

**Technische Universität München**

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Kontextsensitive Indizierung von Schlagvolumenvariation,  
Pulsdruckvariation und dynamischer arterieller Elastance: Analyse einer  
prospektiv angelegten Datenbank zur transpulmonalen Thermodilution  
und Pulskonturanalyse mittels PiCCO-System**

**Carolin Anna Schwamberger**

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. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L.E. Huber  
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Diese Dissertation wurde am 21.06.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.01.2020 angenommen.



---

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	9
1 Einleitung .....	10
1.1 Schock .....	10
1.1.1 Formen des Schocks .....	10
1.1.2 Kompensationsmechanismen und deren Grenzen .....	12
1.1.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks .....	13
1.2 Physiologische Grundbegriffe .....	14
1.2.1 Sauerstoffverwertung .....	14
1.2.2 Kardiale Pumpleistung .....	16
1.3 Theoretische Grundlagen hämodynamischen Monitorings .....	19
1.3.1 Indikatordilutionsverfahren .....	19
1.3.2 Pulskonturanalyse .....	24
1.4 Systeme hämodynamischen Monitorings .....	26
1.4.1 Pulmonalarterienkatheter (PAK) .....	26
1.4.2 FloTrac/ Vigileo-System .....	27
1.4.3 LiDCO (Lithium Dilutions Cardiac Output) System .....	28
1.4.4 PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) System .....	29
1.5 Parameterkategorien des PiCCO .....	32
1.5.1 Druckparameter .....	32
1.5.2 Volumen- bzw. Flächenparameter .....	34
1.5.3 Variabilitäten .....	35
1.6 Dynamische arterielle Elastance .....	39
1.7 Fragestellung .....	40
2 Material und Methoden .....	42
2.1 Studienart .....	42
2.2 Funktionsweise des PiCCO-Systems .....	42
2.2.1 Versuchsaufbau .....	42
2.2.2 Messungsablauf der transpulmonalen Thermodilution .....	44
2.2.3 Pulskonturanalyse .....	45
2.3 Dokumentation .....	46
2.4 Deindizierung relevanter Parameter .....	48

2.5	Statistische Auswertung.....	49
3	Ergebnisse .....	50
3.1	Patientencharakteristika .....	50
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika .....	50
3.1.2	Spezifische Patientencharakteristika.....	51
3.2	Bivariable Analysen .....	53
3.2.1	Zusammenhang zwischen SVV und biometrischen Parametern.....	53
3.2.2	Zusammenhang zwischen PPV und biometrischen Parametern.....	56
3.2.3	Zusammenhang zwischen $Ea_{dyn}$ und biometrischen Parametern .....	59
3.2.4	Fazit .....	62
3.3	Multiple lineare Regressionsanalysen.....	63
3.3.1	Biometrie .....	64
3.3.1.1	Einfluss biometrischer Parameter auf die SVV .....	64
3.3.1.2	Einfluss biometrischer Parameter auf die PPV.....	65
3.3.1.3	Einfluss biometrischer Parameter auf die $Ea_{dyn}$ .....	66
3.3.1.4	Fazit .....	67
3.3.2	Kontexte .....	68
3.3.2.1	Einfluss der Kontexte auf die SVV .....	68
3.3.2.2	Einfluss der Kontexte auf die PPV .....	69
3.3.2.3	Einfluss der Kontexte auf die $Ea_{dyn}$ .....	71
3.3.2.4	Fazit .....	72
3.3.3	Gesamtmodelle .....	73
3.3.3.1	Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die SVV .....	73
3.3.3.2	Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die PPV .....	74
3.3.3.3	Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die $Ea_{dyn}$ .....	76
3.3.3.4	Fazit .....	77
3.3.4	Tabellarische Übersicht aller Einflussfaktoren auf SVV, PPV und $Ea_{dyn}$ .....	77
3.3.5	Vergleich der Modellgüte aller Modelle.....	79
3.4	Berechnung einer geschätzten SVV, PPV und $Ea_{dyn}$ .....	82
3.4.1	Schätzformel für eine adjustierte SVV und Vergleich mit der gemessenen SVV .....	82
3.4.2	Schätzformel für eine adjustierte PPV und Vergleich mit der gemessenen PPV .....	84
3.4.3	Schätzformel für eine adjustierte $Ea_{dyn}$ und Vergleich mit der gemessenen $Ea_{dyn}$ .....	85
3.4.4	Fazit .....	88
3.5	Verteilung der Werte für SVV und PPV bei druckkontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus.....	89

---

4	Diskussion.....	90
4.1	Verteilung von SVV und PPV bei DK-beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus .....	91
4.2	Probleme bei der Anwendbarkeit der Variabilitäten und Lösungsansätze.....	92
4.3	Patientencharakteristika .....	94
4.4	Relevante Einflussfaktoren auf SVV und PPV (Biometrie und Kontexte).....	95
4.5	Schätzformeln für eine adjustierte SVV und PPV .....	101
4.6	Bedeutung der dynamischen arteriellen Elastance und ihre relevanten Einflussfaktoren.	105
4.7	Bedeutung der Nebenkriterien und der „Grauzone“ .....	109
4.8	Klinische Relevanz .....	114
4.9	Limitationen der Studie .....	115
5	Zusammenfassung.....	117
6	Literaturverzeichnis.....	119
7	Danksagung .....	131

---

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
ADH	Antidiuretisches Hormon
AD <sub>dia</sub>	Diastolischer arterieller Blutdruck
AD <sub>sys</sub>	Systolischer arterieller Blutdruck
AF	Atemfrequenz
ALI	Akutes Lungenversagen (engl. acute lung injury)
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (engl. acute respiratory distress syndrome)
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck (engl. bilevel positive airway pressure)
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche (engl. body surface area)
CFI	Kardialer Funktionsindex (engl. cardiac function index)
CI	Herzindex (engl. cardiac index)
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CPI	Herzleistungsindex (engl. cardiac power index)
CPO	Herzleistung (engl. cardiac power output)
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung (engl. disseminated intravascular coagulation)
DK	Druckkontrolliert
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
DO <sub>2l</sub>	Sauerstoffangebotsindex
dPmax	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
DSt	Exponentielle Abfall- und Auswaschzeit (engl. down-slope-time)
DU	Druckunterstützt
Ea <sub>dyn</sub>	Dynamische arterielle Elastance
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
ESV	Endsystolisches Volumen
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex

---

GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Auswurffraktion (engl. global ejection fraction)
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HR	Herzrythmus
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IAP	Intraabdomineller Druck (engl. intraabdominal pressure)
ICU	Intensivstation (engl. intensive care unit)
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITP	Intrathorakaler Druck (engl. intrathoracic pressure)
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KOF	Körperoberfläche
LAEV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LiDCO	Lithium Dilutions Cardiac Output
LVEV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAD/MAP	Mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
MTt	Mittlere Durchgangszeit (engl. mean transit time)
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAP	Pulmonaler arterieller Druck (engl. pulmonary arterial pressure)
PBSA	Idealisierte Körperoberfläche (engl. predicted body surface area)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PBW	Idealisiertes Körpergewicht (engl. predicted body weight)
PCA	Pulskonturanalyse
PCHI	Pulskonturherzindex
PCHZV	Pulskonturherzzeitvolumen
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (engl. pulmonary capillary wedge pressure)
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive endexpiratory pressure)
PiCCO	Pulse contour cardiac output
PP	Pulsdruck (engl. pulse pressure)
PPV	Pulsdruckvariation (engl. pulse pressure variation)

PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVC	Frühzeitige ventrikuläre Kontraktionen (engl. premature ventricular contractions)
PVP	Pulmonale vaskuläre Permeabilität
PVPI	Pulmonaler vaskulärer Permeabilitätsindex
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
PVRI	Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAEV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
RHS	Retikulohistiozytäres System
RVEV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SA	Spontanatmung
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom (engl. systemic inflammatory response syndrome)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SvO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation (engl. stroke volume variation)
TD	Thermodilution
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VCS	Vena cava superior
VHF	Vorhofflimmern
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –verbrauch .....	14
Abbildung 2: Determinanten des Herzzeitvolumens .....	16
Abbildung 3: Frank-Starling-Kurve (A) und Vorlastabhängigkeit (B) .....	17
Abbildung 4: Thermodilutionskurve und modifizierte Stewart-Hamilton-Formel .....	20
Abbildung 5: Blutfluss und Weg des Indikators durch die verschiedenen Kompartimente des Thorax	21
Abbildung 6: Mean Transit time (MTt) und Down Slope time (DSt) .....	22
Abbildung 7: Bestandteile des intrathorakalen Thermovolumens .....	23
Abbildung 8: Verlauf der arteriellen Druckkurve .....	24
Abbildung 9: Einflussgrößen auf den ZVD .....	33
Abbildung 10: Schlagvolumenvariation .....	36
Abbildung 11: Pulsdruckvariation .....	36
Abbildung 12: Kontextsensitive Indizierung .....	40
Abbildung 13: Anschluss zwischen Patient und Monitor .....	43
Abbildung 15: Kalibration der Pulskonturanalyse .....	45
Abbildung 16: PiCCO-Protokoll der Intensivstation 2/11, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München .....	47
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen SVV und Geschlecht .....	53
Abbildung 18: Korrelation zwischen SVV und Gewicht .....	54
Abbildung 19: Korrelation zwischen SVV und Alter .....	54
Abbildung 20: Korrelation zwischen SVV und Größe .....	55
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen PPV und Geschlecht .....	56
Abbildung 22: Korrelation zwischen PPV und Gewicht .....	57
Abbildung 23: Korrelation zwischen PPV und Größe .....	57
Abbildung 24: Korrelation zwischen PPV und Alter .....	58
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen $E_{a_{dyn}}$ und Geschlecht .....	59
Abbildung 26: Korrelation zwischen $E_{a_{dyn}}$ und Größe .....	60
Abbildung 27: Korrelation zwischen $E_{a_{dyn}}$ und Gewicht .....	60
Abbildung 28: Korrelation zwischen $E_{a_{dyn}}$ und Alter .....	61
Abbildung 29: Biometrische Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte) .....	64
Abbildung 30: Biometrische Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte) .....	65
Abbildung 31: Biometrische Einflussfaktoren auf die $E_{a_{dyn}}$ (t-Werte) .....	66
Abbildung 32: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte) .....	69
Abbildung 33: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte) .....	70
Abbildung 34: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die $E_{a_{dyn}}$ (t-Werte) .....	71
Abbildung 35: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte) .....	74
Abbildung 36: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte) .....	75
Abbildung 37: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die $E_{a_{dyn}}$ (t-Werte) .....	76
Abbildung 38: Bestimmtheitsmaß $R^2$ der Modelle für die SVV .....	79
Abbildung 39: Bestimmtheitsmaß $R^2$ der Modelle für die PPV .....	80
Abbildung 40: Bestimmtheitsmaß $R^2$ der Modelle für die $E_{a_{dyn}}$ .....	81
Abbildung 41: Korrelation zwischen gemessener SVV und geschätzter SVV .....	83
Abbildung 42: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV .....	83
Abbildung 43: Korrelation zwischen gemessener PPV und geschätzter PPV .....	84

Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV ..... 85  
Abbildung 45: Korrelation zwischen gemessener  $E_{a_{dyn}}$  und geschätzter  $E_{a_{dyn}}$  ..... 86  
Abbildung 46: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV ..... 87

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Volumenverschiebung in den einzelnen Kompartimenten bei unterschiedlichen Schockformen.....	11
Tabelle 2: Auswirkung des Schocks auf einige Organe .....	12
Tabelle 3: Physiologie des Herzens, Normwerte.....	15
Tabelle 4: Messwerte des PiCCO, erhalten durch TPTD, absolut und indiziert .....	30
Tabelle 5: Messwerte des PiCCO, erhalten durch Pulskonturanalyse, absolut und indiziert .....	31
Tabelle 6: Druckparameter und deren Normwerte .....	33
Tabelle 7: Volumennparameter und deren Normwert.....	35
Tabelle 8: Dynamische Parameter und deren Normwerte .....	36
Tabelle 9: Haupt- und Nebenkriterien zur Beurteilung von SVV und PPV .....	38
Tabelle 10: Allgemeine Patientencharakteristika .....	50
Tabelle 11: Spezifische Patientencharakteristika.....	52
Tabelle 12: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der SVV .....	55
Tabelle 13: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der PPV .....	58
Tabelle 14: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der $E_{a_{dyn}}$ .....	61
Tabelle 15: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Biometrie .....	64
Tabelle 16: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Biometrie .....	65
Tabelle 17: Multiple Regression zur $E_{a_{dyn}}$ , Rückwärts: Biometrie.....	66
Tabelle 18: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Kontexte .....	68
Tabelle 19: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Kontexte .....	70
Tabelle 20: Multiple Regression zur $E_{a_{dyn}}$ , Rückwärts: Kontexte .....	71
Tabelle 21: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Gesamtmodell .....	73
Tabelle 22: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Gesamtmodell .....	75
Tabelle 23: Multiple Regression zur $E_{a_{dyn}}$ , Rückwärts: Gesamtmodell .....	76
Tabelle 24: Übersicht aller Einflussfaktoren auf SVV, PPV und $E_{a_{dyn}}$ .....	78
Tabelle 25: Bestimmtheitsmaß $R^2$ , Vergleich aller Modelle.....	81
Tabelle 26: Verteilung der SVV- und PPV-Werte bei DK-beatmeten Patienten mit SR .....	89

## **1 Einleitung**

### **1.1 Schock**

Das Patientengut auf der Intensivstation kann eine Vielfalt vital bedrohlicher Krankheitsbilder aufweisen, welche ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erforderlich machen. Eine besondere Herausforderung an den Intensivmediziner stellt hierbei der Schock dar, welcher unterschiedliche Ursachen haben kann (hypovolämischer Schock, kardiogener Schock, septischer Schock, anaphylaktischer Schock, neurogener Schock). Allen Formen gemein sind eine unzureichende Perfusion der Organsysteme, eine gestörte Mikrozirkulation sowie ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch (Adams et al. 2001).

#### **1.1.1 Formen des Schocks**

Die frühzeitige Erkennung eines Schockzustandes sowie die Differenzierung der zugrundeliegenden Schockform sind von großer Bedeutung. Es ermöglicht eine zielgerichtete Therapie anhand klarer Algorithmen, wodurch Morbidität (Goepfert et al. 2007) und Mortalität (Rivers et al. 2001) der Patienten gesenkt werden können. Im Folgenden wird kurz auf die verschiedenen Schockformen eingegangen.

Kennzeichen des hypovolämischen Schocks ist eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge mit kritisch reduzierter kardialer Vorlast. Sowohl äußere oder innere Blutungen, als auch Flüssigkeitsverluste nach außen oder innen können hierfür ursächlich sein.

Der kardiogene Schock charakterisiert sich durch ein primäres Pumpversagen des Herzens, welches myokardiale, mechanische sowie rhythmogene Ursachen haben kann. Dies führt zu einer Abnahme des koronaren Blutflusses, myokardialer Ischämie und sinkender Kontraktilität (Fresenius und Heck 2011b; Herold 2012).

Ein komplexes Krankheitsbild stellt der septische Schock dar. Er definiert sich durch eine bestehende Sepsis (systemische inflammatorische Antwort (SIRS) auf eine vermutete oder nachgewiesenen Infektionsquelle) und Hypotension (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Blutdruckabfall  $> 40$  mmHg vom Ausgangswert; Dauer  $> 1$  h); dazu kommt eine verminderte Organperfusion oder Organdysfunktion (Fresenius und Heck 2011a; Dellinger et al. 2013).

Für den anaphylaktischen Schock gibt es zwei mögliche Ursachen. Man unterscheidet die klassische, allergische, IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell von der nicht-immunologischen, sog. pseudoallergischen Reaktion, welche durch mechanische, chemische oder osmotische Faktoren ausgelöst werden kann (Zilberstein et al. 2014).

Eine seltene Variante des Schocks ist der neurogene Schock. Er präsentiert sich mit Vasodilatation und relativer Hypovolämie (ansteigende Kapazität des venösen Systems bei unverändertem Gesamtblutvolumen) (Dave und Cho 2019).

Diese vielfältigen Pathomechanismen münden in einen unterschiedlichen Volumenstatus in den drei Kompartimenten (Interstitium, intravaskulärer Raum und Dritter Raum). Lediglich der hypovolämische und der kardiogene Schock zeigen eine gleichsinnige Veränderung des Volumenstatus in allen Kompartimenten, während diese bei Sepsis, Anaphylaxie und neurogenem Schock divergiert (s. Tabelle 1) (Huber und Rockmann 2008). Das für die Organperfusion entscheidende Kompartiment ist der intravaskuläre Raum, für dessen Erfassung neue Messmethoden wie transpulmonale Thermodilution und Variabilitätenanalyse eine zunehmend wichtige Rolle spielen (Huber et al. 2007; Perel et al. 2007).

Schockform/ Grunderkrankung	Interstitium	Intravaskulärer Raum	Dritter Raum
Hypovolämischer Schock	-	-	-
Kardiogener Schock	+	+	+
Sepsis	+	-	-
Anaphylaxie	(+)	(-)	(+)

*Tabelle 1: Volumenverschiebung in den einzelnen Kompartimenten bei unterschiedlichen Schockformen (Huber und Rockmann 2008)*

### 1.1.2 Kompensationsmechanismen und deren Grenzen

Zunächst versucht der Körper, die verminderte Durchblutung von Organen und Geweben durch verschiedene Mechanismen zu kompensieren. Die Ausschüttung von Katecholaminen durch Sympathikusaktivierung führt u.a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten peripheren Widerstand, was in einer Zentralisation des Kreislaufs resultiert. Dazu kommen die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und die Freisetzung von Antidiuretischem Hormon (ADH). Diese Mechanismen führen zu einer HZV-Erhöhung bei verminderter Sauerstoffutilisation und reichen aus, um bei gering bis mäßig eingeschränktem HZV die lebenswichtigen Organe adäquat zu perfundieren (Speckmann et al. 2008). Mit zunehmender Gewebshypoxie und Ansammlung saurer Metaboliten kommt es jedoch zu transkapillären Verlusten an intravasaler Flüssigkeit, was zu einer Verstärkung des Volumenmangels führt. Dies wiederum führt zu einer Atonie der präkapillären Gefäßabschnitte bei noch bestehender Konstriktion der postkapillären Abschnitte. Es resultieren eine lokale Abschließung von Blut, die Verklumpung von Erythrozyten (Sludge-Phänomen) und die Bildung von Mikrothromben. Dieser Mechanismus verselbstständigt sich schließlich und schreitet, unabhängig von der Ursache, als Circulus vitiosus fort (sog. Schockspirale). Aufgrund des Sauerstoffmangels und des somit erschwerten Kohlenhydratabbaus kommt es zur Laktatanhäufung im Stoffwechsel, was in eine metabolische Azidose mündet. (Herold 2012).

Stark vereinfacht sind die klinischen Hauptkomponenten der verschiedenen Schockformen Bewusstseinsstörung, Dyspnoe, Tachykardie (Ausnahme: Bradykardie bei neurogenem Schock) und Hypotonie. Es resultieren ein vermindertes Herzzeitvolumen und eine Gewebshypoxie. Die Auswirkungen des Schocks auf einige Organe sind in Tabelle 2 zusammenfasst.

Betroffenes Organ	Auswirkung des Schocks
Niere	Oligurie/Anurie
Herz	Verminderte koronare Perfusion mit Herzinsuffizienz
Lunge	Acute Respiratory Distress Syndrom = ARDS (Schocklunge)
RHS	Stark gestörte Funktion mit Infektanfälligkeit
Gerinnungssystem	Ev. Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Tabelle 2: Auswirkung des Schocks auf einige Organe (in Anlehnung an Herold, S. 322)

### **1.1.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks**

Die initiale Basisdiagnostik umfasst neben der Anamnese die Beurteilung des Allgemeinzustandes (Bewusstsein, Atmung, Hautkolorit), Blutdruckmessung und Pulskontrolle, Auskultation und Perkussion des Thorax, EKG-Ableitung, Pulsoxymetrie und ggf. Kapnographie. Anschließend können erweiterte diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden, u.a. Bildgebungen, allgemeine und spezielle Laboruntersuchungen, Flüssigkeitsbilanzierung, Messung der Körperkerntemperatur und Herzkatheteruntersuchung. Eine besondere Bedeutung kommt dem erweiterten hämodynamischen Monitoring zu, wie der invasiven Blutdruckmessung, der Messung von ZVD und SvO<sub>2</sub> über einen großlumigen ZVK und ggf. der Anlage eines PiCCO bzw. PAK (Fresenius und Heck 2011a; Dellinger et al. 2013; Saugel et al. 2018).

Es ist vorrangiges Ziel der kardiopulmonalen Überwachung, die Sauerstoffverwertung im Gewebe zu beurteilen; der Intensivmediziner muss wissen, ob die Gewebe ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden und ob die Gewebe die nötige Menge Sauerstoff verwerten können (McGee et al. 2009). So kann eine unzureichende Organperfusion frühzeitig erkannt und therapiert werden. Zur Verdeutlichung soll im Folgenden kurz auf die physiologischen Grundlagen eingegangen werden.

## 1.2 Physiologische Grundbegriffe

### 1.2.1 Sauerstoffverwertung

Die wichtigsten Parameter für die Beurteilung der Sauerstoffverwertung im Körper werden im Folgenden erläutert. Das Sauerstoffangebot ist die in einer Minute an die Gewebe abgegebene oder transportierte Sauerstoffmenge ( $DO_2 = CO_2 \times HZV \times 10$ ). Sie ist abhängig von dem Gasaustausch in der Lunge, dem Hämoglobinspiegel, der Sauerstoffsättigung und dem Herzzeitvolumen. Der Sauerstoffverbrauch hingegen ist die in den Geweben verbrauchte Sauerstoffmenge ( $VO_2 = DO_2 - \text{venöse Sauerstoffrückführung}$ ). Diese beiden Parameter können durch eine Kurve in Verhältnis gesetzt werden (s. Abbildung 1). Unter physiologischen Umständen wird den Geweben viermal mehr Sauerstoff angeboten als sie benötigen ( $O_2$ -unabhängiger Teil der Kurve). Wird das Sauerstoffangebot reduziert, treten natürliche Kompensationsmechanismen ein: die Zellen extrahieren mehr Sauerstoff, um dem Bedarf gerecht zu werden. Erst wenn diese Mechanismen erschöpft sind, wird der weitere Sauerstoffverbrauch abhängig vom Sauerstoffangebot ( $O_2$ -abhängiger Teil der Kurve). Eine zusätzliche Sauerstoffversorgung des Patienten wird erst dann erforderlich, wenn der Körper seinen Sauerstoffbedarf nicht mehr selbstständig decken kann. Es besteht eine sog. Sauerstoffschuld (McGee et al. 2009).

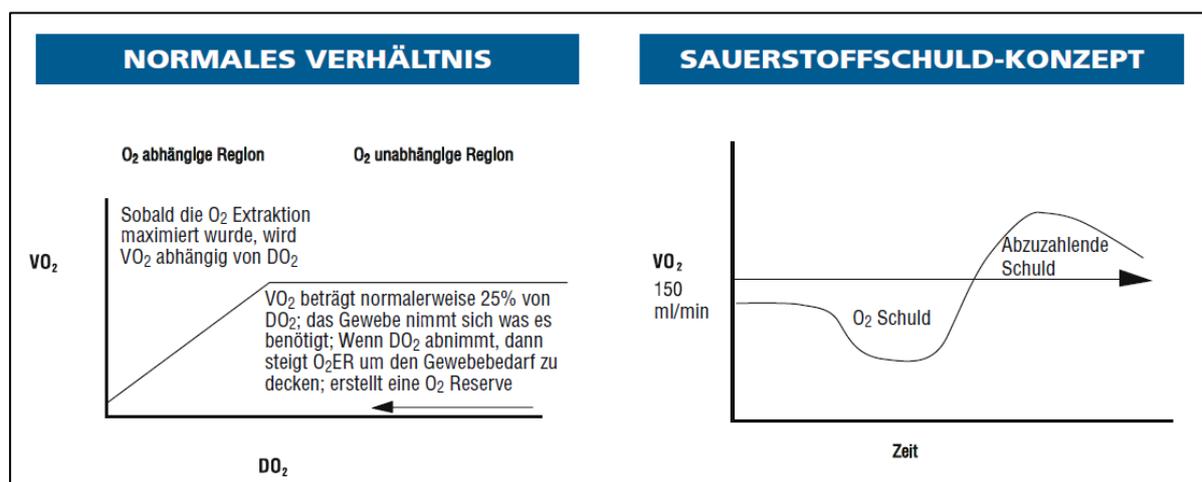


Abbildung 1: Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch (McGee et al. 2009)

Wie bereits beschrieben, ist das Sauerstoffangebot abhängig von verschiedenen Faktoren, u.a. dem Herzzeitvolumen. Dieses ist definiert als die vom Ventrikel in

einer Zeiteinheit ausgeworfene Blutmenge; es berechnet sich aus Herzfrequenz und Schlagvolumen ( $HZV = HF \times SV$ ).

Das Schlagvolumen ist die Differenz zwischen dem enddiastolischen Volumen und dem endsystolischen Volumen ( $SV = EDV - ESV$ ) und beträgt normalerweise 60 – 100 ml pro Schlag. Das Schlagvolumen kann auch als Prozentsatz des enddiastolischen Volumens, als sog. Ejektionsfraktion, angegeben werden ( $EF = (SV / EDV) \times 100$ ). Der linke Ventrikel hat normalerweise eine EF von 60 - 75 %, der rechte Ventrikel von 40 – 60 % (McGee et al. 2009). Eine Übersicht über die in diesem Zusammenhang wichtigsten Parameter sowie deren Definitionen und Normwerte gibt Tabelle 3.

	Definition	Normwert
Herzzeitvolumen (HZV)	Herzfrequenz (HF) x Schlagvolumen (SV)	4 – 8 l/min
Herzfrequenz (HF)	Herzschläge pro Minute	60 – 100 Schläge/min
Schlagvolumen (SV)	Blutvolumen, das vom Ventrikel in einem Schlag ausgeworfen wird	60 – 100 ml/Schlag
Ejektionsfraktion (EF)	(Schlagvolumen (SV)/ Enddiastolisches Volumen (EDV)) / 100	LV: 60 – 75 % RV: 40 – 60 %
Herzindex (HI)	Herzzeitvolumen (HZV)/ Körperoberfläche (KOF)	2,5 – 4 l/min/m <sup>2</sup>

Tabelle 3: Physiologie des Herzens, Normwerte (in Anlehnung an (McGee et al. 2009))

### 1.2.2 Kardiale Pumpleistung

Die kardiale Pumpleistung und mit ihr das Schlagvolumen werden von drei Parametern beeinflusst: Vorlast, Nachlast und Kontraktilität (s. Abbildung 2).

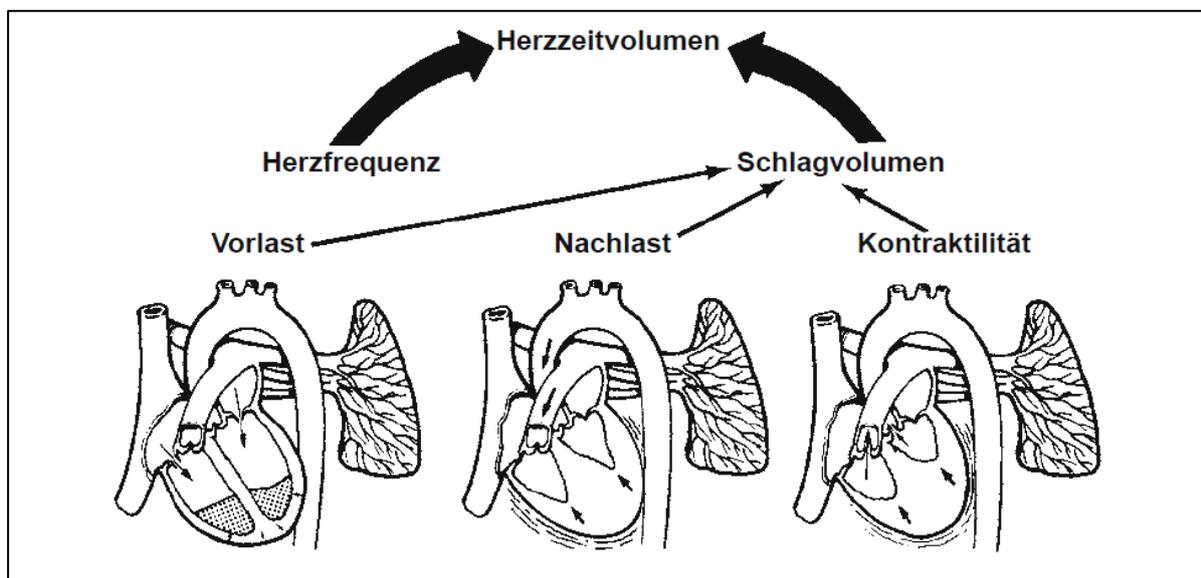


Abbildung 2: Determinanten des Herzzeitvolumens (McGee et al. 2009)

Als Vorlast (*preload*) bezeichnet man sowohl das enddiastolische Ventrikelvolumen, als auch das Ausmaß der Muskelfaserdehnung im Myokard am Ende der Diastole. Es handelt sich also um die Vordehnung der myokardialen Sarkomere, welche zu einer idealen Überlappung der Aktin- und Myosin-Bindungsstellen führt und die Kontraktionskraft des Herzmuskels verbessert. Diese Vordehnung wiederum wird durch das enddiastolische Ventrikelvolumen determiniert. Mit zunehmender Vorlast erhöhen sich die Ventrikelspannung und die diastolische Vordehnung des Herzmuskels und somit erhöht sich auch das Schlagvolumen. Dieser Zusammenhang zwischen Faserlänge im Myokard und Kraft der Kontraktion wird Frank-Starling-Mechanismus genannt. Er wird in einem Druck-Volumen-Diagramm dargestellt (s. Abbildung 3A). In der Klinik ist die Einschätzung der Vorlast besonders wichtig für eine adäquate Flüssigkeitszufuhr bei intensivpflichtigen Patienten (Huber und Rockmann 2008; McGee et al. 2009).

So ist eine Methode, die häufig zur Evaluierung des intravaskulären Volumenstatus angewendet wird, die Volume Challenge. Dabei wird dem

Patienten eine definierte Menge Flüssigkeit infundiert und anschließend die Antwort auf die intravaskuläre Volumengabe beurteilt. Diese Beurteilung kann klinisch anhand von Herzfrequenz, Blutdruck, Pulsdruck und Urinausscheidung oder durch invasives hämodynamisches Monitoring erfolgen. So kann Volumenreagibilität vorausgesagt werden, indem man zwischen Respondern, deren Schlagvolumen nach Flüssigkeitssubstitution signifikant ansteigt, und Non-Respondern, die bereits den flachen Teil der Frank-Starling-Kurve erreicht haben, unterscheiden (s. Abbildung 3B). Dieses Vorgehen setzt die Annahme voraus, dass das intravaskuläre Volumen eines kritisch kranken Patienten durch die Beziehung von Vorlast zu Schlagvolumen definiert ist; dementsprechend beeinflusst eine Änderung der Vorlast durch Flüssigkeitsgabe das Schlagvolumen (Bendjelid und Romand 2003; Hofer und Cannesson 2011).

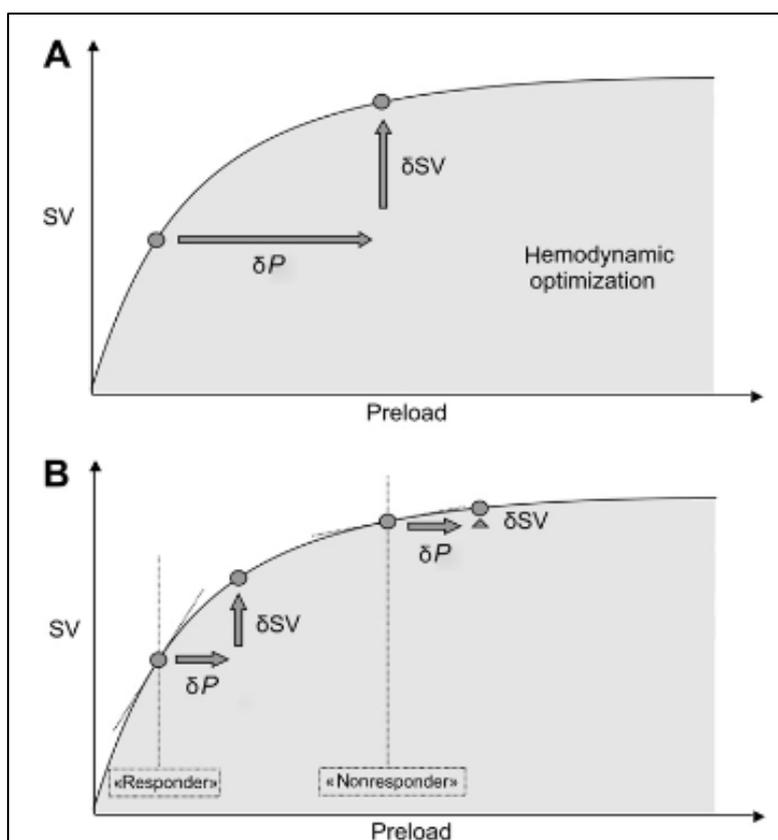


Abbildung 3: Frank-Starling-Kurve (A) und Vorlastabhängigkeit (B) (Hofer und Cannesson 2011)

Unter Nachlast (*afterload*) versteht man die maximale endsystolische Wandspannung des Ventrikelmyokards. Diese hängt ab vom Auswurfwiderstand, den der Ventrikel überwinden muss. Die klinische Messung

der Nachlast erfolgt für den linken Ventrikel über den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) und für den rechten Ventrikel über den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR). Je höher die Nachlast, desto höher ist der Sauerstoffverbrauch des Myokards und desto niedriger ist das Schlagvolumen (Herold 2012; McGee et al. 2009, 2009).

Ein weiterer Parameter der kardiogenen Pumpleistung ist die Kontraktilität (Inotropie). Sie bezeichnet die Fähigkeit der myokardialen Muskelfasern, sich unabhängig von Vor- und Nachlast zu kontrahieren und ist messbar als maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit des Myokards in der isovolumetrischen Anspannungsphase (Herold 2012).

## 1.3 Theoretische Grundlagen hämodynamischen Monitorings

### 1.3.1 Indikatordilutionsverfahren

Zur Durchführung des Indikatordilutionsverfahrens wird dem Patienten eine definierte Menge eines Indikators (z.B. Farbstoff, Lithium, eisgekühlte NaCl-Lösung) intravaskulär appliziert. Dieser Indikator verteilt sich im Blutvolumen und wird darin verdünnt; anschließend erfolgt stromabwärts die Messung seines Konzentrationsverlaufs über die Zeit. Die Vorgehensweise basiert auf der Annahme, dass eine Indikatormenge, die in ein geschlossenes System injiziert wird (hier in den vaskulären Raum), flussabwärts wieder in gleicher Menge nachweisbar ist. Die Höhe des Blutflusses und das HZV können anhand der Verdünnungsgeschwindigkeit ermittelt werden. Diese Methode ermöglicht eine Momentaufnahme der Herzkreislaufsituation (Reuter und Goetz 2005).

#### Thermodilution

Im Falle des PiCCO-Systems wird dem Patienten ein Bolus eisgekühlter NaCl-Lösung injiziert; es wird hier die Temperaturdifferenz als Indikator verwendet. Dieser Vorgang heißt transpulmonale Thermodilution (TPTD). Der Untersucher injiziert dem Patienten zentralvenös einen eiskalten NaCl-Bolus, welcher sich mit dem Blutstrom vermischt und das kardiopulmonale System passiert. Ein arterieller Thermodilutionskatheter, der weiter distal im arteriellen System angebracht ist, misst die Temperaturveränderung über die Zeit mithilfe eines Thermistors (als Temperatursensor verwendeter elektrischer Widerstand) (Pulsion Medical Systems 2011; Reuter und Goetz 2005).

Um das HZV zu berechnen, wird nun die Konzentrationsänderung des Indikators, hier also die Temperaturänderung, über der Zeit aufgetragen, wodurch eine charakteristische Konzentrationszeitkurve/Verdünnungskurve entsteht. Die Fläche unterhalb der Kurve ist dabei umgekehrt proportional zum HZV und wird nach der modifizierten Stewart-Hamilton-Formel berechnet (s. Abbildung 4) (Stewart 1897, 1921; Hamilton et al. 1932; Stewart 1897, 1921).

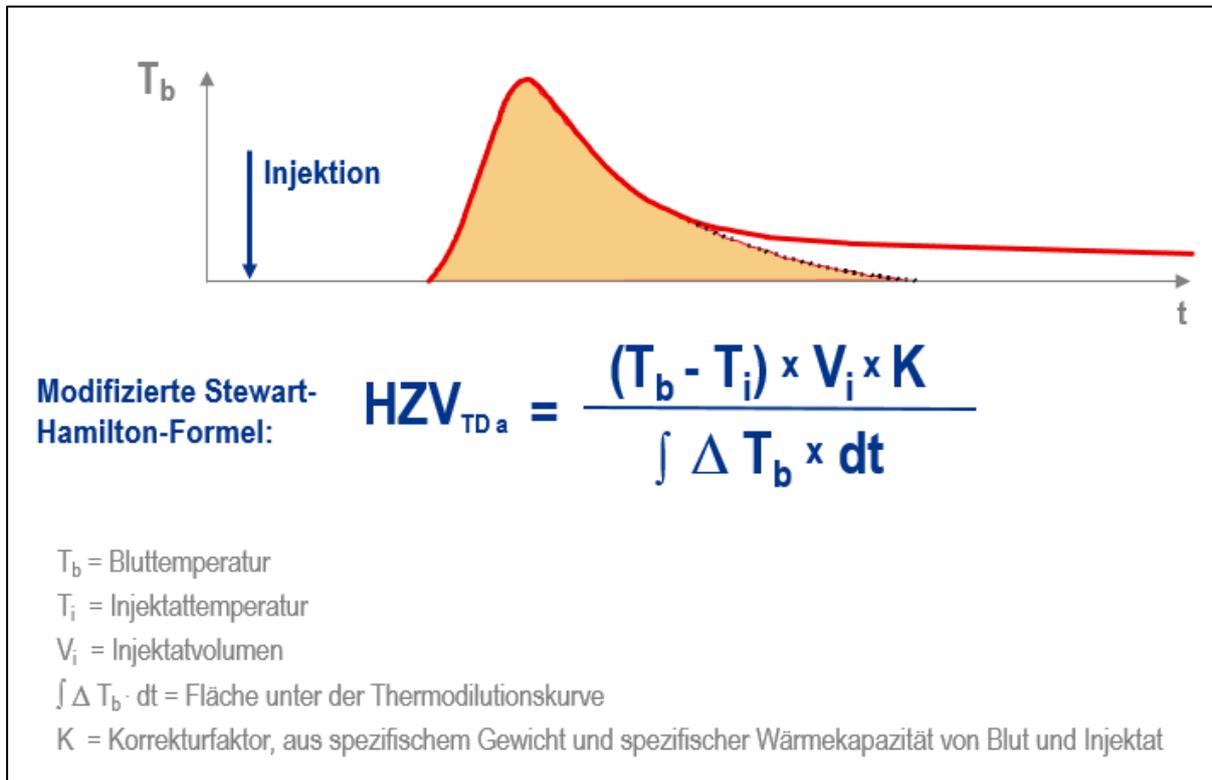


Abbildung 4: Thermodilutionskurve und modifizierte Stewart-Hamilton-Formel (Dittmann 2006)

Neben dem HZV können mittels Thermodilution auch Flüssigkeitsvolumina in verschiedenen Kompartimenten des Herzkreislaufsystems sowie das extravaskuläre Lungenwasser bestimmt werden. Diese verschiedenen Volumenkompartimente des vom Blut durchflossenen Bereiches werden messbar, weil die Indikatorflüssigkeit nach zentralvenöser Injektion in jedem Kompartiment Wärme abgibt (s. Abbildung 5). Folgende Kompartimente werden vom Injektat durchflossen (Rockmann 2011; Sakka et al. 2012):

- Rechter Vorhof (rechtsatriales enddiastolisches Volumen, RAEV)
- Rechter Ventrikel (rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, RVEV)
- Lungenstrombahn (pulmonales Blutvolumen, PBV)
- Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW), wird zwar nicht vom Injektat durchflossen, nimmt aber am Wärmeaustausch teil
- Linker Vorhof (linksatriales enddiastolisches Volumen, LAEV)
- Linker Ventrikel (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEV)

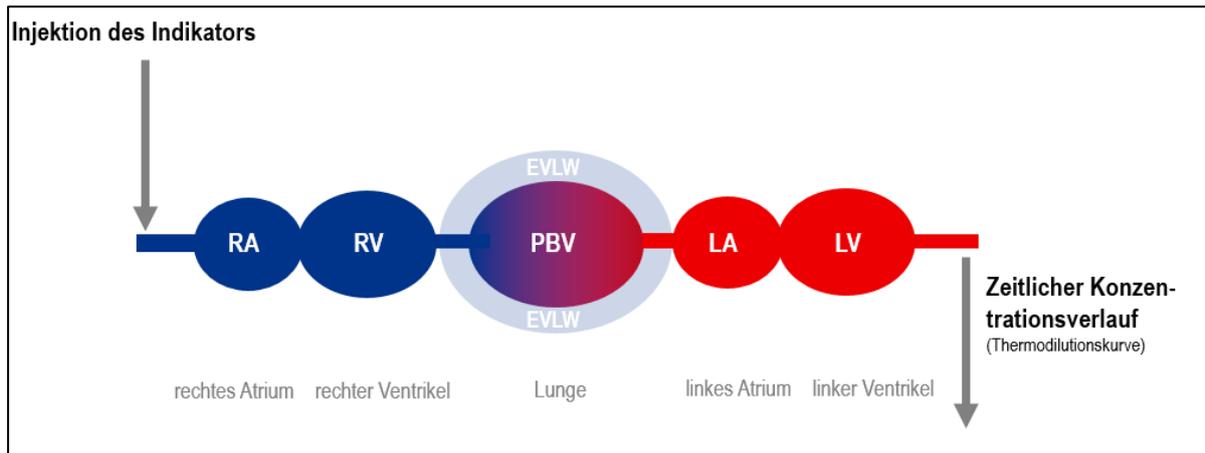


Abbildung 5: Blutfluss und Weg des Indikators durch die verschiedenen Kompartimente des Thorax (Dittmann 2006)

Für die folgenden Berechnungen werden zunächst einige weitere Gesamtkompartimente definiert (Rockmann 2011, S. 81f; Pulsion Medical Systems 2011, S. B-3).

