alternative, einen Surrogatmarker, überlegen muss. Diese Arbeit konzentriert sich auf die verschiedenen Parameter und Verfahren, die zur Vorlastabschätzung verwendet werden. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die nachfolgend vorgestellten Parameter:

	Parameter	Einheit	Normwert beim Erwachsenen
<b>Vorlast</b>	ZVD <i>Zentraler Venendruck</i>	mmHg	0-10
	PAOP <i>Pulmonalarterieller Okklusionsdruck</i>	mmHg	5-12
	GEDVI <i>Globaler enddiastolischer Volumenindex</i>	$\frac{\text{ml}}{\text{m}^2}$	680-800
	ITBVI <i>Intrathorakaler Blutvolumenindex</i>	$\frac{\text{ml}}{\text{m}^2}$	850-1000
	SPV <i>Systolische Druckvariation</i>	mmHg	<10
	SVV <i>Schlagvolumenvarianz</i>	%	<10-15%
	PPV <i>Pulsdruckvariation</i>	%	<10
<b>Kontraktilität</b>	SVI <i>Schlagvolumenindex</i>	$\frac{\text{ml}}{\text{m}^2}$	35-65
	HZV <i>Herzzeitvolumen</i>	$\frac{\text{l}}{\text{min}}$	4-8
	dP <sub>max</sub> <i>max. Druckanstieg der systolischen Druckkurve</i>	$\frac{\text{mmHg}}{\text{s}}$	900-1200; <i>generell eher im Trendverlauf beurteilen</i>
<b>Nachlast</b>	MAP <i>mittlerer arterieller Blutdruck</i>	mmHg	70-105
	SVRI <i>Systemischer vaskulärer Widerstandsindex</i>	$\frac{\text{dyn} \times \text{s}}{\text{cm}^5 \times \text{m}^2}$	1700-2400

Tabelle 1: Überblick über einige wichtige hämodynamische Parameter

### 5.1.1. Vorlast

In den physiologischen Standardwerken werden zahlreiche, teils unterschiedliche Definitionen des Begriffs Vorlast beschrieben. Eine einheitliche Definition darzulegen ist dementsprechend schwierig, generell kann man aber sagen, dass man unter Vorlast diejenigen Kräfte versteht, die am Ende der Diastole zur Vordehnung der kontraktile Muskelfasern der Ventrikel führen. Dementsprechend handelt es sich unter physiologischen Bedingungen um die enddiastolische Wandspannung der Herzkammern. (Rothe 2003) Da diese Wandspannung nicht direkt zu erfassen ist, werden in der Klinik Surrogatmarker verwendet, um die Vorlast - und damit das, was die Wandspannung bedingt - abzuschätzen. Der venöse Rückstrom bedingt die Füllung des Herzens und entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus steigt der Auswurf des Herzens mit zunehmender Vordehnung der Muskelfasern - bis ein Plateau erreicht ist und das Herz nicht mehr Volumen auswerfen kann. Bis zum Erreichen dieses Zustands spricht man davon, dass ein Patient „Volumen-reagibel ist“. Das heißt, dass er auf eine weitere Flüssigkeitsgabe mit gesteigerter Herzauswurfleistung reagiert. Ist hingegen die individuelle maximale Herzauswurfleistung bereits erreicht, führt eine weitere Volumengabe zu einem Rückstau von Flüssigkeit vor dem Herzen. Rechtsventrikulär führt dies beispielsweise zu peripheren Ödemen, linksventrikulär zur pulmonalen Stauung und damit zum Beispiel zu einer Verschlechterung der respiratorischen Kapazität eines Patienten.

Deshalb ist es klinisch von erheblicher Bedeutung, diejenigen Patienten, die von einer Volumengabe profitieren von denjenigen zu unterscheiden, die sogar mögliche Schäden davon tragen können, also zu prüfen, ob ein Patient Volumen-reagibel ist. Dazu gilt es auch den Begriff der Hypovolämie in der absoluten und relativen Form zu unterscheiden. Erstere ist durch einen „echten“ Flüssigkeitsmangel bedingt, beispielsweise durch eine aktive Blutung. In diesem Fall kann der Patient grundsätzlich von einer weiteren Volumengabe profitieren. Bei der relativen Hypovolämie hingegen befindet sich insgesamt eine ausreichende Menge Blutvolumen im Körper. Dieses ist jedoch nicht genügend mobilisierbar. Damit steht es dem Herz nicht als Pumpvolumen zur Verfügung, wie es z.B. bei einem septischen Schock vorkommen kann. Durch peripher venöse Vasodilatation, die durch Mediatoren des entzündlichen Geschehens vermittelt wird, kommt es zum venösen Pooling und damit zum relativen Mangel an Pumpvolumen. (Vincent and Weil 2006) Weiterhin müssen die Kompartimente berücksichtigt werden, in denen sich Volumen verteilen kann. Neben dem für die Erhaltung

des Blutkreislaufs essentiellen intravaskulären Raum kann Flüssigkeit sowohl ins Interstitium (klinisch sichtbar in Form von Ödemen) als auch in den sogenannten „Dritten Raum“ diffundieren. Dieser setzt sich aus Perikard- und Pleuraergüssen, sowie Aszites zusammen. Es gilt also festzuhalten, dass ein Patient insgesamt ein hypervolämes klinisches Bild mit Ödemen und Aszites bieten kann, im hämodynamisch so wichtigen intravaskulären Raum jedoch hypovoläm sein kann. (Huber and Rockmann 2008) Tabelle 2 fasst die Volumenverteilung bei den häufigsten Schockformen noch einmal zusammen:

Schockform	Interstitieller Raum	Intravaskulärer Raum	„Dritter Raum“ <i>Pleura/Perikarderguss, Aszites</i>
<b>hypovoläm</b>	↓	↓	↓
<b>kardiogen</b>	↑	↑	↑
<b>septisch</b>	↑	↓	↑

Tabelle 2: Volumenverteilung bei den häufigsten Schockformen, adaptiert nach (Huber and Rockmann 2008)

Es ist deshalb von großer Bedeutung, den generellen Volumen-, aber vor allem den Vorlaststatus eines Patienten bestmöglich zu erfassen, um danach die Therapie zu orientieren. Betont werden soll aber noch einmal, dass die Begriffe Vorlast und Volumen-Reagibilität zwar oft synonym gebraucht werden, aber dennoch nicht identisch sind. Die Volumen-Reagibilität beinhaltet im Gegensatz zur Vorlast auch die kardiale Fähigkeit des Patienten, auf gesteigerte Vorlast mit erhöhtem Schlagvolumen zu reagieren. Auch wenn die Vorlast auf genaueste Art und Weise abgeschätzt werden könnte, würde dieser Wert für sich alleine nicht als einziger Surrogat dafür dienen können, ob ein Patient volumenreagibel ist oder nicht. Die Volumen-Reagibilität wird in klinischen Studien unterschiedlich definiert, meist geht man ab einer Erhöhung des Schlagvolumens von mehr als 10-15% nach vorheriger Volumengabe davon aus, dass der Patient ein „responder“ ist. In den nachfolgenden Kapiteln werden nun verschiedene Vorlastparameter vorgestellt, die im klinischen Alltag Anwendung finden:



#### **5.1.1.1. Druckbasierte Vorlastparameter**

Zu den druckbasierten Vorlastparametern werden sowohl der zentrale Venendruck (ZVD) als auch der pulmonal-arterielle-Verschlussdruck (PAOP oder synonym dafür Wedge-Druck) gezählt. (Bigatello and George 2002)

##### *Der zentrale Venendruck*

Der ZVD wird im Bereich des Übergangs der Vena cava superior in den rechten Vorhof gemessen und normalerweise in der Einheit mmHg angegeben. Der dazu benötigte zentralvenöse Zugang ist bei den meisten Intensivpatienten ohnehin vorhanden; technisch-organisatorisch ist eine Messung also vermeintlich einfach und kosteneffektiv durchzuführen. Es gilt zu bedenken, dass der zentrale Venendruck - wie jeder hydrostatische Druck – nur ein relativer Wert ist, der zu einem Referenzwert gemessen wird. Der ZVD ist also eine Druckdifferenz zwischen der Innen- und Außenseite der Vena Cava Superior. Allerdings wird nur der Druck auf der Innenseite gemessen. Dieser setzt sich vor allem aus dem venösen Rückstrom zum rechten Herzen zusammen. Aus diesem Zusammenhang begründet sich der Einsatz als Vorlastparameter. Der äußere Druck hingegen wird analog dem Atmosphärendruck angenommen und entsprechend diesem als Nullreferenz gesetzt.

In den letzten beiden Jahrzehnten gab es vermehrt Studien, die den ZVD als Vorlastparameter gerade bei Intensivpatienten kritisch betrachteten. Der ZVD stellt wie oben beschrieben eine Druckdifferenz dar, die relativ zum Umgebungsdruck betrachtet werden muss. Dieser Druck außerhalb der Vena Cava Superior wird bei der Messung mit dem Atmosphärendruck gleichgesetzt. Im physiologischen Zustand trifft diese Annäherung am besten gegen Ende der Expiration zu, wenn der Pleuradruck nur geringfügig negativ gegenüber dem Atmosphärendruck ist. Der Atemzyklus muss also bei der Messung auf jeden Fall mitbeachtet werden, um einen möglichst genauen Messwert zu erhalten. Bei Anwendung einer mechanischen Beatmungsform mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) jedoch - wie es beim (internistischen) Intensivpatientenkollektiv häufig der Fall ist – trifft diese Annahme nicht mehr zu. Außerdem gibt es weitere Faktoren, die den intrapleuralen Druck erhöhen können: pulmonale Pathologien wie beispielsweise Pleuraergüsse oder Pneumothoraces, allerdings auch intraabdominelle Druckerhöhungen durch internistische Grunderkrankungen wie Leberzirrhose, Pankreatitis etc.

Diese können sich über das Zwerchfell auf den thorakalen Raum übertragen. (Huber and Rockmann 2008) Die transmurale Druckdifferenz, und damit der ZVD, wird dabei aufgrund des erhöhten Pleuradruckes überschätzt. (Magder 2006) Hinzu kommen kardiale Erkrankungen, die das Messergebnis des ZVD beeinflussen: Dazu zählen neben der rechtsventrikulären hypertrophen oder dilatativen Kardiomyopathie auch Perikardergüsse, Trikuspidalvitien und Herzrhythmusstörungen. Verfälschte Messergebnisse sind aber auch bei Lungenembolien und pulmonalem Hypertonus bekannt, allesamt Erkrankungen, die auf internistischen Intensivstationen keine Seltenheit darstellen. (Huber and Rockmann 2008)

Betrachtet man diese Einschränkungen also zusammenfassend, wird das Problem der druckbasierten Parameter in Bezug auf die Vorhersagekraft der Vorlast und der Volumen-Reagibilität eines Patienten deutlich, worauf der klinische Nutzen jedoch begründet wäre. Die genannten pathophysiologischen Überlegungen erklären, warum die gemessenen Druckwerte bei bestimmten Patientengruppen (mechanisch Beatmete, erhöhter IAP etc.) falsch hoch bzw. falsch niedrig sein können und dementsprechend die wirkliche Vorlast des Patienten über- bzw. unterschätzen. Diese Bedenken bestätigen sich in diversen einzelnen Studien mit selektiertem Patientenkollektiv (Bsp. Septische Patienten bei (Osman, Ridel et al. 2007) ) aber auch in einer Meta-Analyse von 24 Studien durch Marik et al. (Marik and Cavallazzi 2013). Jedoch konnte selbst eine Studie bei gesunden Patienten von Kumar und Kollegen keine Korrelation zwischen den druckbasierten Vorlastparametern ZVD und PAOP mit der Volumen-Reagibilität feststellen. (Kumar, Anel et al. 2004)

Insgesamt betrachtet kann man festhalten, dass der ZVD nach wie vor sehr häufig zur Einschätzung der Vorlast herangezogen wird - seine Aussagekraft aber aufgrund der genannten Einflussfaktoren und Studien eher kritisch betrachtet werden sollte.

#### *Der pulmonalarterielle Verschlussdruck*

Über einen pulmonalarteriellen Katheter (PAK) kann sowohl der pulmonalarterielle Druck als auch der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP, Wedge-Druck) gemessen werden. Über einen zentralen Venenkatheter wird ein Katheter mit einem Ballon über den rechten Vorhof und Ventrikel in einen Pulmonalarterienast vorgeschoben und aufgeblasen. Durch diese Blockade fließt in dem betroffenen Ast der Pulmonalarterie kein Blut mehr in den Lungenkreislauf und der gemessene Druck soll dadurch dem

linken Vorhoffdruck entsprechen. Dieser gleicht wiederum enddiastolisch dem linken Ventrikeldruck. Somit erhält man über den Wedge-Druck ein Surrogat des linksventrikulären Füllungsdrucks. Da der PAOP, wie der ZVD, ein druckbasierter Vorlastparameter ist, gilt es auch hier die bereits beim ZVD erläuterten Einschränkungen eines Druckparameters zu beachten. Weiterhin sind einige Pathologien des Herzens zu bedenken, von denen die linksventrikuläre Füllung beeinflusst werden kann. Zu nennen sind beispielsweise Mitralklappenstenosen oder linksventrikuläre Hypertrophien. Wichtig ist es zu bedenken, dass die gemessenen Drücke auch im Falle der genannten Krankheiten und Cofaktoren an sich korrekt sind - ein hoher Druck aber nicht zwingend mit einer hohen Vorlast einhergeht. (Bigatello and George 2002)

### 5.1.1.2. Volumenbasierte Vorlastparameter

Eine andere Möglichkeit, die Vorlast eines Patienten abzuschätzen, ist die Betrachtung von volumetrischen Parametern. Dazu werden vor allem das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) und das globale enddiastolische Volumen (GEDV) verwendet.

#### *Echokardiografie*

Die Echokardiografie ermöglicht die Vermessung der Herzbinnenräume, unter anderem der linksventrikulären enddiastolischen Fläche (LVEDA). Aufgrund dieser kann auf das entsprechende Volumen (LVEDV) geschlossen werden. Dieses Volumen korreliert gut mit der Volumen-Reagibilität eines Patienten (Kumar, Anel et al. 2004), die Messung geschieht außerdem non-invasiv und ist in der Regel schnell verfügbar. Außerdem ermöglicht die Bildgebung theoretisch auch die Diagnose anderer Herzpathologien wie Vitien, Herzbeutelamponaden etc. (Beaulieu 2007). Weiterhin kann durch Einsatz des Dopplerverfahrens die Flussgeschwindigkeit, und damit das Herzzeitvolumen abgeschätzt werden, das vergleichbar mit dem gemessen durch die Thermodilution ist. (Estagnasie, Djedaini et al. 1997) (Bein, Worthmann et al. 2004)

Als Nachteile der Echokardiografie-Methode muss angeführt werden, dass es sich um eine diskontinuierliche Methode handelt. Das LVEDV ist lediglich eine Momentaufnahme des aktuell vorherrschenden Volumenstatus. Außerdem ist die Abschätzung der Herzbinnenräume sehr stark von den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Verlauf ist deshalb auch kritisch einzuordnen.

#### *Thermodilution*

Eine weitere Möglichkeit volumetrische Parameter zu ermitteln, bietet die Thermodilution. Man unterscheidet eine transpulmonale von einer pulmonalarteriellen Variante mittels fast-response PAK; beide Systeme basieren aber auf der grundsätzlich gleichen Methode, einen Temperaturunterschied an verschiedenen Messpunkten im Gefäßsystem zu registrieren. Dabei wird kaltes Injektat über den zentralen Venenkatheter verabreicht. Ein weiterer Katheter misst dann den Temperaturunterschied (bei der transpulmonalen Variante liegt dieser Thermistor arteriell, meist in der A. femoralis; bei der pulmonalarteriellen Variante wird die Temperatur in einer Pulmonalarterie

gemessen). (Marx, Muhl et al. 2015) Zeichnet man nun die Temperaturveränderung gegen die Zeit in einem Graphen auf, ergibt sich eine Kälteverdünnungskurve.

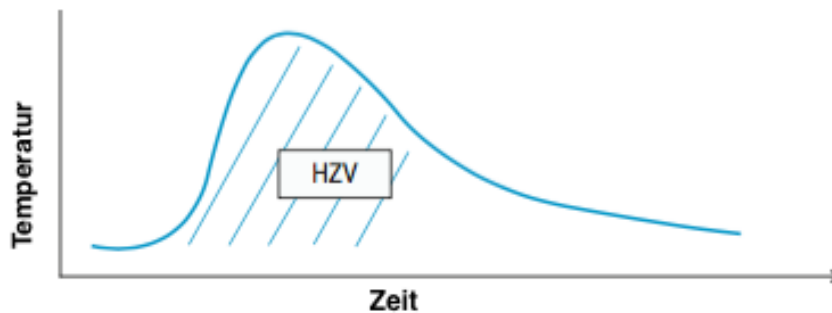


Abbildung 1 Kälteverdünnungskurve (adaptiert nach (Huber and Rockmann 2008))

Über das Integral der Fläche lässt sich nach Stewart-Hamilton dann das Herzzeitvolumen berechnen, wobei  $M_{\text{Indikator}}$  (die tatsächlich applizierte Menge des kalten Injektats) durch die Fläche unter der Kurve (area under curve = AUC) dividiert wird:

$$HZV = \frac{M(\text{Indikator})}{AUC}$$

umgerechnet auf die Körperoberfläche (KOF) ergibt sich der Herzindex (HI):

$$HI = \frac{HZV}{KOF} \text{ (Wilhem 2013)}$$

Der fast-response PAK stellt dabei ein kontinuierliches Messverfahren dar, das heißt, dass anders als durch z.B. bei echokardiographisch vermessene Flächen die Veränderung über mehrere Herzschläge betrachtet werden kann. Dabei kann durch die gemessene Temperaturänderung in der Pulmonalarterie auf die verbliebene Menge kalten Injektats im rechten Herzen geschlossen werden (Residualfraktion RF) und dadurch wiederum auf das gesamte rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV). Daraus kann die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) berechnet werden. (Boldt 2002, Huber and Rockmann 2008) Das so ermittelte HZV korreliert mit dem anderer Verfahren (transpulmonale Thermodilution, Pulskonturanalyse) (Goedje, Hoeke et al. 1999) und die Vorhersagekraft der Volumen-Reagibilität durch die volumetrischen Parameter des fast-response-PAKs scheinen auch verlässlicher zu sein

als die Druckbasierten. (Diebel, Wilson et al. 1992) (Durham, Neunaber et al. 1995). Trotzdem ist der klinische Einsatz aus mehreren Gründen nicht ideal:

Das Verfahren setzt ein vollständig intaktes rechtes Herz voraus. Blutrückfluss vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof, beispielsweise bei Trikuspidalinsuffizienz, wie sie bei pulmonaler Hypertonie, angeborenen Herzfehlern oder nach Endokarditis häufig vorkommt, bewirken, dass die ermittelte EF und das HZV unterschätzt werden (Spinale, Mukherjee et al. 1992). Hingegen neigen Vitien mit Links-Rechts-Shunt zum gegenteiligen Effekt, nämlich einem Überschätzen des HZV. (Marx, Muhl et al. 2015) Eine weitere wichtige Einschränkung in der Verwendung des PAK findet sich bei Arrhythmien. Sie bedingen, dass das RR-Intervall nicht richtig erfasst und dementsprechend die Volumina nicht korrekt berechnet werden können, andererseits können Sie – wie auch Infektionen - als Folge der Katheteranlage auftreten (Sise, Hollingsworth et al. 1981). Insgesamt ist der fast-response PAK als relativ invasives Verfahren zu betrachten, dessen Komplikationen sowie Einschränkungen in der klinischen Anwendung zu beachten sind.

Eine andere mögliche Anwendung des Thermodilutionsverfahren ist die trans- (kardio) pulmonale Variante. Da im Rahmen dieser Arbeit das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCO2® Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) durchgeführt wurde, werden die theoretischen Grundlagen, auf der die Erfassung der einzelnen Parameter beruhen, genauer beleuchtet:

Zuerst wurde dabei das Doppelindikatorverfahren „COLD“ (Pulsion Medical, München, Deutschland) entwickelt: Ein Indikator mit zwei unterschiedlichen Eigenschaften wird injiziert: Indikator 1 ist intravaskulär gebunden (Indocyaningrün=ICG), Indikator 2 ist Kälte und kann dementsprechend frei diffundieren. Dadurch ermöglicht sich die Unterscheidung zwischen dem intra- und extravaskulären Kompartiment. Das zugrunde liegende Prinzip basiert darauf, dass durch Multiplikation des gemessenen Herzzeitvolumens mit der mittleren Transitzeit des Indikators ( $MTT_{ICG} / MTT_{Kälte}$ ) das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bzw. das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) berechnet werden können:

$$ITBV = HZV \times MTT (ICG)$$

Analoges gilt für den Indikator Kälte:

$$ITTV = HZV \times MTT (\text{Kälte})$$

Multipliziert man nun das HZV mit der exponentiellen Abfallzeit des Indikators, erhält man das pulmonale Thermo- (PTV) bzw. Blutvolumen (PBV):

$$PTV = HZV \times Dst(\text{Kälte})$$

$$PBV = HZV \times Dst (ICG)$$

Aus diesen beiden Größen lässt sich nun auf das globale enddiastolische Volumen GEDV (die Summe des enddiastolischen Volumens aller vier Herzkammern) schließen:

$$ITTV = GEDV + PTV \rightarrow GEDV = ITTV - PTV$$

GEDV und ITBV werden als errechnete intravaskuläre Parameter zur Abschätzung der kardialen Vorlast herangezogen. Weiterhin kann man aus den bereits bekannten Größen ITTV und ITBV das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) berechnen, was eine Einschätzung über das Vorhandensein bzw. das Ausmaß eines Lungenödems ermöglicht (Sakka, Ruhl et al. 2000) und derzeit mit keiner anderen Methode außer der TPTD gemessen werden kann. Eine weiterentwickelte Variante des COLD-Systems arbeitet auf Grundlage der single-Indikator-Technik. Das heißt, dass als einziger Indikator gekühlte Kochsalzlösung verwendet wird. Die Vorteile liegen auf der Hand: die Anwendung ist einfacher und günstiger, da der zeitintensive Umgang mit dem Farbstoff ICG entfällt. Allerdings muss dabei auf die exakte Vermessung des ITBV – und somit folglich des EVLW – verzichtet werden. Stattdessen werden diese Werte durch eine mathematische Kopplung (ITBV und GEDV korrelieren linear) berechnet, was oftmals als Nachteil der single-Indikatormethode angeführt wird. Sakka und Kollegen können aber in einer Studie, bei der ITBV und GEDV sowohl aus der single- als auch aus der Doppelindikatormethode erhoben wurden, verdeutlichen, dass beide Verfahren vergleichbar verlässliche Ergebnisse liefern. (Sakka, Ruhl et al. 2000)

Verschiedene Studien zeigen außerdem, dass GEDV bzw. ITBV zur Vorhersage der Volumen-Reagibilität geeignet sind. So beschreiben Michard und Kollegen (Michard, Alaya et al. 2003) bei Patienten im septischen Schock, dass GEDV nach einer volume

challenge deutlich anstieg – und dieser prozentuale Anstieg auch in einem Verhältnis zu den Ausgangswerten stand. Weiterhin stellten Reuter und Kollegen in einer Studie mit 19 herzchirurgischen Patienten sowohl fest, dass Doppel- und single-Indikator TPTD vergleichbare Ergebnisse liefern, als auch, dass das ITBV Vorlasterhöhungen adäquat widerspiegelt. (Reuter, Felbinger et al. 2002) Ein weiterer großer Vorteil der TPTD liegt darin, dass die Messungen einfach durchführbar sind und die entsprechenden arteriellen (z.B. zur invasiven Blutdruckmessung und arteriellen Blutgasanalyse) und zentralvenösen Zugänge in der Regel bei einem Intensivpatienten ohnehin vorhanden sind. Trotz all dieser Argumente, die für einen Ersatz der statischen, volumenbasierten Vorlastparameter durch die TPTD sprechen, gibt es Einschränkungen, die jedoch sowohl für die single- als auch für die Doppelindikatormethode gelten: Bei Herzklappenerkrankungen, kardialen Shunts und Aortenaneurysmen kann es zum Überschätzen der Volumina kommen. Hingegen können Pathologien in der Lungenperfusion (Z.n. Pneumektomie, Einlungenbeatmung, Makroembolien etc.) zum Unterschätzen durch diese Parameter führen. (Marx, Muhl et al. 2015) (Sakka, Ruhl et al. 2000)



### 5.1.1.3. Dynamische Vorlastparameter

Durch die zunehmende Kritik sowohl an den druck- als auch an den volumenorientierten Vorlastparametern hat eine weitere Größe klinische Beachtung gefunden. Die dynamischen Parameter werden hauptsächlich mittels Pulskonturanalyse erfasst, aber auch in der transösophagealen Echokardiografie können Veränderungen im Blutfluss der Aorta beobachtet werden. Im Gegensatz zu den druck- und volumenbasierten Parametern sind die dynamischen Größen aber nicht direkt als Surrogate der Vorlast zu betrachten, sondern eher als Vorhersagewerte der Volumen-Reagibilität. Zum besseren Verständnis werden aber zuerst kurz die physiologischen Hintergründe der Variabilitäten erörtert: Durch Beobachtung der Veränderungen der aortalen Druckkurven während des respiratorischen Zyklus lassen sich Rückschlüsse auf das Herzzeitvolumen treffen. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1899 von Frank erfasst. (Frank 1899) Daran schließen sich Überlegungen zur künstlichen Beatmung an: Während der Inspiration kommt es bei mechanisch beatmeten Patienten zu einer Verringerung der Vorlast vor dem rechten Herzen, da die künstliche Beatmung eine Erhöhung des pleuralen Drucks und transpulmonalen Druckgradienten erzeugt. Dadurch sinkt der venöse Rückstrom zum rechten Herzen. Da das Blutvolumen in Folge die Lunge passiert, wirken sich diese Veränderungen der rechtsventrikulären Vorlast erst mit einer Verzögerung auf die Vorlast des linken Herzens aus. Auch hier sinkt allerdings die Vorlast und das linksventrikuläre Schlagvolumen erreicht während der Inspiration ein Minimum. (Feissel, Michard et al. 2001) Man kann nun während des respiratorischen Zyklus verschiedene Parameter und vor allem deren Schwankungen beobachten: den Pulsdruck (PPV: Pulsdruckvariation), das Schlagvolumen (Schlagvolumenvariation: SSV) und den systolischen Druck (SPV: Druckvariation während der Systole). Diese Schwankungen sollen Ausdruck darüber geben können, ob das Herz auf eine weitere Volumengabe mit gesteigerter Auswurfleistung reagieren kann.

#### SVV

Die Schlagvolumenvarianz ist die Schwankung des Schlagvolumens während des Atemzyklus:

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mean}}$$

In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob SVV ein geeigneter Parameter ist, um die Volumen-Reagibilität eines Patienten vorherzusagen. So gibt es sowohl Ergebnisse bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen (Reuter, Felbinger et al. 2002), aber auch bei neurochirurgischen Patienten (Berkenstadt, Margalit et al. 2001), die allesamt darauf hinweisen, dass die SVV dementsprechend ein guter Prädiktor ist. Allerdings muss beachtet werden, dass nicht nur die Vorlast, sondern auch das angewandte Tidalvolumen einen Einfluss auf die Größe von SVV hat. (Reuter, Bayerlein et al. 2003)

### *PPV*

Ein weiterer dynamischer Parameter ist die Variation der Pulsdruckamplitude über den Atemzyklus (PPV). Die Berechnung erfolgt analog der SVV aus dem größten, dem kleinsten und dem mittleren Wert während eines Beatmungshubs. Studien bei akutem Lungenversagen (Michard, Chemla et al. 1999) oder septischen Patienten mit akutem Kreislaufversagen (Michard, Boussat et al. 2000) zeigen ebenfalls gute Korrelationen mit der Volumen-Reagibilität. Wie auch bei SVV hat sich bei PPV ein Einfluss des Tidalvolumens gezeigt, der bei der klinischen Anwendung beachtet werden sollte. Die Vorhersagbarkeit der „fluid-responsiveness“ scheint abhängig vom angewandten Tidalvolumen (TV) zu sein. De Backer und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass Tidalvolumina  $< 8\text{ml/kg}$  Körpergewicht nicht geeignet seien, um die Vorlast mittels PPV adäquat abzuschätzen, da der Einfluss der Druckänderungen im respiratorischen Zyklus zu gering sei. (De Backer, Heenen et al. 2005)

### *SPV*

Auch die systolische Druckvariation errechnet sich aus dem Maximal- und Minimalwert während eines Beatmungszyklus (Perel, Pizov et al. 1987). Dabei kommt es inspiratorisch - relativ zu dem endexpiratorisch gemessenen Wert - zu einem Anstieg (dUp) und zu einem Abfall (dDown) des systolischen Blutdrucks (Magder 2004). Die Untersuchungen zur systolischen Druckvariation SPV haben ebenfalls vielversprechende Ergebnisse gezeigt. So stimmen die linksventrikulär vermessene Fläche (mittels TEE) und die daraus gezogenen Schlüsse auf die Vorlast gut mit den gemessenen Werten des SPV überein (Coriat, Vrillon et al. 1994). Außerdem können Aussagen über die Volumen-Reagibilität anhand der SPV getroffen werden. (Tavernier, Makhotine et al. 1998) Diese Ergebnisse müssen aber relativiert betrachtet werden, da diese

Variabilitäten nur bei kontrolliert Beatmeten mit Tidalvolumina  $> 8\text{ml/kg}$  Körpergewicht sowie bei Patienten mit Sinusrhythmus verwendet werden können – was bei den oben genannten Studien auch stets der Fall war. Selbst bei druckunterstützten Beatmungsverfahren scheint es keine ausreichend verlässliche Vorhersagbarkeit zu geben. (Perner and Faber 2006) In einem 2009 veröffentlichten Review, das insgesamt 29 Studien mit 685 Patienten einschließt, schlagen Marik und Kollegen vor, die Grenzwerte für die dynamischen Variabilitäten bei 11-13% festzusetzen. Das heißt, dass in diesem Referenzspektrum eine Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern der Volumen-Reagibilität stattfinden soll. (Marik, Cavallazzi et al. 2009) Die eingeschlossenen Studiendaten wurden aber zum Großteil an operativen, tief-sedierten Patienten mit hohen Tidalvolumina erhoben. Fraglich ist, inwiefern diese Referenzdaten aufgrund unterschiedlicher Rahmenbedingungen auf andere Intensivpatienten – mit geringerer Sedierung oder niedrigeren Tidalvolumina – übertragen werden können. Huber und Kollegen gaben beispielsweise zu bedenken, dass diese Voraussetzungen zur Nutzung der dynamischen Vorlastparametern – also Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung - lediglich auf 9,5% der Patienten auf deren internistischer Intensivstation eines deutschen Universitätsklinikums zutrafen. (Huber and Rockmann 2008) Somit lässt sich festhalten, dass sich die dynamischen Variabilitäten zwar bei einem sehr selektiven Patientenkollektiv gut zur Vorhersage der Volumenreagibilität eignen, beim Einsatz auf nicht-operativen Intensivstationen scheinen aber die Voraussetzungen für die Anwendung nicht erfüllt zu werden. Eine weitere Limitation für den Einsatz der dynamischen Parameter kann bei Patienten mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion vorliegen. Die Ergebnisse einer experimentelle Studie an 15 Schweinen geben zu bedenken, dass hohe Werte für PPV oder SSV auch Ausdruck einer schweren rechtsventrikulären Funktionsstörung sein können (Richter, Petersen et al. 2011). Dies liegt daran, dass in deren Berechnung das zu Beginn der Inspiration ansteigende Schlagvolumen (dUp) miteinberechnet wird. Ein hohes dUp kommt beispielsweise bei Hypervolämie oder eben eingeschränkter Herzfunktion besonders deutlich zur Geltung. Daraus ergeben sich dann relativ erhöhte Werte der Varianzen, obwohl das nicht zwingend in einer Beziehung zur Volumen-Reagibilität stehen muss. (Magder 2004, Eichhorn, Trepte et al. 2011, Trepte, Eichhorn et al. 2013) Deshalb dürfen die dynamischen Vorlastparameter nicht isoliert, sondern nur in Zusammenschau mit dem gesamten klinischen Bild eines Patienten zur Vorhersage der Volumen-Reagibilität bei einer ausgewählten Patientengruppe genutzt werden.

### 5.1.2. Kontraktilität

Neben der Vorlast hängt die Fähigkeit des Organismus zur Aufrechterhaltung des adäquaten Blutflusses von der Kontraktilität des Herzens ab. Sie ist eigentlich definiert als intrinsische Fähigkeit des Myokards – unabhängig von Vor- oder Nachlast. Das Schlagvolumen (SV) – und weitere Größen, die man daraus berechnen kann – werden aber als Maß dafür verwendet – obwohl sie eigentlich auch von Vor- und Nachlast mitbeeinflusst werden.

Das Schlagvolumen ist definiert als das Blutvolumen, welches das linke Herz während eines Herzschlags auswirft und berechnet sich, indem man das endsystolische Volumen (ESV) vom enddiastolischen Volumen (EDV) subtrahiert:

$$SV = EDV - ESV$$

Ein vergleichbarer Wert ergibt sich aber, wenn man daraus die Ejektionsfraktion berechnet, also den Anteil des während der Systole ausgeworfenen Blutes im Vergleich zum gesamten enddiastolischen Volumens in der linken Herzkammer:

$$EF = \frac{SV}{EDV}$$

Aus dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz (HF) lässt sich wiederum das Herzzeitvolumen berechnen:

$$HZV = SV \times HF$$

Wie bereits in den vorangehenden Kapiteln Echokardiografie, Thermodilution und Dynamische Vorlastparameter beschrieben lassen sich Volumina durch verschiedene Verfahren bestimmen, weshalb diese hier nicht erneut genauer besprochen werden sollen. Die gewonnenen Informationen werden klinisch aber aufgrund der besseren Vergleichbarkeit auf die reelle Körperoberfläche indiziert und dann als Schlagvolumenindex (SVI) und Herzindex (HI) verwendet.

Analog gilt:

$$HI = SVI \times HF$$

Ein anderer Parameter zur Beurteilung der Kontraktilität ist die arterielle Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dp_{max}$ ). Die Steilheit des Druckerhöhungs während der Systole kann mittels Pulsformanalyseverfahren bestimmt werden und soll Auskunft über die kardiale Kontraktionskraft geben – unabhängig von Vor- oder Nachlast.

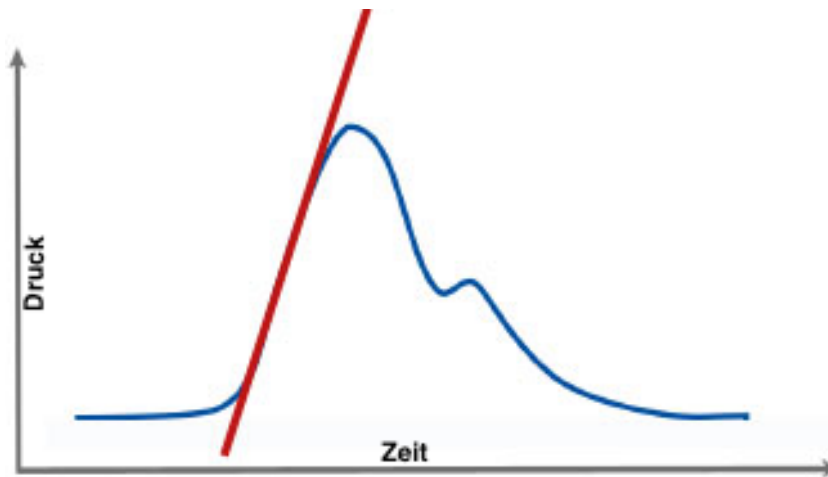


Abbildung 2 steile Druckerhöhungsgeschwindigkeit/ hohe LV- Kontraktilität, adaptiert nach (Pulsion 2015)

Abbildung 2 zeigt eine steile Druckerhöhungsgeschwindigkeit mit dementsprechend hoher linksventrikulärer Kontraktilität, in Abbildung 3 hingegen ist aufgrund der flachen Kurve mit einer geringeren Kontraktilität zu rechnen.

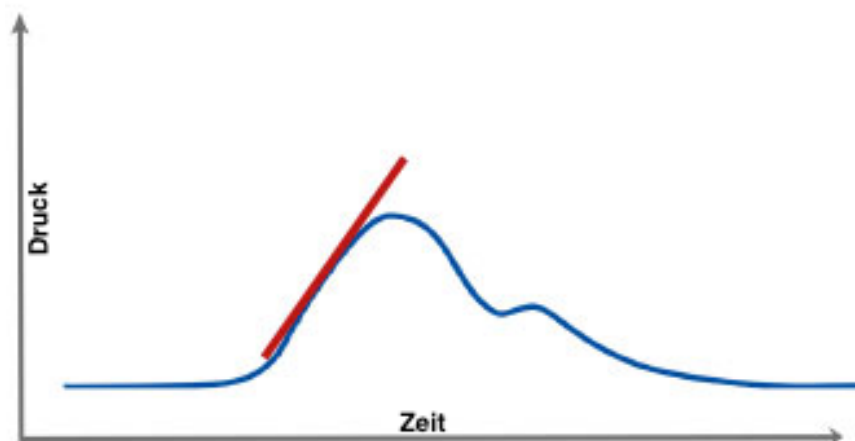


Abbildung 3 flache Druckerhöhungsgeschwindigkeit, niedrige LV-Kontraktilität adaptiert nach (Pulsion 2015)

Allerdings wurden diese Zusammenhänge bisher nur in wenigen Studien untersucht.

De Hert und Kollegen kommen zu dem Ergebnis, dass Änderungen der linksventrikulären Kontraktilität auch bei  $dP_{\max}$  (in dieser Studie femoral gemessen) registriert werden können, es aber generell zu einer Unterschätzung der Kontraktilität kommt. (De Hert, Robert et al. 2006) Sharman et al. hingegen verglichen einerseits eine radiale  $dP_{\max}$  – Messung mit einer echokardiographischen Einschätzung der linksventrikulären Funktion und andererseits auch mit den  $dp_{\max}$ -Werten eines linksventrikulären Katheters. Sie konnten aber in beiden Fällen keine stützenden Ergebnisse für die Verwendbarkeit von  $dP_{\max}$  aus der Pulsconturanalyse finden (Sharman, Qasem et al. 2007).

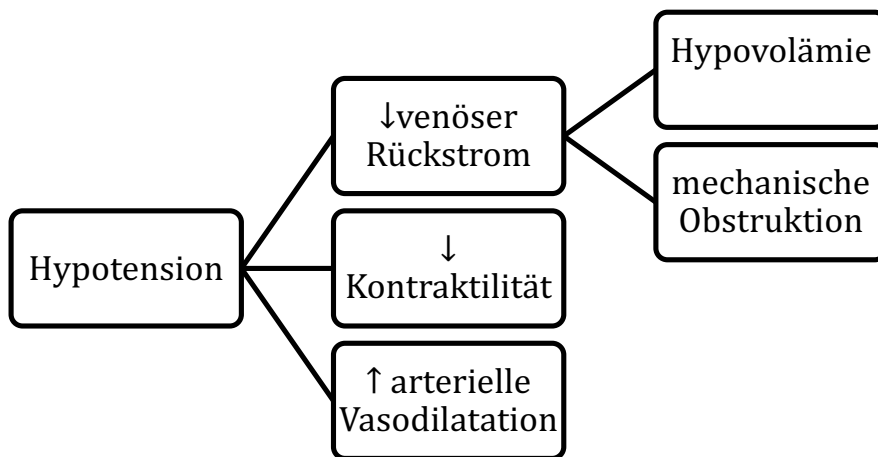
Insgesamt betrachtet ist festzuhalten, dass  $dp_{\max}$  von der Lokalisation der Messung abhängt (bsp: radial, brachial, femoral), aber die aktuelle Studienlage nicht als ausreichend angesehen werden kann, um die Verlässlichkeit des Parameters zu gewährleisten.

### 5.1.3. Nachlast

Die Nachlast entspricht der Wandspannung des Myokards am Anfang der Systole und somit dem Widerstand, den der linke Ventrikel beim Öffnen der Aortenklappe überwinden muss, um Schlagvolumen auszuwerfen - vereinfacht also dem mittleren Aortendruck. Unter physiologischen Bedingungen erlaubt der arterielle Blutdruck eine grobe Abschätzung des Blutflusses zu den Organen, da dieser aufgrund autoregulatorischer Mechanismen (Konstriktion und Dilatation afferenter Gefäße) weitestgehend konstant gehalten werden kann. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) gilt im physiologischen Zustand als bester Surrogatparameter für die Organdurchblutung (Bigatello and George 2002):

$$MAP = BP_{dia} + \frac{1}{3} (BP_{sys} - BP_{dia})$$

Bei den meisten Patienten ist ein Wert von  $\geq 70$ mmHg anzustreben. Abbildung 4 fasst die möglichen Gründe von kleineren Werten (Hypotension) zusammen:



5

Abbildung 4: grundsätzliche Ursachen der Hypotension, adaptiert nach (Bigatello and George 2002)

Bei Patienten im septischen Schock hingegen scheint eine Erhöhung des MAP aber nicht zwangsläufig mit einer verbesserten Organdurchblutung einherzugehen. (LeDoux, Astiz et al. 2000) Ein weiterer Nachlastparameter, der bei kritisch Kranken betrachtet werden kann, ist der systemisch vaskuläre Widerstand. Dieser kann abgewandelt aus dem Ohm'schen Gesetz

$$R = \frac{U}{I}$$

R = Widerstand, U = Spannung, I = Fluss

berechnet werden, indem die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösen System in Beziehung zum Blutfluss (HZV) gesetzt wird. In Analogie zum Stromkreislauf ist die arterio-venöse Druckdifferenz (= Spannung U) die treibende Kraft des Blutflusses (Stromfluss I):

$$SVR = \frac{MAP - ZVD}{HZV} \times 80$$

Der SVR bzw. dessen Indexierung auf die Körperoberfläche (SVRI) gilt als ein weiterer Nachlastparameter, der vor allem zur Steuerung der Katecholamindosierung verwendet wird. (Huber and Rockmann 2008) Es muss aber beachtet werden, dass der SVR als errechnete Größe beispielsweise konstant bleibt, wenn der MAP und das HZV in gleichem Maße abfallen.

#### 5.1.4. Mikrozirkulation

Unter Mikrozirkulation versteht man die Durchblutung und den Stoffaustausch von den kleinsten Gefäßen des menschlichen Körpers. Durch Diffusion gelangt dort Sauerstoff in das Gewebe und letztendlich in die Mitochondrien der Zellen zur Energiegewinnung. Unter intensivmedizinischen Gesichtspunkten ist es besonders interessant abzuschätzen, ob die Sauerstoffversorgung an den Endorganen adäquat ist oder ob es bereits durch typische Krankheitsbilder wie Schock zu einer Hypoperfusion gekommen ist. Als Ursachen denkbar sind die bereits besprochenen makrozirkulatorischen Verringerungen des Herzzeitvolumens, wodurch weniger Blutvolumen am Endorgan ankommt. Aber auch mikrozirkulatorische Veränderungen können der Grund für eine gestörte Diffusion, Extraktion oder Nutzung von Sauerstoff sein. (Pope, Jones et al. 2010)

Eine orientierende, klinische Einschätzung der Mikrozirkulation ist über drei Organsysteme möglich: die Nieren reagieren auf verringerte Durchblutung mit geringerer Urinproduktion, zweitens wird die Haut blasser und die kapillären Füllungszeiten verlängern sich und drittens führt die verringerte Durchblutung des Gehirns zu Verwirrtheits- und Somnolenzzuständen (Vincent, Ince et al. 2012). Allerdings wäre es



wünschenswert, mikrozirkulatorische Pathologien zu diagnostizieren, bevor es zu diesen Affektionen an den Endorganen kommt, weshalb verschiedene Parameter als Surrogat für die Perfusion ins Gewebe verwendet werden.

#### **5.1.4.1. Laktat**

Bei einem Kreislaufversagen, z.B. im Rahmen eines Schockgeschehens, kann es zu einer inadäquaten Sauerstoffversorgung am Endorgan/Gewebe kommen. Dies führt letztendlich auch zur mitochondrialen Hypoxie und folglich kann die oxidative Phosphorylierung nicht zur Energiegewinnung in der Zelle genutzt werden. Stattdessen wird Energie im Rahmen der anaeroben Glykolyse bereitgestellt, wobei sich Laktat anhäuft. Bei länger andauernder zellulärer Hypoxie diffundiert dieses Laktat ins Blut und kann laborchemisch einfach bestimmt werden (Jones, Shapiro et al. 2010). Schwierig ist es aber, bestimmte Referenzwerte für den Laktatspiegel festzulegen. Im physiologischen Zustand sollten Werte  $<1,0$  mmol/l erreicht werden; bei Intensivpatienten finden sich hingegen verschiedene Werte zwischen  $<2,0$  und  $<4,0$  mmol/l, die als Grenzwerte angegeben werden. Nichol und Kollegen schließen aber aus der Auswertung von  $>170000$  Laktatmessungen bei 7155 Patienten, dass bereits relativ erhöhte Werte von  $>0,75$  mmol/l Laktat mit einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatienten assoziiert sind (Nichol, Egi et al. 2010). Folglich scheint es schwierig, bei diesem heterogenen Patientenkollektiv eine Referenzspanne von 2,0, oder sogar das häufiger verwendet 4,0 mmol/l aufrecht zu erhalten. In weiteren Studien wurden die Laktatkonzentrationen bei Aufnahme auf die Intensivstation und im Verlauf bestimmt. Beides ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert worden (Bakker, Coffernils et al. 1991, Bakker, Gris et al. 1996). Weiterhin scheint die Elimination des Laktats, die sogenannte Laktat-Clearance, mit dem Outcome von Intensivpatienten assoziiert zu sein. Darunter versteht man die prozentuale Abnahme des Laktats zu einem Zeitpunkt im Vergleich zu einem Vorwert (z.B.: bei Aufnahme auf die Intensivstation) (Nguyen, Rivers et al. 2004).

Allerdings kann Laktat auch bei anderen pathophysiologischen Zuständen als Hypoxie ansteigen, beispielsweise bei Inhibierung des Pyruvat-Zyklus oder bei einer verminderten Elimination im Rahmen einer Leberfunktionsstörung. Außerdem sollte bedacht werden, dass Laktat nur generell im Gesamten gemessen wird und nicht den regionalen Blutfluss an einem bestimmten Organ widerspiegelt (Bakker, Gris et al. 1996).

