



Medizinische Fakultät

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Prospektive Studie zur Evaluation biometrischer und pathophysiologischer
Einflussfaktoren auf die SVV, mit dem Ziel einer optimierten Vorhersage
eines intravaskulären Volumenmangels, mithilfe einer adjustierten SVV**

Maximilian Felix Mühling

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

Vorsitzende(r): Univ.- Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber
2. Univ.- Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 04.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 19.10.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Begriffsdefinitionen	10
1. Einleitung	11
1.1 Intensivmedizinisches Monitoring	11
1.2 Vorstellung des PiCCO Systems	14
1.2.1 Gerätekunde	14
1.2.2 Die Thermodilutionsmessung	15
1.2.3 Die Arterielle Pulskonturanalyse	17
1.2.4 Der Vorgänger COLD	17
1.3 Vorstellung der SVV	19
1.4 Exkurs über Beatmung	20
1.4.1 Gerätekunde	20
1.4.2 Die Beatmung auf der Intensivstation	22
2. Methodik	24
2.1 Studienart	24
2.2 Patientenkollektiv	24
2.2.1 Einzelmessungen	25
2.2.2 Volume Challenges	26
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.3 Versuchsdurchführung	31
2.3.1 Versuchsaufbau	31
2.3.2 Messungsablauf	32
2.4 Datensicherheit und Herkunft	35
2.5 Statistische Auswertung	35

3. Fragestellung	36
3.1 Hauptfragestellung	36
3.2 Weitere Schwerpunkte	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Betrachtung der AZVV	37
4.1.1 Variabilität der Atemzugvolumina	37
4.1.2 Korrelation der AZVV zu den AFV	39
4.1.3 Signifikanzprüfung von 100 AZVV u. AFV	46
4.2 Einflussfaktoren auf die SVV	52
4.2.1 Deskriptiv	52
4.2.2 Statistische Korrelationen	53
4.2.3 Diagrammdarstellung	54
4.2.4 ROC Analyse	58
4.2.5 Multiple Regression	60
4.2.6 Die korrigierte SVV	64
4.2.7 Fazit	66
4.3 Kollektiv der Volume Challenges	67
4.3.1 Kollektivbeschreibung	67
4.3.2 Betrachtung der Untergruppen	68
4.3.3 Betrachtung der Mittelwerte und Wertveränderungen	72
4.3.4 Bewertung der Signifikanz	78
4.3.5 Feststellbarkeit einer VR nach 15 Minuten	81
4.3.6 ROC Analysen	83
4.3.7 Bedeutung der korrigierten SVV	87
4.3.8 Abbruchskriterium des Challenge	91
4.3.9 Fazit	93
4.4 Charakteristika der DU Gruppe	94
4.4.1 Gruppenbeschreibung	95
4.4.2 Untergruppenvergleiche	98
4.4.3 Fazit	104

5. Diskussion	105
5.1 <i>Einfluss der Beatmungsmodalität</i>	108
5.2 <i>Klinische Bedeutung der SVV</i>	109
5.3 <i>Adjustierung der SVV</i>	111
5.4 <i>Prognostischer Wert der adjustierten SVV</i>	112
5.5 <i>Besonderheiten der DU Beatmung</i>	115
5.6 <i>Limitationen und Ausblick</i>	116
6. Zusammenfassung	118
6.1 <i>Hintergrund</i>	118
6.2 <i>Methoden</i>	119
6.3 <i>Ergebnisse</i>	120
6.4 <i>Konklusion</i>	124
7. Literaturverzeichnis	126
8. Anhang	133
9. Danksagung	136

Abkürzungsverzeichnis

Δp_{Asb}	Druckdifferenz bei unterstützter Spontanbeatmung
ΔP_{peak}	Beatmungsspitzenndruck
AA	Absolute Arrhythmie
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz in Anzahl der Atemzüge/min.
AFV	Varianz der Atemfrequenzen
ANV	Akutes Nierenversagen
Anz.	Anzahl
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom
AUC	Area under the Curve
AZV	Atemzugvolumen in ml/Atemzug
AZVV	Varianz der Atemzugvolumina
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
BL	Bauchlage
BMI	Body Mass Index
BRV	Breathing rate variation
ca.	Circa
CFI	Kardialer Funktionsindex
CI	Cardiac Index
COLD	Cardiac Output and Liver Diagnostic
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CPI	Kardialer Powerindex
CPPV	Continuous positive pressure Ventilation
CVP	Central Venous Pressure

dPmax	Maximaler systemvaskulärer Blutdruckunterschied bzw. linksventrikuläre Kontraktilität
ECLA	Extrakorporale Lungenunterstützung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	Global enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Auswurfraction
GI	Gastro-Intestinal
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex (ermittelt durch Thermodilution)
HR	Heart rate
HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Inspiration zu Expiration Verhältnis
IBW	Ideal Body Weight
ICG	Indozyangrün
ICU	Intensive Care Unit
IPPV	Intermittent positive pressure Ventilation
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumen Index
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LA	Linkes Atrium
LTx	Lebertransplantation
LV	Linker Ventrikel
MAD	Mittlerer arterieller Druck, entspricht MAP

Mean	Beatmungsmitteldruck
MTt	Mean transit time
MV	Minutenvolumen
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NaCl	Natriumchlorid
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PAK	Pulmonalarterieller Katheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PC-BIPAP	Pressure Control-Biphasic Positive Airway Pressure
PC-CMV	Pressure Control-Continuous Mandatory Ventilation
PCHI	Online Herzindex (ermittelt durch Pulsconturanalyse)
PC-PSV	Pressure Control-Pressure Support Ventilation
PC-SIMV	Pressure Control-Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
PCWP	Pulmonal Kapillarer Verschlussdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Pulsdruckvarianz
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PS	Pressure Support
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium
RL	Rückenlage
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
Rrdia	Diastolischer Blutdruck
Rrsys	Systolischer Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel

SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified acute physiology score
ScvO ₂	s. ZVS
SOFA	Sepsis- bzw. Sequential organ failure assessment
SPN-CPAP/PS	Spontaneous-Continuous Positive Airway Pressure/Pressure Support
SPN-CPAP/VS	Spontaneous-Continuous Positive Airway Pressure/Volume Support
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariabilität
TEE	Transösophageales Echo
TISS	Therapeutic intervention score system
TVV	Tidal volume variation
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
VC	Volume Challenge
VC-CMV	Volume Control-Continuous Mandatory Ventilation
VC-MMV	Volume Control-Mandatory Minute Volume
VC-SIMV	Volume Control-Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation
Vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
VR	Volume Responsiveness
vs.	versus
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter
ZVS	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Begriffsdefinitionen

Responder: Untergruppe von Patienten aus dem Kollektiv der Volume Challenges, bei der nach Durchführung eines Volume Challenge nach 30 Minuten ein Anstieg des HI um mindestens 10% zu beobachten war (VINCENT 2006, LIU 2013); hier analog verwendet zur Beschreibung der 15 positiven Messungen.

Nonresponder: Untergruppe von Patienten aus dem Kollektiv der Volume Challenges, bei der nach Durchführung eines Volume Challenge nach 30 Minuten kein Anstieg des HI um mindestens 10% zu beobachten war; hier analog verwendet zur Beschreibung der 16 negativen Messungen.

DU: Kollektiv der 115 Einzelmessungen und 24 Volume Challenges an Patienten mit druckunterstützter Beatmungsform; eingestellt auf SPN-CPAP/PS am Beatmungsgerät.

DK: Kollektiv der 37 Einzelmessungen und 7 Volume Challenges an Patienten mit druckkontrollierter Beatmungsform; eingestellt auf PC-BIPAP am Beatmungsgerät.

Kollektiv Einzelmessungen: Gruppe von 70 Patienten, bei der neben der Aufnahme der Atemparameter zeitgleich eine Hämodynamikmessung über das PiCCO System, bestehend aus drei Thermodilutionen durchgeführt wurde; hier 152 Messungen. Vgl. auch 2.3.2 Messungsablauf.

Kollektiv Challenge: Gruppe von 28 Patienten, bei der die Aufnahme der Atemparameter zeitgleich mit einem Volume Challenge, also der Durchführung von drei Hämodynamikmessungen über das PiCCO System, bestehend aus je drei Thermodilutionen, über einen Zeitraum von 30 min. (Zum Zeitpunkt 0, 15 min, 30 min), verbunden mit einer Gabe von 7ml/kgKG Kristalloid, durchgeführt wurde; hier 31 Messungen. Vgl. auch 2.3.2 Messungsablauf.

PiCCO: Steht für Pulse Contour Cardiac Output oder Pulskontur-Herzzeitvolumen. Das System wurde von der Münchner Firma Pulsion Medical Systems entwickelt und bietet eine Methode zum Monitoring wichtiger Hämodynamik- und Kreislaufdaten bei Intensivpatienten. (PULSION 2013). In dieser Arbeit fanden sowohl das System PiCCO plus als auch das neuere PiCCO 2 Verwendung. Für die Messergebnisse spielte die Unterscheidung jedoch keine weitere Rolle.

Variabilität: Mathematischer Zusammenhang. Berechnet mit Hilfe der Maximal-, Minimal- und Mittelwerte durch die Formel: $\frac{Max-Min}{MW}$; hier verwendet zur Berechnung von AZVV und AFV, sowie SVV und PPV.

Varianz: Stochastischer Wert. Streuungsmaß einer Zufallsvariablen um einen Erwartungswert. Hierbei werden die Quadrate der Abweichungen entsprechend ihrer Wahrscheinlichkeit gewichtet. Trotz unterschiedlicher Berechnung oft begrifflich analog zu Variabilität verwendet.

Volume Responsiveness: Ansprechen auf Volumengabe, s. Responder. Zu beachten ist hierbei die Tatsache, dass andere Quellen erst ab einer Steigerung des HI von >15% von einer positiven Volume Response sprechen (CANNESSON 2011, LANSPA 2013). Im klinischen Alltag hat sich die Verwendung einer HI Steigerung von >10% jedoch als hinreichend aussagekräftig erwiesen (VINCENT 2006).

1. Einleitung

1.1 Intensivmedizinisches Monitoring

Die Intensivmedizin ist in der heutigen Zeit aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Sie hat als Schnittstelle zwischen Anästhesie, Innerer Medizin und Chirurgie eine Vermittlungsfunktion für Patienten auf ihrem Weg aus dem OP auf die Normalstation; dient aber auch als primäre Behandlungsmodalität für jede Art von akut gefährdeten oder schwer kranken Patienten.

Die aktuelle Therapie von Intensivpatienten mit ihren kausalen, therapeutischen und symptomatischen Maßnahmen, basiert zum großen Teil auf dem Monitoring von Vitalparametern. Dabei bietet die Interpretation der pathologischen Abweichungen von den Normwerten, Möglichkeiten zu einem frühen regulierenden Eingreifen.

Da sich Intensivpatienten meist in lebensbedrohlichen Gesundheitszuständen befinden, ist es oft nötig, zur Aufrechterhaltung der primären Vitalfunktionen, also Atmung und Kreislauf, mehr oder weniger invasiv in diese Funktionen einzugreifen. Zu diesem Zweck sind Intensivpatienten in den meisten Fällen an ein detailliertes Kreislaufmonitoring angeschlossen, welches neben non-invasiven Vitalparametern wie Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, EKG-Ableitung, Puls und Blutdruck kontinuierlich auch weitere Werte „blutig“, also invasiv bestimmt. Dazu gehören unter anderem der ZVD (CORNOCK 1996), der über einen ZVK bestimmt wird, die invasive Blutdruckmessung über einen radial oder femoral platzierten arteriellen Katheter und die Pulskonturanalyse, sowie die Messung des Herzzeitvolumens und weiterer Kreislaufparameter über ein PiCCO System auf gleichem Wege (PINSKY 2007).

Darüber hinaus werden weitere Messwerte über bestimmte Einzelmessungen, wie die Thermodilution oder den unten genannten Volume Challenge, invasiv erhoben. Auf diese Weise erhält man unter anderem Parameter zur Bestimmung der Kontraktilität des Herzens, sowie dessen Nachlast und Vorlast. Ein Beispiel hierfür ist die SVV, die als dynamischer Vorlastparameter den Mittelpunkt dieser Studie darstellt.

Da die Atmungsfunktion dieser Patienten oft zusätzlich eingeschränkt ist, müssen einige von ihnen intubiert oder tracheotomiert und unterstützt oder kontrolliert beatmet werden. Dadurch ergeben sich zusätzliche Möglichkeiten sowohl zur Bestimmung der Atemfrequenz, der Atemwegsdrücke, des prozentualen Anteils von Sauerstoff und Kohlendioxid in der Ein- bzw. Ausatemluft, des Atemzugvolumens und der Atemperiodizität durch moderne Beatmungsgeräte, als auch zum regulierenden Eingreifen durch maschinelle Atemunterstützung.

Durch diese diversen Ansatzpunkte werden dem Intensivmediziner Möglichkeiten des schnellen Eingreifens in plötzlich auftretende Verschlechterungen des Zustandes seiner Patienten zur Verfügung gestellt. So etwa die Gabe von Volumen in Form von NaCl oder Glucoselösung, also Kristalloid, oder von Pressoren wie NA oder Dopamin, bei Entgleisung der Kreislaufsituation (DELLINGER 2012). Eine weitere Möglichkeit ist die Veränderung der Beatmungsmodalität und Gabe einer höheren Sauerstofffraktion bzw. ECMO bei respiratorischen Problemen. Darüber hinaus liefern die so erhobenen Parameter wichtige Eckdaten zur Beurteilung der respiratorischen und zirkulatorischen Gesamtsituation des Patienten.

Zu beachten ist jedoch, dass das Intensivmedizinische Monitoring selbst auch gewisse Risiken für das Wohl der Patienten enthält, wie zum Beispiel Infektionen oder Gefäßperforationen durch den Einsatz diverser Katheter (BOWDLE 2002).

Der Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktion kommt sowohl im OP als auch auf der Intensivstation eine überragende Bedeutung zu. Zu diesem Zweck stehen dem Mediziner verschiedene Überwachungsmöglichkeiten zur Verfügung. Während die Kontraktilität des Herzen durch Werte wie Herzindex, SVI und dPmax, die Nachlast durch z.B. SVRI, MAP und die Herzfrequenz relativ klar definiert und kongruent messbar sind, ist die Vorlast und mit ihr die angenommene Volume Responsiveness infolge einer Vielzahl von Parametern mit teilweise diskutablen Stellenwert häufig eher schätzbar als messbar (OSMAN 2007).

Die Vorlast lässt sich über die Variabilitäten von Schlagvolumen und Pulsdruck, also SVV und PPV, über die intravasalen Drücke wie den kontrovers diskutierten ZVD (MARIK 2008), und den pulmonalarteriellen Wedgedruck PCWP, sowie die Volumenwerte, also GEDI, ITBI, TEE und ELWI ermitteln (HÖLLTHALER 2010). Da es bei der Ermittlung der Druckwerte viele Störfaktoren gibt, wie z.B. einen erhöhten abdominellen Druck durch Aszites oder Bauchlagerung des Patienten, aber auch hohe Thoraxdrücke durch Beatmung gegen einen hohen Atemwegswiderstand, eignen sich die Volumenwerte in vielerlei Hinsicht besser zur Einschätzung der Vorlast. Bisher existieren erst wenige Studien zu allen drei Parametern, also zu Druckwerten, Volumenwerten und Variabilitäten. Man ist sich aber einig, dass die Betrachtung allein statischer Werte, also ZVD und PCWP zur Vorlastmessung als überholt gilt (ANTONELLI 2006, MONNET 2006).

Das große Problem bei Studien zur Einschätzung der Wertigkeit der Variabilitäten wie der SVV ist die Erhebung von Daten in Idealkollektiven. Das Patientengut weist meist ein operatives Setting auf, also Sedierung, Relaxierung, kontrollierte Beatmung und Sinusrhythmus (LANSDORP 2012). Doch nicht nur dieser Umstand, sondern auch auf der

Intensivstation recht häufig vorkommende Erschwernisse, wie hohe Bauchdrücke bei Bauchlagerung oder Beatmung mit hohen Drücken, sowie ein offener Thorax nach operativen Eingriffen, verkomplizieren die Anwendbarkeit des SVV, sowohl im allgemeinen-, als auch im intensivmedizinischen Patientengut. In diesen Situationen finden sich recht häufig Patienten mit Vorhofflimmern, ein Ausschlusskriterium für die Anwendbarkeit der SVV (ZHANG 2011); aber auch Patienten in Übergangszuständen zwischen Relaxierung und Wachheit oder zwischen spontaner- und unterstützter Beatmung. Eine gute Prädiktion des Volumenmangels durch die SVV bei kontrollierter Beatmung ist schon mehrfach erwiesen (MARIK 2009, MARX 2004). Erste Erkenntnisse zur Anwendbarkeit der SVV bei spontan atmenden Patienten liegen bereits vor (LANSPA 2013).

Um bei diesen Patienten dennoch eine angemessene Therapieentscheidung treffen zu können, hat sich die Durchführung eines Volume Challenge bewährt (SAUGEL 2013). Hierbei wird dem Patienten auf unter Punkt 2.3.2 beschriebene Art und Weise eine definierte Menge Flüssigkeitsvolumen als Kristalloid zugeführt und die Reaktion des kardialen und respiratorischen Systems hierauf beobachtet. Mithilfe der somit erhobenen Werte wird die weitere Therapie abgestimmt, wobei sich dynamisch ändernde Parameter, wie die SVV als bessere Prädiktoren eines Volumenmangels erwiesen haben, als statische, wie der ZVD (MICHARD 2002). Problematisch für eine zeitnahe Therapieentscheidung ist jedoch der relativ hohe zeitliche Aufwand von ca. 45-60 Minuten zur Durchführung des Volume Challenge.

Weniger zeitaufwändig ist die Vorlasteinschätzung über die, aus der Pulskonturanalyse gewonnene SVV. Was bei kontrolliert beatmeten Patienten als nachweislich valides Verfahren gilt, muss für das Kollektiv der unterstützt beatmeten Patienten noch erwiesen werden. Gerade bei diesem Patientengut würde sich die Erhebung einer um verschiedene Confounder korrigierten SVV anbieten, die die Besonderheiten dieses Kollektivs berücksichtigt. Als Korrekturfaktoren könnte man Parameter der Beatmung, zum Beispiel die AZVV oder AFV in einer bestimmten Form einfließen lassen, um somit das unterstützt- oder spontan atmenden Patientengut zu beachten. Für die PPV wurde bereits ein Einfluss des Tidalvolumens im klinischen Umfeld, im Sinne einer steigenden Prädiktion eines Volumenmangels bei einem Tidalvolumen von 8ml/kg oder mehr (DE BACKER 2005) festgestellt. In Tierversuchen hat sich eine Korrektur der SVV um das Tidalvolumen als prognostisch sinnvoll erwiesen (VISTISEN 2010). Vorhofflimmern oder generell arrhythmischer Herzschlag stellen eine häufig beschriebene Kontraindikation zur Verwendung der SVV dar (ZHANG 2011). Deswegen findet sich in der Herzfrequenz eventuell ein weiterer sinnvoller Parameter, dessen Einfluss auf die SVV untersucht werden sollte.

Eine um verschiedene Parameter korrigierte SVV ließe sich durch eine einmalige Thermodilutionsmessung, deren Zeitaufwand gerade einmal fünf Minuten beträgt, erheben. Eine zeitnahe Therapieentscheidung am Patientenbett wäre somit weitaus besser möglich. Eine „geschätzte“ SVV, die sich aus biometrischen, hämodynamischen und Beatmungsparametern zusammensetzt, ist darüber hinaus weniger anfällig für „Ausreißer“ in

Minimal- und Maximalwerten des Schlagvolumens, aus denen sich die SVV über die Formel $SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mittel}}$ berechnet.

Daher war es ein Ziel dieser Studie, im Umfeld der unterstützt beatmeten Patienten auf der Intensivstation systematisch und prospektiv nach möglichen Korrekturfaktoren für die SVV zu suchen. Ein weiteres Ziel war es, die SVV mit diesen Faktoren zu korrigieren bzw. eine geschätzte SVV zu bestimmen und die dadurch adjustierte SVV im Rahmen des Volume Challenge zu validieren. Eine auf diese Weise erhobene und angepasste SVV könnte zur präziseren und rascheren Einschätzung der Volumensituation des Intensivpatienten beitragen, und eine schnelle und zielgerichtete Therapie ermöglichen.

1.2 Vorstellung des PiCCO Systems

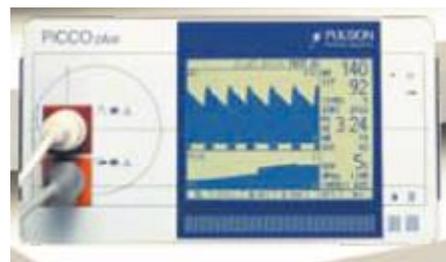
Das PiCCO System und die damit durchgeführten Thermodilutionsmessungen bzw. Pulsconturanalysen haben einen zentralen Teil dieser Studie eingenommen. Des Weiteren ist das PiCCO System ein zentraler Bestandteil der heutigen Intensivtherapie bzw. des Monitorings auf der Intensivstation. Alle acht Behandlungsplätze der Intensivstation 2/11, wo diese Studie durchgeführt wurde, verfügten über ein PiCCO System; entweder das PiCCO 2 oder das PiCCO plus. Daher soll dieses System im Folgenden kurz erläutert werden.

1.2.1 Gerätekunde

Die Abkürzung PiCCO steht für Pulse Contour Cardiac Output, was übersetzt „Pulscontur-Herzeitvolumen“ bedeutet. Ebenfalls unter dem Markennamen PiCCO bietet die im Jahre 1990 in München gegründete Firma Pulsion Medical Systems Geräte für das Hämodynamikmonitoring vor allem von Intensivpatienten an. Das Erste seiner Art war das 1997 auf den Markt gebrachte PiCCO classic, gefolgt von PiCCO plus in 2002, PiCCO 2 in 2007 und schließlich PulsioFlex + PiCCO Modul im Jahr 2012. Die in dieser Studie durchgeführten Messungen wurden überwiegend am PiCCO 2, in seltenen Fällen am älteren PiCCO plus durchgeführt. Da dies für die damit erzielten Messergebnisse jedoch ohne Bedeutung ist, wurde auf eine exakte Kennzeichnung des verwendeten Geräts bei der Beschreibung der Methoden verzichtet. Folgende Abbildungen zeigen die bisher erschienenen Modelle:



PiCCO classic, 1997



PiCCO plus, 2002



PiCCO 2, 2007



PulsioFlex + PiCCO Modul, 2012

Abbildungen 1-4: Bisher erschienene PiCCO Geräte (PULSION 2013)

Zum Errechnen der für die Hämodynamik bedeutsamen Parameter bedient sich die PiCCO Technologie zweier Prinzipien: Der transpulmonalen Thermodilution und der Pulsconturanalyse, die unter 1.2.2 und 1.2.3 beschrieben werden. Um eine PiCCO Messung durchführen zu können, benötigt man am Patienten einen zentralvenösen Zugang, zum Beispiel über einen Standard ZVK und, als arteriellen Schenkel, einen speziellen PiCCO Katheter, in der A. femoralis, -brachialis, -axillaris, -oder radialis. Allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten war ein femoral platzierter PiCCO Katheter und ein jugularer oder femoraler ZVK gelegt worden. Es existieren ebenfalls Untersuchungen zur Lage des arteriellen Temperaturfühlers in der A. axillaris, für die eine gute Anwendbarkeit erwiesen wurde (SEGAL 2002). Über verschiedene mathematische Algorithmen werden die diversen Hämodynamikparameter errechnet (THIELE 2011). Zum genauen Aufbau vgl. Abb. 13. Der Messablauf wird im Methodikteil unter 2.3.2 „Messungsablauf“ erläutert.

1.2.2 Die Thermodilutionsmessung

Die Thermodilution, als Möglichkeit das Herzzeitvolumen zu bestimmen, existiert schon seit längerem beim so genannten PAK. Im Prinzip wird hierbei ein volumenmäßig definierter Bolus kalte Kristalloidlösung als Kochsalz- oder Glukoselösung mittels eines, über den rechten Ventrikel bis in eine Pulmonalarterie eingebrachten Katheters injiziert, und distal davon detektiert. Kälte dient hierbei als Indikator, und je nach Verdünnungsgeschwindigkeit kann die Höhe des Blutflusses und damit das Herzzeitvolumen berechnet werden. Grundlage hierfür ist das Stewart-Hamilton Verfahren (STEWART 1951). Trotz seiner Invasivität hat der PAK zur Messung u.a. des pulmonalarteriellen Wedgedruckes nach Ansicht einiger Autoren noch immer seine Daseinsberechtigung (REUTER 2010, RICHARD 2011), während andere ihn letztendlich für überholt erklären (MARIK 2013).