Das intrathorakale Thermodilutionsvolumen (ITTV) besteht aus den blutführenden Anteilen und dem extravaskulären Lungenwasser:

$$ITTV = (RAEV + RVEV + LAEV + LVEV) + PBV + EVLW$$

Die enddiastolische Füllmenge des gesamten Herzens wird als globales enddiastolisches Volumen (GEDV) zusammengefasst:

$$GEDV = RAEV + RVEV + LAEV + LVEV$$

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) umfasst alle blutgefüllten Kompartimente:

$$ITBV = (RAEV + RVEV + LAEV + LVEV) + PBV$$

$$ITBV = GEDV + PBV$$

Das Injektat, also die eisgekühlte NaCl-Lösung, gibt während seines gesamten Durchlaufens der Kompartimente Kälte ab. Deshalb lässt sich aus der Thermodilutionskurve und dem HZV das ITTV bestimmen. Dafür muss zunächst die mittlere Transitzeit (Mean Transit time, MTt) ermittelt werden, wofür die Thermodilutionskurve halblogarithmisch aufgetragen wird (s. Abbildung 6). Messbeginn ist der Zeitpunkt der Injektion, Messende der Zeitpunkt, an dem die

Kurve in eine Gerade übergeht. Es wird also die Zeitspanne gemessen, in der die Hälfte des Injektats den arteriellen Messpunkt passiert. Der Zusammenhang zwischen den Größen lässt sich rechnerisch folgendermaßen darstellen:

$$ITTV = HZV \times MTt$$

Eine weitere Zeitspanne, die aus der halblogarithmisch aufgetragenen Thermodilutionskurve abgelesen werden kann, ist die Down Slope time (DSt). Sie entspricht dem Kurvenabschnitt, der als Gerade verläuft (s. Abbildung 6). Die Down Slope time erfasst die Füllung des größten Kompartiments, welches in diesem Fall das pulmonale Thermovolumen (PTV) ist. Sie wird zur Bestimmung des pulmonalen Blutvolumens benötigt.

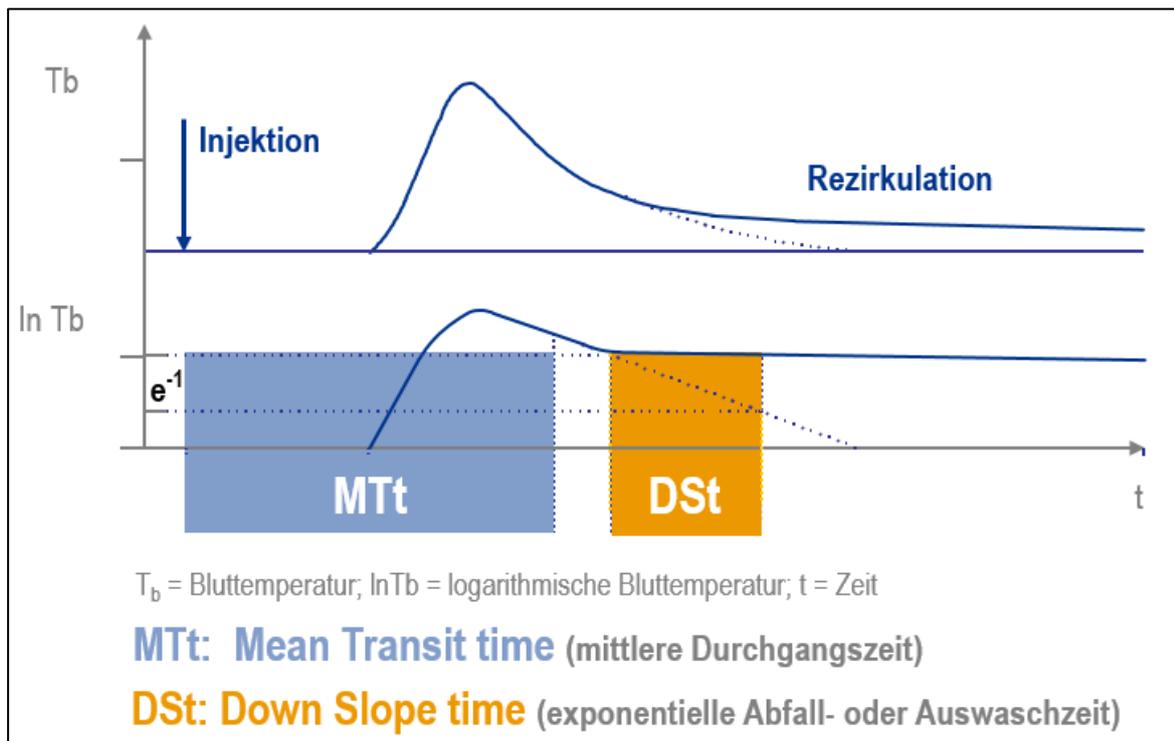


Abbildung 6: Mean Transit time (MTt) und Down Slope time (DSt) (Dittmann 2006)

Abbildung 7 zeigt eine Übersicht über die Gesamtheit der intrathorakalen Mischkammern und die Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens.

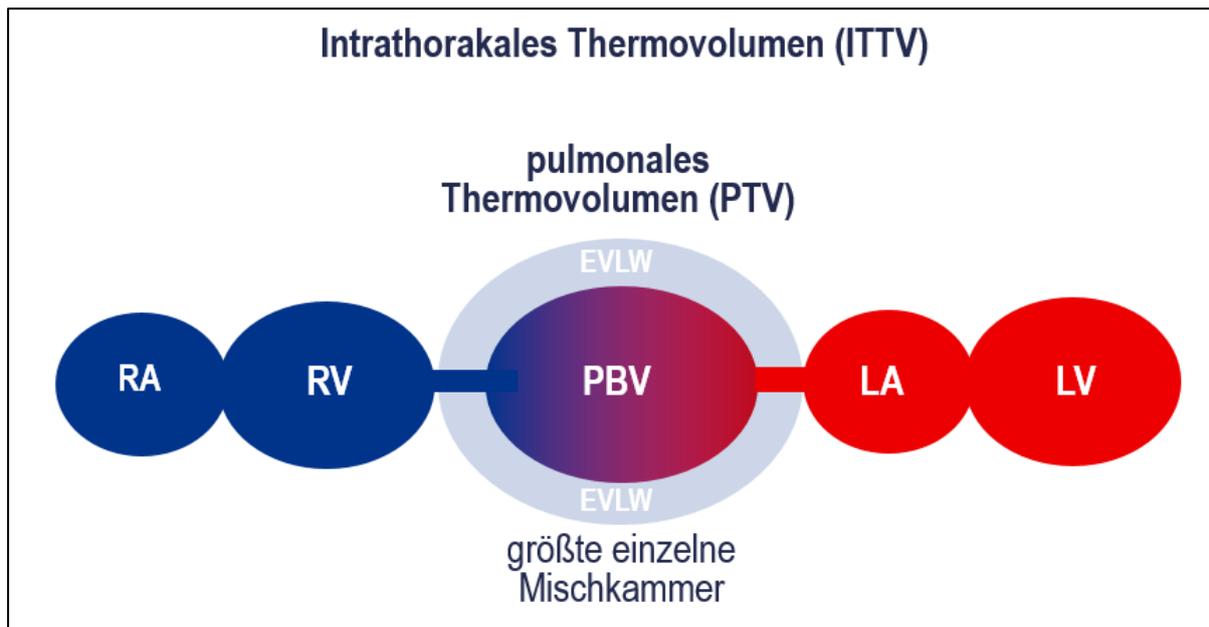


Abbildung 7: Bestandteile des intrathorakalen Thermovolumens (Dittmann 2006)

Für die Berechnung des pulmonalen Blutvolumens muss zunächst das pulmonale Thermovolumen (PTV) berechnet werden:

$$PTV = HZV \times DSt$$

Im nächsten Schritt kann das globale enddiastolische Volumen (GEDV) bestimmt werden:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Da angenommen werden kann, dass das pulmonale Blutvolumen des Menschen ca. 25 % des enddiastolischen Blutvolumens beträgt, gilt folgende Gleichung:

$$PBV = 0,25 \times GEDV$$

Nun sind alle Parameter bekannt, um auch das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zu berechnen:

$$EVLW = ITTV - (PBV + GEDV)$$

$$EVLW = ITTV - (0,25 \times GEDV + GEDV)$$

$$EVLW = ITTV - 1,25 \times GEDV$$

So können alle relevanten Volumina aus den gemessenen Zeiten und dem Thermodilutionskurvenverlauf berechnet werden. Besonders interessant für den Kliniker sind hierbei das GEDV als Maß der Füllung des Gesamtherzens und das EVLW als Maß für die Flüssigkeit außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes (interstitielle und alveoläre Flüssigkeit) (Rockmann 2011).

### 1.3.2 Pulskonturanalyse

Eine weitere Methode der Kreislaufüberwachung ist die Pulskonturanalyse. Sie bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen Messung von Parametern und beruht auf der Analyse der charakteristischen arteriellen Pulscurve, welche im Jahre 1899 erstmals vom Arzt und Physiologen Otto Frank beschrieben wurde (Frank 1899). Physiologische Grundlage dieser Kurve ist die sog. Windkesselfunktion. Dank ihrer elastischen Fasern funktioniert die Aorta in ähnlicher Weise wie ein Windkessel. Während der Systole werden die elastischen Fasern gedehnt, die Aorta erweitert sich und kann so etwa die Hälfte des ausgeworfenen Blutvolumens vorübergehend speichern. Während der Diastole hingegen wird das gespeicherte Blutvolumen durch Zusammenziehen der aortalen elastischen Fasern weitertransportiert. So wird die vom Herzen erzeugte pulsatorische (diskontinuierliche) Strömung in eine stationäre (kontinuierliche) Strömung umgewandelt und die Amplituden des Druckpulses und Strömungspulses werden gedämpft (Rettig und Kuschinsky 2008).

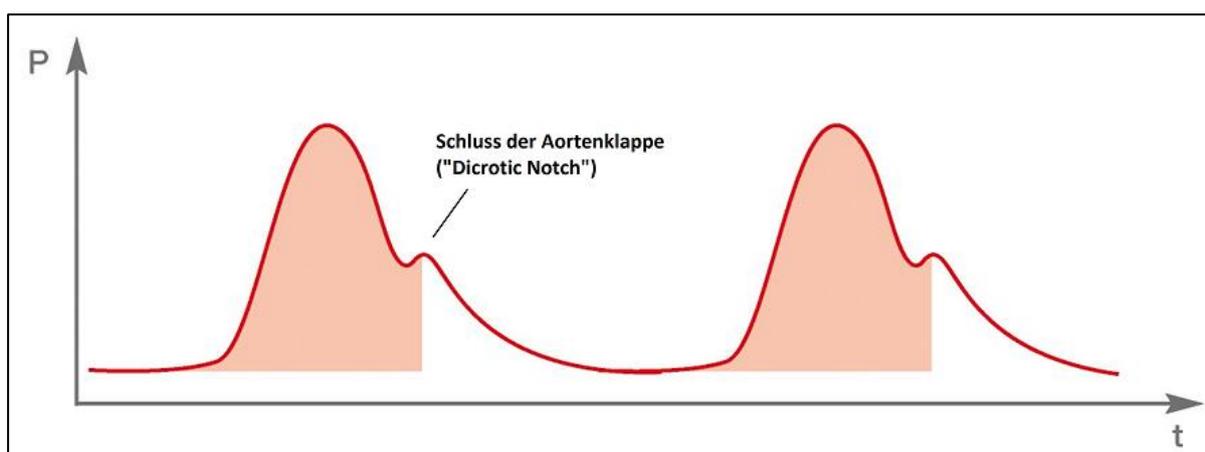


Abbildung 8: Verlauf der arteriellen Druckkurve (Dittmann 2006)

Aus der arteriellen Druckkurve (s. Abbildung 8) kann Herzschlag für Herzschlag das Schlagvolumen bestimmt werden. Die Fläche unter dem systolischen Abschnitt der Kurve (in Abbildung 8 rot hinterlegt) ist direkt proportional zum ausgeworfenen Schlagvolumen (Wesseling et al. 1993; Cholley et al. 1995). Ein wesentlicher Vorteil der Pulskonturanalyse liegt darin, dass sie Schlag für Schlag gemessen werden kann und somit Echtzeitparameter liefert. Es ist zu beachten, dass eine regelmäßige Kalibration mittels transpulmonaler Thermodilution erfolgen muss (Pinsky und Payen 2005; Zollner et al. 2000; Godje et al. 2002; Felbinger et al. 2005).

## 1.4 Systeme hämodynamischen Monitorings

Für das hämodynamische Monitoring stehen dem Intensivmediziner verschiedene Möglichkeiten zu Verfügung, von denen hier vier vorgestellt werden sollen.

### 1.4.1 Pulmonalarterienkatheter (PAK)

Der klassische PAK wurde im Jahre 1970 durch seine Entwickler Swan und Ganz klinisch eingeführt. Die Messmethode umfasst die Punktion der V. jugularis interna oder V. subclavia und die Einführung des mehrlumigen Swan-Ganz-Katheters über den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie (Swan et al. 1970). Unter Anwendung der Thermodilutionstechnik kann das Herzzeitvolumen intermittierend manuell ermittelt werden; auch ein kontinuierliches HZV-Monitoring durch intermittierende elektrische Wärmeboli (z.B. Vigilance-System, Fa. Edwards) ist möglich (Rockmann 2011). Die Methode des Pulmonalarterienkatheters bietet einige Fehlerquellen, wie falscher Injektionsort, zu langsame Injektionsgeschwindigkeit, zu kleines Injektatvolumen oder zu hohe Temperatur des Injektats, sowie klinische Störgrößen, wie Trikuspidalinsuffizienz (zu niedrige Messung des HZV wegen Regurgitation des Injektats in den rechten Vorhof), intrakardiale Shunts (falsch-hohe Messung des HZV), Rhythmusstörungen, Katheterthromben oder inkorrekte Lage des Katheters (Fresenius und Heck 2011a)(McGee et al. 2009).

Die Messung des pulmonalerteriellen Verschlussdrucks (*pulmonal capillary wedge pressure, PCWP*) erfolgt durch kurzfristiges Blocken des Katheters. Auch diese Messung kann von Störgrößen beeinflusst werden: intrapulmonale Druckschwankungen durch invasive Beatmung, Klappenvitien, Rhythmusstörungen oder die Veränderung der linksventrikulären Compliance unter Katecholamintherapie.

Weitere Messgrößen des PAK sind der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonale arterielle Druck (PAP), die beide kontinuierlich erfasst werden, sowie der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI), der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI), der Schlagvolumenindex (SVI), der Herzindex (CI) und andere berechnete Parameter (Fresenius und Heck 2011a). Im Sinne der Evidenzbasierten Medizin gibt es aufgrund der hohen Invasivität und diverser

Risiken derzeit keine eindeutige Indikation für die Anwendung des PAK. Es wurden lediglich Anwendungsempfehlungen für den Einsatz des PAK zur intraoperativen Überwachung, bei akuter Linksherzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt, bei schweren Schockzuständen, Sepsis, akutem Lungenversagen und akuter Lungenembolie ausgesprochen (Fresenius und Heck 2011a; Pinsky und Payen 2005).

#### **1.4.2 FloTrac/ Vigileo-System**

Dieses Monitorsystem von der Firma Edwards Lifesciences berechnet das Schlagvolumen aus dem Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und einer mathematischen Analyse der arteriellen Druckkurve. In diese Gleichung fließen Patienteninformationen (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) mit ein (Fresenius und Heck 2011a).

Die Methode bietet einige Vorteile. So steht an erster Stelle die geringe Invasivität (kein ZVK nötig, jeder bereits liegende arterielle Zugang kann verwendet werden). Außerdem benötigt das Gerät als einziges der hier Genannten keine externe Kalibration. Die Kalibration erfolgt einmalig zu Beginn der Untersuchungen durch Eingabe der oben genannten Patientendaten, anschließend kalibriert sich das Gerät kontinuierlich von selbst durch Gefäßtonusanalyse (McGee 2007, S.63; (Manecke, JR und Auger 2007)). Nachteile sind eine mögliche Beeinflussung der Pulskurve durch Artefakte und eine eingeschränkte Interpretierbarkeit bei Arrhythmien. Messparameter des FloTrac sind das Schlagvolumen (SV), der Schlagvolumenindex (SVI), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (HI), der systemvaskuläre Widerstand (SVR), der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI) und die Schlagvolumenvariation (SVV) (Fresenius und Heck 2011a).

### 1.4.3 LiDCO (Lithium Dilutions Cardiac Output) System

Das Monitoring mit diesem Gerät erfolgt durch eine Kombination aus Lithiumverdünnung und Analyse des arteriellen Blutdrucksignals (LiDCOplus-Monitor mit arteriellem Li-Sensor; LiDCO Ltd., Cambridge, London, UK). Entsprechend dem Massenerhaltungsgesetz wird die sog. Pulse Power mittels Autokorrelation berechnet, was einen Rückschluss auf das Schlagvolumen erlaubt. Es erfolgt eine Kalibration des Systems zur Bestimmung der arteriellen Compliance mittels der transpulmonalen Lithiumverdünnungsmethode. Nach Injektion von 0,3 mmol Lithium in eine periphere Vene oder einen ZVK wird eine Lithiumverdünnungskurve mittels einer an einen beliebigen arteriellen Katheter angeschlossenen Li-sensitiven Elektrode aufgezeichnet und anschließend daraus das HZV berechnet (Fresenius und Heck 2011a). Zusätzlich zu diesen intermittierenden Messungen findet eine kontinuierliche Überwachung statt; hierbei wird die arterielle Druckkurve in eine Volumenzeitkurve umgewandelt. Daraus wird das aktuelle Schlagvolumen berechnet, wobei die Dauer eines Herzschlages und das durch Kalibration gemessene HVZ berücksichtigt werden (LiDCO Ltd.) (Linton und Linton 2001; Bernstein 1986; Jonas und Tanser 2002).

Vorteile dieser Methodik sind ihre geringe Invasivität und die Erfassbarkeit vieler Parameter des funktionalen hämodynamischen Monitorings. Demgegenüber stehen einige Nachteile, nämlich die Begrenzung der maximalen Li-Tageshöchstosis auf 3 mmol, eine Störung der Messung durch Muskelrelaxation, Kontraindikationen bei einem Körpergewicht von weniger als 40 kg und bei Schwangerschaft im 1. Trimenon, eine Verfälschung der Messung unter Li-Dauertherapie sowie die eingeschränkte Verwendbarkeit bei IABP.

Messparameter des LiDCO sind das Schlagvolumen (SV), der Schlagvolumenindex (SVI), das Herzzeitvolumen (HZV), der Herzindex (HI), der systemvaskuläre Widerstand (SVR), der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI), die systolische Druckvariation (SPV), die Pulsdruckvariation (PPV), die Schlagvolumenvariation (SVV), das Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ), der Sauerstoffangebotsindex ( $\text{DO}_{2I}$ ) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) (Fresenius und Heck 2011a).

#### **1.4.4 PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) System**

In den letzten Jahren hat sich das PiCCO-System zu einem weit verbreiteten Standardverfahren in der hämodynamischen Überwachung intensivpflichtiger Patienten etabliert. Die Indikation für den Einsatz des PiCCO ist insbesondere bei Patienten mit Sepsis oder Multiorganversagen, zur intraoperativen Überwachung von Hochrisikopatienten in der Chirurgie, sowie in der Notfallmedizin zur schnellen Überprüfung des hämodynamischen Gesamtzustandes eines Patienten gegeben (Pulsion Medical Systems 2011).

Grundsätzlich sind zum Einsatz des Verfahrens zwei Zugänge notwendig. Der Patient benötigt einen möglichst mehrlumigen zentralen Venenkatheter, vorzugsweise der V. jugularis interna, der V. subclavia oder der V. femoralis. Hier wird ein Injektat-Temperatur-Sensor zwischengeschaltet, der die Temperatur der injizierten Flüssigkeit zum Injektionszeitpunkt erfasst. Der andere benötigte Zugang ist ein Arterienkatheter, für den meist die A. femoralis genutzt wird. Hier wird ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter verwendet, der ebenfalls mit einer Thermistorsonde versehen ist (PulsioCath, Pulsion Medical Systems, München). Häufig sind bei schwerkranken Patienten sowohl der ZVK, als auch des arterielle Katheter bereits vorhanden, sodass die Invasivität des Systems relativiert betrachtet werden kann (Rockmann 2011).

Die Anwendung des PiCCO ist bei Patienten mit signifikanter Aorteninsuffizienz, intrakardialen Shunts, peripheren Gefäßerkrankungen, IABP und ausgeprägten kardialen Rhythmusstörungen eingeschränkt. Eine weitere Limitation für den Einsatz des PiCCO sind die relativ hohen Katheterkosten.

Der PiCCO nutzt zum hämodynamischen Monitoring zwei unterschiedliche Methoden. Mithilfe der transpulmonalen Thermodilution können die in Tabelle 4 aufgelisteten Parameter intermittierend bestimmt werden. Sie können sowohl als Absolutwerte, als auch indiziert auf die Körpereigenschaften des Patienten dargestellt werden (Pulsion Medical Systems 2011).

Parameter	Absolute Parameter		Indizierte Parameter	
	Abkürzung	Einheit	Abkürzung	Einheit
Globales Enddiastolisches Volumen	GEDV	ml	GEDI	ml/m <sup>2</sup>
Extravaskuläres Lungenwasser	EVLW	ml	ELWI	ml/kg
Globale Auswurfraction	GEF	%		
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI	-		
Kardialer Funktionsindex	CFI	1/min		
Intrathorakales Blutvolumen	ITBV	ml	ITBI	ml/m <sup>2</sup>

Tabelle 4: Messwerte des PiCCO, erhalten durch TPTD, absolut und indiziert (Pulsion Medical Systems 2011), S. B-3)

Nachdem einmalig Geschlecht, Gewicht und Größe des Patienten in das System eingegeben wurden, kann mit der Durchführung der Thermodilution begonnen werden. Es werden unmittelbar nacheinander drei Messungen durchgeführt, deren Mittelwert bestimmt wird. Als Ergebnis erscheint eine Thermodilutionskurve auf dem Monitor; die Fläche unter dieser Kurve wird zur Berechnung des HZV herangezogen (s. Abschnitt 1.3.1) (Pulsion Medical Systems 2011; Fresenius und Heck 2011a).

Desweiteren bedient sich der PiCCO der Pulsconturanalyse, mit welcher die in Tabelle 5 gezeigten Parameter kontinuierlich bestimmt werden.

Parameter	Absolute Parameter		Indizierte Parameter	
	Abkürzung	Einheit	Abkürzung	Einheit
Pulskontur-Herzeitvolumen	PCHZV	l/min	PCHI	l/min/m <sup>2</sup>
Schlagvolumen	SV	ml	SVI	ml/m <sup>2</sup>
Systemisch vaskulärer Widerstand	SVR	dyn x s x cm <sup>-5</sup>	SVRI	dyn x s x cm <sup>-5</sup> x m <sup>2</sup>
Schlagvolumen-Variation	SVV	%		
Pulsdruck-Variation	PPV	%		
Linksventrikuläre Kontraktilität	dPmax	mmHg/s		
Cardiac Power Output	CPO	W	CPI	W/m <sup>2</sup>
Herzfrequenz	HF	min <sup>-1</sup>		
Mittlerer arterieller Blutdruck	MAD	mmHg		
Systolischer arterieller Blutdruck	AD <sub>sys</sub>	mmHg		
Diastolischer arterieller Blutdruck	AD <sub>dia</sub>	mmHg		

*Tabelle 5: Messwerte des PiCCO, erhalten durch Pulskonturanalyse, absolut und indiziert (Pulsion Medical Systems 2011)*

Auch diese Parameter können sowohl als absolute Werte, als auch auf die Körpereigenschaften des Patienten indizierte Werte angegeben werden. Außerdem wird der ZVD in mmHg kontinuierlich gemessen.

Die Pulskonturanalyse sollte regelmäßig (alle 8 Stunden) recalibriert werden. Dafür verwendet der PiCCO die transpulmonale Thermodilution als Referenzverfahren (s. Abschnitt 2.2.3) (Pulsion Medical Systems 2011).

## **1.5 Parameterkategorien des PiCCO**

Die Parameter, welche mit dem PiCCO ermittelt werden können, werden in drei unterschiedliche Kategorien eingeteilt.

### **1.5.1 Druckparameter**

Zu den Druckparametern zählen der zentrale Venendruck (ZVD), der systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI) und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax). Tabelle 6 zeigt einen Überblick über die Parameter und deren Normwerte.

Der ZVD ist ein Parameter zur Beurteilung der Vorlast. Er gibt den Druck im rechten Vorhof wieder, welcher vom venösen Rückstrom zum rechten Herzen verursacht wird. Damit ist die diastolische Füllung des rechten Herzens eine wesentliche Einflussgröße des ZVD und korreliert im Idealfall gut mit der Vorlast. Beim gesunden Herzen beeinflusst die Vorlast die Kontraktilität des Myokards positiv über den Frank-Starling-Mechanismus (s. Abschnitt 1.2.2). Das bedeutet, dass eine Vorlasterhöhung durch Volumengabe eine Erhöhung des HZV zur Folge hat: der Patient weist eine Volumenreagibilität auf. Allerdings gibt es gerade beim beatmeten Patienten etliche Störgrößen, welche die Beurteilbarkeit der Volumenreagibilität mithilfe des ZVD herabsetzen. So wird der ZVD stark von anderen Drücken beeinflusst; intrathorakale und intraabdominelle Druckerhöhungen (z.B. durch Beatmung oder Aszites) führen zu einem erhöhten ZVD. Dazu kommen noch weitere extrakardiale, kardiale und technische Störfaktoren (s. Abbildung 9) (Huber und Rockmann 2008).

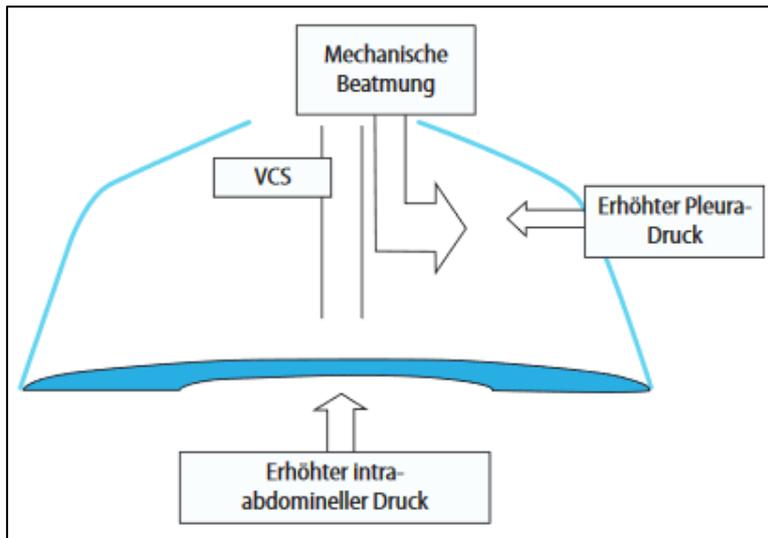


Abbildung 9: Einflussgrößen auf den ZVD (Huber und Rockmann 2008)

Zu den Druckparametern zählt auch der SVRI, der systemische Gefäßwiderstand bezogen auf die Körperoberfläche. Er gilt als Maß für die Nachlast und kann mittels einer Formel aus MAP, ZVD und HZV berechnet werden. Zum deutlichen Abfall des systemvaskulären Widerstandes kommt es beispielsweise beim septischen oder anaphylaktischen Schock, da hier Immunmediatoren zu einem Abfall des MAP führen.

Ein weiterer Druckparameter ist die dPmax, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit. Sie wird aus der Steilheit des Druckanstieges bei der Pulskonturanalyse ermittelt und gibt an, wie schnell der Aortendruck während der Systole ansteigt. Sie wird zur Beurteilung der Kontraktilität des Myokards herangezogen kann dabei helfen, die Gabe von positiv inotropen und kardiovaskulären Medikamenten zu steuern (Huber und Rockmann 2008; Pulsion Medical Systems 2011).

Kategorie	Parameter	Normwert
Druckparameter	ZVD	2 – 10 mmHg
	SVRI	1700 – 2400 dyn x s x cm <sup>-5</sup> x m <sup>2</sup>
	dPmax	1200 – 2000 mmHg/s

Tabelle 6: Druckparameter und deren Normwerte (Huber und Rockmann 2008)

### 1.5.2 Volumen- bzw. Flächenparameter

Zu dieser Parameterkategorie zählen der kardiale Funktionsindex (CFI) und der Pulskontur-Herzeitvolumenindex (PCHI), der gesamtenddiastolische Volumenindex (GEDV), der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI), der Schlagvolumenindex (SVI) und der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI). Eine Auflistung der Parameter und deren Normwerte zeigt Tabelle 7.

Der kardiale Funktionsindex (CFI) errechnet sich folgendermaßen:

$$CFI = \text{HZV}/\text{GEDV}$$

Der PCHI und der CFI spiegeln die Arbeit des Herzens wieder. Sie entsprechen dem durch Thermodilution bzw. Pulskonturanalyse ermittelten HZV, bezogen auf die Körperoberfläche.

Der GEDV, also das gesamtenddiastolische Volumen bezogen auf die Körperoberfläche, ist ein Maß für die Füllungsvolumina des ganzen Herzens. Er ist ein wichtiger Vorlastparameter, der zur Beurteilung der Volumenreagibilität des Patienten dient.

Der ELWI steht für das extravaskuläre Lungenwasser, bezogen auf das Körpergewicht des Patienten. Er erfasst das Flüssigkeitsvolumen außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes (im Interstitium und in den Kapillaren), welches zwar nicht vom Kälte-Bolus durchströmt wird, aber dennoch am thermischen Austausch teilnimmt. Der ELWI kann den Kliniker beispielsweise auf ein Lungenödem hinweisen.

Um das Lungenwasser zum pulmonalen Blutvolumen in Beziehung zu setzen, wurde der PVPI eingeführt.

$$PVPI = \text{EVLW}/\text{PBV}$$

Er hilft dabei, die Ursache für ein erhöhtes Lungenwasser herauszufinden (hydrostatisches Lungenödem vs. Permeabilitätslungenödem).

Der SVI ist das durch Thermodilution ermittelte Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche (Rockmann 2011; Pulsion Medical Systems 2011; Huber und Rockmann 2008).

Kategorie	Parameter	Normwert
Volumenparameter	PCHI, HI	3,0 – 5,0 l/min/m <sup>2</sup>
	GEDI	680 – 800 ml/m <sup>2</sup>
	ELWI	3,0 – 7,0 ml/kg
	PVPI	1,0 – 3,0
	SVI	40 – 60 ml/m <sup>2</sup>

Tabelle 7: Volumennparameter und deren Normwerte (Huber und Rockmann 2008)

### 1.5.3 Variabilitäten

Die dritte Parameterkategorie umfasst die Variabilitäten, welche mittels der Pulsdruckkurve bestimmt werden. Dazu zählen die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) (s. Tabelle 8). Der Zusammenhang zwischen arterieller Druckkurve und Schlagvolumen ist schon seit über einem Jahrhundert bekannt (Erlanger 1904). Grundlage für die Messung dieser dynamischen Parameter ist die mechanische Beatmung, welche zu einem veränderten intrathorakalen Druck und so zu einem veränderten venösen Rückstrom zum Herzen führt. Die Inspiration führt zu einer Druckerhöhung im Thorax, wodurch der venöse Rückstrom und die Vorlast des rechten Herzens sinken (Michard 2005; Morgan et al. 1966; Pinsky 2003). Es handelt sich bei beiden Parametern um Indikatoren für die Volumenreagibilität (Perel 1998). Da sowohl Volumenmangel als auch Volumenüberladung mit einem schlechten Outcome des Patienten assoziiert sind, ist eine angepasste Flüssigkeitszufuhr essenziell für die Behandlung von Patienten auf der Intensivstation (Mair et al. 2017; Boyd et al. 2011; Wiedemann et al. 2006; Payen et al. 2008).

Man berechnet die Schlagvolumenvariation aus dem maximalen, dem minimalen und dem mittleren Schlagvolumen während drei Zyklen mechanischer Beatmung (s. Abbildung 10):

$$SSV = (SV_{max} - SV_{min}) / SV_{mittel}$$

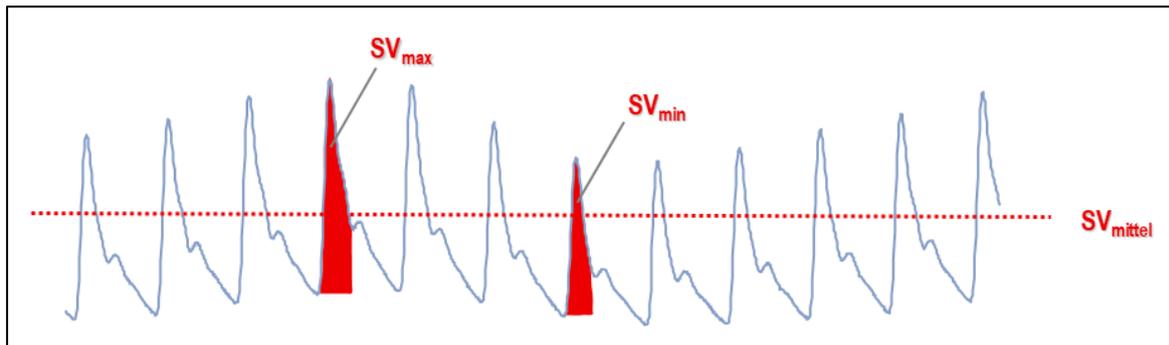


Abbildung 10: Schlagvolumenvariation (Pulsion Medical Systems 2011).

Bei der Pulsdruckvariation hingegen wird die Schwankung des arteriellen Drucks während drei Beatmungszyklen gemessen (s. Abbildung 11). Analog wird diese aus dem maximalen, dem minimalen und dem mittleren Pulsdruck berechnet (Hofer und Cannesson 2011):

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

Die Größe der SVV bzw. PPV korreliert stark mit dem Grad der Vorlastabhängigkeit; so sagt ein hoher Wert einen großen Anstieg des Schlagvolumens als Reaktion auf Flüssigkeitsgabe voraus (Benington et al. 2009).

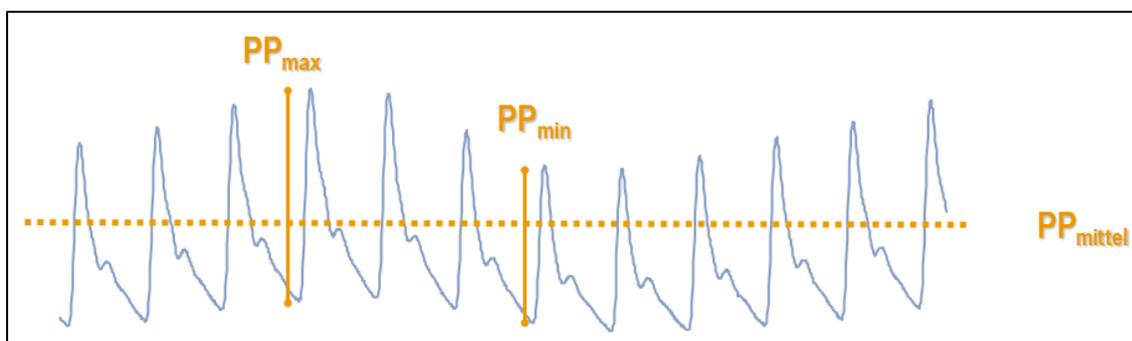


Abbildung 11: Pulsdruckvariation (Pulsion Medical Systems 2011)

Kategorie	Parameter	Normwert
Variabilitäten	SVV	< 10 %
	PPV	< 10 %

Tabelle 8: Dynamische Parameter und deren Normwerte (Huber und Rockmann 2008)

Bei den Variabilitäten ist besonders hervorzuheben, dass sie mit verschiedenen Methoden erfasst werden können. Dabei rücken zunehmend minimalinvasive Systeme wie ProQT/PulsioFlex und MostCare/PRAM in den Vordergrund, welche lediglich einen standardmäßigen arteriellen Zugang erfordern. Das ClearSight System benötigt zur Bestimmung von SV und CO sogar nur die Messung des Fingerdrucks (Hendy und Bubenek 2016). Neue Studien überprüfen derzeit die Anwendbarkeit einer Smart Phone Applikation namens Capstesia, welche über die Fotografie der Pulsdruckkurve von einem Monitor selbstständig die PPV berechnet und Volumenreagibilität voraussagt. Auch wenn Capstesia bisher nur unter kontrollierten Bedingungen getestet wurde, liefern die Studien zukunftsweisende Ergebnisse (Desebbe et al. 2016; Desebbe et al. 2019; Joosten et al. 2019).

Die beiden Parameter SVV und PPV liefern Informationen darüber, ob eine Erhöhung der Vorlast auch zu einer Erhöhung des Schlagvolumens führen wird. Je höher die Varianz des Schlagvolumens ausfällt, desto geringer ist der ventrikuläre Füllungsdruck am Ende der Diastole. Das heißt, dass sich der positive Druck der Beatmung umso stärker auf den Ventrikel auswirkt (und damit die Füllung behindert), je geringer der Druck innerhalb des Ventrikels dagegen wirkt (Rockmann 2011; Michard 2005). Damit sind die Schlagvolumenvariation und die Pulsdruckvariation Parameter der Volumenreagibilität des Herzens. Sie geben dem Kliniker Hinweise darauf, ob das Herz des Patienten auf Flüssigkeitszufuhr mit einer Erhöhung des kardialen Auswurfs reagieren wird oder nicht. Es gilt, dass bei niedriger SVV die Wahrscheinlichkeit der Volumenreagibilität ebenfalls niedrig ist, da der Ventrikel bereits gut gefüllt ist (Ronco et al. 2008); (Perel et al. 2014; Zhang et al. 2011).

Allerdings gibt es in der Verwendbarkeit der Variabilitäten SVV und PPV einige Limitationen. So ist ihr Einsatz beschränkt auf Patienten mit Sinusrhythmus und druckkontrollierter Beatmung (*major criteria*). Da die Varianz des Schlagvolumens durch mechanische Beatmung induziert wird, kann die SVV bei Spontanatmenden bisher nicht beurteilt werden. Liegen hingegen bei einem Patienten Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) vor, so spiegelt die SVV vielmehr den Einfluss der Arrhythmie als den der mechanischen Beatmung auf das Schlagvolumen wieder (Backer et al. 2005; Michard et al. 2003b; Wiesenack et al. 2003). Diese beiden Kriterien gelten daher als zwingende Voraussetzungen für die Anwendbarkeit von SVV und PPV. Zudem wurden mehrere

Nebenkriterien definiert (*minor criteria*, s. Tabelle 9), die für eine möglichst hohe Aussagekraft der Variabilitäten erfüllt sein sollten. Hierbei ist vor allem die Höhe des Tidalvolumens entscheidend; mehrere Studien zeigten eine schwache Vorhersage der Vorlast bei Patienten mit niedrigem Tidalvolumen (Renner et al. 2007; Reuter et al. 2003a; Backer et al. 2005, 2005).

Parameter	Grad der Empfehlung
<b>Sinusrhythmus</b>	<b>Zwingend erforderlich</b>
<b>Druckkontrollierte Beatmung</b>	<b>Zwingend erforderlich</b>
Tidalvolumen $\geq 8$ ml/kg PBW	Starke Evidenz
Driving pressure $\geq 20$ cm H <sub>2</sub> O	Mittlere Evidenz
Compliance $> 30$ ml/cm H <sub>2</sub> O	Mittlere Evidenz
Open Chest	Mittlere Evidenz
Erhöhter Bauchdruck (IAP)	Mittlere Evidenz
Verhältnis HF/AF $> 3,6$	Mittlere Evidenz
Abwesenheit von Vasopressoren	Schwache Evidenz
Sedierung	Schwache Evidenz
Limitierter PEEP $\leq 10$ cm H <sub>2</sub> O	Schwache Evidenz
Tricuspid annular peak systolic velocity $\geq 0,15$ m/s	Seltene Evidenz

Tabelle 9: Haupt- und Nebenkriterien zur Beurteilung von SVV und PPV (Mair et al. 2017)

Bei Nicht-Erfüllung dieser Nebenkriterien ist es zwar möglich, die Variabilitäten zu beurteilen, jedoch reduziert sich ihre Aussagekraft. Dies resultiert in einer vergrößerter Grauzone mit unsicherer Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität (Mair et al. 2017; Cannesson et al. 2011; Cannesson und Forget 2011; Biais et al. 2014).

## 1.6 Dynamische arterielle Elastance

In dieser Studie soll neben den Variabilitäten ein weiterer Parameter, die dynamische arterielle Elastance ( $E_{a_{dyn}}$ ), untersucht werden. Dieser Parameter soll im Folgenden kurz erläutert werden.

Kennzeichnende Funktion eines effizienten kardiovaskulären Systems ist das Beibehalten eines konstanten Perfusionsdrucks bei variabler Auswurfleistung. Der arterielle Druck kann dabei als komplexe Schnittstelle zwischen zwei je nach Bedarf regulierbaren Faktoren angesehen werden: dem vom Herzen ausgeworfenen Blutvolumen und dem Tonus des arteriellen Gefäßbaumes. Pathologische Konsequenz eines Verlustes der Balance zwischen diesen beiden Faktoren ist die arterielle Hypotension. Bei der Korrektur von arterieller Hypotension gibt es zwar keinen genauen MAP-Wert, der einen globalen Perfusionsdruck garantiert; dennoch wird empfohlen, den MAP über einem minimalen Level zu halten, um weitere Gewebe-Hypoperfusion und Organdysfunktion zu vermeiden. Noch immer ist Flüssigkeitszufuhr die Therapie der ersten Wahl, um den arteriellen Druck wiederherzustellen. Es ist allerdings zu beachten, dass die hämodynamische Antwort des MAP auf Volumengabe bei hypotensiven, vorlastabhängigen Patienten mit akutem Kreislaufversagen auch abhängig ist vom arteriellen Tonus. Dieser wird über die dynamische arterielle Elastizität beurteilt, welche als das Verhältnis von PPV zu SVV (PPV-SVV-Ratio) definiert ist.