#### 5.1.4.2. Venöse O<sub>2</sub>-Sättigung

Die venöse Sauerstoffsättigung wird entweder vor dem rechten Herzen als zentralvenöse O<sub>2</sub>- Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) mittels zentralem Venenkatheter oder nach dem rechten Herzen als gemischt venöse O<sub>2</sub>-Sättigung mittels Pulmonalarterienkatheter gemessen. Berechnet wird sie unter Vernachlässigung des physikalisch gelösten O<sub>2</sub> aus der Differenz des arteriell gelösten O<sub>2</sub> und dem Quotient aus Sauerstoffverbrauch (DO<sub>2</sub>) und Herzzeitvolumen:

$$SvO_2 \sim C_aO_2 - \frac{DO_2}{HZV}$$

(Huber and Rockmann 2008)

mit

$$DO_2 = CO \times Hb \times 1,34 \times SaO_2$$

(Ducrocq, Kimmoun et al. 2013)

Zu unterschiedlichen Werten kommt es dabei dadurch, dass die ScvO<sub>2</sub> nur Blut aus der oberen Hohlvene enthält, die SvO<sub>2</sub> aber gemischtes Blut aus oberer und unterer Hohlvene. Physiologisch extrahieren die Organe (v.a. das Gehirn) der oberen Körperhälfte mehr Sauerstoff als die der unteren, weshalb ScvO<sub>2</sub> geringer als SvO<sub>2</sub> ist. Normwerte für die Sauerstoffsättigungen sind in etwa

- untere Hohlvene: 80- 85%
- obere Hohlvene: 70-75%
- Jugularvene: 65- 70%
- Gemischte venöse Sättigung: 75% (Barratt-Boyes and Wood 1957) (Bronicki 2011)

Kommt es zu einem verringerten HZV und damit zu einer geringeren Blut- und Sauerstoffversorgung im Gewebe, ist der erste Mechanismus die Erhöhung der Extraktionsrate von Sauerstoff aus dem Blut; dementsprechend sinkt die venöse O<sub>2</sub>-Sättigung. Dadurch wird gewährleistet, dass der aerobe Stoffwechsel aufrechterhalten werden kann. (Ducrocq, Kimmoun et al. 2013) Theoretisch deckt die ScvO<sub>2</sub> also ein

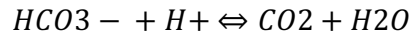
Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch auf. (Rivers, Katranji et al. 2012) Dieser Pathomechanismus ist aber nur bei uneingeschränkter, normaler Sauerstoffnutzung möglich. Bei Patienten im septischen Schock wurde hingegen beobachtet, dass es zwar zu einer Erhöhung der Laktatspiegel kommt, aber dass weder die Sauerstoffextraktionsrate deutlich erhöht war, noch dass eine Erhöhung des Sauerstoffangebots zu einer erhöhten Sauerstoffextraktionsrate führte. (Bronicki 2011) Im Gegenteil kann die venöse Sauerstoffsättigung dann sogar erhöht sein, da entweder die Extraktion/Diffusion von Sauerstoff durch eine Unfähigkeit zum Sauerstoffaustausch bei geschädigtem Blutfluss in den kleinen Gefäßen oder die mitochondriale Nutzung des O<sub>2</sub> gestört ist. (Pope, Jones et al. 2010). Weiterhin ist denkbar, dass das Herzzeitvolumen im gleichen Umfang wie der periphere Sauerstoffverbrauch sinkt und dementsprechend die venöse Sättigung gleich bleibt, obwohl es aber zu Veränderungen der Sauerstoffversorgung des Gewebes gekommen ist. Dies konnte neben Sepsispatienten auch bei Analogsedierung, Hypothermie oder Organausfall festgestellt werden. Anders ist dies bei Patienten mit chronischen Krankheiten, die mit einem verringerten Herzzeitvolumen einhergehen. Huber und seine Mitarbeiter zeigten, dass die Sauerstoffextraktionsrate ohnehin durch Kompensationsmechanismen erhöht ist und dementsprechend die venösen Sauerstoffsättigungen auch ohne aktuelles Krankheitsgeschehen niedriger sind. (Huber and Rockmann 2008) Pope und Kollegen fanden weiter heraus, dass sowohl erniedrigte Werte der ScvO<sub>2</sub> ( $\leq 70\%$ ) als auch erhöhte Werte ( $\geq 90\%$ ) mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu den Referenzbereichen der ScvO<sub>2</sub> assoziiert waren. (Pope, Jones et al. 2010) Folglich müssen sowohl Abweichungen der venösen Sauerstoffsättigungen nach oben wie auch nach unten als potentiell pathologisch betrachtet werden. Wenn diese Überlegungen über die Interpretation der gemischt venösen Sättigungswerte in Betracht gezogen werden, ist dieser einfach und kostengünstig zu bestimmende Parameter ein wertvoller Informationszugewinn bei der Behandlung von Intensivpatienten.

#### **5.1.4.3. Veno-arterielle CO<sub>2</sub>-Differenz**

Die veno-arterielle Kohlenstoffdioxidifferenz ( $\Delta\text{CO}_2 / \text{dpCO}_2$ ) wird als Alternative zu den venösen Sättigungen verwendet. Sie ist als Bilanz aus CO<sub>2</sub>-Produktion und Elimination zu verstehen und berechnet sich durch Subtraktion des arteriellen vom venösen pCO<sub>2</sub>-Wert:

$$dpCO_2 = pvCaO_2 - paCO_2$$

Physiologisch befindet sich CO<sub>2</sub> nur zu einem geringen Teil als gelöstes Gas im Blut, der überwiegende Anteil wird hingegen als Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) transportiert. CO<sub>2</sub> entsteht im aeroben Stoffwechsel wie auch als Puffersubstanz von Laktat im anaeroben Stoffwechsel:



Eliminiert wird CO<sub>2</sub> durch die pulmonale Abatmung, wobei die Höhe der Elimination einerseits von der Lunge selbst abhängig ist, andererseits aber auch kardialen Einflussfaktoren wie dem Herzzeitvolumen unterliegt. (Bakker, Vincent et al. 1992) Je langsamer das Blut durch die Lungen fließt, desto höher ist das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und dementsprechend die Elimination von CO<sub>2</sub> aus dem Blut. Bakker und Kollegen berichten, dass in ihren Untersuchungen eine exponentielle Beziehung zwischen dpCO<sub>2</sub> und dem Herzzeitvolumen gefunden werden konnte (Bakker, Vincent et al. 1992). Ob die dpCO<sub>2</sub> und Laktat miteinander korrelierten, brachte in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse: Van der Linden und Mitarbeiter konnten in einer tierexperimentellen Arbeit zeigen, dass bei Hunden während eines akuten Blutverlusts dpCO<sub>2</sub> und Laktat signifikant korrelierten, woraus sie schlossen, dass dpCO<sub>2</sub> im hämorrhagischen Schock ein verlässlicher Indikator ist. (Van der Linden, Rausin et al. 1995) Bei Bakker sowie bei Monnet und Kollegen zeigte sich hingegen gegensätzlich, dass die dpCO<sub>2</sub> aber nicht zum Ausgangslaktatwert korrelierte. Monnet schloss daraus, dass der dpCO<sub>2</sub> – im Vergleich zu Laktat – eine Möglichkeit darstellt zu beurteilen, ob das Herzzeitvolumen ausreicht, um das akkumulierte CO<sub>2</sub> zu eliminieren. Durch Marker des anaeroben Stoffwechsels (Laktat) alleine wäre dies nicht möglich. (Bakker, Vincent et al. 1992, Monnet, Julien et al. 2013)

Vallet et al untersuchten weiter, ob die Art der Hypoxie eine Rolle für die Verwendbarkeit des Indikator dpCO<sub>2</sub> spielt. Sie fanden heraus, dass bei einer ischämischen Hypoxie durch verringerte Blutzufuhr dpCO<sub>2</sub> signifikant stieg, bei einer hypoxischen durch verringerten arteriellen O<sub>2</sub>-Gehalt hingegen nicht. Daraus schlossen sie, dass ein normaler Wert von dpCO<sub>2</sub> eine Gewebhypoxie nicht grundsätzlich ausschließen kann. Ein erhöhter Wert von dpCO<sub>2</sub> hingegen ist von einem verringerten Blutfluss abhängig. (Vallet, Teboul et al. 2000) Diese erhöhte veno-arterielle CO<sub>2</sub>-Differenz konnten Robin

und seine Mitarbeiter mittels ROC-Analysen der Daten ihrer post-operativen Intensivpatienten bei 6mmHg festlegen. Größere Werte waren bei ihren Patienten mit einem höheren Risiko postoperativer Komplikationen assoziiert. (Robin, Futier et al. 2015) Weitere Studien müssen nun zeigen, inwiefern die dpCO<sub>2</sub> zielgerichtete Therapien im hämodynamischen Monitoring – vor allem bezüglich Optimierung von Gewebehypoxie bei anaeroben Stoffwechsel – unterstützen kann.

### **5.1.5. Zusammenfassung**

Die Vielzahl der beschriebenen Parameter macht deutlich, dass ein optimales Verfahren zur Einschätzung von Kontraktilität und Nachlast - und vor allem der Vorlast und Volumenreagibilität - noch nicht vorhanden ist. Die isolierte Betrachtung eines einzelnen Parameters kann nicht die gänzliche Einschätzung der Herzkreislaufsituation eines Intensivpatienten ermöglichen, sondern die einzelnen Größen sind stets in gegenseitiger Zusammenschau zu beurteilen. Weiterhin muss man sich bei der großen Auswahl an Monitoring-Geräten vor Augen führen, dass nicht die Entscheidung für das ein oder andere Gerät oder für einen Parameter etc. das outcome des Patienten verbessern kann. Einzig die therapeutische Entscheidung des behandelnden Arztes – basierend auf der Interpretation der gemessenen Werte – kann dies leisten.

## **5.2. Der intra-abdominelle Druck**

Der intra-abdominelle Druck und die damit assoziierten Krankheitsbilder des erhöhten intra-abdominellen Drucks (IAH), sowie des intra-abdominellen Kompartmentsyndroms (ACS) sind erst in den letzten Jahren vermehrt in den Focus wissenschaftlichen und klinischen Interesses gerückt. Im Jahr 2004 gründete sich die „WSACS: the abdominal compartment society“. Dieses Expertengremium stellte zum ersten Mal wichtige Definitionen zum Thema intra-abdomineller Druck und Hypertension auf, sprach außerdem sowohl diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen aus. Es wurden Zusammenfassungen zu den pathophysiologischen Zusammenhängen herausgegeben und diese werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert.

### Der intra-abdominelle Druck

<b>Definition</b>	stationärer Druck in der Bauchhöhle
<b>Referenzwerte (in mmHg)</b>	physiologisch: subatmosphärisch bis 0 Intensivpatient: 5-7
<b>Messmethode</b>	intravesikal <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit max. 25ml NaCl</li> <li>• endexpiratorisch</li> <li>• flache Rückenlage</li> <li>• Kalibrierung: Mittlere Axillarlinie</li> </ul>
<b>Abdomineller Perfusionsdruck (APP)</b>	$APP = MAP - IAP$

Tabelle 3: Der intra-abdominelle Druck (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

### Intra-abdominelle Hypertonie

<b>Definition</b>	anhaltender oder wiederholt gemessener Wert $\geq 12$ mmHg oder APP $\leq 60$ mmHg
	<b>Grad 1</b> 12-15mmHg <b>Grad 2</b> 16-20mmHg <b>Grad 3</b> 21-25mmHg <b>Grad 4</b> >25mmHg

Tabelle 4: Intra-abdominelle Hypertonie(Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

### Abdominelles Kompartmentsyndrom

<b>Definition</b>	anhaltender IAP $> 20$ mmHg mit neu aufgetretenem Organversagen / Funktionsstörung
• <b>primär</b>	abdominelle Ursache: Verletzung oder Erkrankung in der Bauch-/Beckenregion als Ursache
• <b>sekundär</b>	extra-abdominelle Ursache: ACS/IAH ohne Zusammenhang zu Bauch-/Beckenverletzung oder Erkrankung
• <b>rekurrent</b>	nach bereits erfolgter Behandlung eines primären oder sekundären ACS kommt es erneut zur Entwicklung eines ACS

Tabelle 5: Abdominelles Kompartmentsyndrom (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

### **5.2.1. Inzidenz**

Verschiedene Studien haben erfasst, wie häufig das Auftreten einer intra-abdominellen Hypertonie bzw. eines Abdominellen Kompartmentsyndroms in einem Kollektiv von Intensivpatienten ist. Bei Vidal und Kollegen waren bei Aufnahme auf die Intensivstation 31% (IAH) betroffen, bei 12 % kam es zu einem abdominellen Kompartmentsyndrom (Vidal, Ruiz Weisser et al. 2008). Dalfino et al stellten eine IAH bei 19% und ein ACS bei 5,4% der Patienten fest (Dalfino, Tullo et al. 2008), wohingegen Malbrain und Kollegen in einer multizentrischen Studie, die 265 Patienten einschloss, bei 32,1% einen intra-abdominellen Hypertonus und bei 4,2% ein ACS diagnostiziert haben (Malbrain, Chiumello et al. 2005). Auch die stichprobenartige Untersuchung durch Malbrain und seine Mitarbeiter in einer anderen Studie, die die Prävalenz von IAH und ACS an einem Tag in 13 verschiedenen Intensivstationen in 6 Ländern dokumentiert, kommt zu dem Ergebnis, dass knapp die Hälfte der Patienten unter einem erhöhten abdominellen Druck leiden (50,5%) sowie 8,2% die Kriterien eines Kompartmentsyndroms erfüllen. (Malbrain, Chiumello et al. 2004) Wenn man diese Inzidenzen vergleichen möchte, muss man beachten, ob es sich um Angaben bezüglich der Aufnahme auf die Intensivstation handelt oder um ein Mittel, das aus verschiedenen Messungen im Verlauf errechnet wurde (in der Regel deutlich höhere Zahlen). Weiterhin gibt es unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen zwischen operativen und nicht-operativen/internistischen Intensivstationen. Insgesamt kann man aber festhalten, dass es sich vor allem bei der intra-abdominellen Hypertonie um ein sehr häufiges Krankheitsbild handelt und auch das abdominelle Kompartmentsyndrom bei bis zu 10% der Intensivpatienten aufzutreten scheint.

### **5.2.2. Ätiologie**

Generell bedingen die Compliance der Bauchhöhle und die intrakavitären /intraluminalen Volumina den Druck in der Bauchhöhle. Unter physiologischen Bedingungen führen geringe Erhöhungen der abdominellen Volumina auch nur zu marginalen Erhöhungen des Bauchdrucks; in pathophysiologischen Zuständen verringerter Compliance bewirken aber bereits geringe zusätzliche Volumina eine deutliche Erhöhung des IAP. (Malbrain, De Laet et al. 2013) Abbildung 5 zeigt diesen Zusammenhang noch einmal graphisch, wobei der obere Graph den physiologischen, der untere den pathophysiologischen Zusammenhang widerspiegelt: eine gleich hohe Erhöhung des



abdominellen Volumens um 2l von 4 auf 6l bewirkt eine deutlich unterschiedliche Steigung des IAP – abhängig vom Ausgangswert des IAP.

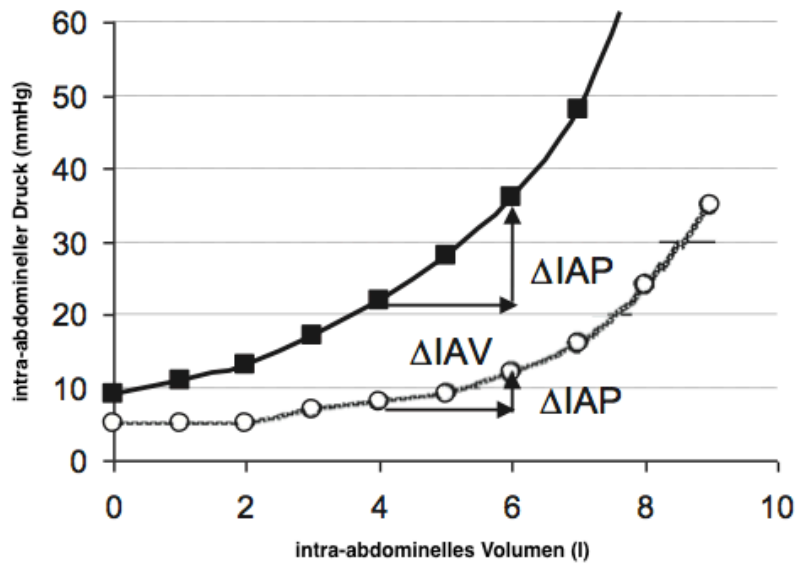


Abbildung 5 Pathophysiologie des IAP (Malbrain, De Laet et al. 2013)

Tabelle 6 fasst eine Auswahl von Risikofaktoren zusammen, die die Entwicklung einer intra-abdominellen Hypertonie bzw. eines ACS begünstigen:

<b>Verringerte Compliance der Bauchwand</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Z.n. Laparatomie</li> <li>Z.n. ausgedehnten Traumata/ Verbrennungen</li> <li>☐ Bauchlage</li> <li>☐ Beatmung</li> </ul>
<b>Erhöhte Volumina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intraluminal</li> <li>• intrakavitär</li> </ul>	<p>distendierter g-i- Trakt (Gastroparese, Ileus)</p> <p>Raumforderungen durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Aszites/ intraperitoneale Flüssigkeitsansammlungen (Bsp.bei Leberfunktionseinschränkungen oder Peritonealdialyse)</li> <li>☐ Pankreatitis</li> <li>☐ Hämo- /Pneumoperitoneum</li> <li>☐ CO<sub>2</sub>-Insufflation bei Laparaskopie</li> </ul>
<b>Kapillarleck/ Volumengabe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Azidose (pH &lt; 7,2)</li> <li>☐ Hypothermie (&lt; 33°C)</li> <li>☐ Massentransfusionen / pos. Flüssigkeitsbilanz</li> <li>☐ Schock / Sepsis / Entzündung / Koagulopathien</li> </ul>

Tabelle 6: Risikofaktoren IAH, adaptiert nach (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

### 5.2.3. Pathophysiologie

Ein erhöhter Druck in der Bauchhöhle hat sowohl auf die Organe im gleichen Kompartiment Einfluss, sollte aber stets auch in Beziehung zu allen anderen Organsystemen des Körpers gesehen werden. (Cheatham 2009) Generell erniedrigt der erhöhte Druck im abdominellen Kompartiment die arterielle Blutzufuhr zu den Organen und behindert gleichzeitig den venösen Rückfluss. Beides führt zu einem verschlechterten Blutgasaustausch am betroffenen Endorgan. (Malbrain, De Laet et al. 2013) Dadurch kommt es zu einer Mitbeteiligung vieler verschiedener Organsysteme.

#### 5.2.3.1. Respiratorisch

Durch den erhöhten intra-abdominellen Druck kommt es zu einer Verschiebung des Zwerchfells nach kranial, welches das thorakale und das abdominelle Kompartiment

voneinander trennt. Einerseits kommt es damit zur Verkleinerung des thorakalen Raums, andererseits auch zu einem erhöhten Druck im intrathorakalen Raum (ITP) und folglich zu einer Verringerung der Compliance der Brustwand, da ein Teil des intra-abdominellen Drucks über das Zwerchfell übertragen wird. Daraus resultieren ein geringeres Lungenvolumen mit verringerter, funktionaler Residualkapazität sowie eine erhöhte Neigung zu Atelektasen und Pneumonien. (Pelosi, Quintel et al. 2007, Wauters, Claus et al. 2012)

#### **5.2.3.2. Neurologisch**

Auch auf den intrakraniellen Druck (ICP) wirkt sich ein erhöhter IAP aus. Wie oben beschrieben führt der IAP zu einem erhöhten ITP. Dadurch kommt es zur funktionalen Obstruktion des venösen Abflusses aus dem Kopfbereich, was in einem erhöhten intrakraniellen Druck resultiert. (Citerio, Vascotto et al. 2001) (Bloomfield, Ridings et al. 1997) Weiterhin sinkt dadurch der zerebrale Perfusionsdruck. (Deeren, Dits et al. 2005)

#### **5.2.3.3. Abdominelle Organsysteme**

Durch den erhöhten intra-abdominellen Druck verringert sich die arterielle Blutzufuhr zu den Endorganen. Auch die mesenterischen Gefäße sind davon sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene betroffen, was letztendlich zu einer Minderdurchblutung führen kann. Bakterielle Translokationen aus dem Darm werden auf diese Art erleichtert. In der Folge können Sepsis und Multiorganversagen auftreten (Diebel, Dulchavsky et al. 1992, Diebel, Dulchavsky et al. 1997).

Ähnliche Zusammenhänge wurden bezüglich der Leberfunktion beschrieben. Bei steigendem IAP ist eine verringerte hepatische Durchblutung zu beobachten, die deren Funktion limitieren kann. (Diebel, Wilson et al. 1992) Gleiches gilt für die Nierenfunktion. Durch die verringerte Perfusion und die druckbedingte Kompression des Parenchyms kommt es zu einer Funktionseinschränkung. Sowohl die exkretorische als auch die hormonellen Funktionen der Niere können davon betroffen sein. (De Laet, Malbrain et al. 2007) Dalfino und Kollegen stellten dazu fest, dass intra-abdominelle Hypertonie und akutes Nierenversagen miteinander assoziiert sind und vor allem ab

einem IAP von 12 mmHg das Risiko eines akuten Nierenversagens deutlich ansteigt. (Dalfino, Tullo et al. 2008)

#### 5.2.3.4. Hämodynamisch

In Analogie zu den bereits beschriebenen Organsystemen beeinflusst der intra-abdominelle Druck auch das kardiovaskuläre System. Durch die druckbedingte Kompression der Gefäße kommt es einerseits zu einem verringerten venösen Rückstrom zum Herzen und damit zu einer geringeren Vorlast, andererseits durch die arterielle Kompression auch zu einer erhöhten Nachlast. Hinzu kommt, dass die Verschiebung des Zwerchfells nach kranial zu einer direkten Kompression der Thoraxorgane – und damit auch des Herzens - führt und die Kontraktilität erniedrigt. Insgesamt kann ein erhöhter IAP also das kardiale Schlagvolumen erniedrigen. (Malbrain, De Waele et al. 2015) Durch die Übertragung von Druck in den intrathorakalen Raum kommt es zur Beeinflussung von druckbasierten Vorlastparametern wie dem ZVD oder dem PAOP wie bereits im vorangehenden Kapitel beschrieben. Eine verlässlichere Abschätzung des zentralen Venendrucks wäre als transmurale Druckdifferenz ( $t_m$ ) mit dem endexpiratorischem ZVD ( $e_e$ ) theoretisch möglich:

$$ZVD_{tm} = ZVD_{ee} - ITP$$

Da die Messung des intrathorakalen Drucks im klinischen Alltag aufgrund der Praktikabilität und fehlenden Evidenz eher wenig Anwendung findet, scheint diese Methode der ZVD-Korrektur nicht optimal. Verschiedene Studien legen nahe, dass sich in etwa 20-80% des intra-abdominellen Drucks über das Zwerchfell in den intrathorakalen Raum übertragen (Wauters, Wilmer et al. 2007), weshalb die WSACS vorgeschlagen hat, im Mittel von 50% Druckübertragung auszugehen, um eine Abschätzung des transmuralen ZVDs vorzunehmen:

$$ZVD_{tm} = ZVD_{ee} - \frac{1}{2} IAP$$

(Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

Trotzdem kann es sich dabei nur um eine grobe Abschätzung handeln, da größere Studien fehlen, die diesen Zusammenhang genauer untersuchen. Man sollte

bedenken, dass eine IAH die Vorlast durch verringerten venösen Rückstrom reduziert, der ZVD hingegen aber ganz im Gegenteil erhöht wird. (Schachtrupp, Graf et al. 2003) Deshalb sollten die volumetrischen anstelle der druckbasierten Vorlastparameter bei Patienten mit IAH bevorzugt angewendet werden (siehe Kapitel Volumenbasierte Vorlastparameter).

Auch die Abschätzung der Volumen-Reagibilität mittels dynamischer Parameter scheint durch erhöhten intra-abdominellen Druck beeinflusst zu werden. Vor allem PPV kann aber trotzdem verwendet werden, jedoch mit veränderten Grenzwerten. (Jacques, Bendjelid et al. 2011)

Insgesamt betrachtet erscheint es sinnvoll, die intra-abdominelle Hypertonie nicht als isolierte Erkrankung des Bauchraums zu betrachten, sondern die vielfältigen Interaktionen im gesamten Körper zu berücksichtigen. Demnach bietet es sich an, vom Polykompartmentsyndrom zu sprechen.

### 5.2.4. Therapie

Zum Management der IAH/ des ACS kommen sowohl konservative als auch minimal-invasive Therapiestrategien in Frage. Als ultima ratio wird bei einem nicht anderweitig therapierbaren ACS die dekompressive Laparatomie durchgeführt. Tabelle 7 fasst die konservativen Therapieempfehlungen der WSACS zusammen.

Maßnahme	Pathophysiologisches Korrelat	Empfehlung
<b>medikamentös</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Compliance der Bauchwand ↑</li>   <li>▫ Magendarmmotilität ↑ v.a. bei Pseudo-Obstruktion des Kolons</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Muskelrelaxanzien <i>Bsp. Cisatracurium</i> (Deeren, Dits et al. 2005)</li>   <li>▫ Cholingerika <i>Bsp. Neostigmin</i> (Ponec, Saunders et al. 1999)</li> </ul>
<b>Flüssigkeitshaushalt</b>	pos. Flüssigkeitsbilanz ist assoziiert mit Akkumulation im 3. Raum	Hypervolämie vermeiden (Cordemans, De Laet et al. 2012)
<b>Körper/Bettposition</b>	Veränderungen des Drucks bei Änderungen der Körperlage (McBeth, Zygun et al. 2007)	

Tabelle 7 Konservatives Management der IAH

Falls diese Maßnahmen keine Verbesserung bringen, kann eine minimal-invasive, perkutane Parazentese bei Patienten mit Aszites angewendet werden, um überschüssige Flüssigkeit aus dem Bauchraum zu entfernen (Corcos and Sherman 2001); die Indikationen zu anderen dekompressiven Verfahren wie Magensonden sollen außerdem großzügig gestellt werden. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Die dekompressive Laparatomie ist bei nicht anderweitig beherrschbaren abdominellen Kompartmentsyndrom die verbleibende invasive Therapieoption. Der Druck sinkt nach Öffnung des Abdomens deutlich, trotzdem bleiben die Mortalitätsraten nach Dekompression hoch bei bis zu 50%. (De Waele, Hoste et al. 2006)

## 6. Ziele der Studie

Die Einschätzung der Vorlast und der Volumenreagibilität eines Patienten sind nach wie vor ein Thema großen Interesses in der Intensivmedizin. Die Vielzahl vorhandener Messverfahren und alternativer Surrogatparameter macht deutlich, dass ein optimaler Parameter nicht vorhanden ist. Zwar steht die Rolle des zentralen Venendrucks im Wandel, nachdem 2014 im Rahmen eines internationalen Expertengremiums erstmals keine Empfehlung mehr ausgesprochen wurde, den ZVD alleine als statischen Parameter zur Vorlasteinschätzung zu verwenden; (Cecconi, De Backer et al. 2014) trotzdem hatte er lange die Rolle als Standardparameter zur Vorlasteinschätzung inne; einerseits wird er als solcher immer noch in der medizinischen Ausbildung vermittelt, andererseits aber auch weitläufig so im klinischen Alltag verwendet. (Sondergaard, Parkin et al. 2015) Es existieren viele Arbeiten, welche die Nutzung des ZVD zur Vorhersage der Vorlast (Weyland and Grune 2009) (Sakka, Bredle et al. 1999) oder der Volumenreagibilität (Marik and Cavallazzi 2013) (Osman, Ridel et al. 2007) (Kumar, Anel et al. 2004) in Frage stellen; besonders auch im vermeintlichen Referenzbereich kann keine Vorhersagbarkeit einer Volumenreagibilität gewährleistet werden. (Eskesen, Wetterslev et al. 2016) Das liegt auch daran, dass es schon seit vielen Jahren Studienergebnisse gibt, die den Einfluss mechanischer Beatmung (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992, van den Berg, Jansen et al. 2002) und intra-abdomineller Hypertension auf hämodynamische Parameter wie den zentralen Venendruck (Chang, Miller et al. 1998) (Malbrain, De Waele et al. 2015) untersuchten. Die Zusammenhänge zwischen IAP und ZVD wurden dabei aber vor allem im tier-experimentellem Setting untersucht (Schachtrupp, Graf et al. 2003) (Wauters, Claus et al. 2012) (Ridings, Bloomfield et al. 1995) (Bloomfield, Ridings et al. 1997), wobei fraglich bleibt, inwiefern diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können. Weitere Einschränkungen bereits vorhandener Daten sind, dass sie oftmals in einem selektierten Patientenkollektiv erstellt wurden wie beispielsweise bei Sepsis (Sakka, Bredle et al. 1999), akutem respiratorischem Versagen (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992), Pankreatitis (Huber, Umgelter et al. 2008) oder nach herzchirurgischen Eingriffen (Godje, Peyerl et al. 1998). Selbst bei gesunden Individuen (Kumar, Anel et al. 2004) durchgeführte Studien geben zwar wichtige Hinweise, sind aber nicht ohne Weiteres auf die hämodynamische Situation eines Intensivpatienten übertragbar. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Erkenntnisse einer Vorgängerarbeit zu überprüfen, weiterzuentwickeln

und zu ergänzen, die die Assoziationen des zentralen Venendrucks mit anderen hämodynamischen Parametern (GEDVI, EVLWI, ITBV, CI) in einem gemischten Kollektiv von Intensivpatienten untersuchte. Dabei wurden sowohl beatmete als auch spontanatmende Patienten jeweils mit und ohne erhöhten Bauchdruck eingeschlossen.



## **7. Patienten, Material und Methoden**

### **7.1. Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Daten wurden bei Patienten der internistischen Intensivstation 2/11 der 2. Medizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar (Universitätsklinikum der Technischen Universität München) zwischen Juli und November 2014 erhoben. In die Analysen eingeschlossen waren in diesem Zeitraum alle Patienten dieser Intensivstation, bei denen unabhängig von dieser Studie sowohl die Indikation zum hämodynamischen Monitoring durch transkardiopulmonale Thermodilution (mit arteriellem und zentralvenösem Katheter) als auch Kontrollmessungen des Bauchdrucks indiziert waren. Da der Bauchdruck als Blasendruck gemessen wurde, waren nur Patienten eingeschlossen, die bereits einen Blasendauerkatheter hatten und jene ausgeschlossen, bei denen Erkrankungen des Urogenitaltrakts, wie Harnwegsinfekte oder eine Blasentamponade vorlagen. Weiterhin wurden Patienten mit Fehlbildungen des Herzens (im Speziellen mit links-rechts-Shunts), Aorten-/Mitralklappeninsuffizienzen und bekannten Aortenaneurysmata von den Analysen ausgenommen.

### **7.2. Laborwerte, Vorerkrankungen, klinische Untersuchung**

Aus dem täglichen Routinelabor, das durch das Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Ruland) des Klinikums Rechts der Isar erstellt wurde, wurden folgende Werte aus dem Aufnahmelabor auf die Intensivstation separat dokumentiert: Kreatinin, Bilirubin (gesamt), Leukozyten, Thrombozyten, Albumin, Quickwert und international normalized ratio (INR). Weiterhin wurde aus der Patientendokumentationskurve die Urinausscheidung/Tag, der niedrigste dokumentierte mittlere arterielle Blutdruckwert dieses Tages, Dialysen in der letzten Woche, sowie das etwaige Vorhandensein einer primär biliären Zirrhose (PBC), primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und Grad einer hepatischen Enzephalopathie sowie Aszites aus der vorangehenden ärztlichen Ultraschalldiagnostik notiert. Zudem wurden Vorerkrankungen in den Organsystemen Leber, Herzkreislauf, Atmung, Niere oder Immunsystem erfasst. Außerdem wurde der Glasgow Coma Scale (GCS) bei allen Patienten durch den studentischen Untersucher erhoben.

### 7.3. Vitalparameter und Beatmung

Der Blutdruck (systolisch, diastolisch, MAP) wurde über den arteriellen Katheter erfasst, Herzfrequenz und Herzrhythmus über das EKG. Die Körpertemperatur wurde mit dem arteriellen Sensor des PiCCO2®-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) gemessen. Außerdem wurden die Art der Beatmung und die entsprechenden Parameter notiert. Als „beatmet“ gelten im Folgenden druckunterstützte und druckkontrollierte Formen. Dazu wurden jeweils die Druckdifferenz der assistierten Spontanatmung ( $\Delta P$  ASB) bei druckunterstützten bzw. der inspiratorische Druck ( $P_{insp}$ ) bei druckkontrollierten Beatmungsformen, der positive endexpiratorische Druck (PEEP), die Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ), das Tidalvolumen ( $V_t$ ), die Atemfrequenz (AF), das Minutenvolumen (MV), der höchste und mittlere Druck ( $P_{peak}$  und  $P_{mean}$ ), Resistance (R), Compliance (C) und das Verhältnis von Inspiration zu Expiration (I:E) dokumentiert. Als spontanatmend gelten Patienten, die ohne Unterstützung bei Raumluft atmeten oder Unterstützung mit O<sub>2</sub>-Brille, O<sub>2</sub>-Maske, feuchter Nase mit Tubus, Tracheostoma, Nebulizer-Maske oder ein Nebulizer-T-Stück am Tubus hatten. Dabei wurde zusätzlich das Flussvolumen von Sauerstoff erhoben. Die Oxygenierung wurde als alveoloarterielle O<sub>2</sub>-Differenz ( $AaDO_2$ ) bestimmt, sowie der Oxygenierungsindex („Horowitz-Index“) berechnet. Die Berechnung des Oxygenierungsindex erfolgte mit Excel unter Verwendung folgender Formeln:

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2 = FiO_2 * (P_{atm} - P_{H_2O}) - \frac{Pa_{CO_2}}{R} - PaO_2$$

$$Horowitz - Index = \frac{PaO_2}{FiO_2}$$

Zusätzlich wurden kreislaufwirksame Medikamente wie Noradrenalin, Suprenin, Dobutamin, Dopamin oder Terlipressin dokumentiert.

### 7.4. Blutgasuntersuchungen

Bei den Messungen wurden in der Regel jeweils zu Beginn sowohl eine zentralvenöse (10ml) als auch eine arterielle Blutprobe (2ml) aus den bereits liegenden Kathetern entnommen, die anschließend unmittelbar einer Blutgasanalyse auf der Intensivstation 2/11 unterzogen wurden. Beide Analysen wurden sowohl dem Pflege- als auch dem ärztlichen Personal unmittelbar ausgehändigt. Folgende Parameter wurden dabei erfasst: pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, Hkt, Hb, SaO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>, AnGap, Glc

## 7.5. Scores

Bei allen Patienten wurden die oben genannten, erfassten Daten dazu genutzt, um verschiedene Scoringsysteme anzuwenden:

Der **APACHE II** Summenwert (acute physiology and chronic health evaluation) wurde einmalig bei Aufnahme berechnet. Er wird verwendet, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten abzuschätzen. Dabei werden Alter, aktuelle Befunde und anamnestische Angaben gewichtet. (Knaus, Draper et al. 1985)

Der **SOFA** Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score) ist ein Scoringssystem, welches Organversagen aufgrund von Sepsis objektivieren soll. Im Gegensatz zum APACHE II soll also nicht das outcome prognostiziert werden, sondern der aktuelle Zustand beschrieben werden. (Vincent, Moreno et al. 1996)

Weiterhin wurden für die eingeschlossenen Patienten mit Leberzirrhose zwei weitere Scores errechnet: Der **Child-Pugh**-Score soll Aufschluss über Überlebensraten und perioperative Mortalität geben. Der **MELD**-Score wird hauptsächlich in der Transplantationsmedizin verwendet, um Vorhersagen des Verlaufs von Lebererkrankungen zu erstellen.

## 7.6. Häodynamische Messung

Alle häodynamischen Messungen wurden mit der Pulskonturanalyse und transpulmonalen Thermodilution des PiCCO2® (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) durchgeführt. Bei der erstmaligen Messung wurden Körpergröße, Gewicht und Geschlecht der Patienten eingegeben. Daraus wurden die gemessenen Volumina vom PiCCO2®-indiziert auf die Körperoberfläche - berechnet. Bei der erstmaligen Messung wurde zuerst am PiCCO2® und dann am regulären bettseitigen Überwachungsmonitor ein Nullabgleich durchgeführt, indem der entsprechende Dreibein zur Atmosphäre geöffnet wurde. Dabei wurde sichergestellt, dass sich der Druckwandler auf Herzhöhe befindet. Danach konnte der zentrale Venendruck des Patienten über den zentralen Venenkatheter (ZVK) in flacher Rückenlage gemessen werden (in einzelnen Ausnahmen wie bei erhöhtem intrakraniellen Druck in 30° Kopfhochlagerung, siehe unten). Die Position des ZVK in der V. femoralis bzw. V. jugularis wurde vermerkt und im PiCCO2®, gemeinsam mit dem gemessenen ZVD-Wert, eingetragen. Im Anschluss

wurden im Regelfall mind. drei Messungen unabhängig vom Atemzyklus durchgeführt. Von der gleichen Person wurden je 15ml 4-6 Grad Celsius kalte 0,9%iger NaCl-Lösung in den distalen Schenkel des ZVK injiziert.

Aus den drei Messungen errechnete das Gerät die jeweiligen Mittelwerte, die für die Studie verwendet wurden. Bei besonderen Patientengruppen (Bsp: kardiale Arrhythmien) wurde die Messung wie vom Hersteller empfohlen mit 20ml durchgeführt. Bei Schwankungen zwischen den einzelnen Kalibrierungen um  $> \pm 0,5$  beim Herzindex bzw.  $> \pm 50-100$  beim GEDVI erfolgte eine vierte Messung.

### **7.7. Blasendruckmessung**

Zur Messung des Blasendrucks wurde der bereits vorhandene Blasendauerkatheter genutzt. Die Indikation dazu, ebenso wie die Notwendigkeit der intravesikalen Druckmessungen, bestand bei allen Patienten unabhängig von dieser Studie. Durchgeführt wurden die Messungen in flacher Rückenlage.

Bei der ersten Messung wurde ein arterielles Druckabnehmersystem mit einem 250ml fassenden 0,9%igen NaCl-Infusionsbeutel verbunden und durchgespült, um sämtliche Luftblasen aus dem System zu entfernen. Dieses System wurde jeden 4. Tag gewechselt. Eine Kanüle wurde an das System angeschlossen. Im Anschluss wurde eine 25ml-Spritze mit der Kochsalzlösung gefüllt, über den Dreiwegehahn an das System gekoppelt und das ganze System mit einem Druckabnehmer an den regulären bettseitigen Monitor angeschlossen. Der Druckabnehmer wurde auf Höhe der Blase in der mittleren Axillarlinie platziert und ein Nullabgleich durchgeführt. Der Blasendauerkatheter wurde für den Zeitraum der Messung distal des Kulturaspersionsports abgeklemmt. Durch Punktion dieses Ports mit der Kanüle erfolgte – nach ausreichender Desinfektion und Wartezeit – die Verbindung des Druckabnehmersystems mit dem Blasendauerkatheter. Nach zügiger Injektion von 25ml physiologischer Kochsalzlösung wurden die Werte des intravesikalen Drucks nach ca. 10-15s vom Monitor in der Einheit mmHg abgelesen.

Jede Messung wurde in der Patientenkurve vermerkt und in das entsprechende Flüssigkeitsbilanzierungsfeld eingetragen.

## **7.8. Statistische Auswertung**

Die Berechnungen und Grafiken dieser Arbeit wurden mit der Software *IBM SPSS Statistik Version 22 für Mac* durchgeführt.

Als erstes wurden die erhobenen Daten auf Eingabefehler überprüft. Da für die meisten Patienten mehrere Messungen durchgeführt wurden, wurden die Mittelwerte aus ihren einzelnen Messungen erstellt. Nach der deskriptiven Analyse von Häufigkeiten und Verteilungen wurden die bivariaten Korrelationen (Spearman-Rho) erstellt. Weiterhin wurde die Normalverteilung der Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Da in diesen Daten die Mittelwerte verschiedener Parameter in Subgruppen untersucht werden sollte, und die vorliegenden Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet, um derartige Unterschiede auf deren statistische Signifikanz zu testen. Um die Häufigkeitsverteilung einzelner erhöhter und/oder erniedrigter Werte in Subgruppen zu untersuchen, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zuletzt wurden verschiedene Regressionsmodelle (Methode: rückwärts) errechnet, um den Einfluss mehrere Prädiktorvariablen auf eine einzelne Variable zu untersuchen. Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

## 8. Ergebnisse

### 8.1. Deskriptive Statistik

In diese Studie wurden 42 Patienten eingeschlossen und insgesamt 401 Messungen durchgeführt, wobei bei einigen Patienten mehr Messungen als bei anderen durchgeführt wurden, da deren komplexe Krankheitsverläufe ein intensiveres Monitoring erforderten. Tabelle 8 fasst die wichtigsten Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation zusammen.

<b>Geschlecht</b>	23 männlich, 19 weiblich
<b>Alter</b>	68,0 ±13,0 Jahre
<b>Beatmung bei Aufnahme</b>	25 spontan atmend (59,5%) 17 beatmet (40,5%)
<b>Intra-Abdomineller Druck bei Erstmessung</b>	16 erhöht ≥ 12mmHg (38,1%) 26 < 12mmHg (61,9%)
<b>Größe</b>	1,70 ± 0,07 m
<b>Gewicht</b>	75,2 ± 17,3
<b>BMI</b>	26,0 ± 5,9
<b>Grunderkrankung</b>	12 Leberzirrhose (28,6%) 12 Sepsis (28,6%) 9 ARDS/ Pneumonie (21,4%) 4 kardiale Grunderkrankung (9,5%) 2 zentralnervöse Erkrankungen (7,1%) 3 sonstige (7,1%)
<b>APACHE II</b>	19,2 ±7,9
<b>SOFA</b>	9,0 ± 4,5
<b>Lage des zentralen Venenkatheters</b>	172 jugulär (43%) 282 femoral (57%)

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Im Verlauf des Aufenthalts auf der Intensivstation kam es bei manchen Patienten zu Änderungen der Beatmungsformen sowie zur Entwicklung bzw. zum (therapeutisch bedingten) Rückgang der intra-abdominellen Hypertonie.

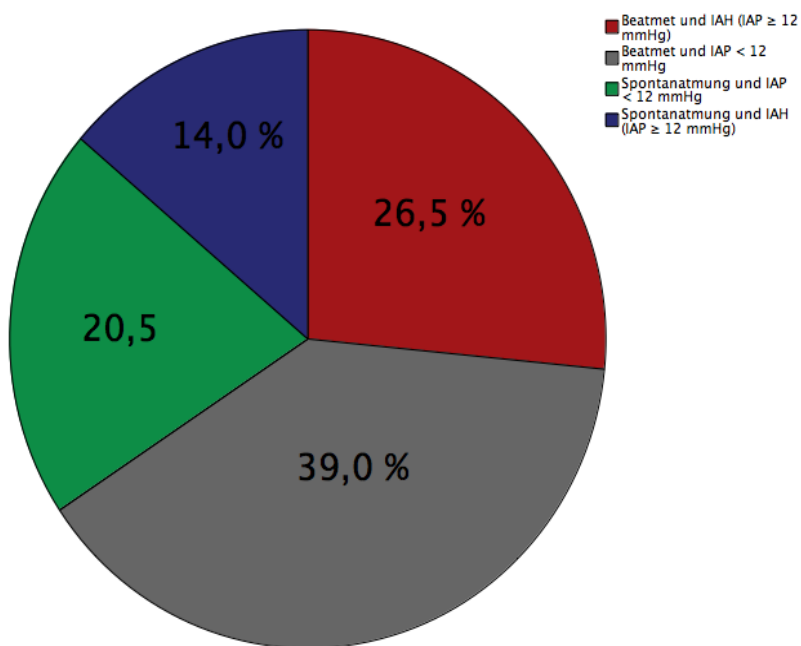


Abbildung 6 zeigt die Verteilung des intraabdominellen Drucks  $\leq$  12 mmHg sowie der Beatmungsform bezogen auf alle durchgeführten Messungen.

Abbildung 6 Verteilung von IAH/IAP und Beatmungsform im Gesamtkollektiv

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der hämodynamischen Parameter ZVD, GEDVI, EVLWI und HI sowie des IAP und des mittleren Beatmungsdrucks der vorliegenden Messungen bezogen auf das Gesamtkollektiv:

	Mittelwert $\pm$ $\sigma$ ; Median Minimum/Maximum	Referenzbereich
<b>ZVD mmHg</b>	14,4 $\pm$ 6,8 Median: 14 -1 / 48	3-9
<b>IAP mmHg</b>	10,4 $\pm$ 4,7 Median: 10 0 / 41	< 12
<b>GEDVI ml/m<sup>2</sup></b>	809 $\pm$ 165 Median: 796 213 / 1681	680 - 800
<b>EVLWI ml/kg</b> (BW <sub>predict</sub> - s.S. 131)	12,7 $\pm$ 6,4 Median: 11 5 / 38	3- 7
<b>HI l/min/m<sup>2</sup></b>	3,9 $\pm$ 1,2 Median: 3,8 1,8 / 9,5	3-5
<b>P<sub>mean</sub> cmH<sub>2</sub>O</b> <b>(bei Beatmeten)</b>	11,6 $\pm$ 3,8 Median: 11 5 / 28	

Tabelle 9 Mittel- und Referenzwerte der Messungen

## 8.2. Der zentrale Venendruck

### 8.2.1. Bivariate Assoziationen

In einem ersten Schritt wurden die univariaten Korrelationen (Spearman-Rho) des zentralen Venendrucks zu anderen Messgrößen untersucht. Im Anschluss wurden bei einigen Parametern zusätzlich die Häufigkeitsverteilung von erhöhten bzw. erniedrigten Werten mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test erstellt, um zu untersuchen, ob erhöhte Werte des ZVD mit dem Unter- oder Überschreiten von anderen hämodynamischen Grenzwerten assoziiert sind. Weiterhin wurden einige Regressionsmodelle mit dem ZVD als abhängige Variable durchgeführt, um mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen.