Das PiCCO System funktioniert nach dem gleichen Prinzip; es ist allerdings weniger invasiv, da die Temperatureaufnahme, nachdem der Kältebolus das kardiopulmonale System passiert hat, in einer peripheren Arterie, wie der A. radialis oder –femoralis, und nicht in einer Pulmonalarterie erfolgt. Erwähnenswert ist, dass eine solche Messung auch mit Wärme als Indikator vorstellbar ist, hierbei jedoch das HZV schlechter abgeschätzt wird (RAUCH 2002). Bei vergleichbarer Messgenauigkeit (GOEDJE 1999, MIELCK 2003) mit dem PAK ist ein PiCCO System im klinischen Alltag somit einfacher zu installieren und mit weniger Komplikationen verbunden (PORHOMAYON 2012, SAKKA 2000). Auch hier wird das HZV über eine Konzentrationszeitkurve berechnet, die sich allerdings im Vergleich zur Thermodilutionskurve über den PAK systembedingt etwas anders darstellt (HÖLLTHALER 2010).

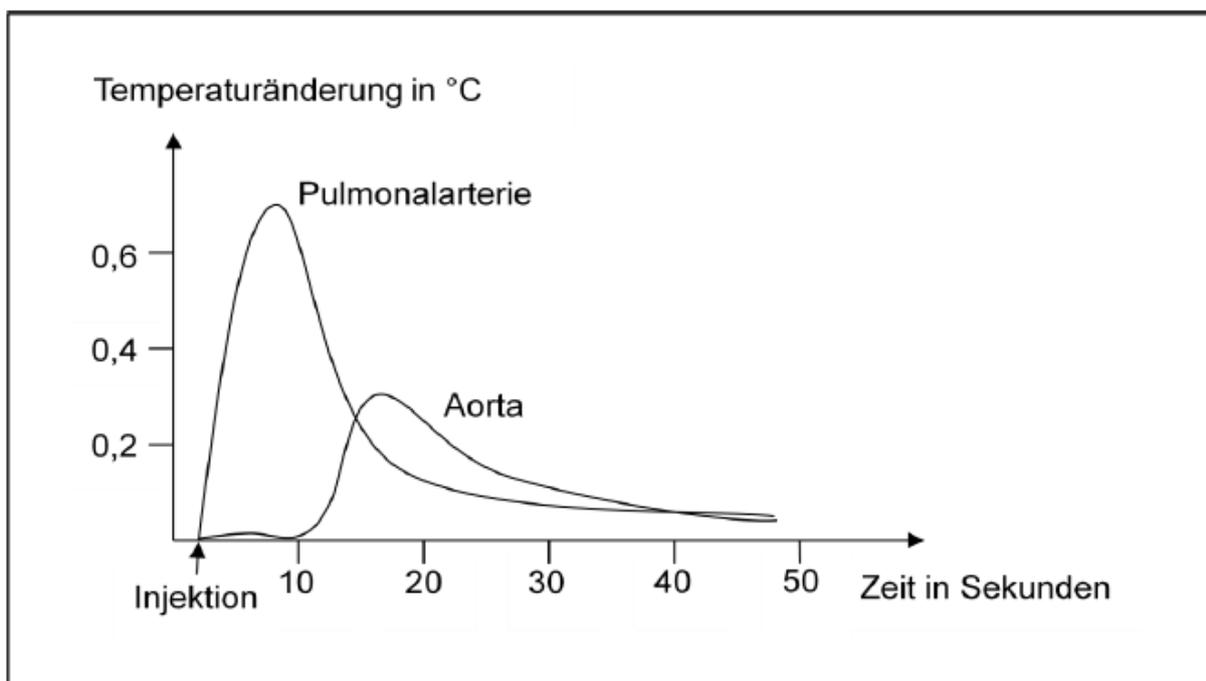


Abbildung 5: Thermodilutionskurve PAK und PiCCO

Die Fläche unter der Kurve ist indirekt proportional zum Herzzeitvolumen. Sie ist klein bei hohem HZV, was anzeigt, dass der Kältebolus bei guter kardialer Funktion schnell durch das kardiopulmonale System und den Kreislauf transportiert wird.

Da die Berechnung des HZV und damit des HI, sowie weiterer für die Hämodynamik wichtiger Parameter infolge der hierfür immer wieder erneut durchzuführenden Thermodilutionsmessung sehr zeitaufwändig wäre, bedient sich das PiCCO System einer weiteren Messmethode zur Erhebung von Hämodynamikparametern, der arteriellen Pulskonturanalyse.

1.2.3 Die Arterielle Pulskonturanalyse

Ein wichtiger Baustein zur umfassenden Überwachung der Vitalfunktionen der Patienten ist die Darstellung hämodynamischer Parameter „online“ oder „live“, das heißt, kontinuierlich ohne die Notwendigkeit separater Messvorgänge. Da das Thermodilutionsverfahren bei jeder Messung die Gabe eines Indikators erfordert, ist es nicht zur kontinuierlichen Erfassung des HZV geeignet. Als Zeitaufwand zur Durchführung einer Thermodilutionsmessung müssen ca. fünf Minuten veranschlagt werden.

Das PiCCO System bietet hier jedoch zusätzlich die Möglichkeit der arteriellen Pulskonturanalyse. Im Prinzip wird hierbei die Windkesseltheorie, die die Aorta und proximale Arterien als eine Kammer sieht, welche mit Schlagvolumen gefüllt und entleert wird (FRANK 1899), durch mehrere Korrekturfaktoren (WARNER 1953, WESSELING 1983, 1993) so weit angepasst, dass eine peripher arteriell abgeleitete Druckkurve zur kontinuierlichen Berechnung des HZV dienen kann. Als Korrekturfaktoren fließen unter anderem die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck des Patienten in die Formel mit ein, und ermöglichen es, den mathematischen Rahmen des Ohm'schen Gesetzes auf den menschlichen Organismus zu übertragen.

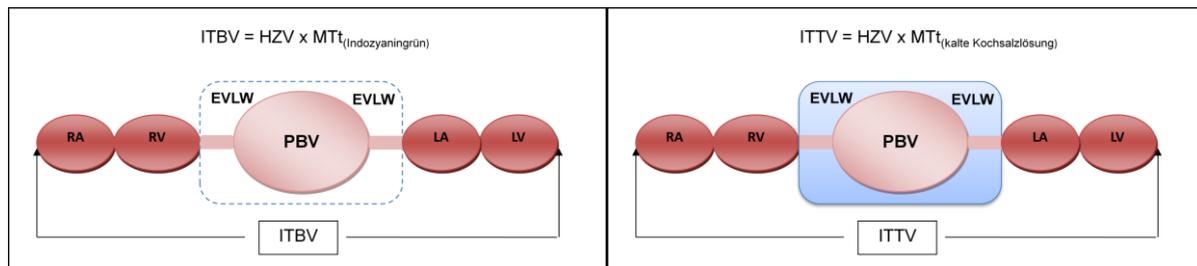
Somit kann die Pulskonturanalyse das HZV sogar bei Schwankungen in Herzfrequenz, Blutdruck und peripherem Gefäßwiderstand hinreichend genau bestimmen (JANSEN 1990). Für weitere Details hierzu sei auf die genannten Arbeiten verwiesen. Allerdings ist auch bei der Pulskonturanalyse zur erstmaligen Kalibrierung des PiCCO Systems die Durchführung einer Thermodilutionsmessung nötig (BROCH 2011, HÖLLTHALER 2010). Das gilt auch für das konkurrierende Vigileo System der Firma Edwards (SAKKA 2007), das in mehreren, in Punkt 5. Diskussion erwähnten Studien mit ähnlicher Fragestellung zur Anwendung kam. Um die stetige Genauigkeit des durch die Pulskonturanalyse ermittelten HZV zu garantieren, wird empfohlen, eine Kalibrierung durch Thermodilutionsmessung sowohl vor, als auch nach Gabe von Flüssigkeitsvolumina, sowie vor größeren Änderungen im Therapie regime durchzuführen (GRUENEWALD 2008, YAMASHITA 2008). Es gibt bereits Ansätze zur unkalibrierten Pulskonturanalyse über bestimmte Zeiträume, bzw. zur non invasiven Pulskonturanalyse mithilfe anderer Verfahren, deren Genauigkeit allerdings noch weiter zu untersuchen und zu evaluieren ist (DE WAAL 2009, SCHUERHOLZ 2006, VAN LIESHOUT 2001).

1.2.4 Der Vorgänger COLD

Wie die meisten erfolgreichen Geräte und Messmethoden hatte auch das PiCCO System einen inoffiziellen Vorgänger. Das COLD System findet heute auf der Intensivstation, auf der diese Studie durchgeführt wurde, keine Verwendung mehr. Dies ist der Fall, obwohl, oder gerade weil es einige wichtige Unterschiede zum PiCCO System aufweist. Es wurde bis ca. zum Jahr 2000, ähnlich wie das PiCCO System, hauptsächlich im Studienbereich (VON SPIEGEL 1996) verwendet und 2002 durch das PiCCO plus abgelöst. COLD steht für Cardiac Output and Liver Diagnostic, was im Folgenden kurz erläutert werden soll:

Cardiac Output, also das Herzzeitvolumen, wird beim COLD, ähnlich wie beim PiCCO, über eine Thermodilution ermittelt. Im Unterschied zum PiCCO wird anstelle alleiniger gekühlter Kochsalzlösung zusätzlich der Farbstoff Indozyaninrot verwendet, der mit Hilfe einer im Gefäßlumen eingebrachten Faseroptik detektiert werden kann. Man spricht hierbei von einem Doppelindikatorverfahren (GOEDJE 1998). Der Indikator Indozyaninrot, der die meisten der von Stewart und Kinsman an einen idealen Indikator gestellten Anforderungen, wie Stabilität, Ungiftigkeit, Einheitlichkeit, intravaskulärer Aufenthalt und vor Detektionsort komplette Verteilung (STEWART 1951, KINSMAN 1929), erfüllt, bindet nahezu komplett an Plasmaproteine und verweilt daher streng intravasal. Somit kann über ICG das intrathorakale Blutvolumen berechnet werden, das der Farbstoff von Injektionsort zu Detektionsort passiert. Zusätzlich zum HZV wird der Parameter Mean Transit time, MTt, benötigt, um das Verteilungsvolumen V mithilfe folgender Formel zu errechnen: $V = HZV \cdot MTt$ (HÖLLTHALER 2010). Die MTt ist der Zeitpunkt, an dem die Hälfte des Indikators den Messpunkt passiert hat.

Über kalte Kochsalzlösung als Indikator lässt sich auf ähnliche Weise das intrathorakale Thermovolumen berechnen. Über die Differenz ITTV-ITBV berechnet sich das extravasale Lungenwasser. Zur Veranschaulichung sollen folgende Diagramme dienen:



Abbildungen 6 u. 7: Kompartimente des ITBV und ITTV (HÖLLTHALER 2010)

Da die alleinige Thermodilutionsmessung über eine Anpassung des Rechenverfahrens zur Bestimmung des HZV und des GEDV über das PTV ausreichend ist, wurde die Verwendung des ICG zugunsten dieses risikoärmeren, kostengünstigeren und weniger aufwendigen Verfahrens verlassen.

Gleichwohl hatte der Indikator ICG einen weiteren Vorteil, der sich in den Lettern LD, also Liver Diagnostic, des Begriffs COLD findet. Es konnte nämlich eine Leberfunktionsstörung über die Geschwindigkeit des Abbaus von ICG in der Leber detektiert werden. So ließ sich bei gesunder Leber eine linear abnehmende Konzentration von ICG im Blut nachweisen, während bei mehr oder weniger schweren Leberfunktionsstörungen wenig bis keine Abnahme der Indikatorkonzentration messbar war. Insofern ist das COLD System zumindest in diesem Punkt dem PiCCO System noch überlegen, da beim PiCCO System kein Abbau eines Indikators über die Leber erfolgt bzw. nötig ist.

Es gibt allerdings auch bei Systemen der Firma Pulsion Medical Systems die Möglichkeit, den Abbau des Indikators ICG als ICG-Pulsion über das PiCCO 2 und das Pulsio Flex System mithilfe der LiMON Methode zu bestimmen. Dies erfolgt über eine nicht invasive, transkutane Puls-Densitometrie (PULSION 2013).

1.3 Vorstellung der SVV

Durch das PiCCO System werden über die oben genannten Verfahren der Thermodilution und der Pulskonturanalyse wichtige Funktionsparameter zur Beurteilung der Kreislaufsituation des Patienten erhoben. Neben dem HZV, über das auch der HI berechnet wird, sind die globale Auswurfraction (GEF), der kardiale Funktionsindex (CFI), die Steilheit des Druckanstiegs der arteriellen Druckkurve (dPmax), der globale enddiastolische Volumenindex (GEDV), die Pulsdruckvariation (PPV) und, als zentraler Punkt dieser Studie, die Schlagvolumenvariabilität (SVV) von hoher Bedeutung.

Bei mechanisch beatmeten Patienten kann die Variabilität des Schlagvolumens anhand der arteriellen Pulsdruckkurve nachvollzogen werden, wobei die Höhe des Tidalvolumens oder Atemzugvolumens einen messbaren Einfluss auf die SVV ausübt (REUTER 2003). Ein positiver Beatmungsdruck, zum Beispiel bei Beatmung mit PEEP, behindert die Füllung der Ventrikel dabei umso stärker, je geringer der Ventrikelinnendruck dagegen wirkt. Und, je niedriger der enddiastolische Füllungsdruck der Ventrikel ist, desto höher fällt die Varianz des Schlagvolumens aus. Daraus kann man folgern, dass eine gleichmäßige, unterstützt spontane Atmung, also eine Atmung mit geringer AZVV, ähnlich einer kontrollierten Beatmung mit mäßigen Spitzendrücken, eine geringe SVV zur Folge haben muss.

Die Schlagvolumenvariabilität als Maß für die Flüssigkeitsreagibilität (MARX 2004) lässt sich anhand folgender Abbildung und Formel berechnen.

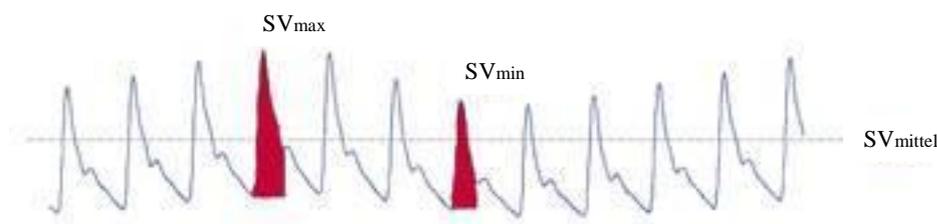


Abbildung 8: Schlagvolumenverlaufskurve (PULSION 2013)

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

Die Einheit ist %

Der Normbereich der SVV liegt bei <10%.

Die Wahrscheinlichkeit einer Volumenreagibilität des Herzens sinkt bei niedrigerer SVV, da hier bereits eine suffiziente Flüssigkeitsfüllung vorhanden ist. Während höhergradige

Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern wegen der hier in erheblichem Maße vorhandenen Schwankungen des Schlagvolumens eine starke Einschränkung der Brauchbarkeit des SVV darstellen, ist die unterstützte Beatmung kein Ausschlusskriterium zur Verwendbarkeit der SVV (LANSPA 2013), was auch durch diese Studie gezeigt werden soll. Solange das „Lungenflimmern“, also die Schwankung der Atemzugtiefe über die Zeit, bei unterstützt oder auch kontrolliert beatmeten Patienten, nicht zu hoch ausfällt, ist dieser Einfluss auf die SVV anzunehmender Weise von wenig signifikanter Bedeutung. Auch eine eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels, wie sie zum Beispiel nach herzchirurgischen Eingriffen vorliegen kann, schadet der Anwendbarkeit der SVV zur Volumenmangelprädiktion weniger als man erwarten könnte (REUTER 2003).

Weitere Einschränkungen der Anwendbarkeit der SVV im klinischen Alltag finden sich jedoch noch bei der Beatmung mit einem hohen PEEP über 12 mmHg und hohen Katecholamindosen bzw. einer starken Vasodilatationstherapie, da hier die SVV überproportional niedrig bzw. hoch sein kann (ROCKMANN 2011).

Als interessant herausgestellt hat sich eine Tatsache, die für die PPV, ebenfalls ein dynamischer Vorlastparameter, festgestellt wurde. Für PPV Werte zwischen 9 und 13 wurde ermittelt, dass die Vorhersage einer Volumenreagibilität bei bis zu 25% der untersuchten Patienten nicht eindeutig ausfällt, d.h. es gibt hier eine gewisse prädiktive Grauzone (CANNESON 2011). Ob diese Tatsache auch auf die SVV zutrifft, muss noch herausgefunden werden.

Wie man anhand der obigen Beschreibung erkennen kann, ist die SVV als dynamischer Vorlastparameter zwar von einigen Störfaktoren abhängig, zeigt sich jedoch, wenn unter den richtigen Bedingungen angewendet, bei der Volumenmangelprädiktion als Parameter von hohem Wert (KOBAYASHI 2009, MICHARD 2002, MARX 2004).

1.4 Exkurs über Beatmung

Die maschinell kontrollierte oder unterstützte Beatmung von Patienten auf der Intensivstation ist, neben der Aufrechterhaltung einer suffizienten Herz-Kreislauf-Funktion, ein nicht weniger essentieller Faktor für deren Therapie und Überleben. Über die verschiedenen Beatmungsformen mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen und ihren Invasivitätsstufen existieren einige Abhandlungen (MEISWINKEL 2009, MORRIS 1994, PETTY 1990, SASSOON 1990, SLUTSKY 1993, WYSOCKI 2006) und es würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen, alle Details hierzu aufzuzählen. Auf die in dieser Studie verwendeten Beatmungsmodalitäten und Geräte soll an dieser Stelle trotzdem kurz eingegangen werden.

1.4.1 Gerätekunde

Die 1889 von Johann Heinrich Dräger in Lübeck gegründete Firma Dräger, die heute als Drägerwerk AG geführt wird, stellt mit ihrer Sparte Dräger Medical GmbH unter anderem

Beatmungsgeräte für den Gebrauch auf der Intensivstation her. Vom „Pulmotor“, gefertigt unter dem Erstpapent von JH Dräger, über die Eiserne Lunge zu Zeiten der Polio Epidemien in den 50er Jahren bis zur heutigen Form der EvitaXL als bifunktionales Beatmungs- und Analysegerät hat sich die Beatmungstechnik stark weiterentwickelt und ist aus den Intensivstationen nicht mehr wegzudenken (DRÄGER 2013, PETTY 1990).

So fand sich die EvitaXL während der Anfertigung dieser Arbeit auch auf sieben von acht Behandlungsplätzen der Intensivstation 2/11, auf der die vorliegende Studie durchgeführt wurde.



Abbildung 9: Beatmungsgerät EvitaXL der Firma Dräger (DRÄGER 2013)

Die EvitaXL beherrscht alle auf der Intensivstation benötigten Beatmungsmodalitäten. So unter anderem volumenkontrolliert, als VC-CMV, VC-SIMV und VC-MMV, druckkontrolliert, als PC-CMV, PC-SIMV, PC-BIPAP und PC-PSV, und unterstützte Spontanatmung, als SPN-CPAP/PS und SPN-CPAP/VS. Der große Bildschirm mit „touch“ Funktion wirkt sich sehr positiv auf Bedienbarkeit und Übersichtlichkeit aus. Die Beatmungsform lässt sich mit einem Blick erfassen, ebenso eventuelle pathologische Veränderungen der Atemkurve. Des Weiteren werden Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Minutenvolumen, Atemspitzendruck, Mitteldruck und PEEP sowie die Atemunterstützung Δp_{Asb} angezeigt. Akustische Alarmer weisen unter anderem auf Leckagen oder Obstruktionen sowie zu hohe Drücke hin.

Ein weiterer Vorteil, speziell für diese Studie, ist ein auf der Rückseite des Geräts angebrachter „Medibus“ Anschluss, der es ermöglicht, über ein passendes Kabel eine Verbindung zu einem EDV-System, z.B. einem Laptop herzustellen und mithilfe eines geeigneten Programms (*Vent View 2*) die Beatmungsparameter und Verlaufswerte über einen beliebigen Zeitraum aufzuzeichnen und zu speichern. Vgl. hierzu 2.3.2 Messungsablauf.

Zur Datenauswertung wurden die Patienten während dieser Studie zusätzlich zu ihrer Unterteilung in die Kollektive „Volume Challenge“ und „Einzelmessung“ bzw. „Responder“ und „Nonresponder“ noch in die Untergruppen „kontrolliert- und unterstützt beatmet“ unterteilt. Als Respiratoreinstellung für die Gruppe der kontrolliert beatmeten Patienten wurde PC-BIPAP gewählt, für die unterstützt beatmeten Patienten SPN-CPAP/PS.

Für PC-BIPAP gilt: Die Beatmung erfolgt druckkontrolliert, zeitgesteuert, maschinen- oder patientengetriggert, in- und expiratorisch synchronisiert und mit erlaubter Spontanatmung während des gesamten Atemzyklus. Trotz kontrollierter Beatmung reagiert das Gerät sehr sensibel auf Veränderungen sowohl des Atemantriebes des Patienten als auch auf Veränderungen der Compliance oder Resistance der Lunge. Hier wird zusätzlich das Tidal- bzw. Minutenvolumen angepasst. Ein schonendes „weaning“, d.h. eine Beatmungsentwöhnung, wird somit unterstützt.

Für SPN-CPAP/PS gilt: Der Patient hat einen eigenen Atemantrieb, es besteht ein kontinuierlich positives Druckniveau, um ein Kollabieren der Alveolen bei Ausatmung zu verhindern. Die Druckunterstützung hilft dem Patient bei seiner Atemarbeit. Bei fest eingestelltem PS passt das Gerät das zu applizierende Volumen an Veränderungen des Atemantriebs oder der Lungenmechanik des Patienten an (DRÄGER 2013). Auch hier wird eine relativ sanfte Entwöhnung von der Beatmung ermöglicht.

Man erkennt, dass druckkontrolliert und druckunterstützt keineswegs Extremwerte auf einer Skala darstellen. Zwischen beiden Modalitäten sind die Übergänge fließend, und es erfolgt eine maximale Anpassung an die Bedürfnisse des Patienten.

Da es bereits einige Beweise für eine Anwendbarkeit der SVV zur Volumenmangelprädiktion bei kontrolliert beatmeten Patienten gibt (LANSDORP 2012), lag das Hauptaugenmerk bei dieser Studie auf den unterstützt beatmeten Patienten. Da das Kollektiv auf der Intensivstation gemischt war, wurden dennoch Messungen an kontrolliert beatmeten Patienten durchgeführt. Mit deren Hilfe wurden unter Punkt 4.4 die Charakteristika der unterstützt beatmeten Patienten herausgearbeitet. Das Verteilungsverhältnis zwischen unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten lag in dieser Studie bei 76% zu 24%.

1.4.2 Die Beatmung auf der Intensivstation

Wie weiter oben schon erwähnt, unterscheidet sich die Situation eines Patienten auf der Intensivstation recht deutlich von der eines Patienten im OP, wenn es um die Beatmung geht. Im OP ist der Patient meist mehr oder weniger komplett relaxiert, und lässt sich in der Regel ohne größere Schwierigkeiten maschinell kontrolliert beatmen, wobei Drücke und Volumina je nach Situation, angepasst an den Patienten, relativ frei, situationsadaptiert gewählt werden können.

Die Situation auf der Intensivstation ist dagegen eine andere. Auf der einen Seite gibt es Patienten deren Zustand, z.B. nach einer Operation, oder während eines septischen Schocks so instabil ist, dass sie sowohl eine kontrollierte Beatmung, als auch zusätzliche Maßnahmen

der Oxygenierung bzw. CO₂ Abscheidung benötigen. Als Beispiele zusätzlicher Oxygenierung und CO₂ Abscheidung sind die ECMO bzw. ECLA anzuführen. Hierbei wird ein nicht unerheblicher Teil des HZV über einen großlumigen Zugang, in der Regel einen femoral platzierten Shaldon-Katheter aus dem Patienten ausgeleitet, über ein Membransystem mit Sauerstoff angereichert und von CO₂ gereinigt, um dann über einen zweiten femoralen Shaldon-Katheter wieder zurück zum Patienten zu gelangen.

Auf der anderen Seite stehen die Patienten, deren Zustand sich insoweit stabilisiert hat, dass sie bereits einen eigenen Atemantrieb zeigen. Deren Beatmungsform geht in Richtung einer alleinigen Atemunterstützung bzw. einer kompletten Spontanatmung. Ein Vorgang, der als „Weaning“ bezeichnet wird. Die Beatmung von Patienten auf der Intensivstation unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren bzw. Confoundern, die die Wahl des passenden Beatmungs- und Therapieregimes im Vergleich zum OP erschweren, bzw. zusätzliche Überlegungen nötig machen.