Wenn nach intensiver Volumentherapie ein Ansteigen des MAP ausbleibt, werden im nächsten therapeutischen Schritt Vasopressoren eingesetzt. Allerdings kann aggressive Volumensubstitution zu Flüssigkeitsüberladung, verspäteter vasoaktiver Therapie und schließlich zu erhöhter Mortalität führen. Hier soll die Beurteilung der dynamischen arteriellen Elastizität dem Kliniker helfen: eine erhöhte dynamische arterielle Elastizität bei einem vorlastabhängigem Patienten sagt eine Erhöhung des MAP nach Volumengabe voraus; bei einer niedrigen arteriellen Elastizität hingegen wird selbst aggressive Volumensubstitution den MAP nicht verbessern und es sollte frühzeitig der Einsatz von Vasopressoren erwogen werden (Monge García et al. 2011; García et al. 2014).

## 1.7 Fragestellung

Messwerte, die im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings erhoben werden, sind zunächst Rohwerte, die in einigen Fällen vom Monitor automatisch in indizierte Form gebracht und auch so angezeigt werden. So ist beispielsweise der GEDI das auf die normalisierte Körperoberfläche indizierte GEDV, der SVI das auf die Körperoberfläche indizierte SV und der ELWI das auf die normalisierte Körperoberfläche indizierte EVLW (Pulsion Medical Systems 2011). Diese Indizierung berichtigt den Messwert um einen biometrischen Störfaktor und verbessert so seine interindividuelle Vergleichbarkeit.

Allerdings ist nicht für alle Messwerte eine derartige Indizierung auf einen biometrischen Parameter möglich und sinnvoll. So werden die Variabilitäten SVV und PPV bisher als gemessene Rohwerte angezeigt. Diese Rohwerte werden jedoch nicht nur von der tatsächlichen Pathologie („Signal“) generiert, sondern auch von verschiedenen Confoundern („Noise“) beeinflusst (s. Abbildung 12). Es wurde gezeigt, dass sich dieser „Noise“ sowohl aus biometrischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe als auch aus Kontexten aus Hämodynamik und Atmung zusammensetzt. Je stärker der Einfluss dieser Confounder, desto geringer ist der prozentuale Einfluss der Pathologie, was die Aussagekraft des Parameters reduziert. In diesem Zusammenhang entstand das Konzept der kontextsensitiven Indizierung, deren Ziel die Adjustierung hämodynamischer Parameter um biometrische und nichtbiometrische Confounder ist (Huber et al. 2017).

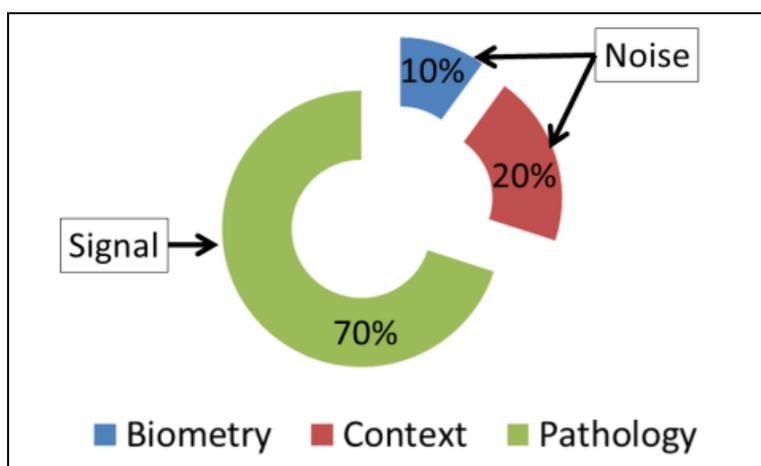


Abbildung 12: Kontextsensitive Indizierung (Huber et al. 2017)

Ziel dieser Studie ist es, relevante Einflussfaktoren aus Biometrie und Kontexten auf die hämodynamischen Parameter SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  zu erkennen. Anschließend sollen daraus mit Hilfe von Regressionsgleichungen geschätzte, also aufgrund von Biometrie und Kontexten zu erwartende Werte für SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  berechnet werden. Indem die Rohwerte mit diesen geschätzten Werten ins Verhältnis gesetzt werden, entstehen korrigierte Werte, die größtenteils von der Pathologie des Patienten („Signal“) generiert werden. So soll die Aussagekraft der Variabilitäten und der  $Ea_{dyn}$  verbessert und in Zukunft deren Verwertbarkeit bei Patienten ohne SR und DK-Beatmung ermöglicht werden.

Auch wenn SVV und PPV zwei eigenständige Parameter sind, die auf unterschiedliche Arten erhoben werden, so gelten für SVV und PPV dieselben Grenzwerte, anhand derer die Volumenreagibilität eines Patienten vorausgesagt werden kann. Man geht davon aus, dass Änderungen der Werte von SVV und PPV meist in gleicher Richtung erfolgen und deren Werte sich im gleichen Größenbereich bewegen. Als weiterer Endpunkt dieser Studie wurde daher untersucht, in wie weit die Werte für SVV und PPV bei DK-beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus übereinstimmen bzw voneinander abweichen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienart**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank. Die Daten wurden auf der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. Es wurden Daten aus dem Zeitraum 01.06.2011 bis 31.12.2016 untersucht; dabei handelt es sich um sämtliche PiCCO-Daten aller mit einem PiCCO-Gerät überwachten Patienten der Intensivstation aus diesem Zeitraum. Die medizinische Indikation für sämtliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen war stets unabhängig von dieser Studie gegeben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München (Ethikvotum 3049/11) überprüft und zugelassen.

### **2.2 Funktionsweise des PiCCO-Systems**

#### **2.2.1 Versuchsaufbau**

Für die Durchführung der TPTD-Messungen standen auf der internistischen Intensivstation sowohl PiCCO<sub>2</sub>-Monitore als auch PiCCO<sub>plus</sub>-Monitore (älteres Modell) zur Verfügung. Die Messergebnisse der beiden Geräte sind trotz unterschiedlicher Softwareversionen vergleichbar, da von beiden der gleiche Algorithmus zur Datenermittlung genutzt wird. Die Daten wurden mithilfe der beiden bereits in der Einleitung beschriebenen Methoden, transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse, ermittelt und indiziert dargestellt. Zur korrekten Indizierung war initial die Eingabe von Körpergewicht (in kg), Körpergröße (in cm), Geschlecht (männlich/weiblich) und Kategorie (erwachsen/pädiatrisch) erforderlich.

Zur Herstellung des Anschlusses zwischen Patient und Monitor benötigt der Patient einen venösen Zugang in Form eines Standard-ZVK über die V. jugularis interna, V. femoralis oder V. subclavia, an welchem ein Injektat-Sensorgehäuse angebracht ist, welches wiederum über ein Temperaturverbindungskabel an den PiCCO<sub>plus</sub>-/PiCCO<sub>2</sub>-Monitor angeschlossen ist. Der arterielle Zugang wird meist in der A. femoralis positioniert; hierbei handelt es sich um einen

Thermodilutionskatheter (arterieller PiCCO-Katheter, Pulsioath), welcher ebenfalls über ein Temperaturverbindungskabel an den PiCCO<sub>plus</sub>-/PiCCO<sub>2</sub>-Monitor angeschlossen ist. Am arteriellen Katheter ist zudem über eine Druckleitung ein arterieller Druckaufnehmer angebracht und über ein Druckübertragungskabel mit dem PiCCO<sub>plus</sub>-/PiCCO<sub>2</sub>-Monitor konnektiert. So wird eine Weiterleitung und kontinuierliche Darstellung der arteriellen Druckkurve am Bettmonitor (Vitaldatenmonitor) ermöglicht (s. Abbildung 13) (Pulsion Medical Systems 2011).

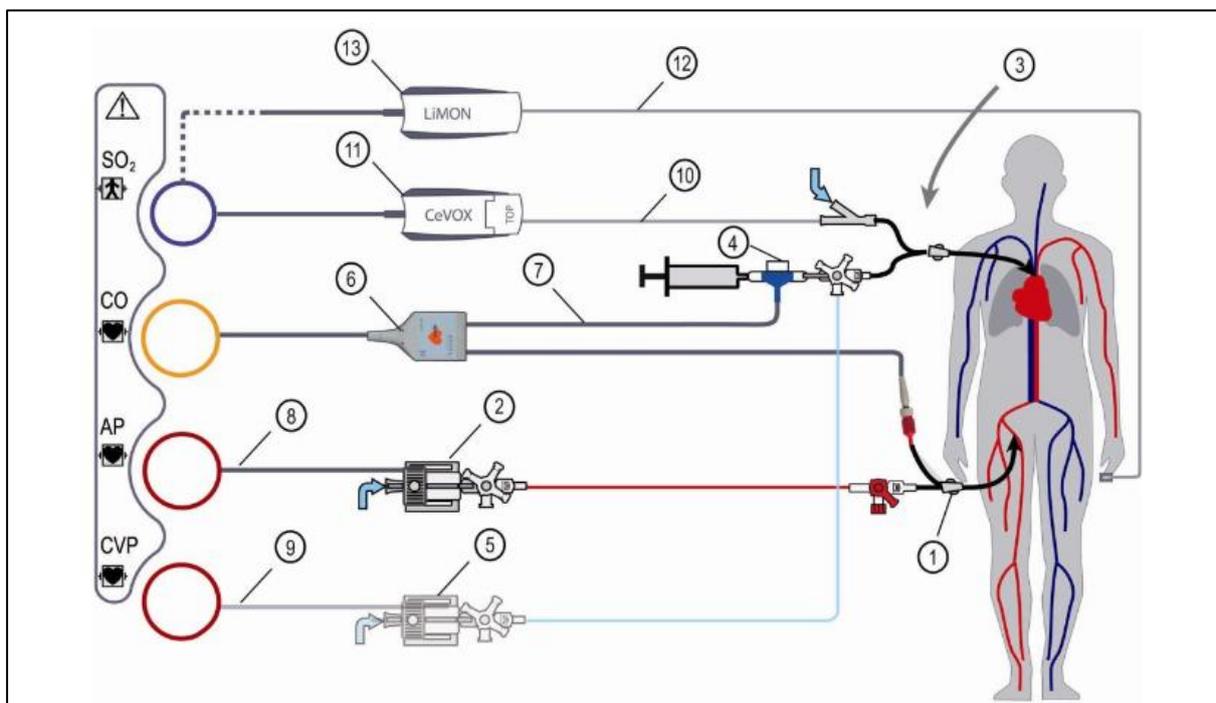


Abbildung 13: Anschluss zwischen Patient und Monitor (Pulsion Medical Systems 2011)

- 1 Arterieller Thermodilutionskatheter (PiCCO-Katheter)
- 2 Arterieller Druckaufnehmer
- 3 Standard ZVK
- 4 Injektat-Sensorgehäuse
- 5 Zentralvenöser Druckaufnehmer
- 6 Temperaturverbindungskabel
- 7 Injektatsensorkabel
- 8 Arteriell Druckübertragungskabel
- 9 Zentralvenöses Druckübertragungskabel

### 2.2.2 Messungsablauf der transpulmonalen Thermodilution

Um den Volumenstatus des Patienten zu bestimmen, kann nun die transpulmonale Thermodilutionsmessung durchgeführt werden. Diese ist auch notwendig, um die Pulsconturanalyse mit Bezug auf den HZV-Wert zu kalibrieren. Der Patient muss hierfür durch Verstellen des Patientenbetts in eine horizontale Lage gebracht werden und sich während der Messung ruhig verhalten. Die Lage der Messfühler darf nicht verändert werden, zudem dürfen während der Messung keine weiteren Infusionen oder Injektionen erfolgen.

Anschließend wird ein Druck-Nullabgleich zuerst des Druckaufnehmers, dann des Kreislaufmonitors durchgeführt, indem der arterielle Druckaufnehmer zur umgebenden Luft (Umgebungsdruck) geöffnet und der Befehl „Nullabgleich“ an beiden Geräten betätigt wird. Sobald dies erfolgt ist, wird der Druckaufnehmer zur Umgebungsluft hin wieder geschlossen. Dieser Schritt ist zwingend erforderlich, um einer Verfälschung der Blutdruckwerte vorzubeugen.

Die Option der kontinuierlichen ZVD-Messung mithilfe des PiCCO-Monitors war bei allen Patienten nicht aktiviert, sodass der aktuelle ZVD vor jeder TPTD-Messung am Kreislaufmonitor abgelesen und manuell am PiCCO-Monitor eingegeben werden musste.

Eine TPTD-Messung besteht aus drei bis fünf Einzelmessungen innerhalb von maximal zehn Minuten, welche am PiCCO-Monitor jeweils in Form einer Thermodilutionskurve dargestellt werden und aus denen ein Mittelwert gebildet wird. Ungültige Messungen können verworfen werden, sodass die verbleibenden Einzelmessungen keine hohe Streuung aufweisen und eine regelmäßige und vergleichbare Kurvenform haben. Eine Einzelmessung besteht aus der schnellen ( $< 7$  s) und gleichmäßigen Injektion von 15 ml auf  $4^{\circ}$  C gekühlter 0,9 - prozentiger Kochsalzlösung über den ZVK durch das Injektat-Sensorgehäuse. Die gemittelten Messwerte werden am PiCCO-Monitor abgelesen und in ein standardisiertes Formblatt (PiCCO-Protokoll, s. Abbildung 15) eingetragen.

Die Messabläufe der beiden Geräte PiCCO<sub>plus</sub> und PiCCO<sub>2</sub> unterscheiden sich lediglich durch eine unterschiedlich formulierte Statusmeldung am Monitor, welche das Signal für die Injektion des Kältebolus setzt („stabil“ beim PiCCO<sub>plus</sub>, „xx ml injizieren“ beim PiCCO<sub>2</sub>).

Bei kardiovaskulär stabilen Patienten sollte alle acht Stunden eine TPTD-Messung durchgeführt werden; instabile Patienten benötigen meist häufigere TPTD-Messungen zur Einschätzung des Volumenstatus (Pulsion Medical Systems 2011; Rockmann 2011).

### 2.2.3 Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse wird kontinuierlich aus der arteriellen Druckkurve abgeleitet. Initial bei Messbeginn und bei jeder Änderung des vaskulären Tonus muss eine Kalibration erfolgen, da das Schlagvolumen abhängig von der aortalen Compliance ist. Nur so kann eine ausreichende Genauigkeit der Pulskonturanalyse gewährleistet werden. Diese Kalibration erfolgt beim PiCCO mittels transpulmonaler Thermodilution. Dabei wird das mit der Thermodilution ermittelte Schlagvolumen in Relation zur Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Pulskurve gesetzt. Mit Hilfe dieser Eichung kann dann kontinuierlich aus der arteriellen Druckkurve (Pulskontur) das Herzzeitvolumen bestimmt werden (s. Abbildung 14) (Fresenius und Heck 2011a; Irlbeck et al. 1995; Godje et al. 2002).

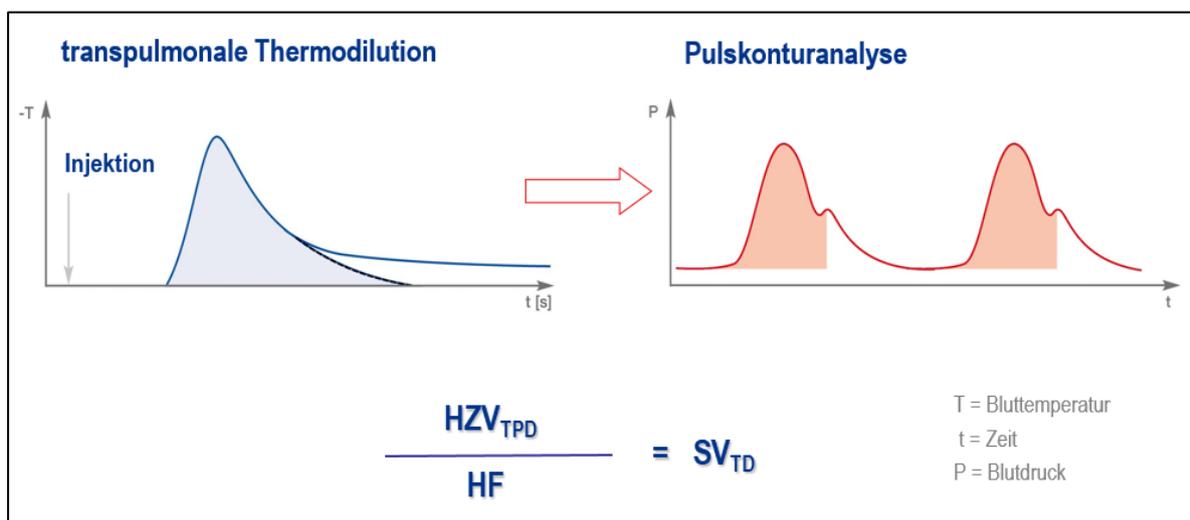


Abbildung 14: Kalibration der Pulskonturanalyse (Dittmann 2006)

### 2.3 Dokumentation

Die Dokumentation der vom PiCCO-Gerät erhobenen Daten erfolgte, wie oben bereits erwähnt, auf einem standardisierten Formblatt (PiCCO-Protokoll, s. Abbildung 15). Auf diesem wurden zunächst Name, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht des Patienten eingetragen. Bei jeder TPTD-Messung wurden folgende Daten notiert:

- Datum und Uhrzeit der jeweiligen Messung
- Lage des ZVK (V. jugularis interna, V. femoralis oder V. subclavia)
- Vitalparameter: Herzfrequenz (in Herzschlägen pro Minute), Herzrhythmus (Sinusrhythmus, absolute Arrhythmie oder Sinusarrhythmie), systolischer und diastolischer Blutdruck (in mmHg), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, in mmHg)
- ZVD (in mmHg)
- Angaben zur Atmung: Atemmodus (Spontanatmung, druckunterstützte Atmung oder druckkontrollierte Atmung), ggf. Tidalvolumen
- PiCCO-Parameter: PCHI, SVRI, dPmax, GEDI, SVV, PPV, ELWI, SVI, HI, GEF, PVPI, CPI
- Angaben zu einer eventuellen Katecholamintherapie (Bezeichnung und Dosierung des Pressors)

Weitere Informationen wurden den Patientenakten und Beatmungsprotokollen entnommen, so zum Beispiel die jeweilige Diagnose. Die Patienten wurden in sieben Diagnosegruppen eingeteilt, nämlich Sepsis, hepatologische Erkrankungen (Leberversagen/ Z.n. Lebertransplantation/ Leberzirrhose/ hepatorenales Syndrom), gastrointestinale Blutung, pulmonologische Erkrankungen (Pneumonie/ ARDS (*acute respiratory distress syndrome*)), kardiologische Erkrankungen (Kreislaufversagen/ andere kardiale Erkrankungen), Pankreatitis und andere Erkrankungen.

Darüber hinaus wurden bei Aufnahme jedes Patienten der Prognose-Score Apache II erhoben.

Formblatt  
PiCCO-Protokoll ICU 2-11  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik



Patient: \_\_\_\_\_ Größe [cm]: \_\_\_\_\_ Gewicht [kg]: \_\_\_\_\_ Seite: \_\_\_\_\_

Datum	Zeit	ZVK V. jug. V. fem.	HF	HR SR AA	RR SpO <sub>2</sub> /e/a(MAD)	ZVD 2-10 mmHg	Atg. SA, DU DU	V <sub>fluid</sub>	PCHI vor TD	SVRI 1700- 2400	dP <sub>max</sub> 1200-2000	GEDI 600- 800	SVV ≤10	PPV ≤10	ELWI 5,0-7,0	SVI 40-60	HI 3,0-5,0	GEF 25-35	PVPI 1,0-3,0	CPI 0,5-0,7	Pressor
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____											
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____											
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____											
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____											
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen											
					/ ( )																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein			Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____											

Ersellt von: PD Dr. Wolfgang Huber

M2M\_FB\_PiCCO-Protokoll ICU 2-11\_120430

Seite 1 von 1

Abbildung 15: PiCCO-Protokoll der Intensivstation 2/11, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

## 2.4 Deindizierung relevanter Parameter

Viele der PiCCO-Daten werden automatisch in indizierter Form, d.h. angepasst an bestimmte biometrische Einflussfaktoren, angezeigt. Daher wurden die für diese Studie relevanten Parameter GEDI und SVI nachträglich deindiziert, sodass deren Rohwerte für die statistischen Analysen verwendet werden konnten. Zu diesem Zweck wurde zunächst aus dem Körpergewicht und der Körpergröße die Körperoberfläche (body surface area, BSA) nach der Formel von DuBois berechnet (Pulsion Medical Systems 2011):

$$BSA (m^2) = 0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$$

Anschließend wurde der SVI mit der jeweiligen BSA multipliziert, wodurch die Werte für das SV ermittelt wurden:

$$SV (ml) = SVI (ml/m^2) \times BSA (m^2)$$

Mit folgenden Formeln wurde das normalisierte Körpergewicht (predicted body weight, PBW) jeweils für männliche und weibliche Patienten ermittelt:

$$PBW (kg) = 50 + 0,91 [\text{Größe (cm)} - 152,4] \text{ (männlich)}$$

$$PBW (kg) = 45,5 + 0,91 [\text{Größe (cm)} - 152,4] \text{ (weiblich)}$$

Mithilfe des PBW und der Größe konnte nun die normalisierte Körperoberfläche (predicted body surface area, PBSA) nach DuBois berechnet werden.

Um den GEDI zu deindizieren, wurde der GEDI mit der PBSA multipliziert, wodurch die Werte für das GEDV erhalten wurden:

$$GEDV (ml) = GEDI (ml/m^2) \times PBSA (m^2)$$

## 2.5 Statistische Auswertung

Zunächst wurden sämtliche auf dem PiCCO-Protokoll aufgezeichnete Daten sowie die Diagnosen, die errechneten Prognose-Scores und Daten aus den Beatmungsprotokollen in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2013) übertragen. Anschließend wurde mit Hilfe von Excel die Deindizierung der Parameter GEDI und SVI nach oben genannten Formeln vorgenommen.

Die eigentliche Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (IBM SPSS Statistics 25, Chicago, IL, USA). Zunächst wurden sämtliche Daten deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben und Extremwerte/Ausreißer untersucht. Für metrische Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet; für nominale Parameter wurden Häufigkeiten und gültige Prozente angegeben. Einfache Zusammenhänge metrischer Variablen wurden mit bivariaten Korrelationen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho untersucht und mit Streudiagrammen bildlich dargestellt. Zusammenhänge mit nominalen Parametern wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht und mit Boxplots verbildlicht. Die multivariable Analyse von Zusammenhängen wurde mit multiplen linearen Regressionsanalysen (rückwärts) durchgeführt. Zur Veranschaulichung kamen Balkendiagramme und Histogramme zur Anwendung. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von  $p < 0,05$  (signifikant) verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### 3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie wurden 568 schwerstkranke, intensivpflichtige Patienten untersucht. Mit 37,8 % war die Sepsis die häufigste Diagnose, 20,6 % der Patienten litten an pulmonologischen Erkrankungen und 13,9 % an hepatologischen Erkrankungen. Die übrigen 27,8 % der Patienten waren von kardiologischen Erkrankungen, gastrointestinalen Blutungen, Pankreatitis oder sonstigen Erkrankungen betroffen. Tabelle 10 fasst die allgemeinen Charakteristika des Patientenkollektivs zusammen.

		Häufigkeit/ Mittelwert $\pm$ SD
Patientendaten	Männlich	340/553 (61,5 %)
	Weiblich	213/553 (38,5 %)
	Alter (Jahre)	65 $\pm$ 13,89 (n=537)
	Größe (m)	1,73 $\pm$ 0,09 (n=539)
	Gewicht (kg)	78,23 $\pm$ 19,01 (n=540)
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,17 $\pm$ 5,99 (n=537)
	Apache II - Score	22,51 $\pm$ 7,30 (n=316)
Diagnose	Sepsis	169/447 (37,8 %)
	Hepatologische Erkrankungen	62/447 (13,9 %)
	Gastrointestinale Blutung	42/447 (9,4 %)
	Pulmonologische Erkrankungen	92/447 (20,6 %)
	Kardiologische Erkrankungen	36/447 (8,1 %)
	Pankreatitis	19/447 (4,3 %)
	Andere Erkrankungen	27/447 (6,0 %)

Tabelle 10: Allgemeine Patientencharakteristika

### 3.1.2 Spezifische Patientencharakteristika

In Tabelle 11 werden weitere, für diese Studie relevante Patientencharakteristika zusammengefasst. Es wurde für sämtliche Analysen stets nur eine TPTD-Messung pro Patient – nämlich die Erstmessung – herangezogen. Bei 483 von 568 Patienten wurde ein Messwert für die SVV erhoben (MW  $\pm$  SD: 14,47 %  $\pm$  7,33 %), bei 494 von 568 Patienten ein Messwert für die PPV (MW  $\pm$  SD: 12,47 %  $\pm$  7,24 %). Für die dynamische arterielle Elastance ( $E_{\text{dyn}}$ ), welche die Ratio aus PPV und SVV darstellt, konnten 454 Werte errechnet werden (MW  $\pm$  SD: 0,87  $\pm$  0,31).

Die Atmung wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefasst. Die Mehrheit der Patienten (54,5 %) hat zum Zeitpunkt der ersten Messung spontan geatmet; 22,6 % wurden druckunterstützt beatmet und 22,9 % wurden druckkontrolliert beatmet. Anders ausgedrückt lag bei 54,5 % der Patienten Spontanatmung vor, während 45,5 % der Patienten beatmet wurden. In den folgenden Analysen wurde auch zwischen druckkontrolliert beatmeten Patienten (22,9 %) und nicht druckkontrolliert beatmeten Patienten (77,1 %) differenziert.

Der Herzrhythmus wurde eingeteilt in Sinusrhythmus, welcher bei 87,2 % der Patienten vorlag, absolute Arrhythmie (bei 12,4 % der Patienten) und Sinusarrhythmie (bei 0,4 % der Patienten). Die mittlere Herzfrequenz betrug 92,11 S/min  $\pm$  22,02 S/min. Weitere hämodynamische Parameter, welche in den folgenden Analysen berücksichtigt wurden, sind ZVD, GEDV und SV.

Die Hauptkriterien, welche zur Beurteilung von SVV und PPV gegeben sein müssen, also Sinusrhythmus und druckkontrollierte Beatmung, waren bei 113 von 568 Patienten (20,3 %) erfüllt.

		Häufigkeit/ Mittelwert $\pm$ SD
Variabilitäten und $E_{a_{dyn}}$	SVV (%)	14,47 $\pm$ 7,33 (n=483)
	PPV (%)	12,47 $\pm$ 7,24 (n=494)
	$E_{a_{dyn}}$ (PPV/SVV)	0,87 $\pm$ 0,31 (n=454)
Atmung	Spontanatmung (SA)	302/554 (54,5 %)
	DU-Beatmung	125/554 (22,6 %)
	DK-Beatmung	127/554 (22,9 %)
	Keine Beatmung (SA)	302/554 (54,5 %)
	Beatmung (DU+DK)	252/554 (45,5 %)
	Keine DK-Beatmung	427/554 (77,1 %)
	DK-Beatmung	127/554 (22,9 %)
Hämodynamik	Sinusrhythmus (SR)	485/556 (87,2 %)
	Absolute Arrhythmie (AA)	69/556 (12,4 %)
	Sinusarrhythmie (SR)	2/556 (0,4 %)
	Herzfrequenz (HF; S/min)	92,11 $\pm$ 22,02 (n=567)
	ZVD (cm H <sub>2</sub> O)	16,11 $\pm$ 7,92 (n=551)
	GEDV (ml)	1470,85 $\pm$ 459,80 (n=516)
	SV (ml)	82,88 $\pm$ 36,19 (n=513)
Idealbedingungen	Sinusrhythmus (SR) und DK-Beatmung	113/568 (20,3 %)

Tabelle 11: Spezifische Patientencharakteristika

## 3.2 Bivariable Analysen

### 3.2.1 Zusammenhang zwischen SVV und biometrischen Parametern

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen der SVV und jeweils dem Gewicht, dem Alter und der Größe in bivariaten Korrelationsanalysen untersucht; der Zusammenhang zwischen der SVV und dem Geschlecht wurde mit dem Mann-Whitney-Test geprüft. Auf den Abbildungen 16-19 werden die Zusammenhänge in Streudiagrammen bzw. einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt.

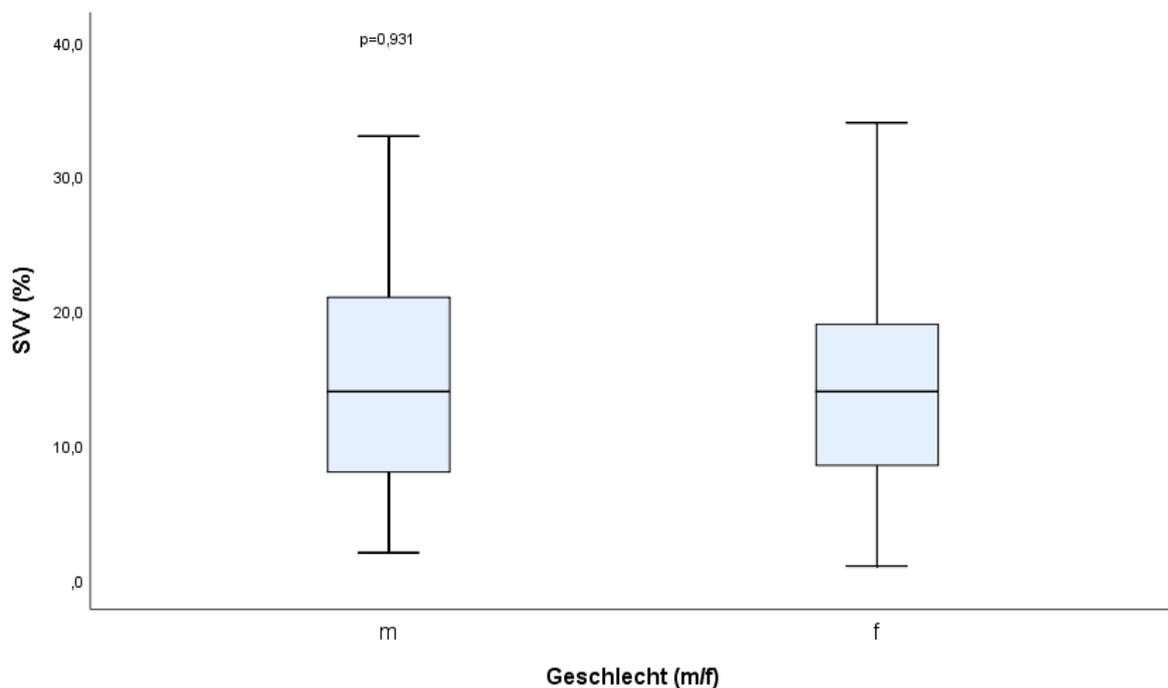


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen SVV und Geschlecht

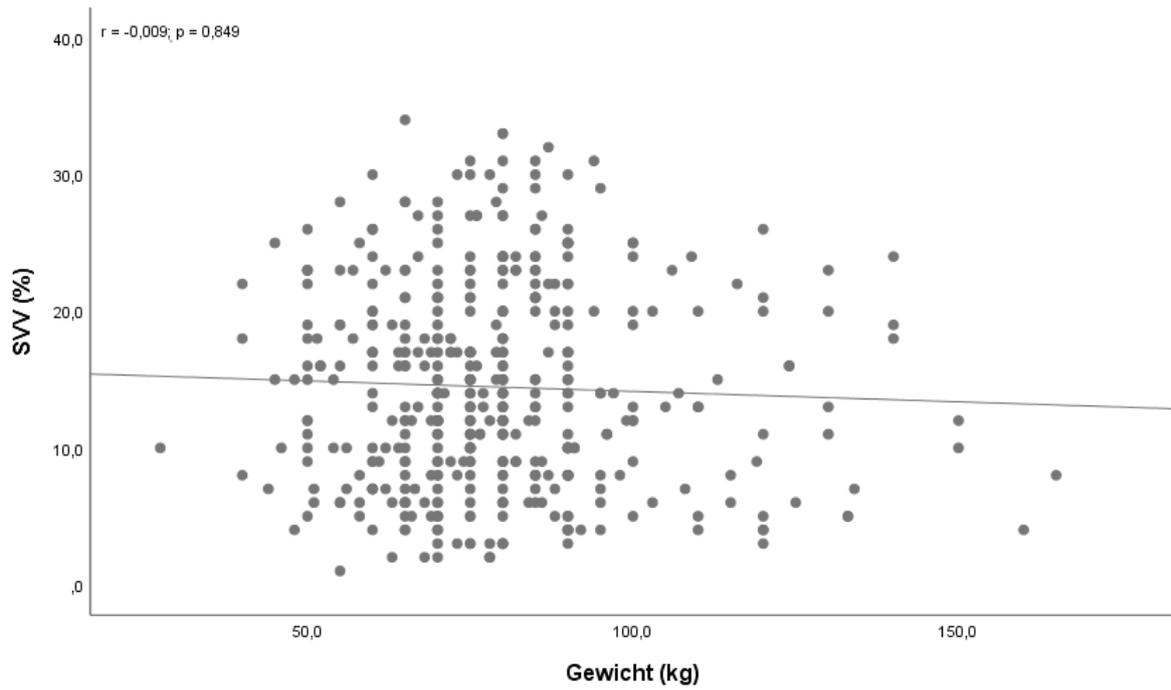


Abbildung 17: Korrelation zwischen SVV und Gewicht

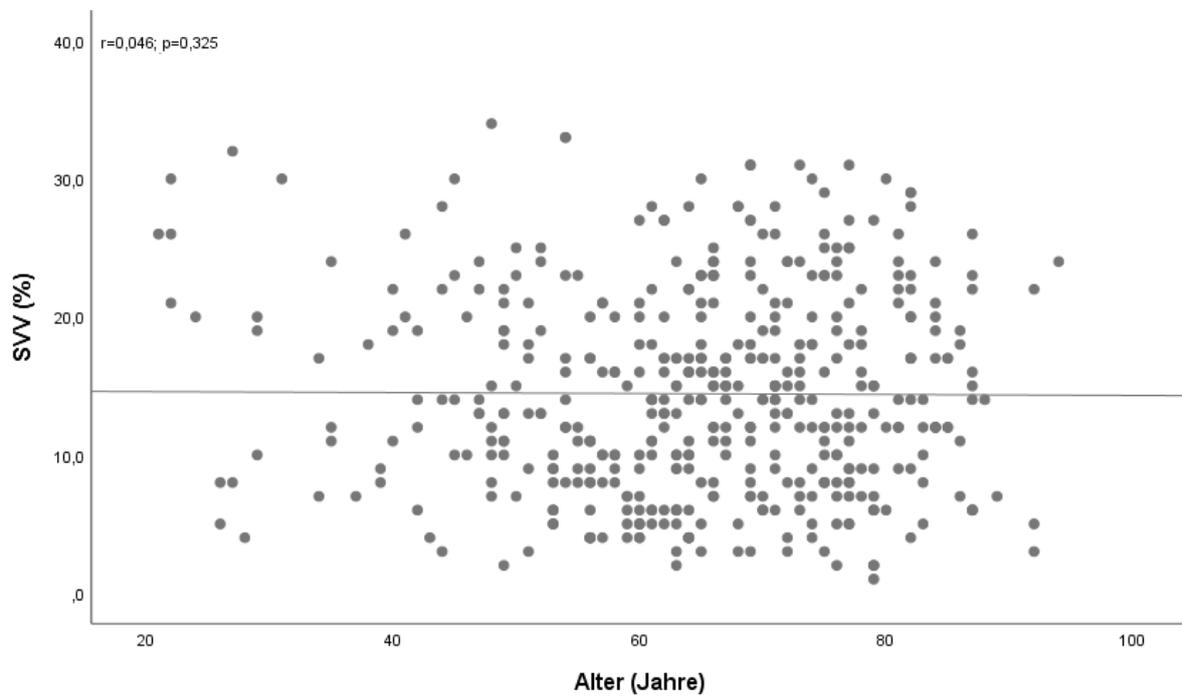


Abbildung 18: Korrelation zwischen SVV und Alter

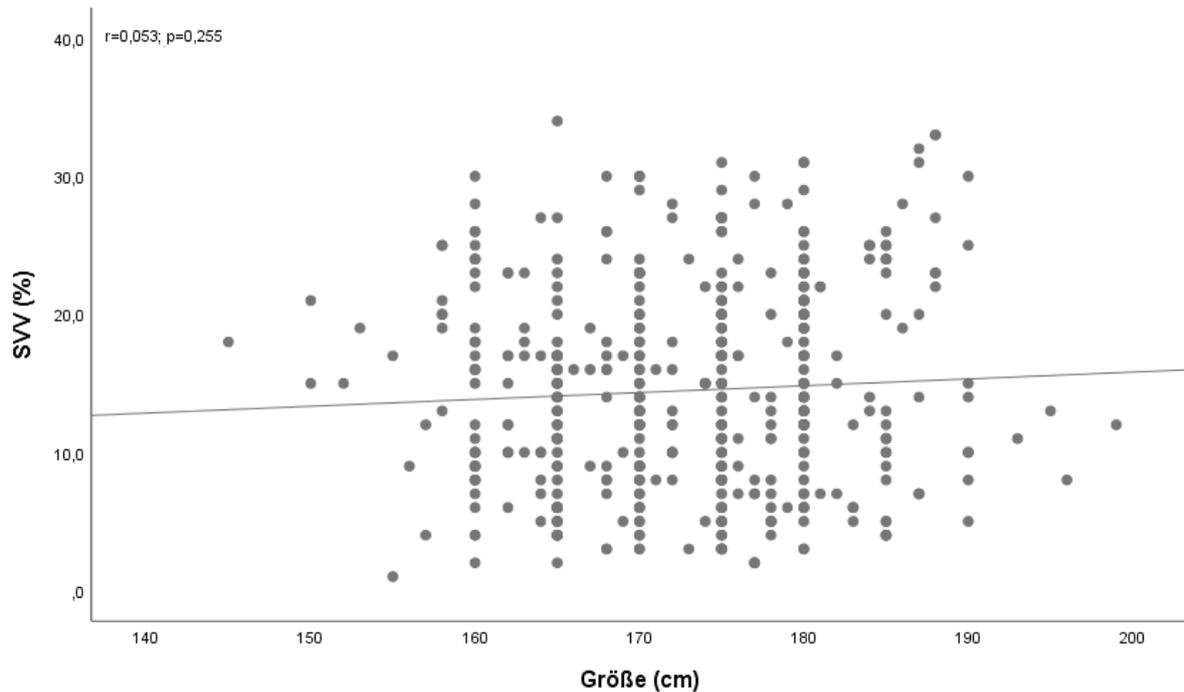


Abbildung 19: Korrelation zwischen SVV und Größe

Es ist ersichtlich, dass die SVV mit keinem biometrischen Parameter statistisch signifikant korrelierte. Am ehesten konnte ein schwacher Zusammenhang mit der Größe nachgewiesen werden, jedoch war auch dieser mit  $r = 0,053$  und  $p = 0,255$  nicht statistisch signifikant. Tabelle 12 fasst die jeweiligen Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho sowie die  $p$ -Werte zusammen.

	Korrelationskoeffizient $r$	$p$ -Wert
Geschlecht		0,931
Gewicht	-0,009	0,849
Alter	0,046	0,325
Größe	0,053	0,255

Tabelle 12: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der SVV

### 3.2.2 Zusammenhang zwischen PPV und biometrischen Parametern

Nun wurde der Zusammenhang zwischen der PPV und jeweils dem Gewicht, dem Alter und der Größe in bivariaten Korrelationsanalysen untersucht; der Zusammenhang zwischen der PPV und dem Geschlecht wurde mit dem Mann-Whitney-Test geprüft. Auf den Abbildungen 20-23 werden die verschiedenen Zusammenhänge in Streudiagrammen bzw. einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt.