#### 8.2.1.1. ZVD und Biometrie

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation des ZVD zu Größe und Gewicht, aber eine sehr schwache positive Korrelation zum BMI (0,124 bei  $p < 0,05$ ):

Korrelationen des ZVD zu Biometrie			
	Größe	Gewicht	BMI
Korrelationskoeffizient	-0,041	0,096	0,124*
Sig. (2-seitig)	0,417	0,055	0,013

Tabelle 10 Korrelation ZVD / Biometrie

#### 8.2.1.2. ZVD und IAP

Es zeigte sich eine signifikant schwache Korrelation zwischen dem IAP und dem ZVD von  $r = 0,215$  bei  $p < 0,01$  bei Betrachtung aller Messungen.

Korrelation des ZVD zum IAP	
Korrelationskoeffizient	0,215**
Sig. (2-seitig)	,000

Tabelle 11 Korrelation ZVD zu IAP



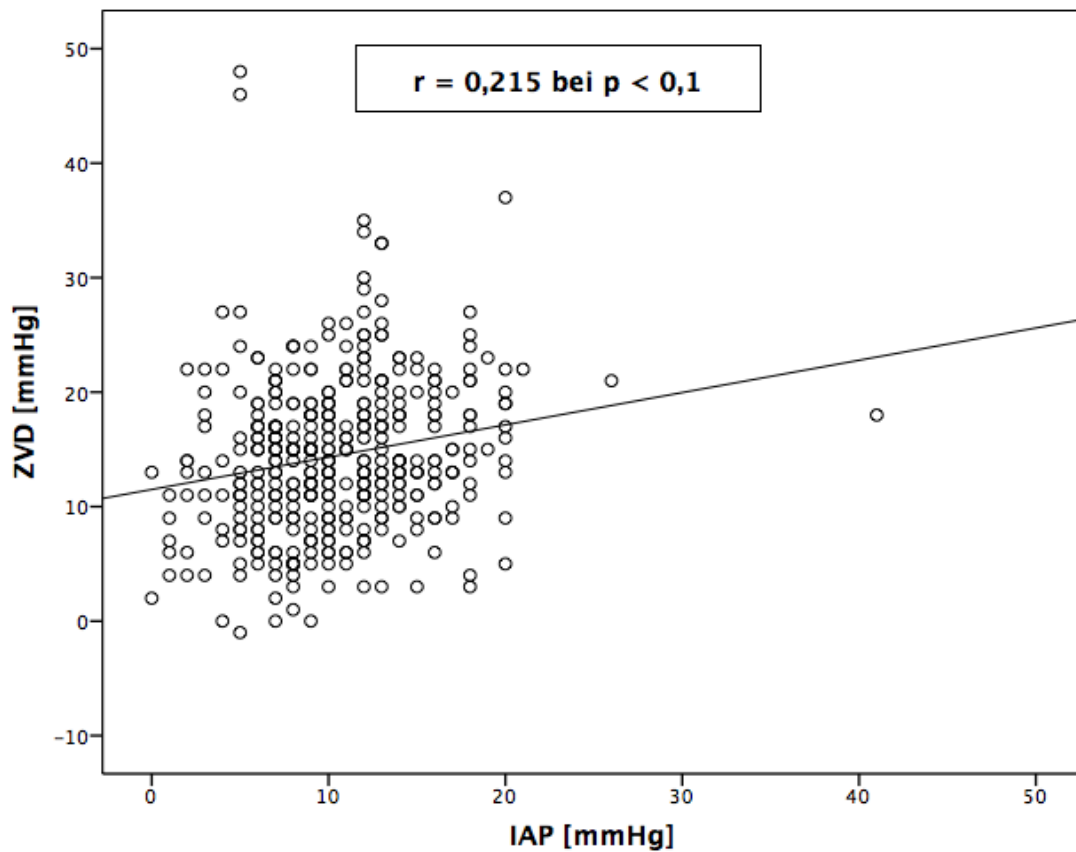


Abbildung 7 Streudiagramm ZVD zu IAP (Gesamtkollektiv/ alle Messungen)

Um eine mögliche Verzerrung aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurde in einem nächsten Schritt jeder Patient nur einmal mit dem Mittelwert all seiner IAP bzw. ZVD-Messungen in die Korrelationsanalyse eingeschlossen. Dabei ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,536$ , der bei  $p < 0,01$  statistisch signifikant war.

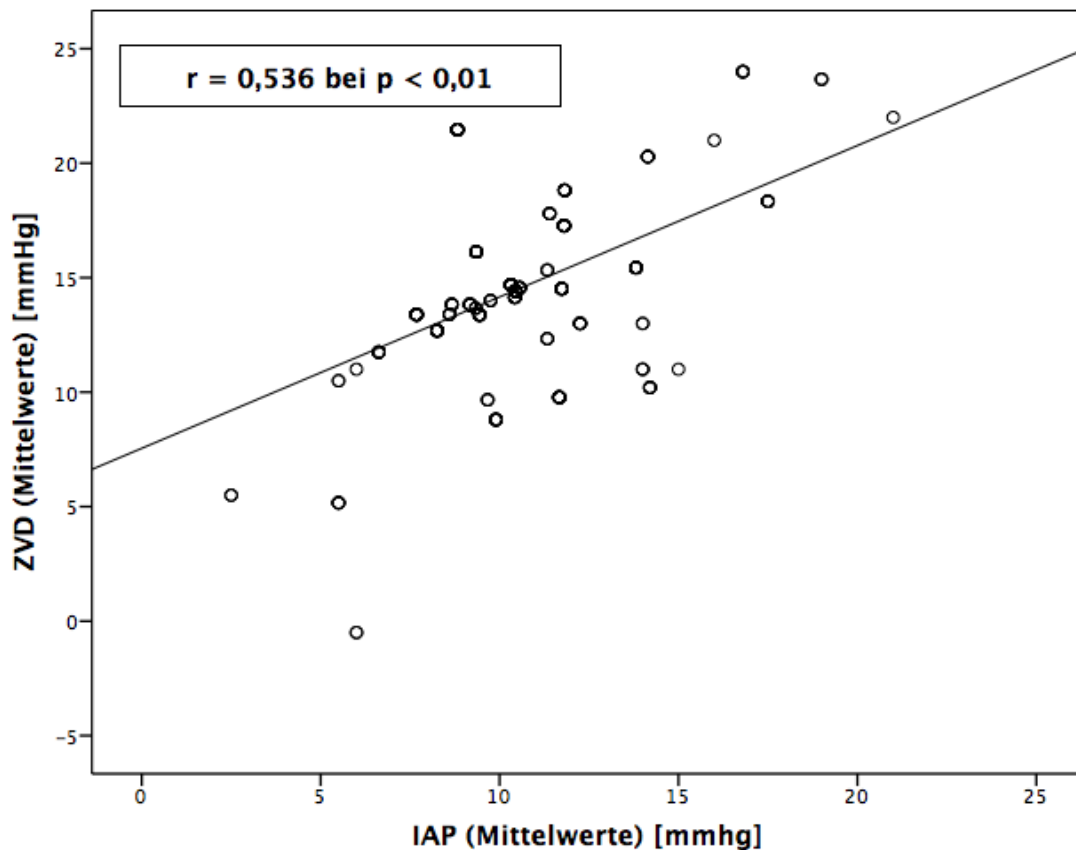


Abbildung 8 Streudiagramm ZVD zu IAP (Mittelwerte/pro Patient)

Bei den 162 Messungen mit erhöhtem IAP konnten bei 135 Messungen davon (83%) auch erhöhte Werte für den ZVD festgestellt werden. Bei den Messungen mit normalem IAP (239 Messungen) trat 161 mal (67%) gleichzeitig ein erhöhter ZVD auf. Die Tendenz, dass bei erhöhtem Bauchdruck auch erhöhte Werte für den ZVD gemessen werden können, war im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

		Intra-abdomineller Druck		
		< 12mmHg	≥ 12mmHg	
ZVD	≤ 10mmHg	78	27	105
	>10mmHg	161	135	296
		239	162	N = 401

Tabelle 12 Verteilung pathologischer Werte für ZVD und IAP

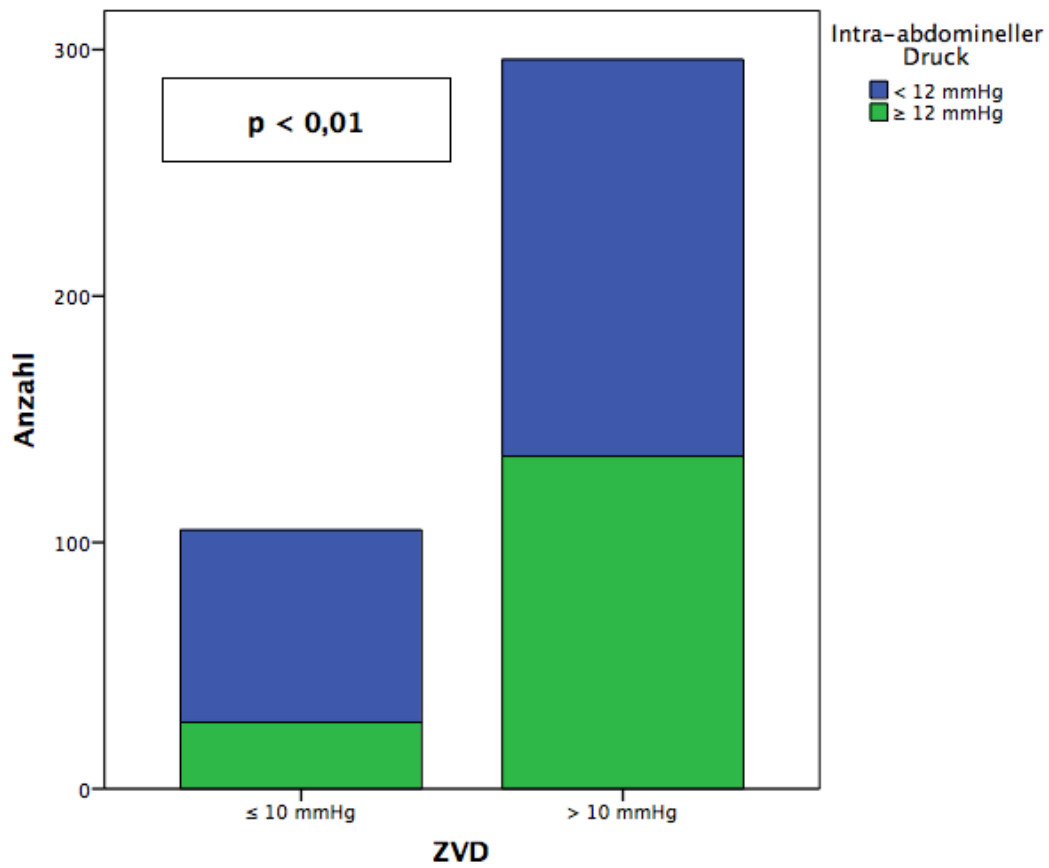


Abbildung 9 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig vom intra-abdominellen Druck

### 8.2.1.3. ZVD und Beatmung

Es zeigte sich eine sehr schwache positive signifikante Korrelation ( $r = 0,124$  bei  $p < 0,05$ ) zwischen dem mittleren Beatmungsdruck und dem ZVD bei den beatmeten Patienten.

Korrelation des ZVD zum $p_{\text{mean}}$	
Korrelationskoeffizient	0,124*
Sig. (2-seitig)	0,045

Tabella 13 Korrelation ZVD zu  $p_{\text{mean}}$

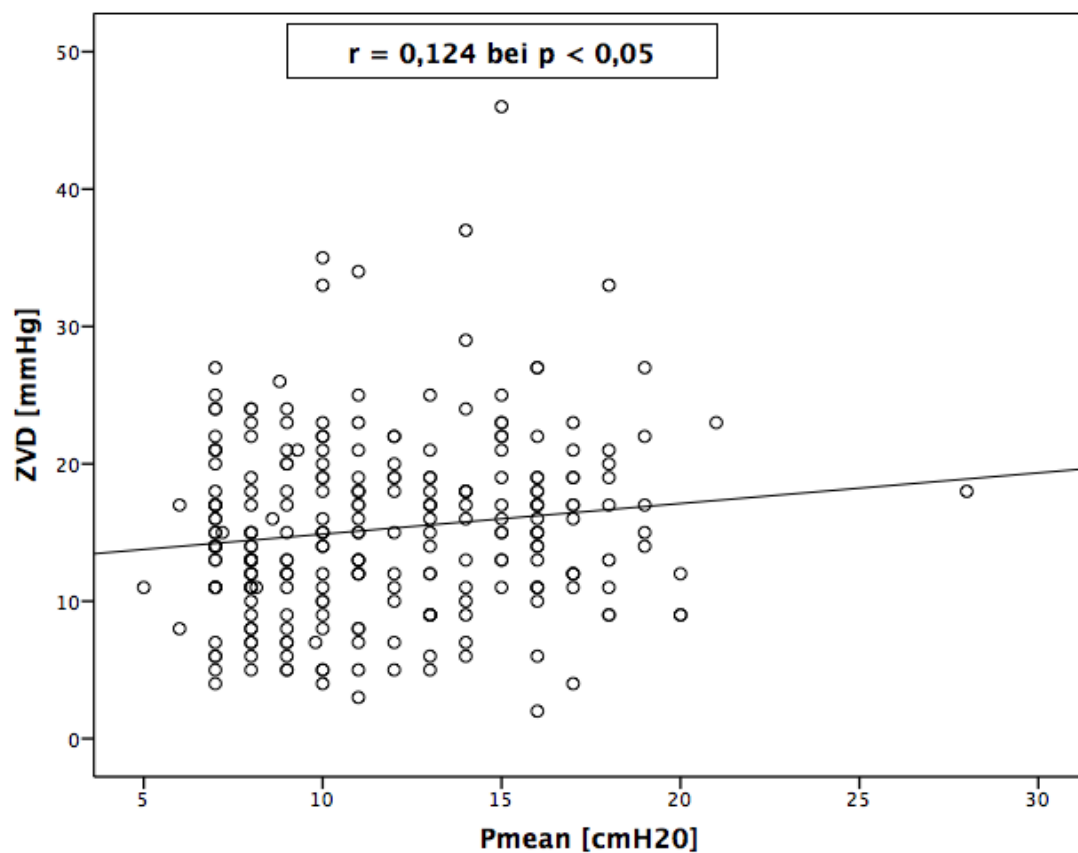


Abbildung 10 Streudiagramm ZVD zu  $p_{\text{mean}}$  (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

Um eine mögliche Verzerrung aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurde in einem nächsten Schritt jeder Patient nur einmal mit den Mittelwerten des  $p_{\text{mean}}$  und ZVD aller seiner Messungen in die Korrelationsanalyse eingeschlossen. Dabei ergab sich Korrelationskoeffizient von  $r = 0,385$ , der aber nicht signifikant war ( $p < 0,063$ ).

Korrelation des ZVD zum $p_{\text{mean}}$ (Mittelwerte)	
Korrelationskoeffizient	0,385
Sig. (2-seitig)	0,063

Tabelle 14 Korrelation des ZVD zum  $p_{\text{mean}}$  (Mittelwerte pro Patient)

Um eine Berechnung der Korrelation im Gesamtkollektiv vorzunehmen, wurde ein mittlerer Atemwegsdruck von 1 cmH<sub>2</sub>O bei den nicht-beatmeten Patienten angenommen. Dafür ergibt sich eine Korrelation von  $r = 0,470$  ( $p < 0,01$ ) bei Betrachtung der durchschnittlichen Werte für ZVD und  $p_{\text{mean}}$  pro Patient.

Korrelation des ZVD zum $p_{\text{mean}}$ inkl. SA (Mittelwerte)	
Korrelationskoeffizient	0,470
Sig. (2-seitig)	0,002

Tabelle 15 Korrelation des ZVD zum  $p_{\text{mean}}$  inkl. SA (Mittelwerte pro Patient)

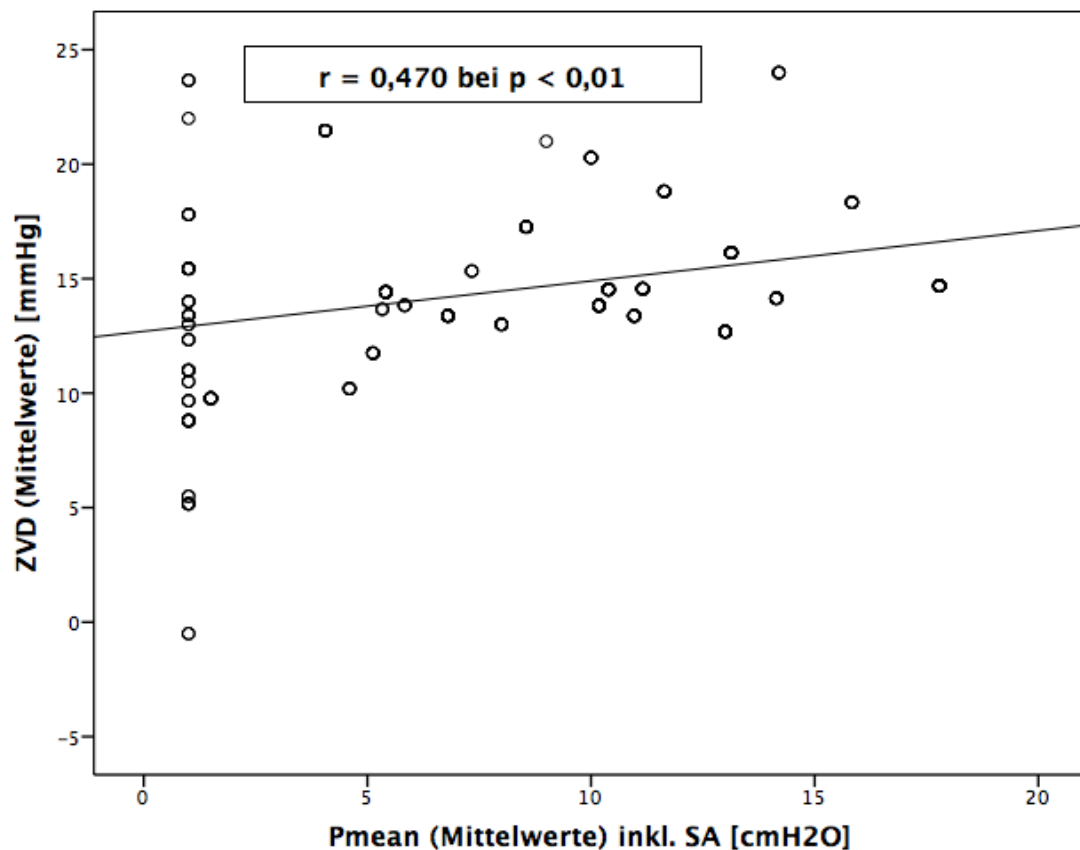


Abbildung 11 Streudiagramm ZVD zu  $p_{\text{mean}}$  (inkl. SA)/MW pro Patient

Um die Korrelation im Gesamtkollektiv mit allen Messungen zu berechnen, wurde ein mittlerer Atemwegsdruck von 1cmH<sub>2</sub>O bei den nicht-beatmeten Patienten angenommen. Dafür ergibt sich eine Korrelation von  $r = 0,196$ , die bei  $p < 0,01$  signifikant war.

Bei den 262 Messungen mit mechanischer Beatmung konnten bei 207 Messungen davon (79%) auch erhöhte Werte für den ZVD festgestellt werden. Bei den Messungen der spontan atmenden Patienten (137 Messungen) trat 87 Mal (63%) gleichzeitig ein erhöhter ZVD auf. Diese Ergebnisse waren im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

		Beatmungsform		
		spontan	mechanisch	
ZVD	≤ 10mmHg	50	55	105
	> 10mmHg	87	207	294
		137	262	399

Tabelle 16 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Beatmungsform

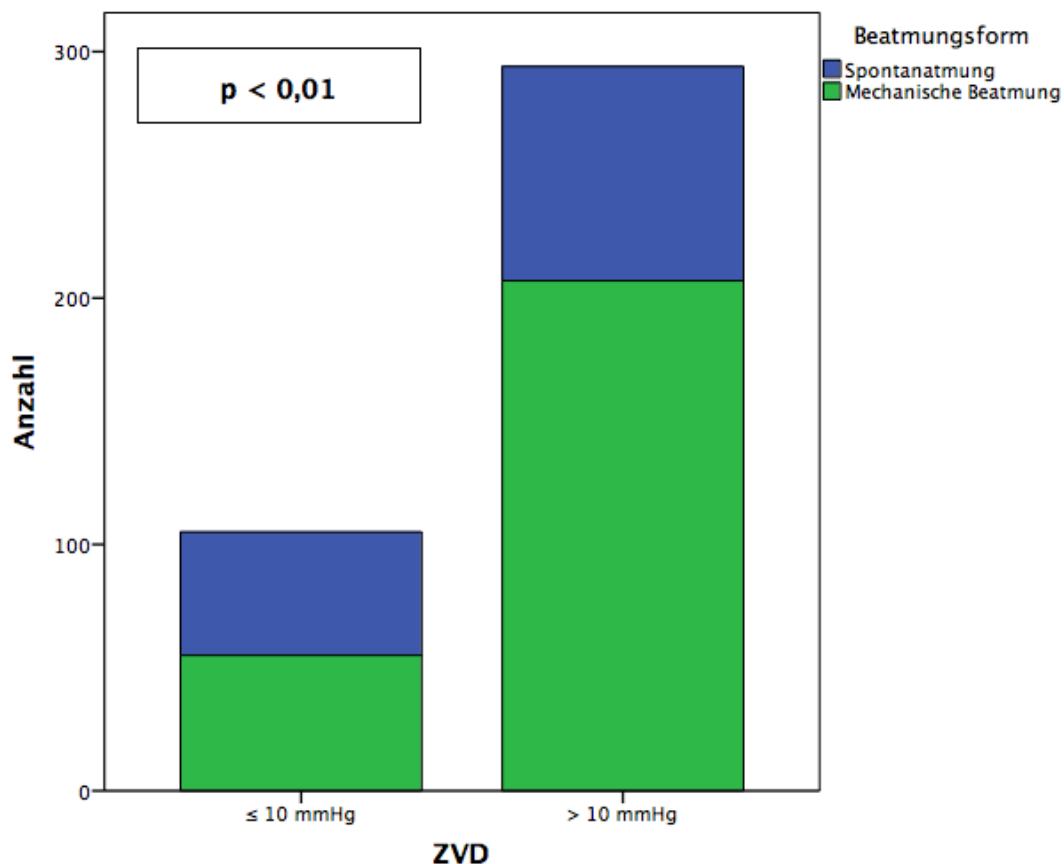


Abbildung 12 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Beatmungform

#### 8.2.1.4. ZVD und GEDVI

Es zeigte sich eine sehr schwache positive ( $r = 0,146$  bei  $p < 0,01$ ) Korrelation des ZVD zum GEDVI.

Korrelation des ZVD zum GEDVI	
Korrelationskoeffizient	0,146**
Sig. (2-seitig)	0,004

Tabelle 17 Korrelation von ZVD zu GEDVI

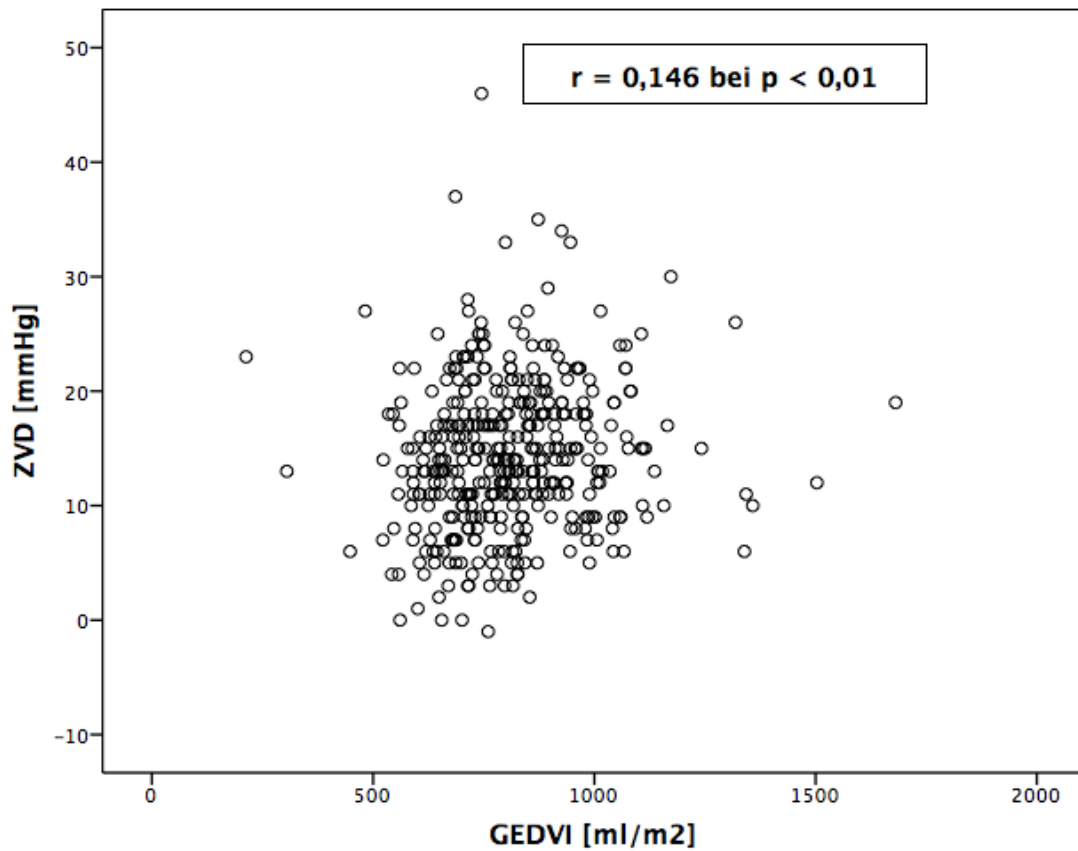


Abbildung 13 Streudiagramm von ZVD zu GEDVI

Bei 194 Messungen, bei denen erhöhte Werte für den GEDVI festgestellt wurden, lagen bei 152 Messungen gleichzeitig erhöhte Werte für den ZVD vor (78%). Bei den 207 Werten des  $\text{GEDVI} \leq 800$  waren die ZVD-Werte in 63 Fällen im Referenzbereich (30%). Diese Ergebnisse zeigten sich im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p = 0,046$ )

		GEDVI		
		$\leq 800 \text{ ml/m}^2$	$> 800 \text{ ml/m}^2$	
ZVD	$\leq 10 \text{ mmHg}$	63	42	105
	$> 10 \text{ mmHg}$	144	152	296
		207	194	N = 401

Tabelle 18 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig vom GEDVI

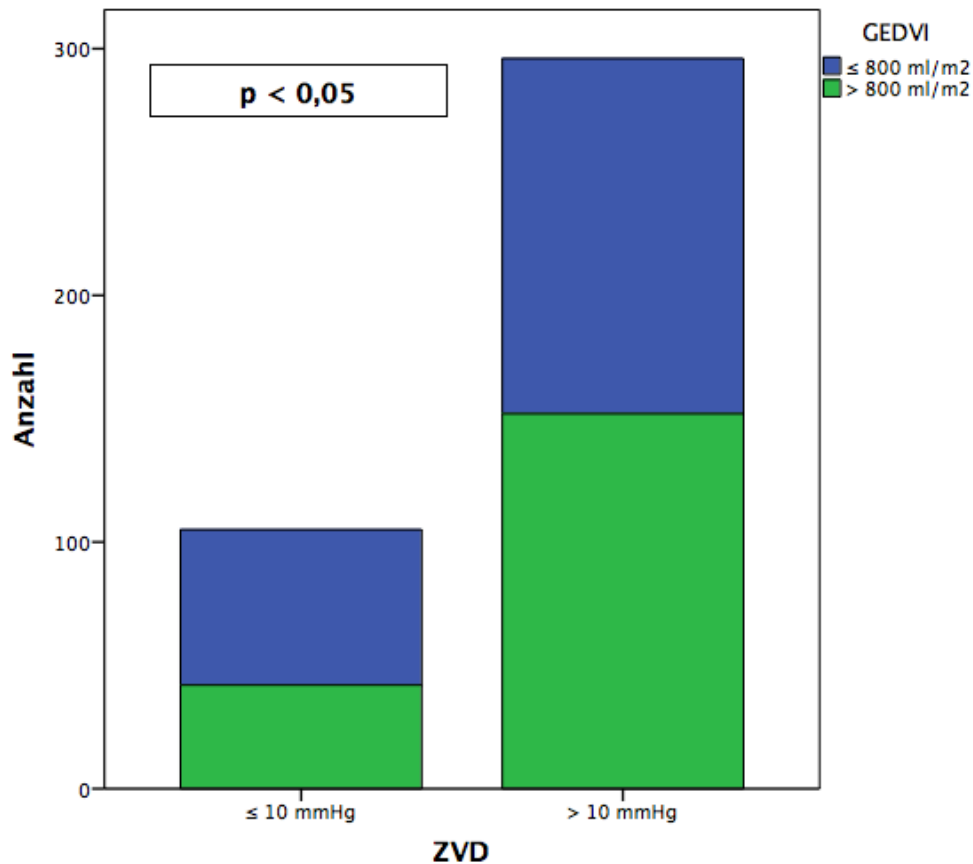


Abbildung 14 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und GEDVI

### 8.2.1.5. ZVD und EVLWI

Zum extravaskulären Lungenwasserindex fand sich eine moderat positive Korrelation (EVLWI;  $r=0,262$  bei  $p<0,01$ ) des ZVD bei Betrachtung aller Messungen, die sich auch nicht wesentlich veränderte, wenn nur die spontan-atmenden ( $r = 0,248$  bei  $p < 0,01$ ) oder nur die beatmeten Patienten ( $r = 0,201$  bei  $p < 0,01$ ) berücksichtigt wurden.



Korrelation des ZVD zum EVLWI	
Korrelationskoeffizient	0,262**
Sig. (2-seitig)	0,000

Tabelle 19 Korrelation von ZVD zu EVLWI

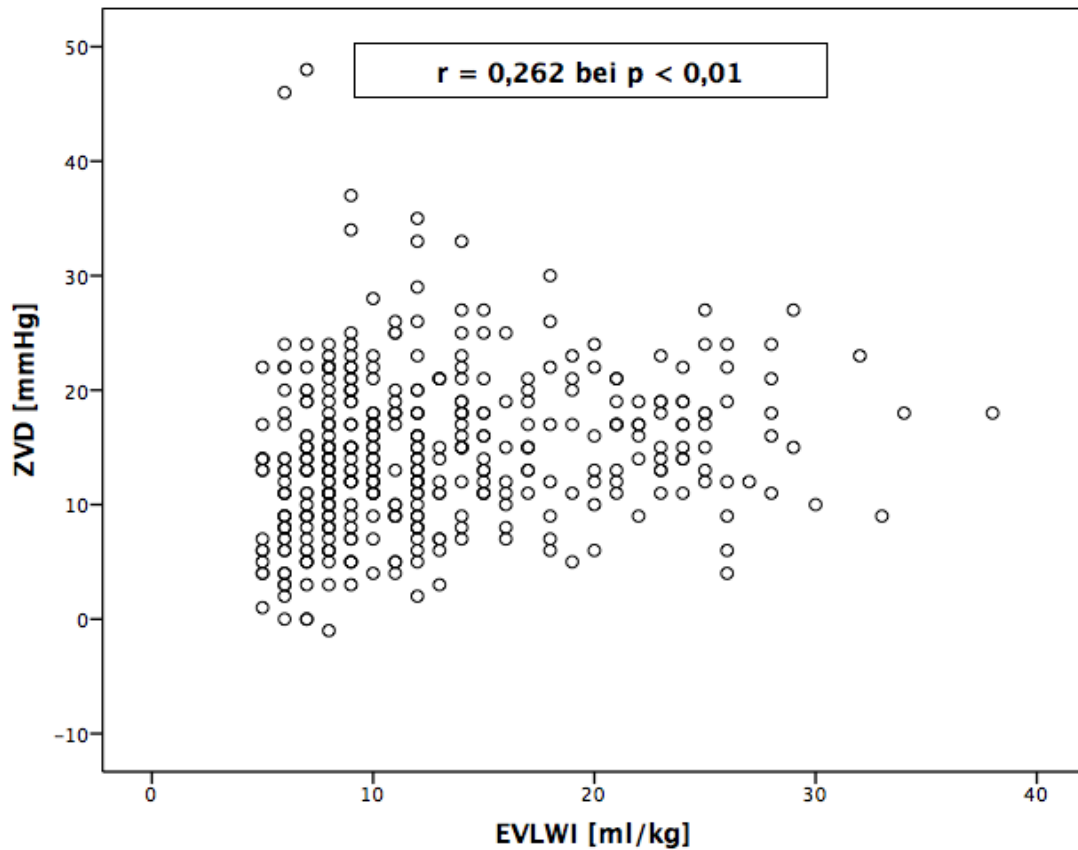


Abbildung 15 Streudiagramm ZVD zu EVLWI (Gesamtkollektiv/ alle Messungen)

Um eine mögliche Verzerrung aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurde in einem nächsten Schritt jeder Patient nur einmal mit den Mittelwerten des EVLWI und ZVD in die Korrelationsanalyse eingeschlossen. Dabei ergab sich Korrelationskoeffizient von  $r = 0,530$ , der bei  $p < 0,01$  statistisch signifikant war.

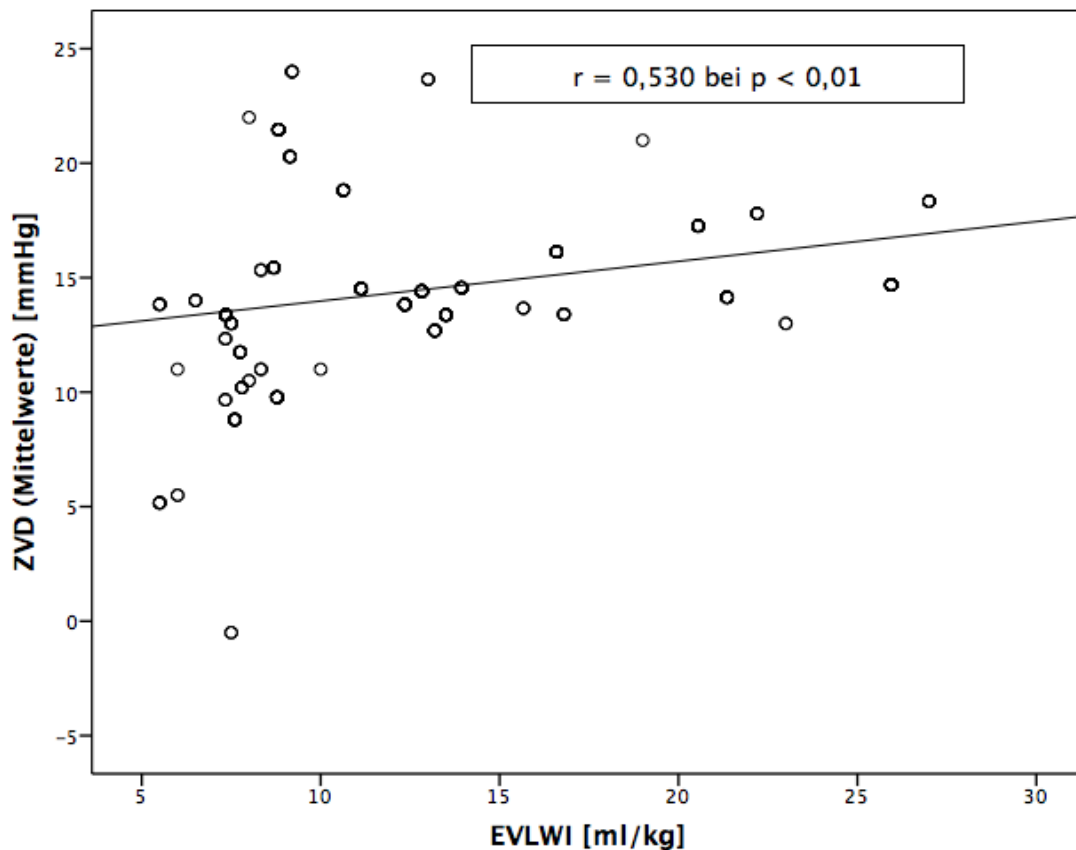


Abbildung 16 Streudiagramm ZVD zu EVLWI (Mittelwert pro Patient)

Bei den 320 Messungen mit erhöhtem EVLWI konnten bei 253 Messungen davon auch erhöhte Werte für den ZVD festgestellt werden (79%). Bei den Messungen mit einem EVLWI  $\leq 7$  (81 Messungen) trat 38 Mal gleichzeitig ein ZVD im Referenzbereich auf (47%). Diese Ergebnisse waren im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

		EVLWI		
		$\leq 7$ ml/kg	$> 7$ ml/kg	
ZVD	$\leq 10$ mmHg	38	67	105
	$> 10$ mmHg	43	253	296
		81	320	401

Tabelle 20 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und EVLWI

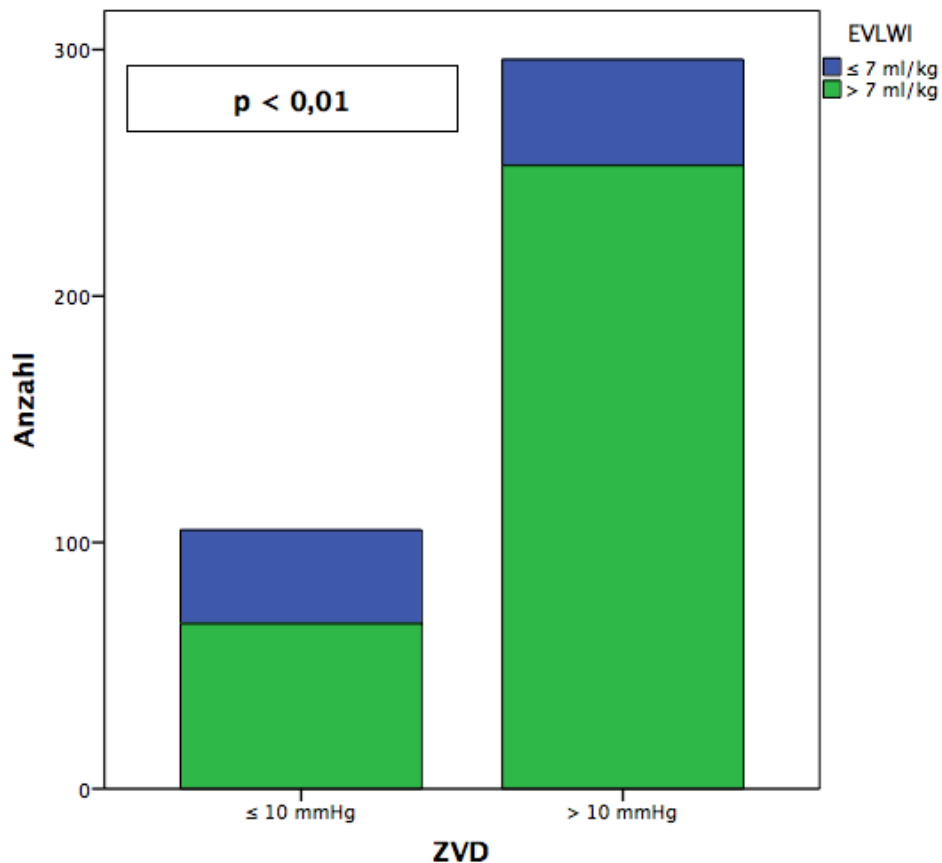


Abbildung 17 Verteilung pathologischer Werte von ZVD und EVLWI

### 8.2.1.6. ZVD und dynamische Variabilitätsparameter SVV und PPV

Da die dynamischen Variabilitäten nur bei druckkontrolliert beatmeten Patienten beurteilt werden sollten (siehe S.25, Kapitel Dynamische Vorlastparameter), beziehen sich die folgenden Analysen auch nur auf diese Subgruppe von Patienten. Weder für die Schlagvolumenvarianz ( $r = -0,141$ ,  $p = 0,250$ ) noch für Pulsdruckvariation ( $r = -0,031$  bei  $p = 0,799$ ) fanden sich signifikante Korrelationen.

Korrelation des ZVD zu den dynamischen Variabilitäten		
	SVV	PPV
Korrelationskoeffizient	-,141	-,031
Sig. (2-seitig)	,250	,799

Tabelle 21 Korrelation von ZVD zu SVV/PPV (Gesamtkollektiv/alle Messungen)

Auch durch Verwendung der Mittelwerte für SVV, PPV und ZVD aller Messungen eines Patienten wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden.

Korrelation des ZVD zu den dynamischen Variabilitäten		
	SVV	PPV
Korrelationskoeffizient	-,200	-,200
Sig. (2-seitig)	,747	,747

Tabelle 22 Korrelation von ZVD zu SVV/PPV (Mittelwert/pro Patient)

#### 8.2.1.7. ZVD und Makrozirkulations- und Kontraktilitätsparameter PCHI, HI, SVI, dp<sub>max</sub>

Es zeigte sich eine sehr schwache, signifikant negative Korrelation zum PCHI ( $r = -0,150$  bei  $p < 0,01$ ) und GEF ( $r = -0,183$  bei  $p < 0,01$ ), aber keine signifikante Korrelation zum Herzindex, Schlagvolumenindex oder dem maximalen Druckerhöhung.

Korrelation des ZVD zu Makrozirkulations- und Kontraktilitätsparametern					
	PCHI	HI	SVI	dp <sub>max</sub>	GEF
Korrelationskoeffizient	-0,150**	-0,069	-0,073	-0,045	-0,183**
Sig. (2-seitig)	0,002	0,170	0,146	0,370	0,000

Tabelle 23 Korrelation von ZVD zu PCHI/HI/SVI/dp<sub>max</sub>/GEF

Durch die Verwendung der Mittelwerte für PCHI, HI, SVI, dp<sub>max</sub>, GEF und ZVD für alle Messungen eines Patienten wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden.

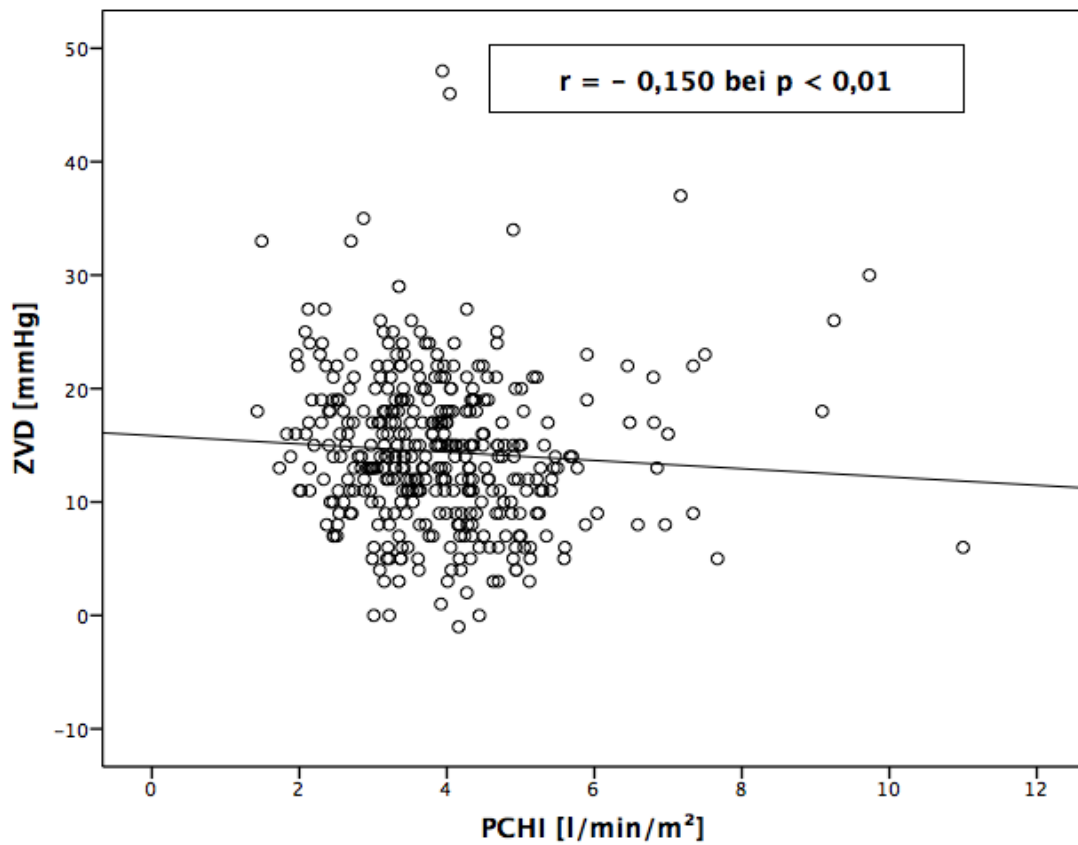


Abbildung 18 Streudiagramm ZVD / PCHI

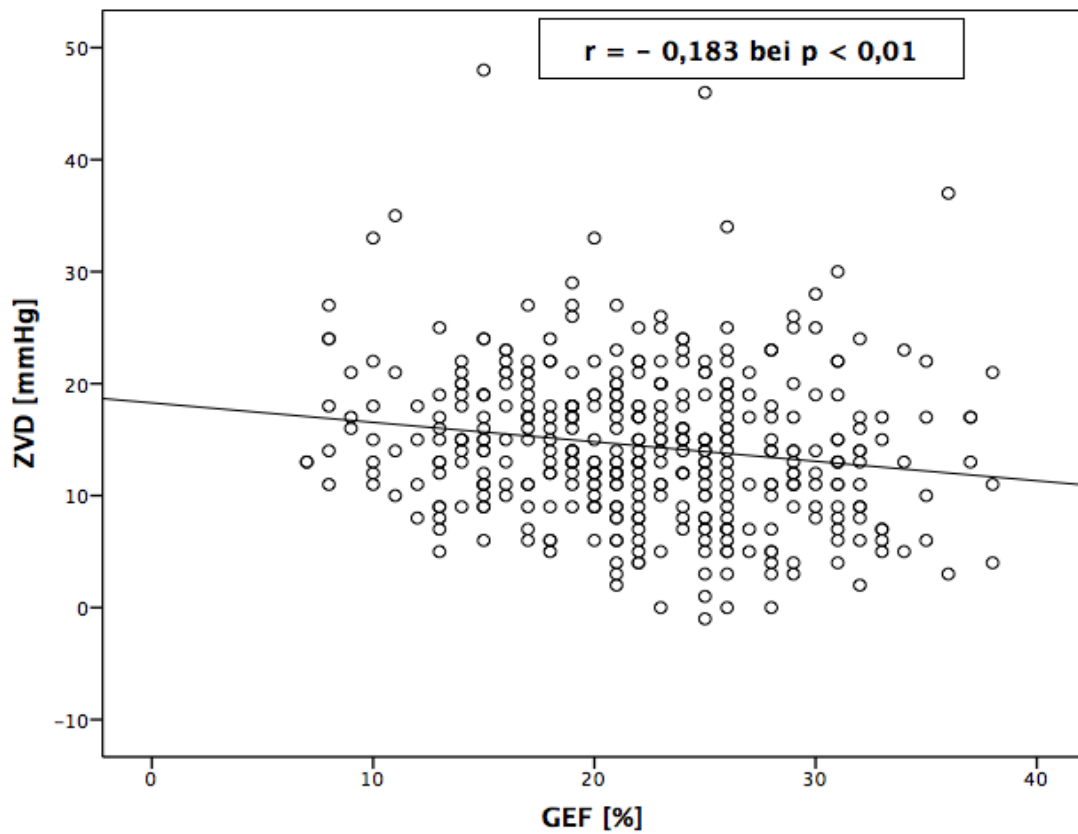


Abbildung 19 Streudiagramm ZVD / GEF

Bei den 75 Messungen mit erniedrigtem Herzindex konnten bei 18 Messungen davon Werte  $\leq 10\text{mmHg}$  für den ZVD festgestellt werden (24%). Bei den 51 Messungen mit erhöhtem Herzindex lag in 34 Fällen ein erhöhter ZVD vor (66%). Diese Unterschiede waren im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant ( $p = 0,447$ ).