Vor diesem Hintergrund ging es in dieser Studie vor allem darum, Einflussfaktoren auf die SVV zu untersuchen, die es für Patienten auf der Intensivstation ermöglichen, die SVV durch Korrektur um diese Faktoren zu einem besseren Prädiktor für einen Volumenmangel zu machen. Ein besonderes Augenmerk galt hierbei dem Einfluss der Beatmung auf die SVV bzw. die Volume Response. Zu diesem Zweck wurde eine mögliche Korrektur der SVV mittels der Beatmungsparameter AZVV bzw. AFV untersucht.

Eine suffiziente Vorhersagekraft der SVV bezüglich eines Volumenmangels auf kontrolliert beatmete Patienten ist bereits hinreichend bestätigt worden (MARX 2004, REUTER 2003, ZHANG 2011). Eine im Tierversuch festgestellte (VISTISEN 2010) Anwendbarkeit auf unterstützt beatmete Patienten gilt es zu beweisen bzw. zu bekräftigen (LANSPA 2013). Hierfür wurden die Variabilitäten der Atemzugvolumina (AZVV) und Atemfrequenzen (AFV) sowohl bei unterstützt beatmeten Patienten, als auch bei einem kleineren Kontrollkollektiv an kontrolliert beatmeten Patienten erhoben.

Die Annahme war hierbei, dass eine mögliche Anwendbarkeit der SVV als Prädiktor für einen Volumenmangel vor allem bei den Patienten zu finden sei, deren AZVV und AFV eher gering sind, und die damit in ihrer Atemform kontrolliert beatmeten Patienten ähnlich sind. Im operativen Setting fand man heraus, dass sich die SVV zur Vorhersage einer Volume Response bei Patienten, die mit geringen Tidalvolumina ventiliert werden, eignet (REX 2004). Auch dieser Zusammenhang wurde im Studienkollektiv untersucht.

2. Methodik

2.1 Studienart

Die Zielsetzung der Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob bei unterstützt beatmeten Patienten mit dem Vorlastparameter SVV, unter Beachtung von Einflussfaktoren aus der Beatmung, der Biometrie und der Hämodynamik, ein Volumenmangel valide vorhergesagt werden kann. Idealerweise sollte das mit einer, um verschiedene Einflussfaktoren adjustierten SVV bzw. einer aus verschiedenen Einflussfaktoren errechneten SVV nach einer einzelnen PiCCO Messung möglich sein, ohne die Notwendigkeit der zeitaufwändigen Durchführung eines Volume Challenge.

Dazu wurden im Rahmen dieser Dissertation im Zeitraum vom Herbst 2009 bis Herbst 2012 auf der gastroenterologisch-internistischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München eine prospektive klinisch experimentelle Studie durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

In dieser klinisch experimentellen Studie wurden auf der Station 2/11, im Kollektiv der Einzelmessungen an 70 Patienten insgesamt 152 Messungen durchgeführt. An 32 Patienten wurde eine Messung, an 13 Patienten zwei, an 14 Patienten drei, an 7 Patienten vier, an 2 Patienten fünf, an einem Patienten sechs und an einem Patienten sieben Messungen durchgeführt. Es wurden also im Durchschnitt 2,17 Messungen pro Patient in diesem Kollektiv getätigt.

Im Kollektiv der Volume Challenges wurden an 28 Patienten insgesamt 31 Challenges durchgeführt, drei Patienten wurden somit doppelt gemessen. Es wurden also insgesamt 98 Patienten in zwei Kollektiven mit 183 Messungen untersucht. 10 Patienten kommen in beiden Kollektiven vor, wurden aber zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Alle Patienten bedurften unabhängig von dieser Studie intensivmedizinischer Behandlung und erfüllten die unter 2.2.3 genannten Voraussetzung zur Durchführung einer PiCCO Messung bzw. eines Volume Challenge. Ein positives Votum der Ethikkommission zur durchgeführten Behandlung und Therapie lag vor.

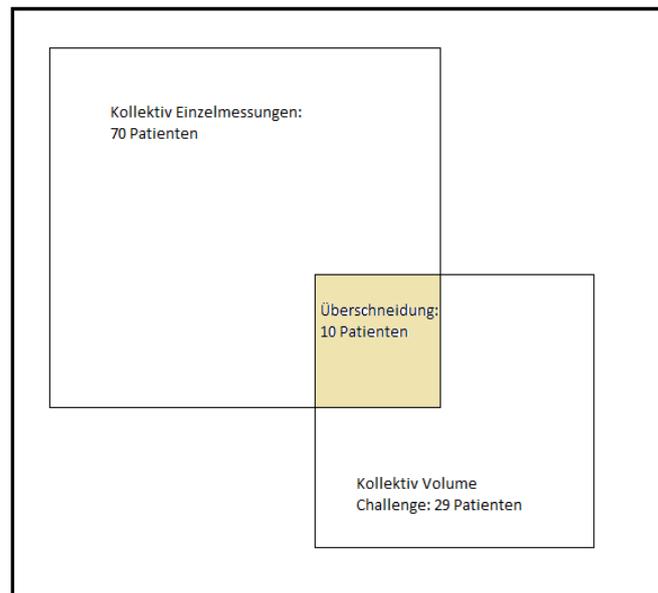


Abbildung 10: Überlappung der Kollektive

Im Kollektiv der „Einzelmessung“ wurden 115 Messungen an druckunterstützt (SPN-CPAP/PS) beatmeten und 37 Messungen an druckkontrolliert (PC-BIPAP) beatmeten Patienten durchgeführt. In der Gruppe „Volume Challenge“ wurden 24 Messungen an druckunterstützt (SPN-CPAP/PS) beatmeten und 7 Messungen an druckkontrolliert (PC-BIPAP) beatmeten Patienten durchgeführt.

Im Folgenden soll auf die Charakteristika des Patientenguts, aufgeteilt in die einzelnen Kollektive, eingegangen werden. Da es zum Teil zu einer Überlappung der beiden Kollektive im Messzeitraum kam, wurden einzelne Patienten in beide Studienzweige aufgenommen und kommen in beiden Kollektiven vor. Allerdings wurden die jeweiligen Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt.

2.2.1 Einzelmessungen

Die Patienten des Kollektivs „Einzelmessungen“ waren im Durchschnitt 63 Jahre alt, 1,7 m groß, 76 kg schwer und hatten einen BMI von 26. Das Kollektiv enthielt 41 Männer und 29 Frauen.

Für alle Patienten wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation verschiedene klinische Beurteilungstabellen oder Scores erhoben, die dabei halfen, deren Krankheitsschwere besser

einschätzen zu können. Aus Gründen der Aktualität wurden bei dieser Studie vor jeder Messung die Scores APACHE II, SAPS II, TISS-28 und SOFA zusätzlich erneut erhoben. Die klinischen Scores ergaben bei den 152 durchgeführten Messungen einen Mittelwert von 27 für den APACHE II, 57 für den SAPS II, 20 für den TISS-28 und 11 für den SOFA. Dies spricht für ein schwer krankes Patientenkollektiv. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten erhielt eine Katecholamingabe im Untersuchungszeitraum.

Die nachfolgend genannten Parameter machten eine Einteilung des Kollektivs in weitere Untergruppen im Ergebnisteil möglich. Betrachtet man Lagerung, Beatmungsmodalität, Herzrhythmus und ZVK Lage, so wurden von den 152 Messungen dieses Kollektivs 94% in Rückenlage, 76% mit druckunterstützter Beatmung, 80% im Sinusrhythmus und 72% mit jugularer ZVK Lage durchgeführt.

2.2.2 Volume Challenges

Die Patienten der Kollektivs „Volume Challenge“ waren im Schnitt 63 Jahre alt, 1,7 m groß, 79 kg schwer und hatten einen BMI von 27. Das Kollektiv enthielt 13 Männer und 15 Frauen.

Die klinischen Scores für die 31 durchgeführten Volume Challenges ergaben ein Mittel von 29 für APACHE II, 64 für SAPS II, 22 für TISS-28 und 12 für SOFA. Die Patienten waren also ähnlich krank wie jene im Kollektiv Einzelmessungen. In diesem Kollektiv benötigten fast alle Patienten eine Katecholamingabe zur Kreislaufunterstützung.

Betrachtet man Lagerung, Beatmungsmodalität, Herzrhythmus und ZVK Lage, so wurden von den 31 Messungen dieses Kollektivs alle in Rückenlage, 77% mit druckunterstützter Beatmung, 84% im Sinusrhythmus und 77% mit jugularer ZVK Lage durchgeführt.

Zur übersichtlichen Darstellung beider Kollektive vgl. Tabelle 1:

Patientencharakteristika: Einzelmessungen	Challenges	
Geschlecht	<i>41 männlich, 29 weiblich</i>	<i>13 männlich, 15 weiblich</i>
Messungen	<i>152</i>	<i>31</i>
Alter	<i>62,7 ± 39,7 Jahre</i>	<i>63,4 ± 25,4 Jahre</i>
Größe	<i>170,2 ± 19,3 cm</i>	<i>170,3 ± 19,7 cm</i>
Gewicht	<i>75,6 ± 124,3 kg</i>	<i>79,1 ± 120,9 kg</i>
BMI	<i>25,9 ± 37,2 kg/m²</i>	<i>26,9 ± 36,2 kg/m²</i>
APACHE II Score	<i>27,1 ± 16,9</i>	<i>28,7 ± 20,7</i>
SAPS II Score	<i>57,2 ± 38,8</i>	<i>63,7 ± 44,3</i>
TISS-28 Score	<i>19,8 ± 19,2</i>	<i>21,9 ± 21,1</i>
SOFA Score	<i>11,1 ± 8,9</i>	<i>12,1 ± 8,1</i>
Lagerung bei Messung	<i>143 Rückenlage, 9 Bauchlage</i>	<i>31 Rückenlage, 0 Bauchlage</i>
Beatmung bei Messung	<i>115 unterstützt, 37 kontrolliert</i>	<i>24 unterstützt, 7 kontrolliert</i>
Herzrhythmus bei Messung	<i>121 rhythmisch, 28 arrhythmisch, 3 fehlend</i>	<i>26 rhythmisch, 5 arrhythmisch,</i>
ZVK Lage bei Messung	<i>110 jugular, 39 femoral, 3 fehlend</i>	<i>24 jugular, 7 femoral,</i>
Katecholamingabe bei Messung	<i>83 ja, 69 nein</i>	<i>28 ja, 3 nein</i>
Krankheitsursache bei Messung	<i>19 Sepsis</i>	<i>3 Sepsis</i>
	<i>35 Leberzirrhose</i>	<i>4 Leberzirrhose</i>
	<i>11 GI-Blutung</i>	<i>3 GI-Blutung</i>
	<i>49 ARDS</i>	<i>11 ARDS</i>
	<i>8 Kreislaufversagen</i>	<i>2 Kreislaufversagen</i>
	<i>30 Sonstiges</i>	<i>8 Sonstiges</i>

Tabelle 1: Gesamtkollektiv, *Patientencharakteristika: Einzelmessungen und Challenges*

Verwendet man den *Chi-Quadrat-Test*, so ergeben sich signifikante Unterschiede für den BMI (Chi-Quadrat nach Pearson: 35,519, p=0,046), den APACHE II Score (Chi-Quadrat nach Pearson: 41,498, p=0,048), den TISS-28 Score (Chi-Quadrat nach Pearson: 39,362, p=0,006) und die Katecholamingabe (Chi-Quadrat nach Pearson: 13,764, p<0,001). Diese Werte sind in der obigen Tabelle rot unterlegt. Da die Beatmungsmodalität für den Ergebnisteil eine große Rolle spielt ist diese gelb unterlegt.

Vgl. auch Abb. 11

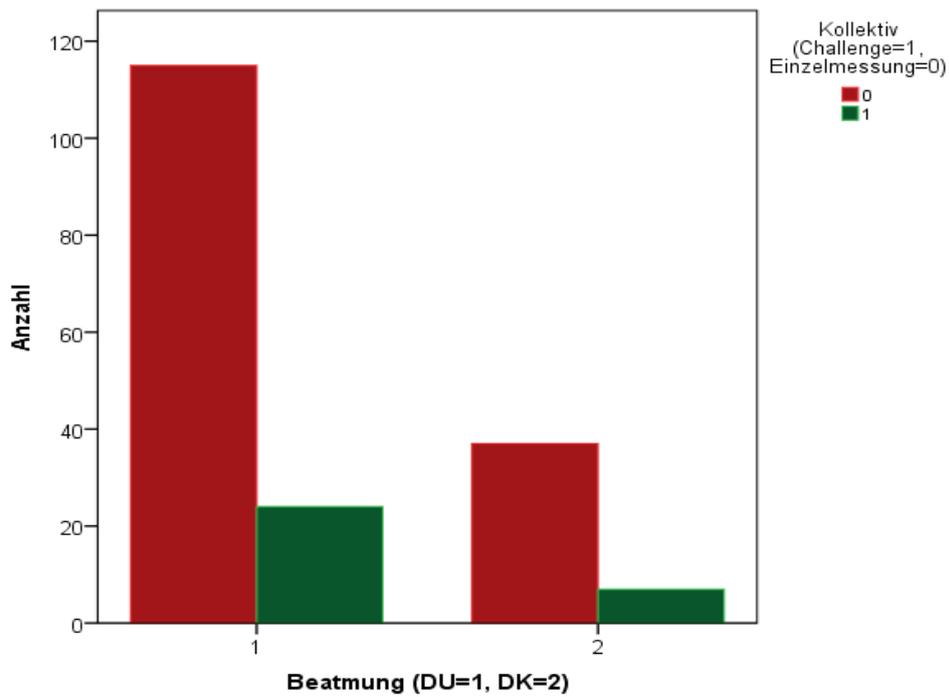


Abbildung 11: Gesamtkollektiv, *Beatmungsmodalitäten beider Kollektive*

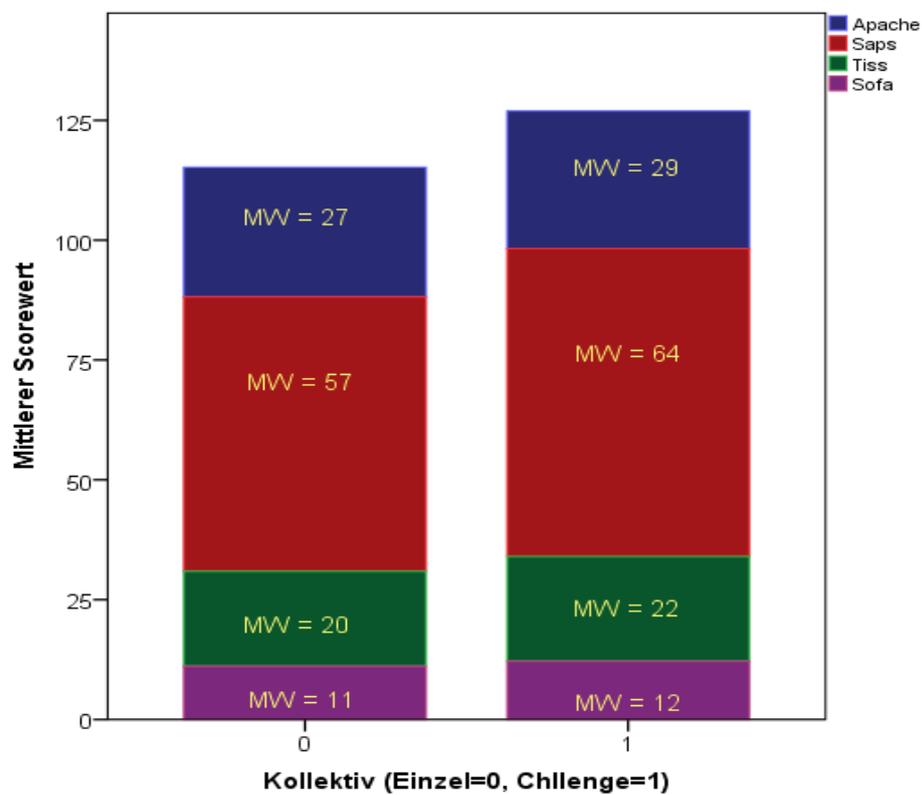


Abbildung 12: Gesamtkollektiv, *Mittelwerte der klinischen Scores beider Kollektive*

Auf die Inhalte der einzelnen Scores und ihre Bedeutung hinsichtlich der Vorhersage der Patientenmortalität soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden. Die Erhebungsbögen im Detail finden sich im Anhang unter dem Punkt: 8.1 „Scores“.

APACHE II: In diesem Score kommen das Patientenalter, der aktuelle GCS, verschiedene Vitalparameter, wie Körpertemperatur, Herzfrequenz, MAD und Atemfrequenz; Laborparameter, wie Natrium, Kalium, Kreatinin, Leukozyten und Hämatokrit; die Oxygenierung; eine eventuelle OP Indikation, sowie chronische Erkrankungen von Leber, Niere, kardiopulmonalem System oder Immunsystem zum Tragen.

Dieser Score kommt im klinischen Alltag der Intensivstation zur Beurteilung der Schwere von Erkrankungen sehr häufig zur Anwendung (KNAUS 1985) und gilt z.T. als überlegen (DELIBEGOVIC 2011). Allerdings ist er zusammen mit dem SAPS II Score einer der umfangreichsten und am zeitaufwändigsten zu erhebenden Scores (KIM 2013).

SAPS II: Hier gehen ebenfalls verschiedene Vitalparameter, wie HF, systolischer Blutdruck, Körpertemperatur und PaO₂/FiO₂; Laborparameter, wie Natrium, Kalium, Leukozyten, Harnstoff, Bicarbonat und Bilirubin, sowie die Urin Ausfuhr; chronische Leiden, wie Neoplasien und AIDS; der klinische bzw. chirurgische Aufnahmezustand und das Patientenalter mit in die Berechnung ein.

Größenmäßig erzielten die Patienten hier die höchsten numerischen Werte; die Erhebung ist ähnlich aufwendig wie beim APACHE II Score. Es ist mithilfe des SAPS II Score möglich, das Sterberisiko eines Patienten ohne Kenntnis der primären Diagnose abzuschätzen (LE GALL 1993). Die Patientenmortalität wird durch diesen Score allerdings manchmal überschätzt (LUCENA 2013).

TISS-28: Dies ist ein Score aus der Krankenpflege, in dem Katheterlagen, Dialyse, apparative Beatmung, Infusionen, Katecholamingabe, spezielle Interventionen wie Kardioversion und diverse Diagnostik berücksichtigt werden. Dieser Score wurde nicht vom Doktoranden erhoben, sondern von der Krankenpflege zu Vergleichszwecken übernommen. Eine signifikante Korrelation zwischen diesem Score und dem Outcome der Patienten gilt als erwiesen (MUEHLER 2010).

SOFA: Der kürzeste der vier Scores legt das Augenmerk auf Kreatinin, Bilirubin, Thrombozyten, Oxygenierung, Katecholamingabe und den GCS. Obwohl er eine schnelle Beurteilung der Patientensituation zulässt, wird er von einigen Autoren als verbesserungsfähig angesehen (JACOBSON 2012, LEE 2013).

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden soll auf die Ein- und Ausschlusskriterien eingegangen werden, mit deren Hilfe eine Selektion des Patientenguts bezüglich der Aufnahme in diese Studie stattfand.

Einschlusskriterien für die Studie:

- Schwerkranke bzw. multimorbide, therapiebedürftige Patienten der Station 2/11.
- Die Patienten verfügten aufgrund ihrer hämodynamischen Überwachung und Therapie sowohl über einen, entweder jugularen oder femoralen ZVK, als auch über einen PiCCO tauglichen femoral-arteriellen Zugang.
- Alle Patienten verfügten über ein PiCCO Monitoring in Form eines PiCCO plus oder PiCCO 2 Systems.
- Eingeschlossen wurden nur maschinell beatmete Patienten mit druckkontrollierter (PC-BIPAP) oder druckunterstützter (SPN-CPAP/PS) Beatmungsform, über ein Evita XL Beatmungsgerät.
- Die Patienten mussten unabhängig von der Studie über das PiCCO System überwacht werden bzw. mit einem Volume Challenge behandelt werden.
- Indikationen für einen Volume Challenge ergaben sich aus dem Blutdruck bzw. der Behandlung mit Vasopressoren, dem Herzindex bzw. der Behandlung mit Inotropika und einer Oligurie bzw. einem Nierenversagen und wurden von einem zuständigen Arzt gestellt.

Absolute Ausschlusskriterien von der Studie:

- Patienten die nicht druckunterstützt bzw. druckkontrolliert maschinell beatmet wurden bzw. Patienten die nicht unterstützt spontan atmeten.
- Patienten ohne PiCCO Monitoring bzw. mit nicht PiCCO tauglichen arteriellen Zugang.
- Patienten, die keinen Volume Challenges benötigten für die Gruppe Volume Challenge.
- Patienten mit Veränderung der Katecholaminsubstitution während des Volume Challenge

Relative Ausschlusskriterien:

- Patienten mit kardialen Arrhythmien, in Form von Vorhofflimmern oder Absoluter Arrhythmie.
- Patienten mit femoraler ZVK Lage. Der GEDI dieser Untergruppe wurde mit der unter Punkt 2.5 genannter Formel umgerechnet, um diesen GEDI für die statistische Auswertung vergleichbar zu machen.
- Beatmete Patienten mit Beatmungsgeräten ohne Medibus Anschluss und somit ohne die Möglichkeit die Beatmungsparameter „live“ über einen Laptop aufzuzeichnen.

2.3 Versuchsdurchführung

2.3.1 Versuchsaufbau

Bei Aufnahme der für die Studie in Frage kommenden Patienten auf die Intensivstation wurde, wenn nicht schon vorhanden, sowohl ein ZVK entweder jugular oder femoral platziert und ein femoraler arterieller Zugang gelegt; in diesem Fall ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter (*PULSIOCATH PV2015L20*), für die Möglichkeit eines PiCCO Monitorings.

Danach wurde das PiCCO Gerät über eine Druckleitung mit dem femoralen Zugang verbunden und das System mit Kochsalzlösung (*NaCl 0,9%*) durchgespült. Anschließend wurde der Druckaufnehmer des Geräts in Herzhöhe platziert, die 3-Wege- Hähne gespült und an den ZVK angeschlossen. Am Bettmonitor des PiCCO-Geräts konnten nun Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD, Sauerstoffsättigung, EKG, Körpertemperatur, sowie die „Onlinewerte“ PCHI, SVV, dPmax, SVRI und SVI nach Durchführung der ersten Thermodilutionsmessung abgelesen werden.

In diesem Zustand war nun die Durchführung einer PiCCO Messung oder eines Volume Challenge möglich. Zum besseren Verständnis des Aufbaus vgl. folgende Abbildung.

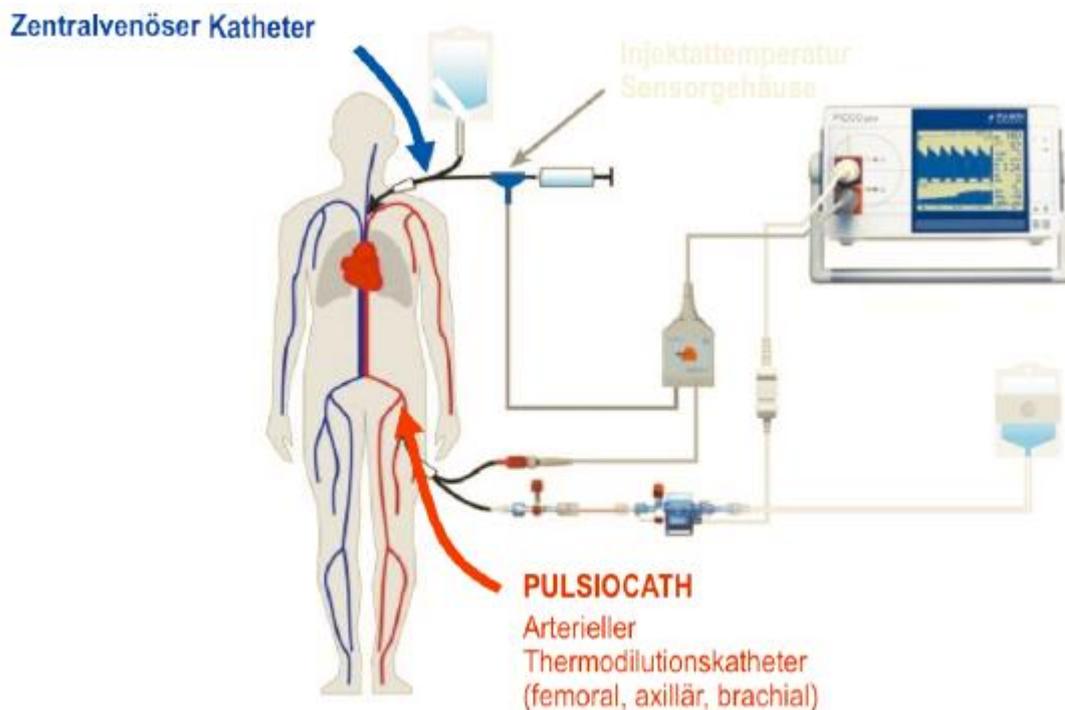


Abbildung 13: Aufbau eines PiCCO Messkreislaufes (MAIR 2013)

Die oben genannten Schritte wurden in aller Regel durch den aufnehmenden Arzt der Intensivstation 2/11, d.h. nicht durch den Doktoranden alleine durchgeführt. Die Indikation zur Durchführung einer PiCCO Messung bzw. eines Volume Challenge wurde durch den behandelnden, verantwortlichen Arzt bzw. Oberarzt gestellt und durch den Doktoranden in unten genannter Art und Weise durchgeführt.