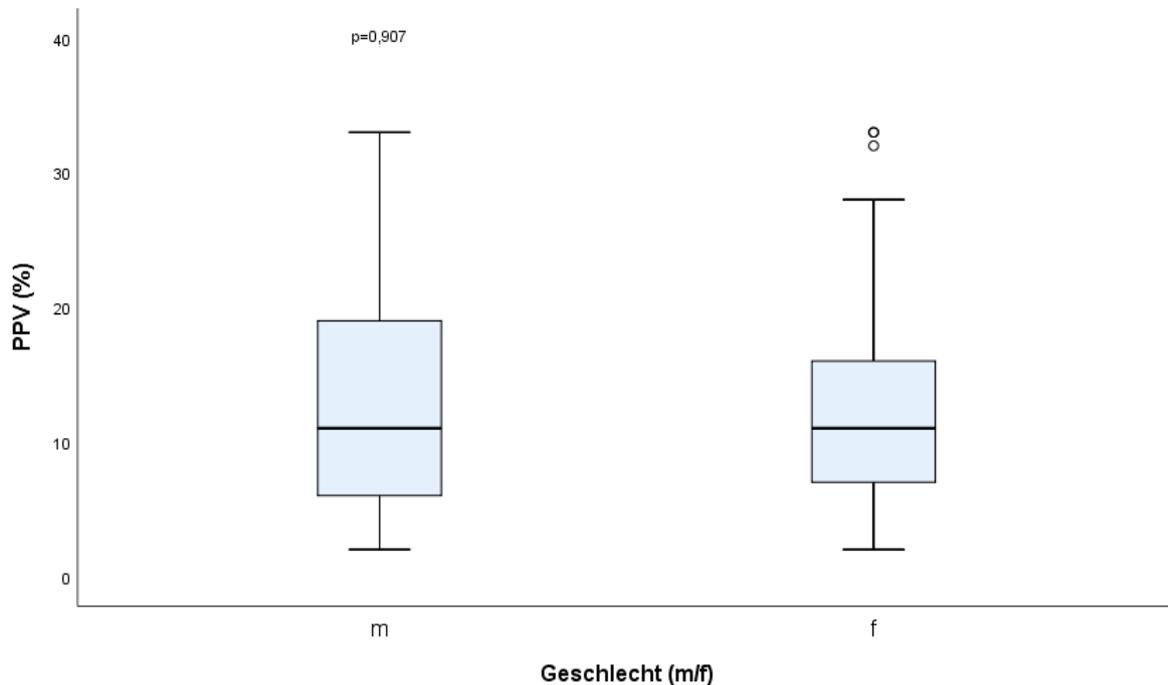


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen PPV und Geschlecht

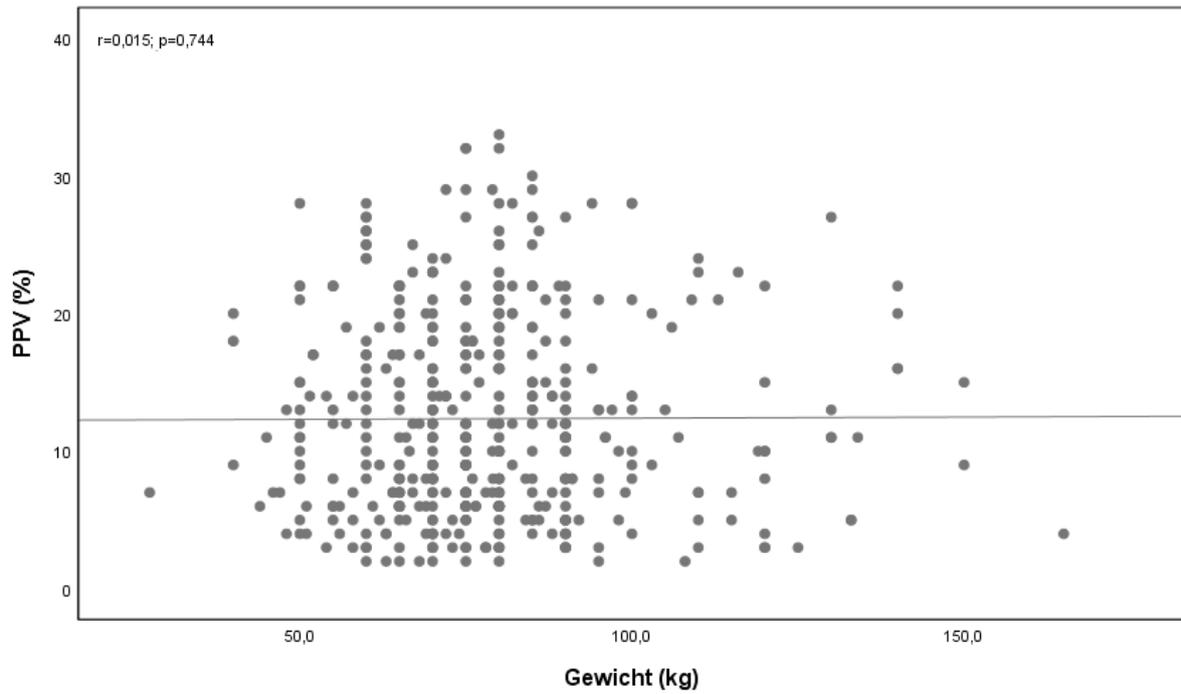


Abbildung 21: Korrelation zwischen PPV und Gewicht

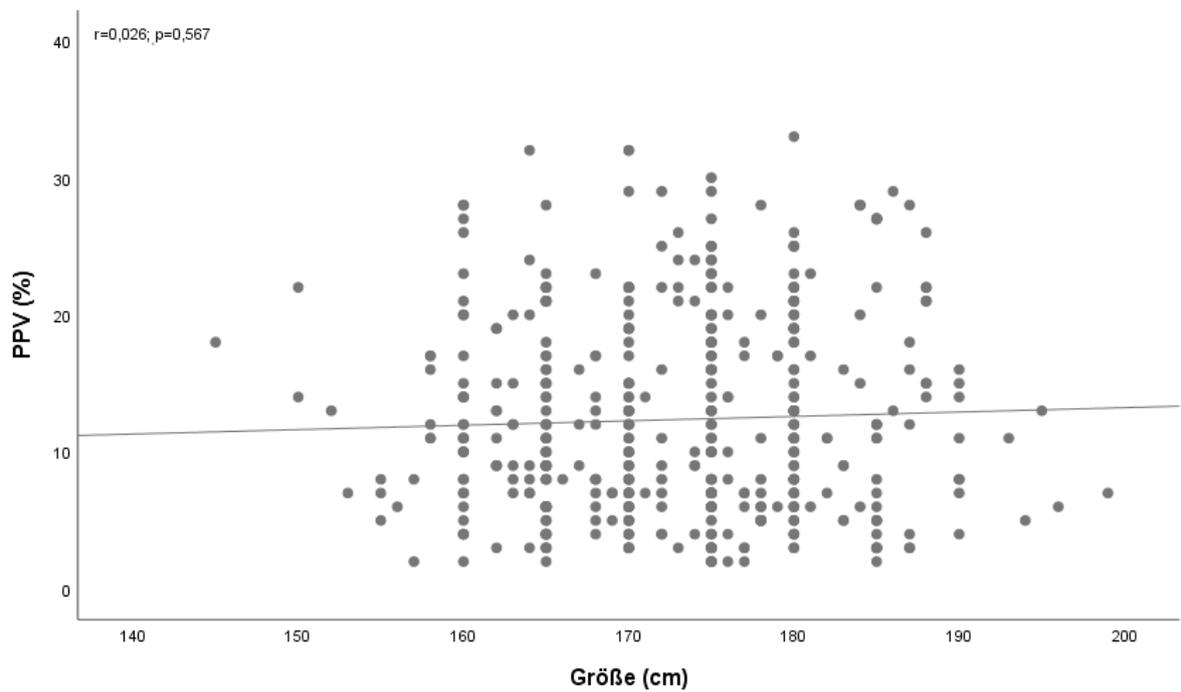


Abbildung 22: Korrelation zwischen PPV und Größe

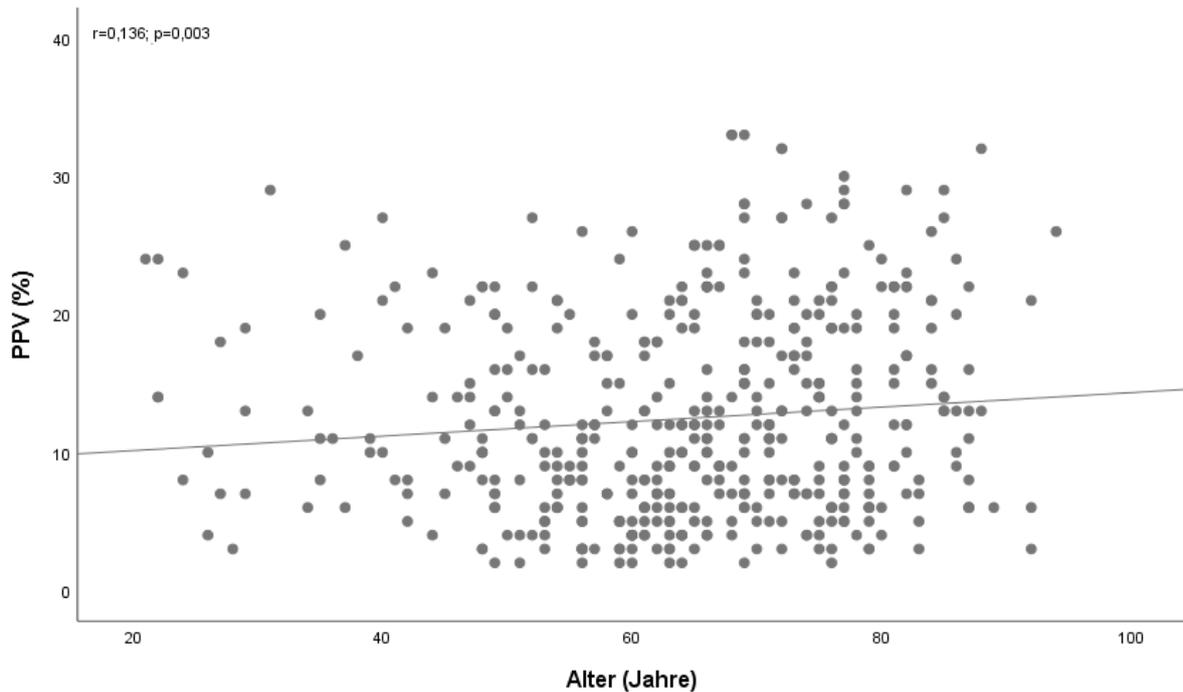


Abbildung 23: Korrelation zwischen PPV und Alter

Die PPV korrelierte weder mit dem Gewicht, noch mit der Größe oder dem Geschlecht statistisch signifikant. Jedoch konnte ein stärkerer Zusammenhang mit dem Alter nachgewiesen werden, welcher mit  $r = 0,136$  und  $p = 0,003$  statistisch signifikant war. Tabelle 13 fasst die jeweiligen Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho sowie die  $p$ -Werte zusammen.

	Korrelationskoeffizient $r$	$p$ -Wert
Geschlecht		0,907
Gewicht	0,015	0,744
Größe	0,026	0,567
Alter	0,136	0,003

Tabelle 13: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der PPV

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen $Ea_{dyn}$ und biometrischen Parametern

Zuletzt wurde der Zusammenhang zwischen der  $Ea_{dyn}$  und jeweils dem Gewicht, dem Alter und der Größe in bivariaten Korrelationsanalysen untersucht; der Zusammenhang zwischen der  $Ea_{dyn}$  und dem Geschlecht wird mit dem Mann-Whitney-Test Geprüft. Die Abbildungen 24 - 27 zeigen die verschiedenen Zusammenhänge in Streudiagrammen bzw. einem Boxplot-Diagramm.

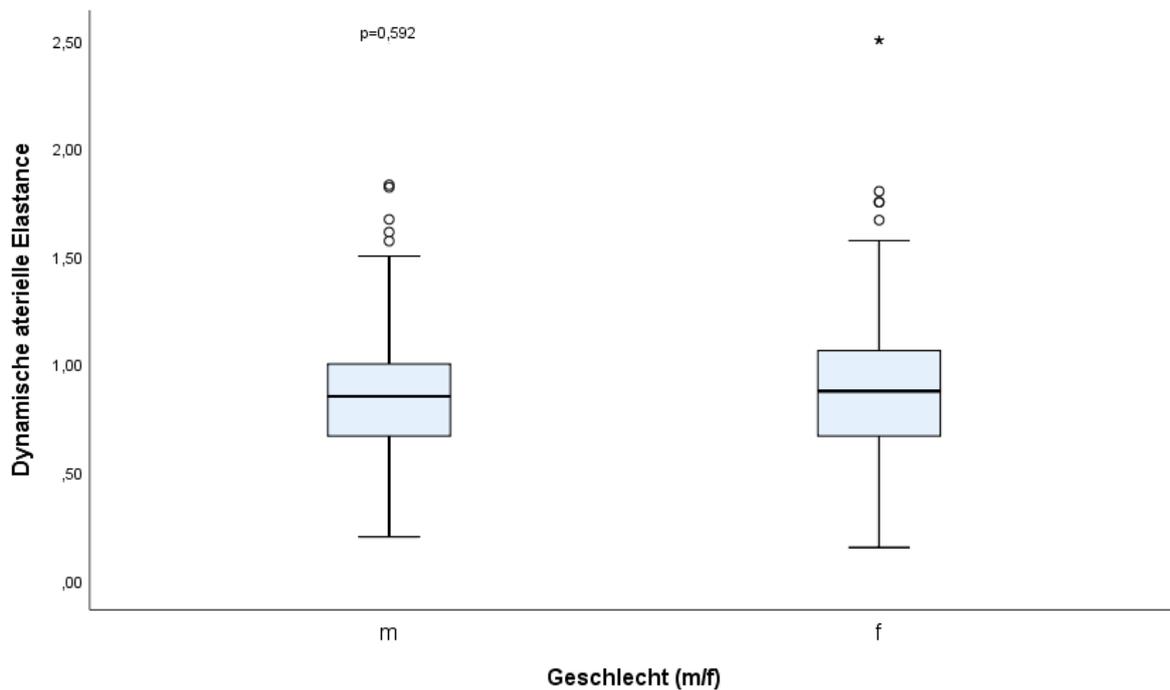


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen  $Ea_{dyn}$  und Geschlecht

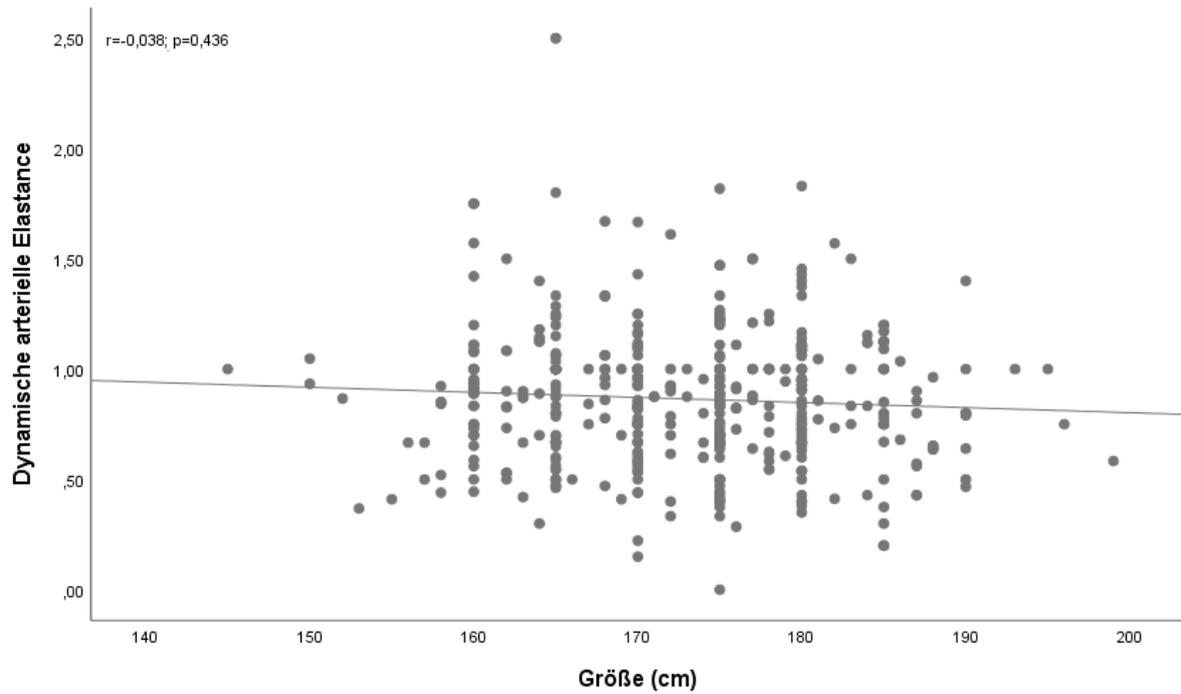


Abbildung 25: Korrelation zwischen  $E_{a_{dyn}}$  und Größe

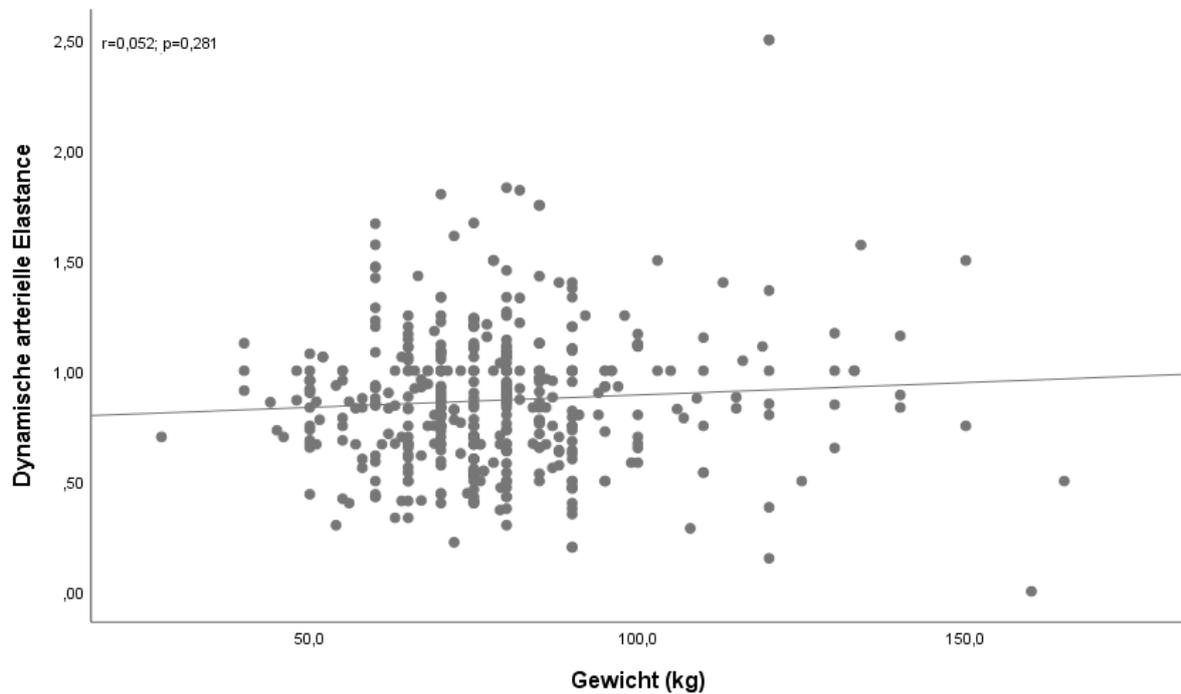


Abbildung 26: Korrelation zwischen  $E_{a_{dyn}}$  und Gewicht

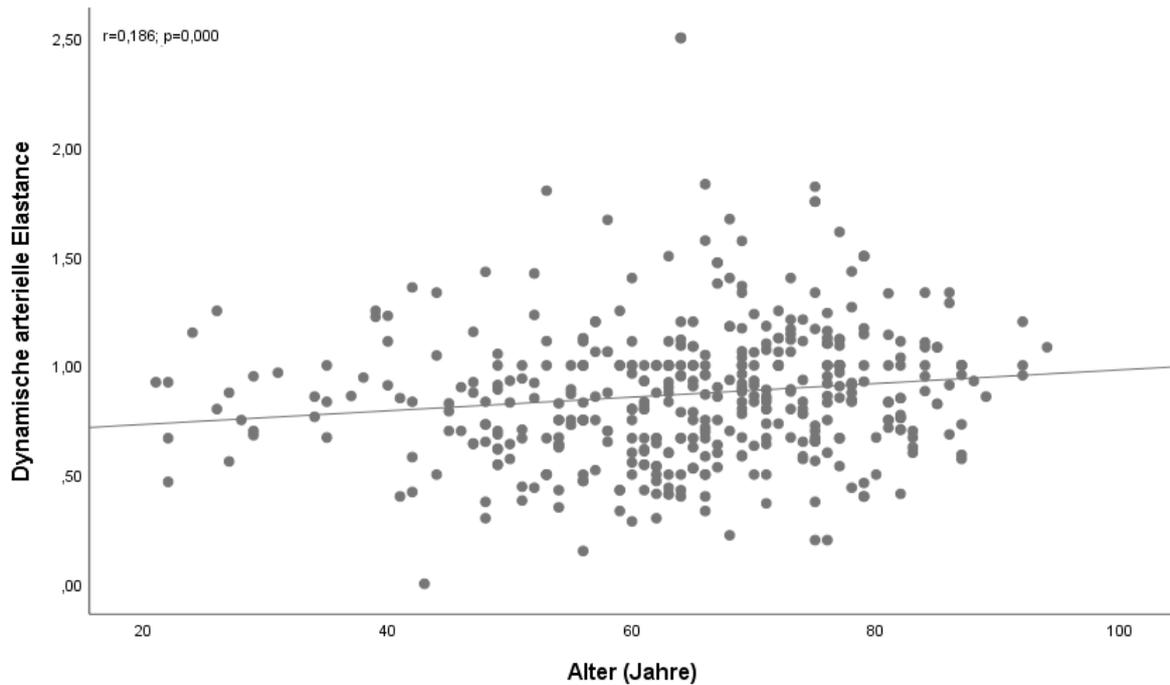


Abbildung 27: Korrelation zwischen  $Ea_{dyn}$  und Alter

Zwischen der  $Ea_{dyn}$  und der Größe, dem Geschlecht sowie dem Gewicht bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Jedoch konnte, wie bei der PPV, eine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $Ea_{dyn}$  und dem Alter nachgewiesen werden ( $r = 0,186$ ;  $p = 0,000$ ). Tabelle 14 fasst die jeweiligen Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho sowie die  $p$ -Werte zusammen.

	Korrelationskoeffizient $r$	$p$ -Wert
Geschlecht		0,592
Größe	-0,038	0,436
Gewicht	0,052	0,281
Alter	0,186	0,000

Tabelle 14: Zusammenhang biometrischer Variablen mit der  $Ea_{dyn}$

### 3.2.4 Fazit

Zusammengefasst bestanden die einzigen statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der PPV und dem Alter sowie zwischen der  $Ea_{dyn}$  und ebenfalls dem Alter. Es wurden relativ niedrige Korrelationskoeffizienten ermittelt, was bedeutet, dass der Zusammenhang schwach ausgeprägt ist.

Kein biometrischer Parameter hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die SVV. Für das Gewicht, die Größe und das Geschlecht konnte kein signifikanter Einfluss auf die SVV, PPV oder  $Ea_{dyn}$  festgestellt werden.

### 3.3 Multiple lineare Regressionsanalysen

Es galt nun herauszufinden, welche Faktoren aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung einen signifikanten Einfluss auf SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  ausübten. Dafür wurden für SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  jeweils drei verschiedene Rechenmodelle erstellt, in denen mittels multipler linearer Regressionsanalyse die stärksten Einflussfaktoren bestimmt wurden. Folgende Einflussfaktoren wurden in die Berechnungen aufgenommen:

- Biometrische Parameter: Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht
- „Kontexte“ aus Hämodynamik und Beatmung: Herzrhythmus, Herzfrequenz, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung nein/ja, DK-Beatmung nein/ja

Die Atmung wurde für die Berechnungen auf drei verschiedene Arten gruppiert. Die Variablenbezeichnung „Atmung“ differenziert zwischen Spontanatmung, DU-Beatmung und DK-Beatmung. Die Variablenbezeichnung „Beatmung nein/ja“ hingegen differenziert grundsätzlich zwischen beatmeten und nichtbeatmeten Patienten. Die Variablenbezeichnung „DK-Beatmung nein/ja“ gruppiert schließlich in DK-beatmete Patienten und nicht-DK-beatmete Patienten. So konnte der Einfluss der Beatmung möglichst differenziert herausgearbeitet werden.

In den einzelnen Modellen wurden zunächst isoliert die biometrischen Parameter und anschließend isoliert die Kontexte betrachtet. Zuletzt wurde in einem Gesamtmodell der gemeinsame Einfluss aller Parameter untersucht.

Die folgenden Tabellen zeigen nur den jeweils letzten Schritt der multiplen linearen Regressionsanalyse; das dazugehörige Balkendiagramm vergleicht die t-Werte der einflussreichsten Variablen. Der t-Wert trifft eine Aussage über die Gewichtung des Parameters, unabhängig von seiner Einheit. Je höher der t-Wert, desto höher ist der Einfluss dieses Parameters.

### 3.3.1 Biometrie

Zunächst wurde der Einfluss der biometrischen Variablen auf SVV, PPV und  $E_{a_{dyn}}$  durch multiple lineare Regressionsanalysen untersucht. Es wurde stets der Einfluss von Alter, Gewicht, Geschlecht und Größe geprüft.

#### 3.3.1.1 Einfluss biometrischer Parameter auf die SVV

Von den vier Einflussvariablen war lediglich die Größe mit einem t-Wert von  $t = 1,757$  und einem p-Wert von  $p = 0,080$  unabhängig mit der SVV assoziiert (s. Tabelle 15 und Abbildung 28). Demnach stieg die SVV mit zunehmender Größe. Dies passt zu dem Ergebnis der bivariaten Korrelationsanalyse, bei der die Größe zwar keinen statistisch signifikanten, aber zumindest den vergleichsweise stärksten Zusammenhang mit der SVV zeigte.

$R^2 = 0,007$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	2,226	0,320	0,749
Größe	0,071	1,757	0,080

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe

Abhängige Variable: SVV

Tabelle 15: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Biometrie

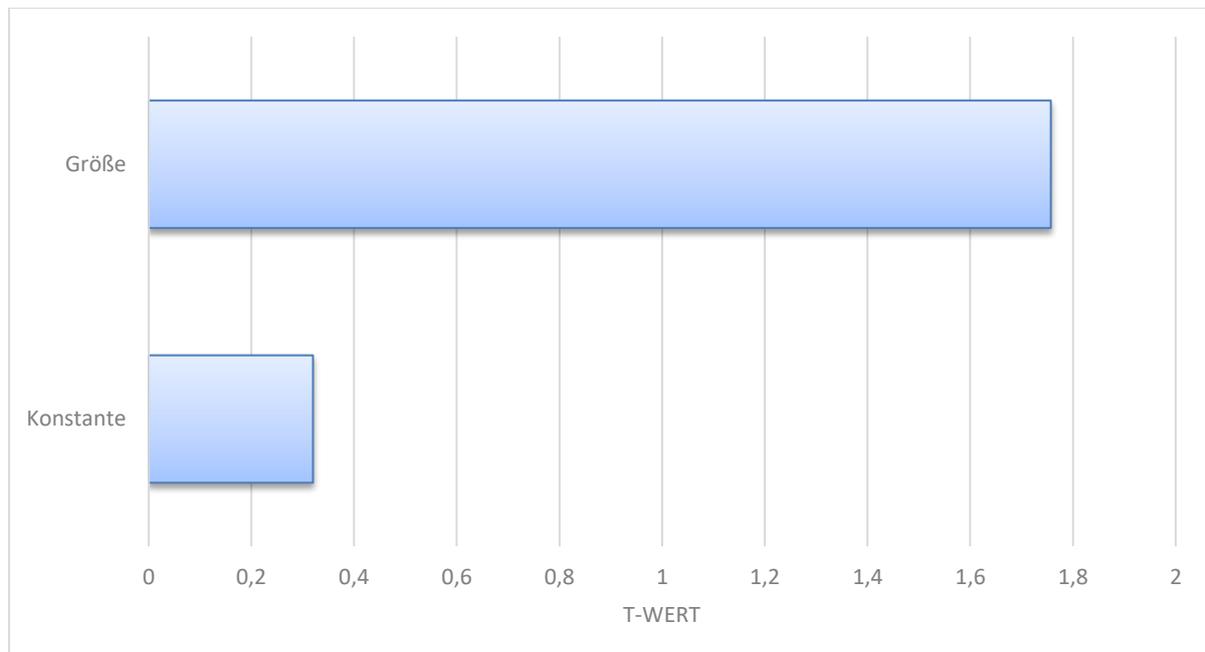


Abbildung 28: Biometrische Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte)

### 3.3.1.2 Einfluss biometrischer Parameter auf die PPV

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss biometrischer Variablen auf die PPV untersucht. Hier ist das Alter die einzige Variable, die unabhängig mit der PPV assoziiert war ( $t = 2,065$ ;  $p = 0,040$ ) (s. Tabelle 16 und Abbildung 29). Je älter der Patient, desto höher war die PPV. PPV und Alter wiesen in der vorausgegangenen Korrelation ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang auf.

R <sup>2</sup> = 0,009			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	9,130	5,751	0,000
Alter	0,050	2,065	0,040

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe

Abhängige Variable: PPV

Tabelle 16: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Biometrie

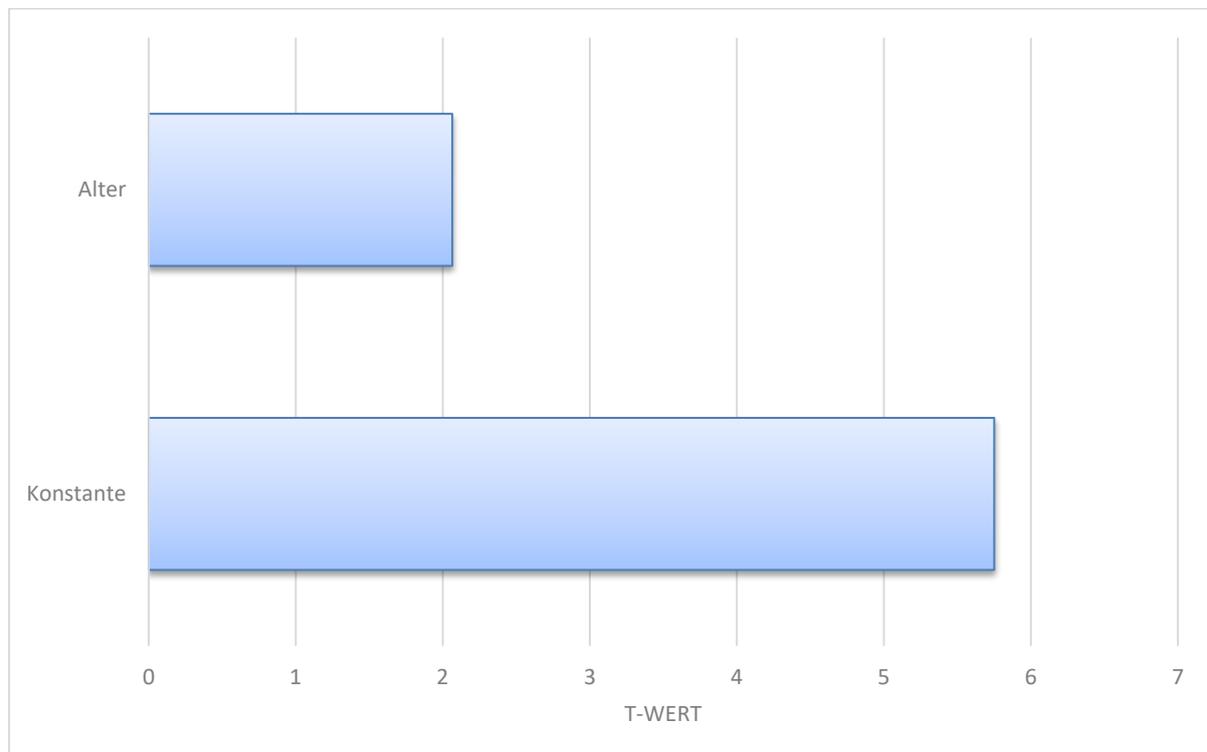


Abbildung 29: Biometrische Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte)

### 3.3.1.3 Einfluss biometrischer Parameter auf die $Ea_{dyn}$

In der nächsten Regressionsanalyse wurde nachgewiesen, dass die  $Ea_{dyn}$  mit einem t-Wert von  $t = 1,958$  und einem p-Wert von  $p = 0,051$  mit dem Gewicht unabhängig assoziiert war, sowie ebenso mit der Größe ( $t = -1,738$ ;  $p = 0,083$ ) und mit dem Alter ( $t = 2,738$ ;  $p = 0,006$ ) (s. Tabelle 17 und Abbildung 30). Die  $Ea_{dyn}$  wurde demnach größer bei höherem Gewicht, höherem Alter und kleinerer Größe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen  $Ea_{dyn}$  und dem Alter wurde auch in der Korrelationsanalyse gezeigt.

$R^2 = 0,031$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	1,110	3,387	0,001
Gewicht	0,002	1,958	0,051
Größe	-0,003	-1,738	0,083
Alter	0,003	2,738	0,006

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe

Abhängige Variable:  $Ea_{dyn}$

Tabelle 17: Multiple Regression zur  $Ea_{dyn}$ , Rückwärts: Biometrie

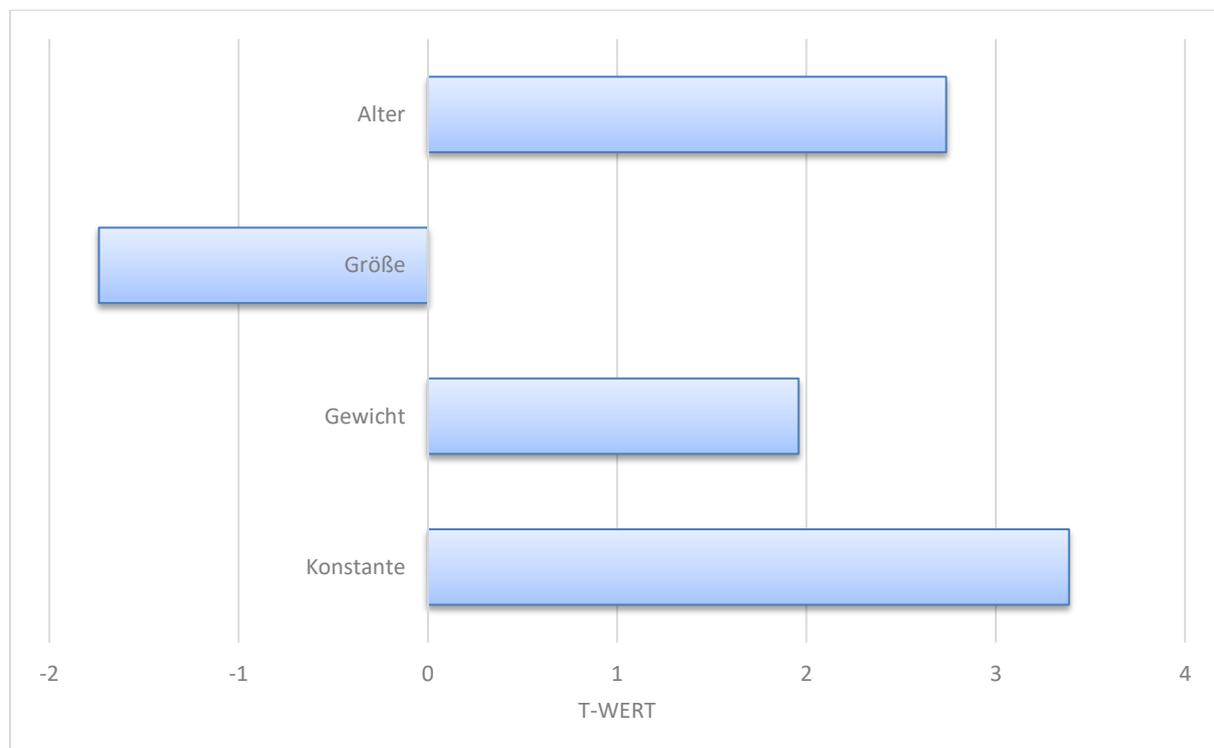


Abbildung 30: Biometrische Einflussfaktoren auf die  $Ea_{dyn}$  (t-Werte)

#### **3.3.1.4 Fazit**

Der einzig signifikante Einflussfaktor auf die SVV war die Größe, wobei die SVV mit zunehmender Größe höher wurde. Die PPV wurde hingegen vom Alter signifikant beeinflusst; sie stieg mit zunehmendem Alter. Einzig die  $Ea_{dyn}$  wurde von mehreren biometrischen Faktoren signifikant beeinflusst und stieg bei höherem Gewicht, höherem Alter und kleinerer Größe an. Bei allen Modellen war der Erklärungsgehalt ( $R^2$ -Wert) des Modells sehr gering, was bedeutet, dass biometrische Faktoren nur wenig Einfluss auf SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  hatten.

### 3.3.2 Kontexte

Im nächsten Schritt wurden die nichtbiometrischen Einflussfaktoren (Kontexte) auf SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  untersucht. Die untersuchten Einflussvariablen waren stets Herzrhythmus, Herzfrequenz, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung nein/ja und DK-Beatmung nein/ja.

#### 3.3.2.1 Einfluss der Kontexte auf die SVV

Von den ins Kontextmodell eingeschlossenen Variablen waren die Herzfrequenz ( $t = 8,570$ ;  $p = 0,000$ ), der Herzrhythmus ( $t = 6,070$ ;  $p = 0,000$ ), der ZVD ( $t = 2,032$ ;  $p = 0,043$ ), das GEDV ( $t = 2,955$ ;  $p = 0,003$ ), das SV ( $t = -3,604$ ;  $p = 0,000$ ) sowie der Faktor Beatmung nein/ja ( $t = -4,270$ ;  $p = 0,000$ ) unabhängig mit der SVV assoziiert (s. Tabelle 18 und Abbildung 31). Die SVV stieg demnach mit höherer Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, höherem ZVD, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung.

$R^2 = 0,318$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	-4,236	-1,841	0,066
Herzfrequenz	0,131	8,570	0,000
Herzrhythmus	5,765	6,070	0,000
ZVD	0,075	2,032	0,043
GEDV	0,002	2,955	0,003
SV	-0,038	-3,604	0,000
Beatmung n/j	-2,572	-4,270	0,000

Einflussvariablen: HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable: SVV

Tabelle 18: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Kontexte

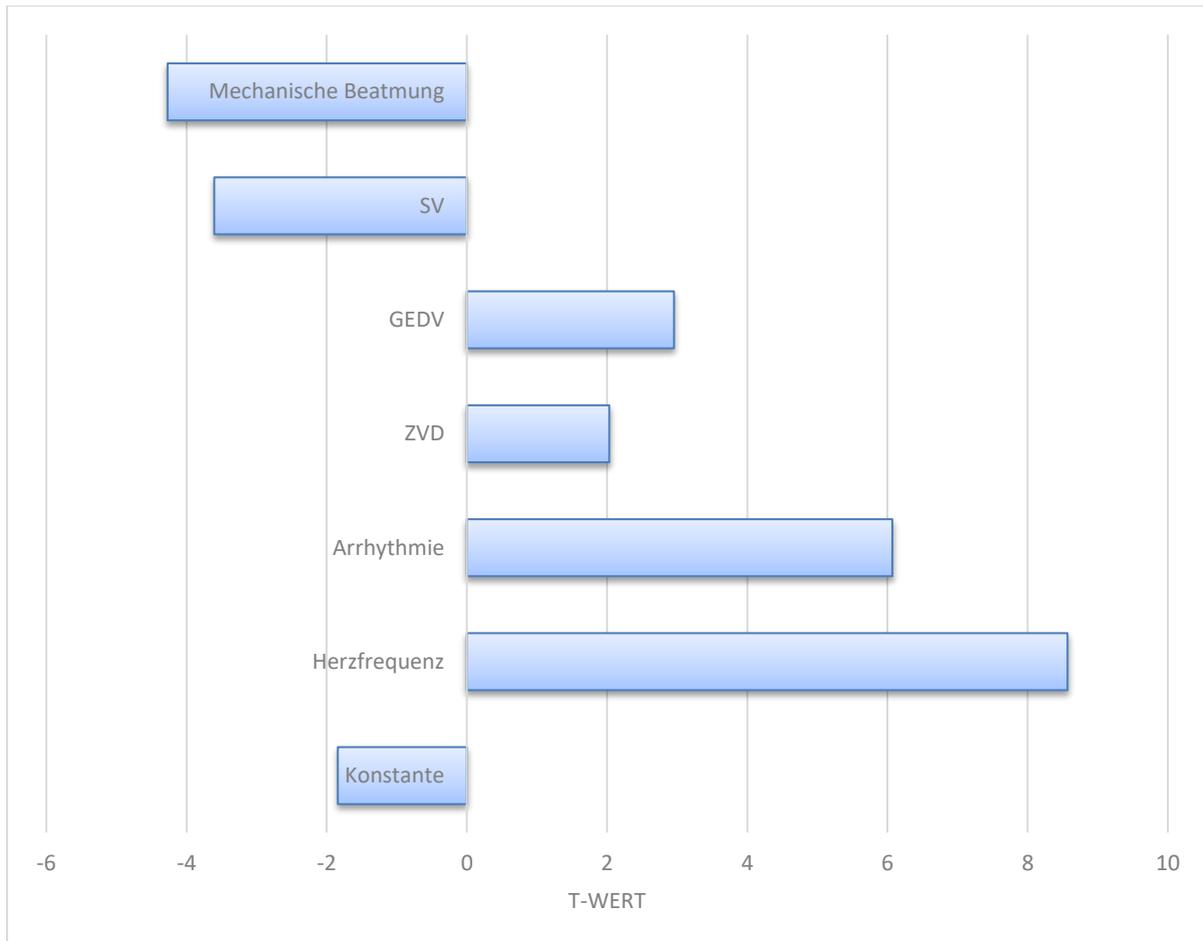


Abbildung 31: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte)

### 3.3.2.2 Einfluss der Kontexte auf die PPV

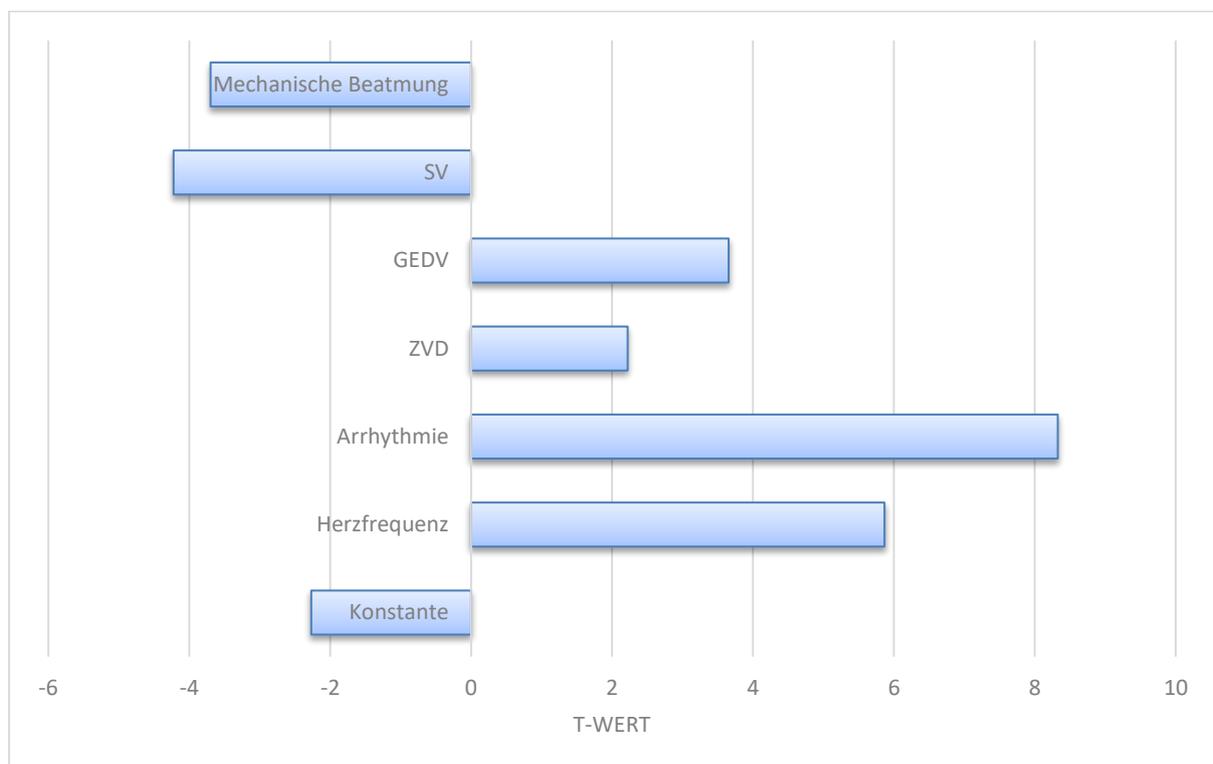
Beim Modell der nichtbiometrischen Einflussfaktoren auf die PPV waren die Variablen Herzfrequenz ( $t = 5,866$ ;  $p = 0,000$ ), Herzrhythmus ( $t = 8,325$ ;  $p = 0,000$ ), ZVD ( $t = 2,221$ ;  $p = 0,027$ ), GEDV ( $t = 3,654$ ;  $p = 0,000$ ), SV ( $t = -4,223$ ;  $p = 0,000$ ) sowie Beatmung nein/ja ( $t = -3,698$ ;  $p = 0,000$ ) unabhängig mit der PPV assoziiert (s. Tabelle 19 und Abbildung 32). Die PPV stieg mit höherer Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, höherem ZVD, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung.