		Herzindex			
		<3 l/min/m <sup>2</sup>	3-5 l/min/m <sup>2</sup>	>5 l/min/m <sup>2</sup>	
ZVD	$\leq 10\text{mmHg}$	18	70	17	105
	$> 10\text{mmHg}$	57	205	34	296
		75	275	51	401

Tabelle 24 Verteilung pathologischer Werte für den ZVD abhängig von der Höhe des HI

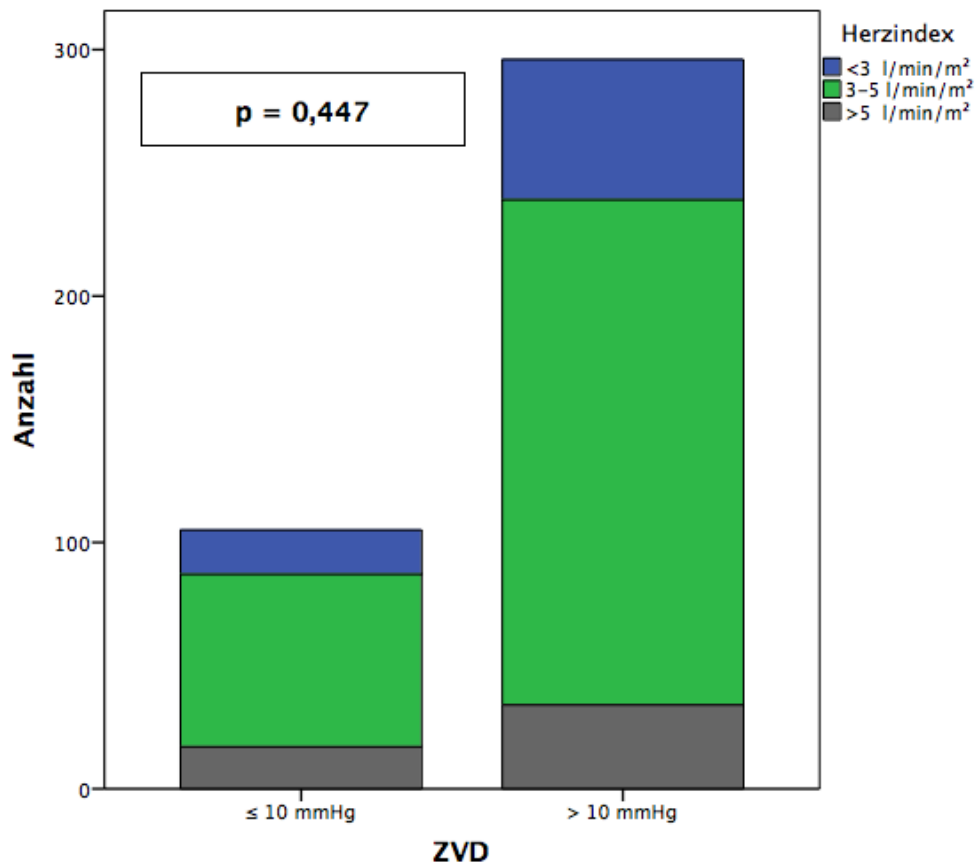


Abbildung 20 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des Herzindex

### 8.2.1.8. ZVD und Nachlast SVRI, MAP

Es zeigte sich eine schwache, signifikant negative Korrelation zum SVRI ( $r = -0,232$  bei  $p < 0,01$ ), aber keine signifikante Korrelation zum mittleren arteriellen Blutdruck. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass der SVRI in mathematischer Koppelung zum ZVD steht und demnach eine Korrelation zwischen beiden Variablen ein mathematisches Phänomen sein kann.

$$SVRI = \frac{MAP - ZVD}{HI} \times 80$$

Korrelationen des ZVD zu Nachlastparametern		
	MAP	SVRI
Korrelationskoeffizient	-0,028	-0,232**
Sig. (2-seitig)	0,581	0,000

Tabelle 25: Korrelation ZVD zu MAP und SVRI

Sowohl zum MAP als auch zum SVRI zeigte sich keine signifikante Korrelation zum ZVD bei Verwendung der Mittelwerte aller Messungen pro Patient.

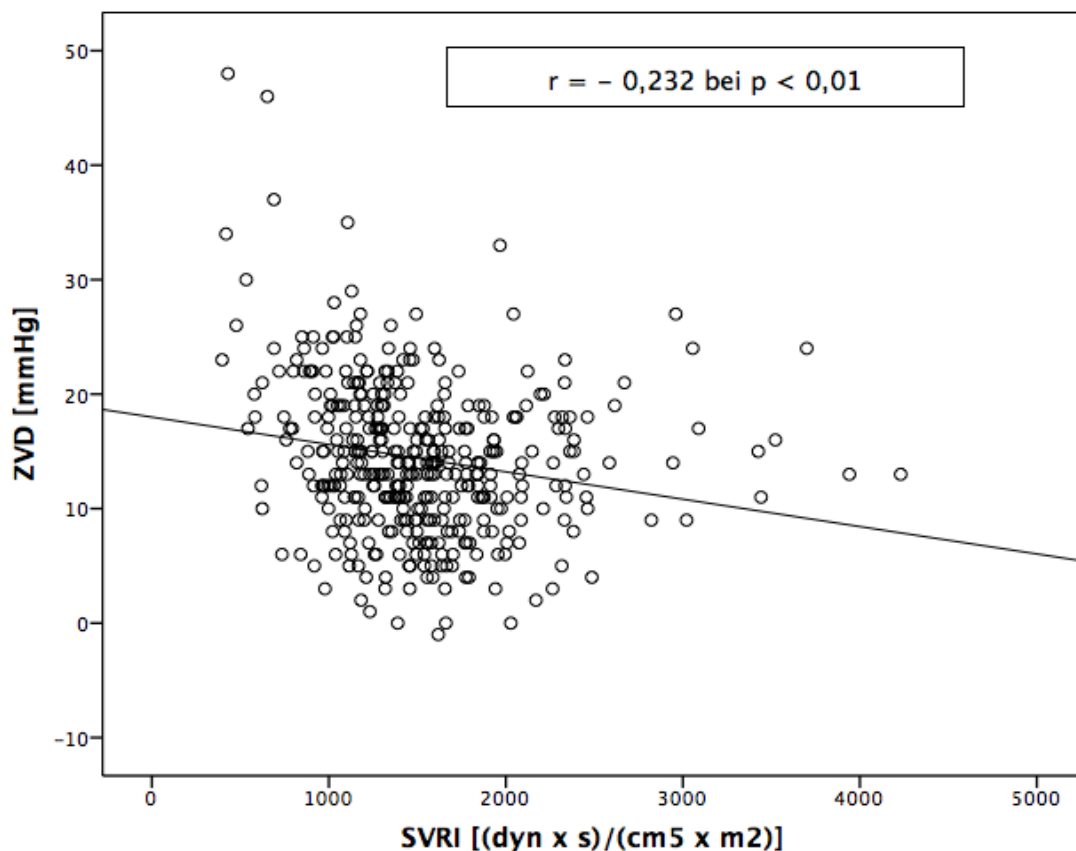


Abbildung 21 Streudiagramm ZVD zu SVRI

Bei den 26 Messungen mit erhöhtem SVRI konnten bei 21 Messungen davon auch erhöhte Werte für den ZVD festgestellt werden (81%). Bei den Messungen mit erniedrigtem SVRI (281 Messungen) war der ZVD in 71 Fälle  $\leq 10$  mmHg (25%). Die Tendenz eines erhöhten SVRI bei erhöhtem ZVD war im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant ( $p = 0,400$ ).

		SVRI [(dyn x s)/(cm <sup>5</sup> x m <sup>2</sup> )]			
		< 1700	1700-2400	> 2400	
ZVD	$\leq 10$ mmHg	71	29	5	105
	> 10mmHg	210	65	21	296
		281	94	26	401

Tabelle 26 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des SVRI

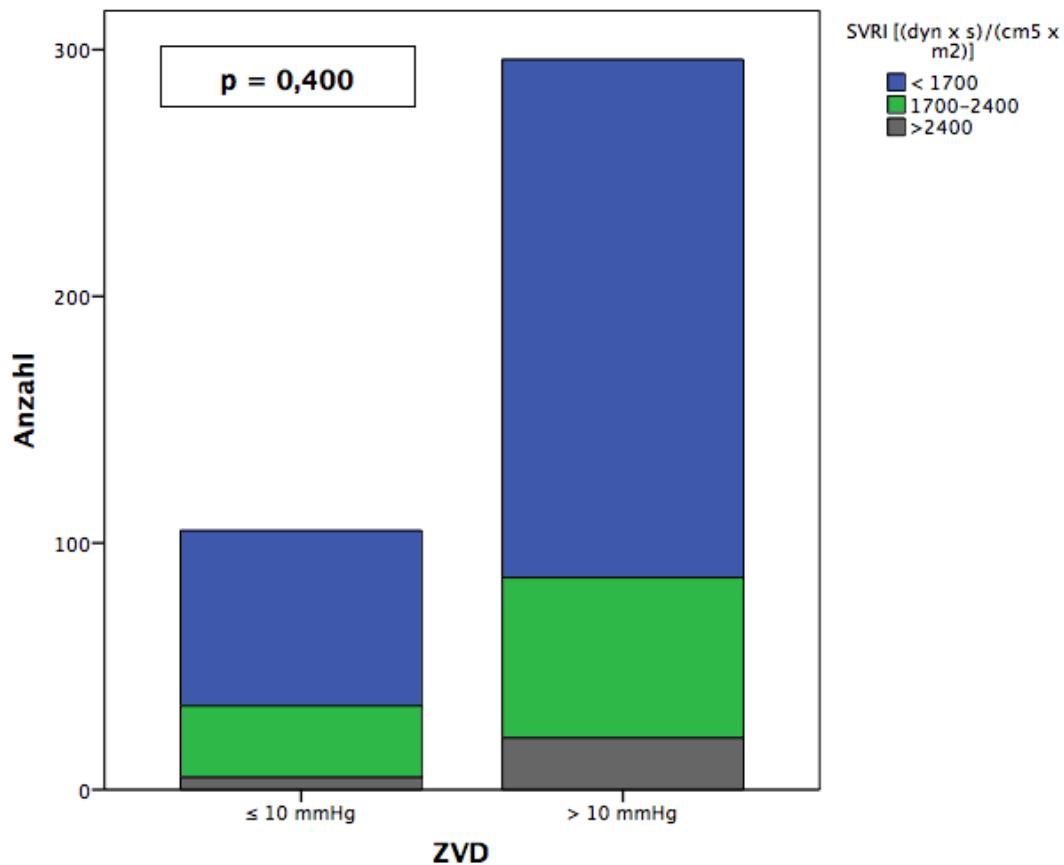


Abbildung 22 Verteilung pathologischer Werte des ZVD abhängig von der Höhe des SVRI



### 8.2.1.9. ZVD und Mikrozirkulation

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation des ZVD zu Parametern der Mikrozirkulation (veno-arterielle CO<sub>2</sub>- Differenz und zentralvenöse Sauerstoffsättigung).

<b>Korrelationen des ZVD zu Parametern der Mikrozirkulation</b>		
	<b><math>\Delta\text{CO}_2</math></b>	<b>Zentralvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung</b>
Korrelationskoeffizient	-0,007	-0,055
Sig. (2-seitig)	0,904	0,332

*Tabelle 27 Korrelation von ZVD zu  $\Delta\text{CO}_2$  und ScvO<sub>2</sub>*

Auch bei Verwendung der Mittelwerte der Messwerte für  $\Delta\text{O}_2$ ,  $\Delta\text{CO}_2$ , ScvO<sub>2</sub> und ZVD zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

## 8.2.2. Mittelwertvergleiche des ZVD und weiterer Parameter in Subgruppen

### 8.2.2.1. Beatmung

In einem nächsten Schritt wurden jeweils die Mittelwerte der Messungen für ZVD, IAP, GEDVI, EVLWI, ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> jeweils abhängig von der Form der Beatmung miteinander verglichen (mechanische Beatmung vs. Spontanatmung).

		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
<b>ZVD</b>	bei Beatmung	261	<b>15,2</b>	6,5
	bei Spontanatmung	136	<b>12,9</b>	7,1
<b>IAP</b>	bei Beatmung	262	<b>10,5</b>	4,6
	bei Spontanatmung	137	<b>10,3</b>	4,9
<b>GEDVI</b>	bei Beatmung	261	<b>798</b>	157
	bei Spontanatmung	136	<b>825</b>	175
<b>EVLWI</b>	bei Beatmung	261	<b>14,2</b>	6,6
	bei Spontanatmung	137	<b>9,7</b>	4,9
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	bei Beatmung	195	<b>67,7</b>	11,5
	bei Spontanatmung	115	<b>71,7</b>	8,7
<b>ΔCO<sub>2</sub></b>	bei Beatmung	196	<b>7,0</b>	4,1
	bei Spontanatmung	117	<b>6,1</b>	3,7

Tabelle 28 Mittelwertvergleich (Beatmungsform)

Im Wilcoxon-Test für unabhängige, nicht-normalverteilte Variablen waren die Mittelwertunterschiede von ZVD ( $p < 0,01$ ), EVLWI ( $p < 0,01$ ) und ScvO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ) signifikant. Die CO<sub>2</sub>-Differenz verfehlte knapp statistische Signifikanz ( $p = 0,056$ ).

	ZVD	IAP	GEDVI	EVLWI	ScvO <sub>2</sub>	ΔCO <sub>2</sub>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,001	,859	,634	,000	,005	,056

In Abbildung 23, Abbildung 24 und Abbildung 25 werden die unterschiedlichen Mittelwerte von ZVD, ScvO<sub>2</sub> und EVLWI in Abhängigkeit von mechanischer Beatmung bzw. Spontanatmung in Form eines Boxplotdiagramms dargestellt:

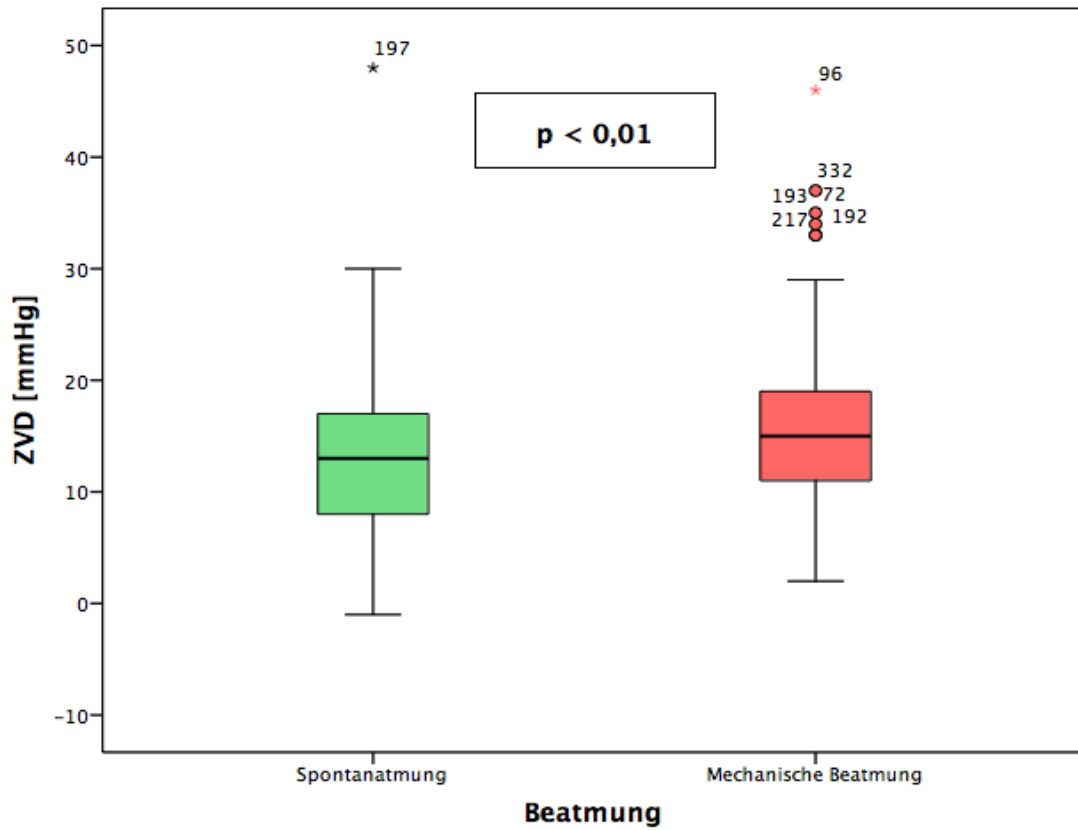


Abbildung 23 ZVD in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot)

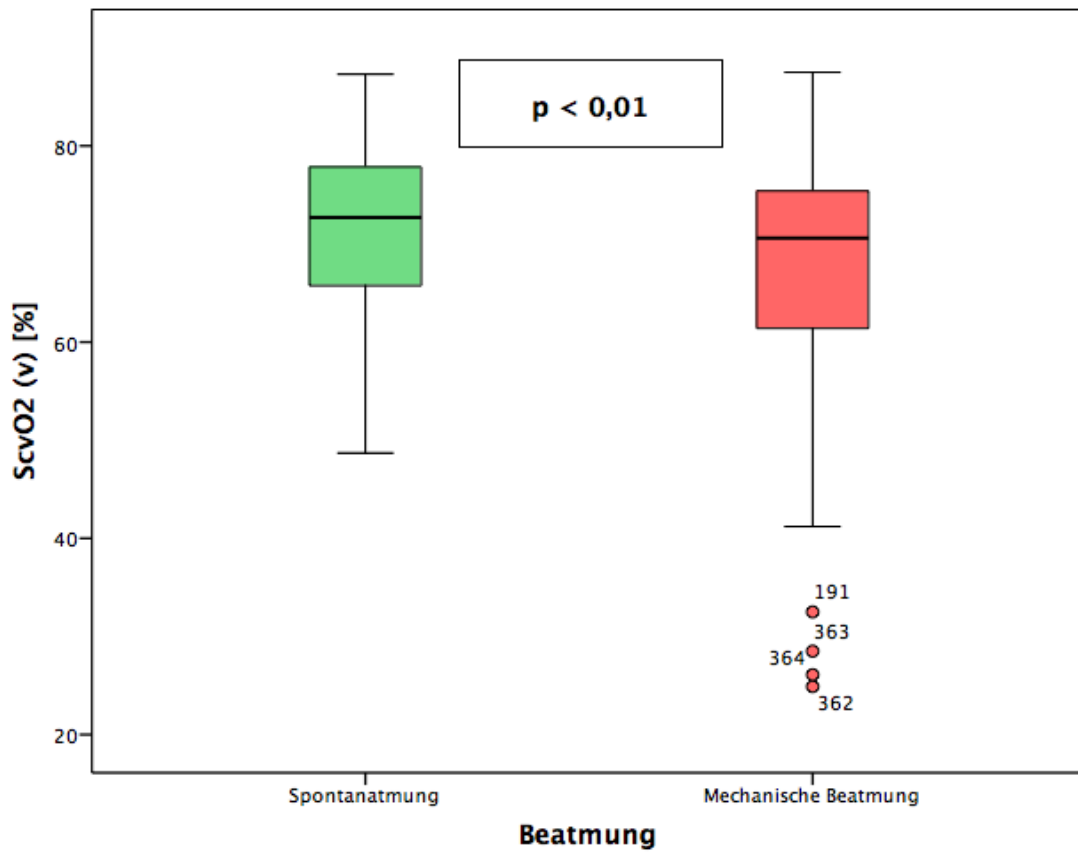


Abbildung 24 ScvO2 in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot)

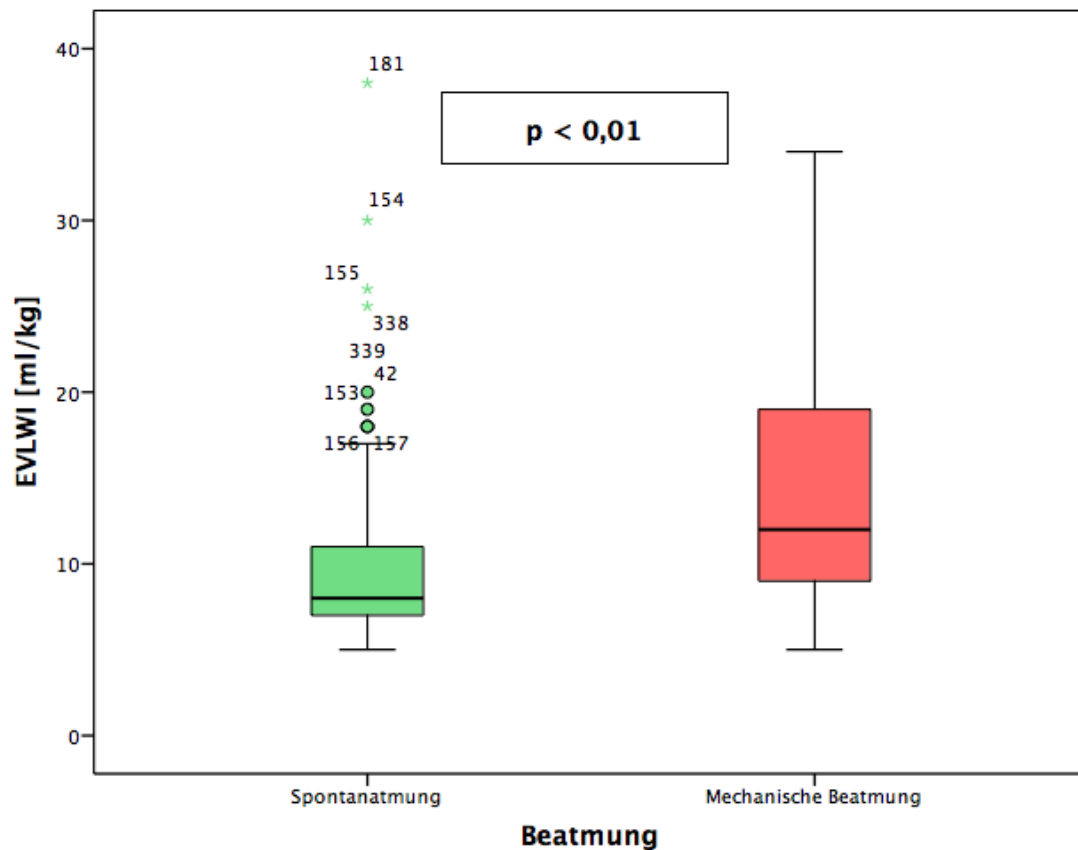


Abbildung 25 EVLWI in Abhängigkeit von der Beatmung (Boxplot)

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass beatmete Patienten im Mittel einen höheren ZVD ( $15,2 \text{ mmHg} \pm 6,5$ ) hatten als spontan atmende Patienten ( $12,9 \text{ mmHg} \pm 7,1$ ). Gleiches lässt sich für den extravaskulären Lungenwasserindex feststellen ( $14,2 \pm 6,6$  bei Beatmeten vs.  $9,7 \pm 4,9$  bei spontan-atmenden Patienten). Die zentralvenöse Sättigung war bei spontanatmenden Patienten im Mittel höher als bei beatmeten Patienten ( $71,7 \pm 8,7$  vs.  $67,7 \pm 11,5$ ). Die Unterschiede waren in beiden Fällen im Wilcoxon-Test statistisch signifikant.

Vergleichbar sind jeweils die Werte beim IAP ( $10,5 \text{ mmHg} \pm 4,6$  bei mechanischer Beatmung vs.  $10,3 \text{ mmHg} \pm 4,9$  bei Spontanatmung), beim GEDVI ( $798 \pm 157$  bei mechanischer Beatmung vs.  $825 \pm 175$  bei Spontanatmung) und bei der  $\text{CO}_2$ -Differenz ( $7,0 \pm 4,1$  bei Beatmeten vs.  $6,1 \pm 3,7$  bei Spontanatmung), weshalb die Unterschiede im Wilcoxon-Test auch nicht signifikant waren.

### 8.2.2.2. Intra-abdomineller Druck

Weiterhin wurden die Mittelwerte von ZVD, IAP, GEDVI, ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> mit und ohne intra-abdominelle Hypertonie erstellt.

		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
<b>ZVD</b>	bei IAH ≥12	161	<b>16,1</b>	6,6
	bei IAH <12	238	<b>13,3</b>	6,7
<b>IAP</b>	bei IAH ≥12	162	<b>14,9</b>	3,4
	bei IAH <12	239	<b>7,4</b>	2,6
<b>GEDVI</b>	bei IAH ≥12	162	<b>823</b>	181
	bei IAH <12	237	<b>799</b>	152
<b>EVLWI</b>	bei IAH ≥12	162	<b>13,1</b>	6,7
	bei IAH <12	238	<b>12,4</b>	6,2
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	bei IAH ≥12	130	<b>68,2</b>	11,0
	bei IAH <12	182	<b>69,9</b>	10,4
<b>ΔCO<sub>2</sub></b>	bei IAH ≥12	132	<b>7,0</b>	4,8
	bei IAH <12	183	<b>6,5</b>	3,3

Tabelle 29 Mittelwertvergleich (IAP)

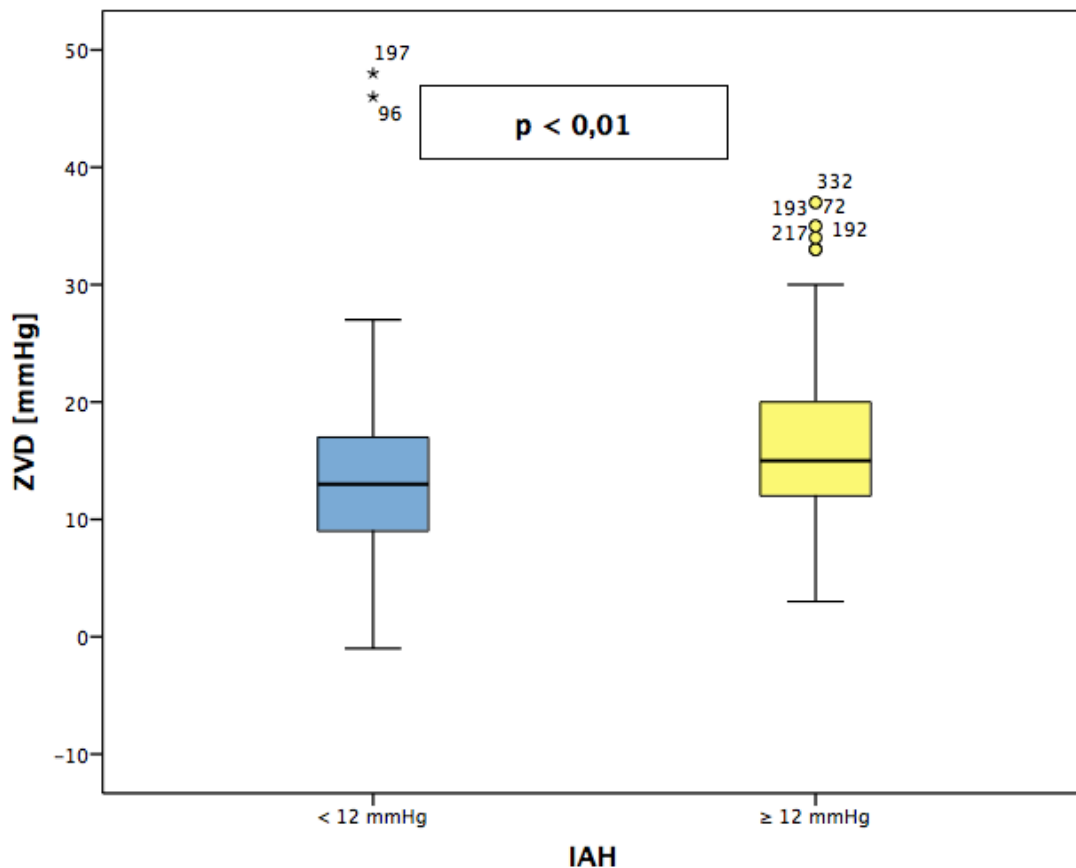


Abbildung 26 ZVS in Abhängigkeit vom intra-abdominellen Druck (Boxplot)

	ZVD	IAP	GEDVI	EVLWI	ScvO <sub>2</sub>	ΔCO <sub>2</sub>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,000	,234	,282	,137	,531

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten mit intra-abdominellem Druck  $\geq 12$  mmHg im Mittel einen höheren ZVD ( $16,1 \text{ mmHg} \pm 6,6$ ) hatten als Patienten mit einem intra-abdominellen Druck  $< 12$  mmHg ( $13,3 \text{ mmHg} \pm 6,7$ ). Dieser Unterschied war im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Beim GEDVI ( $823 \pm 181$  bei IAH vs.  $799 \pm 152$  bei IAP  $< 12$  mmHg), EVLWI ( $13,1 \pm 6,7$  vs.  $12,4 \pm 6,2$ ),  $\Delta\text{CO}_2$  ( $6,5 \pm 3,3$  vs.  $7,0 \pm 4,8$ ) und der ScvO<sub>2</sub> ( $69,9 \pm 10,4$  vs.  $68,2 \pm 11,0$ ) lassen sich keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschieden in den beiden Gruppen feststellen. In Abbildung 26 werden die unterschiedlichen Mittelwerte des ZVD in Abhängigkeit von erhöhtem ( $\geq 12$  mmHg) und normalem ( $< 12$  mmHg) intra-abdominellem Druck dargestellt.

### 8.2.2.3. Geschlecht

Weiterhin wurden die Mittelwerte von ZVD, IAP, GEDVI, ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> abhängig vom Geschlecht erstellt.

		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
ZVD	männlich	213	14,6	7,0
	weiblich	186	14,2	6,4
IAP	männlich	214	10,4	4,3
	weiblich	187	10,4	5,1
GEDVI	männlich	212	869	157
	weiblich	187	740	146
EVLWI	männlich	213	12,9	6,0
	weiblich	187	12,4	6,8
ScvO <sub>2</sub>	männlich	163	69,7	9,5
	weiblich	149	68,6	11,9
ΔCO <sub>2</sub>	männlich	164	6,7	3,5
	weiblich	151	6,7	4,4

Tabelle 30 Mittelwertvergleich (Geschlecht)

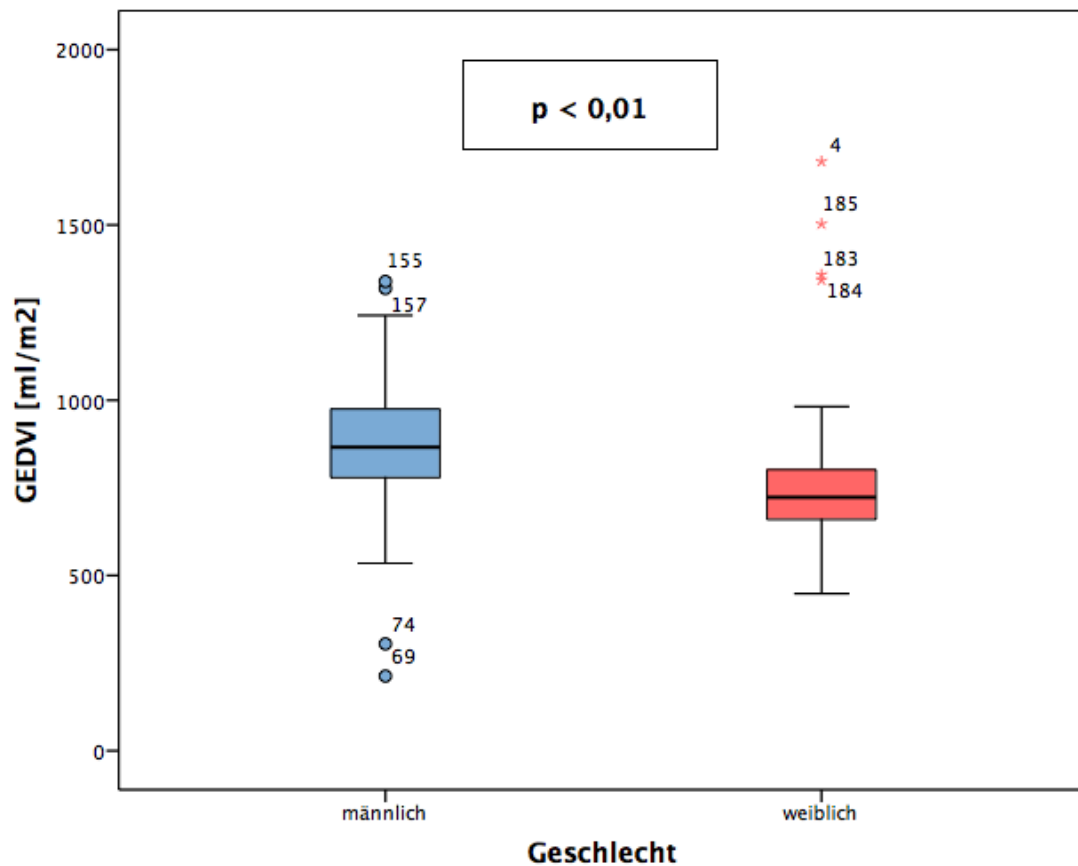


Abbildung 27 GEDVI in Abhängigkeit des Geschlechts (Boxplot)

	ZVD	IAP	GEDVI	EVLWI	ScvO <sub>2</sub>	ΔCO <sub>2</sub>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,490	,802	,000	,052	,740	,569

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass männliche Patienten im Mittel einen höheren GEDVI hatten als die untersuchten Patientinnen ( $869 \pm 157$  vs.  $740 \pm 146$ ). Dieser Unterschied war im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Bei den anderen untersuchten Parameter ZVD, IAP, EVLWI, ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> lassen sich keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede in den beiden Gruppen feststellen. In Abbildung 27 werden die unterschiedlichen Mittelwerte des GEDVI in Abhängigkeit vom Geschlecht (männlich / weiblich) dargestellt.



### 8.2.3. Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable ZVD

Zur weiteren Analyse der möglichen Einflussfaktoren des ZVD wurden verschiedene Regressionsmodelle durchgeführt. Die Betrachtung aller Messungen ist dabei generell am sensitivsten, um die potentiellen Einflussgrößen zu errechnen. Da aber eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient in das Modell eingeht, wurden in einem zweiten Schritt mit den Mittelwerten der Messungen pro Patient die jeweiligen Modelle wiederholt. Da sich in den vorangehenden Korrelationen ein möglicher Zusammenhang zwischen ZVD zu je IAP, EVLWI und dem mittleren Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  bereits angedeutet hat, wurden diese Parameter als mögliche Prädiktorvariablen in das Regressionsmodell eingeschlossen (Methode: rückwärts). Die Modellübersicht wird jeweils für alle Schritte der eingeschlossenen Prädiktorvariablen angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde aber darauf verzichtet, das vollständige Regressionsmodell aller einzelnen Rechenschritte abzdrukken; lediglich der letzte Rechenschritt mit den im Modell verbliebenen Variablen befindet sich im Ergebnisteil dieser Arbeit.

#### 8.2.3.1. Betrachtung aller Messungen (n = 401)

##### *Gesamtkollektiv*

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1:  $P_{\text{mean}}$  (inkl. SA), IAP, GEDVI, EVLWI

2:  $P_{\text{mean}}$  (inkl. SA), IAP, GEDVI

Signifikant waren  $p_{\text{mean}}$ , IAP und GEDVI, wohingegen der EVLWI im zweiten Schritt aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Den größten Einfluss auf den ZVD im Gesamtkollektiv hat demnach der  $p_{\text{mean}}$ , bei dessen Erhöhung um ein  $\text{cmH}_2\text{O}$  auch der ZVD um 0,235 mmHg steigt. Bei einem  $R_2$  von 0,101 können 10% des ZVD durch  $p_{\text{mean}}$ , IAP und GEDVI erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,318 <sup>b</sup>	,101	,095	6,2430

Tabelle 31: Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit IAP, GEDVI und Pmean als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	6,180	1,727		3,578	,000
<b>IAP</b>	,282	,067	,201	4,189	,000
<b>GEDVI</b>	,004	,002	,105	2,178	,030
<b>P<sub>mean</sub></b>	,235	,053	,212	4,430	,000

Tabelle 32: Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit IAP, GEDVI und Pmean als erklärende Variablen

### Beatmete

In diesem Regressionsmodell wurden nur die beatmeten Patienten untersucht.

Modellübersicht:

1.  $P_{mean}$ , IAP, GEDVI, EVLWI
2.  $P_{mean}$ , IAP, GEDVI
3.  $P_{mean}$ , IAP

Signifikant waren  $p_{mean}$ , und IAP, wohingegen der EVLWI und GEDVI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den ZVD der Beatmeten hat demnach der IAP, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der ZVD um 0,261 mmHg steigt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,052 können 5% des ZVD durch  $p_{mean}$  und IAP erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,227 <sup>c</sup>	,052	,044	6,3308

Tabelle 33 Güte des Regressionsmodell für die Beatmeten mit IAP und Pmean als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	10,106	1,509		6,695	,000
<b>IAP</b>	,261	,086	,185	3,036	,003
<b>P<sub>mean</sub></b>	,207	,103	,123	2,015	,045

Tabelle 34 Ergebnis des Regressionsmodell für die Beatmeten mit IAP und P<sub>mean</sub> als erklärende Variablen

### Spontanatmende Patienten

In diesem Regressionsmodell wurden nur die spontanatmenden Patienten untersucht, weswegen der mittlere Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  nicht ins Modell eingeschlossen wurde.

Modellübersicht:

1. EVLWI, IAP, GEDVI

2. EVLWI, IAP

Signifikant waren IAP und EVLWI, wohingegen der GEDVI aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Den größten Einfluss auf den ZVD der Spontanatmenden hat demnach der IAP, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der ZVD um 0,331 mmHg steigt. Bei einem  $R^2$  von 0,108 können 10% des ZVD durch EVLWI und IAP erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,328 <sup>b</sup>	,108	,094	6,1492

Tabelle 35 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende mit IAP und EVLWI als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	6,738	1,569		4,293	,000
<b>IAP</b>	,331	,109	,250	3,026	,003
<b>EVLWI</b>	,253	,110	,191	2,308	,023

Tabelle 36: Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende mit IAP und EVLWI als erklärende Variablen

### 8.2.3.2. Betrachtung der Mittelwerte eines jeden Patienten (n = 42)

Um eine mögliche ungleiche Gewichtung einzelner Patienten durch eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurden die Regressionsmodelle erneut für die Mittelwerte pro Patient durchgeführt.

#### Gesamtkollektiv

In diesem Regressionsmodell wurde die Mittelwerte im Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1.  $P_{mean}$  (inkl. SA) , IAP, GEDVI, EVLWI
2.  $P_{mean}$  (inkl. SA) , IAP, GEDVI
3.  $P_{mean}$  (inkl. SA) , IAP

Signifikant waren  $p_{mean}$  und IAP, wohingegen der EVLWI und GEDVI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den ZVD im Gesamtkollektiv hat demnach der IAP, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der ZVD um 0,813 mmHg steigt. Bei einem  $R_2$  von 0,548 können 55% des ZVD durch  $p_{mean}$  und IAP erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,741 <sup>c</sup>	,548	,525	3,39399

Tabelle 37 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit IAP und  $p_{mean}$  als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	3,335	1,681		1,984	,054
<b>IAP</b>	,813	,142	,632	5,739	,000
<b><math>P_{mean}</math></b>	,292	,104	,308	2,800	,008

Tabelle 38 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit IAP und  $p_{mean}$  als erklärende Variablen

## Beatmete

In diesem Regressionsmodell wurden die Mittelwerte der Beatmeten untersucht.

Modellübersicht:

1. GEDVI, IAP,  $p_{mean}$ , EVLWI
2. GEDVI, IAP,  $p_{mean}$ ,
3. GEDVI, IAP

Signifikant waren GEDVI und IAP, wohingegen der EVLWI und der  $p_{mean}$  aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den ZVD im Gesamtkollektiv hat demnach der IAP, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der ZVD um 1,019 mmHg steigt. Bei einem  $R^2$  von 0,402 können 40% des ZVD durch  $p_{mean}$ , IAP und GEDVI erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,634 <sup>c</sup>	,402	,317	3,34807

Tabelle 39 Güte des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und GEDVI als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	-11,545	10,384		-1,112	,285
<b>IAP</b>	1,019	,334	,761	3,048	,009
<b>GEDVI</b>	,019	,010	,504	2,019	,063

Tabelle 40 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und GEDVI als erklärende Variablen

Um eine genauere Beurteilung der Gewichtung des Einfluss von je GEDVI und IAP auf den ZVD in dem beatmeten Kollektiv vorzunehmen, wurde diese Analyse der Mittelwerte/ Beatmete ein weiteres Mal ohne die Prädiktorvariable GEDVI durchgeführt. In das Modell eingeschlossen wurden IAP,  $P_{mean}$  und EVLWI, als signifikant erwies sich lediglich der IAP.

Modellübersicht:

1. IAP,  $P_{mean}$ , EVLWI
2. IAP,  $P_{mean}$
3. IAP

Bei einem  $R^2$  von 0,228 können 23% des ZVD in diesem Kollektiv durch den IAP erklärt werden, eine Erhöhung des IAP um ein mmHg bewirkt eine Erhöhung des ZVD um 0,640 mmHg.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,478 <sup>c</sup>	,228	,177	3,67527

Tabelle 41 Güte des Regressionsmodell für Beamtete/MW mit IAP als erklärende Variable

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig. B
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	8,290	3,688		2,248	,040
<b>IAP</b>	,640	,304	,478	2,107	,052

Tabelle 42 Ergebnis des Regressionsmodell für Beamtete/MW mit IAP als erklärende Variable

### Spontanatmende Patienten

In diesem Regressionsmodell wurde die Mittelwerte der spontanatmenden Patienten untersucht, weshalb der  $p_{\text{mean}}$  auch nicht in das Modell eingeschlossen wurde.

Modellübersicht:

1. IAP, EVLWI, GEDVI
2. IAP, EVLWI
3. IAP

Signifikant war lediglich der IAP, wohingegen der EVLWI und GEDVI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Bei Erhöhung des IAP um eine Einheit steigt auch der ZVD um 0,886 mmHg.

Bei einem  $R^2$  von 0,542 können 54% des ZVD durch den IAP erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,736 <sup>c</sup>	,542	,521	3,56382

Tabelle 43 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP als erklärende Variable

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	3,445	1,957		1,760	,092
<b>IAP</b>	,886	,174	,736	5,100	,000

Tabelle 44 Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP als erklärende Variable

*Spontanatmende Patienten mit IAP < 12 mmHg*

In diesem Regressionsmodell wurden die Mittelwerte derjenigen spontanatmenden Patienten untersucht, deren intra-abdomineller Druck kleiner 12 mmHg, also im Referenzbereich, lag. Da die beiden bekannten Confounder  $p_{\text{mean}}$  und IAP in diesem Kollektiv eine geringere Rolle spielen dürften, war von Interesse, welchen Einfluss der normale Bauchdruck noch auf den ZVD ausübt.

Modellübersicht:

1. IAP, EVLWI, HI, GEDVI
2. IAP, EVLWI, HI
3. IAP, EVLWI
4. IAP

Signifikant war trotzdem erneut der IAP, wohingegen der EVLWI und GEDVI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Bei Erhöhung des IAP um eine Einheit steigt auch der ZVD um 1,099 mmHg.

Bei einem  $R^2$  von 0,434 können 43% des ZVD durch den IAP erklärt werden.

Beachtet werden sollte allerdings, dass diese Konstellation noch auf 16 Patienten zutrifft.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,659 <sup>d</sup>	,434	,390	3,36198

*Tabelle 45 Güte des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP < 12mmHg mit IAP als erklärende Variable*

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard Fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	1,574	2,988		,527	,607
<b>IAP</b>	1,099	,348	,659	3,157	,008

*Tabelle 46 Ergebnis des Regressionsmodell für Spontanatmende/MW mit IAP < 12mmHg mit IAP als erklärende Variable*



### 8.3. Globaler enddiastolischer Volumenindex

Um einen möglichen Vergleich zwischen dem GEDVI und dem ZVD zu ziehen, wurden für den GEDVI ähnliche Analysen wie für den ZVD durchgeführt.

#### 8.3.1. Bivariate Korrelationen

Zur Gewinnung eines ersten Überblicks wurden bivariate Korrelationen zwischen dem GEDVI und weiteren Parametern erstellt. Keine signifikante Korrelation ergab sich jeweils zum BMI, PPV/SVV (es wurden jeweils nur die druckkontrolliert beatmeten Patienten berücksichtigt), IAP und  $p_{\text{mean}}$  (inkl. SA). Schwach signifikant erwiesen sich die Korrelationen zu den beiden biometrischen Parametern Größe ( $r = 0,172$  bei  $p < 0,01$ ) und Gewicht ( $r = 0,177$  bei  $p < 0,01$ ) sowie zum EVLWI ( $r = 0,272$  bei  $p < 0,01$ ).