2.3.2 Messungsablauf

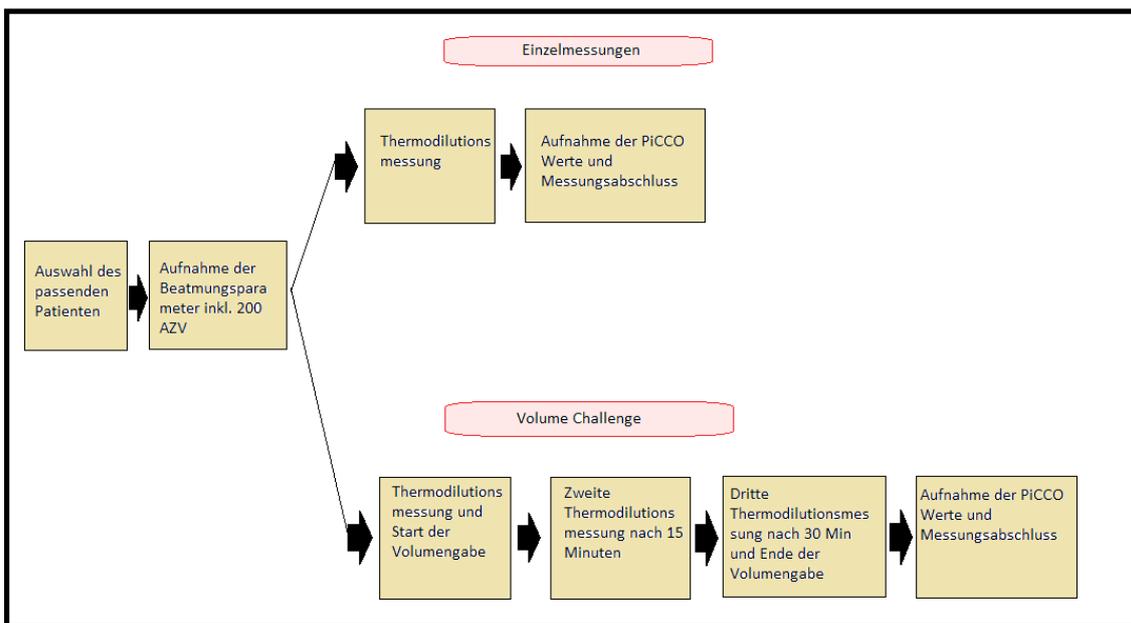


Abbildung 14: Messungsablauf in beiden Kollektiven

Vorbereitung

Nach Identifikation eines zur Fragestellung der Studie passenden Patienten und Indikationsstellung und Freigabe der Messung durch den zuständigen Arzt, wurde als erster Schritt mit der Aufzeichnung der Beatmungsparameter begonnen.

Dazu wurde der Studienlaptop über ein Verbindungskabel der Firma „Dräger Medical“ mit dem Beatmungsgerät „EvitaXL“ der Firma „Dräger Medical“ über den rückseitig am Beatmungsgerät liegenden „Medibus“ Anschluss verbunden. Danach wurde über die Systemeinstellung des Beatmungsgeräts die zur Laptopschnittstelle passende Verbindungseinstellung gewählt; in diesem Fall die Einstellung „Medibus“. Im Anschluss daran wurde das Programm „Vent View 2“, ebenfalls der Firma „Dräger Medical“, gestartet und die jeweiligen Patientendaten zum Zweck der späteren Identifikation der Messung

eingetragen. Sämtliche Beatmungsparameter, die am Beatmungsgerät „EvitaXL“ abgelesen werden konnten, wurden von diesem Zeitpunkt an „live“ auf dem Laptop aufgezeichnet und nach Abschluss der Messung gespeichert. Die minimale Messdauer wurde durch die Aufnahme der für die Studie geforderten 200 Atemzugvolumina vorgegeben.

Parallel zur im Hintergrund stattfindenden Aufzeichnung der Beatmungsparameter konnte nun mit der eigentlichen Messung der Hämodynamik, als Einzelmessung oder Volume Challenge begonnen werden.

Hierfür wurde dem Patienten, im Falle eines Volume Challenge, zuerst eine zentralvenöse Blutprobe aus einem freien Schenkel des ZVK entnommen und zur Bestimmung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung vor Beginn der Messung, mit dem Gerät „Rapidpoint 400“ der Firma Siemens, über eine BGA analysiert. Für die Einzelmessungen wurde die ScvO₂ nicht bestimmt.

Messung

Jetzt konnte mit der eigentlichen Durchführung der Einzelmessung oder des Volume Challenge begonnen werden. Zeitlich wesentlich aufwendiger ist die Durchführung des Volume Challenge, der hier an erster Stelle beschrieben werden soll.

Zu Beginn der Messung wurde der Patient, der sich entweder in Rücken- oder in Bauchlage befand (im Kollektiv der Volume Challenges ausschließlich in Rückenlage) über die Bettsteuerung zunächst komplett flach gelagert. Anschließend wurde ein Nullabgleich sowohl des PiCCO Geräts als auch des Kreislaufmonitors mit der Atmosphäre durchgeführt, indem der hierfür passende 3-Wege-Hahn des PiCCO Schlauchsystems geöffnet und der Befehl „Nullabgleich“ an beiden Geräten betätigt wurde. Der ZVD des Patienten wurde nun am Kreislaufmonitor abgelesen und ins PiCCO Gerät im passenden Feld eingegeben.

Nun wurde die Basisthermodilutionsmessung durchgeführt. Dazu wurden dem Patienten, nachdem die Messung am PiCCO Monitor gestartet war, drei Boli gekühlte Kristalloidlösung der Menge 15ml bei jugularer ZVK Lage und 20ml bei femoraler ZVK Lage, im Abstand von ca. einer Minute injiziert. Der Zeitpunkt zur Bolusgabe wurde durch das PiCCO Gerät mittels eines optischen und akustischen Signals angezeigt.

Nach am PiCCO Monitor sichtbaren Ablauf der Thermodilutionskurve, zeigte das Gerät die ersten relevanten Hämodynamikwerte an, also HI, SVV, PPV, GEDI, ELWI, dPmax, SVRI, GEF und CPI. Die Ergebnisse wurden in die erste Spalte des Volume Challenge Auswertungsbogens eingetragen. Hierbei zu erwähnen ist, dass in der klinischen Praxis eine Kalibrierung des PiCCO Gerätes über drei Boli Kristalloidlösung erfolgt ist (MONNET 2011). Teilweise werden jedoch auch zwei Boli als ausreichend erachtet (GONDOS 2009).

Als nächster Schritt wurde der eigentliche Volume Challenge, also das Verabreichen einer an das Körpergewicht angepassten Flüssigkeitsmenge von 7ml/kgKG, in Form von Kristalloid, also Kochsalz- oder Glukoselösung, zur Bestimmung einer etwaigen Flüssigkeitsreagibilität des Patienten, gestartet. Die dazu gebrauchten Infusiomaten wurden hierfür mit den

benötigten Infusionsbeuteln bestückt, die Infusionsleitungen an den ZVK des Patienten über einen freien Schenkel angeschlossen und die Infusiomaten bezüglich Zielvolumen und Flussgeschwindigkeit programmiert und gestartet.

Die Gesamtlaufzeit des Volume Challenge beträgt nach dem Starten der Infusiomaten ca. 30 Minuten. Jeweils nach 5, 10, 20 und 25 Minuten wurden die „Onlinewerte“, also die vom Gerät über eine arterielle Pulskonturanalyse „live“ ermittelten Parameter RR, SVRI, SVV und online HI abgelesen und im Volume Challenge Auswertungsbogen entsprechend erfasst. Nach jeweils 15 und 30 Minuten, also nach der Hälfte der Zeit und nach Abschluss der Volumenverabreichung, wurde eine PiCCO Messung auf gleicher Art und Weise wie die Ausgangsmessung durchgeführt und die Ergebnisse ebenfalls in den Volume Challenge Auswertungsbogen eingetragen.

Erhoben wurden bei den drei PiCCO Messungen die Werte HI, MAP, RR, ZVD, HF, SVI, SVRI, dPmax, SVV, GEDI, ELWI, PVPI, CPI und GEF. Die Höhe der der Katecholamin Substitution und der verwendete Pressor, wie z.B. NA oder Dopamin, wenn vorhanden, wurden ebenfalls auf dem Auswertungsbogen vermerkt.

Nun wurde dem Patienten eine zweite zentralvenöse Blutprobe aus dem ZVK entnommen, und mittels BGA Gerät auf die zentralvenöse Sauerstoffsättigung nach dem Volume Challenge hin untersucht.

Datenerhebung

Nach Entfernen der leeren Infusionsbeutel wurde das Patientenbett wieder in die Ausgangsposition wie vor der Messung gebracht und der Volume Challenge Auswertungsbogen komplettiert. Dazu wurden auch die klinischen Scores APACHE II, SAPS II, SOFA und TISS, entweder vor oder nach Durchführung der Messung mithilfe aktueller Pflegedaten aus der Patientenkurve erhoben.

Da mit Abschluss des Volume Challenge in aller Regel die benötigten 200 AZV und die restlichen bedeutsamen Beatmungsparameter wie AF, PEEP, Mean, Peak, MV, FiO₂ und Δp_{Asb} über das Beatmungsmonitoring aufgenommen worden waren, konnte nun auch der Studienlaptop vom Medibus Zugang des Beatmungsgeräts getrennt werden.

Eine Messung des Kollektivs „Volume Challenge“ war damit beendet, und es konnte mit der Übertragung der Messwerte vom Auswertungsbogen in eine Exceltabelle begonnen werden.

Bei Messungen des Kollektivs „Einzelmessung“, war der Messablauf mit dem der oben beschriebenen Basisthermodilutionsmessung identisch. Auch die Aufzeichnung der Beatmungsparameter und die Erhebung der klinischen Scores wurden nach dem gleichen Schema durchgeführt. Allerdings fanden hier, wie oben erläutert, keine Bestimmung einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung und auch keine Gabe von Flüssigkeitsvolumina statt.

2.4 Datensicherheit und Herkunft

Die zur Durchführung dieser Studie erhobenen Daten stammen ausschließlich von der gastroenterologisch-internistischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum Herbst 2009 bis Herbst 2012. Die Daten wurden anonymisiert und indirekt personenbezogen verarbeitet und gespeichert. Es ist gewährleistet, dass keine patientenbezogenen Daten die Klinik verlassen haben. Ein Ethikantrag für die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

2.5 Statistische Auswertung

Sämtliche erhobenen PiCCO Daten, wie HI, MAP, RR, ZVD, HF, SVI, SVRI, dPmax, SVV, GEDI, ELWI, PVPI, CPI und GEF, sowie die durch das Programm „Vent View 2“ aufgezeichneten Beatmungsparameter, wie Peak, Mean, Peep, FiO₂, MV und Δp_{Asb} sowie 200 Atemzugvolumina und Atemfrequenzen zur Bestimmung ihrer Variabilität wurden zusammen mit den anonymisierten Patientendaten und Score Ergebnissen aus den klinischen Scores APACHE II, SAPS II, SOFA, und TISS zunächst in einer Excel Tabelle (*Microsoft Excel 2010*) festgehalten und aufgelistet, um später mithilfe des Programms SPSS (*IBM SPSS Statistics 20/22*) anhand statistischer Kriterien und im Hinblick auf die Fragestellung der Studie ausgewertet zu werden.

Im Programm SPSS kamen zur Darstellung deskriptiver Zusammenhänge metrisch skalierte Tabellen zur Abbildung von Werten wie Minimum, Maximum und Mittelwert, sowie nominal skalierte Tabellen zur Anwendung. Korrelationen wurden durch den Korrelationskoeffizienten nach *Spearman-Rho* auf ihre Signifikanz hin überprüft. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $p < 0,1$ (Trend), $p < 0,05$ (signifikant) und mitunter $p < 0,01$ (hoch signifikant) verwendet. Zur besseren Übersichtlichkeit der Ergebnisse kamen Balkendiagramme bzw. Boxplot-Diagramme zur Anwendung. Um die gegenseitige Beeinflussung von Messwerten darstellen zu können wurde der *Test nach Mann-Whitney-U* durchgeführt, die *Multiple Regression* angewendet und zur graphischen Darstellung der Zusammenhänge wurden *ROC-Kurven* erstellt.

Um Patienten mit dem relativen Ausschlusskriterium eines femoral gelegenen ZVK in die Auswertung miteinbeziehen zu können, wurde ihr GEDI mit der Korrekturformel $0,539 * GEDI_{fem} - 15,17 + 24,49 * HI + 2,311 * IBW$ verrechnet (SAUGEL, HUBER 2010). Diese Korrekturformel war nötig, da ein größeres Blutvolumen wegen Einbeziehung eines längeren Abschnittes der Vena Cava durch distalere Katheterlage berücksichtigt werden musste. Mithilfe der Umrechnung konnte eine hohe statistische Korrelation zwischen jugular und femoral erhobenen GEDI Werten nachgewiesen werden. Patienten mit femoraler ZVK Lage konnten somit eingeschlossen werden.

Die folgenden Teile dieser Arbeit nennen die Fragestellung und beschreiben die erzielten Ergebnisse.

3. Fragestellung

3.1 Hauptfragestellung

Eine um welche Parameter adjustierte SVV kann unter welchen Bedingungen als Vorlastparameter unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren aus der Biometrie, der Hämodynamik und der Beatmung als suffizienter Indikator für einen Volumenmangel, im Hinblick auf das Kollektiv der druckunterstützt beatmeten Patienten auf einer Intensivstation dienen?

3.2 Weitere Schwerpunkte

Wie verhalten sich die AZVV im Kollektiv der DU beatmeten Patienten im Vergleich zum Kollektiv der DK beatmeten Patienten?

Gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variabilitäten der AZV und den Variabilitäten der AF, der es ermöglicht, die AZVV und die AFV analog zu einer Korrektur der SVV zu verwenden, und gibt es hierbei Unterschiede in den einzelnen Kollektiven?

Können die Variabilitäten der AZV und der AF mit 100 Einzelwerten der AZV bzw. AF mit einer ähnlichen statistischen Signifikanz valide berechnet werden wie mit 200 Einzelwerten?

Lassen sich die im Kollektiv der Einzelmessungen getroffenen Aussagen zur korrigierten SVV im Kollektiv der Volume Challenges validieren?

Hat die Volume Responsiveness, also der Anstieg des HI um 10% im Kollektiv der Volume Challenges nach 15 min einen ähnlich statistisch signifikanten Vorhersagewert für einen Volumenmangel wie die Volume Responsiveness nach 30 min?

Gibt es eine Konstellation von Parametern, bei deren Auftreten zu Beginn des Volume Challenge bzw. nach 15 Minuten eine positive Volume Response unwahrscheinlich ist, und ein laufender Volume Challenge abgebrochen werden sollte?

Wie unterscheidet sich das Kollektiv der DU beatmeten Patienten von dem der DK beatmeten Patienten, und welche Auswirkungen hat dies auf die Vorhersage der jeweiligen Volume Responsiveness?

4. Ergebnisse

4.1 Betrachtung der AZVV

Um zu quantifizieren, in wie weit sich die Atmung von unterstützt beatmeten Patienten, im Hinblick auf Atemzugtiefe und Regelmäßigkeit, von der kontrolliert beatmeter Patienten unterscheidet, wurde für jede Messung die Variabilität der Atemzugvolumina mithilfe der Formel

$$AZVV = \frac{AZV \text{ Max} - AZV \text{ Min}}{AZV \text{ MW}}$$

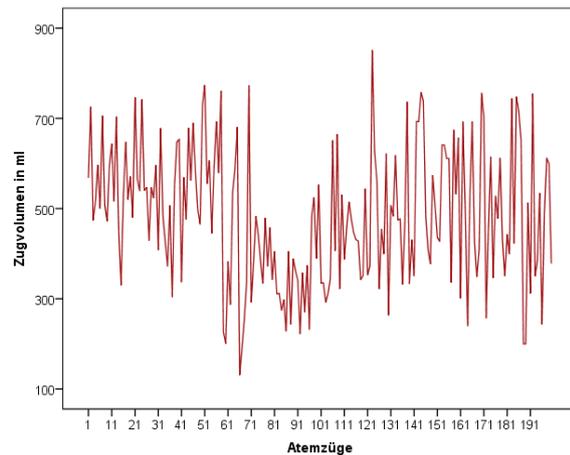
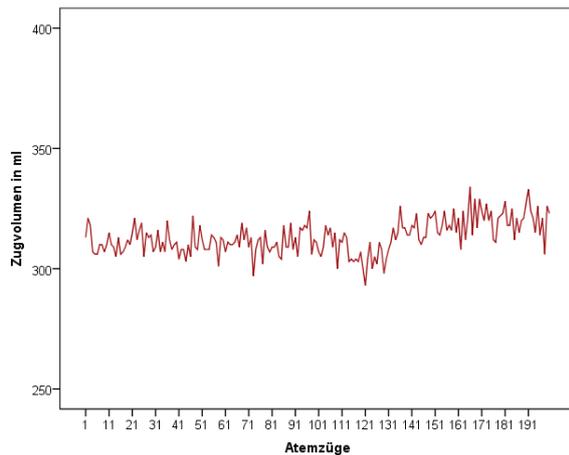
aus jeweils 200 Atemzugvolumina berechnet. Sowohl im Kollektiv der Einzelmessungen, als auch in dem der Volume Challenges, wurden die Patienten mit druckunterstützter Beatmung mit den Patienten mit druckkontrollierter Beatmung anhand ihrer AZVV verglichen. Im Hinblick auf eine Korrektur der SVV wurde überprüft, ob sich die Beatmungsmodalität, also DU oder DK, oder die Höhe der AZVV als stärkerer Einflussfaktor erweist. Vgl. dazu auch Punkt 4.2.2.

4.1.1 Variabilität der Atemzugvolumina

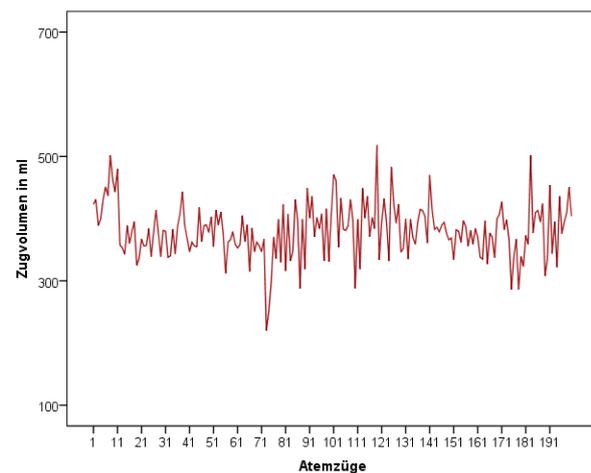
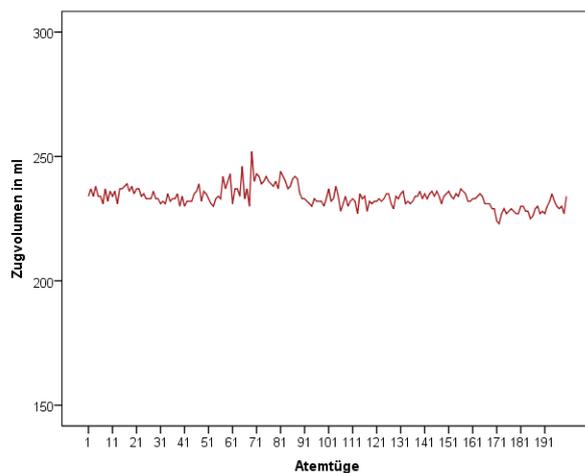
Die ursprüngliche Hypothese war, dass die Atemzugtiefen von unterstützt beatmeten Patienten, im Vergleich zu den Atemzugtiefen der kontrolliert beatmeten Patienten, signifikant stärker schwanken würden. Grundlage für diese Annahme waren Messungen bei Patienten im operativen Setting, die als Vertreter des kontrolliert beatmeten Kollektivs sediert und relaxiert, fast vollständig passiv von dem Beatmungsgerät ventiliert werden (WALLON 2013, SURBATOVIĆ 2013).

Die Situation auf der Intensivstation stellt sich jedoch anders dar, denn sowohl im unterstützten, als auch im kontrollierten Beatmungsmodus hat der Patient die Möglichkeit „dazu zu atmen“ und damit in gewisser Weise seine Atemform und Atemzugtiefe mit zu bestimmen. So stellt sich die Frage, ob über die Beatmungsmodalität, DU oder DK, überhaupt eine Vorhersage über die Schwankung der Atemzugtiefen, also die Atemzugvolumen-Variabilität, getroffen werden kann.

Abb. 15-18 zeigen die Variabilitäten der Atemzugvolumina von vier verschiedenen Patienten aus dem Kollektiv der Einzelmessungen. Zwei Patienten sind jeweils DU beatmet, zwei DK beatmet.



Abbildungen 15 u. 16: Kollektiv Einzelmessungen, *Schwankungen der Atemzugvolumina bei zwei unterstützt beatmeten Patienten*



Abbildungen 17 u. 18: Kollektiv Einzelmessungen, *Schwankungen der Atemzugvolumina bei zwei kontrolliert beatmeten Patienten*

Die Abbildungen zeigen, dass sich sowohl unter den unterstützt beatmeten, als auch den kontrolliert beatmeten Patienten der Intensivstation Beispiele für schwach und stark schwankende AZV finden lassen. Diese Aussage bestätigt sich bei Betrachtung des kompletten Datensatzes und widerlegt in gewissem Maße die ursprüngliche Hypothese, wonach die Atemzugvolumina von unterstützt beatmeten Patienten stets stärker schwanken würden.

4.1.2 Korrelationen der AZVV zu den AFV

Sodann war die Korrelation der Variabilitäten der Atemzugvolumina zu den Variabilitäten der Atemfrequenzen festzustellen. Hier lag die Hypothese zugrunde, wonach Patienten, die eine eher konstante Atemfrequenz über den Messzeitraum aufwiesen, auch ein weniger stark schwankendes Atemzugvolumen hätten.

4.1.2.1 Gruppenbeschreibung

Die Variabilitäten der Atemzugvolumina (AZVV) und die Variabilitäten der Atemfrequenzen (AFV) wurden berechnet mithilfe von jeweils 200 Einzelwerten, aufgenommen entweder parallel zur Durchführung des VC oder vor der jeweiligen Einzelmessung. Dies wurde durchgeführt für das Kollektiv der Einzelmessungen und der Volume Challenges. Beide Kollektive werden getrennt voneinander betrachtet. Der Berechnung lagen folgende Formeln zugrunde:

$$AZVV = \frac{AZV \text{ Max} - AZV \text{ Min}}{AZV \text{ MW}}$$

$$AFV = \frac{AF \text{ Max} - AFV \text{ Min}}{AF \text{ MW}}$$

Im Überblick betrachtet, schwanken die AZVV im Kollektiv der VC von 0,11 bis 2,56 bei einem Mittelwert von 0,79; die AFV von 0 bis 2,91, bei einem Mittelwert von 0,52.

Kollektiv VolumeChallenge: Gesamtvariabilitäten			
AZVV	<i>Min: 0,11</i>	<i>Max: 2,56</i>	<i>MW: 0,79</i>
AFV	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 2,91</i>	<i>MW: 0,52</i>

Tabelle 2: Kollektiv Volume Challenges, *Variabilitäten AZVV und AFV*

Bei den Einzelmessungen bewegen sich die AZVV von 0,04 bis 2,66, bei einem Mittelwert von 0,87; die AFV von 0 bis 3,74, bei einem Mittelwert von 0,55.

Kollektiv Einzelmessungen: Gesamtvariabilitäten			
AZVV	<i>Min: 0,04</i>	<i>Max: 2,66</i>	<i>MW: 0,87</i>
AFV	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 3,74</i>	<i>MW: 0,55</i>

Tabelle 3: Kollektiv Einzelmessungen, *Variabilitäten AZVV und AFV*

Die AZVV und die AFV schwanken bei beiden Kollektiven um ungefähr den gleichen Mittelwert. Die Atemfrequenzen variieren bei den Einzelmessungen etwas stärker, die AZV ebenso. Dies ist am Mittelwert erkennbar.

4.1.2.2 Statistische Korrelation

Unter Benutzung des Korrelationskoeffizienten nach *Spearman-Rho* erkennt man, dass in beiden Kollektiven eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen AZVV und AFV besteht und zwar mit einem $r=0,673$ im Kollektiv der VC und mit einem $r=0,562$ für das Kollektiv der Einzelmessungen.