R <sup>2</sup> = 0,305			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	-5,148	-2,269	0,024
Herzfrequenz	0,085	5,866	0,000
Herzrhythmus	7,997	8,325	0,000
ZVD	0,082	2,221	0,027
GEDV	0,003	3,654	0,000
SV	-0,044	-4,223	0,000
Beatmung n/j	-2,192	-3,698	0,000

Einflussvariablen: HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable: PPV

*Tabelle 19: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Kontexte*



*Abbildung 32: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte)*

### 3.3.2.3 Einfluss der Kontexte auf die $Ea_{dyn}$

Bei der Untersuchung nichtbiometrischer Einflussfaktoren auf die  $Ea_{dyn}$  waren lediglich die Herzfrequenz ( $t = -3,326$ ;  $p = 0,001$ ) und der Herzrhythmus ( $t = 2,734$ ;  $p = 0,007$ ) unabhängig mit der  $Ea_{dyn}$  assoziiert (s. Tabelle 20 und Abbildung 33). Die  $Ea_{dyn}$  fiel mit höherer Herzfrequenz und stieg mit arrhythmischem Herzschlag.

$R^2 = 0,044$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	0,936	10,642	0,000
Herzfrequenz	-0,002	-3,326	0,001
Herzrhythmus	0,141	2,734	0,007

Einflussvariablen: HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable:  $Ea_{dyn}$

Tabelle 20: Multiple Regression zur  $Ea_{dyn}$ , Rückwärts: Kontexte

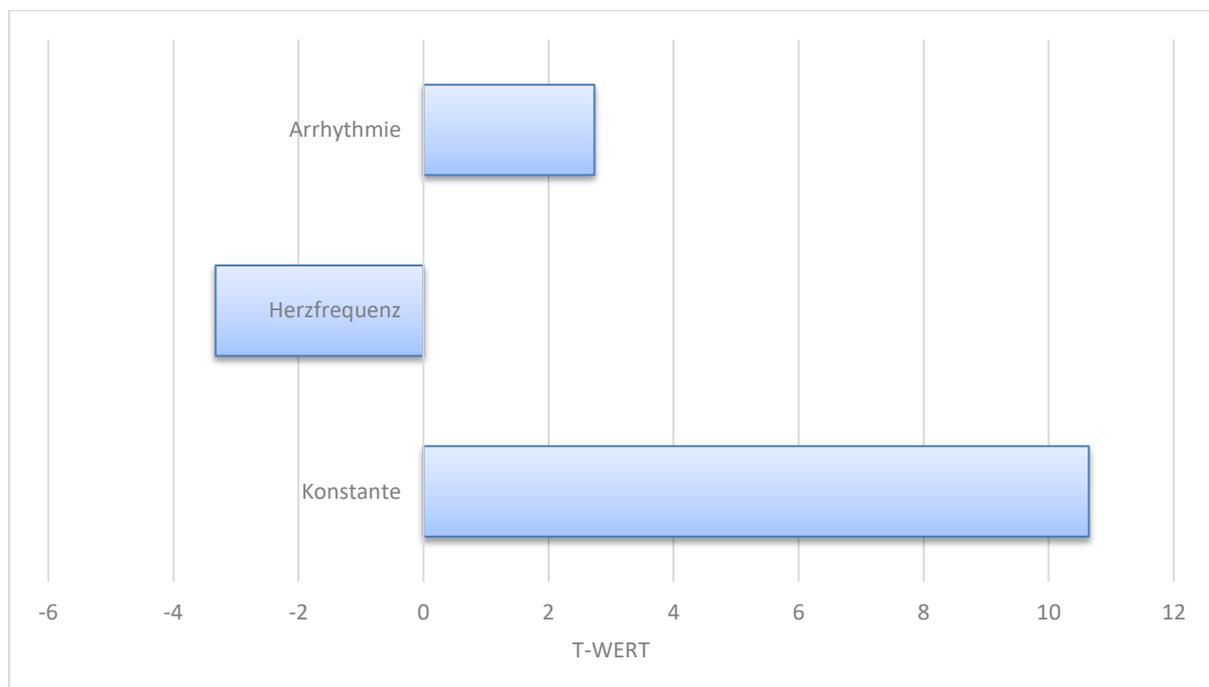


Abbildung 33: Nichtbiometrische Einflussfaktoren auf die  $Ea_{dyn}$  (t-Werte)

### 3.3.2.4 Fazit

Das Ergebnis der multiplen Regressionsanalyse im Modell der Kontexte war bei SVV und PPV ähnlich. Beide stiegen mit höherer Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, höherem ZVD, höherem GEDV und fielen bei höherem SV und mechanischer Beatmung.

Anders verhielt es sich bei der  $E_{\text{dyn}}$ . Diese fiel mit höherer Herzfrequenz und stieg mit arrhythmischem Herzschlag, während sie von der mechanischen Beatmung unbeeinflusst blieb.

Im Vergleich zu den Modellen der Biometrie zeigte sich bei der SVV und der PPV ein deutlich höherer Erklärungsgehalt der Modelle. Es konnten 31,8 % bzw. 30,5 % des Wertes für SVV bzw. PPV durch die Kontexte erklärt werden. Der  $R^2$  – Wert für die  $E_{\text{dyn}}$  war hingegen wieder gering; nur 4,4 % des Wertes für  $E_{\text{dyn}}$  konnten durch die Kontexte erklärt werden.

### 3.3.3 Gesamtmodelle

Nun wurden in jeweils einem Gesamtmodell biometrische und nichtbiometrische Einflussfaktoren auf SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  untersucht. Es wurde stets der Einfluss von Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe, Herzrhythmus, Herzfrequenz, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung nein/ja und DK-Beatmung nein/ja geprüft.

#### 3.3.3.1 Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die SVV

Im Gesamtmodell waren folgende Variablen unabhängig mit der SVV assoziiert: das Gewicht ( $t = 2,265$ ;  $p = 0,024$ ), die Herzfrequenz ( $t = 8,603$ ;  $p = 0,000$ ), der Herzrhythmus ( $t = 5,759$ ;  $p = 0,000$ ), das GEDV ( $t = 2,719$ ;  $p = 0,007$ ), das SV ( $t = -3,822$ ;  $p = 0,000$ ), und der Faktor Beatmung nein/ja ( $t = -4,463$ ;  $p = 0,000$ ) (s. Tabelle 21 und Abbildung 34). Die SVV stieg bei höherem Gewicht, höherer Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung.

$R^2 = 0,315$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	-5,591	-2,279	0,023
Gewicht	0,041	2,265	0,024
Herzfrequenz	0,134	8,603	0,000
Herzrhythmus	5,612	5,759	0,000
GEDV	0,002	2,719	0,007
SV	-0,044	-3,822	0,000
Beatmung nein/ja	-2,760	-4,463	0,000

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe, HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable: SVV

Tabelle 21: Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Gesamtmodell

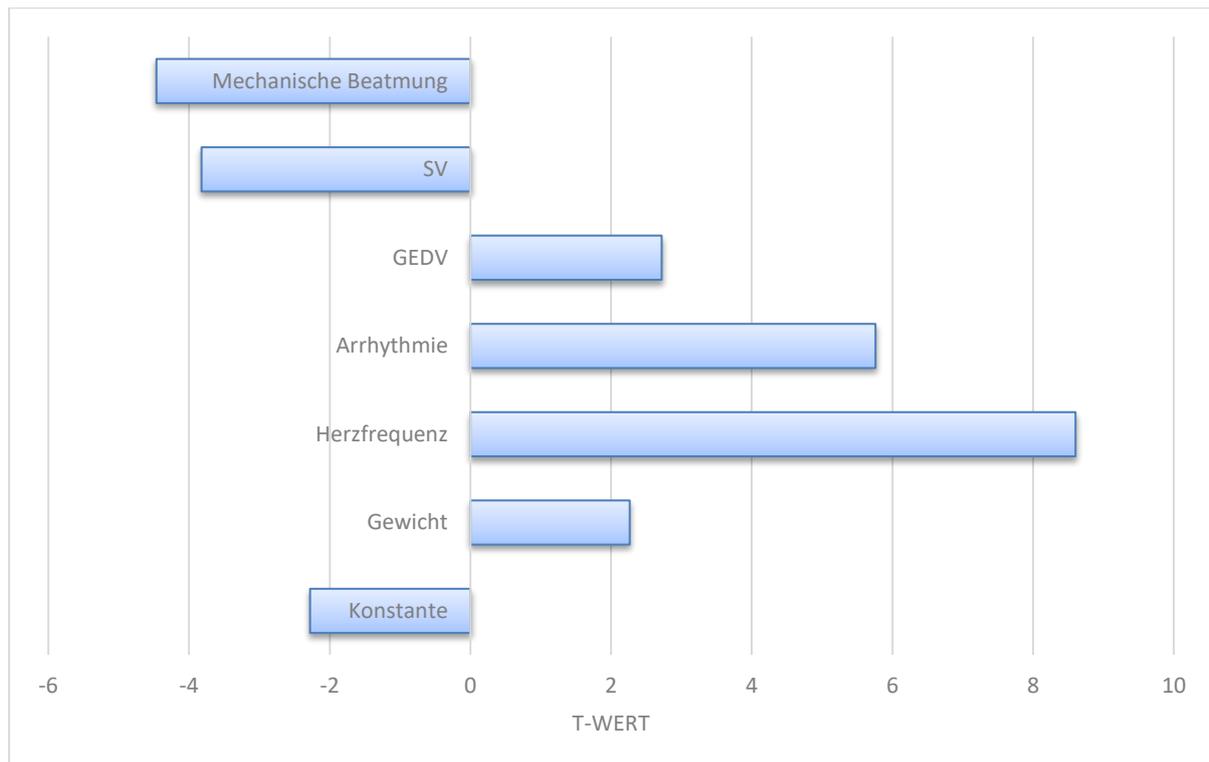


Abbildung 34: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die SVV (t-Werte)

### 3.3.3.2 Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die PPV

Bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf die PPV zeigten sich im Gesamtmodell die Herzfrequenz ( $t = 5,727$ ;  $p = 0,000$ ), der Herzrhythmus ( $t = 8,097$ ;  $p = 0,000$ ), der ZVD ( $t = 2,258$ ;  $p = 0,024$ ), das GEDV ( $t = 3,650$ ;  $p = 0,000$ ), das SV ( $t = -4,057$ ;  $p = 0,000$ ) und der Faktor Beatmung nein/ja ( $t = -3,763$ ;  $p = 0,000$ ) als unabhängig mit der PPV assoziiert (s. Tabelle 22 und Abbildung 35). Die PPV stieg bei höherer Herzfrequenz, Arrhythmie, höherem ZVD, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung.

R <sup>2</sup> = 0,298			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	-5,202	-2,239	0,026
Herzfrequenz	0,085	5,727	0,000
Herzrhythmus	7,917	8,097	0,000
ZVD	0,084	2,258	0,024
GEDV	0,003	3,650	0,000
SV	-0,043	-4,057	0,000
Beatmung n/j	-2,282	-3,763	0,000

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe, HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable: PPV

Tabelle 22: Multiple Regression zur PPV, Rückwärts: Gesamtmodell

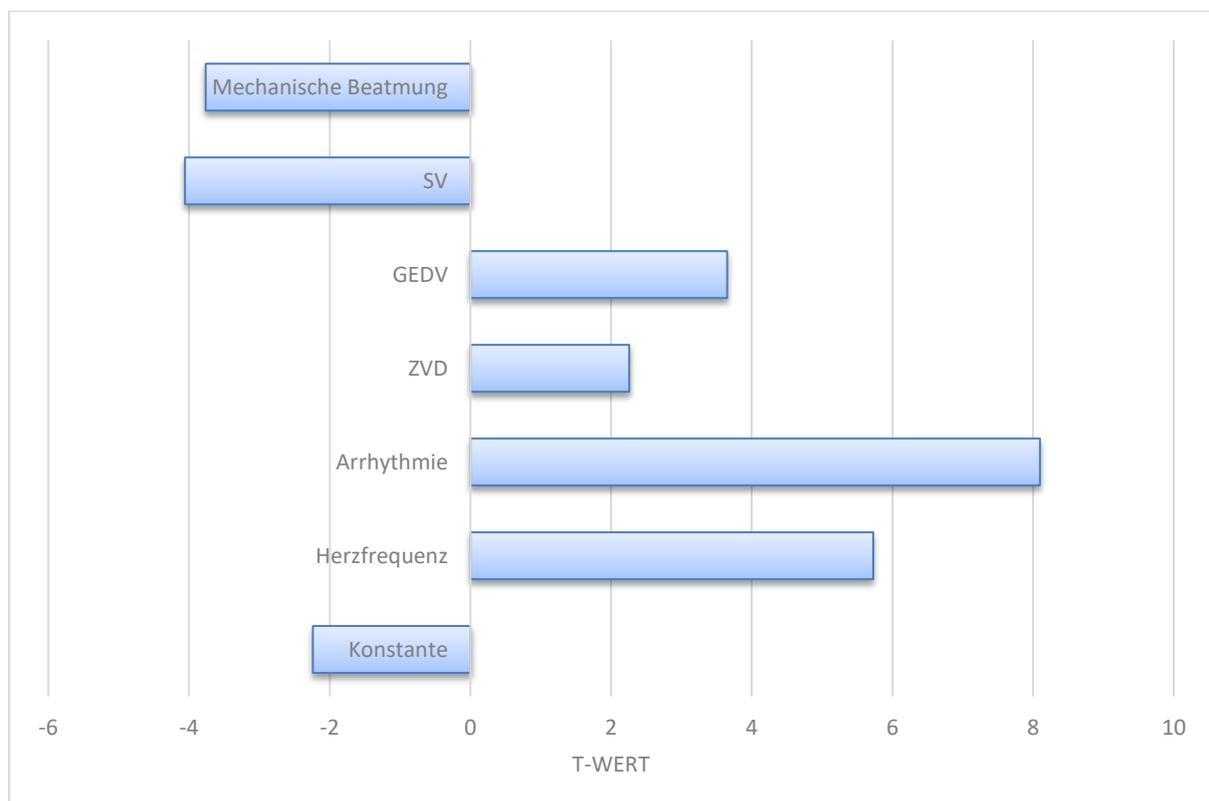


Abbildung 35: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die PPV (t-Werte)

### 3.3.3.3 Gemeinsamer Einfluss von Biometrie und Kontexten auf die $Ea_{dyn}$

Im letzten Modell wurde der Einfluss sämtlicher Variablen auf die  $Ea_{dyn}$  verglichen. Das Alter ( $t = 1,907$ ;  $p = 0,057$ ), die Herzfrequenz ( $t = -2,843$ ;  $p = 0,005$ ) und der Herzrhythmus ( $t = 2,303$ ;  $p = 0,022$ ) erwiesen sich als unabhängig mit  $Ea_{dyn}$  assoziiert (s. Tabelle 23 und Abbildung 36). Die  $Ea_{dyn}$  stieg mit höherem Alter, arrhythmischem Herzschlag und fiel bei höherer Herzfrequenz.

$R^2 = 0,055$			
	Regressionskoeffizient B	t-Wert	Signifikanz
Konstante	0,791	6,549	0,000
Alter	0,002	1,907	0,057
Herzfrequenz	-0,002	-2,843	0,005
Herzrhythmus	0,121	2,303	0,022

Einflussvariablen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe, HR, HF, ZVD, GEDV, SV, Atmung, Beatmung n/j, DK-Beatmung n/j

Abhängige Variable:  $Ea_{dyn}$

Tabelle 23: Multiple Regression zur  $Ea_{dyn}$ , Rückwärts: Gesamtmodell

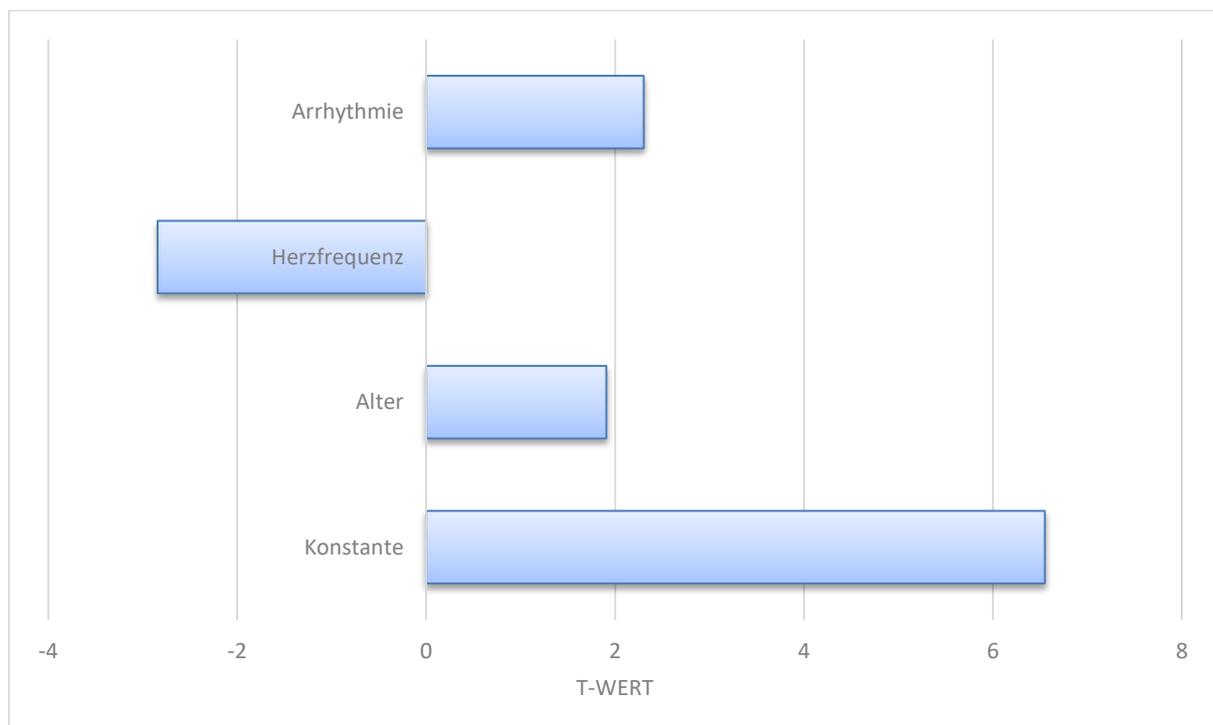


Abbildung 36: Gesamtmodell der Einflussfaktoren auf die  $Ea_{dyn}$  (t-Werte)

### 3.3.3.4 Fazit

Im Gesamtmodell zeigten sich Herzfrequenz, Herzrhythmus, GEDV und SV als einflussreichste hämodynamische Parameter auf die SVV. Sie stieg bei höherem Gewicht, höherer Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung. In der isolierten Betrachtung der Kontexte spielt der ZVD ebenfalls eine Rolle, was sich allerdings im Gesamtmodell nicht bestätigte. Hier war hingegen das Gewicht von Relevanz, allerdings mit dem niedrigsten t-Wert und damit dem geringsten Einfluss aller Faktoren.

Bei der PPV hingegen unterschied sich das Ergebnis des Kontextmodells nicht von dem des Gesamtmodells. Herzfrequenz, Herzrhythmus, ZVD, GEDV, SV und Beatmung hatten einen signifikanten Einfluss auf die PPV. Sie stieg bei höherer Herzfrequenz, Arrhythmie, höherem ZVD, höherem GEDV und fiel bei höherem SV und mechanischer Beatmung. Biometrische Parameter hatten im Gesamtmodell keine statistische Relevanz.

Bei der  $E_{a_{dyn}}$  erwiesen sich nur wenige Einflussfaktoren als statistisch signifikant. Herzrhythmus und Herzfrequenz hatten mit hohen t-Werten den größten Einfluss, und auch der Einfluss des Alters spielte keine unbedeutende Rolle. Die  $E_{a_{dyn}}$  stieg mit höherem Alter, arrhythmischem Herzschlag und fiel bei höherer Herzfrequenz.

### 3.3.4 Tabellarische Übersicht aller Einflussfaktoren auf SVV, PPV und $E_{a_{dyn}}$

Tabelle 24 gibt einen Überblick über alle Einflussfaktoren auf SVV, PPV und  $E_{a_{dyn}}$ . Sie gliedert sich in die bivariablen Analysen der biometrischen Einflussfaktoren und die multiplen linearen Regressionsanalysen der Biometriemodelle, Kontextmodelle und Gesamtmodelle. Das Symbol der skandinavischen Null ( $\emptyset$ ) bedeutet, dass kein signifikanter Einfluss bestand. Der Pfeil nach oben ( $\uparrow$ ) sagt aus, dass SVV, PPV bzw.  $E_{a_{dyn}}$  mit Erhöhung des Einflussfaktors anstiegen, der Pfeil nach unten ( $\downarrow$ ) hingegen besagt, dass SVV, PPV und  $E_{a_{dyn}}$  mit Erhöhung des Einflussfaktors abfielen.

		SVV	PPV	Ea <sub>dyn</sub>
<b>Bivariable Analysen</b>				
Biometrie:	Alter	∅	↑	↑
	Gewicht	∅	∅	∅
	Geschlecht	∅	∅	∅
	Größe	∅	∅	∅
<b>Multiple lineare Regressionsanalysen</b>				
Biometrie:	Alter	∅	↑	↑
	Gewicht	∅	∅	↑
	Geschlecht	∅	∅	∅
	Größe	↑	∅	↓
Kontexte:	Arrhythmie	↑	↑	↑
	Herzfrequenz	↑	↑	↓
	ZVD	↑	↑	∅
	GEDV	↑	↑	∅
	SV	↓	↓	∅
	Atmung	∅	∅	∅
	Mechan. Beatmung	↓	↓	∅
	DK-Beatmung	∅	∅	∅
Gesamt:	Alter	∅	∅	↑
	Gewicht	↑	∅	∅
	Geschlecht	∅	∅	∅
	Größe	∅	∅	∅
	Arrhythmie	↑	↑	↑
	Herzfrequenz	↑	↑	↓
	ZVD	∅	↑	∅
	GEDV	↑	↑	∅
	SV	↓	↓	∅
	Atmung	∅	∅	∅
	Mechan. Beatmung	↓	↓	∅
	DK-Beatmung	∅	∅	∅

Tabelle 24: Übersicht aller Einflussfaktoren auf SVV, PPV und Ea<sub>dyn</sub>

### 3.3.5 Vergleich der Modellgüte aller Modelle

In den folgenden Diagrammen (Abbildungen 37-39) wurde die Modellgüte der jeweiligen drei Modelle für SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  vergleichend dargestellt. Hierfür wurde das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  betrachtet. Das Bestimmtheitsmaß sagt aus, wie gut sich der Wert der abhängigen Variable tatsächlich anhand der Werte aus den Einflussvariablen erklären lässt.

Abbildung 37 zeigt die  $R^2$ -Werte für die drei Modelle der SVV. Der  $R^2$ -Wert des Biometriemodells betrug 0,007. Das bedeutet, dass nur ein 0,7-prozentiger Anteil des SVV-Wertes durch die Biometrie erklärt werden konnte. Die  $R^2$ -Werte des Kontextmodells ( $R^2 = 0,318$ ) und des Gesamtmodells ( $R^2 = 0,315$ ) waren fast identisch, da sich auch die Einflussvariablen nur geringfügig unterschieden.

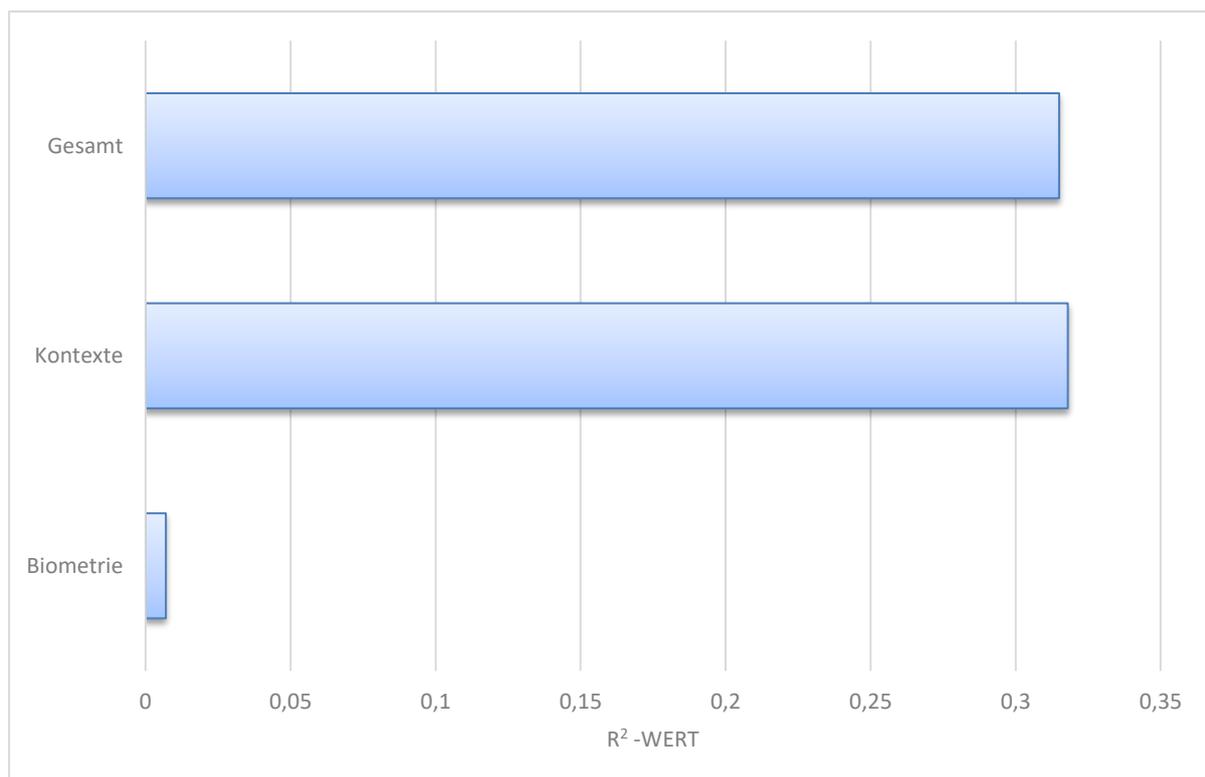


Abbildung 37: Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der Modelle für die SVV

Die  $R^2$ -Werte der PPV-Modelle werden in Abbildung 38 dargestellt. Auch hier war der Wert des Biometriemodells niedrig ( $R^2 = 0,009$ ). Im Modell der Kontexte

ließen sich 30,5 % des PPV-Wertes durch die Einflussfaktoren erklären ( $R^2 = 0,305$ ), im Gesamtmodell 29,8 % ( $R^2 = 0,298$ ).

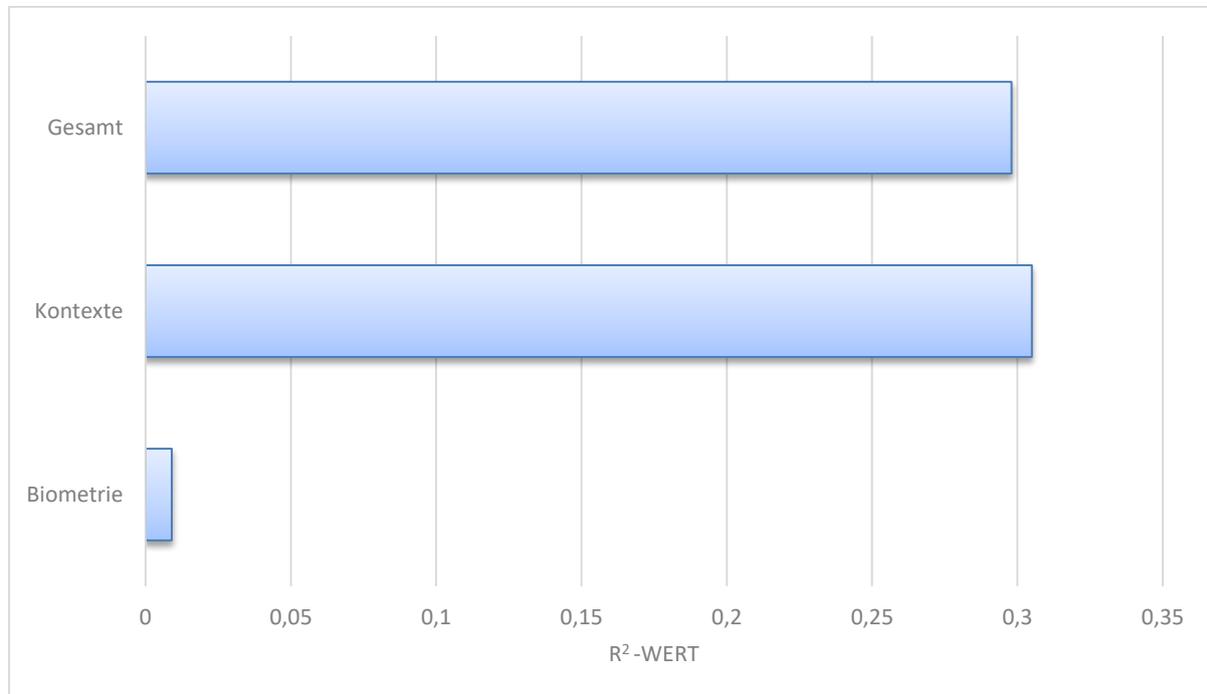


Abbildung 38: Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der Modelle für die PPV

Abbildung 39 zeigt die  $R^2$ -Werte für die  $E_{a_{dyn}}$ . Hier waren die  $R^2$ -Werte aller Modelle sehr gering. Den geringsten Erklärungsgehalt bot wieder das Biometriemodell mit  $R^2 = 0,031$ ; jedoch auch das Kontextmodell ( $R^2 = 0,044$ ) und das Gesamtmodell ( $R^2 = 0,055$ ) wiesen deutlich niedrigere Werte auf als in den Modellen der SVV und PPV. Demnach konnten selbst im Gesamtmodell nur 5,5 % des Wertes für  $E_{a_{dyn}}$  durch die Einflussfaktoren erklärt werden.

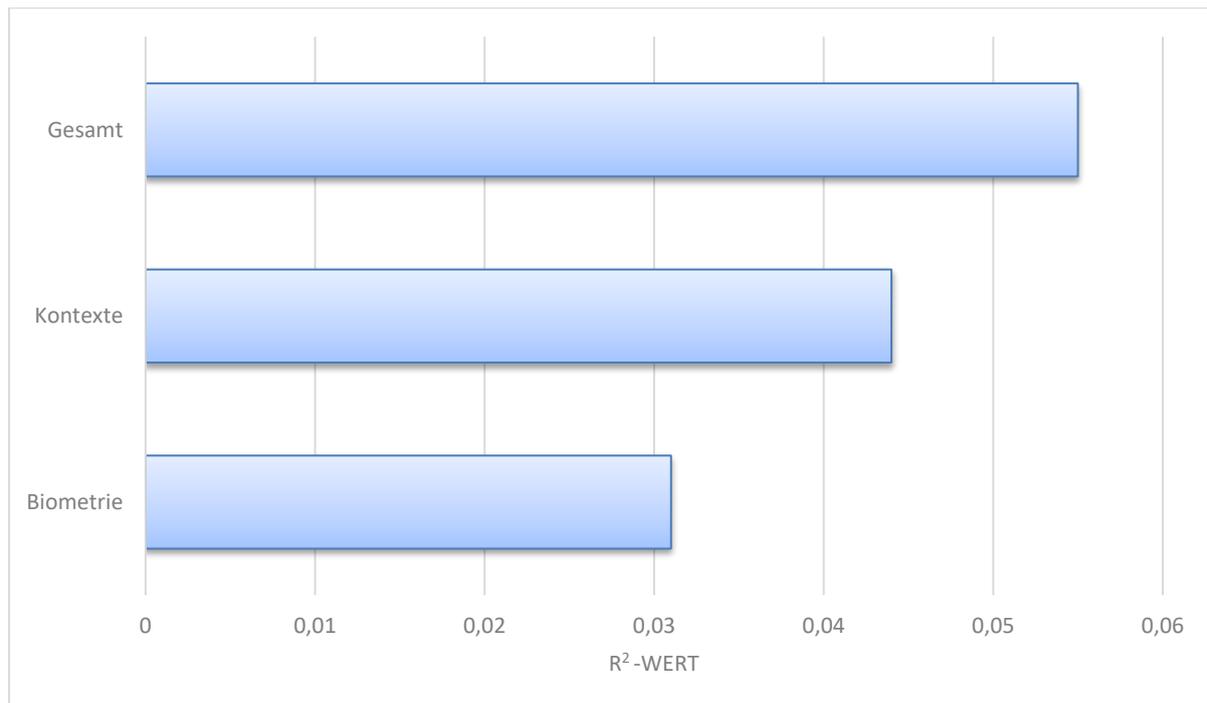


Abbildung 39: Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der Modelle für die  $Ea_{dyn}$

Tabelle 24 zeigt die  $R^2$ -Werte der verschiedenen Modelle im Überblick.

	Bestimmtheitsmaß $R^2$ der Modelle		
	Biometrie	Kontexte	Gesamt
SVV	0,007	0,318	0,315
PPV	0,009	0,305	0,298
$Ea_{dyn}$	0,031	0,044	0,055

Tabelle 25: Bestimmtheitsmaß  $R^2$ , Vergleich aller Modelle

### 3.4 Berechnung einer geschätzten SVV, PPV und $Ea_{dyn}$

In Abschnitt 3.3.3 wurden multiple lineare Regressionsanalysen für die drei Gesamtmodelle durchgeführt. Der nächste Schritt bestand darin, mit deren Ergebnissen jeweils eine Formel für eine geschätzte SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  zu erstellen und damit die jeweilige abhängige Variable neu zu berechnen. Dabei wurde ein geschätzter Wert berechnet, der aufgrund der Gegebenheiten aus Biometrie und Kontexten zu erwarten war. Anschließend wurde die berechnete geschätzte Variable mit der gemessenen Variable korreliert und diese Korrelation in einem Streudiagramm dargestellt. Im letzten Schritt wurde ein Quotient aus der gemessenen und der geschätzten Variable gebildet und die Häufigkeitsverteilung dieses Quotienten in einem Histogramm dargestellt.

#### 3.4.1 Schätzformel für eine adjustierte SVV und Vergleich mit der gemessenen SVV

Aus dem Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse des Gesamtmodells für die SVV wurde folgende Regressionsgleichung erstellt:

$$\text{Geschätzte SVV} = -5,591 + 0,134 \times \text{Herzfrequenz} + 5,612 \times \text{Herzrhythmus} + 0,002 \times \text{GEDV} - 0,044 \times \text{SV} - 2,760 \times \text{Beatmung } n/j + 0,041 \times \text{Gewicht}$$

Bei der anschließend durchgeführten bivariaten Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho zeigte sich eine signifikante Korrelation mittlerer Stärke zwischen der gemessenen und der geschätzten SVV ( $r = 0,528$ ;  $p = 0,000$ ; s. Abbildung 40).

Für 428 Patienten konnte ein Quotient aus der gemessenen und der geschätzten SVV gebildet werden. Der Mittelwert und die Standardabweichung dieses Quotienten betragen  $1,04 \pm 0,49$ . Der Quotient sagt aus, wie stark die gemessenen Werte von den geschätzten Werten abweichen. Die Häufigkeitsverteilung dieses Quotienten wird in Abbildung 41 dargestellt.

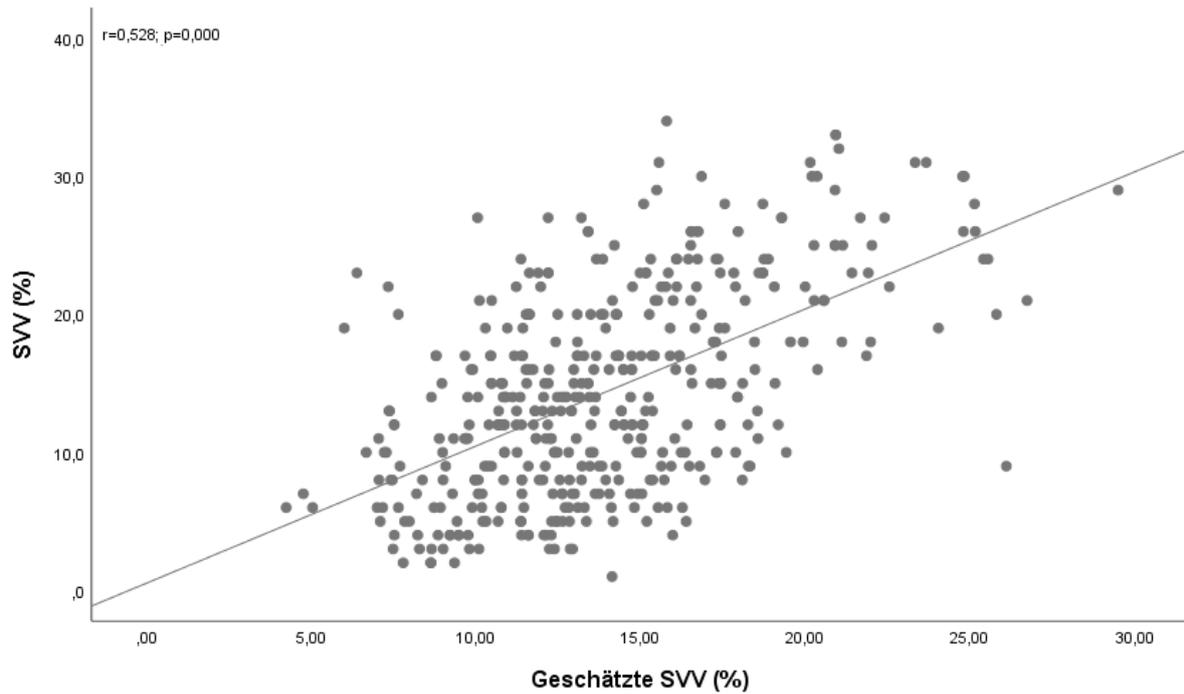


Abbildung 40: Korrelation zwischen gemessener SVV und geschätzter SVV

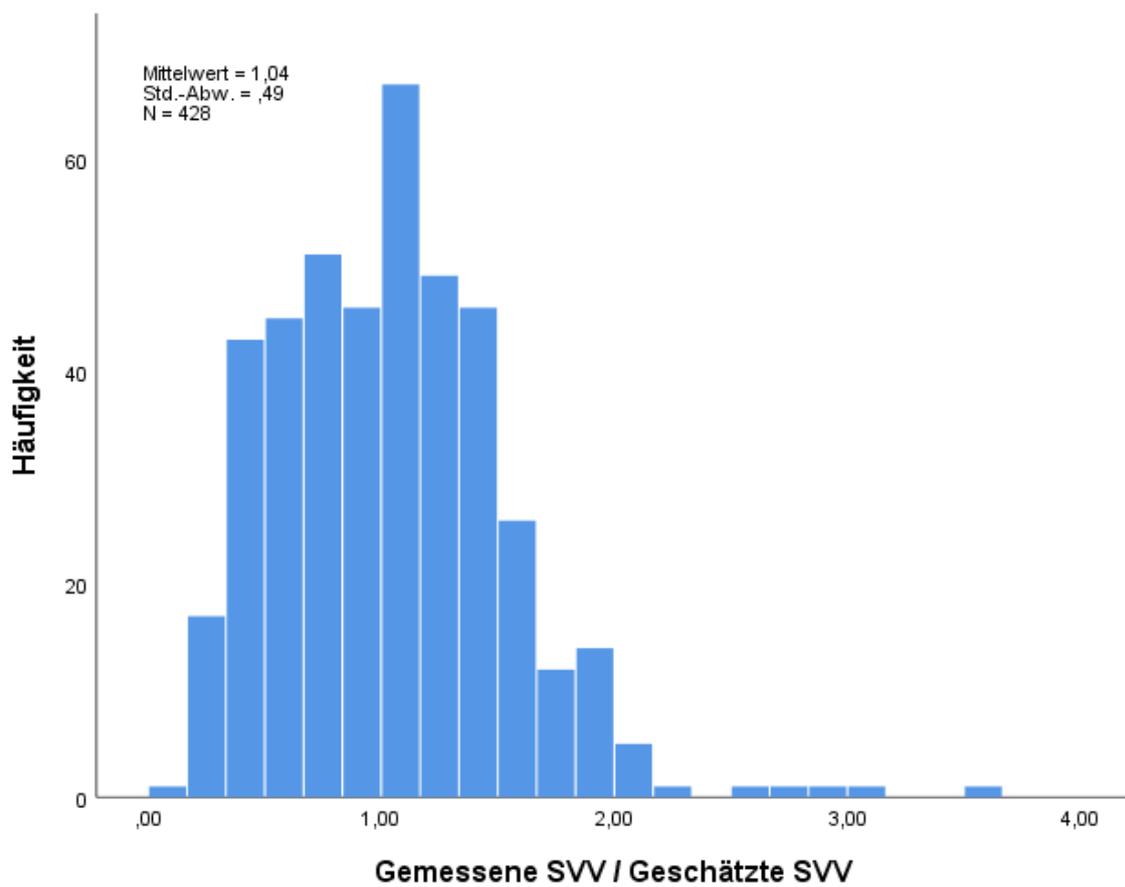


Abbildung 41: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV

### 3.4.2 Schätzformel für eine adjustierte PPV und Vergleich mit der gemessenen PPV

Analog wurde aus dem Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse des Gesamtmodells für die PPV folgende Regressionsgleichung erstellt:

$$\text{Geschätzte PPV} = - 5,202 + 0,085 \times \text{Herzfrequenz} + 7,917 \times \text{Herzrhythmus} + 0,084 \times \text{ZVD} + 0,003 \times \text{GEDV} - 0,043 \times \text{SV} - 2,282 \times \text{Beatmung n/j}$$

Danach wurde ebenfalls eine bivariate Korrelationsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho durchgeführt. Zwischen der gemessenen und der geschätzten PPV bestand eine signifikante mittelstarke Korrelation ( $r = 0,491$ ;  $p = 0,000$ ; s. Abbildung 42).