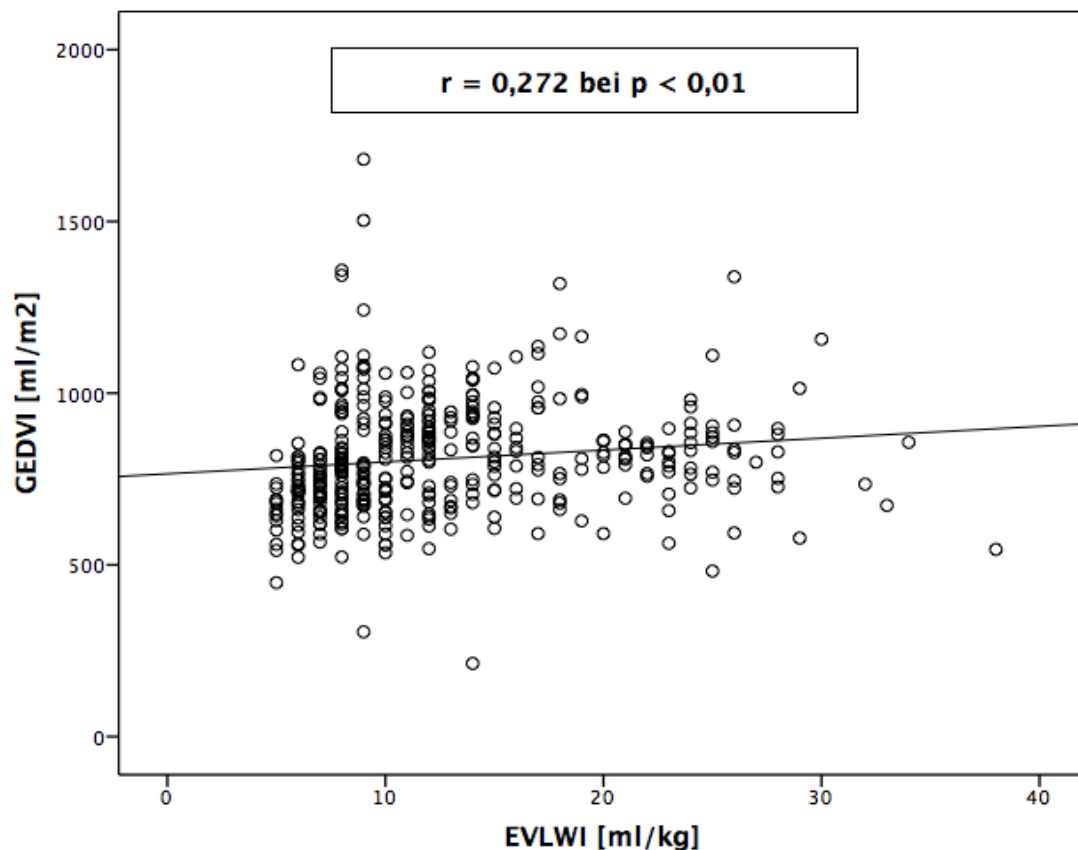


Abbildung 28 Streudiagramm GEDVI zu EVLWI

Zum Herzindex konnte eine schwache Korrelation von  $r = 0,178$  bei  $p < 0,01$  errechnet werden.

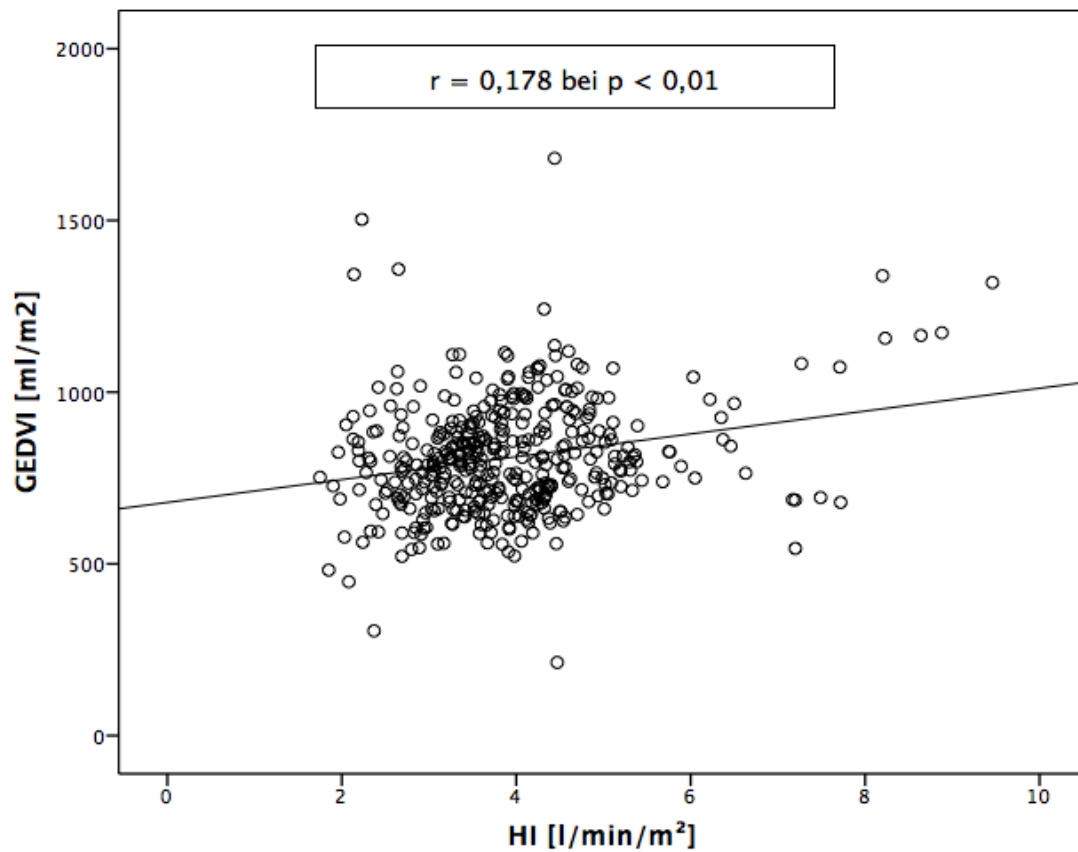


Abbildung 29 Streudiagramm GEDVI zu HI

Zu den beiden Mikrozirkulationsparametern  $ScvO_2$  ( $r = -0,201$  bei  $p < 0,01$ ) und  $\Delta CO_2$  ( $r = 0,148$  bei  $p < 0,01$ ) zeigten sich ebenfalls schwache Korrelationen.

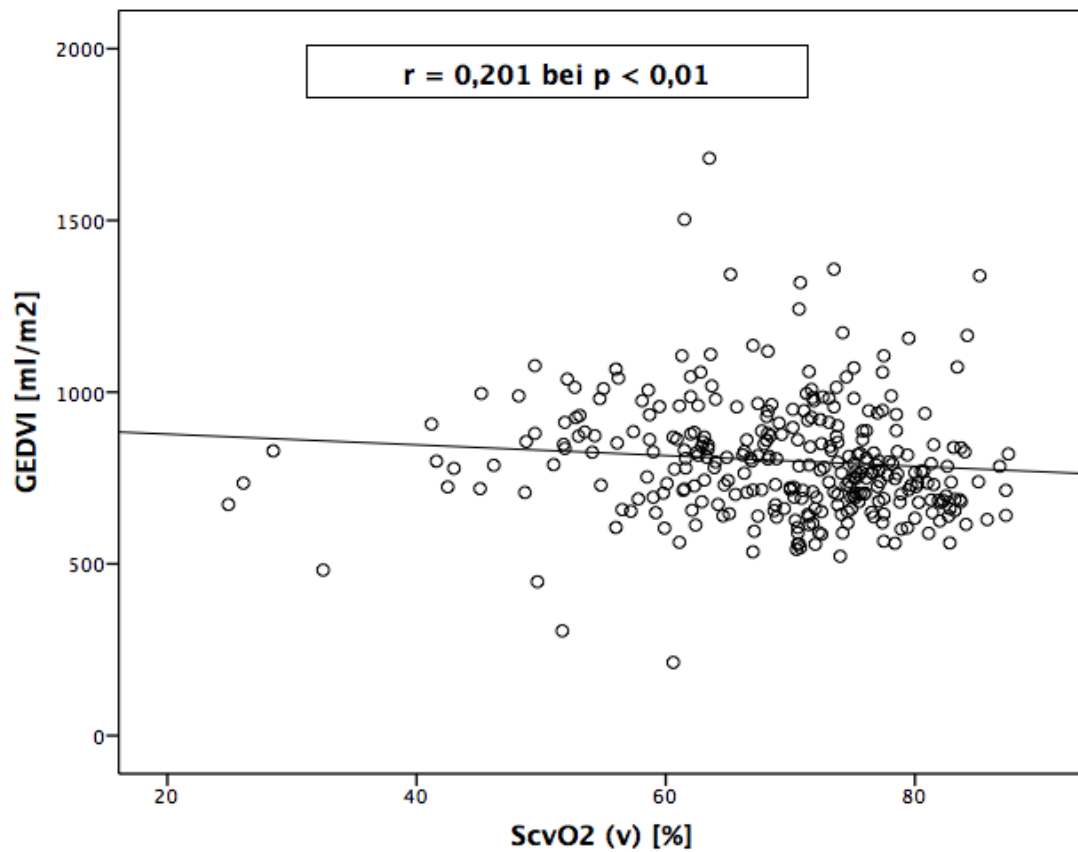


Abbildung 30 Streudiagramm GEDVI zu ScvO2

Die stärkste Korrelation zeigte sich zu dem Kontraktilitätsparameter  $dp_{\max}$  ( $r = - 0,308$  bei  $p < 0,01$ ).

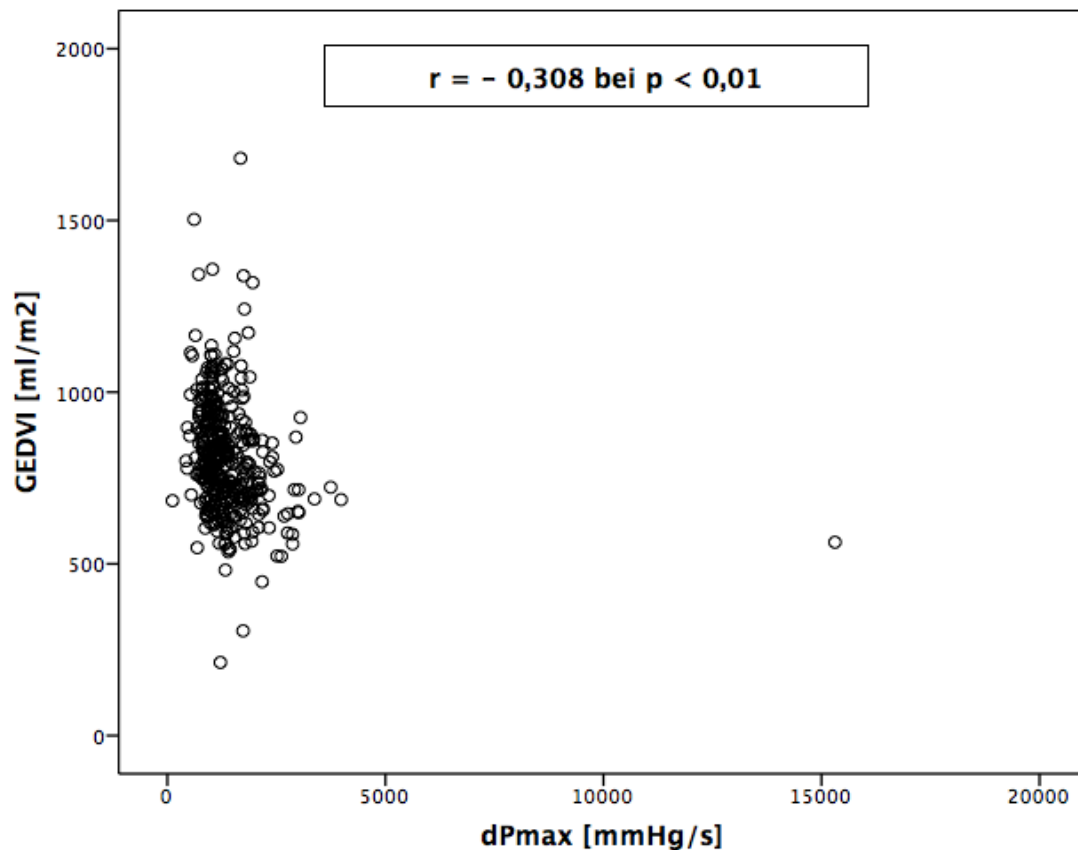


Abbildung 31 Streudiagramm GEDVI zu dpmax

### 8.3.2. Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable GEDVI

Zur weiteren Analyse der möglichen Einflussfaktoren des GEDVI wurden verschiedene Regressionsmodelle durchgeführt. Die Betrachtung aller Messungen ist dabei generell am sensitivsten, um die potentiellen Einflussgrößen zu errechnen. Da aber eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient in das Modell eingeht, wurden diese Modelle in einem zweiten Schritt mit den Mittelwerten der Messungen pro Patient wiederholt. Da ein Vergleich zwischen ZVD und GEDVI angestrebt ist, sollen in das Modell mit abhängiger Variable GEDVI die gleichen Variablen wie in die Modelle des ZVD einfließen: ZVD, IAP, EVLWI und der mittlere Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  (Methode: rückwärts). Weiterhin wurde der Schlagvolumenindex als potentieller Prädiktor hinzugefügt, um den Zusammenhang zwischen Herzauswurfleistung und Vorlast genauer zu quantifizieren.

### 8.3.2.1. Betrachtung aller Messungen (n = 401)

#### Gesamtkollektiv

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1. SVI, ZVD, EVLWI,  $P_{mean}$  (inkl. SA), IAP
2. SVI, ZVD, EVLWI,  $P_{mean}$  (inkl. SA),

Signifikant waren  $p_{mean}$ , EVLWI, ZVD und SVI, wohingegen der IAP im zweiten Schritt aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Den größten Einfluss auf den GEDVI im Gesamtkollektiv hat demnach der SVI, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der GEDVI um 2,842 ml/m<sup>2</sup> steigt. Bei einem  $R_2$  von 0,086 können 10% des GEDVI durch SVI, ZVD, EVLWI und  $p_{mean}$ , erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,309 <sup>b</sup>	,096	,086	158,4827

Tabelle 47 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit SVI, ZVD, EVLWI und  $p_{mean}$  als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	602,053	37,588		16,017	,000
<b><math>P_{mean}</math></b>	-2,732	1,649	-,097	-1,656	,098
<b>EVLWI</b>	5,672	1,481	,220	3,830	,000
<b>ZVD</b>	2,575	1,273	,101	2,023	,044
<b>SVI</b>	2,842	,612	,236	4,643	,000

Tabelle 48 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit SVI, ZVD, EVLWI und  $p_{mean}$  als erklärende Variablen

## Beatmete

In diesem Regressionsmodell wurden die Beatmeten untersucht.

Modellübersicht:

1. SVI, EVLWI, ZVD, IAP,  $p_{mean}$
2. SVI, EVLWI, ZVD, IAP
3. SVI, EVLWI, ZVD
4. SVI, EVLWI

Signifikant waren SVI und EVLWI, wohingegen der IAP, ZVD und  $p_{mean}$  aus dem Modell ausgeschlossen wurden.

Den größten Einfluss auf den GEDVI im Gesamtkollektiv hat demnach der SVI, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der GEDVI um 3,409 ml/m<sup>2</sup> steigt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,065 können 7% des GEDVI durch SVI und EVLWI erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,255 <sup>d</sup>	,065	,058	152,8094

Tabelle 49 Güte des Regressionsmodell für das Beatmete mit SVI und EVLWI als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	585,056	51,732		11,309	,000
<b>EVLWI</b>	5,528	1,624	,233	3,403	,001
<b>SVI</b>	3,409	,913	,255	3,732	,000

Tabelle 50 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beatmete mit SVI und EVLWI als erklärende Variablen

### Spontanatmende Patienten

In diesem Regressionsmodell wurden die spontanatmenden Patienten untersucht.

Modellübersicht:

1. ZVD, EVLWI, SVI, IAP
2. ZVD, EVLWI, SVI
3. ZVD, EVLWI
4. EVLWI

Signifikant war lediglich der EVLWI, wohingegen der IAP, ZVD und SVI keinen signifikanten Einfluss in dem Modell hatten. Den größten Einfluss auf den GEDVI im Gesamtkollektiv hat demnach der EVLWI, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der GEDVI um 12,578 ml/m<sup>2</sup> steigt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,122 können 12% des GEDVI durch den EVLWI erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,349 <sup>d</sup>	,122	,115	165,6740

Tabelle 51 Güte des Regressionsmodell für das Spontanatmende mit EVLWI als erklärende Variable

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	704,296	31,841		22,119	,000
<b>EVLWI</b>	12,578	2,941	,349	4,277	,000

Tabelle 52 Ergebnis des Regressionsmodell für das Spontanatmende mit EVLWI als erklärende Variable

### 8.3.2.2. Betrachtung der Mittelwerte eines jeden Patienten (n = 42)

Um eine mögliche ungleiche Gewichtung einzelner Patienten durch eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurden die Regressionsmodelle erneut für die Mittelwerte pro Patient durchgeführt.

#### Gesamtkollektiv

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv/MW untersucht.

Modellübersicht:

1.  $P_{mean}$  (inkl. SA), EVLWI, ZVD, IAP, SVI
2.  $P_{mean}$  (inkl. SA), EVLWI, ZVD, IAP
3.  $P_{mean}$  (inkl. SA), EVLWI, ZVD
4.  $P_{mean}$  (inkl. SA), EVLWI

Signifikant waren  $p_{mean}$  und EVLWI, wohingegen der IAP, SVI und ZVD aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den GEDVI im Gesamtkollektiv hat demnach der  $p_{mean}$ , bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der GEDVI um 11,595 ml/m<sup>2</sup> sinkt. Bei einem  $R_2$  von 0,143 können 14% des GEDVI durch EVLWI und  $p_{mean}$ , erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,379 <sup>d</sup>	,143	,098	148,80987

Tabelle 53 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit  $p_{mean}$  und EVLWI als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	757,633	52,919		14,317	,000
<b>EVLWI</b>	10,056	4,640	,377	2,167	,037
<b><math>P_{mean}</math></b>	-11,595	5,249	-,384	-2,209	,033

Tabelle 54 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit  $p_{mean}$  und EVLWI als erklärende Variablen



## Beatmete

In diesem Regressionsmodell wurden die Beatmeten/MW untersucht.

Modellübersicht:

1. IAP, ZVD, EVLWI,  $p_{mean}$ , SVI
2. IAP, ZVD, EVLWI,  $p_{mean}$
3. IAP, ZVD, EVLWI
4. IAP, ZVD

Signifikant waren IAP und ZVD, wohingegen EVLWI,  $p_{mean}$  und SVI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den GEDVI im Gesamtkollektiv hat demnach der IAP, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der GEDVI um 26,964 ml/m<sup>2</sup> sinkt. Bei einem  $R_2$  von 0,470 können 47% des GEDVI durch ZVD und IAP erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,686 <sup>d</sup>	,470	,394	81,86247

Tabelle 55 Güte des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und ZVD als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	925,159	94,983		9,740	,000
<b>ZVD</b>	11,610	5,751	,447	2,019	,063
<b>IAP</b>	-26,964	7,698	-,776	-3,503	,004

Tabelle 56 Ergebnis des Regressionsmodell für das Beatmete/MW mit IAP und ZVD als erklärende Variablen

### Spontanatmende Patienten

In diesem Regressionsmodell wurden die Spontanatmenden/MW untersucht.

Modellübersicht:

1. EVLWI, IAP, ZVD, SVI
2. EVLWI, IAP, ZVD
3. EVLWI, IAP
4. EVLWI
5. /

Kein Parameter erreichte statistische Signifikanz. Sowohl der EVLWI als auch der IAP, ZVD und SVI wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Dementsprechend kann der GEDVI in diesem Kollektiv zu 0% durch die eingegebenen Variablen erklärt werden.

Rechenschritt	R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
4	,321 <sup>d</sup>	,103	,062	180,18233
5	,000 <sup>e</sup>	,000	,000	186,08688

Tabelle 57 Güte des Regressionsmodell für das Spontanatmende/MW mit keiner erklärenden Variable

Rechen schritt		Nicht standardisierte Ko- effizienten		Stand. Koeffizien- ten	t	Sig.
		B	Standard fehler	Beta		
4	<b>Konstante</b>	694,957	87,340		7,957	,000
	<b>EVLWI</b>	12,195	7,664	,321	1,591	,126
5	<b>Konstante</b>	821,015	37,985		21,614	,000

Tabelle 58 Ergebnis des Regressionsmodell für das Spontanatmende /MW mit keiner erklärende Variablen

### 8.3.3. Gegenüberstellung der Mittelwerte von ZVD und GEDVI

Weiterhin wurden wie zuvor beim ZVD (siehe Kapitel 8.2.2 Mittelwertvergleiche des ZVD und weiterer Parameter in Subgruppen) Mittelwertvergleiche für den GEDVI erstellt. Sowohl in den Subgruppen beatmet / spontanatmend als auch intra-abdomineller Druck  $< / \geq 12$  mmHg konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Wilcoxon-Test detektiert werden. Zur Veranschaulichung sind im Folgenden die jeweiligen Boxplotdiagramme für GEDVI (orange) und ZVD (blau) gegenübergestellt.

#### - Spontanatmung vs. Beatmung

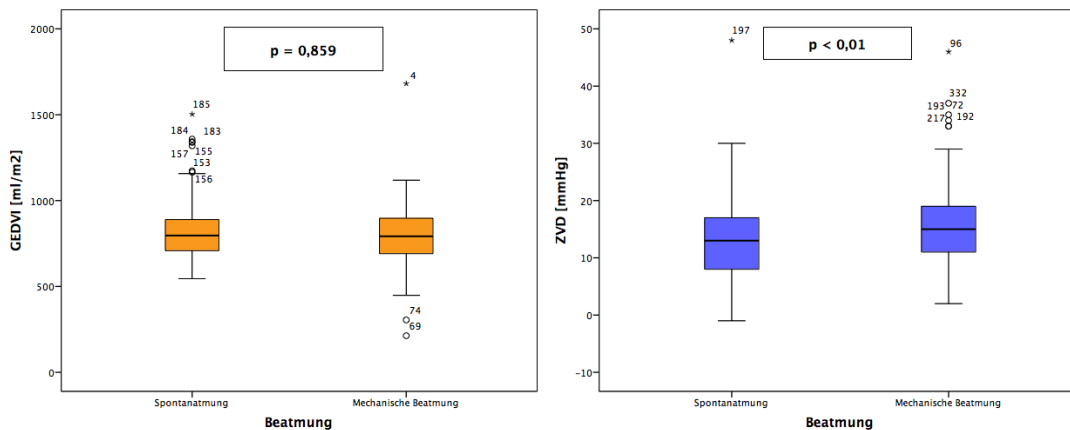


Abbildung 32 Mittelwertvergleich ZVD/GEDVI abhängig von der Beatmungsform (Boxplot)

#### - Intra-abdomineller Druck $< 12$ vs. $\geq 12$ mmHg

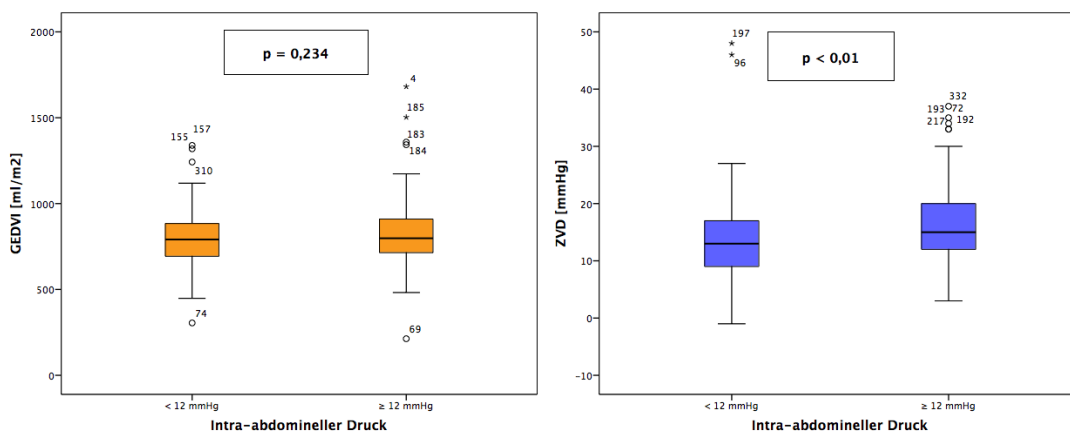


Abbildung 33 Mittelwertvergleich ZVD/GEDVI abhängig von der Höhe des Bauchdrucks (Boxplot)

## 8.4. Makrozirkulation: Herzindex

Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit den Assoziationen von makro- und mikrozirkulatorischen Parametern. Nachfolgend soll zuerst der Herzindex als makrozirkulatorische Kenngröße in einem kurzen Überblick betrachtet werden.

### 8.4.1. Bivariate Korrelationen

Zur Gewinnung eines ersten Überblicks wurden die bivariaten Korrelationen (Spearman-Rho) zwischen Herzindex und weiteren Parametern erstellt.

Keine signifikante Korrelation ergab sich jeweils zum Gewicht, ZVD und IAP. Schwach signifikant erwiesen sich die Korrelationen zu Alter ( $r = -0,239$  bei  $p < 0,01$ ), Größe ( $r = 0,212$  bei  $p < 0,01$ ), BMI ( $r = -0,166$  bei  $p < 0,01$ ),  $p_{\text{mean}}$  ( $r = -0,193$  bei  $p < 0,01$ ), GEDVI ( $r = 0,178$  bei  $p < 0,01$ ) Herzfrequenz ( $r = 0,136$  bei  $p < 0,01$ ), Hämoglobin ( $r = -0,132$  bei  $p < 0,01$ ),  $dp_{\text{max}}$  ( $r = ,126$  bei  $p < 0,05$ ), MAP ( $r = 0,196$  bei  $p < 0,01$ ) und Pulsdruckamplitude ( $RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}}$ ,  $r = ,0139$  bei  $p < 0,01$ ). Ein etwas stärkerer Zusammenhang wurde zum EVLWI ( $r = -0,323$  bei  $p < 0,01$ ) und zu den Mikrozirkulationsparametern  $ScvO_2$  ( $r = 0,368$  bei  $p < 0,01$ ) und  $\Delta CO_2$  ( $r = -0,310$  bei  $p < 0,01$ ) gefunden.

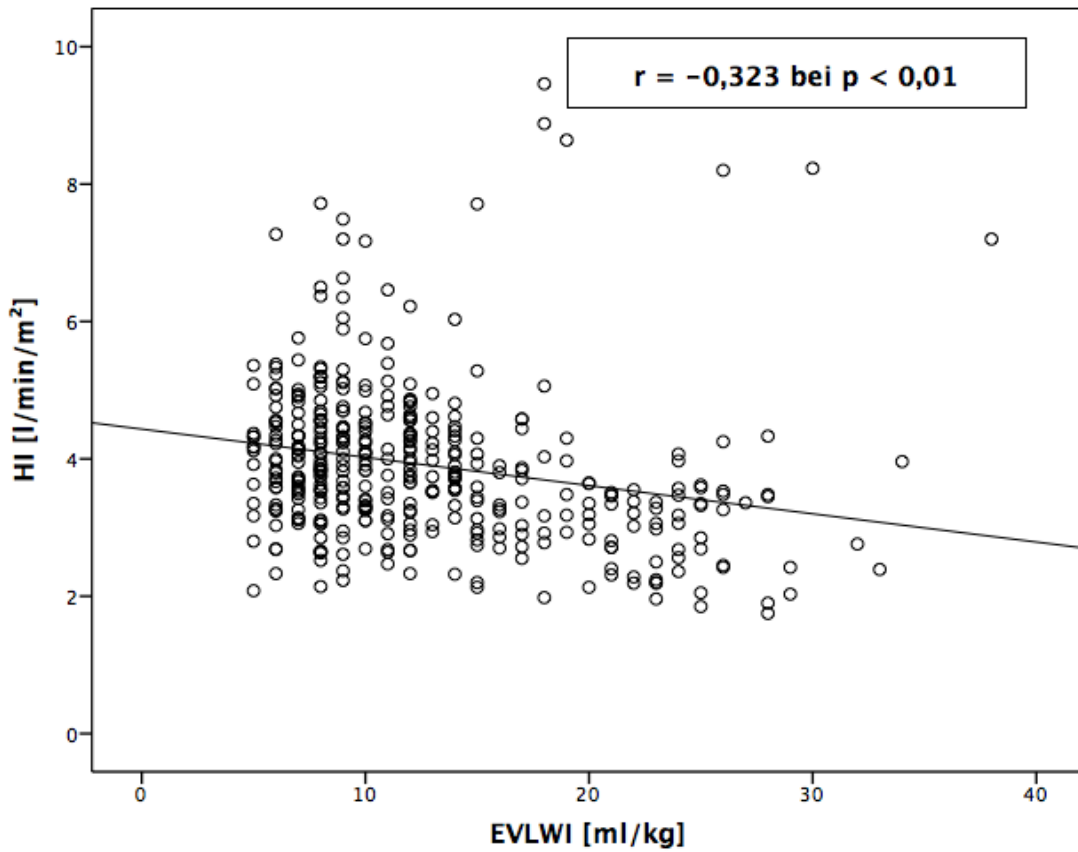


Abbildung 34 Streudiagramm Herzindex/ EVLWI

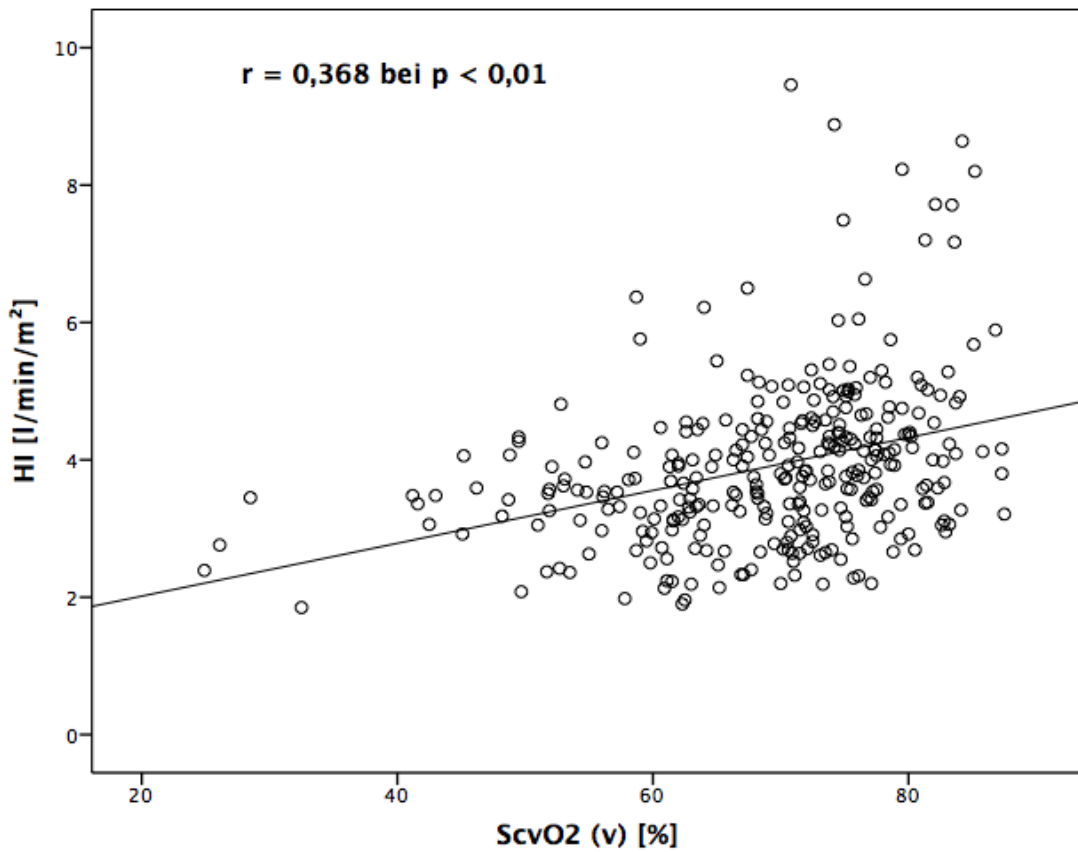


Abbildung 35 Streudiagramm Herzindex / ScvO<sub>2</sub>

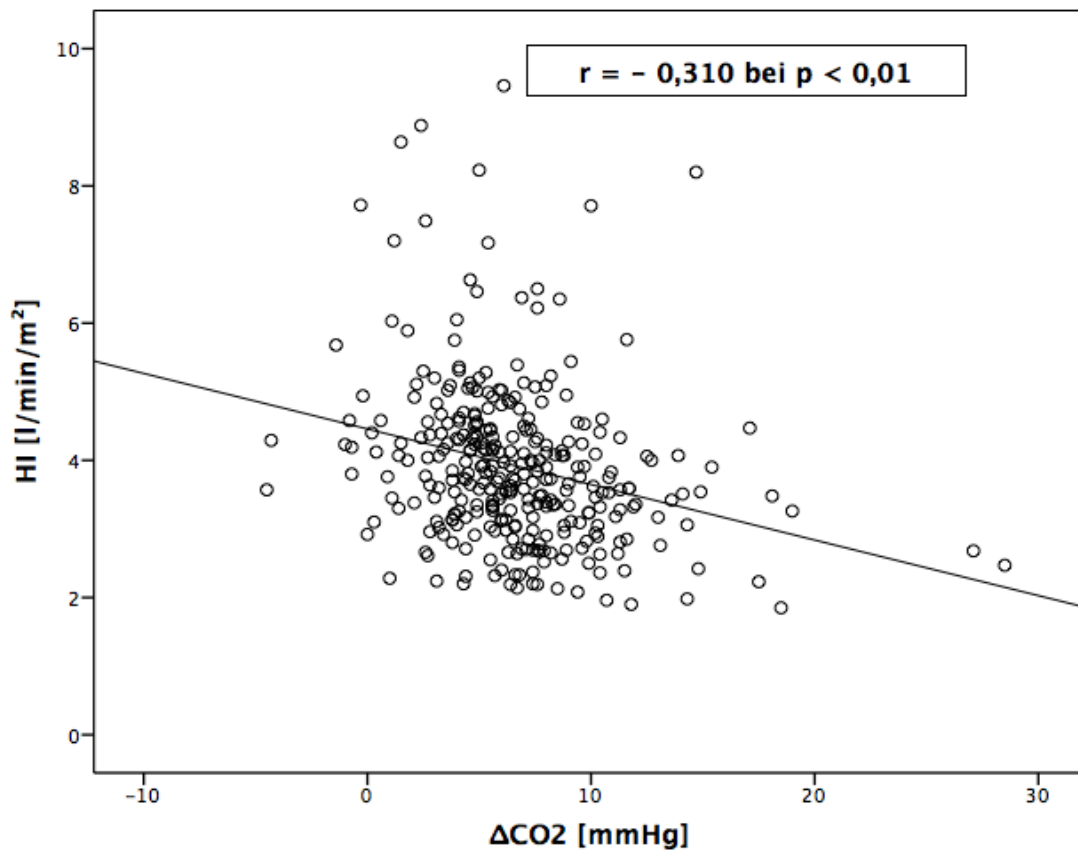


Abbildung 36 Streudiagramm Herzindex /  $\Delta\text{CO}_2$

Es besteht eine lineare, signifikant negative Beziehung zwischen Herzindex und PEEP einerseits ( $r = - 0,299$  bei  $p < 0,01$ ), zum mittleren Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  (inkl. SA) andererseits ( $r = - 0,326$  bei  $p < 0,01$ ). Werden statt allen Messungen die Mittelwerte pro Patient betrachtet, ergeben sich höhere Korrelationen (zum PEEP beispielsweise von  $r = -0,546$  bei  $p < 0,01$ ).

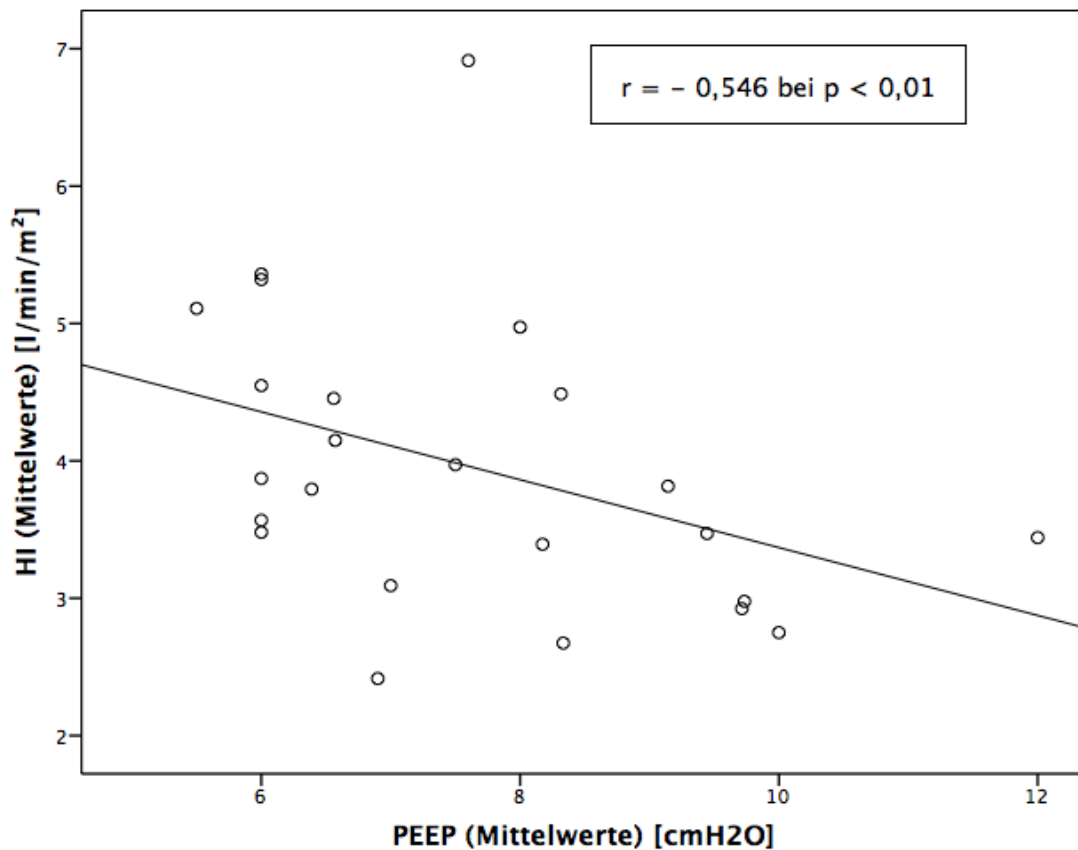


Abbildung 37 Streudiagramm (Mittelwerte) Herzindex / PEEP

#### 8.4.2. Multiple Regressionsmodelle mit abhängiger Variable Herzindex

Zur weiteren Analyse der möglichen Einflussfaktoren des Herzindex wurden verschiedene Regressionsmodelle durchgeführt. Die Betrachtung aller Messungen ist dabei generell am sensitivsten, um die potentiellen Einflussgrößen zu errechnen. Da aber eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient in das Modell eingeht, wurden in einem zweiten Schritt das Modell mit den Mittelwerten der Messungen pro Patient wiederholt. Neben den biometrischen Parametern Alter und Größe wurden die beiden Mikrozirkulationsparameter  $ScvO_2$  und  $\Delta CO_2$ , sowie GEDVI, EVLWI und die Pulsdruckamplitude eingeschlossen.

### 8.4.2.1. Betrachtung aller Messungen (n =401)

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1. GEDVI, Alter, Hf, Pulsdruckamplitude, Größe, ScvO<sub>2</sub>, ΔCO<sub>2</sub>, EVLWI, Hb
2. GEDVI, Alter, Hf, Pulsdruckamplitude, Größe, ScvO<sub>2</sub>, ΔCO<sub>2</sub>, EVLWI

Signifikant waren alle untersuchten Variablen, außer dem Hämoglobinwert, der aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Den größten Einfluss auf den Herzindex im Gesamtkollektiv hat demnach der GEDVI; bei dessen Erhöhung um eine Einheit steigt auch der Herzindex um 0,003 l/min/m<sup>2</sup>. Diese Zahl mag vorerst gering wirken, erklärt sich aber durch die unterschiedliche Skalierung der Einheiten. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,496 lässt sich knapp die Hälfte des Herzindex durch die Prädiktorvariablen erklären.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,704 <sup>b</sup>	,496	,482	,84914

Tabelle 59 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit GEDVI, Alter, Hf, Pulsdruckamplitude, Größe, ScvO<sub>2</sub>, ΔCO<sub>2</sub>, EVLWI als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	-5,135	1,748		-2,937	,004
<b>Alter</b>	-,038	,005	-,397	-8,297	,000
<b>Größe</b>	3,235	,811	,193	3,987	,000
<b>Hf</b>	,018	,003	,289	6,388	,000
<b>GEDVI</b>	,003	,000	,381	8,394	,000
<b>EVLWI</b>	-,017	,010	-,087	-1,690	,092
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	,023	,006	,207	3,779	,000
<b>ΔCO<sub>2</sub></b>	-,045	,014	-,153	-3,152	,002
<b>Pulsdruck amplitude</b>	,017	,003	,320	6,341	,000

Tabelle 60 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit GEDVI, Alter, Hf, Pulsdruckamplitude, Größe, ScvO<sub>2</sub>, ΔCO<sub>2</sub>, EVLWI als erklärende Variablen



#### 8.4.2.2. Betrachtung der Mittelwerte eines jeden Patienten (n = 42)

Um eine mögliche ungleiche Gewichtung einzelner Patienten durch eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurden die Regressionsmodelle erneut für die Mittelwerte pro Patient durchgeführt.

Modellübersicht:

1. GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Pulsdruckamplitude, Hf, EVLWI, Größe,  $\Delta\text{CO}_2$
2. GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Pulsdruckamplitude, Hf, EVLWI, Größe
3. GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Pulsdruckamplitude, Hf, EVLWI
4. GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Pulsdruckamplitude, Hf

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv/MW untersucht. Signifikant waren GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb und die Pulsdruckamplitude, wohingegen  $\Delta\text{CO}_2$ , Größe und der EVLWI aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf den Herzindex im Gesamtkollektiv hat demnach der GEDVI, bei dessen Erhöhung um eine Einheit auch der Herzindex um 0,004 l/min/m<sup>2</sup> stieg.

Bei einem R<sub>2</sub> von 0,601 können 60% des Herzindex durch GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Pulsdruckamplitude und Hf erklärt werden.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,775 <sup>d</sup>	,601	,521	,86579

Tabelle 61 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Blutdruckamplitude und Hf erklärende Variablen

	Nicht stand. Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	-,090	1,873		-,048	,962
<b>Alter</b>	-,043	,013	-,438	-3,218	,003
<b>Hf</b>	,017	,008	,265	2,081	,046
<b>Hb</b>	-,309	,121	-,373	-2,555	,016
<b>GEDVI</b>	,004	,001	,590	4,333	,000
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	,051	,014	,466	3,611	,001
<b>Pulsdruck amplitude</b>	,017	,009	,259	1,883	,069

Tabelle 62 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hb, Blutdruckamplitude und Hf erklärende Variablen

## 8.5. Mikrozirkulation: $\Delta\text{CO}_2$

Nach einem Überblick der Assoziationen und Einflussgrößen der Makrohämodynamik, sollen im Anschluss kurz die mikrozirkulatorischen Parameter  $\Delta\text{CO}_2$  und ScvO<sub>2</sub> untersucht werden.

### 8.5.1. Bivariate Korrelationen

Zur Gewinnung eines ersten Überblicks wurden die bivariaten Korrelationen (Spearman-Rho) zwischen der  $\Delta\text{CO}_2$  und weiteren Parametern erstellt.

Keine signifikante Korrelation ergab sich jeweils zu Größe, Gewicht, BMI, IAP,  $dP_{\text{max}}$ , Hämatokrit, Hämoglobin, Herzfrequenz, sowie PPV und SSV (für diese beiden Parametern wurden nur die druckkontrolliert-beatmeten Patienten betrachtet). Zum GEDVI ( $r = 0,148$  bei  $p < 0,01$ ), EVLWI ( $r = 0,192$  bei  $p < 0,01$ ) und  $p_{\text{mean}}$  inkl. SA ( $r = 0,189$  bei  $p < 0,01$ ) zeigten sich schwache Korrelationen.

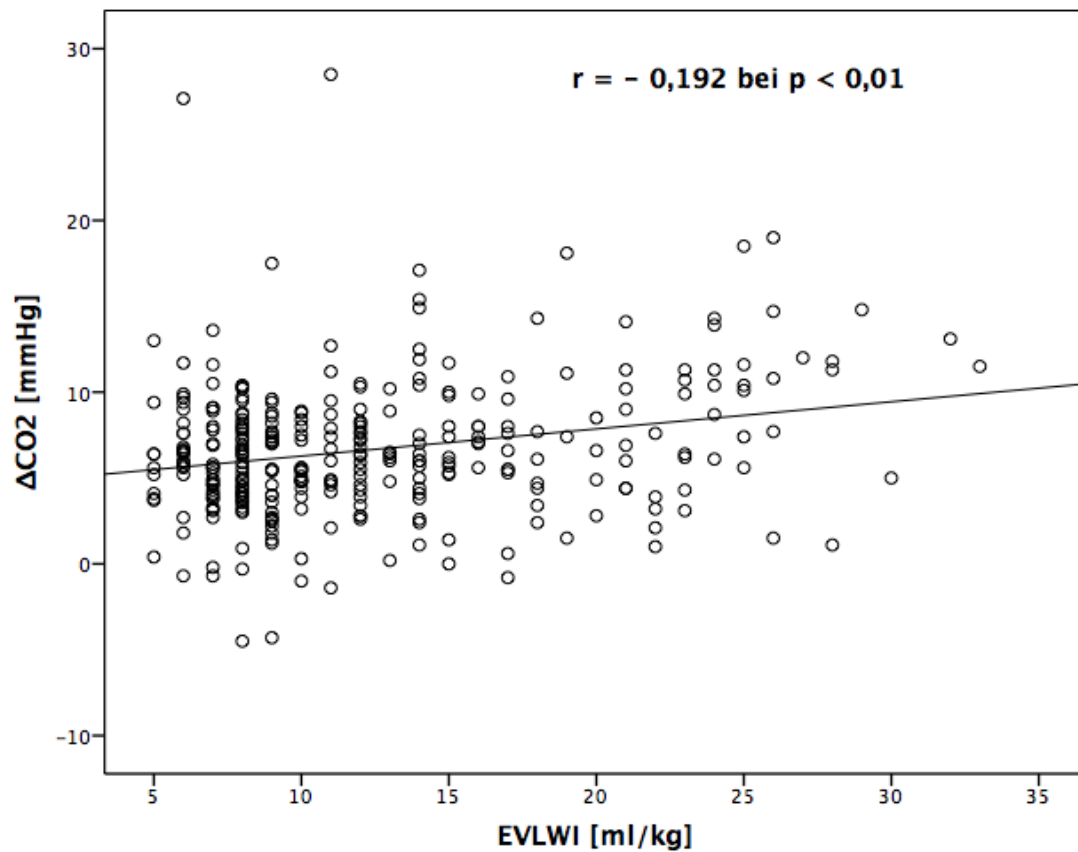


Abbildung 38 Streudiagramm  $\Delta\text{CO}_2$ /EVLWI

Stärkere Zusammenhänge ergaben sich, wie bereits weiter oben beschrieben und abgebildet, zum Herzindex ( $r = - 0,310$  bei  $p < 0,01$ ; siehe auch 8.4 Makrozirkulation: Herzindex) außerdem zum Schlagvolumenindex ( $r = - 0,296$  bei  $p < 0,01$ ) und zum GEF ( $r = - 0,351$  bei  $p < 0,01$ ).