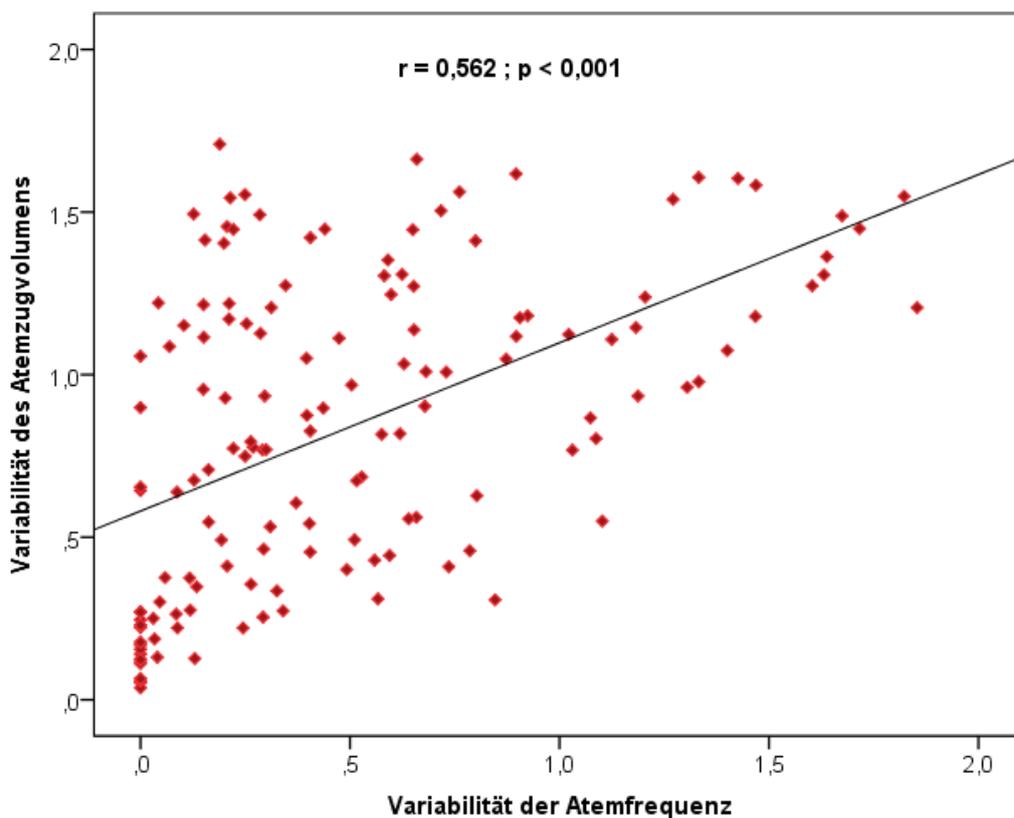


Abbildung 19: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation der AZVV mit den AFV*

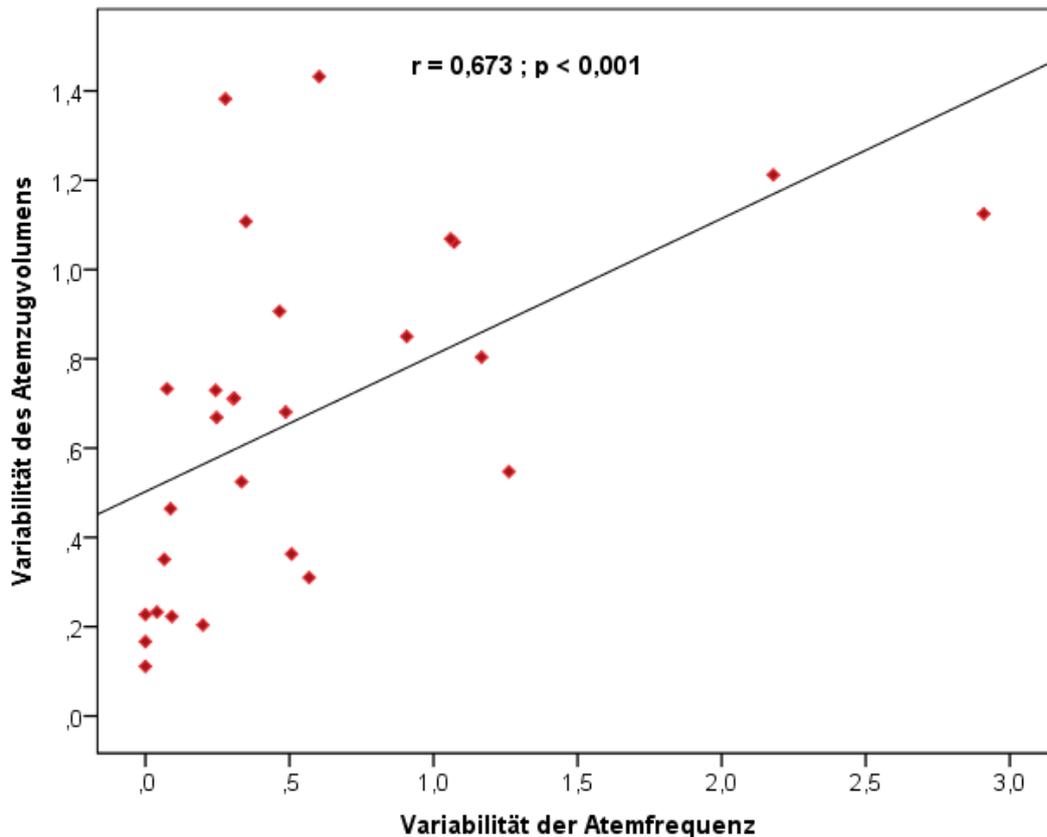


Abbildung 20: Kollektiv Volume Challenges, *Korrelation der AZVV mit den AFV*

Erkennbar ist, dass Patienten mit einer gering schwankenden Atemfrequenz auch ein gering schwankendes Atemzugvolumen aufweisen.

Um den Einfluss eventueller „Ausreißer“ zu reduzieren, wurden 10% der 200 Messwerte für die AZV entfernt. Es wurden die 10 höchsten und die 10 niedrigsten AZV aus der Tabelle gestrichen. Allerdings stieg dadurch die Korrelation der AZVV und der AFV zueinander lediglich von 0,560 auf 0,579 bei einem $p < 0,001$ nach Spearman für die Einzelmessungen.

Bei den Challenges fiel sie von 0,408 mit einem $p = 0,023$ auf 0,351 bei einem nicht mehr signifikanten $p = 0,053$ nach Spearman. Im Kollektiv der Einzelmessungen wurden 8 Messungen mit „Ausreißern“ identifiziert, für die Volume Challenges 3 Messungen.

Im Folgenden wird untersucht, inwieweit die AZVV und die AFV von der Beatmungsmodalität (DU, DK) und dem Herzrhythmus (SR, AA) beeinflusst werden.

4.1.2.3 Vergleich der Untergruppen

Die Kollektive Volume Challenge und Einzelmessungen wurden für diese Fragestellung nach der Beatmungsmodalität (DU, DK) und dem Herzrhythmus (SR, AA) unterteilt. Der statistische Vergleich der Untergruppen erfolgt mit dem nichtparametrischen *Mann-Whitney-U Test*. Die Ergebnisse werden durch Boxplotdiagramme grafisch dargestellt.

Beatmungsform: DU vs. DK

Zuerst wird auf Unterschiede zwischen druckunterstützter (DU) und druckkontrollierter (DK) Beatmung im Einfluss auf die AZVV und AFV eingegangen.

Im Kollektiv der Volume Challenges erkennt man, dass sich die Mittelwerte sowohl der AZVV als auch der AFV unterscheiden; für die AFV hoch signifikant. Für die AZVV ist zumindest eine Tendenz erkennbar, auch wenn das Trendniveau $p < 0,1$ nicht erreicht wird.

	Mittelwert-DU	Mittelwert-DK	p-Mann-Whitney-U-Test
AZVV	0,757	0,914	0,603
AFV	0,657	0,032	<0,001

Tabelle 4: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Beatmungsform*

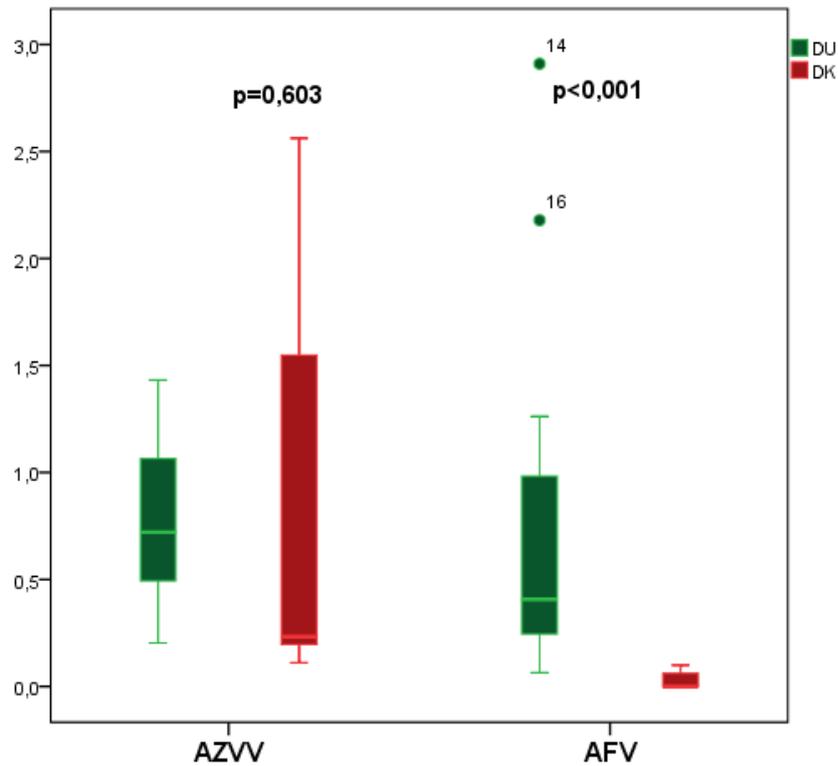


Abbildung 21: Kollektiv Volume Challenges, AZVV und AFV bzgl. Beatmungsform

Im Kollektiv der Einzelmessungen ist der Unterschied der AZVV und der AFV zwischen beiden Untergruppen hoch signifikant.

	Mittelwert-DU	Mittelwert-DK	p-Mann-Whitney-U-Test
AZVV	0,961	0,596	<0,001
AFV	0,676	0,145	<0,001

Tabelle 5: Kollektiv Einzelmessungen, M-W-U Test: Beatmungsform

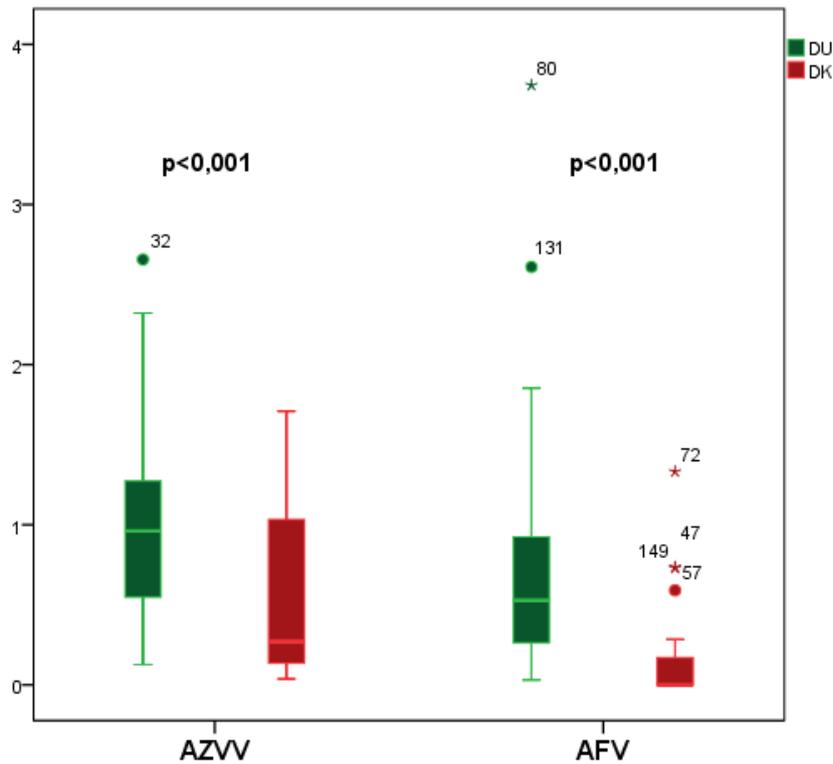


Abbildung 22: Kollektiv Einzelmessungen, AZVV und AFV bzgl. *Beatmungsform*

Herzrhythmus: SR vs. AA

Als nächstes wird der Einfluss des Herzrhythmus, also Sinusrhythmus (SR) und Vorhofflimmern / Absolute Arrhythmie (AA) auf die AZVV und AFV betrachtet.

Es zeigt sich für das Kollektiv der Volume Challenges bei dieser Unterteilung eine gewisse Tendenz für die AFV; allerdings wird in keiner der Gruppen das Signifikanzniveau $p < 0,05$ erreicht.

	Mittelwert-SR	Mittelwert-AA	p-Mann-Whitney-U-Test
AZVV	0,806	0,725	1,000
AFV	0,485	0,677	0,519

Tabelle 6: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Herzrhythmus*

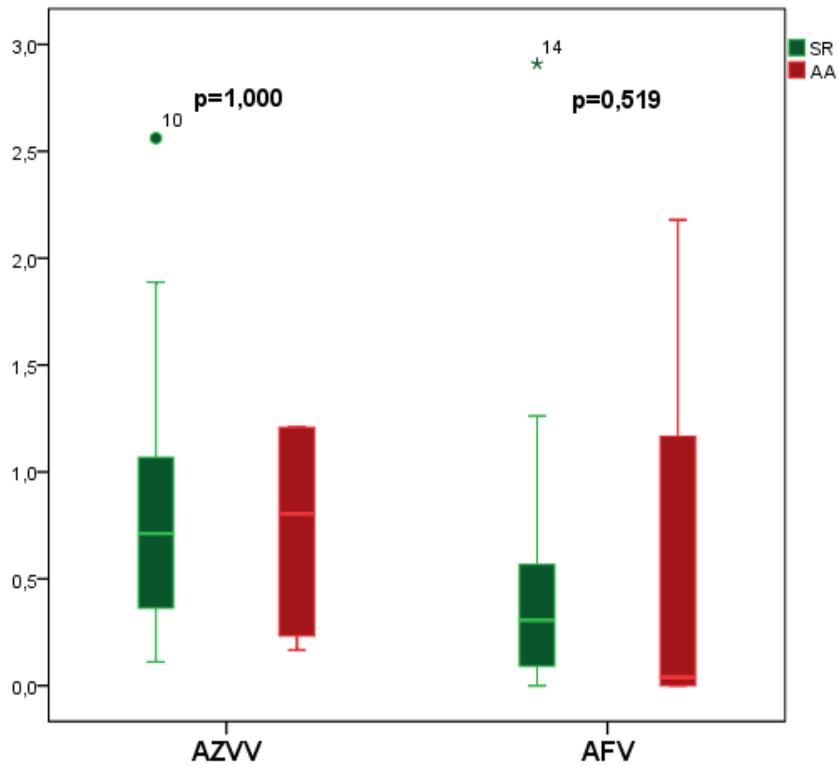


Abbildung 23: Kollektiv Volume Challenges, AZVV und AFV bzgl. Herzrhythmus

Im Kollektiv der Einzelmessungen ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied erkennbar, wobei für die AZVV fast das Trendniveau $p < 0,1$ erreicht wird.

	Mittelwert-SR	Mittelwert-AA	p-Mann-Whitney-U-Test
AZVV	0,858	0,974	0,171
AFV	0,544	0,580	0,893

Tabelle 7: Kollektiv Einzelmessungen, M-W-U Test: Herzrhythmus

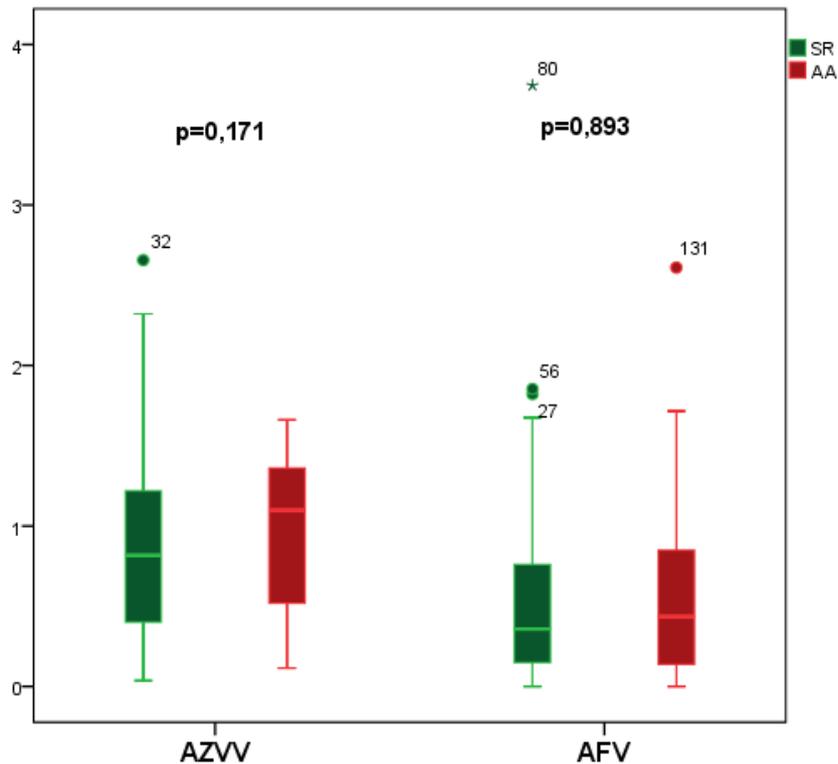


Abbildung 24: Kollektiv Einzelmessungen, AZVV und AFV bzgl. Herzrhythmus

4.1.2.4 Fazit

Dieser Abschnitt hat gezeigt, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen AZVV und AFV besteht.

Beim Vergleich der Untergruppen DU vs. DK und SR vs. AA der einzelnen Kollektive zeigte sich, dass bei Messungen an druckunterstützt beatmeten Patienten signifikant stärker schwankende AZV und AF auftraten, als bei Patienten mit druckkontrollierter Beatmung.

Für den Herzrhythmus konnte kein signifikanter Einfluss auf die AZV und AF festgestellt werden.

4.1.3 Signifikanzüberprüfung von 100 AZVV und AFV

Sodann war die Frage zu beantworten, ob sich mit der Erhebung von 100 Einzelwerten für die AZV bzw. die AF zur Berechnung der AZVV bzw. AFV eine ausreichende statistische Signifikanz im Vergleich zu 200 Einzelwerten erzielen lässt.

Wäre dies der Fall, dann ergäbe sich daraus eine Halbierung des Messzeitraums für die Beatmungsparameter, da die Aufnahme der AZV der zeitlich limitierende Faktor bei der Messung der Beatmungsmodalitäten war. Außerdem ist die Erhebung von 200 Einzelwerten wegen des doppelten Messzeitraums störanfälliger im Hinblick auf das Auftreten von „Ausreißern“.

Zu diesem Zweck wurden die Variabilitäten der ersten 100 AZV bzw. AF mit den Variabilitäten der zweiten 100 Werte und mit allen aufgenommenen 200 Werten in Bezug auf Ergebnis und Korrelation verglichen.

4.1.3.1 Gruppenbeschreibung

Den Berechnungen der Variabilitäten in beiden Kollektiven der folgenden Auswertung lagen jeweils die AZV und die AF 1-100, 101-200 und 1-200 zugrunde. Die vier folgenden Tabellen zeigen die Minima, Maxima und Mittelwerte der genannten drei Gruppen von Variabilitäten, jeweils für die AZV und AF, in den Kollektiven der Volume Challenges und der Einzelmessungen.

Im Kollektiv der Volume Challenges lagen für die AZVV die Minima zwischen 0,08 und 0,11 und die Maxima zwischen 2,24 und 2,76 bei Mittelwerten zwischen 0,65 und 0,79.

Für die AFV lagen alle Minima bei 0 und die Maxima bewegen sich zwischen 2,26 und 2,97 bei Mittelwerten zwischen 0,39 und 0,52.

Kollektiv VolumeChallenge: Variabilitäten			
AZVV 1-100	<i>Min: 0,08</i>	<i>Max: 2,76</i>	<i>MW: 0,69</i>
AZVV 101-200	<i>Min: 0,09</i>	<i>Max: 2,24</i>	<i>MW: 0,65</i>
AZVV 1-200	<i>Min: 0,11</i>	<i>Max: 2,56</i>	<i>MW: 0,79</i>
AFV 1-100	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 2,97</i>	<i>MW: 0,46</i>
AFV 101-200	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 2,26</i>	<i>MW: 0,39</i>
AFV 1-200	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 2,91</i>	<i>MW: 0,52</i>

Tabelle 8: Kollektiv Volume Challenges, *Variabilitäten*

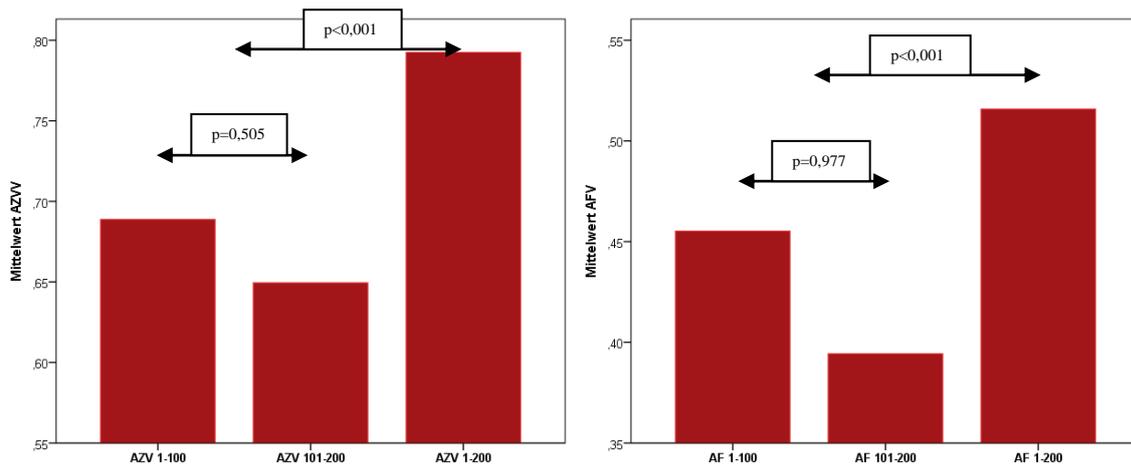


Abbildung 25: Kollektiv Volume Challenges, *Variabilitäten graphisch*

Für das Kollektiv der Einzelmessungen ergaben sich für die AZVV Minima bei 0,03 und Maxima zwischen 2,16 und 2,66 bei Mittelwerten zwischen 0,7 und 0,87.

Für die AFV lagen die Minima bei 0 und die Maxima zwischen 2,34 und 3,74 bei Mittelwerten zwischen 0,44 und 0,55.

Kollektiv Einzelmessungen: Variabilitäten			
AZVV 1-100	<i>Min: 0,03</i>	<i>Max: 2,66</i>	<i>MW: 0,70</i>
AZVV 101-200	<i>Min: 0,04</i>	<i>Max: 2,16</i>	<i>MW: 0,76</i>
AZVV 1-200	<i>Min: 0,04</i>	<i>Max: 2,66</i>	<i>MW: 0,87</i>
AFV 1-100	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 2,34</i>	<i>MW: 0,44</i>
AFV 101-200	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 3,66</i>	<i>MW: 0,47</i>
AFV 1-200	<i>Min: 0</i>	<i>Max: 3,74</i>	<i>MW: 0,55</i>

Tabelle 9: Kollektiv Einzelmessungen, *Variabilitäten*

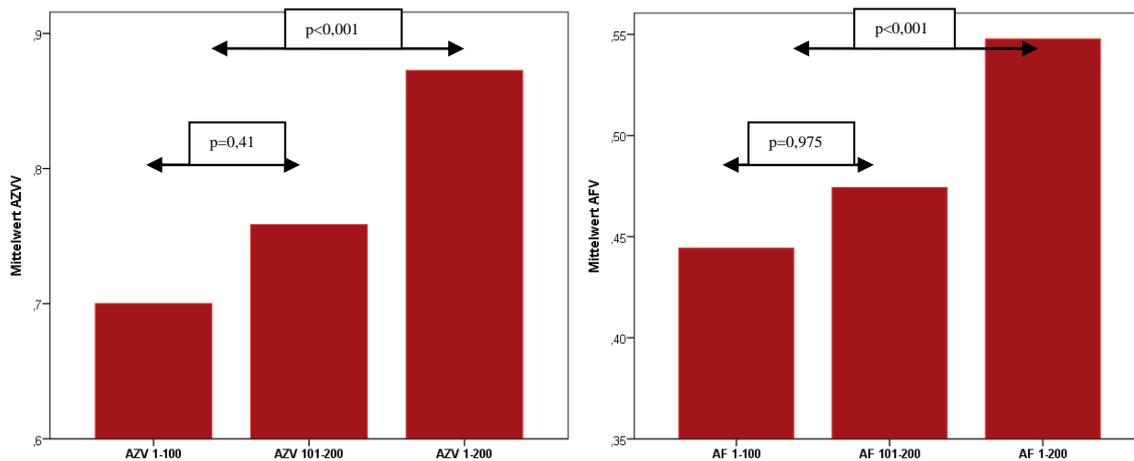


Abbildung 26: Kollektiv Einzelmessungen, Variabilitäten graphisch

Bereits bei der deskriptiven Betrachtung der drei Gruppen von Variabilitäten zeigt sich eine hohe statistische Übereinstimmung der jeweiligen Maximal-, Minimal- und Mittelwerte der AZVV und AFV.