Bei der PPV konnte für 429 Patienten der Quotient aus dem gemessenen und dem geschätzten Wert berechnet werden. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Quotienten betragen  $1,01 \pm 0,535$ . Die Häufigkeitsverteilung dieses Quotienten wird in Abbildung 43 dargestellt.

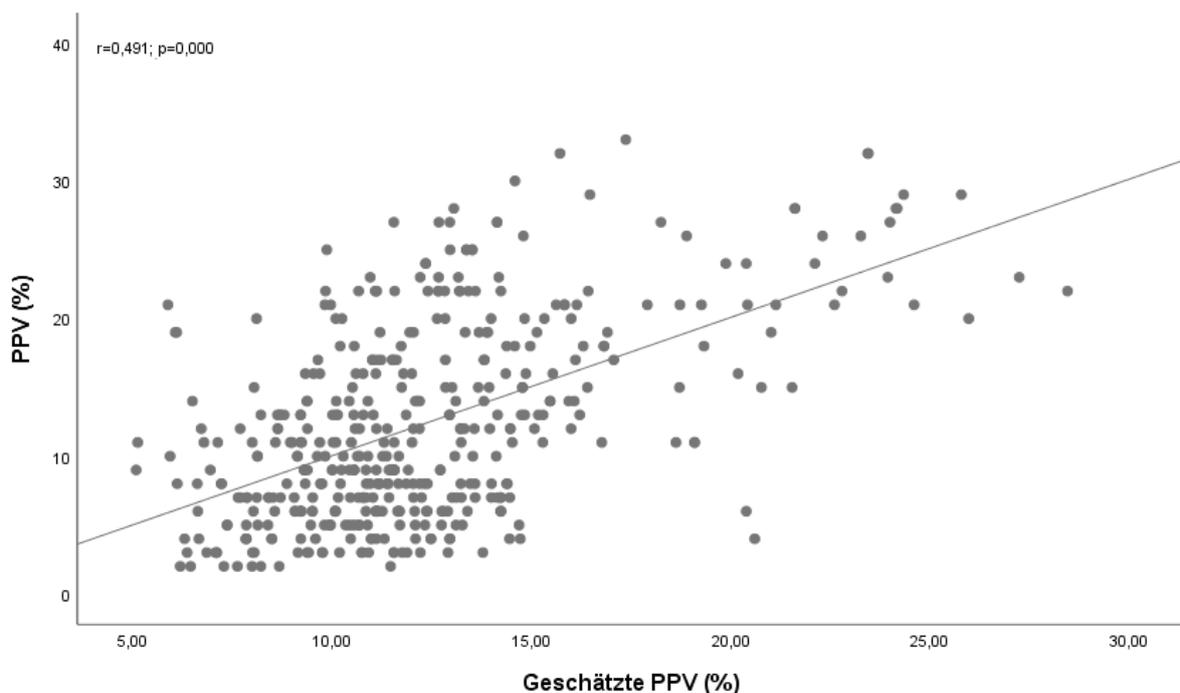


Abbildung 42: Korrelation zwischen gemessener PPV und geschätzter PPV

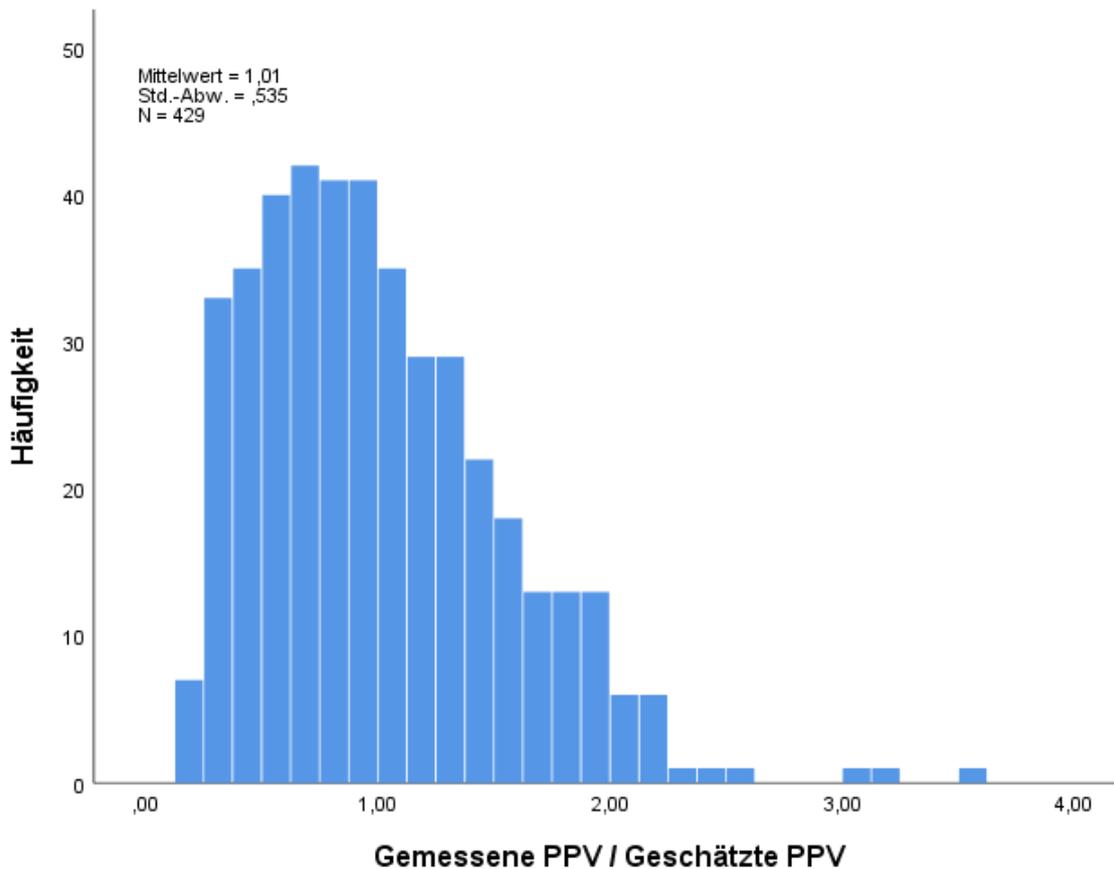


Abbildung 43: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV

### 3.4.3 Schätzformel für eine adjustierte $Ea_{dyn}$ und Vergleich mit der gemessenen $Ea_{dyn}$

Zuletzt wurde aus dem Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse des Gesamtmodells für die  $Ea_{dyn}$  folgende Regressionsgleichung erstellt:

$$\text{Geschätzte } Ea_{dyn} = 0,791 + 0,002 \times \text{Alter} - 0,002 \times \text{Herzfrequenz} + 0,121 \times \text{Herzrhythmus}$$

Es wurde eine bivariate Korrelationsanalyse mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Spearman-Rho durchgeführt. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen und der geschätzten  $Ea_{dyn}$  ( $r = 0,251$ ;  $p = 0,000$ , s. Abbildung 44).

Für 422 Patienten konnte der Quotient aus der gemessenen und geschätzten  $Ea_{dyn}$  berechnet werden. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Quotienten betragen  $1,0 \pm 0,353$ ; die Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 45 dargestellt.

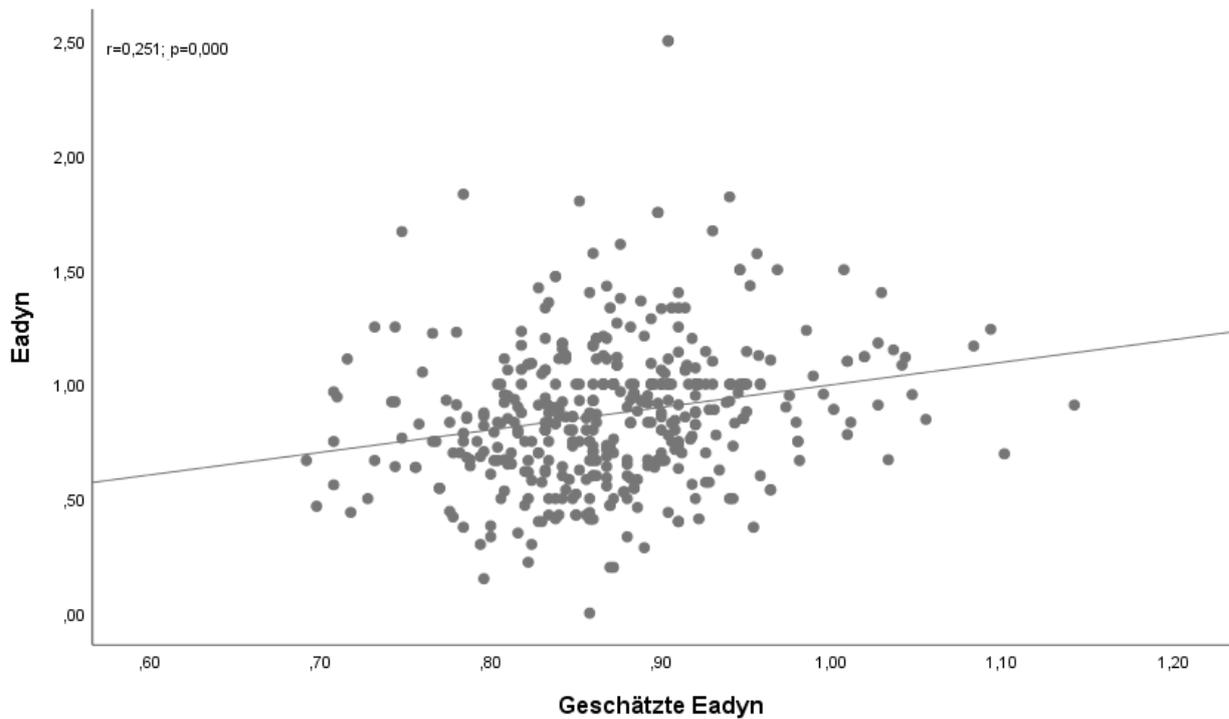


Abbildung 44: Korrelation zwischen gemessener  $Ea_{dyn}$  und geschätzter  $Ea_{dyn}$

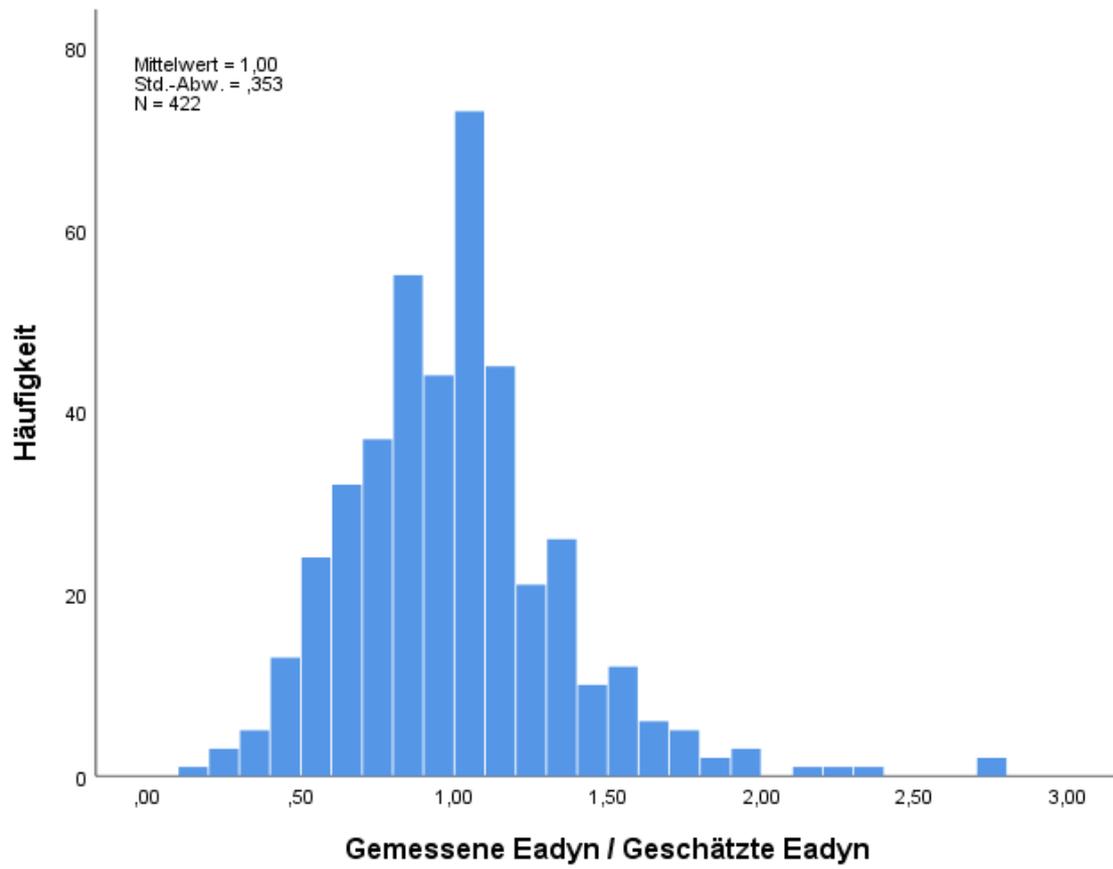


Abbildung 45: Häufigkeitsverteilung des Quotienten aus gemessener und geschätzter SVV

#### 3.4.4 Fazit

Es zeigte sich jeweils eine Korrelation mittlerer Stärke zwischen dem gemessenen und dem geschätzten Wert für SVV ( $r = 0,528$ ) und PPV ( $r = 0,491$ ). Das bedeutet, dass etwa die Hälfte des Wertes für SVV und PPV von Störfaktoren aus Biometrie und Kontexten generiert wurde, und dass nach der Korrektur um diese Störfaktoren hauptsächlich der Einfluss der Pathologie auf SVV und PPV übrig blieb. Diese Korrektur erfolgte durch die Bildung eines Quotienten aus dem gemessenen und dem geschätzten Wert. Die Histogramme in Abbildung 41 und 43 zeigen die Häufigkeitsverteilung der Quotienten aus den gemessenen und den geschätzten Werten für SVV und PPV. Die Muster sind bei beiden Abbildungen ähnlich: die meisten Werte befanden sich mit breiter Streuung zwischen 0 und 2.

Bei der  $Ea_{dyn}$  zeigte sich ein anderes Ergebnis. Der Zusammenhang zwischen der gemessenen und der geschätzten  $Ea_{dyn}$  war nur schwach ausgeprägt ( $r = 0,251$ ). Es bestand also ein geringerer Einfluss der Störfaktoren aus Biometrie und Kontexten auf die  $Ea_{dyn}$ , als auf die Variabilitäten. Analog wurde zur Berechnung einer korrigierten  $Ea_{dyn}$  der Quotient aus dem gemessenen und dem geschätzten Wert gebildet. Die Häufigkeitsverteilung dieser Quotienten war im Vergleich zu SVV und PPV ungleichmäßig zwischen 0 und 2.

### 3.5 Verteilung der Werte für SVV und PPV bei druckkontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus

Es wurden bei 92 Patienten, die die Idealbedingungen SR und DK-Beatmung erfüllten, Werte für SVV und PPV erhoben. Diese wurden jeweils in drei Gruppen eingeteilt (< 9 %; 9 – 13 %; > 13 %) und einander in einer Neunfeldertafel gegenübergestellt (s. Tabelle 26). 39,13 % der Werte lagen sowohl für SVV als auch für PPV unter 9 %, 7,61 % beider Werte lagen zwischen 9 und 13 % und 22,83 % beider Werte waren größer 13 %. Damit wurde gezeigt, dass sich in 69,57 % der Messungen SVV und PPV im selben Größenbereich befanden.

Bei 8,7 % der Werte betrug SSV > 13 % und PPV < 9 %; bei 2,17 % betrug SVV < 9 % und PPV > 13 %. Damit divergierten SVV und PPV in 10,87 % der Messungen stark.

		PPV		
		< 9 %	9 – 13 %	> 13 %
SVV	< 9 %	36 (39,13%)	1 (1,09 %)	2 (2,17%)
	9 – 13 %	6 (6,52%)	7 (7,61%)	3 (3,26%)
	> 13 %	8 (8,70%)	8 (8,70%)	21 (22,83%)

Tabelle 26: Verteilung der SVV- und PPV-Werte bei DK-beatmeten Patienten mit SR

## 4 Diskussion

Fast alle Formen des Schocks münden in einen Volumenmangel im Bereich des intravaskulären Raumes. Die Folge ist arterielle Hypotension und schließlich Minderperfusion von Geweben. Um einen normalen Blutdruck und damit die nötige O<sub>2</sub>-Versorgung der Gewebe wiederherzustellen, muss zunächst der Volumenstatus des Patienten kritisch beurteilt werden. Dies ist allein durch die klinische Beurteilung von Hautturgor, Blutdruck, Puls und Urinausscheidung sowie Laborergebnissen meist nicht möglich. Die korrekte Einschätzung des Volumenstatus anhand der Vorlast ist daher ein wichtiges Ziel des hämodynamischen Monitorings bei Patienten im Schockzustand, denn nur so kann der Kliniker ein adäquates Flüssigkeitsmanagement vornehmen. Ziel ist, sowohl einen Mangel, als auch einen Überschuss an Volumen zu vermeiden (Boyd et al. 2011; Payen et al. 2008; Wiedemann et al. 2006; Guyton et al. 1964; Guyton 1967).

Lange Zeit galt die Bestimmung konventioneller Druckparameter, wie des ZVD und des PCWP, als verlässliche Methode für die Einschätzung der Vorlast. Zahlreiche Studien haben dies angezweifelt und schließlich die zuverlässige Vorhersage von Volumenreagibilität durch den ZVD und den PCWP widerlegt (Kumar et al. 2004; Osman et al. 2007; Marik et al. 2008). Schon früh hingegen wurde die Überlegenheit von volumetrischen Parametern gegenüber Druckparametern zur Einschätzung der Vorlast postuliert (Hansen et al. 1986). Etliche neuere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die Beurteilung volumetrischer Parameter, wie des vom PiCCO-System gemessenen GEDI oder ITBVI, besser zur Vorlastbeurteilung geeignet ist, als die Beurteilung von Druckparametern (Della Rocca et al. 2002; Kumar et al. 2004; Hofer et al. 2005a; Michard et al. 2003a; Huber et al. 2008; Endo et al. 2013). Dennoch ist der Nutzen der volumetrischen Parameter zur Vorlastbeurteilung aufgrund ihrer statischen Natur eingeschränkt. In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die Variabilitäten SVV und PPV zuverlässigere Vorlastparameter sind als statische Indikatoren (Drücke oder Volumina), da sie mit größerer Sicherheit zwischen Respondern und Non-Respondern auf Flüssigkeitsgabe diskriminieren (Preisman et al. 2005; Bendjelid und Romand 2003; Hofer und Cannesson 2011; Benington et al. 2009, 2009). Der Nutzen von SVV als kontinuierlich gemessener Parameter für die Vorlast wurde in mehreren Studien, v.a. im operativen Setting, bestätigt (Berkenstadt et al. 2001; Cannesson

et al. 2009; Reuter et al. 2003b; Hofer et al. 2005b; Kobayashi et al. 2009). Auch bei Patienten mit schwerer Sepsis konnte der prädiktive Wert der SVV für Vorlastabhängigkeit und Abschätzung des CI bestätigt werden (Marx et al. 2004).

Ein weiterer Vorteil der Variabilitäten liegt darin, dass sie mit vielen verschiedenen Systemen messbar sind. Neben der kalibrierten Pulskonturanalyse (z.B. PiCCO, EV100/VolumeView, LiDCOplus) und der unkalibrierten Pulskontuanalyse mit dem FloTrac/Vigileo oder LiDCOrapid besteht die Möglichkeit einer minimalinvasiven Bestimmung der Variabilitäten mit dem ProQT/PulsioFlex (Pulsion Medical Systems, Deutschland), wobei nur ein standardmäßiger arterieller Zugang und ein spezieller Sensor benötigt werden. Eine weitere minimalinvasive und unkalibrierte Möglichkeit der Pulskonturanalyse ist die MostCare/PRAM Technologie (Vytech Health, Padua, Italien). Hierfür kann jeder arterielle Zugang verwendet werden; das PRAM-System analysiert die arterielle Druckkurve Schlag für Schlag. Mit dem ClearSight System von Edwards Lifesciences (USA) wurde eine komplett nichtinvasive Methode des hämodynamischen Monitorings entwickelt. Hierbei wird der kontinuierliche Fingerdruck mit Photo-Plethysmographie ermittelt und in die Druckkurve der A. brachialis umgewandelt, woraus unter anderem das Schlagvolumen berechnet werden kann (Hendy und Bubenek 2016).

#### **4.1 Verteilung von SVV und PPV bei DK-beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus**

In zahlreichen Studien, die die Anwendbarkeit der Variabilitäten untersuchen, ist es gängige Praxis, die Parameter SVV und PPV annähernd synonymisch zu verwenden (Joosten et al. 2019). Allerdings handelt es sich dabei um zwei eigenständige Parameter, die auf unterschiedliche Arten ermittelt werden und auch separat bewertet werden sollten. In dieser Studie wurde daher untersucht, in welchem Maße sich die unter Idealbedingungen (SR und DK-Beatmung) erhobenen SVV- und PPV-Werte ähneln bzw. voneinander abweichen. Dazu wurden jeweils für SVV und PPV die Gruppen „< 9 %“, „9 – 13 %“ und „>13 %“ gebildet und einander in einer Neunfeldertafel gegenübergestellt. Es wurde gezeigt, dass sich in 69,57 % der Messungen SVV und PPV im selben Größenbereich befinden und somit anhand ihrer Werte dieselbe Aussage über Volumenreagibilität getroffen werden kann. In 19,56 % der Messungen

divergierten die Werte leicht und in 10,87 % der Messungen wichen die Werte stark von einander ab.

#### **4.2 Probleme bei der Anwendbarkeit der Variabilitäten und Lösungsansätze**

Bisherige Studien, die die Anwendbarkeit von SVV und PPV untersuchten, wurden an ausgewählten Idealkollektiven durchgeführt, welche klar definierte Vorgaben erfüllten. Zwingende Voraussetzungen (Hauptkriterien) waren das Vorhandensein von Sinusrhythmus sowie von druckkontrollierter Beatmung (Huber et al. 2018; Mair et al. 2017). Zudem wurden etliche weitere Nebenkriterien definiert, deren Anwesenheit die Aussagekraft der Variabilitäten verbessert (u.a. Tidalvolumen  $\geq 8$  ml/kg PBW, pulmonale Compliance  $> 30$  ml/cm H<sub>2</sub>O, Herzfrequenz-Atemfrequenz-Verhältnis von  $> 3,6$ ). Schon die Hauptkriterien sind nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten auf der Intensivstation gegeben. Da bei diesen Patienten häufig nicht auch noch die Nebenkriterien erfüllt sind, führt dies zu einem Grauzonenbereich für SVV- und PPV-Werte, in welchem keine sichere Aussage über die Volumenreagibilität des Patienten getroffen werden kann. Die Unterscheidung zwischen den Patienten, die auf Flüssigkeitszufuhr mit einer Erhöhung des Schlagvolumens reagieren, und denen, die nicht von Volumengabe profitieren, kann also nicht anhand eines einzigen Grenzwertes getroffen werden. So zeigten in einer Studie von Cannesson et al. Patienten mit einer PPV von  $< 9$  % kein Ansprechen auf Volumengabe, PPV-Werte von  $> 13$  % hingegen konnten eine Volumenreagibilität des Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen. Es verblieb eine Grauzone von PPV-Werten zwischen 9 - 13 %, in der keine verlässliche Aussage über die Volumenreagibilität getroffen werden konnte. In der hier betrachteten Studie traf dies auf ca. 25 % der 413 untersuchten Patienten zu (Cannesson et al. 2011).

Eine Möglichkeit, die Anwendbarkeit der Variabilitäten zu verbessern, wäre die vorübergehende Herstellung verbesserter Messbedingungen. So untersuchten Myatra et al. die Idee der *tidal volume challenge*, bei der das Tidalvolumen für den Zeitpunkt der Messung vorübergehend von 6 auf 8 ml/kg PBW erhöht wurde. Es zeigte sich, dass PPV und SVV – gemessen während eines Tidalvolumens von 8 ml/kg PBW – Volumenreagibilität zuverlässig voraussagten, während dies bei einem Tidalvolumen von 6 ml/kg PBW nicht möglich war. Es

konnten also durch Erhöhung des Tidalvolumens Responder auf Flüssigkeitsgabe demaskiert werden (Myatra et al. 2017a; Myatra et al. 2017b). Allerdings können die meisten anderen Kriterien, insbesondere die Hauptkriterien (Sinusrhythmus und druckkontrollierte Beatmung) nicht nach Bedarf vorübergehend verändert werden.

In dieser Studie soll daher ein anderer Ansatz zur Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit von SVV und PPV verfolgt werden. Während die klinischen Bedingungen wie Biometrie, Atmung, Hämodynamik und Medikation als nicht veränderbar akzeptiert werden, sollen mit Hilfe von Regressionsanalysen Störfaktoren detektiert werden, welche die Aussagekraft der Variabilitäten verfälschen. Anschließend werden Schätzformeln zur Berechnung einer aufgrund dieser Confounder zu erwartenden SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  erstellt. Man erhält so einen geschätzten Wert für SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$ , welcher in Bezug zum Messwert gesetzt werden kann. Das Ziel dieses Vorgehens ist, dass der Kliniker den unverfälschten Einfluss des pathologischen Signals auf SVV, PPV und  $Ea_{dyn}$  beurteilen kann.

### 4.3 Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie wurden 568 Patienten untersucht. Die TPTD-Messungen erfolgten nicht im Rahmen der Studie, sondern aufgrund medizinischer Indikation; zudem wiesen die Patienten sehr unterschiedlich lange Liegedauern auf der Intensivstation auf. Daher erfolgte pro Patient eine stark divergierende Anzahl an TPTD-Messungen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen und intra-individuelle Korrelationen zu verhindern, wurde pro Patient lediglich die erste TPTD-Messung mit den dazugehörigen Parametern der Pulskonturanalyse ausgewertet.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde für einen Großteil der Patienten der Apache II – Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score) ermittelt. Dieser Score wird auf Intensivstationen verwendet, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einzuschätzen. In die Berechnung fließen aktuelle physiologische Werte des Patienten, das Patientenalter und Vorerkrankungen mit ein (Knaus et al. 1985). Die Patienten dieser Studie wiesen einen durchschnittlichen Apache II - Score von 22,51 auf, was einer prognostizierten Todesrate von etwa 40 % entspricht. Es handelt sich also um ein schwerstkrankes, multimorbides Patientengut. Die häufigsten Diagnosen waren Sepsis, pulmonologische und hepatologische Erkrankungen. Da es sich ausschließlich um internistische Patienten handelte, war die Inzidenz von Arrhythmien höher (12,4 %) als in früheren Studien (3 - 8 %) (Maguire S et al. 2011; Benes et al. 2014). Auch der Anteil druckkontrolliert beatmeter Patienten (22,9 %) unterschied sich von anderen Studien (51 – 83 %), die vor allem im perioperativen Setting durchgeführt wurden (Benes et al. 2014; Maguire S et al. 2011; Mahjoub et al. 2014; Fischer et al. 2015). Mair et al. hingegen zeigten sehr ähnliche Zahlen mit 12 - 15% Arrhythmien und 21 % druckkontrollierter Beatmung (Mair et al. 2017).

Das Vorhandensein von Sinusrhythmus und druckkontrollierter Beatmung gilt als zwingende Voraussetzung für die Verwertbarkeit der Variabilitäten SVV und PPV. Diese Idealbedingungen lagen in dieser Studie lediglich bei 20,3 % der Patienten vor. Zwar wiesen 87,2 % den erforderlichen Sinusrhythmus auf; allerdings bestand nur bei 22,9 % der Patienten eine druckkontrollierte Beatmung. Das ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer aktueller Studien. So zeigten Mair et al., dass das Vorhandensein von Sinusrhythmus und druckkontrollierter Beatmung bei der jeweils ersten TPTD-Messung von 278 eingeschlossenen

intensivpflichtigen Patienten lediglich 19,4 % betrug. Die größte Einschränkung lag darin, dass ca. 80 % der Messungen nicht unter druckkontrollierter Beatmung erfolgten (Mair et al. 2017). Eine weitere Studie zeigte, dass die Prävalenz von Sinusrhythmus und druckkontrollierter Beatmung während der ersten 24 Stunden des Aufenthalts der 88 hier untersuchten Patienten auf der Intensivstation höher war, als danach (in diesem Fall 36,1 % bei TPTD-Messungen während der ersten 24 Stunden vs. 21,9 % bei späteren TPTD-Messungen) (Huber et al. 2018). Dies ist durch den zunehmenden Anteil spontan atmender Patienten nach erfolgreichem Weaning zu erklären. Zudem werden zunehmend lungenprotektive Beatmungsstrategien mit niedrigem Tidalvolumen (< 6 ml/kg PBW) eingesetzt, was die Mortalität von Patienten mit ARDS oder ALI herabsetzt, jedoch die Einsetzbarkeit der Variabilitäten weiter reduziert (Unbekannter Autor 2000; Schultz et al. 2007).

#### **4.4 Relevante Einflussfaktoren auf SVV und PPV (Biometrie und Kontexte)**

Im ersten Schritt der Analyse wurde der Zusammenhang zwischen SVV und biometrischen Variablen untersucht (s. Abschnitt 3.2). Es zeigte sich weder mit Geschlecht, Alter, Gewicht noch Größe ein nennenswerter Zusammenhang. Die PPV hingegen zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Patientenalter, allerdings war auch dieser Zusammenhang bei einem niedrigen Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho sehr schwach ausgeprägt. Da mit höherem Alter die Inzidenz von Vorhofflimmern steigt, kann hier ein Pseudozusammenhang mit dem Herzrhythmus vermutet werden. Insgesamt war der Zusammenhang zwischen SVV und PPV und den einzeln betrachteten biometrischen Variablen sehr schwach ausgeprägt, was eine Indizierung, wie sie beispielsweise beim GEDI oder ELWI vorgenommen wurde, nicht sinnvoll erscheinen lässt.

Um den Einfluss der biometrischen Variablen auf SVV und PPV zu ermitteln, wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt (s. Abschnitt 3.3.1). Hier zeigte sich die Größe als einziger relevanter biometrischer Einflussfaktor auf die SVV. Ein Erklärungsversuch hierfür ist, dass mit zunehmender Körpergröße auch das Blutvolumen und damit die Schwankungsbreite im Schlagvolumen zunehmen. Allerdings machte die Größe nur einen Einfluss von 0,7 % auf den SVV-Wert aus ( $R^2 = 0,007$ ), war also vernachlässigbar. Ähnlich verhielt es sich bei der PPV, die vom Alter signifikant beeinflusst wurde; jedoch konnten nur 0,9 % des PPV-Wertes durch das Alter erklärt werden ( $R^2 = 0,009$ ).

Der Einfluss der Kontexte aus Hämodynamik und Atmung wurde im nächsten Schritt mit multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht (s. Abschnitt 3.3.2). Sowohl SVV als auch PPV zeigten hierbei ähnliche Resultate. Die Einflussfaktoren Herzfrequenz, Herzrhythmus, ZVD, GEDV, SV und mechanische Beatmung waren jeweils unabhängig mit SVV und auch mit PPV assoziiert.

Stets den größten Einfluss zeigten die Herzfrequenz und der Herzrhythmus; höhere Herzfrequenz und Arrhythmie erhöhten SVV und PPV. Die Herzfrequenz war mit  $t = 8,570$  und  $p = 0,000$  unabhängig mit der SVV assoziiert; der Herzrhythmus mit  $t = 6,070$  und  $p = 0,000$ . Unabhängig mit der PPV assoziiert zeigte sie die Herzfrequenz mit  $t = 5,866$  und  $p = 0,000$  und der Herzrhythmus mit  $t = 8,325$  und  $p = 0,000$ . Mühling zeigte in seiner Dissertation ebenfalls einen starken Einfluss von Herzfrequenz und Herzrhythmus auf die SVV (Mühling 2016). Abgesehen von dieser Arbeit wurden diese Zusammenhänge bisher kaum erforscht, weshalb im Folgenden einige hypothetische Erklärungsmodelle beschrieben werden.

Ein statistischer Ansatz zur Erklärung der höheren SVV bei höherer Herzfrequenz liegt in der Berechnungsweise der SVV. Die SVV wird aus dem maximalen, dem minimalen und dem mittleren Schlagvolumen über eine definierte Zeit berechnet ( $SVV = SV_{max} - SV_{min} / SV_{mean}$ ). Beim PiCCO erfolgt diese Mittelung über eine Zeitspanne von 30 Sekunden. Liegt nun bei einem Patienten eine Herzfrequenz von beispielsweise 60 Schlägen pro Minute vor, so berechnet der PiCCO die SVV pro Zeitspanne aus 30 Herzschlägen. Liegt hingegen eine Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute vor, so werden in der gleichen Zeitspanne 60 Herzschläge zur Berechnung der SVV herangezogen. Je höher die Anzahl der Herzschläge pro Zeitspanne ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Ausreißer nach oben oder unten in die Berechnung miteinfließen. Diese Ausreißer verursachen einen höheren Wert für die SVV. Für dieses rechnerische Problem existiert bereits ein Lösungsansatz. Das 30-Sekunden-Zeitintervall wird beim PiCCO in vier gleitende 7,5-Sekunden Intervalle unterteilt, aus denen ein Durchschnittswert für die SVV gebildet wird. So wird der Einfluss eines Ausreißers auf den Gesamtwert gedämpft.

Eine weitere mögliche Erklärung für eine höhere SVV bei höherer Herzfrequenz kann in der Ursache der Tachykardie gesucht werden. Häufig führt Volumenmangel zu einer erhöhten Herzfrequenz; damit ist der Volumenmangel

mit der erhöhten Herzfrequenz gekoppelt und indirekt mit einer erhöhten SVV assoziiert. Es gilt in zukünftigen Studien herauszufinden, ob tatsächlich die Herzfrequenz oder der Volumenmangel selbst die SVV beeinflussen. Diese Frage wirft ein generelles Problem der kontextsensitiven Indizierung auf. Es besteht dabei die Gefahr, den Parameter nicht nur um Confounder zu korrigieren, sondern den Stimulus, der die Pathologie reflektiert, ebenfalls rechnerisch zu entfernen. Dies muss in jedem Fall erkannt und vermieden werden.

Patienten mit Arrhythmien, wie z.B. Vorhofflimmern, zeigten höhere SVV-Werte als Patienten mit Sinusrhythmus. Ein Erklärungsversuch dafür ist, dass das Vorhofflimmern eine höhere Herzfrequenz verursacht und dass letztendlich diese höhere Herzfrequenz die höhere SVV generiert. Diese These ist allerdings nicht ganz stimmig, da stets beide Faktoren, Herzfrequenz und Herzrhythmus, unabhängig mit der SVV assoziiert waren.

Es wurde hingegen gezeigt, dass die SVV bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen vielmehr die veränderten kardialen Füllungszeiten als den tatsächliche Effekt der mechanischen Beatmung auf das Schlagvolumen widerspiegelt (Forrest et al. 1990a; Forrest et al. 1990b). Häufig vorkommende Herzrhythmusstörungen sind frühzeitige atriale oder ventrikuläre Kontraktionen (premature ventricular contractions, PVC); die Inzidenz beträgt bis zu 10 % bei kritisch kranken Patienten (Annane et al. 2008). Diese Extrasystolen können nahezu jederzeit bei jeder Person auftreten und werden durch verschiedene Faktoren, wie Stress, Hypoxämie, Hypovolämie, Katecholamintherapie oder Dyskaliämie getriggert; daher treten sie gehäuft bei kritisch kranken Patienten auf. Wenn diese Extrasystolen häufig und multipel auftreten, verhindern sie die Nutzbarkeit der Variabilitäten. Edwards Lifescience hat daher einen neuen Algorithmus entwickelt, mit dem die SVV den Einfluss der mechanischen Beatmung auf das kardiovaskuläre System wieder unverfälscht darstellen kann. Cannesson untersuchte im Tierversuch, ob dieser Algorithmus (SVVxtra) bei mechanisch beatmeten Individuen mit multiplen PVCs unter Allgemeinanästhesie Volumenreagibilität voraussagen kann. Dabei fand er heraus, dass künstlich erzeugte Extrasystolen die konventionelle Berechnung von SVV zwar beeinträchtigen und dadurch abnorm hohe Werte für SVV oder PPV angezeigt werden. Mit dem speziellen Algorithmus war man jedoch in der Lage, SVV korrekt zu beurteilen und Volumenreagibilität trotz multipler PVCs vorauszusagen. Allerdings wurde nicht geprüft, ob dieser Algorithmus auch bei

Patienten mit Vorhofflimmern angewendet werden könnte; dies wird vom Autor als unwahrscheinlich erachtet (Cannesson et al. 2012). Diese Studie zeigt, dass die Beurteilbarkeit der Variabilitäten bei Arrhythmien nicht als generell unmöglich erachtet werden darf. Allerdings muss die Berechnung der SVV an die jeweiligen Gegebenheiten angepasst werden.

Weitere Einflussfaktoren auf die SVV und die PPV aus dem Bereich der Kontexte waren die beiden Vorlastparameter ZVD und GEDV. Der ZVD beschreibt den venösen Druck, der in der V. cava superior und im rechten Vorhof herrscht. Das GEDV hingegen umfasst das Füllungsvolumen aller vier Herzkammern am Ende der Diastole (Huber und Rockmann 2008). Das Ergebnis der Analyse, in welchem SVV und PPV durch eine Erhöhung von ZVD und GEDV anstiegen, erscheint logisch betrachtet paradox. Ein hoher ZVD und GEDV geben einen Hinweis auf Volumenüberladung, während ein hoher SVV und PPV für Volumenmangel sprechen. Allerdings muss, wie bereits erläutert, die Zuverlässigkeit von statischen Parametern wie ZVD und GEDV bei der Beurteilung der Vorlast kritisch beurteilt werden. Der ZVD hatte mit  $t = 2,032$  und  $p = 0,043$  den schwächsten Einfluss auf die SVV, gefolgt vom GEDV als zweitschwächstem Einflussfaktor ( $t = 2,955$ ;  $p = 0,003$ ). Beim PPV zeigte sich der ZVD ebenfalls als schwächster Einflussfaktor ( $t = 2,221$ ,  $p = 0,027$ ), der GEDV ebenfalls als zweitschwächster ( $t = 3,654$ ;  $p = 0,00$ ).

Die Beeinflussung der Variabilitäten durch das SV erscheint hingegen schlüssig. Ein hypovolämischer Patient mit niedrigem SV wies demnach ein hohes SVV und eine hohe PPV auf. Das SV war mit einem t-Wert von  $t = -3,604$  unabhängig mit der SVV assoziiert. Bei der PPV betrug der t-Wert des SV  $t = -4,223$  und war damit sogar einflussreicher als die mechanische Beatmung.

Neben der Hämodynamik spielt die mechanische Beatmung eine zentrale Rolle bei der Beeinflussung der Variabilitäten. Beatmete Patienten wiesen niedrigere Werte für SVV und PPV auf als Spontanatmende. Interessanterweise jedoch waren in dieser Studie Herzfrequenz und Herzrhythmus stärkere Einflussfaktoren als die Beatmung.

Änderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse finden nicht nur bei mechanisch beatmeten Patienten statt. Bei spontaner Atmung fallen der intrathorakale Druck und der Blutdruck während der Inspiration ab, während die Vorlast des rechten Ventrikels und das rechtsventrikuläre Schlagvolumen daraufhin zunehmen. Diese Zunahme findet aufgrund der pulmonalen Transitzeit des Blutes leicht zeitverzögert statt und fällt somit in die Phase der Expiration. Bei mechanischer Beatmung hingegen passiert das Gegenteil: bei Inspiration steigen der intrathorakale Druck und der Blutdruck an, während diese bei Expiration wieder abfallen. Schließlich kann sowohl bei Beatmung als auch bei Spontanatmung eine Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse gemessen werden (Michard 2005; MEAD und GAENSLER 1959).