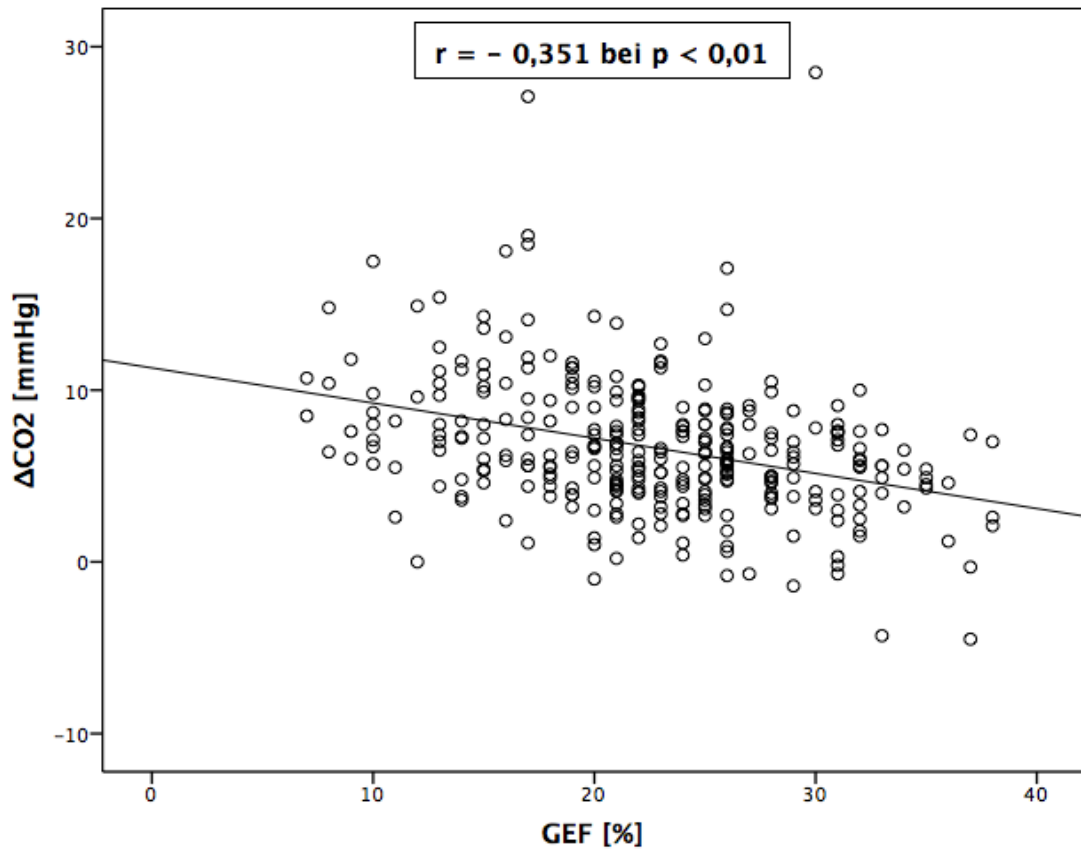


Abbildung 39 Streudiagramm  $\Delta\text{CO}_2$ / GEF

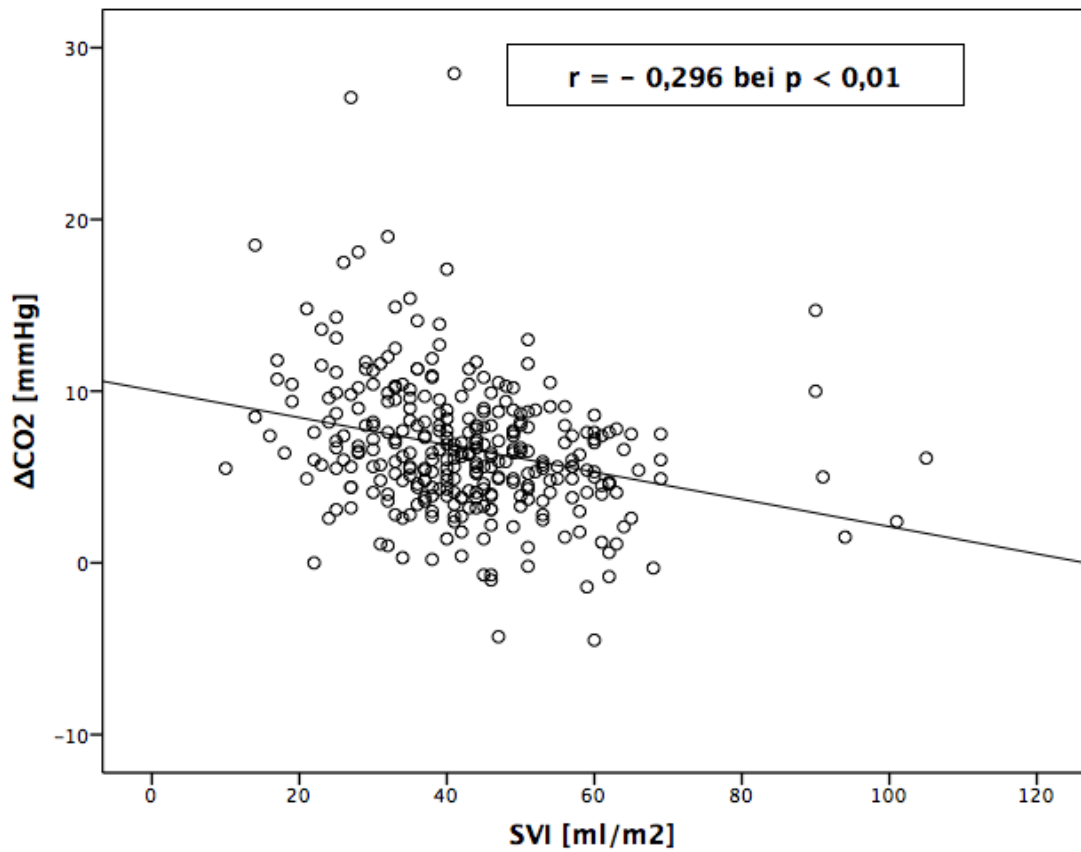


Abbildung 40 Streudiagramm  $\Delta\text{CO}_2$ / SVI

Interessant ist auch die relativ starke Beziehung zwischen  $\Delta\text{CO}_2$  und  $\text{ScvO}_2$  ( $r = -0,531$  bei  $p < 0,01$ ).

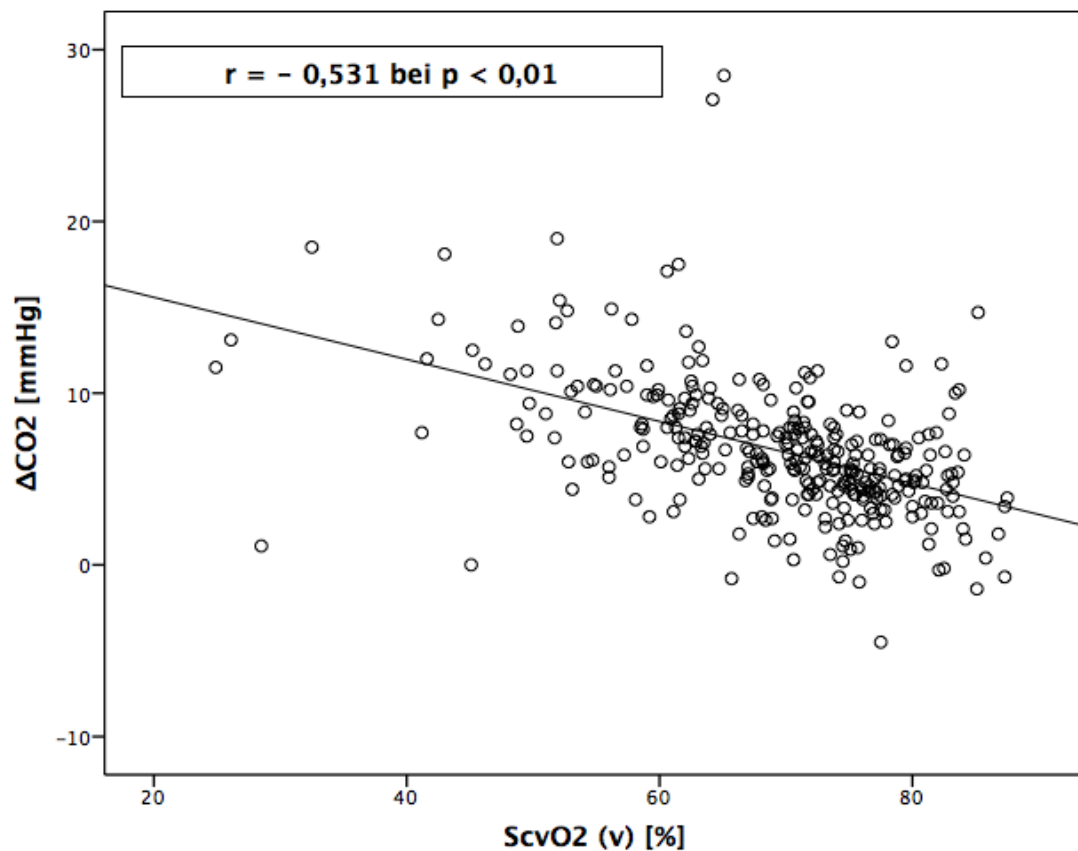


Abbildung 41 Streudiagramm  $\Delta\text{CO}_2$ /  $\text{ScvO}_2$

### 8.5.2. Regressionsmodelle mit abhängiger Variable $\Delta\text{CO}_2$

Um mögliche Einflussgrößen der veno-arteriellen Kohlenstoffdioxidifferenz zu berechnen, wurden zwei Regressionsmodelle durchgeführt (Methode: rückwärts). Als Prädiktorvariablen wurden neben Alter und Größe, Herzfrequenz, Hämoglobin sowie die  $\text{ScvO}_2$  eingesetzt. Alle diese Parameter sind leicht zu bestimmen und können mit einer arteriellen, sowie venösen Blutgasanalyse bestimmt werden.

### 8.5.2.1. Betrachtung aller Messungen (n = 401)

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Alter, Größe, Hf
2. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Alter, Größe
3. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Alter
4. ScvO<sub>2</sub>, Hb
5. ScvO<sub>2</sub>

Signifikant war in diesem Modell nur die ScvO<sub>2</sub>. Herzfrequenz, Hämoglobin, Alter und Größe wurden schrittweise rückwärts aus dem Modell ausgeschlossen. Den größten Einfluss auf die ΔCO<sub>2</sub> im Gesamtkollektiv hat demnach die ScvO<sub>2</sub>, bei deren Erhöhung um ein Prozent auch die ΔCO<sub>2</sub> um 0,185% fällt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,248 lassen sich knapp 25% der ΔCO<sub>2</sub> durch die zentralvenöse Sättigung erklären.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,498 <sup>e</sup>	,248	,246	3,45385

Tabelle 63 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit ScvO<sub>2</sub> als erklärende Variable

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standard fehler	Beta		
<b>Konstante</b>	19,512	1,307		14,926	,000
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	-,185	,019	-,498	-9,907	,000

Tabelle 64 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit ScvO<sub>2</sub> als erklärende Variable

### 8.5.2.2. Betrachtung der Mittelwerte eines jeden Patienten (n =42)

Um eine mögliche ungleiche Gewichtung einzelner Patienten durch eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Patient zu vermeiden, wurden die Regressionsmodelle erneut für die Mittelwerte pro Patient durchgeführt.

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv/MW untersucht.

Modellübersicht:

1. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Größe, Alter, Hf
2. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Größe, Alter
3. ScvO<sub>2</sub>, Hb, Größe
4. ScvO<sub>2</sub>, Hb

Signifikant waren die ScvO<sub>2</sub>, sowie der Hb, wohingegen die Herzfrequenz, Alter und Größe aus dem Modell ausgeschlossen wurden. Den größten Einfluss auf die CO<sub>2</sub>-Differenz im Gesamtkollektiv hat demnach die zentralvenöse Sättigung, bei deren Erhöhung um ein Prozent auch die ΔCO<sub>2</sub> um 0,288% fällt.

Bei einem R<sub>2</sub> von 0,847 können 85% der ΔCO<sub>2</sub> durch die ScvO<sub>2</sub> und Hb erklären.

Prädiktoren: Hf, Hb, Alter, Größe, ScvO<sub>2</sub>

Signifikant: Hb, ScvO<sub>2</sub>

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sup>2</sup>	Standardfehler der Schätzung
,920 <sup>d</sup>	,847	,839	1,29931

Tabelle 65 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit ScvO<sub>2</sub> und Hb als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	21,591	2,108		10,243	,000
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	-,288	,020	-,914	-14,175	,000
<b>Hb</b>	,606	,193	,202	3,136	,003

Tabelle 66 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit ScvO<sub>2</sub> und Hb als erklärende Variablen

## 8.6. Mikrozirkulation: ScvO<sub>2</sub>

### 8.6.1. Bivariate Korrelationen

Zur Gewinnung eines ersten Überblicks wurden die bivariaten Korrelationen (Spearman-Rho) zwischen der ScvO<sub>2</sub> und weiteren Parametern erstellt. Dabei ergaben sich zahlreiche signifikante Beziehungen, unter anderem zu den volumetrischen Parametern GEDVI ( $r = -0,201$  bei  $p < 0,01$ ) und EVLWI ( $r = -0,295$  bei  $p < 0,01$ ):

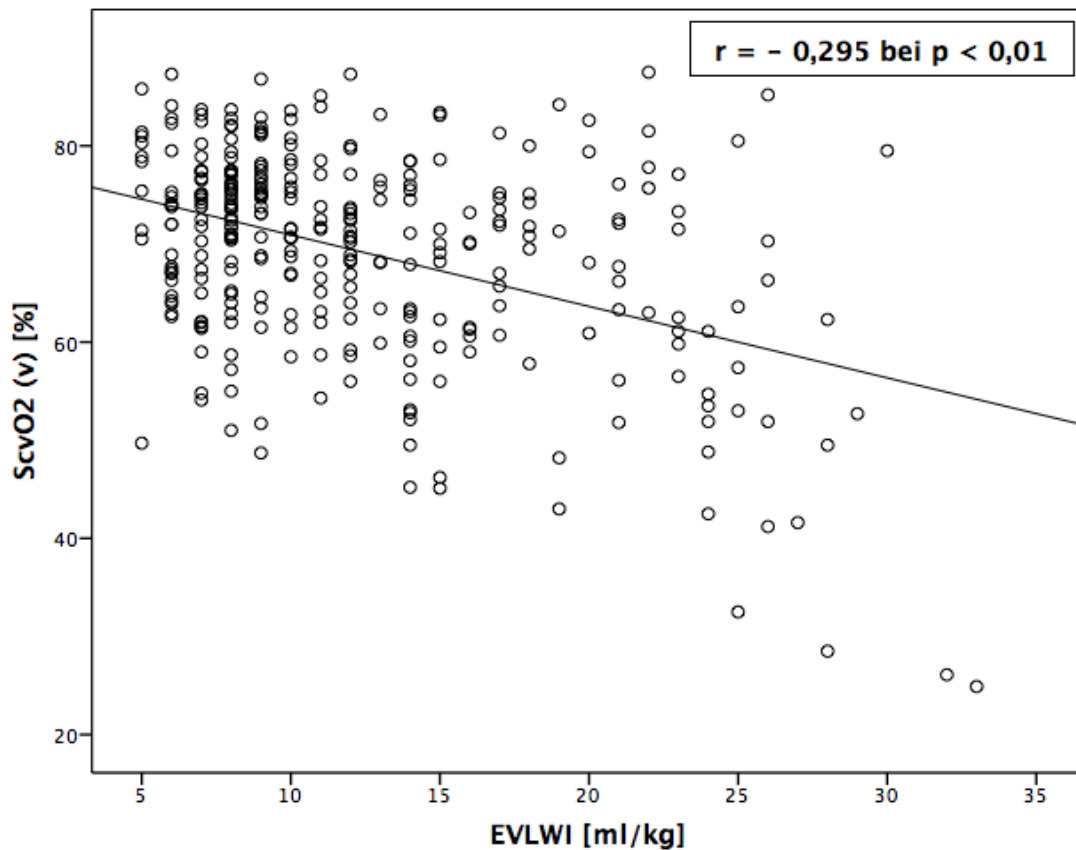


Abbildung 42 Streudiagramm ScvO<sub>2</sub>/ EVLWI

Auch zu Parametern des Herzzeitvolumens, wie dem Herzindex ( $r = 0,368$  bei  $p < 0,01$ , siehe auch bei Kapitel 8.4 Makrozirkulation: Herzindex) sowie dem Schlagvolumenindex SVI ( $r = 0,380$  bei  $p < 0,01$ ) zeigten sich signifikante Ergebnisse. Nicht signifikant hingegen waren die Beziehungen zum  $dP_{\max}$ , Hämoglobin und Hämatokrit.



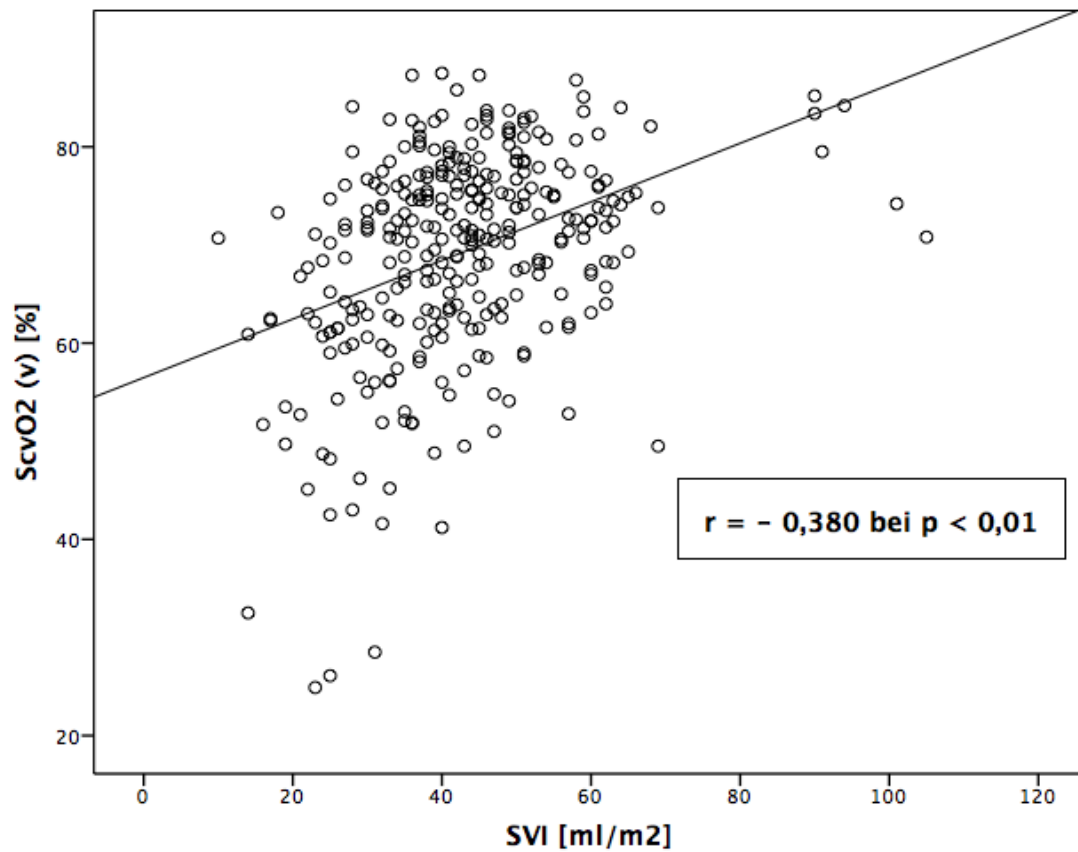


Abbildung 43 Streudiagramm ScvO<sub>2</sub>/ SVI

Neben BMI ( $r = -0,229$  bei  $p < 0,01$ ), Alter ( $r = -0,248$  bei  $p < 0,01$ ) und Herzfrequenz ( $r = -0,120$  bei  $p < 0,01$ ) korrelierte die ScvO<sub>2</sub> auch schwach zum intra-abdominellen Druck ( $r = -0,123$  bei  $p < 0,01$ ). Die höchste Korrelation fiel zur globalen Ejektionsfraktion GEF auf.

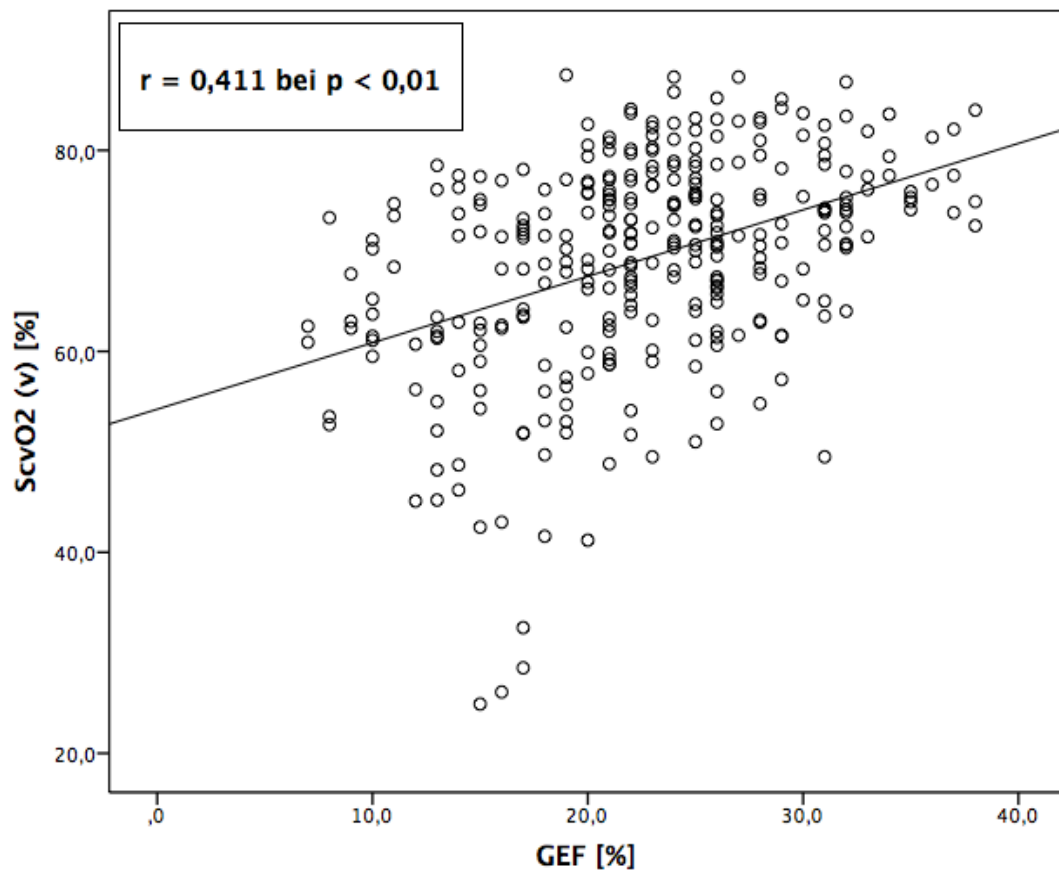


Abbildung 44 Streudiagramm ScvO2/ GEF

### 8.6.2. Regressionsmodelle mit abhängiger Variable ScvO<sub>2</sub>

Um mögliche Einflussgrößen der zentralvenösen Sättigung zu berechnen, wurden zwei Regressionsmodelle durchgeführt (Methode: rückwärts). Als Prädiktorvariablen wurden neben Alter und Größe, Herzfrequenz und Hämoglobin eingesetzt, da alle diese Parameter leicht zu bestimmen sind und der Hb auch mit einer venösen Blutgasanalyse bestimmt werden kann.

#### 8.6.2.1. Betrachtung aller Messungen (n =401)

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv untersucht.

Modellübersicht:

1. Alter, Hf, Größe, Hb
2. Alter, Hf, Größe
3. Alter, Hf

Signifikant waren in diesem Modell nur Alter und Herzfrequenz. Größe und Hämoglobinwert wurden schrittweise rückwärts aus dem Modell ausgeschlossen. Den größten Einfluss auf die ScvO<sub>2</sub> im Gesamtkollektiv hatte demnach das Alter, bei dessen Erhöhung um ein Jahr auch die ScvO<sub>2</sub> um 0,2 fällt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,08 lassen sich knapp 8% der ScvO<sub>2</sub> durch die zentralvenöse Sättigung erklären.

R	R <sub>2</sub>	Korr. R <sub>2</sub>	Standardfehler der Schätzung
,283 <sup>c</sup>	,080	,074	10,2843

Tabelle 67 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	93,471	4,856		19,250	,000
<b>Alter</b>	-,200	,048	-,234	-4,146	,000
<b>Hf</b>	-,113	,032	-,198	-3,507	,001

Tabelle 68 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen

### 8.6.2.2. Betrachtung der Mittelwerte eines jeden Patienten (n = 42)

In diesem Regressionsmodell wurde das Gesamtkollektiv mit den Mittelwerten pro Patient untersucht, damit jeder Patient mit einer Messung in die Analyse miteingeht.

Modellübersicht:

1. Alter, Hf, Hb, Größe
2. Alter, Hf, Hb
3. Alter, Hf

Signifikant waren in diesem Modell nur Alter und Herzfrequenz. Größe und Hämoglobinwert hingegen wurden schrittweise rückwärts aus dem Modell ausgeschlossen. Den größten Einfluss auf die ScvO<sub>2</sub> im Gesamtkollektiv hat demnach das Alter, bei dessen Erhöhung um ein Jahr auch die ScvO<sub>2</sub> um 0,27% fällt. Bei einem R<sub>2</sub> von 0,167 lassen sich knapp 17% der ScvO<sub>2</sub> durch die Alter und Herzfrequenz erklären.

R	R <sup>2</sup>	Korr. R <sub>2</sub>	Standardfehler der Schätzung
,409 <sup>c</sup>	,167	,122	9,62226

Tabelle 69 Güte des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	107,750	14,293		7,538	,000
<b>Alter</b>	-,270	,124	-,336	-2,182	,036
<b>Hf</b>	-,223	,107	-,320	-2,081	,044

Tabelle 70 Ergebnis des Regressionsmodell für das Gesamtkollektiv/MW mit Alter und Herzfrequenz als erklärende Variablen

## 8.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

### Zentraler Venendruck

#### **ZVD und intra-abdomineller Druck**

- Von den Patienten mit erhöhtem Bauchdruck ( $\geq 12$  mmHg) hatten 83% einen erhöhten ZVD ( $\geq 10$  mmHg)
- Es besteht ein signifikanter, linearer Zusammenhang zwischen intra-abdominalem Druck und zentralem Venendruck ( $r = 0,536$  bei  $p < 0,01$ )
- Es gibt signifikante Mittelwertunterschiede im Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Variablen zwischen den Subgruppen intra-abdominelle Hypertonie / Bauchdruck  $< 12$  mmHg bezüglich des ZVD (13,3 mmHg vs. 16,1 mmHg).

#### **ZVD und volumetrische (Vorlast-)parameter**

- zwischen GEDVI und ZVD fand sich ein schwacher, signifikanter linearer Zusammenhang ( $r = 0,146$ ,  $p < 0,01$ ); zwischen ZVD und EVLWI von  $r = 0,530$  bei  $p < 0,01$ .
- 79% der Messungen mit erhöhtem EVLWI ( $< 7$  ml/kg) zeigten auch erhöhte Werte für den ZVD ( $> 10$  mmHg), wobei erniedrigte EVLWI-Werte in 47% mit erniedrigten ZVD-Werten einhergingen.

#### **ZVD und Kontraktilitätsparameter**

- zum GEF ( $r = -0,183$  bei  $p < 0,01$ ) und PCHI ( $r = -0,150$  bei  $p < 0,01$ ) fanden sich schwache, signifikant lineare Zusammenhänge. Bei allen anderen untersuchten Kontraktilitätsparametern konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (HI,  $dp_{max}$ , SVI).
- bei erniedrigtem Herzindex war der ZVD in 24% der Fälle erniedrigt.

#### **ZVD und Nachlastparameter**

- bei den Messungen mit erhöhtem SVRI war der ZVD in 81% ebenfalls erhöht
- es zeigte sich ein signifikanter, linearer Zusammenhang zwischen ZVD und SVRI ( $r = -0,232$  bei  $p < 0,01$ ).

## ZVD und Mikrozirkulation

- es konnte keine Korrelation zwischen den untersuchten Mikrozirkulationsparametern ( $\Delta O_2$ ,  $\Delta CO_2$ ,  $ScvO_2$ ) zum ZVD festgestellt werden.

## ZVD und Beatmung

- Von den beatmeten Patienten hatte 79% auch einen erhöhten ZVD.
- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem mittleren Beatmungsdruck und dem ZVD bei allen Patienten ( $r = 0,470$ ,  $p < 0,01$ ).
- Es gibt signifikante Mittelwertunterschiede im Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Variablen zwischen den beatmeten und den spontanatmenden Patienten (15,2 mmHg vs. 12,9 mmHg).
- Von den beatmeten Patienten hatten 79% auch einen erhöhten ZVD.

## ZVD als Vorlastparameter (Regressionsanalysen)

### - **Gesamtkollektiv**

Bei der Regressionsanalyse mit dem ZVD als abhängige Variable im Gesamtkollektiv (jeder Patient geht einmal in die Analyse ein) lassen sich 55% ( $R^2 = 0,548$ ) des ZVD durch die beiden Einflussgrößen IAP und  $p_{mean}$  erklären, wobei der Einfluss des IAP deutlich höher gewichtet wird als der des mittleren Beatmungsdrucks ( $t = 5,739$  vs.  $t = 2,800$ ).

### - **Spontanatmende Patienten**

Bei der Regressionsanalyse mit dem ZVD als abhängiger Variable bei den spontanatmenden Patienten (Mittelwerte pro Patient) lassen sich 54% ( $R^2 = 0,542$ ) des ZVD durch den IAP erklären. Eine Erhöhung des IAP um ein 1 mmHg führt in diesem Modell zu einer Erhöhung des ZVD von 0,9 mmHg ( $B=0,886$ )

### - **Beatmete Patienten**

Bei der Regressionsanalyse mit dem ZVD als abhängiger Variable bei den beatmeten Patienten (Mittelwerte pro Patient) lassen sich 40% des ZVD ( $R^2 = 0,402$ ) durch den IAP ( $t = 3,048$ ) und den GEDVI ( $t = 2,019$ ) erklären. Eine Erhöhung des IAP um eine Einheit mmHg bewirkt demnach eine Erhöhung des ZVD um 1mmHg ( $B= 1,019$ ). Bei Betrachtung aller Einzelmessungen der

beatmeten Patienten sind nur der IAP und  $p_{\text{mean}}$  von signifikantem Einfluss auf den ZVD ( $R^2 = 0,052$ ); der GEDVI wurde aus dem Modell ausgeschlossen.

- **Weitere Subgruppenanalysen:**

**Spontanatmung und intra-abdomineller Druck < 12 mmHg**

Bei der Regressionsanalyse dieser weiteren Subgruppierung von Patienten, deren intra-abdomineller Druck kleiner 12 mmHg gemessen wurde und die gleichzeitig keine Form der mechanischen Beatmung hatten (Mittelwerte pro Patient) konnten im Modell 43% des ZVD ( $R^2 = 0,434$ ) durch den IAP erklärt werden. Eine Erhöhung des IAP um eine Einheit führte demnach zu einer Erhöhung des ZVD um 1,1mmHg ( $B = 1,099$ ). In dem gesamten Regressionsmodell erzielten der GEDVI und der Herzindex die schlechtesten Korrelationen zum ZVD und wurden dementsprechend als erstes aus dem Regressionsmodell ausgeschlossen (Methode: rückwärts).

## Globaler enddiastolischer Volumenindex

Es zeigten sich **signifikante, lineare Zusammenhänge des GEDVI**

- zum EVLWI ( $r = 0,272$ ,  $p < 0,01$ ) und  $p_{\text{mean}}$  ( $r = 0,184$ ,  $p < 0,01$ ).
- Zu den **Kontraktilitätsparametern** HI ( $r = 0,178$ ,  $p < 0,01$ ),  $dp_{\text{max}}$  ( $r = - 0,308$ ,  $p < 0,01$ ), GEF ( $r = - 0,427$ ,  $p < 0,01$ ) und SVI ( $r = 0,108$ ,  $p < 0,01$ )
- Auch zu den beiden **Nachlastparametern** MAP ( $r = 0,121$ ,  $p < 0,01$ ) und SVRI ( $r = - 0,116$ ,  $p < 0,01$ ) ergaben sich signifikante lineare Zusammenhänge.
- Die **Mikrozirkulationsparametern**  $\Delta O_2$  ( $r = 0,181$ ,  $p < 0,01$ ),  $\Delta CO_2$  ( $r = 0,148$ ,  $p < 0,01$ ) und  $ScvO_2$  ( $r = - 0,201$ ,  $p < 0,01$ ) korrelierten linear mit dem GEDVI.
- Nicht signifikant korrelierte der GEDVI zu IAP, PCHI und  $P_{\text{mean}}$  (bei Betrachtung aller Messungen inkl. der spontanatmenden Patienten)

## **GEDVI als Vorlastparameter (Regressionsanalysen, alle Patienten)**

### - **Gesamtkollektiv**

Bei der Regressionsanalyse mit dem GEDVI als abhängige Variable im Gesamtkollektiv (alle Messungen) ließen sich 10% ( $R^2 = 0,096$ ) des GEDVI durch die Einflussgrößen SVI, EVLWI, ZVD und  $p_{\text{mean}}$  erklären. Der SVI hatte dabei noch die größte nachweisbare Assoziation der untersuchten Variablen zum GEDVI. Bei Erhöhung des Schlagvolumenindex um eine Einheit stieg der GEDVI im Modell um ca. 3 ml/m<sup>2</sup> ( $B = 2,842$ ,  $t = 4,643$ ).

Noch geringere Beziehungen zum GEDVI in diesem Modell hatte der mittlere Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  ( $t = - 1,656$ ), der ZVD ( $t = 2,2023$ ), sowie der EVLWI ( $t = 3,830$ ).

### - **Spontanatmende Patienten**

Bei der Regressionsanalyse mit dem GEDVI als abhängige Variable (alle Messungen) bei den spontanatmenden Patienten lassen sich 12% ( $R^2 = 0,122$ ) des GEDVI durch den EVLWI erklären. Eine Erhöhung des EVLWI um ein 1ml/kg führt in diesem Modell zu einer Erhöhung des GEDVI von 12 ml/m<sup>2</sup> ( $B = 12,758$ ). Wird statt allen Messungen nur jeder Patient mit dem Mittelwert seiner Messungen in das Modell eingeschlossen, fällt auch der EVLWI als Einflussgröße auf den GEDVI aus dem Modell, dementsprechend bleibt keine Prädiktorvariable übrig.



- **Beatmete Patienten**

Bei der Regressionsanalyse mit dem GEDVI als abhängige Variable bei den beatmeten Patienten lassen sich 7% ( $R^2 = 0,065$ ) durch den SVI ( $t = 3,732$ ) und EVLWI ( $t = 3,403$ ) erklären. Eine Erhöhung des SVI um eine Einheit bewirkt demnach eine Erhöhung des GEDVI um  $3,4 \text{ ml/m}^2$  ( $B = 3,409$ ).

### **Mittelwertvergleiche des GEDVI**

- die Mittelwertunterschiede des GEDVI in den Subgruppenanalysen Beatmung vs. Spontanatmung und intra-abdomineller Druck  $<12$  vs.  $\geq 12$  mmHg verfehlten statistische Signifikanz.
- Männliche Patienten hatten einen höheren GEDVI als die untersuchten Patientinnen ( $869 \pm 157$  vs.  $740 \pm 146$ ). Dieser Unterschied zeigte sich im Wilcoxon-Test statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

### **Makrozirkulation / Herzindex**

Es zeigten sich signifikante Korrelationen vor allem zu den Mikrozirkulationsparametern ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> (siehe unten) und zum EVLWI (r = - 0,323 bei p < 0,01). Schwächere signifikante Beziehungen errechneten sich zu Alter (r = - 0,239 bei p < 0,01), Größe (r = 0,212 bei p < 0,01), GEDVI (r = 0,178 bei p < 0,01), Herzfrequenz (r = 0,136 bei p < 0,01), p<sub>mean</sub> (r = -0,193 bei p < 0,01), Hämoglobin (r = -0,132 bei p < 0,01) und zur Pulsdruckamplitude (r = 0,139 bei p < 0,01). Keine signifikante Beziehung errechnete sich zu ZVD und IAP. Zum PEEP konnte eine negative Korrelation von r = - 0,546 bei p < 0,01 berechnet werden.

### **Herzindex in der Regressionsanalyse**

Die abhängige Variable Herzindex lässt sich im Gesamtkollektiv aller Messungen zu 50% (R<sup>2</sup> = 0,496) durch GEDVI, Alter, Herzfrequenz, Pulsdruckamplitude, Größe, ScvO<sub>2</sub>, ΔCO<sub>2</sub> und EVLWI erklären. Den größten Einfluss im Modell hatte der GEDVI (t = 8,394). Bei Einschluss jedes Patienten nur einmal ins Modell bleiben GEDVI, ScvO<sub>2</sub>, Alter, Hämoglobin, Pulsdruckamplitude und Herzfrequenz im Modell, die den Herzindex zusammen zu 60% erklären (R<sup>2</sup> = 0,601).

### **Mikrozirkulationsparameter**

Es zeigten sich **signifikante, lineare Zusammenhänge der ΔCO<sub>2</sub>** zum HI (r = - 0,310, p < 0,01), GEDVI (r = -0,148, p < 0,01), GEF (r = 0,351, p < 0,01), p<sub>mean</sub> inkl. SA (r = 0,189 bei p < 0,01) und zum Alter der Patienten (r = + 0,129 bei p = 0,022). Für die ΔCO<sub>2</sub> errechneten sich keine signifikanten Korrelationen zum IAP, BMI, Größe und Gewicht.

### **Es zeigten sich **signifikante, lineare Zusammenhänge der ScvO<sub>2</sub>****

zum HI (r = 0,368, p < 0,01), SVI (r = 0,380), HF (r = - 0,120, p < 0,05), GEF (r = 0,411 bei p < 0,01), GEDVI (r = - 0,201, p < 0,01), EVLWI (r = - 0,295, p < 0,01) Alter (r = - 0,248 bei p < 0,01), Größe (r = - 0,148 bei p = 0,009), Gewicht (r = - 0,175 bei p = 0,002) und BMI (r = - 0,239 bei p < 0,01). Zwischen ScvO<sub>2</sub> und IAP zeigte sich eine schwache signifikante lineare Korrelation von r = - 0,123 bei p < 0,05. Die Korrelation zwischen ScvO<sub>2</sub> und ΔCO<sub>2</sub> betrug r = 0,531 bei p < 0,01.

### **Mikrozirkulationsparameter in der Regressionsanalyse**

#### **- Veno-arterielle Kohlenstoffdioxidifferenz $\Delta\text{CO}_2$**

Bei der Regressionsanalyse mit der  $\Delta\text{CO}_2$  als abhängige Variable im Gesamtkollektiv (Mittelwerte pro Patient) ließen sich 85% ( $R^2 = 0,850$ ) der  $\Delta\text{CO}_2$  durch die beiden Einflussgrößen Hämoglobin ( $t = 3,316$ ) und  $\text{ScvO}_2$  ( $t = -14,175$ ) erklären.

#### **- Zentralvenöse Sättigung $\text{ScvO}_2$**

Bei der Regressionsanalyse mit der  $\text{ScvO}_2$  als abhängige Variable im Gesamtkollektiv (Mittelwerte pro Patient) ließen sich 17% ( $R^2 = 0,167$ ) durch das Alter und die Herzfrequenz erklären. Die gleichen Prädiktoren bleiben auch bei Betrachtung aller Messungen signifikant.

### **Mittelwertunterschiede der Mikrozirkulationsparameter**

- die Mittelwertunterschiede des  $\Delta\text{CO}_2$  in den Subgruppenanalysen Beatmung vs. Spontanatmung, intra-abdomineller Druck  $<12$  vs.  $\geq 12$  mmHg, sowie nach Geschlecht verfehlten statistische Signifikanz.
- Die zentralvenöse Sättigung war bei spontanatmenden Patienten im Mittel höher als bei beatmeten Patienten ( $71,7 \pm 8,7$  vs.  $67,7 \pm 11,5$ ). Es gab keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede bezüglich des Geschlechtes oder Vorhandenseins einer intra-abdominellen Hypertonie.

## 9. Diskussion

Das zentrale Ziel der hämodynamischen Therapie beim kritisch kranken Patienten liegt darin, einen Zustand ausreichender Gewebeoxygenierung sicherzustellen. Die Frage, die dabei meist im Mittelpunkt der therapeutischen Abwägungen steht, ist, ob ein Patient durch Flüssigkeitsgabe profitiert, da er sich in einem hypovolämischen Zustand befindet – oder im Gegenteil, ob eine weitere Volumengabe potentiell sogar schadet und er gegebenenfalls durch ein Katecholamin mehr profitieren könnte. Beispielsweise kann eine Überwässerung des Patienten durch eine kardiale Dekompensation zu genereller Ödembildung oder Stauung von Flüssigkeit vor den Lungen führen und somit eine respiratorische Pathologie begünstigen.

Die Vielzahl an vorhandenen Parametern zeigt bereits, dass es für diese Entscheidung kein optimales diagnostisches Instrument gibt: Verwendung finden klassischerweise druckbasierte Parameter wie der zentrale Venendruck (ZVD), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP) oder volumetrische Größen wie der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI) oder der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI). Außerdem werden makrozirkulatorische Größen wie der Herzindex (HI) beurteilt, der als Herzauswurfleistung sowohl von Vor- und Nachlast, aber auch durch die Kontraktilität beeinflusst wird. Daneben werden mikrozirkulatorische Parameter wie Laktat, die zentralvenöse Sättigung ( $ScvO_2$ ) und  $\Delta CO_2$  vor allem dann in Betracht gezogen, wenn es darum geht, wie viel des Herzminutenvolumens überhaupt am Endorgan ankommt und inwiefern der Stoffaustausch stattfinden kann. Weitere Verfahren, die Anwendung finden, sind Testverfahren zur sogenannten fluid-responsiveness eines Patienten, also ob ein Patient auf eine weitere Volumengabe mit gesteigerter Herzauswurfleistung reagiert oder nicht. Dazu werden neben dem passive leg raising Manöver, das sozusagen eine endogene Volumenbelastung des Herzens induziert, auch der respiratory systolic variation test (RSVT) oder bei druckkontrolliert beatmeten Patienten auch die beiden dynamischen Größe PPV (pulse pressure variation) und SPV (systolic pressure variation) verwendet.

## 9.1. Druck- und volumenbasierte Vorlastparameter: ZVD vs. GEDVI

### 9.1.1. ZVD

Der ZVD wurde über viele Jahrzehnte hinweg als Parameter zur Einschätzung der Vorlast verwendet. Immer mehr Studien konnten aber zeigen, dass die Verwendung als solcher kritisch betrachtet werden sollte. So konnte in diversen Einzelkollektiven gezeigt werden, dass der zentrale Venendruck sowohl die eigentliche Vorlast, die Herzauswurfleistung als auch die Reaktion auf eine weitere Volumengabe nur unzureichend vorhersagt, da er als Druck unter anderem durch andere Drücke (z.B. Beatmung, Bauchdruck) mitbeeinflusst wird. Dies bestätigte sich im Tierexperiment (Lichtwarck-Aschoff, Beale et al. 1996), aber auch bei Patienten mit Trauma (Diebel, Wilson et al. 1994), Sepsis (Sakka, Bredle et al. 1999, Michard, Alaya et al. 2003, Osman, Ridel et al. 2007), Pankreatitis (Huber, Umgelter et al. 2008), respiratorischen Erkrankungen (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992), nach herzchirurgischen Eingriffen (Buhre, Weyland et al. 1999, Reuter, Felbinger et al. 2002, Reuter, Felbinger et al. 2002), in einem gemischten Kollektiv intensivpflichtiger Patienten (Saugel, Ringmaier et al. 2011) und sogar bei Gesunden (Kumar, Anel et al. 2004). Zudem kam eine Meta-Analyse von 24 Studien durch Marik und seinen Kollegen aus dem Jahr 2008 (und dem Update aus dem Jahr 2013) zu dem Schluss, dass eine am ZVD orientierte Volumentherapie potentiell sogar Schäden für den Patienten mit sich ziehen kann und dementsprechend nicht mehr angewendet werden sollte (Marik, Baram et al. 2008, Marik and Cavallazzi 2013).