Man erkennt jedoch, dass die Mittelwerte der 200 Messungen stets signifikant größer sind als die der jeweiligen 100 Messungen in beiden Gruppen.

4.1.3.2 Statistische Korrelation

Unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho können die auf dem statistischen Signifikanzniveau $p<0,05$ signifikanten Korrelationen der Variabilitäten der AZV und AF 1-100, 101-200 und 1-200 zueinander sowohl für das Kollektiv der Volume Challenges als auch für das Kollektiv der Einzelmessungen gezeigt werden.

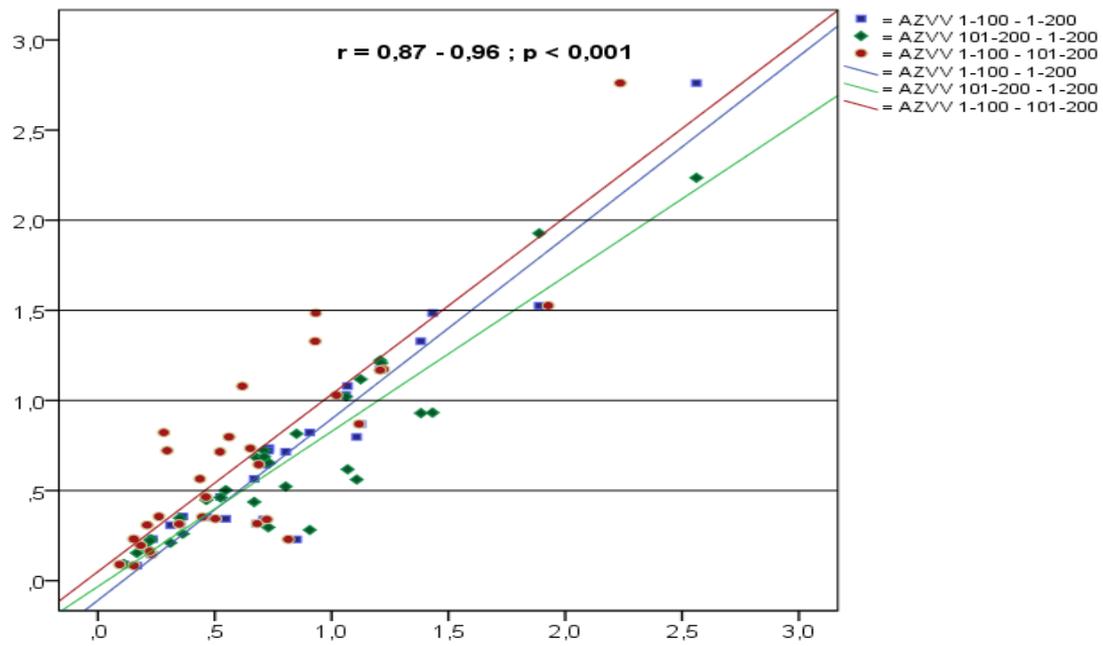


Abbildung 27: Kollektiv Volume Challenges, AZVV

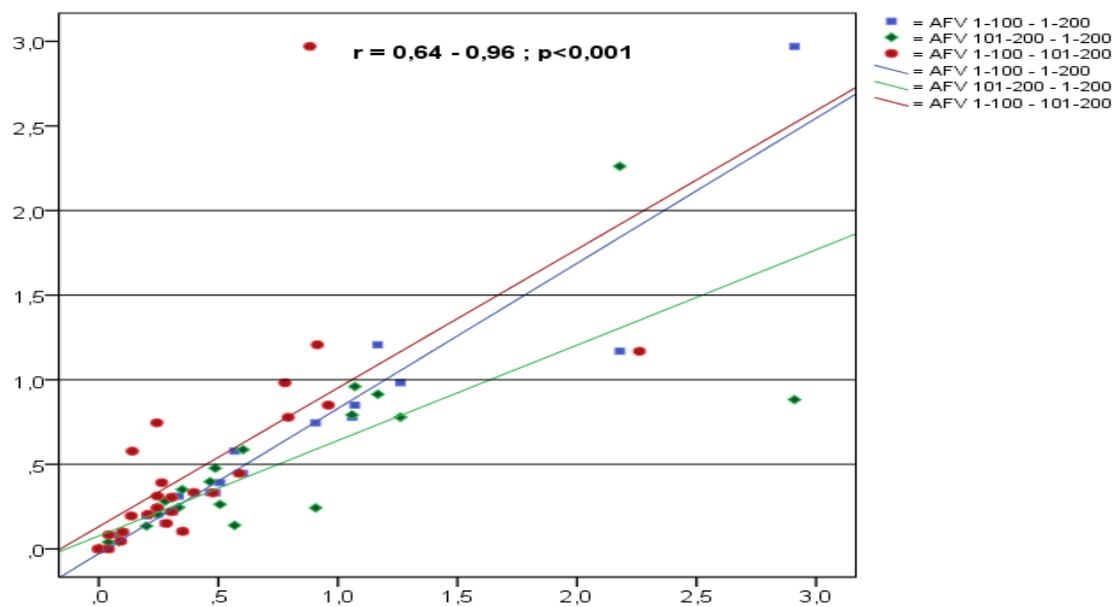


Abbildung 28: Kollektiv Volume Challenges, AFV

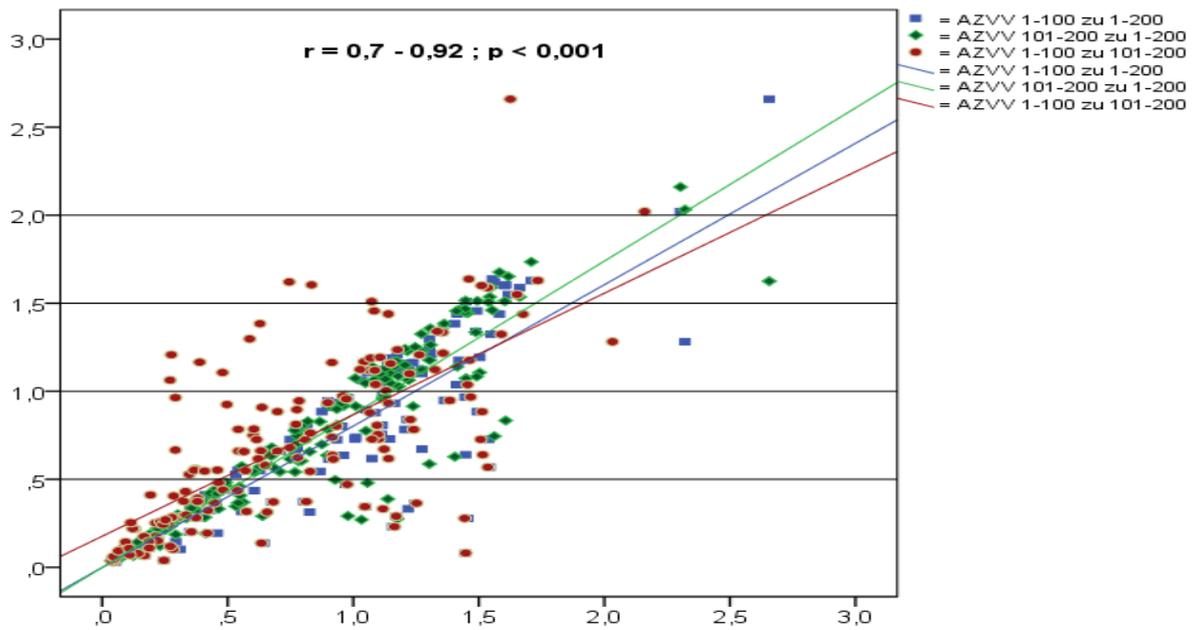


Abbildung 29: Kollektiv Einzelmessungen, AZVV

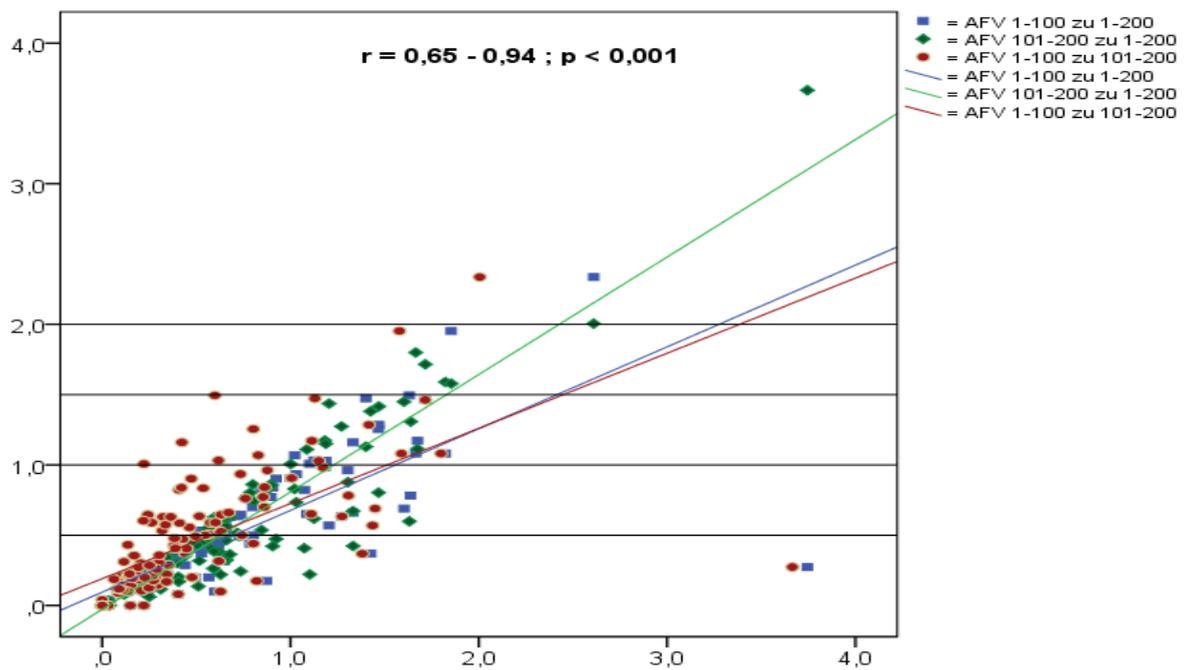


Abbildung 30: Kollektiv Einzelmessungen, AFV

4.1.3.3 Fazit

Man erkennt, sowohl für das Kollektiv der Volume Challenges als auch für das Kollektiv der Einzelmessungen, dass sowohl die Variabilitäten der AZV als auch der AF in den jeweils drei Untergruppen der Werte 1-100, 101-200 und 1-200, statistisch hoch signifikant miteinander korrelieren.

Das bedeutet: Zur Berechnung der AZVV und der AFV könnten die ersten 100 Werte genauso gut wie die zweiten 100 Werte oder alle 200 Werte gemeinsam herangezogen werden.

Für die Erhebung der Atemparameter hat dies eine mögliche Halbierung des Messzeitraumes wegen der möglichen Reduktion auf lediglich 100 AZV oder AF zur Folge. Dadurch wird auch das Risiko für eventuelle „Ausreißer“ geringer.

Der Messzeitraum sollte deswegen an die zur SVV Erhebung benötigte Zeit angepasst werden; mindestens jedoch 100 Messwerte umfassen.

4.2 Einflussfaktoren auf die SVV

Hier geht es um die Fragen, welche Faktoren aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung einen signifikanten Einfluss auf die SVV ausüben. Welche Möglichkeiten gibt es die SVV um diese Einflussfaktoren zu adjustieren um die SVV zu einem suffizienteren Vorlastparameter zur Einschätzung eines Volumenmangels zu machen. Und schließlich, ob sich die (adjustierte) SVV bei unterstützt beatmeten Patienten ebenso valide zur Volumenmangelprädiktion einsetzen lässt wie bei kontrolliert beatmeten Patienten.

Die Identifikation von Faktoren aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung welche einen Einfluss auf die SVV ausüben, wird im Kollektiv der Einzelmessungen durchgeführt, das mit 152 Messungen das größere und somit aussagekräftigere Kollektiv von beiden darstellt.

4.2.1 Deskriptiv

Im Kollektiv der 152 Einzelmessungen wurden bei 146 Messungen Werte für die SVV erhoben, die zwischen 2 und 34, bei einem Mittelwert von 15,34 schwankten. Bei den restlichen Messungen konnte die SVV gerätebedingt nicht korrekt ermittelt werden.

Zum Vergleich wurden im Kollektiv der Volume Challenges bei 29 von 31 Messungen Werte für die SVV erhoben, die zwischen 3 und 36, bei einem Mittelwert von 14,55 schwankten.

4.2.2 Statistische Korrelationen

Es wird untersucht, welche Werte aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung, eine statistisch signifikante Korrelation zur SVV aufweisen.

Betrachtet man die biometrischen Daten, so fällt, unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach *Spearman-Rho*, eine auf dem $p < 0,05$ Niveau signifikante Korrelation zum Alter auf; d.h. ältere Patienten haben eine höhere SVV, wogegen kein signifikanter Zusammenhang zu Größe, Gewicht und BMI besteht.

Biometrische Daten		
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Patientenalter	0,354	<0,001
Größe	0,028	0,736
Gewicht	0,053	0,522
BMI	-0,004	0,957

Tabelle 10: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation der SVV zu Biometriedaten*

Bei Betrachtung der Korrelation der SVV zu Hämodynamikparametern fällt, hier unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach *Pearson*, auf, dass vor allem ein univariater signifikanter Zusammenhang zu HF, PPV, SVI und HI besteht.

Hämodynamikparameter		
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Herzfrequenz	0,414	<0,001
ZVD	-0,082	0,323
GEDI	0,118	0,157
PPV	0,755	<0,001
Herzindex	-0,318	<0,001
SVI	-0,481	<0,001

Tabelle 11: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation der SVV zu Hämodynamikparametern*

Bei Betrachtung des Herzrhythmus fällt auf, dass Patienten im SR eine hoch signifikant niedrigere SVV von im Mittel 13,48 haben, als Patienten mit kardialer Arrhythmie, bei einer SVV von im Mittel 24,46.

	Mittelwert-SR	Mittelwert-AA	p-Mann-Whitney-U-Test
SVV	13,48	24,46	<0,001

Tabelle 12: Kollektiv Einzelmessungen, *M-W-U Test: SVV zu Herzrhythmus*

Bei Analyse von Lagerung und Beatmung fällt, hier unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho, auf, dass die Beatmungsmodalität einen auf dem $p < 0,01$ Niveau hoch signifikanten Einfluss auf die SVV hat. Zur AZVV und zur AFV sowie zur Patientenlagerung gibt es keine signifikante Korrelation. Berechnet man die AZVV und das Produkt aus $AZVV * AFV$ unter Ausschluss der 10% höchsten und niedrigsten AZV, so korrelieren beide Parameter mit einem $p < 0,05$ signifikant mit der SVV.

Gruppenvariablen		
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Patientenlagerung	-0,162	0,050
Beatmungsmodalität	-0,216	0,009
Herzrhythmus	0,478	<0,001
AZVV [5%-95%]	0,187	0,024
AZVV [5%-95%]*AFV	0,175	0,035

Tabelle 13: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation der SVV zu Gruppenvariablen*

Zusammenfassend betrachtet, gibt es eine auf dem $p < 0,01$ Niveau statistisch signifikante Korrelation zwischen der SVV und dem Alter, der HF, der PPV, dem HI, dem SVI und dem Herzrhythmus.

Im Rückblick auf Punkt 4.1 erkennt man, dass die Beatmungsmodalität einen signifikant stärkeren Einfluss auf die SVV ausübt als die Variabilität der Atemzugvolumina.

4.2.3 Diagrammdarstellung

Im Folgenden sollen die Korrelationen der SVV mit den verschiedenen Parametern grafisch dargestellt werden. Die im vorherigen Punkt rot unterlegten Parameter werden gezeigt.

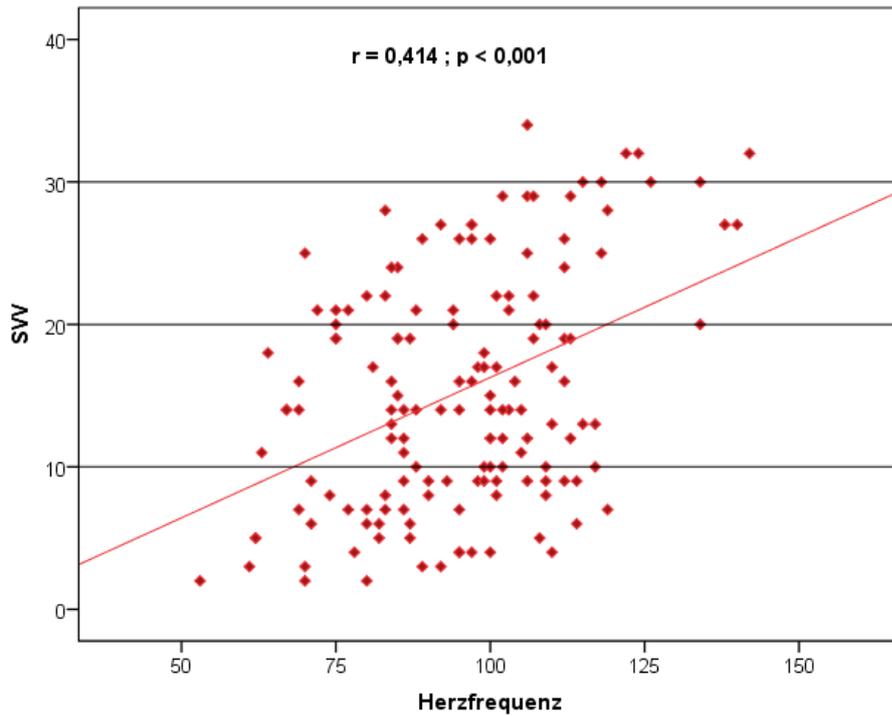


Abbildung 31: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und HF*

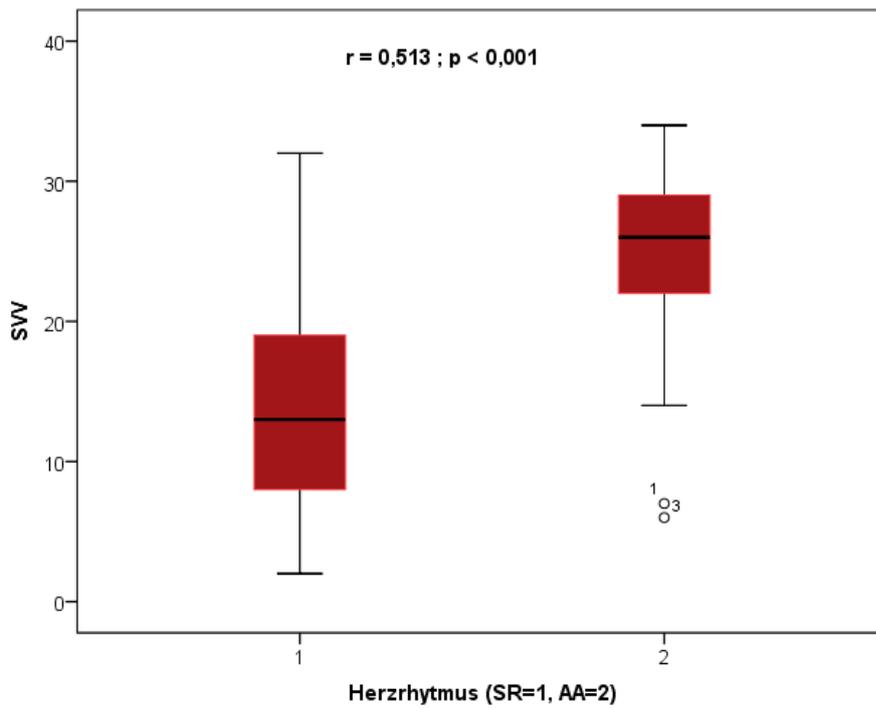


Abbildung 32: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und Herzrhythmus*

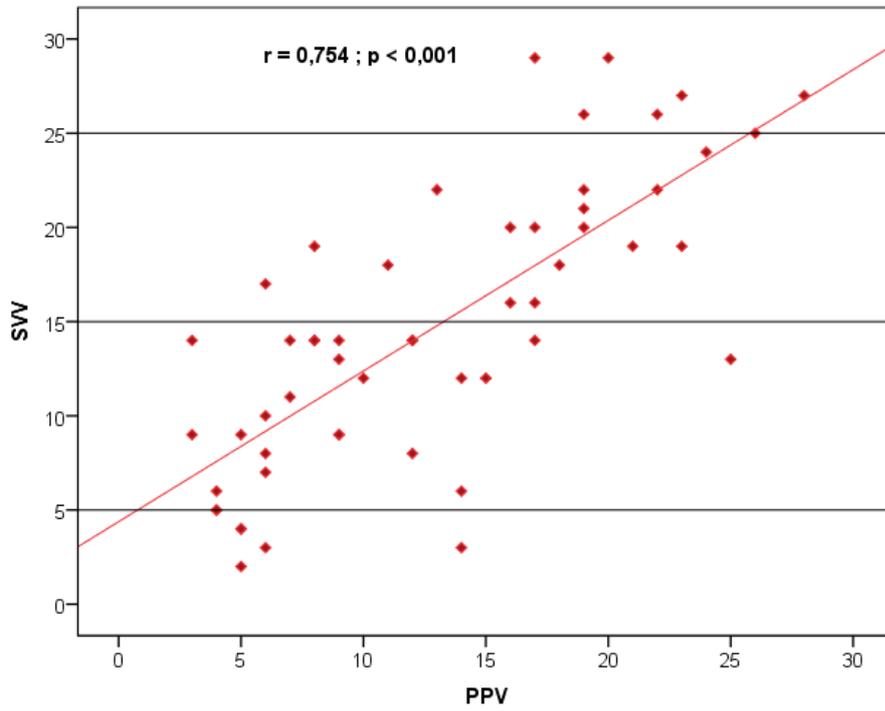


Abbildung 33: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und PPV*

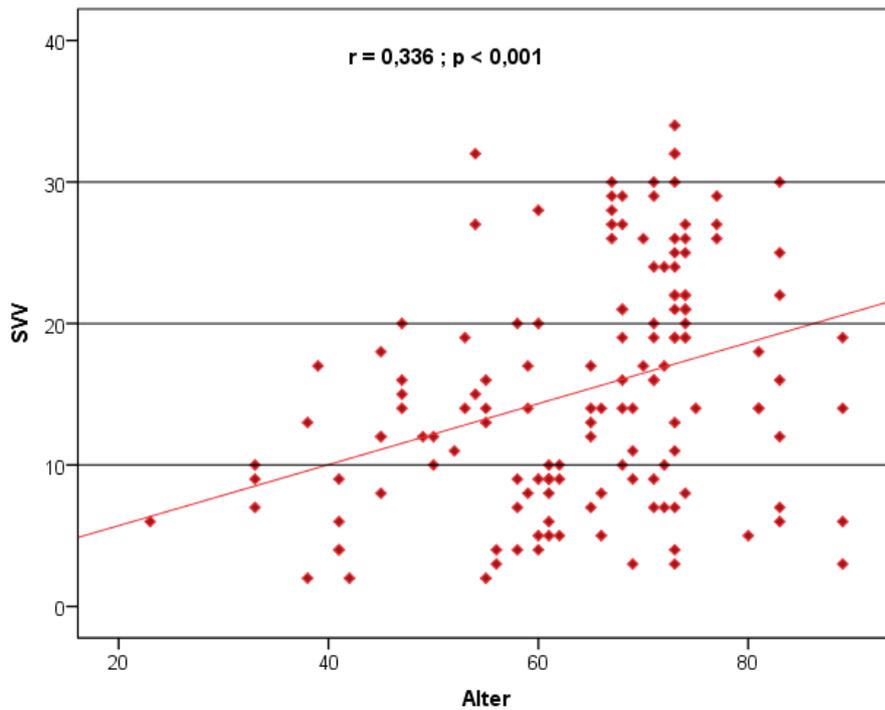


Abbildung 34: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und Patientenalter*