Zahlreiche Studien, die den Nutzen der Variabilitäten als Vorlastparameter untersucht haben, wurden an mechanisch beatmeten Patienten durchgeführt. Es wurde bisher angenommen, dass die Variabilitäten bei spontan atmenden Patienten nicht angewendet werden können. Allerdings werden gerade Patienten im septischen Schock immer seltener mechanisch druckkontrolliert beatmet. Lanspa hat daher untersucht, ob die dynamischen Parameter wie die SVV bei spontan atmenden Patienten im septischen Schock Volumenreagibilität voraussagen können. Diese These konnte bestätigt werden, wobei hierbei andere Grenzwerte für die SVV definiert werden mussten, als bei mechanisch beatmeten Patienten (Lanspa et al. 2013). Soubrier hingegen zeigte, dass dynamische Indikatoren Volumenreagibilität zwar voraussagen können, jedoch bei spontan atmenden Patienten mit geringerer Zuverlässigkeit als bei mechanisch beatmeten Patienten (Soubrier et al. 2007).

Daraus lässt sich ableiten, dass die Verwendung der Variabilitäten als Vorlastparameter bei spontan atmenden Patienten möglich ist, aber kritisch beurteilt werden muss. Der Einfluss der Atmungsmodalität auf SVV und PPV ist entscheidend. Um diesen Einfluss differenziert auszuwerten, wurde in dieser

Studie der Einfluss der Beatmung in multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht.

Grundsätzlich wurden die Patienten je nach Atmungsmodalität drei Gruppen zugeteilt: spontanatmende Patienten (SA), druckunterstützt beatmete Patienten (DU) und druckkontrolliert beatmete Patienten (DK). Das bedeutet, dass zwei verschiedene Arten der mechanischen Beatmung unterschieden wurden. Diese beiden Formen der Beatmung weisen grundlegende Unterschiede auf. Bei der druckunterstützten Beatmung löst der Patient jeden Atemhub selbst aus und bestimmt somit auch die Atemfrequenz. Dies setzt einen intakten Atemantrieb voraus. Die Atembemühung des Patienten wird vom Beatmungsgerät unterstützt; es kommt bei der Inspiration zu einem Anstieg des Beatmungsdrucks auf ein eingestelltes inspiratorisches Druckniveau. Bei der druckkontrollierten Beatmung hingegen wird die gesamte Atmung vom Beatmungsgerät gesteuert, indem ein oberes und unteres Druckniveau, die Atemfrequenz und das Atemzeitverhältnis vorgegeben werden (Fresenius und Heck 2011a; Rathgeber 1993).

Für die Regressionsanalyse in dieser Studie wurden die Patienten anhand ihrer Atmungsmodalität auf drei verschiedene Arten neu gruppiert; anschließend wurde der Einfluss dieser Gruppen auf die Variabilitäten untersucht.

Die ursprüngliche Einteilung in spontanatmende Patienten, DU-beatmete Patienten und DK-beatmete Patienten (Gruppierung bezeichnet als „Atmung“) zeigte sowohl im Regressionsmodell der Kontexte als auch im Gesamtmodell keine signifikanten Unterschiede im Einfluss auf SVV und PPV.

Eine andere Gruppierung war die Unterscheidung DK-beatmeter und nicht DK-beatmeter Patienten (Gruppierung bezeichnet als „DK-Beatmung nein/ja“). Dies schien zunächst die vielversprechendste Einteilung zu sein, da schließlich die DK-Beatmung als Hauptkriterium für den Einsatz der Variabilitäten gilt. Jedoch war auch hier kein signifikanter Einfluss der beiden Gruppen auf SVV und PPV nachweisbar.

Interessanterweise war die einzige relevante Gruppierung die in beatmete und nichtbeatmete Patienten, wobei erstere DU- und DK-Beatmete zusammenfasst (Gruppierung bezeichnet als „Beatmung nein/ja“). Diese Einteilung hatte in allen Regressionsmodellen einen signifikanten Einfluss auf SVV und PPV, wobei

beatmete Patienten eine niedrigere SVV und PPV aufwiesen als nicht Beatmete. Auch wenn DU- und DK-Beatmung grundsätzlich unterschiedliche Beatmungsformen darstellen, sind bei modernen Beatmungsgeräten die Grenzen dazwischen mittlerweile fließend. So haben auch DK-beatmete Patienten teilweise die Möglichkeit, eigene Atembemühungen miteinzubringen und so die Atemfrequenz und Atemzugvolumina mitzubestimmen (z.B. Biphasic Positive Airway Pressure, BIPAP) (Rathgeber 1993; Fresenius und Heck 2011a). Bisher wurde zudem angenommen, dass die Atemzugtiefen von DU-beatmeten Patienten signifikant stärker schwanken als die von DK-beatmeten Patienten (Wallon et al. 2013; Surbatovic et al. 2013). Dies wurde teilweise dadurch widerlegt, dass bei beiden Beatmungsmodalitäten sowohl stark- als auch gering schwankenden Atemzugvolumina und Atemfrequenzen vorkommen (Mühling 2016). Somit ist die Zusammenfassung dieser beiden Beatmungsmodalitäten gegenüber den Spontanatmenden durchaus gerechtfertigt.

#### 4.5 Schätzformeln für eine adjustierte SVV und PPV

Nachdem der Einfluss der Biometrie und der Kontexte auf SVV und PPV separat in multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht wurde, wurden in einem Gesamtmodell sämtliche Einflussfaktoren zusammengefasst (s. Abschnitt 3.4). Ziel war das Erstellen jeweils einer Schätzformel für SVV und PPV aus der Regressionsgleichung, mit welcher ein geschätzter Wert für die Variabilitäten berechnet werden konnte.

Für die SVV konnte folgende Schätzformel ermittelt werden:

$$\text{Geschätzte SVV} = -5,591 + 0,134 \times \text{Herzfrequenz} + 5,612 \times \text{Herzrhythmus} + 0,002 \times \text{GEDV} - 0,044 \times \text{SV} - 2,760 \times \text{Beatmung } n/j + 0,041 \times \text{Gewicht}$$

Der Wert für die geschätzte SVV erhöhte sich mit zunehmender Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, zunehmendem GEDV, zunehmendem Gewicht und fiel bei steigendem SV und mechanischer Beatmung.

Verglichen mit den vorangegangenen Regressionsanalysen ist dieses Ergebnis plausibel. Der Einfluss der biometrischen Parameter war gering, wobei hier interessanterweise das Gewicht eine Rolle spielte; allerdings war das Gewicht nur ein schwacher Faktor in der Gleichung. Der Einfluss der Kontexte war ähnlich zum vorher berechneten Kontextmodell, lediglich der ZVD spielte in der

Gesamtgleichung keine Rolle mehr. Nach wie vor waren die Herzfrequenz und der Herzrhythmus die einflussreichsten Parameter, sie spielten sogar eine größere Rolle als die Beatmung. Auch das SV und das GEDV beeinflussten die SVV signifikant und in gleicher Weise wie im Kontextmodell.

Huber konnte in einer aktuellen Studie vergleichbare Ergebnisse zeigen. Er erstellte folgende Schätzformel:

$$\text{Geschätzte SVV} = -9,995 + 0,133 \times \text{Herzfrequenz} + 5,881 \times \text{Arrhythmie} - 2,642 \times \text{mechanisch Beatmung} + 0,074 \times \text{Alter} + 0,042 \times \text{Gewicht}.$$

Im Unterschied zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie spielte hier zusätzlich zum Gewicht auch das Alter eine Rolle; insgesamt war der Einfluss der Biometrie jedoch auch hier relativ gering. Herzfrequenz, Arrhythmie und mechanische Beatmung waren ebenfalls die stärksten Einflussfaktoren auf die SVV und flossen mit vergleichbarer Gewichtung in die Regressionsgleichung ein (Huber et al. 2017).

Der  $R^2$ -Wert der vorliegenden Regressionsanalyse des Gesamtmodells betrug 0,315. Dies mag aus rein statistischer Sicht ein relativ niedriger Wert sein, denn er bedeutet, dass „nur“ 31,5 % des Wertes für SVV durch Biometrie und Kontexte erklärt werden können. Aus klinischer Sicht betrachtet spricht der Wert jedoch für die Qualität des Parameters, denn immerhin besteht er zu 68,5 % aus dem pathologischen Signal des Patienten. Huber ermittelte in seiner Regressionsanalyse einen etwas niedrigeren Wert ( $R^2 = 0,225$ ), das heißt also, dass in dieser Studie 22,5 % der Werte für SVV durch Biometrie und Kontexte erklärt wurden (Huber et al. 2017).

Im nächsten Schritt der Berechnungen wurde die geschätzte SVV mit der gemessenen SVV korreliert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $p = 0,000$ ) mit dem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,528$ . Diese mittelstarke Korrelation spricht für die Hypothese. Es gibt demnach etliche Störgrößen, um die man die SVV korrigieren kann, aber dennoch fließt genug pathologisches Signal mit in die SVV ein, um sie klinisch anwenden zu können.

Um die gemessene und die geschätzte SVV in Bezug zueinander zu setzen, wurde nun eine Ratio aus den beiden Werten gebildet.

$$\text{Kontextsensitive SVV} = \text{gemessene SVV} / \text{geschätzte SVV}$$

Abbildung 42 in Abschnitt 3.4.1 zeigt, dass dieser Quotient eine relativ breite Streuung aufwies (MW  $\pm$  SD: 1,04  $\pm$  0,49). Das bedeutet, dass ein relevanter Unterschied zwischen gemessener und geschätzter SVV bestand. Die Bildung dieses Quotienten könnte für den Kliniker eine konkrete Anwendung der kontextsensitiven Indizierung sein. So würde eine Ratio von 1,30 bedeuten, dass der gemessene SVV um 30 % höher ist als der aufgrund von Biometrie und Kontexten erwartete (geschätzte) SVV. Diese 30 % können durch die Pathologie erklärt werden und den Kliniker auf einen Volumenmangel hinweisen.

Analog wurde folgende Schätzformel für die PPV ermittelt:

$$\text{Geschätzte PPV} = - 5,202 + 0,085 \times \text{Herzfrequenz} + 7,917 \times \text{Herzrhythmus} + 0,084 \times \text{ZVD} + 0,003 \times \text{GEDV} - 0,043 \times \text{SV} - 2,282 \times \text{Beatmung n/j}$$

Der Wert für die geschätzte PPV erhöhte sich mit zunehmender Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, zunehmendem ZVD sowie zunehmendem GEDV und fiel mit steigendem SV und mechanischer Beatmung.

Auch hier entsprach das Ergebnis dem der zuvor erstellten Regressionsanalysen. Im Gegensatz zum Gesamtmodell der SVV spielte hier die Biometrie keine Rolle, da kein biometrischer Parameter in die Regressionsgleichung aufgenommen wurde. Genauso wie im Modell der Kontexte war der stärkste Einflussfaktor der Herzrhythmus, gefolgt von der Herzfrequenz. Interessanterweise hatte sogar das Schlagvolumen einen größeren Einfluss als die mechanische Beatmung. Die schwächsten Einflussfaktoren waren GEDV und ZVD.

Der R<sup>2</sup>-Wert des Gesamtmodells für die PPV betrug 0,298. Also konnten 29,8 % des PPV-Wertes durch die Kontexte erklärt werden. Die PPV wurde damit geringfügig weniger von Biometrie und Kontexten beeinflusst als die SVV, ist also etwas weniger störanfällig.

Auch bei der PPV bestand eine signifikante Korrelation (p = 0,000) zwischen dem gemessenen und dem geschätzten Wert (r = 0,491). Der Korrelationskoeffizient zeigte einen mittelstarken Zusammenhang, der etwas weniger stark war als bei der SVV. Somit ist die Berechnung einer geschätzten PPV auch als sinnvoll zu erachten, da der Parameter genug Korrekturpotential für eine kontextsensitive Indizierung birgt, aber dennoch größtenteils das pathologische Signal des Patienten widerspiegelt.

Folgende Gleichung setzt die gemessene und die geschätzte PPV in Bezug zueinander:

$$\textit{Kontextsensitiver PPV} = \textit{gemessene PPV} / \textit{geschätzte PPV}$$

Die Verteilung dieses Quotienten wird in Abbildung 44 gezeigt, der Mittelwert  $\pm$  SD beträgt  $1,01 \pm 0,535$ . Damit war die Streubreite etwas höher als bei der SVV, grundsätzlich aber vergleichbar. Auch hier kann die kontextsensitive PPV dem Kliniker als Hilfestellung bei der Beurteilung der PPV als Vorlastparameter dienen.

#### 4.6 Bedeutung der dynamischen arteriellen Elastance und ihre relevanten Einflussfaktoren

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich zu den Variabilitäten ein weiterer Parameter untersucht: die dynamische arterielle Elastance ( $E_{a_{dyn}}$ ). Diese beschreibt die Ratio zwischen PPV und SVV ( $E_{a_{dyn}} = PPV / SVV$ ) und dient der funktionellen Beurteilung des arteriellen Tonus. Durch sie soll die Frage beantwortet werden, ob der arterielle Druck bei einem vorlastabhängigen Patienten durch Volumengabe ansteigen wird oder nicht (Pinsky et al. 2005). Bei einem hohen Wert für  $E_{a_{dyn}}$  wird der MAP nach Volumengabe voraussichtlich ansteigen, bei einem niedrigen Wert für  $E_{a_{dyn}}$  hingegen sind Vasopressoren notwendig, um die arterielle Hypotonie zu korrigieren. Bisher wurde allerdings noch kein Normwert definiert (Monge García et al. 2016).

Der Entstehung dieses Parameters liegt Folgendes zugrunde: Die Annahme, dass ein Anstieg des Schlagvolumens nach Flüssigkeitsgabe auch eine Zunahme des arteriellen Drucks nach sich zieht, ist nicht immer richtig, da das Druck-Volumen-Verhältnis auch vom arteriellen Tonus abhängt. Je höher also der arterielle Tonus, desto stärker ist auch die arterielle Druckzunahme nach Erhöhung des Schlagvolumens (Pinsky 2002). Bisher wurde der arterielle Tonus zumeist über den systemvaskulären Widerstand (SVR) beurteilt. Dieser repräsentiert den Widerstand, den die Blutgefäße dem vom Herzen generierten Blutstrom entgegensetzen, was vor allem durch Kompensationsmechanismen in den Arteriolen geschieht. Dies ist allerdings eine starke Vereinfachung des arteriellen Widerstandes, da andere Komponenten, wie u.a. die arterielle Compliance, vernachlässigt werden (Cholley und Payen 1997). Daher entwickelte Pinsky eine Möglichkeit der Beurteilung des arteriellen Tonus über dynamische Parameter, indem er zyklische Veränderungen des Pulsdrucks und des Schlagvolumens während mechanischer Beatmung zueinander in Verhältnis setzte. So kann der arterielle Tonus kontinuierlich am Patientenbett beurteilt werden (Pinsky 2002; Pinsky et al. 2005).

Da entsprechend dem Windkesselmodell der arterielle Druck aus der Interaktion zwischen ventrikulärem Schlagvolumen und dem Tonus des ventrikulären Gefäßbaumes besteht (Westerhof et al. 2009), kann nun die Therapieentscheidung über Flüssigkeitsgabe differenzierter gefällt werden. Monge García zeigte in einer Studie zur dynamischen arteriellen Elastance, dass nur 64 % der von ihm untersuchten hypotensiven, vorlastabhängigen Patienten

mit akutem Kreislaufversagen mit einer Erhöhung des MAP auf Flüssigkeitsgabe reagierten. Dies beweist, dass nicht allein die Steigerung des Schlagvolumens durch Volumengabe, sondern in manchen Fällen auch die Beeinflussung des arteriellen Tonus durch Katecholamingabe zur Wiederherstellung eines normalen Blutdrucks notwendig sind (Monge García et al. 2011). So wurde beispielsweise gezeigt, dass ein durch Beurteilung der  $E_{a_{dyn}}$  beeinflusstes hämodynamisches Therapieschema die vasoaktive Therapie bei Patienten mit postoperativem vasoplegischem Syndrom verkürzen, die kumulative Dosis vasoaktiver Medikamenten verringern und die Liegezeit auf der Intensivstation reduzieren konnte (Guinot et al. 2017).

Nun ist man in der vorliegenden Studie zunächst davon ausgegangen, dass für die  $E_{a_{dyn}}$  dieselben Einschränkungen bei der Beurteilung gelten, wie für die Variabilitäten, da sie sich ja aus diesen berechnet. Daher wurden für die  $E_{a_{dyn}}$  dieselben Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt, wie für SVV und PPV.

Die Korrelation nach Spearman-Rho mit den biometrischen Variablen (s. Abschnitt 3.2.3) zeigte einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang mit dem Alter, während mit Geschlecht, Größe und Gewicht keine signifikante Korrelation beobachtet werden konnte. Dies ist dadurch zu erklären, dass im Alter die Elastizität der Gefäße natürlicherweise abnimmt. Um den Einfluss der biometrischen Variablen auf die  $E_{a_{dyn}}$  zu untersuchen, folgte im nächsten Schritt die multiple lineare Regressionsanalyse (s. Abschnitt 3.3.1.3). Interessanterweise wurde die  $E_{a_{dyn}}$  von Gewicht, Größe und Alter unabhängig beeinflusst, wobei kleinere Größe, höheres Gewicht und höheres Alter eine höhere  $E_{a_{dyn}}$  verursachten. Damit waren, im Gegensatz zu den Berechnungen an SVV und PPV, fast alle biometrischen Parameter relevante Einflussfaktoren. Allerdings war bei einem  $R^2$ -Wert von 0,031 nur ein niedriger Anteil der  $E_{a_{dyn}}$  (3,1 %) durch die Biometrie erklärbar.

Im Abschnitt 3.3.2.3 wurde mit multipler linearer Regressionsanalyse der Einfluss der Kontexte auf die  $E_{a_{dyn}}$  untersucht. Hier spielten lediglich die Herzfrequenz und der Herzrhythmus eine Rolle, welche auch jeweils auf SVV und PPV den stärksten Einfluss ausübten. Alle anderen hämodynamischen Einflussfaktoren, also SV, GEDV und ZVD, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die  $E_{a_{dyn}}$ . Möglicherweise kürzen sich bestimmte Faktoren rechnerisch aus der

Gleichung heraus, da die  $Ea_{dyn}$  der Quotient aus PPV und SVV ist. Es ist hervorzuheben, dass die Beatmung keinen signifikanten Einfluss auf die  $Ea_{dyn}$  ausübte. Man kann davon ausgehen, dass die verschiedenen Atmungsmodalitäten mit ihren entsprechenden intrathorakalen Druckverhältnissen eine gleichnamige Änderung von PPV und SVV verursachen, und somit deren Verhältnis zueinander gleich bleibt (Sunagawa et al. 1983). Dies passt zu der Annahme von Monge García, der vermutete, dass die  $Ea_{dyn}$  auch bei spontanatmenden Patienten oder solchen, die mit niedrigem Tidalvolumen beatmet werden, angewendet werden könne (Monge García et al. 2011). Cecconi bestätigte, dass die  $Ea_{dyn}$  einen MAP-Anstieg nach Flüssigkeitsgabe bei spontanatmenden, vorlastabhängigen Patienten vorhersagen konnte (Cecconi et al. 2015).

Nun wurde in Abschnitt 3.3.3.3 der Einfluss von sämtlichen Parametern aus Biometrie und Kontexten auf die  $Ea_{dyn}$  mittels multipler linearer Regression in einem Gesamtmodell ermittelt. Analog zu dem Vorgehen bei PPV und SVV wurde auch hier eine Schätzformel für die  $Ea_{dyn}$  erstellt.

$$\text{Geschätzte } Ea_{dyn} = 0,791 + 0,002 \times \text{Alter} - 0,002 \times \text{Herzfrequenz} + 0,121 \times \text{Herzrhythmus}$$

Die  $Ea_{dyn}$  wurde größer mit höherem Alter sowie unregelmäßigem Herzschlag und fiel mit höherer Herzfrequenz.

Entsprechend den vorangegangenen Berechnungen zeigten sich auch im Gesamtmodell relativ wenige Einflussfaktoren, verglichen mit den Schätzformeln der Variabilitäten. Herzfrequenz und Herzrhythmus waren, wie bei SVV und PPV, die einflussreichsten Faktoren, wobei die  $Ea_{dyn}$  interessanterweise bei höherer Herzfrequenz abfiel.

Besondere Aufmerksamkeit soll der Modellgüte geschenkt werden. Der  $R^2$ -Wert des Gesamtmodells war mit 0,055 niedrig und unterschied sich wenig von dem des Biometriemodells ( $R^2 = 0,031$ ) und des Kontextmodells ( $R^2 = 0,044$ ). Es konnten demnach nur 5,5 % des Wertes für  $Ea_{dyn}$  durch Biometrie und Kontexte erklärt werden. Damit war die  $Ea_{dyn}$  per se wesentlich weniger anfällig für Confounder als SVV und PPV.

Dieser niedrige Erklärungsgehalt des Modells war ursächlich für die zwar signifikante ( $p = 0,000$ ), aber schwache Korrelation zwischen gemessener und

geschätzter  $Ea_{dyn}$  ( $r = 0,251$ ). Aus einem Modell mit einem Erklärungsgehalt von 5,5 % lässt sich kaum ein Wert für die  $Ea_{dyn}$  berechnen, der mit dem gemessenen Wert vergleichbar ist.

Analog zu SVV und PPV wurde auch für die  $Ea_{dyn}$  ein Quotient aus dem gemessenen und dem geschätzten Wert berechnet.

$$\text{Kontextsensitive } Ea_{dyn} = \text{gemessene } Ea_{dyn} / \text{geschätzte } Ea_{dyn}$$

Diese Ratio wies eine geringere Streubreite auf, als die für SVV und PPV ( $MW \pm SD = 1,00 \pm 0,353$ ). Die Streuung ist jedoch eher darauf zurückzuführen, dass die Werte nur schwach zusammenhängen, als auf den Einfluss der Pathologie auf die  $Ea_{dyn}$ . Die Anwendung der kontextsensitiven Indizierung im klinischen Alltag erscheint für die  $Ea_{dyn}$  weniger sinnvoll, als für SVV und PPV. Man muss jedoch bedenken, dass die  $Ea_{dyn}$  an sich weniger von Störfaktoren verfälscht wird als die Variabilitäten.

Bei der Beurteilung der  $Ea_{dyn}$  sollten ferner folgende Aspekte berücksichtigt werden: Es besteht die Gefahr einer mathematischen Verbindung zwischen SVV und PPV, wenn beide vom selben Gerät erhoben werden. Idealerweise sollten beide Werte auf verschiedene Arten ermittelt werden, z.B. die PPV durch Pulskonturanalyse und die SVV durch einen Ösophagusdoppler. Zudem muss der Kliniker im Hinterkopf behalten, dass eine niedrige  $Ea_{dyn}$  keine Kontraindikation für Flüssigkeitsgabe darstellt, sondern in diesem Fall vielmehr die Kombination von Flüssigkeit und Vasopressoren empfohlen wird (Jozwiak et al. 2017).

#### 4.7 Bedeutung der Nebenkriterien und der „Grauzone“

In diesem Abschnitt soll die Bedeutung der Nebenkriterien für die Anwendbarkeit der Variabilitäten diskutiert werden. Eine tabellarische Auflistung der Haupt- und Nebenkriterien wurde in Kapitel 1.5.3 gezeigt (s. Tabelle 9). Im Folgenden beziehen sich die Grade der Evidenz des jeweiligen Kriteriums auf Mair et al. (Mair et al. 2017).

Der wichtigste Einflussfaktor für die Verwertbarkeit der Variabilitäten neben den Hauptkriterien ist die Höhe des Tidalvolumens. Ein Tidalvolumen von  $\geq 8$  ml/kg PBW wird für die adäquate Beurteilbarkeit von SVV und PPV mit starker Evidenz empfohlen. Die Vorlast wird von zyklischen Veränderungen der intrathorakalen und transpulmonalen Drücke signifikant beeinflusst; bei zu niedrigen Tidalvolumina werden diese Druckveränderungen als zu gering erachtet (Pinsky 2004). Reuter bestätigte den Einfluss des Tidalvolumens auf die SVV, ohne einen genauen Grenzwert anzugeben; er zeigte, dass sich SVV-Werte bei einem Tidalvolumen von 5 ml/kg PBW und 15 ml/kg PBW signifikant von denen bei einem Tidalvolumen von 10 ml/kg PBW unterscheiden, und dass die SVV signifikant mit dem Tidalvolumen korreliert (Reuter et al. 2003a). De Backer bestätigte den Nutzen der PPV für die Vorhersage von Volumenreagibilität bei Tidalvolumina  $> 8$  ml/kg PBW (Backer et al. 2005). Renner wies im Tiermodell nach, dass die SVV akute Veränderungen der Vorlast während einer Beatmung mit 5 ml/kg PBW Tidalvolumen nicht sicher erkennt (Renner et al. 2007). Michard belegte sogar, dass das Tidalvolumen nicht nur den Messwert der SVV, sondern auch die hämodynamische Antwort auf Volumengabe selbst beeinflusst. Ein höheres Tidalvolumen verursacht einen höheren mittleren Beatmungsdruck und infolgedessen eine reduzierte kardiale Vorlast. Wenn sich also ein Patient auf dem flachen Teil der Frank-Starling-Kurve befindet, kann ein Anstieg des Tidalvolumens seine Position auf der Frank-Starling-Kurve zum steilen Teil hin verschieben (Michard et al. 2003b).

Patienten auf der internistischen Intensivstation haben ein hohes Risiko, ein ALI (acute lung injury) oder ARDS (acute respiratory distress syndrome) zu erleiden, was wiederum die Hauptursache für ein akutes Lungenversagen mit hoher Mortalität und Morbidität bei kritisch kranken Patienten ist (Ware und Matthay 2000). Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz von ALI/ARDS in Zukunft weiter ansteigen wird, weil eine Zunahme prädisponierender Faktoren, u.a. der Sepsis, beobachtet wurde (Angus et al. 2001). Die Therapie von ALI/ARDS

gestaltet sich bisher schwierig und besteht vor allem aus abwartenden und unterstützenden Strategien sowie in der Therapie der zugrunde liegenden Ursachen. Dabei hat sich gezeigt, dass lungenprotektive Beatmungsstrategien die Mortalität deutlich reduzieren können (Brower et al. 2000). Daher werden bei kritisch kranken Patienten zunehmend niedrige Tidalvolumina angewendet. Freitas stellte die Hypothese auf, dass die PPV auch bei Patienten angewendet werden kann, die mit einem niedrigeren Tidalvolumen, wie 6 ml/kg PBW, beatmet werden. Tatsächlich wurde in seiner Studie bestätigt, dass sie Volumenreagibilität bei septischen Patienten sicher vorhersagen kann trotz des niedrigeren Tidalvolumens (Freitas et al. 2013).

Ein weiterer Beatmungsparameter, der in Zusammenhang mit dem Tidalvolumen eine wichtige Rolle für die Anwendbarkeit der Variabilitäten spielt, ist der *airway driving pressure*. Dieser beschreibt den Druckunterschied zwischen dem PEEP (positiver endexpiratorischer Druck, engl. *positive endexpiratory pressure*), also dem Druck, der am Ende der Expiration in der Lunge besteht, und dem inspiratorischen Plateaudruck. Wenn ein lungengesunder Patient mit einem niedrigen Tidalvolumen beatmet wird, verursacht die mechanische Beatmung nur eine geringfügige Änderung des *driving pressure*. Bei einem ARDS-Patienten mit hoher Lungensteifigkeit hingegen verursacht die Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen höhere *driving pressures*, die jedoch weniger stark an die Herzkammern übermittelt werden. In beiden Fällen ist der Einfluss der mechanischen Beatmung auf den venösen Rückstrom und damit auf die PPV abgeschwächt. Daher ist für die Vorhersage von Volumenreagibilität durch die Variabilitäten ein *airway driving pressure* von  $\geq 20$  cmH<sub>2</sub>O mit moderater Evidenz empfohlen (Muller et al. 2010; Lakhal et al. 2011).

Wie bereits erwähnt, ist die Anwendbarkeit der PPV bei Patienten mit ARDS eingeschränkt. Dies führte man bisher auf lungenprotektive Beatmungsstrategien mit niedrigen Tidalvolumina zurück (Muller et al. 2010; Backer et al. 2005). Monnet et al. zeigten allerdings, dass die Aussagekraft der PPV auch mit der Compliance des respiratorischen Systems zusammenhängt. Die Compliance gilt als Maß für die Dehnbarkeit des Atemapparates oder seiner Komponenten (Thorax und Lunge). Sie ist definiert als das Verhältnis einer Volumenänderung zur damit verbundenen Druckänderung (Fresenius und Heck 2011a). ARDS-Lungen haben eine reduzierte Compliance, daher sind hier

Änderungen des alveolären Drucks auch bei niedrigem Tidalvolumen stark ausgeprägt. Bei einer niedrigen Lungencompliance ist jedoch die Übertragung des Beatmungsdrucks abgeschwächt, so dass zyklische Veränderungen des intrathorakalen Drucks vermindert werden können, auch bei starken Schwankungen des alveolären Drucks (Teboul et al. 2000; Monnet et al. 2012). So wird die Aussagekraft der Variabilitäten deutlich von der Compliance des respiratorischen System beeinflusst; sie sollte mit moderater Evidenz  $> 30 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$  betragen (Monnet et al. 2012).

Da neben der Lungencompliance auch die Compliance der Thoraxwand eine Rolle für die Beurteilbarkeit der Variabilitäten spielt (Reuter et al. 2003a), wurde deren Anwendbarkeit unter offener Thoraxchirurgie mehrfach untersucht und kontrovers diskutiert. Sternotomie und das Beiseiteziehen beider Hemithoraces reduzieren merklich den Einfluss der Thoraxwand auf die Herz-Lungen-Interaktion. Somit werden auch die Druckverhältnisse, welche SVV und PPV erzeugen und beeinflussen, verändert. Reuter et al. zeigte, dass SVV und PPV auch bei offenem Thorax die Herz-Lungen-Interaktion widerspiegeln und Volumenreagibilität vorhersagen können. Er erklärt dies dadurch, dass bei offenem Thorax der Effekt einer beatmungs-induzierten Okklusion der intrapulmonalen Gefäße hauptverantwortlich für die vorübergehende Reduktion der linksventrikulären Füllung ist (Reuter et al. 2005). Später wurde diese These jedoch widerlegt. De Waal wies eindeutig nach, dass bei offenem Thorax und geschlossenem Perikard keiner der von ihm untersuchten Vorlastparameter, auch nicht die Variabilitäten, Volumenreagibilität vorhersagen konnte. Ursächlich ist die fehlende Übertragung des Beatmungsdruckes zu den Herzkammern während offener Thoraxchirurgie (Waal et al. 2009). Daher wird mit moderater Evidenz empfohlen, die Variabilitäten bei geschlossenem Thorax zu beurteilen.

Um schwere Hyperkapnien zu vermeiden, verlangt der Einsatz niedriger Tidalvolumina unter Umständen eine Erhöhung der Atemfrequenz, was zu einer Abnahme der Herzfrequenz/ Atemfrequenz – Ratio (HF/AF - Ratio) führt. De Backer zeigte, dass der Anstieg der Atemfrequenz einen Abfall der PPV bei hypovolämischen Patienten verursacht. Bei einem Abfall der HF/AF - Ratio unter 3,6 wurde die PPV vernachlässigbar (Backer et al. 2009). Es besteht daher mit moderater Evidenz die Empfehlung, die HF/AF - Ratio  $> 3,6$  zu halten.

Ein weiteres Nebenkriterium mit moderater Evidenz für ein Confounding betrifft den intraabdominellen Druck (IAP, eng. *intraabdominal pressure*). Duperret et al. fanden im Tiermodell heraus, dass die zyklischen zirkulatorischen Schwankungen, die durch mechanische Überdruckbeatmung generiert werden, auch vom IAP abhängen. Als die Schwankungen im Pleuradruck, die durch zunehmende Änderungen des IAP verursacht wurden, anstiegen, nahmen auch die zyklischen zirkulatorischen Veränderungen von PPV und SVV zu. Dieser Effekt war bei hypovolämischen Patienten deutlicher als bei normovolämischen (Duperret et al. 2007). Ein erhöhter IAP wird bei erwachsenen Intensivpatienten in über 50 % der Fälle beobachtet (Malbrain et al. 2004). Renner et al. zeigten im Tiermodell ebenfalls, dass Veränderungen in den Variabilitäten, die durch mechanische Überdruckbeatmung verursacht werden, vom IAP beeinflusst werden. SVV konnte bei einem erhöhten IAP von 25 mmHg Volumenreagibilität nicht mehr sicher vorhersagen, PPV hingegen war sogar bei erhöhtem IAP aussagekräftig (Renner et al. 2009).

Für ein Confounding durch folgende Kriterien besteht ferner eine schwache Evidenz: Abwesenheit von Vasopressoren (Hadian et al. 2011; Benes et al. 2014), Sedierung (Benes et al. 2014), Limitierung des PEEP  $\leq 10$  cm H<sub>2</sub>O (Benes et al. 2014; Maguire S et al. 2011) und eine *tricuspid annular peak systolic velocity*  $\geq 0,15$  m/s (Mahjoub et al. 2014).

Die meisten Studien, die die Fähigkeit der PPV, Volumenreagibilität vorauszusagen, untersuchten, erstellten mit Hilfe einer ROC-Kurve einen einzelnen Grenzwert. Anhand dessen sollte die klinische Entscheidung über Volumensubstitution getroffen werden (Feldman 2009). Marik et al. beispielsweise definierten einen Grenzwert von  $12,5 \pm 1,6$  %. Demnach wiesen Patienten mit einem PPV-Wert unter diesem cut-off keine Volumenreagibilität auf, Patienten mit einem PPV-Wert darüber hingegen bedurften einer therapeutischen Volumengabe (Marik et al. 2009 Sep). Im klinischen Alltag jedoch kann diese Entscheidung oft nicht anhand eines einzelnen Grenzwertes getroffen werden; gerade Werte in der Nähe des Grenzwertes sind oft mit Unsicherheit behaftet. Um sich diesem Problem anzunähern, wurde das Konzept der Grauzone vorgeschlagen. Dabei werden zwei Grenzwerte erstellt. Der erste und niedrigere Grenzwert erlaubt es dem Kliniker, anhand darunterliegender Werte die untersuchte Diagnose mit hoher Sicherheit auszuschließen, während der zweite und höhere Grenzwert bei darüberliegenden Werten die untersuchte

Diagnose mit hoher Sicherheit bestätigt. Die Werte zwischen diesen beiden Grenzwerten liegen in der sog. Grauzone; hier kann keine sichere Aussage getroffen werden (Feinstein 1990; Michard et al. 2015). Cannesson wendete die Annäherung an diese Grauzone als Erster an der PPV an und definierte eine Grauzone für PPV-Werte von 9 – 13 %, bei denen Volumenreagibilität weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte; dies traf auf ca. 25 % der untersuchten Patienten zu (Cannesson et al. 2011). In dem Fall muss der Kliniker weitere Untersuchungen durchführen, auf die seine therapeutische Entscheidung gegründet werden kann. Es wurde auch gezeigt, dass sich die Grenzwerte abhängig von der Definition von Volumenreagibilität verschieben. Wenn Volumenreagibilität als Anstieg des Cardiac Output zwischen 15 – 20 % definiert wird, wird die Grauzone schmaler. Bei niedrigeren Grenzwerten für Volumenreagibilität wird die Grauzone größer (Cannesson et al. 2011). Wenig später führte Cannesson seine Untersuchungen weiter und prüfte, welche Faktoren die Anwendbarkeit von PPV einschränken und zu einer größeren Grauzone führen. Diese Studie fand eine vergleichsweise größere Grauzone für die PPV (4 – 17 %, zutreffend auf 62 % der untersuchten Patienten) und zeigte, dass ein Tidalvolumen  $< 8$  ml/kg PBW und ein airway driving pressure  $< 20$  cm H<sub>2</sub>O die Grauzone zusätzlich vergrößerten (Biais et al. 2014).

#### 4.8 Klinische Relevanz

Die Variabilitäten SVV und PPV gelten als zuverlässige Vorlastparameter, die dem Kliniker dabei helfen, einen Volumenmangel zu erkennen und zu therapieren. Allerdings gibt es spezielle Vorgaben bei deren Anwendbarkeit, die ihren Einsatz auf wenige ausgewählte Patienten beschränken. Zwingende Voraussetzungen sind die Anwesenheit der Hauptkriterien Sinusrhythmus und DK-Beatmung; empfohlen wird zudem das Erfülltsein der oben beschriebenen Nebenkriterien. Je weniger von diesen Nebenkriterien zutreffen, desto größer wird die Grauzone, in der Unsicherheit bei der Interpretation der Variabilitäten herrscht (Mair et al. 2017). Ziel dieser Studie ist, durch kontextsensitive Indizierung den Einfluss von Störfaktoren („Noise“) auf den Messwert SVV und PPV zu reduzieren, und dadurch den prozentualen Einfluss der Pathologie („Signal“) auf den Messwert zu erhöhen (vgl. Abbildung 12). Mit Hilfe von Regressionsgleichungen wurde ein geschätzter Wert für SVV und PPV ermittelt, der aufgrund der Biometrie des Patienten und dem klinischen Kontext zu erwarten war. Die Korrelation der gemessenen und der geschätzten Werte war mittelstark ausgeprägt, was den hier angewendeten Denkansatz bestätigt: etwa die Hälfte des Messwertes wird von Confoundern gebildet, die dessen Aussagekraft verfälschen. Nachdem diese Störfaktoren jedoch rechnerisch herauskorrigiert wurden, bleibt noch ein genügend großer Anteil des Messwertes übrig, der vom pathologischen Signal generiert wird und der die eigentliche Relevanz der Parameters, also seinen Zusammenhang mit Volumenmangel, widerspiegelt. Eine mögliche praktische Anwendung für den Kliniker bestünde in der Bildung einer Ratio aus dem gemessenen und dem geschätzten Wert für SVV und PPV (*Kontextsensitive SVV = gemessene SVV / geschätzte SVV* und *Kontextsensitive PPV = gemessene PPV / geschätzte PPV*). Ein Wert  $> 1$  würde demnach Volumenreagibilität voraussagen, da die gemessene SVV bzw. PPV über der geschätzten SVV bzw. PPV läge. Werte  $< 1$  hingegen könnten auf eine Volumenüberladung hinweisen.

Aufgabe zukünftiger klinischer Studien ist es, die Fähigkeit der kontextsensitiven SVV und PPV, Volumenreagibilität vorauszusagen, durch klinische Tests wie *volume challenges* zu validieren. Auch die Validierung durch experimentelle Studien wäre interessant. So könnte man im Tierversuch durch die reversible Entfernung von Blut einen Volumenmangel erzeugen und dessen Einfluss auf die Variabilitäten gezielter untersuchen.

Neben den Variabilitäten wurde ein weiterer, bisher wenig bekannter Parameter untersucht. Die dynamische arterielle Elastance ( $Ea_{dyn}$ ) wird als Quotient von PPV und SVV berechnet und dient der funktionellen Beurteilung des arteriellen Tonus (Monge García et al. 2011). In dieser Studie wurden für die  $Ea_{dyn}$  dieselben Berechnungen durchgeführt wie für die Variabilitäten. Allerdings hatten die Störfaktoren aus Biometrie und Kontexten einen relativ schwachen Einfluss auf die  $Ea_{dyn}$ , weshalb die aus der Regressionsgleichung berechnete geschätzte  $Ea_{dyn}$  nur schwach mit der gemessenen  $Ea_{dyn}$  korrelierte. Analog zu den Variabilitäten wurde auch hier ein Quotient aus der gemessenen und der geschätzten  $Ea_{dyn}$  gebildet (*Kontextsensitive  $Ea_{dyn} = gemessene Ea_{dyn} / geschätzte Ea_{dyn}$* ). Ob die klinische Anwendung dieser kontextsensitiven  $Ea_{dyn}$  sinnvoll ist, muss in zukünftigen Studien weiter geprüft werden. Allerdings scheint bereits die Anwendung der unkorrigierten  $Ea_{dyn}$  vielversprechend, da sich der Parameter in dieser Studie als relativ unempfindlich gegenüber Confoundern erwies.

#### 4.9 Limitationen der Studie

Wie jede Studie hat auch die Vorliegende Limitationen. Da die Daten über mehrere Jahre hinweg von verschiedenen Untersuchern erhoben und dokumentiert wurden, ist die Dokumentation nicht lückenlos. Es wurden leider nicht für jeden Patienten sämtliche relevanten Werte erhoben. Aufgrund patientenabhängiger und technischer Gegebenheiten sind auch Fehlmessungen nicht auszuschließen. Daher wurden sämtliche Daten vor der Auswertung auf Plausibilität und mögliche Ausreißer geprüft und ggf. korrigiert. Um Bedienfehler zu vermeiden, wurden sämtliche Untersucher stets gründlich in die Bedienung der verwendeten Geräte eingewiesen.

Aufgrund der unterschiedlichen Liegedauer der Patienten unterschied sich die pro Patient durchgeführte Anzahl von TPTD-Messungen erheblich. Um intra-individuelle Korrelationen und damit statistisch falsche Ergebnisse zu vermeiden, wurde in den Analysen lediglich die erste TPTD-Messung mit den dazugehörigen Parametern der Pulskonturanalyse eines jeden Patienten verwendet. Folglich wurden zahlreiche Messdaten zugunsten der statistischen Verwertbarkeit verworfen. Man muss zudem beachten, dass die erste Messung lediglich den Zustand des Patienten zu Beginn seines Aufenthalts auf der Intensivstation und nicht die Dynamik des Krankheitsverlaufes widerspiegelt.

Die vorliegende Studie wurde monozentrisch auf einer internistischen Intensivstation durchgeführt. Mit einer Patientenzahl von 568 handelt es sich dabei jedoch um eine der größten Datenbanken, die bisher zum Thema Thermodilution und Pulskonturanalyse publiziert wurde.

Eine weitere Limitation der Studie ist ihr statistischer, nicht *outcome*-orientierter Charakter; es handelt sich um ein Rechenmodell, bei dem keine gezielten klinischen Interventionen, wie Volume Challenges, durchgeführt wurden. Sämtliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die während der Datenerhebung stattfanden, wurden aufgrund medizinischer Indikation vorgenommen. Bei der Durchführung von Studien an schwerstkranken Patienten sind zusätzliche Belastungen durch vermeidbare Untersuchungen stets abzuwägen. Daher ist es sinnvoll, eine These zuerst im Rechenmodell zu prüfen, bevor sie anschließend durch klinische Studien validiert wird.