Ein Aspekt ist, dass die vermeintlich einfache Messmethode über den bereits liegenden zentralen Venenkatheter einige potentielle **Messfehlerquellen** mit sich bringt, die häufig zu wenig beachtet werden. Dabei gilt es zuerst die Position des Referenzlevels, auf dem der Druckabnehmer positioniert wird, zu bedenken. So sind sowohl der Mittelpunkt des rechten Vorhofs als auch die mittlere Axillarlinie (MAL) dazu in klinischem Gebrauch – letztere allerdings aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit deutlich häufiger. Für die MAL gilt aber, dass die Messung nur dann genau erfolgen kann, wenn der Patient auf dem Rücken liegt und sowohl Kopf- als auch Fußteil des Bettes sich in gerader Position befinden. Diese beiden Messungen mit den verschiedenen Referenzhöhen unterscheiden sich aber laut Madger und Bafaqeeh trotzdem um durchschnittliche 3 mmHg. (Magder and Bafaqeeh 2007) Eine aktuelle Arbeit von Sondergaard et

al, die unter anderem die Fähigkeiten der richtigen ZVD-Messtechnik bei 450 Intensivmedizinern und Anästhesisten beleuchtet, zeigt sogar, dass es bei 75% dieser spezialisierten Teilnehmer zu Messabweichungen von mindestens 2 mmHg kam. (Sondergaard, Parkin et al. 2015) Daraus wird deutlich, dass die vermeintlich einfache Messtechnik durchaus von den individuellen Fähigkeiten des Untersuchers abhängig ist, und keineswegs als einfache Messmethode abgetan werden sollte, da es sonst zu hohen Messungenauigkeiten kommen kann.

Selbst bei einem korrekt gemessenen Wert des ZVD ist es aber schwierig, diesen richtig zu interpretieren, da die **empfohlenen Referenzwerte** für den zentralen Venendruck sich deutlich unterscheiden. Der ZVD kann bei einer kardial gesunden, ausreichend hydrierten aufrechtstehenden Person Werte kleiner Null annehmen. Es muss also festgehalten werden, dass ein kleiner Wert des ZVD nicht per se mit einem verringerten Volumenstatus einhergehen kann. Für die meisten, gesunden Menschen dürfte aber ein Normalwert von 2-6 mmHg gültig sein (Marx, Muhl et al. 2015), sowie das Erreichen des Plateaus der Herzfunktion bei ca. 10-14mmHg (je nach genauer Messmethode und Referenzniveau). (Magder 2006) In den Surviving Sepsis Guidelines von 2013 wurde hingegen weiterhin ein ZVD von 8 – 12 mmHg im Rahmen der early-goal-directed-therapy empfohlen. (Dellinger, Levy et al. 2013) Dies änderte sich zu Beginn dieses Jahres, als von der Verwendung des ZVDs als statischer Parameter zur Vorlastabschätzung in diesen Leitlinien abgesehen wurde. (Rhodes, Evans et al. 2017) Dies wurde damit begründet, dass neuere randomisierte, kontrollierte Studien keinen Vorteil einer Early-Goal-Directed-Therapy feststellen konnten, auf deren therapeutischen Handlungsanweisungen sich aber die Verwendung des ZVDs bisher gründete. (Peake, Delaney et al. 2014, Yealy, Kellum et al. 2014, Mouncey, Osborn et al. 2015).

Wie in den zahlreichen Vorgängerarbeiten (siehe S.125) konnten in den Daten dieser Messungen ebenfalls keine statistisch signifikanten Korrelationen des ZVD zum Herzzeitvolumen, also bezogen auf diese Messungen zum Herzindex oder Schlagvolumenindex, errechnet werden. Bei erniedrigten Werten des Herzindex ( $< 3 \text{ l/min/m}^2$ ) konnte nur in 24% gleichzeitig ein erniedrigter ZVD gemessen werden, wohingegen ein erhöhter Herzindex von  $> 5 \text{ l/min/m}^2$  auch nur in 66% der Fälle mit einem erhöhten ZVD einherging. Sowohl erhöhte als auch erniedrigte Werte des Herzindex wurden in

diesem Kollektiv also nicht zuverlässig durch den ZVD wiedergegeben, wobei besonders die Tendenz zu erhöhten Werten des ZVD bei niedrigem Herzindex auffällt.

Zu dem etablierten Vorlastparameter GEDVI ergab sich eine Korrelation von  $r = 0,146$  (bei  $p < 0,01$ ), was einen sehr schwachen Zusammenhang darstellt. Ähnlich wie auch schon beim Herzindex zeigte sich, dass erniedrigte Werte des GEDVI nicht durch den ZVD wiedergegeben wurden. So war nur in 30% der Fälle der  $ZVD \leq 10$  mmHg, wenn auch der  $GEDVI \leq 800$  ml / m<sup>2</sup> war. Zu bedenken gilt es dabei, dass die Normwerte für den GEDVI zwischen 680 und 800 ml / m<sup>2</sup> liegen. Das heißt, dass Patienten, die entsprechend ihres gemessenen GEDVI in einem hypo- oder normovolämen Zustand waren, trotzdem in 70% der Fälle gleichzeitig einen erhöhten  $ZVD > 10$  mmHg hatten. Eine Übereinstimmung zwischen jeweils den beiden Parametern GEDVI und ZVD bezüglich der Vorlastabschätzung und zwischen HI und ZVD bezüglich Abschätzung des Herzzeitvolumen konnte in den vorliegenden Messungen nicht festgestellt werden.

Ebenso gab es in diesen Beobachtungen weiterhin keine signifikante Beziehung des ZVD zur zentralvenösen Sättigung ( $ScvO_2$ ) oder zur  $CO_2$ -Differenz. Dementsprechend ist es nicht möglich, anhand des ZVD Aussagen über den Stoffaustausch am Endorgan zu treffen.

Zum extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) bestand eine signifikante positive Beziehung ( $r = 0,530$  bei  $p < 0,01$ ) des ZVD. Der extravaskuläre Lungenwasserindex wird benutzt, um die extravaskuläre Flüssigkeit in den Lungen zu quantifizieren, also Aussagen über das Vorhandensein eines Lungenödems/-schadens zu treffen. Durch das extravaskuläre Lungenwasser soll diejenige Flüssigkeit erfasst werden, die sich außerhalb des Gefäßsystems im pulmonalen Raum befindet. Das extravaskuläre Lungenwasser wurde ursprünglich auf das Körpergewicht (actual bodyweight  $BW_{act}$ ) indiziert verwendet. Bei stark übergewichtigen Patienten kann dies aber zu einer Unterschätzung des Lungenwassers führen. Eine alternative Indizierung berechnet das vorhergesagte Körpergewicht (bodyweight predicted:  $BW_{predict}$ ) aus Größe und Geschlecht. (Huber, Hollthaler et al. 2014)

Aktuellere Daten von Huber und Mitarbeitern legen jedoch nach Analyse von 3691 transpulmonalen Thermodilutionsmessungen nahe, dass der einzige biometrische Faktor, der mit dem EVLW unabhängig assoziiert ist, die Größe eines Patienten ist.

Dementsprechend schlagen sie die Indexierung des EVLWI als  $EVLWI_{\text{height}}$  vor. (Huber, Mair et al. 2013) Die Indexierung des EVLW in dieser Studie wurde anhand des Körpergewichts ( $BW_{\text{act}}$ ) und des vorhergesagten Körpergewicht  $BW_{\text{predict}}$  durch den PiCCO2® berechnet. Dieser EVLWI zeigte die deutlichsten Beziehungen zum ZVD, die im Rahmen der Analysen gefunden wurden ( $r = 0,530$  bei  $p < 0,01$ ). Dies könnte beispielsweise dadurch erklärt werden, dass es durch die Stauung vor der Lunge (also nach dem rechten Herzen) zu einem erhöhten Druck auch vor dem rechten Herzen (gemessen durch den ZVD) kommt. Eine andere, weitere Ursache liegt darin begründet, dass Patienten mit größeren Schäden der Lungen tendenziell eher an eine Beatmungsmaschine angeschlossen sind. Die dadurch aufgebauten Drücke im intrathorakalen Raum können sich auf den ZVD übertragen (dazu mehr weiter unten im Text) – oder umgekehrt: der bereits vorhandene Lungenschaden bedingt höhere Atemwegsdrücke, um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen.

Sowohl zu makro- (Herzindex, Schlagvolumenindex) als auch zu mikrozirkulatorischen Parametern ( $ScvO_2$ ,  $\Delta CO_2$ ) und zum Vorlastparameter GEDVI konnte in diesen Daten kein Zusammenhang des ZVD festgestellt werden. Lediglich zum EVLWI zeigte sich eine mäßige lineare Beziehung. Je höher der EVLWI der Patienten war, desto höher war auch der gemessene ZVD.

In den **Regressionsanalysen**, die in verschiedensten Modellen gerechnet wurden, um mögliche Confounder des ZVD zu detektieren, zeigte sich, dass in allen Subgruppen immer der intra-abdominelle Druck als beeinflussende Größe des ZVD in den Analysen verblieb. Weiterhin hat der mittlere Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  einen deutlichen Einfluss auf den zentralen Venendruck. So blieben bei den beatmeten Patienten als einzige signifikante Einflussgrößen der  $p_{\text{mean}}$  und der IAP im Modell, im Gesamtkollektiv ließen sich weiterhin mehr als die Hälfte des ZVD durch diese beiden Größen erklären ( $R^2 = 0,548$ ) und bei den spontanatmenden Patienten hatte der IAP einen ähnlich hohen Erklärungsanteil am ZVD ( $R^2 = 0,542$ ). Auf die Beziehung zwischen ZVD und Bauchdruck einerseits und ZVD und Beatmung andererseits soll nun deshalb genauer eingegangen werden.

Der **Zusammenhang zwischen ZVD und Bauchdruck** zeigte sich bereits in zahlreichen vorangehenden Arbeiten. So konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass ein erhöhter IAP sich auf den ZVD überträgt, wie beispielsweise bei



Schachtrupp und Kollegen, bei denen eine Erhöhung des IAP auf 30mmHg zu einer Vervierfachung des Ausgangs-ZVD führte. Gleichzeitig verringerte sich in dieser Studie der Herzindex der Tiere auf 27% des Ausgangswertes. Die herbeigeführte intra-abdominelle Hypertonie führte also zu einer gravierenden Verringerung des Herzzeitvolumens, was im Gegenteil durch den ZVD sogar falsch-positiv wiedergegeben wurde. Schachtrupp et al erklären den geringeren Herzindex durch den verringerten venösen Rückstrom zum Herzen bedingt durch den intra-abdominellen Druck einerseits, andererseits aber auch durch eine kardiale Funktionseinschränkung durch die Druckkompression des Herzens. (Schachtrupp, Graf et al. 2003) In einer Nachfolgearbeit wurde versucht das Herzzeitvolumen bei intra-abdomineller Hypertonie durch intensive Flüssigkeitsgabe konstant zu halten, was im Vergleich zur Kontrollgruppe auch gelang. Allerdings konnte auch dadurch eine Minderdurchblutung am Endorgan mit resultierender Organdysfunktion nicht verhindert werden, wie sich nach dem Experiment durch pathologische Begutachtung zeigte. (Schachtrupp, Lawong et al. 2005) In einer anderen Arbeitsgruppe um Ridings konnte ebenfalls bei Schweinen gezeigt werden, dass die druckbasierten Vorlastparameter durch intra-abdominelle Hypertonie deutlich beeinflusst werden. Bei einer Erhöhung auf einen IAP von 25 mmHg kam es zu erhöhten Werten für den PAOP – ähnliches dürfte aber auch für den ZVD gelten. Wie auch schon bei Schachtrupp und seinen Kollegen konnte Ridings außerdem feststellen, dass der Herzindex sich bei zunehmendem IAP verringert. Deren These zur Begründung ist aber eher ein zunehmender Nachlastanstieg anstatt eines Vorlastabfalls, denn eine weitere Volumengabe bewirkte einen erneuten Anstieg des Herzzeitvolumens. (Ridings, Bloomfield et al. 1995). Malbrain führt diese beiden pathophysiologischen Erklärungen in einem 2014 veröffentlichten Review zusammen: Sowohl die erhöhte Nachlast als auch die verringerte Vorlast führen zu einem geringeren Herzzeitvolumen bei intra-abdomineller Hypertonie. (Malbrain, Chiumello et al. 2014) Auch beim Menschen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Chang und seine Kollegen zeigten an 11 Patienten, die aufgrund eines abdominellen Kompartmentsyndroms eine Dekompression erhielten, dass der ZVD weder zum Herzindex noch zum rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen korrelierte, sondern im Gegenteil die beiden druckbasierten Vorlastparameter ZVD und PAOP, vermutlich durch den IAP, stark erhöht waren. Nach der Dekompression kam es allerdings zu keinem signifikanten Abfall dieser beiden druckbasierten Parameter – allerdings verbesserten sich alle Parameter der viszeralen Perfusion (ScvO<sub>2</sub>, Urinausscheidung, pH). (Chang, Miller et al. 1998)

Wauters und seine Kollegen haben weiterhin in einem Schweinmodell untersucht, dass sich zwischen 17% (endexpiratorisch) und 62% (endinspiratorisch) des gemessenen IAP auf den intrathorakalen Raum übertragen. (Wauters, Claus et al. 2012) Der ZVD als transmurale Druckdifferenz, bei dem normalerweise der Druck auf der Außenseite der Vena cava gleich dem Atmosphärendruck genommen wird, muss demnach deutlich verfälscht sein – sollten Wauters Ergebnisse direkt vom Tiermodell auf den Menschen übertragen werden können.

Einige Beobachtungen können auch auf das Kollektiv dieser Studie übertragen werden. So ergab sich in den Daten dieser Studie zwischen dem ZVD und IAP eine positive lineare Beziehung von  $r = 0,536$  ( $p < 0,01$ ). Weiterhin konnten eine Tendenz zu erhöhtem ZVD bei erhöhtem IAP festgestellt werden. So waren bei Vorhandensein einer intra-abdominellen Hypertonie 87% der Werte des ZVD erhöht, wohingegen bei einem normalem Bauchdruck  $< 12$  mmHg noch 67 % der ZVD-Werte erhöht waren. Dieser Unterschied war zwar statistisch signifikant, zeigt aber auch, dass die hohen ZVD-Werte nicht allein durch den IAP bedingt sein können, da es bei mehr als 2/3 der Patienten ohne intra-abdominelle Hypertonie ebenfalls zu erhöhten ZVD Werten kam. Ähnliches gilt für die durchschnittlichen Werte des ZVD. Bei einem Bauchdruck im Referenzbereich war der ZVD im Mittel niedriger ( $13,3$  mmHg  $\pm 6,7$ ) als bei einem IAP  $\geq 12$  mmHg ( $16,1$  mmHg  $\pm 6,6$ ), aber selbst im Durchschnitt immer noch erhöht. Diese Ergebnisse stützen damit die vorherrschende Meinung vieler Autoren, dass der intra-abdominelle Druck sich zu einem gewissen Teil über das Zwerchfell überträgt und den zentralen Venendruck mitbeeinflusst / erhöht.

Weiterhin haben vorangehende Arbeitsgruppen bereits **Zusammenhänge zwischen ZVD und Beatmung** festgestellt.

Im physiologischen Zustand beim spontanatmenden Menschen herrschen während der Inspiration negative Drücke im pulmonalen Raum, durch die es zum passiven Einstrom von Luft in die Lungen kommt. Gleichzeitig bedingt der negative Druck während der Inspiration einen Rückstrom venösen Blutes zum Herzen. Bei der mechanischen Atmung, insbesondere bei Anwendung von positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) zur Entfaltung der Lungen, kommt es allerdings zur Druckumkehr und demnach zu positiven Drücken im thorakalen Raum. Es besteht weitestgehende Einigkeit zwischen den Ergebnissen mehrerer Autoren, dass der rechtsatriale Druck (und damit der

zentrale Venendruck) durch Erhöhung des PEEP ebenfalls erhöht wird und somit als Vorlastparameter nicht mehr zuverlässig beurteilt werden kann. (Cheatham, Nelson et al. 1998), (Jellinek, Krafft et al. 2000, van den Berg, Jansen et al. 2002, Luecke, Roth et al. 2004) Ähnliches stellen Lansdorp und seine Mitarbeiter fest, jedoch wird dabei die Erhöhung der intrathorakalen Drücke – also auch des ZVDs – steigenden Tidalvolumina zugeschrieben. (Lansdorp, Hofhuizen et al. 2014) Zusammenfassend feststellen kann man, dass die mechanische Beatmung eine Druckumkehr im thorakalen Raum mitbewirkt und somit die druckbasierten Parameter ZVD und PAOP beeinflusst. In diesen Messungen konnten eine positive, lineare statistisch signifikante Korrelation von  $r = 0,470$  von ZVD zum mittleren Beatmungsdruck  $p_{\text{mean}}$  festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich eine Tendenz zu einem erhöhten ZVD bei den beatmeten Patienten (bei 79% der mechanisch Ventilierten war der ZVD erhöht) im Vergleich zu den spontanatmenden Patienten, wobei noch bei 63% dieser Subgruppe ein ZVD  $> 10$  mmHg gemessen wurde. Im Durchschnitt lag der ZVD bei den beatmeten Patienten bei  $15,2 \pm 6,5$  mmHg im Vergleich zu  $12,9 \pm 7,1$  bei den nicht-beatmeten Patienten.

Ähnlich den zahlreichen Vorgängerarbeiten (siehe S.125) legen auch die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass es fraglich ist, inwiefern die Verwendung des ZVD als Vorlastparameter im Kollektiv dieser Studie verantwortet werden kann. Bei Vorhandensein typischer druckbedingter Confounder wie erhöhtem Bauchdruck oder der Anwendung mechanischer Beatmung waren die Werte des ZVD erhöht. Dies würde zur Überschätzung des Volumenstatus der Patienten führen. Weiterhin bestünde in diesem Fall die Möglichkeit, hypovoläme Zustände eines Patienten nicht zu detektieren, weitergehend sogar entwässernde Maßnahmen wie den Einsatz von Diuretika bei Patienten zu ergreifen, deren ZVD erhöht ist, obwohl die eigentliche Vorlast erniedrigt ist.

### 9.1.2. GEDVI

Eine andere Messgröße, die zur Einschätzung der Vorlast herangezogen wird, ist der globale enddiastolische Volumenindex. Der GEDVI und andere volumetrische Parameter (ITBVI, RVEDV), die mittels Thermodilution gemessen werden, konnten sich in zahlreichen Studien als vielversprechende Parameter erweisen. (Diebel, Wilson et al. 1992, Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992, Durham, Neunaber et al. 1995, Lichtwarck-Aschoff, Beale et al. 1996, Reuter, Felbinger et al. 2002, Michard, Alaya et al. 2003, Huber, Umgelter et al. 2008)

In den **Regressionsanalysen des GEDVI** zeigten sich generell niedrigere Werte für  $R_2$  als für das  $R_2$  des ZVD. Das heißt, dass der GEDVI weniger durch die eingegebenen Variablen vorhersagbar war als der ZVD. In einzelnen Modellen waren keine Faktoren von signifikantem Einfluss auf den GEDVI, insbesondere wenn nur die spontan atmenden Patienten betrachtet wurden. Im Vergleich zum ZVD fällt also auf, dass vor allem der IAP einen deutlich geringeren Einfluss nimmt. In Bezug auf alle Patienten blieb der Schlagvolumenindex als größter Einflussfaktor des GEDVI im Modell übrig. Aus der linear positiven Beziehung zwischen beiden Variablen lässt sich schließen, dass das Schlagvolumen steigt, wenn die Vorlast (GEDVI) steigt. Dies ist in Einklang mit der klassischen Beziehung zwischen Vorlast und Herzauswurfleistung entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus – allerdings nur solange der Patient sich auf dem steilen Part der Kurve befindet. Da dies vom individuellen Hydrierungszustand abhängt, erscheint es schwierig, eine Aussage zur Volumenreagibilität zurück vom Gesamtkollektiv aller Messungen auf den einzelnen zu treffen. Trotzdem ist es interessant, dass das Schlagvolumen einen deutlich größeren Einfluss auf das globale enddiastolische Volumen hat als der EVLWI, ZVD oder mittlere Beatmungsdruck, der zum Beispiel im Modell der beatmeten Patienten überhaupt keine Rolle mehr spielte.

Generell scheint der GEDVI aber vor allem im Vergleich zum ZVD weniger durch andere bekannte Größen berechenbar – und beeinflussbar - zu sein. Diese These bestätigt sich auch darin, dass der GEDVI in keiner statistisch nachweisbaren Beziehung zu den beiden ZVD- **Confounder Beatmung und Bauchdruck** steht. So war der IAP beispielsweise in nur einem Regressionsmodell für Beatmete von signifikantem Einfluss auf den GEDVI – in allen anderen Berechnungen fiel er sofort aufgrund fehlender statistischer Signifikanz aus den Berechnungen. Weiterhin ließ sich auch keine

signifikante lineare Korrelation zwischen GEDVI und IAP berechnen. Ebenso erreichte die Korrelation zwischen dem mittleren Beatmungsdruck und dem GEDVI keine statistische Signifikanz. Die Mittelwerte des GEDVI waren sowohl zwischen den Subgruppierungen der Beatmeten vs. nicht-beatmeten Patienten ( $798 \pm 157 \text{ ml/m}^2$  vs.  $825 \pm 175 \text{ ml/m}^2$ ) als auch zwischen denjenigen mit und ohne intra-abdominellen Hypertonus ( $823 \pm 181 \text{ ml/m}^2$  vs.  $799 \pm 152 \text{ ml/m}^2$ ) vergleichbar. Insgesamt ist ein Einfluss der beiden Hauptconfoundern des ZVD – Beatmung und Bauchdruck – auf den GEDVI in den Messungen dieser Studie nicht nachweisbar. Den einzig nachweisbaren Gruppenunterschied des GEDVI konnte im Geschlechtervergleich festgestellt werden: Bei Männern war der GEDVI im Mittel  $869 \pm 157 \text{ ml/m}^2$  im Vergleich zu  $740 \pm 146 \text{ ml/m}^2$  bei Frauen. In der Annahme, dass der GEDVI die Vorlast repräsentiert, könnte dies das bekannt unterschiedlich hohe zirkulierende Blutvolumen zwischen Männern und Frauen widerspiegeln. Trotz Indexierung des globalen enddiastolischen Volumens auf die Körperoberfläche scheint eine Überlegung über eine weitere Unterscheidung der Referenzwerte nach Geschlechtern sinnvoll zu sein.

Andere Beziehungen des GEDVI ergaben sich zum EVLWI ( $r = 0,272$  bei  $p < 0,01$ ). Generell erscheint es schlüssig, dass Patienten mit (zu) hohen Werten für die Vorlast zur Entwicklung pulmonaler Flüssigkeitsansammlungen neigen, trotzdem lässt sich anhand eines einzelnen, recht moderat niedrigen Zusammenhangs keine generelle Aussage über den Zusammenhang zwischen GEDVI und EVLWI treffen. Ähnliches gilt für die Assoziationen zum Herzindex. Bei den Patienten dieser Studie ergab sich eine schwache positive signifikante Beziehung ( $r = 0,178$ ). Wie beim Schlagvolumenindex bereits kurz angedeutet, macht diese Assoziation mit Hintergrund des Frank-Starling-Mechanismus durchaus Sinn - jedoch nur bis zum Erreichen der Plateauphase, auf der das Herzminutenvolumen nicht durch zusätzliche Flüssigkeitsgabe gesteigert werden kann. Im Durchschnitt der Messungen ergab sich ein GEDVI von  $809 \pm 165 \text{ ml/m}^2$  – also ein GEDVI-Wert knapp oberhalb des empfohlenen Referenzwertes. Es erscheint daher folglich nur korrekt, dass noch höhere Werte des GEDVI nicht auch mit noch höheren Werten des Herzindex korrelierten, da gegebenenfalls das Plateau der Herzleistung bei den meisten Messungen bereits erreicht war.

Interessant ist vor allem aber im Vergleich, dass der ZVD in überhaupt keiner statistisch signifikanten Beziehung zum Herzindex stand.

Andererseits sollte aber auch bedacht werden, dass die erhobenen Messwerte des GEDVI (wie auch aller anderen Parameter) mittels des bereits vorhandenen zentralvenösen Katheters erhoben wurden. Beim vorliegenden Patientenkollektiv handelte es sich dabei sowohl um juguläre als auch femorale zentralvenöse Zugänge. Wie Saugel und seine Mitarbeiter feststellten, liefern diese beiden unterschiedlichen Zugänge des ZVK vergleichbare Ergebnisse vor allem für Herzindex und EVLWI. Beim GEDVI - gemessen durch den femoralen ZVK - kann es aber zu einer erheblichen Überschätzung im Vergleich zum GEDVI (jugulär) kommen. In einem anderen Patientenkollektiv errechnete die gleiche Arbeitsgruppe eine Korrekturformel zur entsprechenden Anpassung. (Saugel, Umgelter et al. 2010) Diese unterschiedlichen Ergebnisse bei Verwendung von jugulären und femoralen Kathetern bestätigten sich auch in einem aktuellen case report. Dieser wurde statt mit dem Picco mit dem EV1000/VolumeView® durchgeführt – die Anwendung der oben genannten Korrekturformel führte aber ebenso zur besseren Vergleichbarkeit zwischen jugulär und femoral gemessenen Parametern. (Huber, Phillip et al. 2016)

Es besteht also die Möglichkeit einer Tendenz zu erhöhten GEDVI- Werten bei femoralen Kathetern im Vergleich zu jugulären Kathetern, die in den vorliegenden Berechnungen nicht berücksichtigt wurden.

## 9.2. Makrozirkulation: Herzindex

Das Herzzeitvolumen, beziehungsweise indiziert auf die Körperoberfläche der Herzindex, ist eine der zentralen Stellgrößen des hämodynamischen Monitorings. Als Schlagvolumen mal Herzfrequenz wird dasjenige Blutvolumen angegeben, das pro Zeiteinheit vom Herz in den Kreislauf gepumpt wird – und damit die Sauerstoffversorgung sicherstellt. In dieser Studie wurden die erzielten Werte des Herzindex (HI) mittels transpulmonaler Thermodilution gemessen. Sakka und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Ergebnisse dieses Messverfahrens gut mit denen des Pulmonalarterienkatheters übereinstimmen. (Sakka, Reinhart et al. 1999)

Da das Herzzeitvolumen sowohl von der zur Verfügung stehenden Vorlast, der eigenen Pumpkraft des Herzens (Kontraktilität) als auch der Nachlast, gegen die das Herz anpumpen muss, abhängt, vereint es mehrere Organsysteme. So ist es nicht verwunderlich, dass diese physiologischen Überlegungen in den vorliegenden Daten bestätigt werden können. Zum GEDVI als Vorlastparameter ( $r = 0,178$  bei  $p < 0,01$ ), zum  $dp_{\max}$  ( $r = 0,126$  bei  $p < 0,05$ ) als Kontraktilitätsparameter, als auch zum MAP ( $r = 0,196$  bei  $p < 0,01$ ) als Nachlastparameter traten signifikante Beziehungen auf. Höhere Korrelationen zeigten sich jeweils zwischen HI und GEF, SVI und SVRI. Diese können aber durch mathematische Kopplung bedingt sein und wurden deshalb nicht weiter untersucht. Interessant ist aber auch, dass der Herzindex, wie auch schon der GEDVI, weder zum IAP noch zum ZVD in nachweisbarer Beziehung steht, was einerseits auf die schlechte Vorlastvorhersagbarkeit durch den ZVD, andererseits die relative Störanfälligkeit des Herzindex durch den IAP bedeuten würde. Es gibt aber pathophysiologische Überlegungen, dass erhöhte Drücke, beispielsweise intrathorakal durch Anwendung von PEEP, zu einer Erniedrigung des venösen Rückstroms und demnach zu einem erniedrigten Herzindex führen. Durch eine gleichzeitige Erhöhung des intra-abdominellen Drucks (von thorakal nach abdominal) komme es aber zu einem gleichbleibenden Druckgradienten und damit zu einem fast gleichen Druckgradienten – und dementsprechend zu keiner Verminderung des Herzindex. (van den Berg, Jansen et al. 2002, Luecke, Roth et al. 2004) Diese Überlegungen konnten in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden: Es zeigten sich lineare negative Beziehungen zwischen dem Herzindex und den Beatmungsdrücken (HI zu PEEP:  $r = -0,546$  bei  $p < 0,01$ ; HI zu  $P_{\text{mean}}$  inkl. SA:  $r = -0,329$  bei  $p < 0,01$ ), das heißt, dass in dieser Studie bei zunehmendem PEEP der Herzindex fiel – obwohl das Patientenkollektiv dieser gemischt

internistischen Intensivstation ohnehin zum Teil zusätzlich zur Beatmung weitere Grunderkrankungen hatte, die das Auftreten einer intra-abdominellen Hypertonie begünstigt haben.

Die Regressionsanalysen zeigten, dass der Herzindex von verschiedenen Faktoren abhängt und durch diese vorhersagbar ist. So spielten neben Alter, GEDVI, Pulsdruckamplitude und Herzfrequenz die mikrozirkulatorischen Parameter eine große Rolle. Zusammen mit Größe und EVLWI ließen sich 50% (bzw. 60%) des HI dadurch erklären. Trotzdem heißt das im Umkehrschluss, dass 50% (bzw. 40%) des Herzzeitvolumens nicht von diesen, sondern gegebenenfalls von anderen Faktoren beeinflusst wird oder dass er generell unabhängig davon ist. Als Parameter, der einen guten Überblick über die Makrozirkulation des Patienten gibt und gerade im vorliegenden Kollektiv stabil gegenüber den Einflüssen des intra-abdominellen Drucks war, hat der Herzindex einen zentralen Standpunkt zur Ausrichtung der hämodynamischen Therapie. Trotzdem fehlen zu den Interaktionen zur mechanischen Beatmung noch weitere Studien, welche die Interaktionen bei höheren intrathorakalen Drücken weiter klären können.



### 9.3. Mikrozirkulation: $\Delta\text{CO}_2$ und $\text{ScvO}_2$

Auch bei intakter Makrozirkulation kann es durch verschiedene Mechanismen zu einem gehinderten Stoffaustausch am Endorgan kommen, der zu hypoxischen Zuständen lebenswichtiger Organe führen kann. Dazu zählen Zustände mit generell erniedrigten Sauerstoffgehalt im Blut (erniedrigtes Sauerstoffangebot), einem deutlich erhöhten Bedarf an Sauerstoff im Endorgan (erhöhter Sauerstoffverbrauch), eine Kombination aus beidem oder aber auch eine gestörte Extraktion, Diffusion oder mitochondriale Verwertung des Sauerstoffs. (Pope, Jones et al. 2010) Aufgrund dieser Daten wurden die Zusammenhänge des  $\text{ScvO}_2$  und  $\Delta\text{CO}_2$  mit anderen hämodynamischen Parametern untersucht:

Die  **$\text{CO}_2$ -Differenz zwischen venösem und arteriellem Blutgas** zeigt an, inwiefern der Blutfluss das anfallende  $\text{CO}_2$  vom Gewebe in die Lungen abtransportiert und es dort abgeatmet werden kann. Einerseits können erhöhte Werte durch eine vermehrte  $\text{CO}_2$ -Produktion infolge anaeroben Stoffwechsels im Gewebe stattfinden, andererseits aber auch durch eine beeinträchtigte pulmonale Abatmung. (Mallat, Lemyze et al. 2016) Der größte Einflussfaktor scheint aber ein verringertes Herzzeitvolumen zu sein (Mecher, Rackow et al. 1990) (Groeneveld, Vermeij et al. 1991, Rackow, Astiz et al. 1994): Durch die verringerte Zufuhr oxygenierten Blutes und dem gleichzeitig erniedrigten Abtransport desoxygenierten, hyperkarbämen Blutes kommt es zu einem Anstieg des veno-arteriellen  $\text{CO}_2$ -Gradienten. In diesen Messungen zeigte sich ebenfalls eine negative, lineare Beziehung zwischen dem Schlagvolumenindex ( $r = -0,296$ ) und Herzindex ( $r = -0,310$ ) zur  $\text{CO}_2$ -Differenz. Bei niedrigem Herzzeitvolumen erhöhten sich die Werte für die  $\text{dpCO}_2$  also folglich. Gleiches gilt für die globale Ejektionsfraktion GEF ( $r = -0,351$ ), die Vorlast und Herzzeitvolumen als ein Parameter vereint. Bei wenig zirkulierendem Volumen stieg der veno-arterielle  $\text{CO}_2$ -Gradient im vorliegenden Patientenkollektiv tendenziell an. Mecher und seine Kollegen konnten ebenfalls bei 37 Patienten mit Zeichen schwerer Sepsis zeigen, dass erhöhte Werte der  $\text{dpCO}_2$  durch Volumengabe gesenkt wurden und dies gleichzeitig in einem deutlichen Anstieg des Herzindex resultierte (Mecher, Rackow et al. 1990), wohingegen sich in einer aktuellen Arbeit durch Ospina-Tascon und seinen Mitarbeiter keine Korrelation zwischen makro- und mikrozirkulatorischen Parametern finden ließ. Dafür wurde erneut bestätigt, dass die  $\text{dpCO}_2$  den mikrovaskulären Blutfluss gut widerspiegelt. (Ospina-Tascon, Umana et al. 2016)

In Patientenkollektiv dieser Studie zeigte sich außerdem, dass die  $dpCO_2$  relativ unbeeinflusst von anderen Umständen wie intra-abdomineller Hypertonie oder mechanischer Beatmung war. So fanden sich zum IAP keine, zum  $p_{mean}$  eine schwache ( $r = +0,189$ ) Korrelation und die  $dpCO_2$  war in ihren Mittelwerten stabil, unabhängig davon, ob intra-abdominelle Hypertonie oder mechanische Beatmung vorlag. Interessant ist trotz der schwachen Beziehung zum  $p_{mean}$  aber auch, dass ein hoher Beatmungsdruck, der theoretisch eigentlich mit einer höheren Oxygenierung einhergehen sollte, mit einem hohen veno-arteriellen  $CO_2$ -Gradienten assoziiert ist. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die beatmeten Patienten dieser Studie eher pulmonal dekompensiert waren, so dass selbst hohe Beatmungsdrücke keine ausreichenden Sauerstoffaustausch mehr ermöglichen haben.

Weiterhin konnte ebenfalls keine signifikanten Beziehungen zwischen der  $dpCO_2$  und biometrischen Parametern (Größe, Gewicht, BMI) oder Hämoglobin und Hämatokrit errechnet werden. In den vorliegenden Messungen stand die  $dpCO_2$  also nicht in einer linearen Beziehung mit dem Hämoglobinwert. Wenn man aber davon ausgeht, dass der  $dpCO_2$  eine mögliche Gewebehypoxie andeuten kann, wäre eine Assoziation zu der Menge an zirkulierendem Hämoglobin und damit dem Sauerstofftransporter durchaus denkbar gewesen. Um weitere, gegebenenfalls nicht-lineare Zusammenhänge zwischen beiden Variablen zu untersuchen, schlossen sich diesen Überlegungen **Regressionsanalysen** an. Dabei zeigte sich, dass die  $CO_2$ -Differenz zu 85% durch die zentralvenöse Sättigung und den Hämoglobinwert erklärbar war.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen Hämoglobin und Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Blut scheint also vorhanden zu sein, bedarf aber sicherlich genauerer Evaluierung weiterer Studien. Interessant ist der hohe Zusammenhang mit der zentralvenösen Sättigung, der sich auch in der bivariaten Korrelation bestätigte ( $r = -0,531$ ). Gerade in Kombination mit dem Hämoglobinwert scheint es im vorliegenden Patientenkollektiv vertretbar, Abschätzungen der  $dpCO_2$  anhand der  $ScvO_2$  und dem Hb vorzunehmen, falls kein arterieller Zugang vorhanden ist, der eine arterielle Blutgasanalyse komfortabel ermöglichen würde – und somit folglich möglicherweise frühe prädiktive Vorhersagen des individuellen outcomes zu treffen. Es wurde postuliert, dass persistierend hohe Werte der veno-arteriellen  $CO_2$ -Differenz bei Sepsis mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Bei Werten  $\geq 6$  während der ersten 6 Stunden der Behandlung kam es öfter zu Multiorganversagen und zu höheren Mortalitätsraten als in den

Vergleichsgruppen. (Ospina-Tascon, Bautista-Rincon et al. 2013) Eine ähnliche Bedeutung der  $dpCO_2$  als prognostischer Prädiktor zeigte sich in weiteren Beobachtungen (Robin, Futier et al. 2015), wohingegen Du und seine Kollegen herausfanden, dass besonders eine Kombination der  $dpCO_2$  mit der  $ScvO_2$  eine besonders gute Vorhersage der Prognose ermöglicht. (Du, Liu et al. 2013).

In den Untersuchungen dieser Studie korrelierte die **zentralvenöse Sättigung** signifikant mit dem GEDVI ( $r = 0,202$ ). Je höher die venöse Sauerstoffsättigung, desto höher scheint auch die Vorlast zu sein. Stärkere Zusammenhänge zeigten sich zum Herzindex ( $r = 0,368$ ) und Schlagvolumenindex ( $r = 0,380$ ), wieder fand sich eine positive, lineare Beziehung. Am deutlichsten war die Korrelation zur globalen Ejektionsfraktion GEF ( $r = 0,411$ ), der aus Schlagvolumen und GEDVI berechnet wird, also gewissermaßen ein Kombinationsparameter für Kontraktilität und Vorlast ist. Diese relativ starken Zusammenhänge in diesem Kollektiv gehen einher mit den Thesen verschiedener Autoren, dass die  $ScvO_2$  eine der wichtigsten hämodynamischen Zielgrößen bei der Therapie kritisch Kranker ist (Castellanos-Ortega, Suberviola et al. 2010). Allerdings konnten aufgrund dieser Beobachtungen keine Rückschlüsse auf das outcome der Patienten gezogen werden. Ob durch eine  $ScvO_2$ -orientierte Therapie überhaupt eine Verbesserung des outcomes erreicht werden kann, ist aber nach derzeitiger Studienlage noch Gegenstand zahlreicher Debatten. So gibt es Ergebnisse, die für eine stärkere Einbeziehung der zentralvenösen Sättigung in die frühe Therapie von Sepsispatienten sprechen (Rivers, Nguyen et al. 2001) (Pope, Jones et al. 2010, Perz, Uhlig et al. 2011, Rivers, Katranji et al. 2012), aber auch Daten, die keine Reduzierung von Morbidität oder Mortalität nach  $ScvO_2$ -orientierter Therapie feststellen (Gattinoni, Brazzi et al. 1995), (Yealy, Kellum et al. 2014). Weiterhin bestand eine schwache, aber doch signifikante, negative Beziehung zum intra-abdominellen Druck ( $r = -0,123$ ). Vereinfacht gesagt heißt dieser Zusammenhang demnach, dass je höher der IAP steigt, die  $ScvO_2$  zumindest zu einem gewissen Teil umso mehr fällt. Dies könnte heißen, dass es durch den IAP nicht nur zu Beeinflussungen der Makrozirkulation (s.o.), sondern eben auch der Mikrozirkulation kommen könnte. Diese Assoziation war aber sehr schwach und diese Überlegungen konnten sich auch nicht im Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit und ohne intra-abdomineller Hypertonie bestätigen, bei denen die Mittelwerte für beide Subgruppen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen.

In den **Regressionsanalysen** wurde versucht, rechnerisch mittels weniger invasiv zu bestimmender Parameter die zentralvenöse Sättigung vorherzusagen, beispielsweise für den Fall eines nicht vorhandenen zentralvenösen Katheters. Die beiden einzig relevanten Einflussgrößen blieben dabei die Herzfrequenz und das Alter, generell betrachtet war die ScvO<sub>2</sub> aber in den berechneten Modellen eher schlecht vorhersagbar (R<sub>2</sub> = 17% bzw. 8%). In beiden Fällen zeigte sich eine negative Beziehung der jeweiligen Variable zur ScvO<sub>2</sub>: Bei hohem Alter in der Tendenz eher eine niedrige Sättigung, ebenso bei hoher Herzfrequenz. Eine hohe Herzfrequenz als bekanntes Zeichen eines (prä-)Schockzustands würde einhergehen mit der These, dass auch die ScvO<sub>2</sub> ein frühes Anzeichen einer einhergehenden Gewebhypoxie sein kann, wie es auch Perz und Kollegen in der perioperativen Phase bei herzchirurgischen Patienten vermuteten. Allerdings postulieren sie aufgrund ihrer Daten vor allem eine „supranormale“ ScvO<sub>2</sub> mit Werten  $\geq 77,4\%$  als Marker für bis dato nicht detektierte Zustände unzureichender Sauerstoffversorgung – und nicht niedrigere Werte, wie es aus den vorliegenden Regressionsanalysen zu schließen wäre (Perz, Uhlig et al. 2011). Die ScvO<sub>2</sub> als recht einfach zu bestimmender Parameter, der aber gute Korrelationen zu verschiedenen Größen zu transkardiopulmonalen Thermodilutionswerten zeigt, sollte deshalb vor allem in Bezug auf die cut-off Werte – sowohl für überhöhte als auch erniedrigte Grenzwerte – noch in weiteren Studien validiert werden.

## **9.4. Ausblick: Testverfahren**

Die Einschränkungen druck- und volumenbasierter Vorlastparameter sowie der dynamischen Variabilitäten haben zur Einführung relativ neuer Testverfahren geführt, bei denen die Ausschlusskriterien der alten Verfahren zu umgehen versucht werden. Damit soll die Einschätzung der Volumenreagibilität bei beatmeten und spontanatmenden Patienten verbessert werden. So werden neben dem passive leg raising Manöver auch der end expiratory occlusion test und der respiratory systolic variation test angewendet.

### **9.4.1. Passive leg raising**

Der passive-leg-raising-test (PLR) beschreibt ein Verfahren, bei dem idealerweise aus der Ausgangslage einer Kopfhochlagerung von 45° Grad das Kopfteil am Bett des Patienten flach gestellt wird sowie gleichzeitig die Beine für 4 Minuten mittels verstellbarem Bett hochgelagert werden. Im Anschluss soll der Patient wieder in die Ausgangslage gebracht werden. Während dieses Tests wird in allen Schritten das Herzzeitvolumen gemessen (also in der Ausgangssituation, während der Beinhochlagerung und danach zurück in der Ausgangslage). (Monnet and Teboul 2015) Durch dieses Manöver kommt es zu einer Art endogenen volume challenge, da Blut aus der unteren Extremität und dem Abdomen mobilisiert wird und durch den venösen Rückstrom in einer erhöhten Vorlast resultiert. Eine Metaanalyse aus 21 Studien kommt zu dem Ergebnis, dass diese Veränderungen im Herzzeitvolumen, die während dieser „Autotransfusion“ gemessen werden können, gut mit der fluid responsiveness eines Patienten korrelieren. (Monnet, Marik et al. 2016) Auch ein internationaler Expertenkonsensus zu hämodynamischen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten beim akuten Kreislaufversagen empfiehlt die Methode des passive-leg-raising. (Cecconi, De Backer et al. 2014) Die Vorteile des passive leg raising Manövers beinhalten, dass der Patient nicht mit zusätzlicher Flüssigkeit belastet wird (die im Falle eines non-responders potentiell schädlich sein könnte) und die Volumenzufuhr schnell reversibel ist, indem das Bett in die Ausgangsposition zurückgestellt wird. Weiterhin kann PLR auch bei spontanatmenden Patienten und kardialen Arrhythmien angewendet werden, was beispielsweise beides eine Kontraindikation für die dynamischen Variabilitätsparameter zur Volumenreagibilitätsvorhersage darstellt. (Monnet, Marik et al. 2016)

Dennoch gibt es Zweifel, dass bei Patienten mit intra-abdomineller Hypertonie die Vorhersagbarkeit der fluid-responsiveness eingeschränkt ist. Mahjoub und seine Kollegen

haben den passive leg raising test bei 41 Patienten vor einer volume challenge von 500ml NaCl durchgeführt und stellten dabei fest, dass PLR bei Patienten mit IAP  $\geq$  16mmHg keine verlässliche Vorhersage lieferte. Sie geben zu bedenken, dass der venöse Rückstrom durch den intra-abdominellen Hypertonus eingeschränkt ist und deshalb die positiven Ergebnisse aus Studien an Patienten ohne IAH nicht auf deren Kollektiv mit intra-abdomineller Hypertonie übertragen werden können. (Mahjoub, Touzeau et al. 2010) Kritisch sollte außerdem betrachtet werden, dass die oben genannte Metaanalyse (Monnet, Marik et al. 2016) von 21 Studien keinen einheitlichen cut-off-Wert zur Definition von fluid-respondern verwendet. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien (16 von 21) definiert diesen bei 15% Steigerung des Herzzeitvolumens nach PLR. 2 Studien legen diesen jedoch bei 10%, und jeweils eine Studie bei 12%, 9% und 7% Herzzeitvolumensteigerung fest. Außerdem bestätigten sich die vielversprechenden Ergebnisse des PLR nicht in allen Studien. So kam ein Vergleich verschiedener Methoden zur Einschätzung der Volumenreagibilität durch Saugel und Kollegen (Saugel, Kirsche et al. 2013) zu dem Ergebnis, dass die Fähigkeit zur Vorhersage der fluid-responsivness durch PLR eher unzuverlässig ist (positiv prädiktiver Wert: 50%, negativ prädiktiver Wert: 77,8%). Interessant ist diese Studie vor allem deshalb, weil das Patientenkollektiv gut mit dem dieser Studie vergleichbar ist. Zusammenfassend bleiben zum jetzigen Zeitpunkt Zweifel zur Anwendbarkeit des passive leg raising Manövers. Es fehlen vor allem Daten zu den Auswirkungen des intra-abdominellen Drucks auf PLR (mit Messungen des Bauchdrucks während der Umlagerung).

#### **9.4.2. End-expiratory occlusion test**

Der end-expiratory occlusion test ist ein Beatmungsmanöver bei mechanisch ventilierten Patienten, bei dem am Ende der Expiration der Beatmungszyklus für einige Sekunden unterbrochen wird. Pathophysiologischer Hintergrund dabei ist, dass es dadurch zu einem Anstieg des venösen Rückstroms zum Herzen kommt und sich deshalb die Vorlast vor dem Herzen erhöht. Reagiert ein Patient mit gesteigertem Herzminutenvolumen, geht man ähnlich wie beim passive leg raising test davon aus, dass dieser Patient volumen-reagibel ist.

In Vergleichsstudien, bei denen auch ein passive leg raising test und eine volume challenge durchgeführt sowie die Pulsdruckvariation bestimmt wurden, ergaben sich

vielversprechende Ergebnisse. Im Vergleich zu den dynamischen Variabilitäten wie der Pulsdruckvariation spricht für den end-expiratory occlusion vor allem die verlässlichere Anwendbarkeit bei akuten pulmonalen Erkrankungen. (Monnet, Bleibtreu et al. 2012) (Silva, Jozwiak et al. 2013) Außerdem soll der EEOT unabhängig von der Höhe des angewendeten PEEP sein- (Silva, Jozwiak et al. 2013) Es gibt aber Bedenken, ob diese Daten, die bei Patienten mit akutem Kreislauf- und pulmonalem Versagen erstellt wurden, auf andere Patientengruppen übertragen werden können. So ergeben sich bei Guinot und seinen Mitarbeiter im intraoperativen setting keine verlässlichen Ergebnisse, dass der end-expiratory occlusion test (und die Veränderungen im endtidalen CO<sub>2</sub>) die Volumenreagibilität vorhersagen könnte (Guinot, Godart et al. 2014), weshalb dieses relativ neue Testverfahren in weiteren Patientengruppen validiert werden sollte.