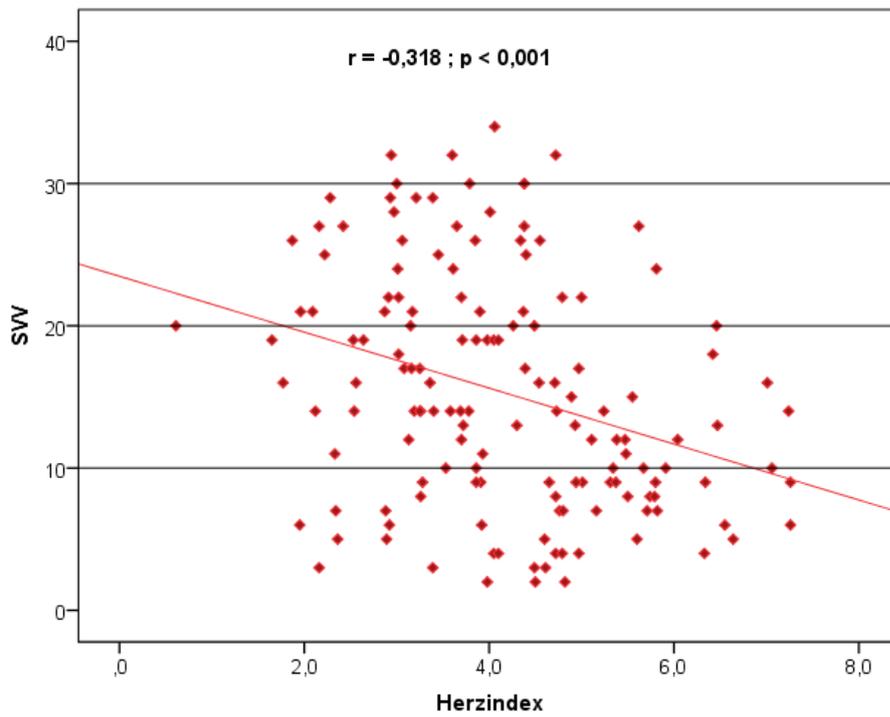


Abbildung 35: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und Herzindex*

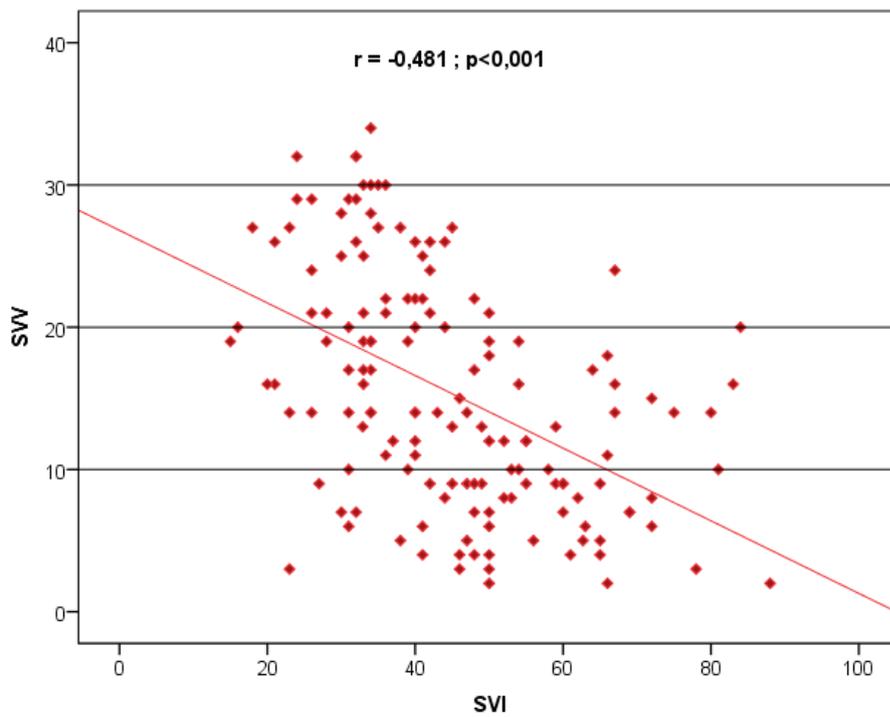


Abbildung 36: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und SVI*

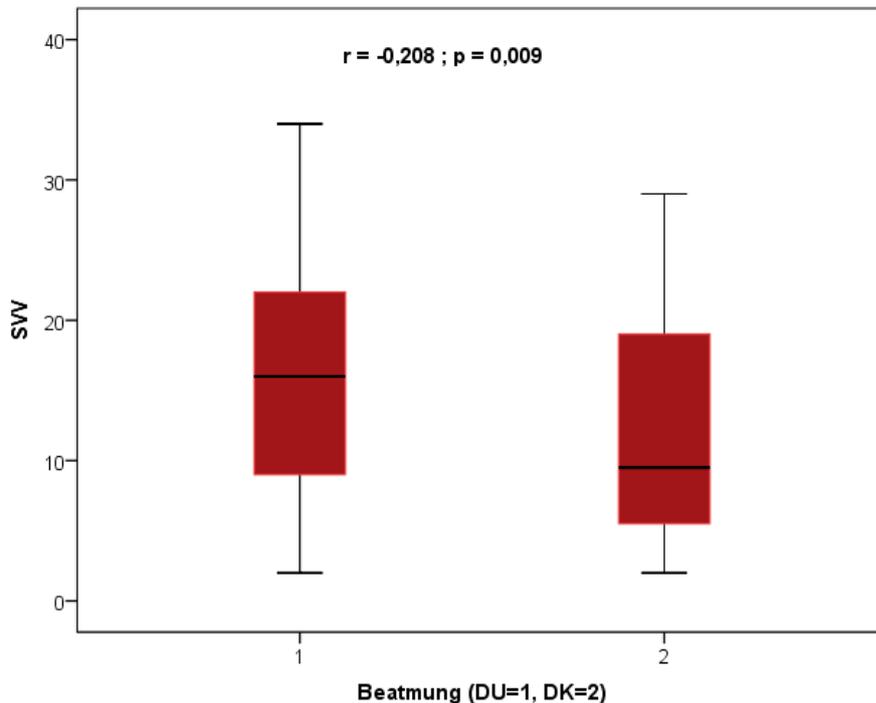


Abbildung 37: Kollektiv Einzelmessungen, *Korrelation zwischen SVV und Beatmungsmodalität*

Man erkennt, dass die SVV statistisch am stärksten mit der Herzfrequenz und der PPV univariat korreliert.

Aufgrund einer im Studienverlauf verbesserten Gerätesoftware des PiCCO Systems, konnte bei immerhin 54 von 152 Messungen zusätzlich der Parameter PPV erhoben werden, wodurch es möglich wurde, die signifikante Korrelation beider Werte zueinander zu zeigen.

Deutlich sichtbar ist auch der Einfluss des Herzrhythmus auf die SVV. Betrachtet man Patientenalter und Herzindex, so ist die Korrelation mit der SVV schwächer, aber dennoch statistisch signifikant.

4.2.4 ROC Analyse

Es folgt die grafische Darstellung des oben ermittelten Zusammenhangs der SVV mit Biometrie-, Hämodynamik- und Beatmungsparametern durch eine ROC Kurve.

Der derzeitige Normbereich der SVV liegt bei <10 ; bei höheren Werten wird ein Volumenmangel angenommen (ROCKMANN 2011).

Für die nachfolgende Darstellung wurde das Kollektiv der Einzelmessungen in zwei Gruppen aufgeteilt; $SVV > 10$ und $SVV < 10$. Die unten stehende ROC Kurve zeigt die Untergruppe der Messungen mit einem $SVV > 10$ an.

Über eine Analyse der Kurvendaten mithilfe des Youden-Index wurde ermittelt, bei welchen Grenzwerten von Patientenalter, HF, SVI und HI eine $SVV > 10$ zu erwarten ist.

Zusätzlich aufgeführt wird die AZVV, die AZVV [5%-95%] und das Produkt $AZVV [5\%-95\%] * AFV$. Die Angabe [5%-95%] beschreibt die, um die jeweils 10 höchsten und niedrigsten Werte korrigierten Parameter.

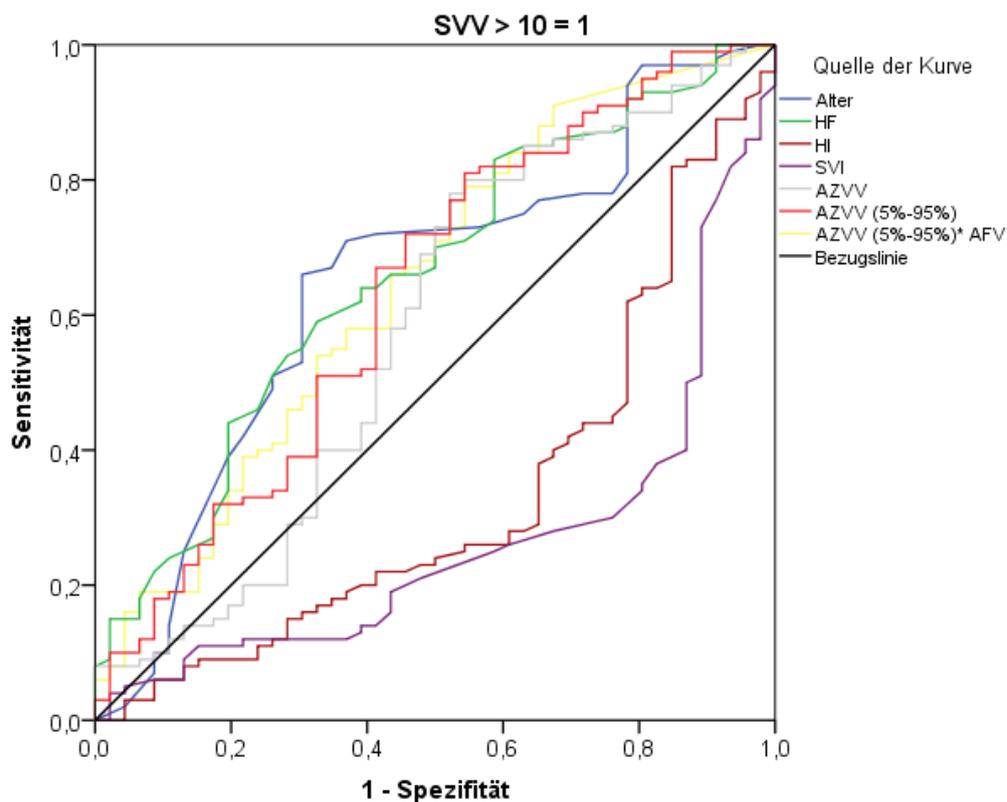


Abbildung 38: Kollektiv Einzelmessungen, ROC-Kurven zur Vorhersage eines SVV Grenzwertes > 10 durch Alter, HF, HI, SVI, AZVV, AZVV [5%-95%] und $AZVV [5\%-95\%] * AFV$

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Alter	,645	,051	,005	,546	,744
HF	,656	,048	,002	,562	,751
HI	,331	,049	,001	,235	,428
SVI	,265	,044	,000	,178	,351
AZVV	,579	,055	,125	,472	,686
AZVV [5%-95%]	,633	,052	,010	,532	,734
AZVV [5%-95%] * AFV	,644	,050	,005	,545	,743

Tabelle 14: Kollektiv Einzelmessungen, *Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage eines SVV Grenzwertes > 10 durch Alter, HF, HI, SVI, SVI, AZVV, AZVV [5%-95%] und AZVV [5%-95%]*AFV*

Es zeigte sich nach Analyse des Youden Index, dass bei einem Alter > 66,5 Jahren, bei einer HF > 96 Schlägen/Minute, einer SVI < 40,5, einer AZVV > 0,48 und einem HI < 4,45 mit einer SVV > 10 zu rechnen ist.

Der grafische Zusammenhang der genannten Werte mit der SVV geht aus der ROC Kurve hervor, ebenso der geringe Einfluss der AZVV, der jedoch nach Subtraktion der 10% Extremwerte das Signifikanzniveau $p < 0,01$ erreicht.

Das gilt ebenso für das Produkt AZVV[5%-95%]*AFV. Eine SVV > 10 ist zu erwarten bei einer AZVV [5%-95%] > 0,202 und einer AZVV [5%-95%]*AFV > 0,042.

Der signifikanteste Zusammenhang besteht zwischen der SVV und dem HI (AUC = 0,669) bzw. der HF (AUC=0,656), erkennbar an der Fläche unter der Kurve.

4.2.5 Multiple Regression

Als nächstes werden, angefangen mit den biometrischen Faktoren, die Einflussfaktoren auf die SVV durch eine multiple Regressionsanalyse tabellarisch dargestellt.

Für das Geschlecht gilt: $m=1$, $w=2$.

	Regressionskoeff.	Standartfehler	Beta	T-Wert	Signifikanz
Modell 1 Konstante = 40,625 $r^2 = 0,203$					
Alter	0,290	0,053	0,453	5,439	<0,001
Größe	-0,251	0,312	-0,246	-0,803	0,424
Gewicht	0,702	0,349	1,770	2,011	0,046
Geschlecht	0,889	1,898	0,053	0,468	0,640
BMI	-2,152	1,033	-1,551	-2,083	0,039
Modell 2 Konstante = 48,112 $r^2 = 0,202$					
Alter	0,289	0,053	0,451	5,435	<0,001
Größe	-0,286	0,302	-0,281	-0,949	0,344
Gewicht	0,695	0,348	1,754	2,000	0,047
BMI	-2,135	1,030	-1,539	-2,074	0,040
Modell 3 Konstante = -0,567 $r^2 = 0,180$					
Alter	0,287	0,053	0,449	5,417	<0,001
Gewicht	0,379	0,099	0,956	3,843	<0,001
BMI	-1,211	0,335	-0,873	-3,619	<0,001

Tabelle 15: Kollektiv Einzelmessungen, *Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Biometrie*

Der bei der statistischen Korrelation gezeigte, starke Einfluss des Alters auf die SVV, bestätigt sich hier. Zusätzlich erkennt man einen ebenfalls signifikanten Einfluss des Gewichts und damit auch des BMI auf die SVV.

Als nächstes folgen die Hämodynamikparameter.

	Regressionskoeff.	Standartfehler	Beta	T-Wert	Signifikanz
Modell 1 Konstante = -0,758 $r^2 = 0,377$					
MAD	-0,010	0,038	-0,018	-0,265	0,791
ZVD	-0,124	0,084	0,101	-1,479	0,141
GEDI	0,009	0,003	0,226	3,282	0,001
HI	-2,764	1,155	-0,447	-2,392	0,018
HF	0,239	0,055	0,502	4,344	<0,001
SVI	0,008	0,103	0,014	0,073	0,942
Modell 2 Konstante = -0,401 $r^2 = 0,377$					
MAD	-0,010	0,037	-0,018	-0,270	0,787
ZVD	-0,125	0,084	-0,101	-1,494	0,137
GEDI	0,009	0,003	0,225	3,299	0,001
HI	-2,685	0,424	-0,434	-6,328	<0,001
HF	0,236	0,032	0,495	7,261	<0,001

Modell 3		Konstante = -1,195		r ² = 0,376	
ZVD	-0,122	0,082	-0,099	-1,476	0,142
GEDI	0,009	0,003	0,224	3,299	0,001
HI	-2,684	0,423	-0,434	-6,347	<0,001
HF	0,237	0,032	0,493	7,318	<0,001
Modell 4		Konstante = -3,464		r ² = 0,367	
GEDI	0,009	0,003	0,215	3,170	0,002
HI	-2,643	0,424	-0,427	-6,238	<0,001
HF	0,237	0,032	0,497	7,318	<0,001

Tabelle 16: Kollektiv Einzelmessungen, *Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Hämodynamik*

Hier sieht man den signifikanten, unabhängigen Einfluss des HI und der HF auf die SVV. Ebenfalls als signifikant erscheint an dieser Stelle zum ersten Mal der GEDI auf einem $p < 0,01$ Niveau.

Es folgt eine Darstellung der Beatmungsparameter, der Lagerung und des Herzrhythmus.

Es gilt für die Beatmung: DU=1, DK=2, für den Herzrhythmus: SR=1, AA=2 und für die Lagerung: RL=1, BL=2.

	Regressionskoeff.	Standartfehler	Beta	T-Wert	Signifikanz
Modell 1		Konstante = 9,452		r ² = 0,287	
Beatmung	-2,832	1,630	-0,146	-1,737	0,085
Herzrhythmus	10,511	1,551	0,497	6,778	<0,001
Lagerung	-2,141	2,923	-0,057	-0,732	0,465
AZVV	0,088	1,291	0,006	0,068	0,946
AFV	-1,018	1,201	-0,072	-0,847	0,398
Modell 2		Konstante = 9,529		r ² = 0,287	
Beatmung	-2,845	1,613	-0,147	-1,764	0,080
Herzrhythmus	10,517	1,543	0,498	6,817	<0,001
Lagerung	-2,149	2,910	-0,057	-0,738	0,462
AFV	-0,988	1,115	-0,070	-0,886	0,377
Modell 3		Konstante = 7,752		r ² = 0,284	
Beatmung	-3,221	1,528	-0,166	-2,109	0,037
Herzrhythmus	10,510	1,540	0,497	6,824	<0,001
AFV	-0,998	1,113	-0,070	-0,897	0,372

Modell 4	Konstante = 6,543		r ² = 0,280		
Beatmung	-2,697	1,410	-0,139	-1,912	0,058
Herzrhythmus	10,515	1,539	0,498	6,832	<0,001

Tabelle 17: Kollektiv Einzelmessungen, *Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Beatmung und Herzrhythmus*

Man erkennt den statistisch signifikanten Einfluss des Herzrhythmus auf die SVV. Die Beatmung spielt in Modell 3 eine auf dem $p < 0,05$ Niveau statistisch signifikante Rolle, die in Modell 4 allerdings nicht mehr erreicht wird.

Wie in Punkt 4.2.2 erwähnt, wirken sich die Variabilitäten von AZV und AF nicht signifikant auf die SVV aus. Der zusätzliche Einschluss der AZVV [5%-95%] und der AZVV [5%-95%]*AFV ändert nichts an der Signifikanz oder den Ergebnissen der Modelle.

Als Letztes wird das Gesamtmodell betrachtet. Es gilt für die Beatmung: DU=1, DK=2, für den Herzrhythmus: SR=1, AA=2, für das Geschlecht: m=1, w=2 und für die Lagerung: RL=1, BL=2.

Der Übersichtlichkeit halber werden nur der erste und der letzte Schritt der Multiplen Regression dargestellt.

	Regressionskoeff.	Standartfehler	Beta	T-Wert	Signifikanz
Modell 1	Konstante = -34,080		r ² = 0,505		
Alter	0,054	0,072	0,087	0,751	0,454
Größe	0,215	0,274	0,215	0,785	0,434
Gewicht	0,077	0,314	0,195	0,244	0,808
Geschlecht	2,459	1,742	0,146	1,412	0,161
BMI	-0,273	0,934	-0,195	-0,292	0,771
MAD	-0,028	0,039	-0,050	-0,737	0,462
ZVD	-0,069	0,088	-0,056	-0,779	0,438
GEDI	0,004	0,004	0,105	1,129	0,261
HI	-1,646	1,179	-0,265	-1,397	0,165
HF	0,179	0,058	0,378	3,099	0,002
SVI	-0,033	0,106	-0,063	-0,314	0,754
Beatmung	-3,926	1,569	-0,203	-2,502	0,014
Herzrhythmus	5,166	1,682	0,244	3,071	0,003
Lagerung	-2,219	2,687	-0,059	-0,826	0,411
AZVV	0,923	1,145	0,058	0,806	0,422
AFV	-1,768	1,065	-0,125	-1,660	0,099

Modell 11	Konstante = -34,969		r ² = 0,477		
Alter	0,104	0,052	0,166	2,009	0,047
Größe	0,179	0,074	0,178	2,417	0,017
HI	-1,688	0,483	-0,272	-3,494	0,001
HF	0,185	0,031	0,391	5,995	<0,001
Beatmung	-3,007	1,260	-0,155	-2,387	0,018
Herzrhythmus	5,486	1,597	0,260	3,434	0,001

Ausgeschlossene Variablen: SVI, BMI, MAD, AZVV, ZVD, GEDI, Lagerung, Geschlecht, AFV.

Tabelle 18: Kollektiv Einzelmessungen, *Multiple Regression zur SVV, Rückwärts: Alle Parameter*

Werden alle relevanten Parameter in die Gleichung einbezogen, so zeigt sich der stärkste Einfluss auf die SVV bei der HF, dem HI und dem Herzrhythmus. Beatmungsform, Alter und Größe nehmen ebenfalls in signifikanter Weise Einfluss auf die SVV.

Den stärksten Einfluss auf die SVV hat erstaunlicherweise die Herzfrequenz und nicht etwa der Herzrhythmus oder die Beatmungsmodalität.

4.2.6 Die korrigierte SVV

Ein Hauptziel der Studie war es, die SVV mathematisch um diejenigen signifikanten Faktoren zu korrigieren, die sie beeinflussen, und somit einen Parameter zu errechnen, der, an jeden Patienten individuell angepasst, eine genauere Vorhersage der Vorlast des Patienten und somit seiner Volumensituation ermöglicht.

Die errechnete SVV, die im Folgenden als SVV(geschätzt) bezeichnet wird, enthält dabei nicht die gemessene SVV, und ist somit unabhängig von deren messtechnisch bedingten „Ausreißern“.

Mithilfe der Daten aus der multiplen Regression wurde der Parameter SVV(geschätzt) mithilfe der Formel:

$$SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$$

errechnet.

Als nächstes wurde überprüft, inwieweit die errechnete SVV(geschätzt) mit der gemessenen SVV korreliert. Zusätzlich überprüft wurde die Korrelation der gemessenen SVV mit dem

Quotienten $SVV/SVV(\text{geschätzt})$, der als Versuch einer Korrektur der gemessenen SVV mit der errechneten SVV im Kapitel 4.3 genauer betrachtet wird.

Korrelation der SVV		
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
SVV(geschätzt)	0,639	<0,001
SVV/SVV(geschätzt)	0,789	<0,001

Tabelle 19: Kollektiv Einzelmessungen, Korrelation der SVV mit der SVV(geschätzt) und dem Quotient $SVV/SVV(\text{geschätzt})$

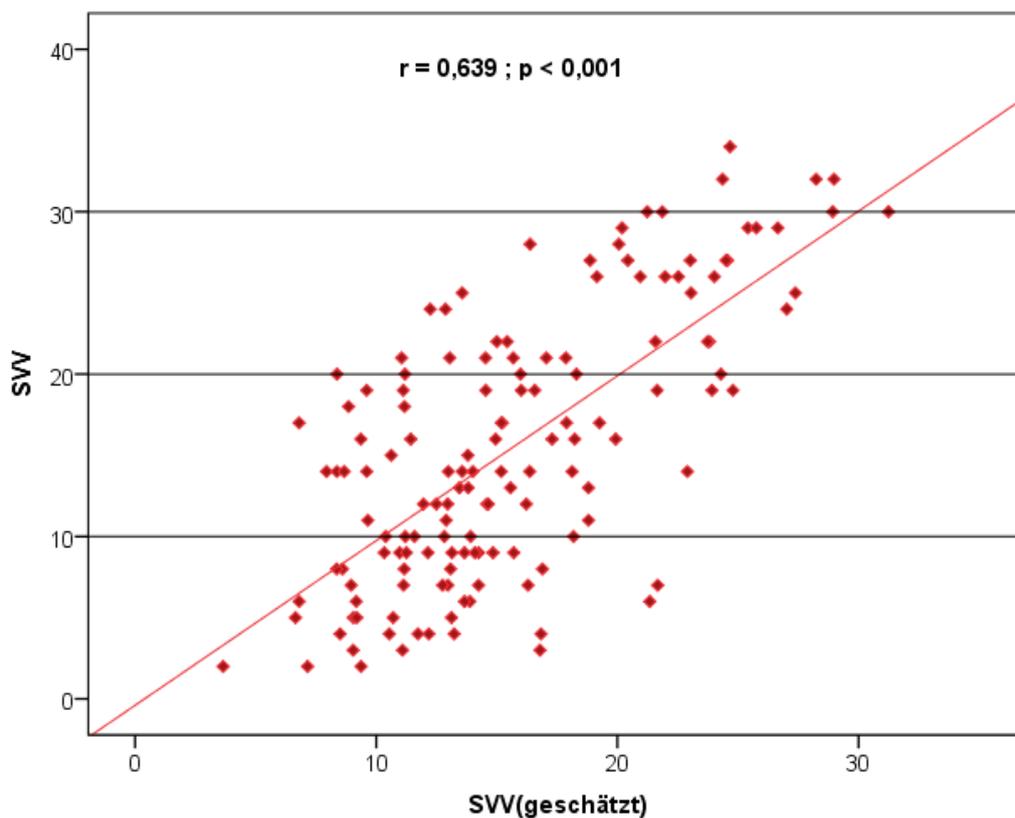


Abbildung 39: Kollektiv Einzelmessungen, Korrelation zwischen SVV und SVV(geschätzt)

Die Tabelle und die Abbildung zeigen eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen SVV und SVV(geschätzt).