## 5 Zusammenfassung

Eine wichtige Aufgabe des Intensivmediziners ist die korrekte Einschätzung des Volumenstatus von kritisch kranken Patienten. Lange Zeit galt die Bestimmung konventioneller Druckparameter, wie des ZVD, als Goldstandard bei der Beurteilung der Vorlast. Dieser wurde zunächst abgelöst von Volumenparametern (z.B. GEDI), welche jedoch aufgrund ihrer statischen Eigenschaften nur eingeschränkt zur Vorlastbeurteilung herangezogen werden können. Schließlich haben sich die Variabilitäten SVV und PPV als zuverlässige Vorlastparameter erwiesen, da sie mit größerer Sicherheit Volumenreagibilität vorhersagen und zunehmend minimalinvasiv bestimmt werden können. Allerdings können die Variabilitäten bisher lediglich bei DK-beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus angewendet werden (Hauptkriterien). Zudem wurden eine Reihe weiterer Kriterien definiert, die zur idealen Beurteilbarkeit der Variabilitäten gegeben sein sollten (Nebenkriterien, u.a. Tidalvolumen  $\geq 8$  ml/kg PBW). Allein die Hauptkriterien treffen in der Regel nur auf ca. 20 % der Patienten auf der Intensivstation zu. Je weniger der Nebenkriterien erfüllt sind, desto größer ist die Grauzone der Werte für SVV und PPV (je nach Studie ca. 9 – 13 %), anhand derer Volumenreagibilität nicht sicher vorhergesagt werden kann.

Da die Messbedingungen in der Regel nicht verändert werden können, soll mithilfe der Kontextsensitiven Indizierung die Anwendbarkeit der Variabilitäten auf ein möglichst großes Patientengut ausgeweitet werden. Der mithilfe der Pulskonturanalyse gemessene Rohwert von SVV und PPV setzt sich aus der Pathologie des Patienten („Signal“) und dem Einfluss verschiedener Störfaktoren („Noise“) zusammen. In dieser Studie wurden mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen Störfaktoren aus Biometrie und Kontexten (Hämodynamik und Beatmung) identifiziert. Mithilfe von Regressionsgleichungen wurde anschließend ein aufgrund der Störfaktoren zu erwartender Schätzwert für SVV und PPV errechnet und zu dem gemessenen Rohwert in ein Verhältnis gesetzt. Das Ziel der kontextsensitiven Indizierung besteht darin, dass der Kliniker den unverfälschten Einfluss des pathologischen Signals auf SVV und PPV beurteilen kann. Dabei wurde gezeigt, dass sich die SVV mit zunehmender Herzfrequenz, arrhythmischem Herzschlag, zunehmendem GEDV und zunehmendem Gewicht erhöhte und bei höherem SV und mechanischer Beatmung abfiel. Die geschätzte PPV hingegen erhöhte sich mit zunehmender Herzfrequenz, arrhythmischem

Herzschlag, zunehmendem ZVD und zunehmendem GEDV und fiel bei steigendem SV und mechanischer Beatmung.

Neben den Variabilitäten wurde ein weiterer Parameter, die dynamische arterielle Elastance ( $E_{a_{dyn}}$ ), mit denselben Rechenansätzen untersucht. Die  $E_{a_{dyn}}$  ist der Quotient aus PPV und SVV und dient der funktionellen Beurteilung des arteriellen Tonus. Sie gibt dem Kliniker Auskunft darüber, ob ein vorlastabhängiger Patient von Volumengabe profitieren wird oder einer Therapie mit Vasopressoren bedarf. Es hat sich gezeigt, dass die  $E_{a_{dyn}}$  zwar mit höherem Alter und unregelmäßigem Herzschlag anstieg und bei höherer Herzfrequenz abfiel, jedoch wurde sie insgesamt nur schwach von Störfaktoren beeinflusst. Dadurch erscheint hier die Anwendbarkeit der Kontextsensitiven Indizierung weniger sinnvoll; allerdings kann die  $E_{a_{dyn}}$  als stabilerer Parameter eingeordnet werden.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass sich SVV und PPV in fast 70 % der Messungen im selben Größenbereich befanden und somit annähernd gleichwertig zur Beurteilung von Volumenreagibilität herangezogen werden können.

## 6 Literaturverzeichnis

Adams, H. A.; Baumann, G.; Gansslen, A.; Janssens, U.; Knoefel, W.; Koch, T.; Marx, G.; Muller-Werdan, U.; Pape, H. C.; Prange, W.; Roesner, D.; Standl, T.; Teske, W.; Werner, G.; Zander, R. (2001): Definition of shock types. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : *A/NS* 36 Suppl 2, S140-3. DOI: 10.1055/s-2001-18174.

Angus, D. C.; Linde-Zwirble, W. T.; Lidicker, J.; Clermont, G.; Carcillo, J.; Pinsky, M. R. (2001): Epidemiology of severe sepsis in the United States. Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. In: *Critical care medicine* 29 (7), S. 1303–1310.

Annane, Djillali; Sebillé, Veronique; Duboc, Denis; Le Heuzey, Jean-Yves; Sadoul, Nicolas; Bouvier, Erik; Bellissant, Eric (2008): Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 178 (1), S. 20–25. DOI: 10.1164/rccm.200701-0310C.

Backer, Daniel de; Heenen, Sarah; Piagnerelli, Michael; Koch, Marc; Vincent, Jean-Louis (2005): Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness. Influence of tidal volume. In: *Intensive care medicine* 31 (4), S. 517–523. DOI: 10.1007/s00134-005-2586-4.

Backer, Daniel de; Taccone, Fabio Silvio; Holsten, Roland; Ibrahimi, Fayssal; Vincent, Jean-Louis (2009): Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. In: *Anesthesiology* 110 (5), S. 1092–1097. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819db2a1.

Bendjelid, Karim; Romand, Jacques-A (2003): Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. A review of indices used in intensive care. In: *Intensive care medicine* 29 (3), S. 352–360. DOI: 10.1007/s00134-002-1615-9.

Benes, Jan; Zatloukal, Jan; Kletecka, Jakub; Simanova, Alena; Haidingerova, Lenka; Pradl, Richard (2014): Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness. Applicability in the early stages of specific critical states. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 28 (3), S. 225–231. DOI: 10.1007/s10877-013-9524-8.

Benington, Steve; Ferris, Paul; Nirmalan, Mahesh (2009): Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. In: *European journal of anaesthesiology* 26 (11), S. 893–905. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283308e50.

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

Bernstein, D. P. (1986): Continuous noninvasive real-time monitoring of stroke volume and cardiac output by thoracic electrical bioimpedance. In: *Critical care medicine* 14 (10), S. 898–901.

Biais, Matthieu; Ehrmann, Stephan; Mari, Arnaud; Conte, Benjamin; Mahjoub, Yazine; Desebbe, Olivier; Pottecher, Julien; Lakhal, Karim; Benzekri-Lefevre, Dalila; Molinari, Nicolas; Boulain, Thierry; Lefrant, Jean-Yves; Muller, Laurent (2014): Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients. The grey zone approach. In: *Critical care (London, England)* 18 (6), S. 587. DOI: 10.1186/s13054-014-0587-9.

Boyd, John H.; Forbes, Jason; Nakada, Taka-aki; Walley, Keith R.; Russell, James A. (2011): Fluid resuscitation in septic shock. A positive fluid balance and elevated central venous pressure are

associated with increased mortality. In: *Critical care medicine* 39 (2), S. 259–265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.

Brower, Roy G.; Matthay, Michael A.; Morris, Alan; Schoenfeld, David; Thompson, B. Taylor; Wheeler, Arthur (2000): Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. In: *The New England journal of medicine* 342 (18), S. 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.

Cannesson, Maxime; Forget, Patrice (2011): Fluid Responsiveness Monitoring in Surgical and Critically Ill Patients. Clinical Impact of Goal-Directed Therapy. In: *Anaesthesiology News*, zuletzt geprüft am 27.05.2016.

Cannesson, Maxime; Le Manach, Yannick; Hofer, Christoph K.; Goarin, Jean Pierre; Lehot, Jean-Jacques; Vallet, Benoît; Tavernier, Benoît (2011): Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness. A "gray zone" approach. In: *Anesthesiology* 115 (2), S. 231–241. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318225b80a.

Cannesson, Maxime; Musard, Henri; Desebbe, Olivier; Boucau, Cecile; Simon, Remi; Henaine, Roland; Lehot, Jean-Jacques (2009): The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. In: *Anesthesia and analgesia* 108 (2), S. 513–517. DOI: 10.1213/ane.0b013e318192a36b.

Cannesson, Maxime; Tran, Nam Phuong; Cho, Max; Hatib, Feras; Michard, Frederic (2012): Predicting fluid responsiveness with stroke volume variation despite multiple extrasystoles. In: *Critical care medicine* 40 (1), S. 193–198. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822ea119.

Cecconi, Maurizio; Monge Garcia, M. Ignacio; Gracia Romero, Manuel; Mellinshoff, Johannes; Caliendo, Francesca; Grounds, Robert Michael; Rhodes, Andrew (2015): The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (1), S. 76–84. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000442.

Cholley, B.; Payen, D. (1997): Left Ventricular Afterload and Ventriculo-Arterial Coupling. In: Michael R. Pinsky (Hg.): *Applied cardiovascular physiology*. Berlin, New York: Springer (Update in intensive care and emergency medicine, 28), S. 14–27.

Cholley, B. P.; Shroff, S. G.; Sandelski, J.; Korcarz, C.; Balasia, B. A.; Jain, S.; Berger, D. S.; Murphy, M. B.; Marcus, R. H.; Lang, R. M. (1995): Differential effects of chronic oral antihypertensive therapies on systemic arterial circulation and ventricular energetics in African-American patients. In: *Circulation* 91 (4), S. 1052–1062.

Dave, Sagar; Cho, Julia J. (2019): Shock, Neurogenic. In: StatPearls. Treasure Island (FL).

Della Rocca, Giorgio; Costa, Gabriella M.; Coccia, Cecilia; Pompei, Livia; Di Marco, Pierangelo; Pietropaoli, Paolo (2002): Preload index. Pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. In: *Anesthesia and analgesia* 95 (4), 835-43, table of contents.

Dellinger, R. P.; Levy, Mitchell M.; Rhodes, Andrew; Annane, Djillali; Gerlach, Herwig; Opal, Steven M.; Sevransky, Jonathan E.; Sprung, Charles L.; Douglas, Ivor S.; Jaeschke, Roman; Osborn, Tiffany M.; Nunnally, Mark E.; Townsend, Sean R.; Reinhart, Konrad; Kleinpell, Ruth M.; Angus, Derek C.; Deutschman, Clifford S.; Machado, Flavia R.; Rubenfeld, Gordon D.; Webb, Steven; Beale, Richard J.;

Vincent, Jean-Louis; Moreno, Rui; The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup\* (2013): Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. In: *Intensive care medicine* 39 (2), S. 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.

Desebbe, Olivier; Joosten, Alexandre; Suehiro, Koichi; Lahham, Sari; Essiet, Mfonobong; Rinehart, Joseph; Cannesson, Maxime (2016): A Novel Mobile Phone Application for Pulse Pressure Variation Monitoring Based on Feature Extraction Technology. A Method Comparison Study in a Simulated Environment. In: *Anesthesia and analgesia* 123 (1), S. 105–113. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001282.

Desebbe, Olivier; Vincent, Jean-Louis; Saugel, Bernd; Rinehart, Joseph; Joosten, Alexandre (2019): Pulse pressure variation using a novel smartphone application (Capstesia) versus invasive pulse contour analysis in patients undergoing cardiac surgery. A secondary analysis focusing on clinical decision making. In: *Journal of clinical monitoring and computing*. DOI: 10.1007/s10877-019-00300-4.

Dittmann, Nico (2006): Häodynamisches Monitoring. Theoretische und praktische Aspekte. Hg. v. Pulsion Medical Systems. Online verfügbar unter [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi-tN724pjhAhUJ3qQKHehxBj4QFjAAegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.pulsion.de%2Ffileadmin%2Fpulsion\\_share%2FEducation%2FWorkshop\\_Presentation%2FPULSIONWorkshop\\_D.ppt&usg=AOvVaw0XiuLGzZ4Pwso6hpn-esAF](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwi-tN724pjhAhUJ3qQKHehxBj4QFjAAegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.pulsion.de%2Ffileadmin%2Fpulsion_share%2FEducation%2FWorkshop_Presentation%2FPULSIONWorkshop_D.ppt&usg=AOvVaw0XiuLGzZ4Pwso6hpn-esAF).

Duperret, Serge; Lhuillier, Franck; Piriou, Vincent; Vivier, Emmanuel; Metton, Olivier; Branche, Patricia; Annat, Guy; Bendjelid, Karim; Viale, Jean Paul (2007): Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. In: *Intensive care medicine* 33 (1), S. 163–171. DOI: 10.1007/s00134-006-0412-2.

Endo, Tomoyuki; Kushimoto, Shigeki; Yamanouchi, Satoshi; Sakamoto, Teruo; Ishikura, Hiroyasu; Kitazawa, Yasuhide; Taira, Yasuhiko; Okuchi, Kazuo; Tagami, Takashi; Watanabe, Akihiro; Yamaguchi, Junko; Yoshikawa, Kazuhide; Sugita, Manabu; Kase, Yoichi; Kanemura, Takashi; Takahashi, Hiroyuki; Kuroki, Yuuichi; Izumino, Hiroo; Rinka, Hiroshi; Seo, Ryutarou; Takatori, Makoto; Kaneko, Tadashi; Nakamura, Toshiaki; Irahara, Takayuki; Saito, Nobuyuki (2013): Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis. A subgroup analysis of a multicenter, prospective observational study. In: *Journal of Intensive Care* 1 (1), S. 11. DOI: 10.1186/2052-0492-1-11.

Erlanger, Joseph (1904): An Experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man: [From the Physiological laboratory of the Johns Hopkins university.

Feinstein, Alvan R. (1990): The inadequacy of binary models for the clinical reality of three-zone diagnostic decisions. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 43 (1), S. 109–113. DOI: 10.1016/0895-4356(90)90064-V.

Felbinger, Thomas W.; Reuter, Daniel A.; Eltzschig, Holger K.; Bayerlein, Julian; Goetz, Alwin E. (2005): Cardiac index measurements during rapid preload changes. A comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. In: *Journal of clinical anesthesia* 17 (4), S. 241–248. DOI: 10.1016/j.jclinane.2004.06.013.

- Feldman, Jeffrey M. (2009): Is it a bird? Is it a plane? The role of patient monitors in medical decision making. In: *Anesthesia and analgesia* 108 (3), S. 707–710. DOI: 10.1213/ane.0b013e318196c7b6.
- Fischer, Marc-Olivier; Mahjoub, Yazine; Boisselier, Clement; Tavernier, Benoit; Dupont, Herve; Leone, Marc; Lefrant, Jean-Yves; Gerard, Jean-Louis; Hanouz, Jean-Luc; Fellahi, Jean-Luc (2015): Arterial pulse pressure variation suitability in critical care. A French national survey. In: *Anaesthesia, critical care & pain medicine* 34 (1), S. 23–28. DOI: 10.1016/j.accpm.2014.08.001.
- Forrest, J. B.; Cahalan, M. K.; Rehder, K.; Goldsmith, C. H.; Levy, W. J.; Strunin, L.; Bota, W.; Boucek, C. D.; Cucchiara, R. F.; Dhamee, S. (1990a): Multicenter study of general anesthesia. II. Results. In: *Anesthesiology* 72 (2), S. 262–268.
- Forrest, J. B.; Rehder, K.; Goldsmith, C. H.; Cahalan, M. K.; Levy, W. J.; Strunin, L.; Bota, W.; Boucek, C. D.; Cucchiara, R. F.; Dhamee, S. (1990b): Multicenter study of general anesthesia. I. Design and patient demography. In: *Anesthesiology* 72 (2), S. 252–261.
- Frank, Otto (1899): Die Grundform des arteriellen Pulses. In: *Zeitschrift für Biologie* (37), S. 438.
- Freitas, F. G. R.; Bafi, A. T.; Nascente, A. P. M.; Assuncao, M.; Mazza, B.; Azevedo, L. C. P.; Machado, F. R. (2013): Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. In: *British journal of anaesthesia* 110 (3), S. 402–408. DOI: 10.1093/bja/aes398.
- Fresenius, Michael; Heck, Michael (2011a): Repetitorium Intensivmedizin. Vorbereitung auf die Prüfung "Intensivmedizin". 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Fresenius, Michael; Heck, Michael (2011b): Repetitorium Intensivmedizin: Vorbereitung auf die Prüfung "Intensivmedizin". 4., vollst. überarb. u. aktualisierte Aufl. 2011: Springer. Online verfügbar unter <http://www.amazon.de/Repetitorium-Intensivmedizin-Vorbereitung-auf-Pr%C3%BCfung/dp/3642168787%3FSubscriptionId%3DAKIAJEIOIHAJER6RL7KQQ%26tag%3Dws%26linkCode%3Dxm2%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D3642168787>.
- García, Manuel Ignacio Monge; Romero, Manuel Gracia; Cano, Anselmo Gil; Aya, Hollmann D.; Rhodes, Andrew; Grounds, Robert Michael; Cecconi, Maurizio (2014): Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration. A validation study. In: *Critical care (London, England)* 18 (6), S. 1–11. DOI: 10.1186/s13054-014-0626-6.
- Godje, Oliver; Hoke, Kerstin; Goetz, Alwin E.; Felbinger, Thomas W.; Reuter, Daniel A.; Reichart, Bruno; Friedl, Reinhard; Hannekum, Andreas; Pfeiffer, Ulrich J. (2002): Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. In: *Critical care medicine* 30 (1), S. 52–58.
- Goepfert, Matthias S. G.; Reuter, Daniel A.; Akyol, Derya; Lamm, Peter; Kilger, Erich; Goetz, Alwin E. (2007): Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. In: *Intensive care medicine* 33 (1), S. 96–103. DOI: 10.1007/s00134-006-0404-2.
- Guinot, Pierre-Grégoire; Abou-Arab, Osama; Guilbart, Mathieu; Bar, Stéphane; Zogheib, Elie; Daher, Mona; Besserve, Patricia; Nader, Joseph; Caus, Thierry; Kamel, Said; Dupont, Hervé; Lorne, Emmanuel (2017): Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery. A prospective, randomized trial. In: *Intensive care medicine* 43 (5), S. 643–651. DOI: 10.1007/s00134-016-4666-z.

- Guyton, A. C. (1967): Regulation of cardiac output. In: *The New England journal of medicine* 277 (15), S. 805–812. DOI: 10.1056/NEJM196710122771509.
- Guyton, A. C.; Richardson, T. Q.; Langston, J. B. (1964): Regulation of cardiac output and venous return. In: *Clinical anesthesia* 3, S. 1–34.
- Hadian, Mehrnaz; Severyn, Donald A.; Pinsky, Michael R. (2011): The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. In: *Journal of critical care* 26 (3), 328.e1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.08.018.
- Hamilton, W. F.; Moore, J. M.; Kinsman, J. M.; Spurling, R. G. (1932): Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. In: *Am. J. Physiol.* (99), S. 534–551.
- Hansen, R. M.; Viquerat, C. E.; Matthay, M. A.; Wiener-Kronish, J. P.; DeMarco, T.; Bahtia, S.; Marks, J. D.; Botvinick, E. H.; Chatterjee, K. (1986): Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. In: *Anesthesiology* 64 (6), S. 764–770.
- Hendy, Adham; Bubenek, Șerban (2016): Pulse waveform hemodynamic monitoring devices. Recent advances and the place in goal-directed therapy in cardiac surgical patients. In: *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care* 23 (1), S. 55–65. DOI: 10.21454/rjaic.7518.231.wvf.
- Herold, Gerd (2012): Innere Medizin 2013. Köln: Herold, Gerd.
- Hofer, C. K.; Furrer, L.; Matter-Ensner, S.; Maloigne, M.; Klaghofer, R.; Genoni, M.; Zollinger, A. (2005a): Volumetric preload measurement by thermodilution. A comparison with transoesophageal echocardiography. In: *British Journal of Anaesthesia* 94 (6), S. 748–755. DOI: 10.1093/bja/aei123.
- Hofer, Christoph K.; Cannesson, Maxime (2011): Monitoring fluid responsiveness. In: *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 49 (2), S. 59–65. DOI: 10.1016/j.aat.2011.05.001.
- Hofer, Christoph K.; Muller, Stefan M.; Furrer, Lukas; Klaghofer, Richard; Genoni, Michele; Zollinger, Andreas (2005b): Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. In: *Chest* 128 (2), S. 848–854. DOI: 10.1378/chest.128.2.848.
- Huber, W.; Lahmer, T.; Messer, M.; Mayr, U.; Rasch, S.; Herner, A.; Schmid, R. M.; Mair, S. (2017): Adjustment of stroke volume variation SVV to biometric data and other contexts: a database analysis with an independent validation study. Paper presented at the International Symposium On Intensive Care And Emergency Medicine. Brüssel, 21.03.2017.
- Huber, W.; Ringmaier, S.; Umgelter, A.; Holzapfel, K.; Reindl, W.; Franzen, M.; Gaa, J.; Schmid, R. (2007): The role of clinical examination, chest X-ray and central venous pressure in volume assessment in critically ill patients: a comparison with PiCCO-derived data. In: *Critical Care* 11 (Suppl 2), P283. DOI: 10.1186/cc5443.
- Huber, W.; Rockmann, F. (2008): Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin* (45), S. 337–359.
- Huber, Wolfgang; Mayr, Uli; Umgelter, Andreas; Franzen, Michael; Reindl, Wolfgang; Schmid, Roland M.; Eckel, Florian. (2018): Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of

fluid responsiveness in different groups of patients: a prospective study on the prevalence of sinus rhythm and controlled ventilation in medical ICU-patients. In: *Journal of Zhejiang University SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*.

Huber, Wolfgang; Umgelter, Andreas; Reindl, Wolfgang; Franzen, Michael; Schmidt, Christian; Delius, Stefan von; Geisler, Fabian; Eckel, Florian; Fritsch, Ralph; Siveke, Jens; Henschel, Benedikt; M. Schmid, Roland. (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\*. In: *Critical care medicine* 36 (8), S. 2348–2354. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181809928.

Irlbeck, M.; Forst, H.; Briegel, J.; Haller, M.; Peter, K. (1995): Continuous measurement of cardiac output with pulse contour analysis. In: *Der Anaesthetist* 44 (7), S. 493–500.

Jonas, Max M.; Tanser, Suzie J. (2002): Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis. An indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. In: *Current opinion in critical care* 8 (3), S. 257–261.

Joosten, Alexandre; Jacobs, Alexandra; Desebbe, Olivier; Vincent, Jean-Louis; Sarah, Saxena; Rinehart, Joseph; van Obbergh, Luc; Hapfelmeier, Alexander; Saugel, Bernd (2019): Monitoring of pulse pressure variation using a new smartphone application (Capstesia) versus stroke volume variation using an uncalibrated pulse wave analysis monitor. A clinical decision making study during major abdominal surgery. In: *Journal of clinical monitoring and computing*. DOI: 10.1007/s10877-018-00241-4.

Jozwiak, Mathieu; Monnet, Xavier; Teboul, Jean-Louis; Monge García, M. Ignacio; Pinsky, Michael R.; Cecconi, Maurizio (2017): The dynamic arterial elastance. A call for a cautious interpretation. In: *Intensive care medicine* 43 (9), S. 1438–1439. DOI: 10.1007/s00134-017-4836-7.

Knaus, W. A.; Draper, E. A.; Wagner, D. P.; Zimmerman, J. E. (1985): APACHE II. A severity of disease classification system. In: *Critical care medicine* 13 (10), S. 818–829.

Kobayashi, Makoto; Koh, Masayoshi; Irinoda, Takashi; Meguro, Eiji; Hayakawa, Yoshiro; Takagane, Akinori (2009): Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. In: *Annals of surgical oncology* 16 (5), S. 1371–1377. DOI: 10.1245/s10434-008-0139-0.

Kumar, Anand; Anel, Ramon; Bunnell, Eugene; Habet, Kalim; Zanotti, Sergio; Marshall, Stephanie; Neumann, Alex; Ali, Amjad; Cheang, Mary; Kavinsky, Clifford; Parrillo, Joseph E. (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. In: *Critical care medicine* 32 (3), S. 691–699.

Lakhal, Karim; Ehrmann, Stephan; Benzekri-Lefèvre, Dalila; Runge, Isabelle; Legras, Annick; Dequin, Pierre-François; Mercier, Emmanuelle; Wolff, Michel; Régnier, Bernard; Boulain, Thierry (2011): Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. In: *Critical Care* 15 (2), R85. DOI: 10.1186/cc10083.

Lanspa, Michael J.; Grissom, Colin K.; Hirshberg, Eliotte L.; Jones, Jason P.; Brown, Samuel M. (2013): Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock. Reply. In: *Shock (Augusta, Ga.)* 39 (5), S. 462. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318291008e.

- Linton, N. W.; Linton, R. A. (2001): Estimation of changes in cardiac output from the arterial blood pressure waveform in the upper limb. In: *British journal of anaesthesia* 86 (4), S. 486–496.
- Maguire S; Rinehart J; Vakharia S; Cannesson M. (2011): Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. In: *Anesthesia and analgesia*.
- Mahjoub, Y.; Lejeune, V.; Muller, L.; Perbet, S.; Zieleskiewicz, L.; Bart, F.; Veber, B.; Paugam-Burtz, C.; Jaber, S.; Ayham, A.; Zogheib, E.; Lasocki, S.; Vieillard-Baron, A.; Quintard, H.; Joannes-Boyau, O.; Plantefeve, G.; Montravers, P.; Duperrret, S.; Lakhdari, M.; Ammenouche, N.; Lorne, E.; Slama, M.; Dupont, H. (2014): Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients. A prospective observational multicentre point-prevalence study. In: *British journal of anaesthesia* 112 (4), S. 681–685. DOI: 10.1093/bja/aet442.
- Mair, Sebastian; Tschirdewahn, Julia; Götz, Simon; Frank, Johanna; Phillip, Veit; Henschel, Benedikt; Schultheiss, Caroline; Mayr, Ulrich; Noe, Sebastian; Treiber, Matthias; Schmid, Roland M.; Saugel, Bernd; Huber, Wolfgang (2017): Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit. A longitudinal observational study. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 31 (6), S. 1177–1187. DOI: 10.1007/s10877-016-9951-4.
- Malbrain, Manu L. N. G.; Chiumello, Davide; Pelosi, Paolo; Wilmer, Alexander; Brienza, Nicola; Malcangi, Vincenzo; Bihari, David; Innes, Richard; Cohen, Jonathan; Singer, Pierre; Japiassu, Andre; Kurtop, Elizabeth; Keulenaer, Bart L. de; Daelemans, Ronny; Del Turco, Monica; Cosimini, P.; Ranieri, Marco; Jacquet, Luc; Laterre, Pierre-Francois; Gattinoni, Luciano (2004): Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. A multicentre epidemiological study. In: *Intensive care medicine* 30 (5), S. 822–829. DOI: 10.1007/s00134-004-2169-9.
- Manecke, Gerard R., JR; Auger, William R. (2007): Cardiac output determination from the arterial pressure wave. Clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 21 (1), S. 3–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.08.004.
- Marik, Paul E.; Baram, Michael; Vahid, Bobbak (2008): Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. In: *Chest* 134 (1), S. 172–178. DOI: 10.1378/chest.07-2331.
- Marik, Paul E.; Cavallazzi, Rodrigo; Vasu, Tajender; Hirani, Aryn (2009 Sep): Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. A systematic review of the literature. United States.
- Marx, G.; Cope, T.; McCrossan, L.; Swaraj, S.; Cowan, C.; Mostafa, S. M.; Wenstone, R.; Leuwer, M. (2004): Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. In: *European journal of anaesthesiology* 21 (2), S. 132–138.
- McGee, William T.; Headley, Jan M.; Frazier, John A. (2009): Kurzanleitung zum Hämodynamischen Management.
- MEAD, J.; GAENSLER, E. A. (1959): Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine. In: *Journal of applied physiology* 14 (1), S. 81–83. DOI: 10.1152/jappl.1959.14.1.81.
- Michard, Frederic; Alaya, Sami; Zarka, Veronique; Bahloul, Mabrouk; Richard, Christian; Teboul, Jean-Louis (2003a): Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. In: *Chest* 124 (5), S. 1900–1908.

- Michard, Frederic; Chemla, Denis; Teboul, Jean-Louis (2015): Applicability of pulse pressure variation. How many shades of grey? In: *Critical Care* 19 (1). DOI: 10.1186/s13054-015-0869-x.
- Michard, Frédéric (2005): Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. In: *Anesthesiology* 103 (2), 419-28; quiz 449-5.
- Michard, Frédéric; Teboul, Jean-Louis; Richard, Christian (2003b): Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter? In: *Intensive care medicine* 29 (9), S. 1613. DOI: 10.1007/s00134-003-1886-9.
- Monge García, Manuel Ignacio; Gil Cano, Anselmo; Gracia Romero, Manuel (2011): Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. In: *Critical care (London, England)* 15 (1), R15. DOI: 10.1186/cc9420.
- Monge García, Manuel Ignacio; Saludes Orduña, Paula; Cecconi, Maurizio (2016): Understanding arterial load. In: *Intensive care medicine* 42 (10), S. 1625–1627. DOI: 10.1007/s00134-016-4212-z.
- Monnet, Xavier; Bleibtreu, Alexandre; Ferre, Alexis; Dres, Martin; Gharbi, Rim; Richard, Christian; Teboul, Jean-Louis (2012): Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. In: *Critical care medicine* 40 (1), S. 152–157. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822f08d7.
- Morgan, Beverly C.; Martin, Wayne E.; Hornbein, Thomas F.; Crawford, Edward W.; Guntheroth, Warren G. (1966): Hemodynamic Effects of Intermittent Positive Pressure Respiration. In: *Anesthesiology* 27 (5), S. 584–590. Online verfügbar unter <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/data/journals/jasa/931613/0000542-196609000-00009.pdf>.
- Mühling, Maximilian (2016): Prospektive Studie zur Evaluation biometrischer und pathophysiologischer Einflussfaktoren auf die SVV, mit dem Ziel einer optimierten Vorhersage eines intravaskulären Volumenmangels, mithilfe einer adjustierten SVV. TUM - Klinikum Rechts Der Isar. Online verfügbar unter [https://mediatum.ub.tum.de/604993?query=einflussfaktoren+auf+svv&show\\_id=1273657](https://mediatum.ub.tum.de/604993?query=einflussfaktoren+auf+svv&show_id=1273657), zuletzt geprüft am 18.02.2019.
- Muller, Laurent; Louart, Guillaume; Bousquet, Philippe-Jean; Candela, Damien; Zoric, Lana; La Coussaye, Jean-Emmanuel de; Jaber, Samir; Lefrant, Jean-Yves (2010): The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. In: *Intensive care medicine* 36 (3), S. 496–503. DOI: 10.1007/s00134-009-1686-y.
- Myatra, Sheila Nainan; Monnet, Xavier; Teboul, Jean-Louis (2017a): Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. In: *Critical care (London, England)* 21 (1), S. 60. DOI: 10.1186/s13054-017-1637-x.
- Myatra, Sheila Nainan; Prabu, Natesh R.; Divatia, Jigeeshu Vasishtha; Monnet, Xavier; Kulkarni, Atul Prabhakar; Teboul, Jean-Louis (2017b): The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. In: *Critical care medicine* 45 (3), S. 415–421. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002183.
- Osman, David; Ridel, Christophe; Ray, Patrick; Monnet, Xavier; Anguel, Nadia; Richard, Christian; Teboul, Jean-Louis (2007): Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic

- response to volume challenge. In: *Critical care medicine* 35 (1), S. 64–68. DOI: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F.
- Payen, Didier; Pont, Anne Cornélie de; Sakr, Yasser; Spies, Claudia; Reinhart, Konrad; Vincent, Jean Louis (2008): A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. In: *Critical care (London, England)* 12 (3), R74. DOI: 10.1186/cc6916.
- Perel, A. (1998): Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. In: *Anesthesiology* 89 (6), S. 1309–1310.
- Perel, A.; Maggiorini, M.; Malbrain, M.; Teboul, J.; Belda, J.; Mondéjar, E. Fernández; Kirov, M.; Wendon, J. (2007): Change of therapeutic plan following advanced cardiopulmonary monitoring in critically ill patients: a multicenter study. In: *Critical Care* 11 (Suppl 2), P285. DOI: 10.1186/cc5445.
- Perel, Azriel; Pizov, Reuven; Cotev, Shamay (2014): Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. In: *Intensive care medicine* 40 (6), S. 798–807. DOI: 10.1007/s00134-014-3285-9.
- Pinsky, M. R. (2002): Functional Hemodynamic Monitoring. Applied Physiology at the Bedside. In: J. L. Vincent (Hg.): *Intensive care medicine. Annual update 2002*. New York: Springer, S. 537–552.
- Pinsky, Michael R. (2003): Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. In: *Clinics in chest medicine* 24 (4), S. 549–560.
- Pinsky, Michael R. (2004): Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. In: *Intensive care medicine* 30 (6), S. 1008–1010. DOI: 10.1007/s00134-004-2208-6.
- Pinsky, Michael R.; Payen, Didier (2005): Functional hemodynamic monitoring. In: *Critical Care* 9 (6), S. 566. DOI: 10.1186/cc3927.
- Pinsky, Michael R.; Payen, Didier; Pinsky, M. R. (Hg.) (2005): *Protocolized Cardiovascular Management Based on Ventricular-arterial Coupling. Functional Hemodynamic Monitoring*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Preisman, S.; Kogan, S.; Berkenstadt, H.; Perel, A. (2005): Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery. Functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. In: *British journal of anaesthesia* 95 (6), S. 746–755. DOI: 10.1093/bja/aei262.
- Pulsion Medical Systems (2011): *PiCCO2 (PC8500) Version 3.1 Gebrauchsanweisung und Produktinformation*. München: Pulsion.
- Rathgeber, I. (1993): Respirators in intensive care medicine. Fundamentals. In: *Der Anaesthesist* 42 (6), S. 396–417.
- Renner, J.; Cavus, E.; Meybohm, P.; Tonner, P.; Steinfath, M.; Scholz, J.; Lutter, G.; Bein, B. (2007): Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading. Impact of different tidal volumes. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 51 (5), S. 538–544. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01282.x.
- Renner, Jochen; Gruenewald, Matthias; Quaden, Rene; Hanss, Robert; Meybohm, Patrick; Steinfath, Markus; Scholz, Jens; Bein, Berthold (2009): Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid

- responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. In: *Critical care medicine* 37 (2), S. 650–658. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181959864.
- Rettig, Rainer; Kuschinsky, Wolfgang (2008): Kreislauf. In: Erwin-Josef Speckmann, Jürgen Hescheler und Rüdiger Köhling (Hg.): *Physiologie*. 5. Aufl.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, S. 414–450.
- Reuter, D. A.; Goepfert, M. S. G.; Goresch, T.; Schmoeckel, M.; Kilger, E.; Goetz, A. E. (2005): Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. In: *British journal of anaesthesia* 94 (3), S. 318–323. DOI: 10.1093/bja/aei043.
- Reuter, Daniel A.; Bayerlein, Julian; Goepfert, Matthias S. G.; Weis, Florian C.; Kilger, Erich; Lamm, Peter; Goetz, Alwin E. (2003a): Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. In: *Intensive care medicine* 29 (3), S. 476–480. DOI: 10.1007/s00134-003-1649-7.
- Reuter, Daniel A.; Goetz, A. E. (2005): Messung des Herzzeitvolumens. In: *Der Anaesthetist* (54), S. 1135–1153.
- Reuter, Daniel A.; Kirchner, Andreas; Felbinger, Thomas W.; Weis, Florian C.; Kilger, Erich; Lamm, Peter; Goetz, Alwin E. (2003b): Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. In: *Critical care medicine* 31 (5), S. 1399–1404. DOI: 10.1097/01.CCM.0000059442.37548.E1.
- Rivers, Emanuel; Nguyen, Bryant; Havstad, Suzanne; Ressler, Julie; Muzzin, Alexandria; Knoblich, Bernhard; Peterson, Edward; Tomlanovich, Michael (2001): Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. In: *New England Journal of Medicine* 345 (19), S. 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- Rockmann, Felix (2011): *Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin*. 2. Aufl.: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Online verfügbar unter <http://www.amazon.de/Taschenbuch-Monitoring-Intensivmedizin-Felix-Rockmann/dp/3941468561%3FSubscriptionId%3DAKIAJEOIHAJER6RL7KQQ%26tag%3Dws%26linkCode%3Dxm2%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D3941468561>.
- Ronco, Claudio; Bellomo, Rinaldo; Kellum, John A. (2008): *Critical Care Nephrology*. 2. Aufl. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
- Sakka, Samir G.; Reuter, Daniel A.; Perel, Azriel (2012): The transpulmonary thermodilution technique. In: *Journal of clinical monitoring and computing* 26 (5), S. 347–353. DOI: 10.1007/s10877-012-9378-5.
- Saugel, B.; Reese, P. C.; Wagner, J. Y.; Buerke, M.; Huber, W.; Kluge, S.; Prondzinsky, R. (2018): Advanced hemodynamic monitoring in intensive care medicine. In: *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 113 (3), S. 192–201. DOI: 10.1007/s00063-017-0302-0.
- Schultz, Marcus J.; Haitsma, Jack J.; Slutsky, Arthur S.; Gajic, Ognjen (2007): What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? In: *Anesthesiology* 106 (6), S. 1226–1231. DOI: 10.1097/01.anes.0000267607.25011.e8.
- Soubrier, Stephane; Saulnier, Fabienne; Hubert, Herve; Delour, Pierre; Lenci, Helene; Onimus, Thierry; Nseir, Saad; Durocher, Alain (2007): Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? In: *Intensive care medicine* 33 (7), S. 1117–1124. DOI: 10.1007/s00134-007-0644-9.

- Speckmann, Erwin-Josef; Hescheler, Jürgen; Köhling, Rüdiger (Hg.) (2008): Physiologie. 5. Aufl.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. Online verfügbar unter <http://www.amazon.de/Physiologie-mit-Zugang-zum-Elsevier-Portal/dp/343741318X%3FSubscriptionId%3DAKIAJEIHAJER6RL7KQQ%26tag%3Dws%26linkCode%3Dxm2%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D343741318X>.
- Stewart, G. N. (1897): Researches on the circulation time and on the influences which affect it. In: *J. Physiol.* (22), S. 159–183.
- Stewart, G. N. (1921): The output of the heart in dogs. In: *Amer. J. Physiol.* (57), S. 27.
- Sunagawa, K.; Maughan, W. L.; Burkhoff, D.; Sagawa, K. (1983): Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. In: *The American journal of physiology* 245 (5 Pt 1), H773-80. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773.
- Surbatovic, Maja; Vesic, Zoran; Djordjevic, Dragan; Radakovic, Sonja; Zeba, Snjezana; Jovanovic, Dusko; Novakovic, Marijan (2013): Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. In: *Vojnosanitetski preglad* 70 (1), S. 9–15.
- Swan, H. J.; Ganz, W.; Forrester, J.; Marcus, H.; Diamond, G.; Chonette, D. (1970): Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. In: *The New England journal of medicine* 283 (9), S. 447–451.
- Teboul, J. L.; Pinsky, M. R.; Mercat, A.; Anguel, N.; Bernardin, G.; Achard, J. M.; Boulain, T.; Richard, C. (2000): Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. In: *Critical care medicine* 28 (11), S. 3631–3636.
- Unbekannter Autor (2000): Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *New England Journal of Medicine* 342 (18), S. 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
- Waal, Eric E. C. de; Rex, Steffen; Kruitwagen, Cas L. J. J.; Kalkman, Cor J.; Buhre, Wolfgang F. (2009): Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. In: *Critical care medicine* 37 (2), S. 510–515. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181958bf7.
- Wallon, G.; Bonnet, A.; Guerin, C. (2013): Delivery of tidal volume from four anaesthesia ventilators during volume-controlled ventilation. A bench study. In: *British journal of anaesthesia* 110 (6), S. 1045–1051. DOI: 10.1093/bja/aes594.
- Ware, L. B.; Matthay, M. A. (2000): The acute respiratory distress syndrome. In: *The New England journal of medicine* 342 (18), S. 1334–1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806.
- Wesseling, K. H.; Jansen, J. R.; Settels, J. J.; Schreuder, J. J. (1993): Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 74 (5), S. 2566–2573. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.5.2566.
- Westerhof, Nico; Lankhaar, Jan-Willem; Westerhof, Berend E. (2009): The arterial Windkessel. In: *Medical & biological engineering & computing* 47 (2), S. 131–141. DOI: 10.1007/s11517-008-0359-2.
- Wiedemann, Herbert P.; Wheeler, Arthur P.; Bernard, Gordon R.; Thompson, B. Taylor; Hayden, Douglas; deBoisblanc, Ben; Connors, Alfred F.; Hite, R. Duncan; Harabin, Andrea L. (2006):

- Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. In: *The New England journal of medicine* 354 (24), S. 2564–2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
- Wiesenack, Christoph; Prasser, Christopher; Rodig, Gabriele; Keyl, Cornelius (2003): Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. In: *Anesthesia and analgesia* 96 (5), S. 1254–1257.
- Zhang, Zhongheng; Lu, Baolong; Sheng, Xiaoyan; Jin, Ni (2011): Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness. A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of anesthesia* 25 (6), S. 904–916. DOI: 10.1007/s00540-011-1217-1.
- Zilberstein, Jeffrey; McCurdy, Michael T.; Winters, Michael E. (2014): Anaphylaxis. In: *The Journal of emergency medicine* 47 (2), S. 182–187. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.04.018.
- Zollner, C.; Haller, M.; Weis, M.; Morstedt, K.; Lamm, P.; Kilger, E.; Goetz, A. E. (2000): Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis. A prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 14 (2), S. 125–129.

## **7 Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. W. Huber für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets sehr engagierte, geduldige und freundliche Betreuung.