#### **9.4.3. Respiratory systolic variation test**

Der respiratory systolic variation test (RSVT) misst die Erniedrigung des systolischen Blutdrucks während einer Reihe standardisierter Beatmungsmanöver, beispielsweise mit ansteigenden Drücken von 10, 20 und 30 cmH<sub>2</sub>O. Hohe Werte im RSV-Test, also ein großer Abfall des systolischen Drucks während der erhöhten intrathorakalen Drücke durch das Beatmungsmanöver, sprechen für eine hohe Volumen-Reagibilität. (Eichhorn, Trepte et al. 2011) Dieses Verfahren hat wesentliche Vorteile: Die frühinspiratorische Erhöhung des linksventrikulären Schlagvolumens (dUp) wird durch die unterschiedliche Art der Berechnung nicht miteinkalkuliert. Daraus lässt sich schließen, dass die Verlässlichkeit der Volumenreagibilitätsvorhersage des RSVT bei ventrikulären Erkrankungen höher ist als die der anderen dynamischen Parameter. Diese Ergebnisse konnten zwar bisher vor allem an tierexperimentellen Studien gezeigt werden, bei denen Schweineherzen durch kardiodepressive Medikamente akut in ihrer Funktion eingeschränkt wurden (Eichhorn, Trepte et al. 2011), aber auch bei herzchirurgischen Patienten (Preisman, Kogan et al. 2005). Außerdem bestätigten sich diese Überlegungen bei einem recht heterogenen Kollektiv von post-operativen Patienten. (Trepte, Eichhorn et al. 2013) Weiterhin bietet sich der RSVT generell auch für den Einsatz auf nicht-operativen Intensivstationen an, da die Abhängigkeit von bestimmten Beatmungsvoraussetzungen, vor allem hohen Tidalvolumina, entfällt. Selbstredend ist dieses Testverfahren aber – wie auch der EEOT – nur bei beatmeten Patienten möglich, wohingegen das PLR-Manöver auch bei spontanatmenden Patienten eingesetzt werden kann. Weiterhin sind der EEOT und passive leg raising test nur bei

Vorhandensein eines kontinuierlichen Monitorings des Herzzeitvolumens adäquat zu interpretieren, dafür sind sie aber aufgrund der Beobachtung der Herzaktion über mehrere Zyklen nicht störanfällig bei kardialen Arrhythmien und sind einfach anwendbar.



## 9.5. Stärken der Studie

Diese Studie ist ein Abbild der realen Bedingungen einer internistischen Intensivstation eines Universitätsklinikums in Süddeutschland. Die hämodynamischen Messungen wurden an sich unabhängig von Interventionen durchgeführt, denn das Ziel war eine Therapieoptimierung am individuellen Patienten – nicht die Replikation eines exakten Studienprotokolls. Deshalb wurden teilweise sowohl vor, während, nach, aber eben auch unabhängig jeglicher Interventionen Thermodilutions- und Bauchdruckmessungen durchgeführt - sofern es einen diagnostischen Zugewinn für die Patienten gab. Interventionen, die während und zwischen den Messungen stattfanden, waren beispielsweise

- Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD)
- Veränderungen der Volumen- und/oder Katecholamintherapie
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten
- Aszitespunktionen (z.T. bis zu 6000ml)
- Dialysen
- endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP)
- Transjuguläre intrahepatische portosystemische (Stent-)Shunt (TIPSS)- Anlagen
- Stoma-Anlagen (bei Ileus)
- (CT-gesteuerte) Punktionen des Abdomens

Alle Maßnahmen waren einer optimalen Patientenversorgung geschuldet. Durch dieses gemischtes Studienkollektiv, das sowohl eine gewisse Diversität an Diagnosen als auch unterschiedliche Formen der Beatmung und Patienten mit und ohne intra-abdominellen Hypertonus eingeschlossen hat, konnten die untersuchten Zusammenhänge an einer sehr heterogenen Gruppe von Patienten, unabhängig von einem bestimmten Studienprotokoll oder speziellen Interventionen, im klinischen Alltag aufgezeigt werden.

## 9.6. Limitationen der Studie

Allerdings sollten auch einige Limitationen dieser Studie beachtet werden. Durch die oben genannten Interventionen veränderten sich auch die erzielten Messergebnisse. Beispielsweise kann eine ÖGD den intra-abdominellen Druck erhöhen (von Delius, Karagianni et al. 2007), Flüssigkeitsentzug wie es im Rahmen einer Aszitespunktion oder perkutanen Drainage vorkommt, erniedrigen diesen hingegen (Corcos and Sherman 2001), die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats mag Einfluss auf die zentralvenöse Sättigung nehmen etc. . Diese therapeutischen Interventionen bedingen mit Sicherheit auch mit, dass die errechneten Korrelationen geringer sind als im rein experimentellen setting unter kontrollierten Bedingungen – was aber eben auch den Alltag einer Intensivstation nicht adäquat widerspiegeln kann.

Weiterhin sollten zwei kritische Punkte der vorliegenden Berechnungen bedacht werden: Einerseits wurde für die nicht-beatmeten Patienten teilweise der mittlere Beatmungsdruck als  $p_{\text{mean}} = 1$  gesetzt, um sie in die Analysen für das Gesamtkollektiv miteinzuschließen. Dies kann aber nur eine Annäherung sein. Dadurch wird der Einfluss der Beatmung im Gesamtkollektiv wahrscheinlich eher unterschätzt. In den separaten Subgruppenanalysen für beatmete und spontan-atmende Patienten konnte dies aber entsprechend genauer differenziert werden. Andererseits lag für die meisten der Patienten mehr als eine Messreihe vor. Um eine Unter- bzw. Überschätzung einzelner Patienten zu verhindern, wurden für jeden Patienten die Mittelwerte seiner Messungen erstellt. Es sollte aber bedacht werden, dass dies eine künstliche Rechengröße ist, weswegen die Analysen dieser Arbeit stets sowohl für alle Messungen als auch für die Mittelwerte der Messungen pro Patient erstellt wurden. Die gemeinsame Betrachtung beider Modelle soll ein möglichst breites Abbild der errechneten Assoziationen geben.

Außerdem inkludiert diese Studie eine relativ geringe Anzahl an Patienten ( $n = 41$ ; 401 Messungen). Dadurch können gewissen Effekte übersehen werden, gleichzeitig können Korrelationen aber auch stärker ausfallen, als es in einem größeren Kollektiv der Fall gewesen wäre. Hinzu kommt, dass alle Daten an einem Klinikum/ einer Station erhoben wurden (single center). So können methodische Fehler der (be-)handelnden Personen als Untersucherbias Einfluss auf die Ergebnisse nehmen.

Jedoch waren sowohl an der ärztlichen als auch pflegerischen Behandlung der Patienten stets ein Team von Mitarbeitern beschäftigt. Die hämodynamischen und intra-

abdominellen Druckmessungen dieser Studie wurden von zwei Personen durchgeführt.

Zuletzt gibt es auch mehrere Schwachstellen der Messverfahren, die eingesetzt wurden: Obwohl sowohl die PiCCO® -, als auch die Blasendruckmessung prinzipiell leicht durchzuführen sind, gibt es kleinere Fehlerquellen, die beachtet werden sollten. Für die transpulmonale Thermodilution ist es wichtig, gekühltes Injektat zu verwenden. Dieses wurde auf dieser Intensivstation in einem Kühlschrank mit Thermometer aufbewahrt, das NaCl selbst wurde aber vor Injektion nicht mehr auf seine Temperatur überprüft. Das Injektat wurde – sofern keine erschwerenden Umstände wie die Isolation eines Patienten vorlagen – immer erst unmittelbar vor der Messung aus dem Kühlschrank entnommen und die transpulmonale Thermodilution sofort im Anschluss durchgeführt. Dass die Kochsalzlösung zum Zeitpunkt der Injektion eine Temperatur von 4-6°C hatte scheint plausibel, kann aber nicht lückenlos nachgewiesen werden.

Weiterhin sollten sowohl die IAP- als auch die ZVD-Messungen in Flachlagerung des Patienten durchgeführt werden. Da das gemischte Kollektiv zum Teil aber auch neurochirurgische oder respiratorisch schwer dekompenzierte Patienten einschloss, war es in wenigen Fällen kontraindiziert, diese entsprechende Position für die Messung einzustellen.

Eine letzte Limitation dieser Studie bedingt sich durch die Verwendung der indizierten PiCCO® Werte. Aus Größe und Gewicht der Patienten wird die Körperoberfläche berechnet. Da viele der Patienten dieser Studie die Station aber bereits intubiert und sediert erreicht haben, war es in diesen Fällen nicht möglich, die Patienten zu wiegen; dementsprechend konnte das Gewicht, oft auch die Größe, nur geschätzt werden. Hinzu kommt, dass es durch therapeutische Eingriffe in den Flüssigkeitshaushalt der Patienten (Volumengabe, Aszitespunktion, Dialyse, Ödembildung etc.) zu häufigen Veränderungen des Gewichts kommen kann, die aber im Rahmen dieser vorliegenden Messungen nicht berücksichtigt werden konnten.

## 9.7. Schlussfolgerungen

2015 ergab eine Umfrage durch Sondergaard und seinen Kollegen unter Teilnehmern des ESICM (European society of intensive care medicine), dass 60% dieser Mediziner den ZVD als Orientierung für die Volumentherapie ihrer Patienten benutzen. (Sondergaard, Parkin et al. 2015) Diese Quote ist zwar generell in der Tendenz eher abnehmend, wozu bedeutende Publikationen der letzten Jahrzehnte beigetragen haben (Kumar, Anel et al. 2004) (Marik, Baram et al. 2008), die dem ZVD als klassischen Vorlast- und fluid-responsiveness-Parameter jegliche Bedeutung absprechen. Trotzdem wurde in den Surviving Sepsis Guidelines bis 2016 immer noch ein zentraler Venendruck von 8-12 mmHg als Therapieziel empfohlen (Dellinger, Levy et al. 2013) – davon wurde zwar Anfang 2017 abgesehen, allerdings wird die Verwendung dynamischer Parameter noch als „schwache Empfehlung“ ausgesprochen. (Rhodes, Evans et al. 2017) Die Verwendung des ZVD im klinischen Alltag bleibt also weiterhin Gegenstand aktueller Debatten. Einige Autoren betonen, dass der ZVD als solcher kein schlechter Parameter sei, sondern dass die bisherige Art und Weise, ihn zu benutzen, schlichtweg falsch war. So gibt es Überlegungen, dass die Verlässlichkeit der Vorhersage sich verbessert, wenn er statt als statischer Parameter im dynamischen Verlauf, Trend oder in seinen respiratorischen Veränderungen beurteilt wird. (Cecconi and Aya 2014) (Magder 2005) (Magder 1998) Außerdem könne seine Interpretation bei speziellen Krankheitsbildern wie Kardiomyopathien oder kongestiven Herzfehlern sinnvoll sein. (Kumar, Anel et al. 2004)

In den vorliegenden Daten ergab sich trotz unterschiedlichster Berechnungen in verschiedenen Modellen und Subgruppen ebenfalls kein Hinweis, dass der ZVD als Vorlastparameter verwendet werden sollte, da sich zeigte, dass der ZVD stark von verschiedenen Confoundern – eben nicht nur vom IAP – beeinflusst wird.

Der globale enddiastolische Volumenindex wie auch der Herzindex und der Mikrozi-  
kulationsparameter  $\Delta\text{CO}_2$  waren in diesen Berechnungen vom Confounder IAP unabhän-  
gig (im Falle der zentralvenösen Sättigung  $\text{ScvO}_2$  ergab sich lediglich eine schwache  
Korrelation von  $r = -0,123$  bei  $p < 0,05$  zum ZVD).

Nach aktuellem Wissensstand sollte die Steuerung einer optimalen hämodynamischen  
Therapie eines kritisch Kranken sich also besser an diesen Parametern sowie funkti-  
onellen Testverfahren zur fluid-responsiveness orientieren. Diese Arbeit soll einen

Beitrag leisten, die bereits gewonnenen Erkenntnisse aus vielen Einzelstudien, die jeweils die univariaten Einflussfaktoren auf den ZVD in bestimmten Kollektiven analysiert haben, im klinischen Alltag einer allgemein-internistischen Intensivstation zu untersuchen. Weitere Studien mit prospektiver Planung sollten folgen, um die Ergebnisse dieser Studie in größerer Fallzahl und in mehreren Zentren zu validieren.

## 10. Zusammenfassung

Der zentrale Venendruck wird zur Volumentherapie kritisch kranker Patienten verwendet - auch weil er viele Jahre von den Surviving Sepsis Campaign Guidelines (Dellinger, Levy et al. 2013) als diagnostisches Tool diesbezüglich empfohlen wurde. Es existieren zahlreiche Studien – im tierexperimentellen, wie auch im klinischen Setting – die diese Verwendung kritisch in Frage stellen (siehe Seite 124). Als druckbasierter Parameter wird der ZVD durch andere Drücke beeinflusst. Verursacht werden diese beispielsweise durch maschinelle Beatmung oder erhöhten intra-abdominellen Druck. Die bereits vorhandenen Arbeiten diesbezüglich behandeln den jeweils einseitigen Zusammenhang bei speziellen Krankheitsbildern/Patientengruppen zwischen ZVD und Beatmung einerseits sowie ZVD und Bauchdruck andererseits. Deshalb war es Ziel dieser Arbeit, die wechselseitigen Beziehungen zwischen dem ZVD und potentiellen druckbasierten Confoundern wie dem IAP und maschineller Beatmung in einem gemischten Kollektiv internistischer Intensivpatienten mit und ohne erhöhten intra-abdominellen Druck sowie mit und ohne maschineller Beatmung zu untersuchen, sowie seine Verwendung als Parameter zur Steuerung der Volumentherapie im klinischen Alltag einer gemischten, internistischen Intensivstation zu beurteilen.

Dazu analysierten wir eine prospektiv angelegte Datenbank mit 401 Messungen bei 42 Patienten inkl. transpulmonaler Thermodilution (TPTD) und zeitgleichen Messungen des IAP und werteten diese mittels SPSS Version 22 für Mac aus (bivariate Korrelationen mittels Spearman-Rho, Normalverteilungstest der Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov, Mittelwertvergleiche in Subgruppen mittels Wilcoxon-Rangsummentest bei nicht-normalverteilten Variablen, Häufigkeitsverteilungen mittels Chi-Quadrat-Test, multiple Regressionsmodelle). In unserem Patientenkollektiv (Alter  $68 \pm 13$  Jahre, 19 Frauen 23 Männer, APACHE-II  $19 \pm 8$ , SOFA  $8 \pm 4$ ) war der IAP bei 16/42 Patienten (38,1%) größer oder gleich 12mmHg und damit per Definition erhöht. 17 von 42 (40,5%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation mechanisch beatmet. 14% der Messungen fanden ohne potentielle Confounder statt (spontan-atmende Patienten ohne erhöhten Bauchdruck), während 27% der Patienten sowohl mechanisch beatmet waren als auch gleichzeitig einen erhöhten intra-abdominellen Druck hatten. In diesen Daten ergab sich, dass der ZVD signifikant zum IAP ( $r=0.536$ ;  $p < 0.01$ ) und  $p_{\text{mean}}$  ( $r=0.470$ ;  $p < 0.01$ ) korrelierte. Patienten mit erhöhtem IAP hatten einen signifikant höheren ZVD als Patienten mit normalem Bauchdruck (16.1

vs. 13.3mmHg;  $p < 0.01$ ), aber vergleichbare Werte des GEDVI. Die durchgeführten Mittelwertanalysen in den entsprechenden Subgruppen beim GEDVI verfehlten statistische Signifikanz. Weiterhin fanden sich erhöhte Werte des ZVD bei Patienten mit mechanischer Beatmung im Vergleich zu Patienten, die spontan atmeten (15.2 vs. 12.9mmHg;  $p < 0.01$ ), aber vergleichbare Werte des GEDVI in der gleichen Subgruppe (die Subgruppenanalyse verfehlte statistische Signifikanz). In den multiplen Regressionsanalysen war der ZVD unabhängig assoziiert zum IAP ( $T = 5.739$ ,  $p < 0.01$ ,) und  $p_{\text{mean}}$  ( $T = 2,800$ ,  $p < 0.01$ ), der GEDVI hingegen zum SVI ( $T = 4.643$ ,  $p < 0.01$ ), EVLWI ( $T=3.830$ ,  $p < 0.01$ ), ZVD ( $T=2.023$ ,  $p=0.44$ ) und  $p_{\text{mean}}$  ( $T=-1.656$ ,  $p=0.098$ ).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der ZVD in einem gemischten Kollektiv internistischer Intensivpatienten mit und ohne erhöhten intra-abdominellen Druck sowie mit und ohne mechanischer Beatmung unabhängig mit dem IAP und  $p_{\text{mean}}$  assoziiert war. Der GEDVI hingegen zeigte keine signifikanten linearen Korrelationen oder Mittelwertunterschiede in den entsprechenden Subgruppen zu beiden Confoundern. In den multiplen Regressionsanalysen ergab sich eine schwache Assoziation von  $p_{\text{mean}}$ , nicht jedoch des IAP, zum GEDVI.

Aufgrund der Ergebnisse in dem sehr heterogenen Patientenkollektiv dieser Studie kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, den ZVD weiterhin als Parameter zur Steuerung der Volumentherapie zu verwenden. Dementsprechend stehen die Ergebnisse dieser Arbeit in Kontrast zu den zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign Guidelines. (Dellinger, Levy et al. 2013) In den aktuellen Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (Rhodes, Evans et al. 2017) wurde – in Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit - von der Verwendung des ZVD als Vorlastparameter Abstand genommen.

## 11. Literaturverzeichnis

Bakker, J., M. Coffernils, M. Leon, P. Gris and J. L. Vincent (1991). "Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock." Chest **99**(4): 956-962.

Bakker, J., P. Gris, M. Coffernils, R. J. Kahn and J. L. Vincent (1996). "Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock." Am J Surg **171**(2): 221-226.

Bakker, J., J. L. Vincent, P. Gris, M. Leon, M. Coffernils and R. J. Kahn (1992). "Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock." Chest **101**(2): 509-515.

Barratt-Boyes, B. G. and E. H. Wood (1957). "The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects." J Lab Clin Med **50**(1): 93-106.

Beaulieu, Y. (2007). "Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill." Crit Care Med **35**(5 Suppl): S235-249.

Bein, B., F. Worthmann, P. H. Tonner, A. Paris, M. Steinfath, J. Hedderich and J. Scholz (2004). "Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output." J Cardiothorac Vasc Anesth **18**(2): 185-189.

Berkenstadt, H., N. Margalit, M. Hadani, Z. Friedman, E. Segal, Y. Villa and A. Perel (2001). "Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery." Anesth Analg **92**(4): 984-989.

Bigatello, L. M. and E. George (2002). "Hemodynamic monitoring." Minerva Anesthesiol **68**(4): 219-225.

Bloomfield, G. L., P. C. Ridings, C. R. Blocher, A. Marmarou and H. J. Sugerman (1997). "A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure." Crit Care Med **25**(3): 496-503.

Boldt, J. (2002). "Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit." Crit Care **6**(1): 52-59.

Bronicki, R. A. (2011). "Venous oximetry and the assessment of oxygen transport balance." Pediatr Crit Care Med **12**(4 Suppl): S21-26.

Buhre, W., A. Weyland, B. Schorn, M. Scholz, S. Kazmaier, A. Hoeft and H. Sonntag (1999). "Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery." Eur J Anaesthesiol **16**(1): 11-17.

Castellanos-Ortega, A., B. Suberviola, L. A. Garcia-Astudillo, M. S. Holanda, F. Ortiz, J. Llorca and M. Delgado-Rodriguez (2010). "Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study." Crit Care Med **38**(4): 1036-1043.



Cecconi, M. and H. D. Aya (2014). "Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness." Evid Based Med **19**(2): 63.

Cecconi, M., D. De Backer, M. Antonelli, R. Beale, J. Bakker, C. Hofer, R. Jaeschke, A. Mebazaa, M. R. Pinsky, J. L. Teboul, J. L. Vincent and A. Rhodes (2014). "Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **40**(12): 1795-1815.

Chang, M. C., P. R. Miller, R. D'Agostino, Jr. and J. W. Meredith (1998). "Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intra-abdominal hypertension." J Trauma **44**(3): 440-445.

Cheatham, M. L. (2009). "Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions." Scand J Trauma Resusc Emerg Med **17**: 10.

Cheatham, M. L., L. D. Nelson, M. C. Chang and K. Safcsak (1998). "Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure." Crit Care Med **26**(11): 1801-1806.

Citerio, G., E. Vascotto, F. Villa, S. Celotti and A. Pesenti (2001). "Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neurotrauma patients: a prospective study." Crit Care Med **29**(7): 1466-1471.

Corcos, A. C. and H. F. Sherman (2001). "Percutaneous treatment of secondary abdominal compartment syndrome." J Trauma **51**(6): 1062-1064.

Cordemans, C., I. De Laet, N. Van Regenmortel, K. Schoonheydt, H. Dits, W. Huber and M. L. Malbrain (2012). "Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance." Ann Intensive Care **2**(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1.

Coriat, P., M. Vrillon, A. Perel, J. F. Baron, F. Le Bret, M. Saada and P. Viars (1994). "A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery." Anesth Analg **78**(1): 46-53.

Dalfino, L., L. Tullo, I. Donadio, V. Malcangi and N. Brienza (2008). "Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients." Intensive Care Med **34**(4): 707-713.

De Backer, D., S. Heenen, M. Piagnerelli, M. Koch and J. L. Vincent (2005). "Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume." Intensive Care Med **31**(4): 517-523.

De Hert, S. G., D. Robert, S. Cromheecke, F. Michard, J. Nijs and I. E. Rodrigus (2006). "Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max)." J Cardiothorac Vasc Anesth **20**(3): 325-330.

De Laet, I., M. L. Malbrain, J. L. Jadoul, P. Rogiers and M. Sugrue (2007). "Renal implications of increased intra-abdominal pressure: are the kidneys the canary for abdominal hypertension?" Acta Clin Belg **62 Suppl 1**: 119-130.

De Waele, J. J., E. A. Hoste and M. L. Malbrain (2006). "Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis." Crit Care **10**(2): R51.

Deeren, D. H., H. Dits and M. L. Malbrain (2005). "Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury." Intensive Care Med **31**(11): 1577-1581.

Dellinger, R. P., M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E. Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. Webb, R. J. Beale, J. L. Vincent and R. Moreno (2013). "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012." Intensive Care Med **39**(2): 165-228.

Dellinger, R. P., M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E. Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. A. Webb, R. J. Beale, J. L. Vincent and R. Moreno (2013). "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012." Crit Care Med **41**(2): 580-637.

Diebel, L., R. F. Wilson, J. Heins, H. Larky, K. Warsow and S. Wilson (1994). "End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients." J Trauma **37**(6): 950-955.

Diebel, L. N., S. A. Dulchavsky and W. J. Brown (1997). "Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome." J Trauma **43**(5): 852-855.

Diebel, L. N., S. A. Dulchavsky and R. F. Wilson (1992). "Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow." J Trauma **33**(1): 45-48; discussion 48-49.

Diebel, L. N., R. F. Wilson, S. A. Dulchavsky and J. Saxe (1992). "Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow." J Trauma **33**(2): 279-282; discussion 282-273.

Diebel, L. N., R. F. Wilson, M. G. Tagett and R. A. Kline (1992). "End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill." Arch Surg **127**(7): 817-821; discussion 821-812.

Du, W., D. W. Liu, X. T. Wang, Y. Long, W. Z. Chai, X. Zhou and X. Rui (2013). "Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock." J Crit Care **28**(6): 1110.e11111-11115.

Ducrocq, N., A. Kimmoun and B. Levy (2013). "Lactate or ScvO<sub>2</sub> as an endpoint in resuscitation of shock states?" Minerva Anesthesiol **79**(9): 1049-1058.

Durham, R., K. Neunaber, G. Vogler, M. Shapiro and J. Mazuski (1995). "Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload." J Trauma **39**(2): 218-223; discussion 223-214.

Eichhorn, V., C. Trepte, H. P. Richter, J. C. Kubitz, M. S. Goepfert, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2011). "Respiratory systolic variation test in acutely impaired cardiac function for predicting volume responsiveness in pigs." Br J Anaesth **106**(5): 659-664.

Eskesen, T. G., M. Wetterslev and A. Perner (2016). "Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness." Intensive Care Med **42**(3): 324-332.

Estagnasie, P., K. Djedaini, L. Mier, F. Coste and D. Dreyfuss (1997). "Measurement of cardiac output by transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients. Comparison with thermodilution." Intensive Care Med **23**(7): 753-759.

Feissel, M., F. Michard, I. Mangin, O. Ruyer, J. P. Faller and J. L. Teboul (2001). "Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock." Chest **119**(3): 867-873.

Frank, O. (1899). Die Grundform des arteriellen pulses: Mathematische Analyse. Erste Abhandlung.

Gattinoni, L., L. Brazzi, P. Pelosi, R. Latini, G. Tognoni, A. Pesenti and R. Fumagalli (1995). "A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group." N Engl J Med **333**(16): 1025-1032.

Godje, O., M. Peyerl, T. Seebauer, P. Lamm, H. Mair and B. Reichart (1998). "Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients." Eur J Cardiothorac Surg **13**(5): 533-539; discussion 539-540.

Goedje, O., K. Hoeke, M. Lichtwarck-Aschoff, A. Faltchauser, P. Lamm and B. Reichart (1999). "Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution." Crit Care Med **27**(11): 2407-2412.

Groeneveld, A. B., C. G. Vermeij and L. G. Thijs (1991). "Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig." Anesth Analg **73**(5): 576-582.

Guinot, P. G., J. Godart, B. de Broca, E. Bernard, E. Lorne and H. Dupont (2014). "End-expiratory occlusion manoeuvre does not accurately predict fluid responsiveness in the operating theatre." Br J Anaesth **112**(6): 1050-1054.

Huber, W., J. Hollthaler, T. Schuster, A. Umgelter, M. Franzen, B. Saugel, C. Cordemans, R. M. Schmid and M. L. Malbrain (2014). "Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: a two-center study in 231 patients." PLoS One **9**(8): e103854.

Huber, W., S. Mair, S. Q. Gotz, J. Tschirdewahn, J. Siegel, R. M. Schmid and B. Saugel (2013). "Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients." Intensive Care Med **39**(1): 146-150.

Huber, W., V. Phillip, J. Hollthaler, C. Schultheiss, B. Saugel and R. M. Schmid (2016). "Femoral indicator injection for transpulmonary thermodilution using the

EV1000/VolumeView((R)): do the same criteria apply as for the PiCCO((R))?" J Zhejiang Univ Sci B **17**(7): 561-567.

Huber, W. and F. Rockmann (2008). "Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings." intensivmed **45**(6): 13.

Huber, W., A. Umgelter, W. Reindl, M. Franzen, C. Schmidt, S. von Delius, F. Geisler, F. Eckel, R. Fritsch, J. Siveke, B. Henschel and R. M. Schmid (2008). "Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index." Crit Care Med **36**(8): 2348-2354.

Jacques, D., K. Bendjelid, S. Duperret, J. Colling, V. Piriou and J. P. Viale (2011). "Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study." Crit Care **15**(1): R33.

Jellinek, H., P. Krafft, R. D. Fitzgerald, S. Schwarz and M. R. Pinsky (2000). "Right atrial pressure predicts hemodynamic response to apneic positive airway pressure." Crit Care Med **28**(3): 672-678.

Jones, A. E., N. I. Shapiro, S. Trzeciak, R. C. Arnold, H. A. Claremont and J. A. Kline (2010). "Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial." Jama **303**(8): 739-746.

Kirkpatrick, A. W., D. J. Roberts, J. De Waele, R. Jaeschke, M. Malbrain, B. De Keulenaer, J. Duchesne, M. Bjorck, A. Leppaniemi, J. C. Ejiike, M. Sugrue, M. Cheatham, R. Ivatury, C. G. Ball, A. Reintam Blaser, A. Regli, Z. J. Balogh, S. D'Amours, D. Debergh, M. Kaplan, E. Kimball and C. Olvera (2013). "Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome." Intensive Care Med **39**(7): 1190-1206.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**(10): 818-829.

Kumar, A., R. Anel, E. Bunnell, K. Habet, S. Zanotti, S. Marshall, A. Neumann, A. Ali, M. Cheang, C. Kavinsky and J. E. Parrillo (2004). "Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects." Crit Care Med **32**(3): 691-699.

Lansdorp, B., C. Hofhuizen, M. van Lavieren, H. van Swieten, J. Lemson, M. J. van Putten, J. G. van der Hoeven and P. Pickkers (2014). "Mechanical ventilation-induced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions\*." Crit Care Med **42**(9): 1983-1990.

LeDoux, D., M. E. Astiz, C. M. Carpati and E. C. Rackow (2000). "Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock." Crit Care Med **28**(8): 2729-2732.

Lichtwarck-Aschoff, M., R. Beale and U. J. Pfeiffer (1996). "Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload." J Crit Care **11**(4): 180-188.

Lichtwarck-Aschoff, M., J. Zeravik and U. J. Pfeiffer (1992). "Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation." Intensive Care Med **18**(3): 142-147.

Luecke, T., H. Roth, P. Herrmann, A. Joachim, G. Weisser, P. Pelosi and M. Quintel (2004). "Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure." Intensive Care Med **30**(1): 119-126.

Magder, S. (1998). "More respect for the CVP." Intensive Care Med **24**(7): 651-653.

Magder, S. (2004). "Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure." Am J Respir Crit Care Med **169**(2): 151-155.

Magder, S. (2005). "How to use central venous pressure measurements." Curr Opin Crit Care **11**(3): 264-270.

Magder, S. (2006). "Central venous pressure: A useful but not so simple measurement." Crit Care Med **34**(8): 2224-2227.

Magder, S. and F. Bafaqeeh (2007). "The clinical role of central venous pressure measurements." J Intensive Care Med **22**(1): 44-51.

Mahjoub, Y., J. Touzeau, N. Airapetian, E. Lorne, M. Hijazi, E. Zogheib, F. Tinturier, M. Slama and H. Dupont (2010). "The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension." Crit Care Med **38**(9): 1824-1829.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, B. M. Cesana, A. Reintam Blaser, J. Starkopf, M. Sugrue, P. Pelosi, P. Severgnini, G. Hernandez, N. Brienza, A. W. Kirkpatrick, A. Schachtrupp, J. Kempchen, E. Estensoro, M. G. Vidal, I. De Laet and B. L. De Keulenaer (2014). "A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!)." Minerva Anesthesiol **80**(3): 293-306.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, P. Pelosi, D. Bihari, R. Innes, V. M. Ranieri, M. Del Turco, A. Wilmer, N. Brienza, V. Malcangi, J. Cohen, A. Japiassu, B. L. De Keulenaer, R. Daelemans, L. Jacquet, P. F. Laterre, G. Frank, P. de Souza, B. Cesana and L. Gattinoni (2005). "Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study." Crit Care Med **33**(2): 315-322.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, P. Pelosi, A. Wilmer, N. Brienza, V. Malcangi, D. Bihari, R. Innes, J. Cohen, P. Singer, A. Japiassu, E. Kurtop, B. L. De Keulenaer, R. Daelemans, M. Del Turco, P. Cosimini, M. Ranieri, L. Jacquet, P. F. Laterre and L. Gattinoni (2004). "Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study." Intensive Care Med **30**(5): 822-829.

Malbrain, M. L., I. E. De Laet, J. J. De Waele and A. W. Kirkpatrick (2013). "Intra-abdominal hypertension: definitions, monitoring, interpretation and management." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(2): 249-270.

Malbrain, M. L., J. J. De Waele and B. L. De Keulenaer (2015). "What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(4): 388-399.

Mallat, J., M. Lemyze, L. Tronchon, B. Vallet and D. Thevenin (2016). "Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock." World J Crit Care Med **5**(1): 47-56.

Marik, P. E., M. Baram and B. Vahid (2008). "Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares." Chest **134**(1): 172-178.

Marik, P. E. and R. Cavallazzi (2013). "Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense." Crit Care Med **41**(7): 1774-1781.

Marik, P. E., R. Cavallazzi, T. Vasu and A. Hirani (2009). "Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature." Crit Care Med **37**(9): 2642-2647.

Marx, G., E. Muhl, Z. K and S. Zeuzem (2015). "Die Intensivmedizin - 12. Auflage." Springer Verlag: 175-190.

McBeth, P. B., D. A. Zygoun, S. Widder, M. Cheatham, I. Zengerink, J. Glowa and A. W. Kirkpatrick (2007). "Effect of patient positioning on intra-abdominal pressure monitoring." Am J Surg **193**(5): 644-647; discussion 647.

Mecher, C. E., E. C. Rackow, M. E. Astiz and M. H. Weil (1990). "Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion." Crit Care Med **18**(6): 585-589.

Michard, F., S. Alaya, V. Zarka, M. Bahloul, C. Richard and J. L. Teboul (2003). "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock." Chest **124**(5): 1900-1908.

Michard, F., S. Boussat, D. Chemla, N. Anguel, A. Mercat, Y. Lecarpentier, C. Richard, M. R. Pinsky and J. L. Teboul (2000). "Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure." Am J Respir Crit Care Med **162**(1): 134-138.

Michard, F., D. Chemla, C. Richard, M. Wysocki, M. R. Pinsky, Y. Lecarpentier and J. L. Teboul (1999). "Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP." Am J Respir Crit Care Med **159**(3): 935-939.

Monnet, X., A. Bleibtreu, A. Ferre, M. Dres, R. Gharbi, C. Richard and J. L. Teboul (2012). "Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance." Crit Care Med **40**(1): 152-157.

Monnet, X., F. Julien, N. Ait-Hamou, M. Lequoy, C. Gosset, M. Jozwiak, R. Persichini, N. Anguel, C. Richard and J. L. Teboul (2013). "Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous

oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders." Crit Care Med **41**(6): 1412-1420.

Monnet, X., P. Marik and J. L. Teboul (2016). "Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis." Intensive Care Med.

Monnet, X. and J. L. Teboul (2015). "Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!" Crit Care **19**: 18.

Mouncey, P. R., T. M. Osborn, G. S. Power, D. A. Harrison, M. Z. Sadique, R. D. Grieve, R. Jahan, S. E. Harvey, D. Bell, J. F. Bion, T. J. Coats, M. Singer, J. D. Young and K. M. Rowan (2015). "Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock." N Engl J Med **372**(14): 1301-1311.

Nguyen, H. B., E. P. Rivers, B. P. Knoblich, G. Jacobsen, A. Muzzin, J. A. Ressler and M. C. Tomlanovich (2004). "Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock." Crit Care Med **32**(8): 1637-1642.

Nichol, A. D., M. Egi, V. Pettila, R. Bellomo, C. French, G. Hart, A. Davies, E. Stachowski, M. C. Reade, M. Bailey and D. J. Cooper (2010). "Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study." Crit Care **14**(1): R25.

Osman, D., C. Ridel, P. Ray, X. Monnet, N. Anguel, C. Richard and J. L. Teboul (2007). "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge." Crit Care Med **35**(1): 64-68.

Ospina-Tascon, G. A., D. F. Bautista-Rincon, M. Umana, J. D. Tafur, A. Gutierrez, A. F. Garcia, W. Bermudez, M. Granados, C. Arango-Davila and G. Hernandez (2013). "Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock." Crit Care **17**(6): R294.

Ospina-Tascon, G. A., M. Umana, W. F. Bermudez, D. F. Bautista-Rincon, J. D. Valencia, H. J. Madrinan, G. Hernandez, A. Bruhn, C. Arango-Davila and D. De Backer (2016). "Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock?" Intensive Care Med **42**(2): 211-221.

Peake, S. L., A. Delaney, M. Bailey, R. Bellomo, P. A. Cameron, D. J. Cooper, A. M. Higgins, A. Holdgate, B. D. Howe, S. A. Webb and P. Williams (2014). "Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock." N Engl J Med **371**(16): 1496-1506.

Pelosi, P., M. Quintel and M. L. Malbrain (2007). "Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics." Acta Clin Belg Suppl(1): 78-88.

Perel, A., R. Pizov and S. Coté (1987). "Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage." Anesthesiology **67**(4): 498-502.

Perner, A. and T. Faber (2006). "Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation." Acta Anaesthesiol Scand **50**(9): 1068-1073.

Perz, S., T. Uhlig, M. Kohl, D. L. Bredle, K. Reinhart, M. Bauer and A. Kortgen (2011). "Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study." Intensive Care Med **37**(1): 52-59.

Ponec, R. J., M. D. Saunders and M. B. Kimmey (1999). "Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction." N Engl J Med **341**(3): 137-141.

Pope, J. V., A. E. Jones, D. F. Galeski, R. C. Arnold, S. Trzeciak and N. I. Shapiro (2010). "Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis." Ann Emerg Med **55**(1): 40-46.e41.

Preisman, S., S. Kogan, H. Berkenstadt and A. Perel (2005). "Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators." Br J Anaesth **95**(6): 746-755.

Pulsion, M. S. (2015). "Critical Care - Parameter - DPMx - Kontraktilität." from <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/dpmx/>.

Rackow, E. C., M. E. Astiz, C. E. Mecher and M. H. Weil (1994). "Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats." Crit Care Med **22**(1): 121-125.

Reuter, D. A., J. Bayerlein, M. S. Goepfert, F. C. Weis, E. Kilger, P. Lamm and A. E. Goetz (2003). "Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients." Intensive Care Med **29**(3): 476-480.

Reuter, D. A., T. W. Felbinger, K. Moerstedt, F. Weis, C. Schmidt, E. Kilger and A. E. Goetz (2002). "Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **16**(2): 191-195.

Reuter, D. A., T. W. Felbinger, C. Schmidt, E. Kilger, O. Goedje, P. Lamm and A. E. Goetz (2002). "Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery." Intensive Care Med **28**(4): 392-398.

Rhodes, A., L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochweg, G. D. Rubenfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellingham, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van der Poll, J. L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman and R. P. Dellinger (2017). "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016." Intensive Care Med **43**(3): 304-377.

Richter, H. P., C. Petersen, A. E. Goetz, D. A. Reuter and J. C. Kubitz (2011). "Detection of right ventricular insufficiency and guidance of volume therapy are



facilitated by simultaneous monitoring of static and functional preload parameters." J Cardiothorac Vasc Anesth **25**(6): 1051-1055.

Ridings, P. C., G. L. Bloomfield, C. R. Blocher and H. J. Sugerman (1995). "Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion." J Trauma **39**(6): 1071-1075.

Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson and M. Tomlanovich (2001). "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." N Engl J Med **345**(19): 1368-1377.

Rivers, E. P., M. Katranji, K. A. Jaehne, S. Brown, G. Abou Dagher, C. Cannon and V. Coba (2012). "Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later." Minerva Anesthesiol **78**(6): 712-724.

Robin, E., E. Futier, O. Pires, M. Fleyfel, B. Tavernier, G. Lebuffe and B. Vallet (2015). "Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients." Crit Care **19**: 227.

Rothe, C. (2003). "Toward consistent definitions for preload and afterload--revisited." Adv Physiol Educ **27**(1-4): 44-45; author reply 89-90.

Sakka, S. G., D. L. Bredle, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (1999). "Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock." J Crit Care **14**(2): 78-83.

Sakka, S. G., K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (1999). "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." Intensive Care Med **25**(8): 843-846.

Sakka, S. G., C. C. Ruhl, U. J. Pfeiffer, R. Beale, A. McLuckie, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2000). "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution." Intensive Care Med **26**(2): 180-187.

Saugel, B., S. V. Kirsche, A. Hapfelmeier, V. Phillip, C. Schultheiss, R. M. Schmid and W. Huber (2013). "Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit." J Crit Care **28**(4): 537.e531-539.

Saugel, B., S. Ringmaier, K. Holzappel, T. Schuster, V. Phillip, R. M. Schmid and W. Huber (2011). "Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial." J Crit Care **26**(4): 402-410.

Saugel, B., A. Umgelter, T. Schuster, V. Phillip, R. M. Schmid and W. Huber (2010). "Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter." Crit Care **14**(3): R95.

Schachtrupp, A., J. Graf, C. Tons, J. Hoer, V. Fackeldey and V. Schumpelick (2003). "Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intra-abdominal hypertension." J Trauma **55**(4): 734-740.

- Schachtrupp, A., G. Lawong, M. Afify, J. Graf, C. Toens and V. Schumpelick (2005). "Fluid resuscitation preserves cardiac output but cannot prevent organ damage in a porcine model during 24 h of intraabdominal hypertension." Shock **24**(2): 153-158.
- Sharman, J. E., A. M. Qasem, L. Hanekom, D. S. Gill, R. Lim and T. H. Marwick (2007). "Radial pressure waveform dP/dt max is a poor indicator of left ventricular systolic function." Eur J Clin Invest **37**(4): 276-281.
- Silva, S., M. Jozwiak, J. L. Teboul, R. Persichini, C. Richard and X. Monnet (2013). "End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **41**(7): 1692-1701.
- Sise, M. J., P. Hollingsworth, J. E. Brimm, R. M. Peters, R. W. Virgilio and S. R. Shackford (1981). "Complications of the flow-directed pulmonary artery catheter: A prospective analysis in 219 patients." Crit Care Med **9**(4): 315-318.
- Sondergaard, S., G. Parkin and A. Aneman (2015). "Central venous pressure: we need to bring clinical use into physiological context." Acta Anaesthesiol Scand **59**(5): 552-560.
- Spinale, F. G., R. Mukherjee, R. Tanaka and M. R. Zile (1992). "The effects of valvular regurgitation on thermodilution ejection fraction measurements." Chest **101**(3): 723-731.
- Tavernier, B., O. Makhotine, G. Lebuffe, J. Dupont and P. Scherpereel (1998). "Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension." Anesthesiology **89**(6): 1313-1321.
- Trepte, C. J., V. Eichhorn, S. A. Haas, K. Stahl, F. Schmid, R. Nitzschke, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2013). "Comparison of an automated respiratory systolic variation test with dynamic preload indicators to predict fluid responsiveness after major surgery." Br J Anaesth **111**(5): 736-742.
- Vallet, B., J. L. Teboul, S. Cain and S. Curtis (2000). "Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia." J Appl Physiol (1985) **89**(4): 1317-1321.
- van den Berg, P. C., J. R. Jansen and M. R. Pinsky (2002). "Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients." J Appl Physiol (1985) **92**(3): 1223-1231.
- Van der Linden, P., I. Rausin, A. Deltell, Y. Bekrar, E. Gilbert, J. Bakker and J. L. Vincent (1995). "Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO<sub>2</sub> and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage." Anesth Analg **80**(2): 269-275.
- Vidal, M. G., J. Ruiz Weisser, F. Gonzalez, M. A. Toro, C. Loudet, C. Balasini, H. Canales, R. Reina and E. Estenssoro (2008). "Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients." Crit Care Med **36**(6): 1823-1831.
- Vincent, J. L., C. Ince and J. Bakker (2012). "Clinical review: Circulatory shock--an update: a tribute to Professor Max Harry Weil." Crit Care **16**(6): 239.

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **22**(7): 707-710.

Vincent, J. L. and M. H. Weil (2006). "Fluid challenge revisited." Crit Care Med **34**(5): 1333-1337.

von Delius, S., A. Karagianni, J. Henke, A. Preissel, A. Meining, E. Frimberger, R. M. Schmid and W. Huber (2007). "Changes in intra-abdominal pressure, hemodynamics, and peak inspiratory pressure during gastroscopy in a porcine model." Endoscopy **39**(11): 962-968.

Wauters, J., P. Claus, N. Brosens, M. McLaughlin, G. Hermans, M. Malbrain and A. Wilmer (2012). "Relationship between Abdominal Pressure, Pulmonary Compliance, and Cardiac Preload in a Porcine Model." Crit Care Res Pract **2012**: 763181.

Wauters, J., A. Wilmer and F. Valenza (2007). "Abdomino-thoracic transmission during ACS: facts and figures." Acta Clin Belg Suppl(1): 200-205.

Weyland, A. and F. Grune (2009). "[Cardiac preload and central venous pressure]." Anaesthesist **58**(5): 506-512.

Wilhem, W. (2013). Praxis der Intensivmedizin - 2. Auflage 229-247, Springer.

Wilhem, W. (2013). Praxis der Intensivmedizin - 2. Auflage - S. 39, Springer.

Yealy, D. M., J. A. Kellum, D. T. Huang, A. E. Barnato, L. A. Weissfeld, F. Pike, T. Terndrup, H. E. Wang, P. C. Hou, F. LoVecchio, M. R. Filbin, N. I. Shapiro and D. C. Angus (2014). "A randomized trial of protocol-based care for early septic shock." N Engl J Med **370**(18): 1683-1693.

## 12. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. R. M. Schmid danken, der es mir als Leiter der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar ermöglicht hat, meine Promotion in seiner Klinik durchzuführen.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern, insbesondere den Pflegekräften, der Station 2/11 für ihre Toleranz und die vielen Hilfestellungen, die ich während der Erhebung der Daten erfahren habe.

Eben gleiches gilt für meinen Kommilitonen und guten Freund Tobias Lenz, der mit viel Sorgfältigkeit und Verlässlichkeit einen großen Teil der vorliegenden Daten gesammelt hat.

Noch wichtiger aber war seine unermüdliche Geduld und die vielen warmen Worte mit denen er mir bei allen Höhen und Tiefen im Verlauf der Erstellung dieser Arbeit zur Seite stand.

Mit Nachdruck möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Wolfgang Huber bedanken, der mit viel Begeisterung und Leidenschaft für die Sache das wissenschaftliche Interesse in mir wecken konnte.

Er betreute diese Dissertation zu jedem Zeitpunkt mit unermüdlichem Engagement, Enthusiasmus und Optimismus, zeigte aber gleichzeitig Verständnis für kleinere Pausen und lies mir außerdem die Möglichkeit zur freien Gestaltung dieser Arbeit.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mich seit jeher bedingungslos in allen Belangen unterstützen. Nur durch das uneingeschränkte und unerschütterliche Vertrauen, das ihr mir zu jeder Zeit entgegengebracht habt, konnte ich die Selbstständigkeit entwickeln, dieses Projekt zu vollenden.