Die Frage, ob sich der, mithilfe der oben genannten Formel errechnete Parameter SVV(geschätzt) besser zur Prädiktion eines Volumenmangels eignet, wird im folgenden Abschnitt untersucht.

Zusätzlich dargestellt ist die Korrelation zwischen der SVV und dem Quotienten $SVV/SVV(\text{geschätzt})$, der im nächsten Abschnitt ebenfalls auf seine Vorhersagekraft bezüglich einer positiven Response überprüft wird. Der Quotient $SVV/SVV(\text{geschätzt})$ wird im Folgenden $SVV(\text{korrigiert})$ genannt.

4.2.7 Fazit

Die SVV soll, sei es in adjustierter oder in korrigierter Form, idealerweise als Indikator für einen Volumenmangel speziell bei unterstützt beatmeten Patienten dienen. Zunächst wurde unter diesem Hauptpunkt der Frage nachgegangen, welche Faktoren aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung die SVV unter welchen Umständen auf signifikante Weise beeinflussen.

Biometrische Faktoren, mit Ausnahme des Patientenalters ($p < 0,001$) haben einen eher gering signifikanten Einfluss auf die SVV. Der Zusammenhang hierbei liegt in einer steigenden SVV bei steigendem Patientenalter.

Betrachtet man die Parameter der Beatmung, fällt auf, dass sowohl hohe als auch niedrige Atemzugvolumina und Atemfrequenzen sowie deren Variabilitäten die SVV nur wenig beeinflussen. Dieser Wert lässt sich durch Korrektur der AZVV um die 10% höchsten und niedrigsten Werte als AZVV [5%-95%] verbessern ($p = 0,024$).

Die Höhe des Tidalvolumens soll einen gewissen Einfluss auf die SVV haben, im Sinne steigender SVV bei steigenden Tidalvolumina (KIM 2008). Dies konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden. Allerdings wirkte sich die Beatmungsmodalität ($p = 0,009$) in statistisch signifikanter Weise auf die SVV aus. Wenn man die SVV zur Volumenprädiktion verwenden möchte, ist es also durchaus von Bedeutung, ob ein Patient druckkontrolliert oder druckunterstützt beatmet wird.

Der Herzrhythmus ($p < 0,001$) und die Herzfrequenz ($p < 0,001$) haben einen statistisch hoch signifikanten Einfluss auf die SVV. Der höchste T-Wert von 5,995 in der multiplen Regression ergab sich für die Herzfrequenz. Höhere Werte für die SVV sind zu erwarten bei hohen Herzfrequenzen und/oder bei arrhythmischem Herzschlag. Da der Zusammenhang univariat ist, besteht hierbei kein Zusammenhang zwischen Herzrhythmus und Herzfrequenz.

Auch der Herzindex ($p < 0,001$), der SVI ($p < 0,001$) und die PPV ($p < 0,001$) beeinflussen die SVV in statistisch hoch signifikanter Weise.

Für die folgenden Betrachtungen, die klären sollen, ob die SVV bei unterstützt beatmeten Patienten zur Volumenmangelvorhersage verwendet werden kann, ist es unter Umständen sinnvoll, die SVV in einer bestimmten Weise mit den unter Punkt 4.2 ermittelten Einflussfaktoren zu adjustieren, allen voran mit der HF.

Als eine Möglichkeit hierfür kommt die Bildung des Quotienten SVV/HF in Frage. Die Errechnung des Parameters $SVV(\text{geschätzt})$, bzw. die Bildung des Faktors $SVV(\text{korrigiert})$, über die in Punkt 4.2.6 genannte Formel erscheint hierbei ebenfalls aussichtsreich.

Im folgenden Kollektiv der Volume Challenges wird versucht, die unter Punkt 4.2 getroffenen Annahmen zu validieren.

4.3 Kollektiv der Volume Challenges

Die folgenden Betrachtungen beziehen sich auf die Gruppe der Volume Challenges. Sie sollen klären, ob und wie sich ein Ansprechen eines unterstützt beatmeten Patienten auf Volumengabe mithilfe der SVV, unter Umständen in einer adjustierten Form als SVV(geschätzt) oder SVV(korrigiert), abschätzen lässt. Die unter Punkt 4.2 erzielten Ergebnisse sollen durch die folgenden Auswertungen validiert werden.

4.3.1 Kollektivbeschreibung

Im Kollektiv der Volume Challenges wurden 31 Messungen an 29 Patienten durchgeführt. Das Ansprechen auf Volumengabe einer definierten Menge Kristalloid von 7 ml/kgKG wurde nach 15 Minuten als Zwischenwert und nach 30 Minuten als Endwert notiert. Als positive Volume Response wurde ein Anstieg des HI um $\geq 10\%$ des Ausgangswertes vor Volumengabe gewertet. Vgl. hierzu auch die Begriffsdefinitionen.

Volume Response		
$\Delta HI \geq 10\%$ nach 15 min	10 pos., 21 neg.	32,3% Ansprechen
$\Delta HI \geq 10\%$ nach 30 min	15 pos., 16 neg.	48,4% Ansprechen

Tabelle 20: Kollektiv Volume Challenges, *Volume Response*

Die Tabelle zeigt, dass bei 10 Messungen nach 15 Minuten und bei 15 Messungen nach 30 Minuten eine Steigerung des HI $\geq 10\%$ vorlag. Diese Tabelle enthält sowohl DU als auch DK beatmete Patienten.

Somit haben also bei knapp der Hälfte der Messungen (48,4%) die Volumengaben zu einem Anstieg des HI um 10% oder mehr geführt. Dies sind die für diese Studie definierten Kriterien einer positiven Volume Response.

Verwendet man, um auf Punkt 4.3.5 vorzugreifen, den über die ROC-Analyse in Punkt 4.3.5 ermittelten Grenzwert von 4,99% Steigerung des HI nach 15 Minuten, um eine positive Response im untersuchten Kollektiv nach 30 Minuten anzuzeigen, so tritt bei etwas mehr als der Hälfte der Messungen (51,6%) ein positives Ansprechen nach 15 Minuten ein.

Volume Response		
$\Delta HI \geq 4,99\%$ nach 15 min	16 pos., 15 neg.	51,6% Ansprechen

Tabelle 21: Kollektiv Volume Challenges, *Steigerung des $HI \geq 4,99\%$ nach 15 min.*

4.3.2 Betrachtung der Untergruppen

Im nächsten Punkt sollen die beiden Untergruppen der Responder (n=15) und der Non Responder (n=16) hinsichtlich ihrer Unterschiede und Gemeinsamkeiten in Biometrie, Beatmung, Hämodynamik und klinischen Scores untersucht werden.

Angefangen mit den biometrischen Daten der untersuchten Patienten fällt auf, dass die Patienten der Respondergruppe etwas älter, kleiner und weniger adipös waren. Allerdings sind diese Unterschiede im Chi-Quadrat Test aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant.

Des Weiteren waren die Patienten der Respondergruppe häufiger druckunterstützt beatmet, seltener im Sinusrhythmus und hatten häufiger einen femoralen ZVK. Fast alle Patienten in beiden Gruppen (Responder: 93,3%, Non Responder: 87,5%) erhielten Katecholamine zur Kreislaufunterstützung.

Analysiert man die klinischen Krankheitsscores APACHE II, SAPS II, TISS-28 und SOFA, so erkennt man, dass sich in beiden Untergruppen Patienten mit vergleichbar schweren Erkrankungen befanden. Auffällig ist außerdem, dass sich in der Respondergruppe alle Patienten mit Sepsis und GI-Blutung und in der Non Respondergruppe alle Patienten mit Leberzirrhose befinden.

Bei Betrachtung der Beatmungsparameter ist, mit Ausnahme einer im Mittel höheren Variabilität der AZV in der Non Responder Gruppe, kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untergruppen zu erkennen.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ZVS) weist in der Respondergruppe eine deutliche Veränderung der Werte vor und nach Messung auf. Sie ist in der Respondergruppe im Mittel niedriger und steigt nach Volumengabe an, während sie bei den Non Respondern im Mittel höher ist und nach Volumengabe sinkt.

Außerdem ist die Baseline ZVS bei den Respondern bei 6 von 13 Einzelwerten (2 Fehlende) $\leq 70\%$, während sie bei den Non Respondern nur bei 3 von 15 Einzelwerten (1 Fehlender) $\leq 70\%$ ist.

Analysiert man die über das PiCCO System ermittelten Hämodynamikparameter, so fällt eine im Durchschnitt höhere SVV und niedrigere Werte für GEDI, HI, ZVD u. HF bei der Respondergruppe auf. Dies gilt sowohl für die Mittelwerte während des Challenge als auch für die Ausgangswerte. Vgl. hierzu Punkt 4.3.3.

Patientencharakteristika: Responder	Non Responder	
Geschlecht	8 männlich, 7 weiblich	8 männlich, 8 weiblich
Messungen	15	16
Alter	68,6 ± 23,6 Jahre	57,7 ± 19,7 Jahre
Größe	167,1 ± 14,1 cm	174,1 ± 15,9 cm
Gewicht	77,5 ± 122,5 kg	88,3 ± 111,7 kg
BMI	27,2 ± 35,9 kg/m ²	28,9 ± 34,2 kg/m ²
APACHE II Score	29,0 ± 10,0	28,3 ± 20,3
SAPS II Score	62,6 ± 35,4	64,8 ± 43,2
TISS-28 Score	20,6 ± 11,6	23,0 ± 20,0
SOFA Score	10,7 ± 5,3	13,4 ± 9,4
Lagerung bei Messung	15 Rückenlage, 0 Bauchlage	16 Rückenlage, 0 Bauchlage
Beatmungsmodalität bei Messung	14 unterstützt, 1 kontrolliert	10 unterstützt, 6 kontrolliert
Herzrhythmus bei Messung	12 rhythmisch, 3 arrhythmisch	14 rhythmisch, 2 arrhythmisch
ZVK Lage bei Messung	9 jugular, 6 femoral	15 jugular, 1 femoral
Variabilität AZV	0,7 ± 0,5	0,9 ± 1,7
Variabilität AF	0,5 ± 1,7	0,5 ± 2,4
Produkt AZVV*AFV	0,5 ± 2,1	0,5 ± 2,8
ZVS vor Messung	69,7 ± 21,7 %	75,9 ± 14,7 %
ZVS nach Messung	70,0 ± 19,2 %	74,9 ± 17,1 %
Differenz ZVS	0,3 (-20 bis +14)	-1,0 (-8 bis +7)
Differenz ΔP _{peak} -PEEP	14,9 ± 11,9	17,8 ± 12,8
SVV Ausgangswert	16,7 ± 12,3	12,4 ± 11,6
SVV Mittelwert	16,2 ± 15,1	12,9 ± 14,4
GEDI Ausgangswert	702,2 ± 298,3	765,3 ± 525,7
GEDI Mittelwert	731,5 ± 322,5	767,3 ± 439,7
HI Ausgangswert	3,0 ± 1,4	4,1 ± 2,1
HI Mittelwert	3,3 ± 1,4	4,1 ± 2,1
ZVD Ausgangswert	14,7 ± 11,3	19,3 ± 16,7
ZVD Mittelwert	15,8 ± 10,5	19,9 ± 16,1
HF Ausgangswert	95,5 ± 39,5	98,1 ± 31,9
HF Mittelwert	94,3 ± 37	98,0 ± 31,3
Katecholamingabe bei Messung	14 ja, 1 nein	14 ja, 2 nein
Krankheitsursache bei Messung	3 Sepsis	0 Sepsis
	0 Leberzirrhose	4 Leberzirrhose
	2 GI-Blutung	0 GI-Blutung
	7 ARDS	5 ARDS
	1 Kreislaufversagen	1 Kreislaufversagen
	2 Sonstiges	6 Sonstiges

Tabelle 22: Kollektiv Volume Challenges, *Patientencharakteristika*

Unter Verwendung des *Chi-Quadrat-Tests*, um die Signifikanz der Unterschiede für die betrachteten Parameter Alter, Gewicht, Größe, ZVS, SVV, GEDI, HI, ZVD, HF und die Scores zu zeigen, fällt allerdings auf, dass zwischen Respondern und Non-Respondern das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufgrund des kleinen Kollektivs ($n=31$) nicht erreicht wird. Für den SVV Ausgangswert wird das Trendniveau $p < 0,1$ erreicht.

Die unter Punkt 4.3.2 beschriebenen Unterschiede zwischen den Respondern und den Non Respondern werden durch die folgenden Diagramme dargestellt.

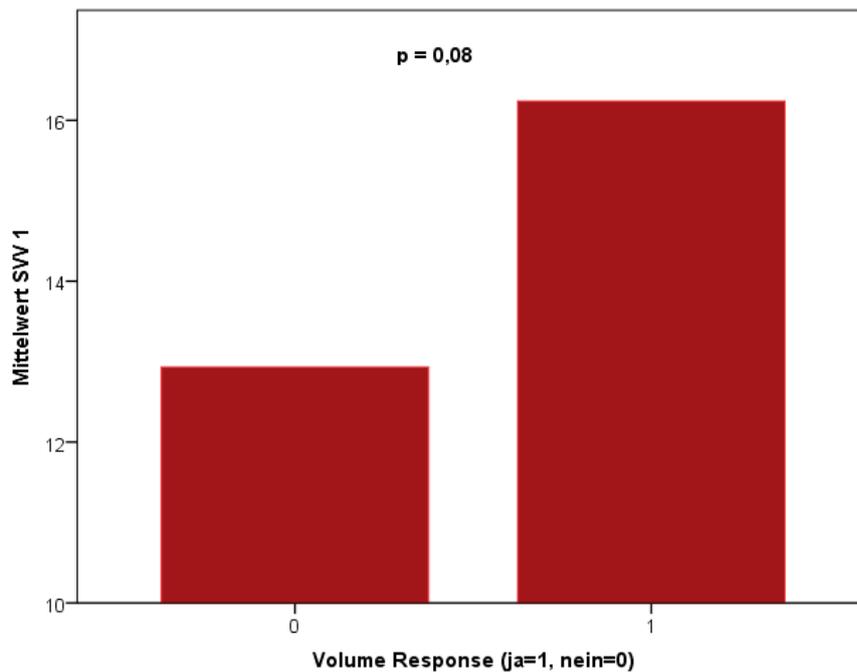


Abbildung 40: Kollektiv Volume Challenges, *Mittlere SVV Ausgangswerte*

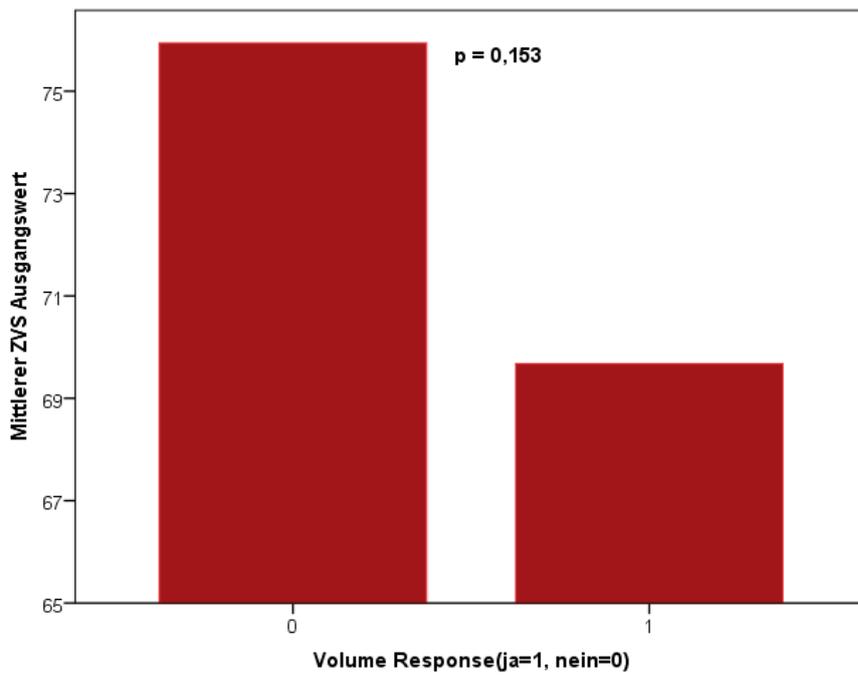


Abbildung 41: Kollektiv Volume Challenges, *Mittlere ZVS Ausgangswerte*

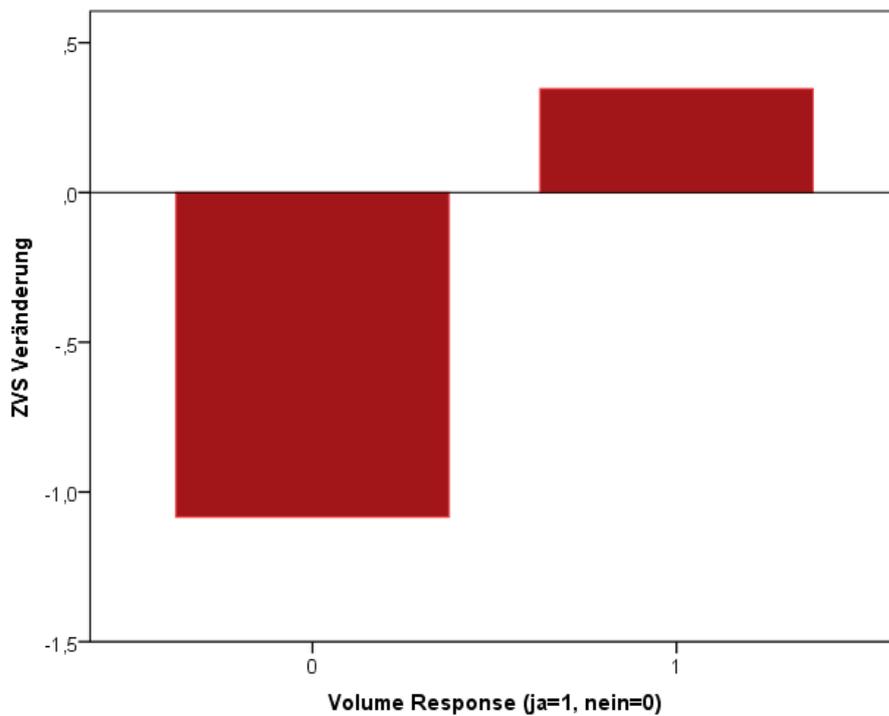


Abbildung 42: Kollektiv Volume Challenges, *Mittlere Veränderung der ZVS (ZVS 2-1) im Verlauf der 30 min. des Challenge*

Unter Verwendung der ROC-Kurve und des Youden-Index lässt sich feststellen, dass eine positive Volume Response nach 30 Minuten bei einer Baseline ZVS $\leq 69,6$ und einem Δ ZVS $2-1 \geq 0,65$ zu erwarten ist.

Bei Betrachtung der druckkontrolliert beatmeten Patienten fällt auf, dass bei 3 von 6 Fällen unerwartet hohe Schwankungen der stochastisch ermittelten Varianzen der Atemzugvolumina auftraten. Zu erwarten waren konstant niedrige AZVV in dieser Untergruppe.

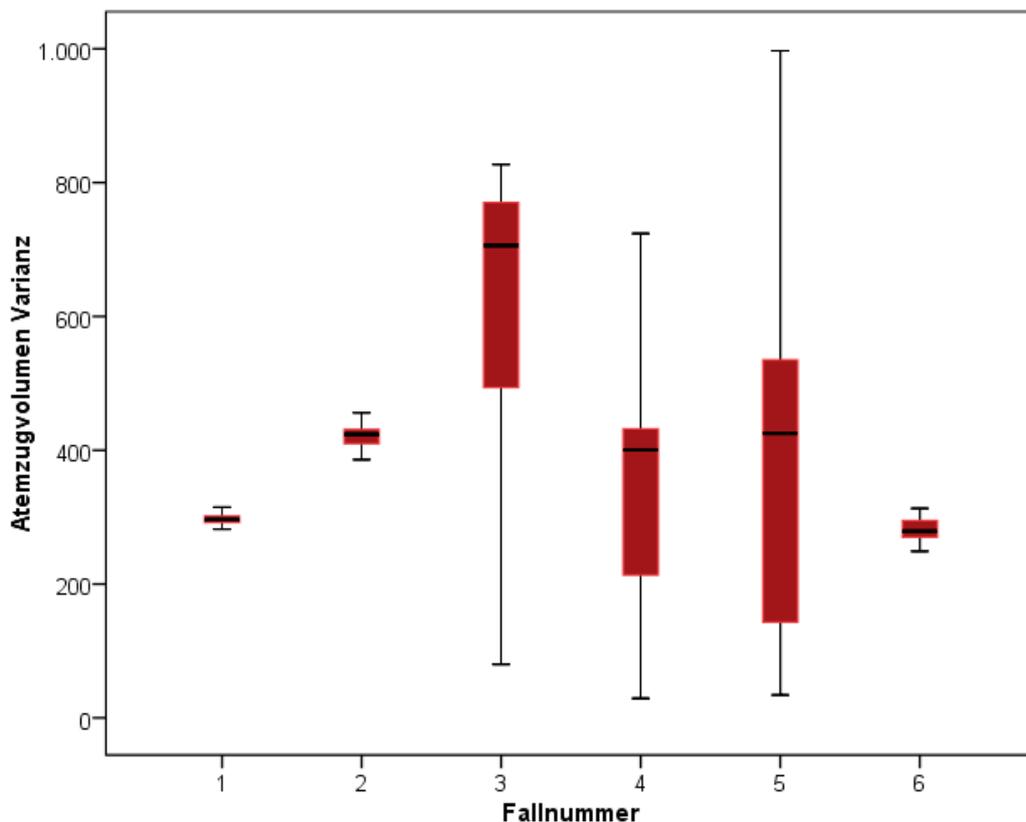


Abbildung 43: Kollektiv Volume Challenges, AZVV der DK Untergruppe

4.3.3 Betrachtung der Mittelwerte und Wertveränderungen

Die folgenden Analysen befassen sich mit den Ausgangswerten der Messparameter SVV, HF, HI, SVI und GEDI und deren Veränderungen während der Durchführung des Volume Challenge im Kollektiv der Volume Challenges, aufgeteilt in die Untergruppen der Responder und Non Responder.

Anfangen mit den Mittelwerten der SVV fällt auf, dass diese in der Respondergruppe bei über 90% der Messungen größer oder gleich 10 sind, wohingegen sie in der Non Respondergruppe nur bei knapp über der Hälfte der Messungen größer oder gleich 10 sind. Bei jeweils einer Messung pro Gruppe fehlt der gültige SVV Wert.

Betrachtet man die Ausgangswerte, so haben alle Responder einen $SVV \geq 10$, was für die SVV in diesem Fall einen hohen NPW bedeutet. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv der Volume Challenges (n=31) als auch für die Untergruppe der DU beatmeten Patienten (n=24).

Alle Messungen (n=31)	Anz. Responder	%	Anz. Non Responder	%
SVV Ausgangswert ≥ 10	14	100	8	53
SVV Ausgangswert < 10	0	0	7	47
SVV Mittelwert ≥ 10	13	93	8	53
SVV Mittelwert < 10	1	7	7	47

Tabelle 23: Kollektiv Volume Challenges, SVV Werte für Responder und Non Responder im Gesamtkollektiv (n=31)

DU Beatmete (n=24)	Anz. Responder	%	Anz. Non Responder	%
SVV Ausgangswert ≥ 10	13	100	5	56
SVV Ausgangswert < 10	0	0	4	44
SVV Mittelwert ≥ 10	12	92	5	56
SVV Mittelwert < 10	1	8	4	44

Tabelle 24: Kollektiv Volume Challenges, SVV für Responder und Non Responder in der DU Untergruppe (n=24, 2 Werte fehlend)

SVV ≥ 10, alle Messungen (n=14)		SVV ≥ 10, DU Beatmete (n=13)	
PPW	63,6%	PPW	72,2%
NPW	100%	NPW	100%
Sens.	100%	Sens.	100%
Spez.	46,7%	Spez.	44,4%

Tabelle 25: Kollektiv Volume Challenges, PPW, NPW, Sens., Spez. für Responder und Non Responder im Gesamtkollektiv und der DU Untergruppe mit $SVV \geq 10$

Betrachtet man die relative Veränderung der SVV im Verlauf des Challenge, so ist bei der Respondergruppe im Mittel ein Abfallen der SVV um 0,64 zu erkennen, während bei der Gruppe der Non Responder die SVV im Mittel um 0,6 ansteigt. Ein Abfallen der SVV ist nach Rockmann ein Hinweis auf eine positive Volume Response (ROCKMANN 2011).

Vgl. Abb. 44:

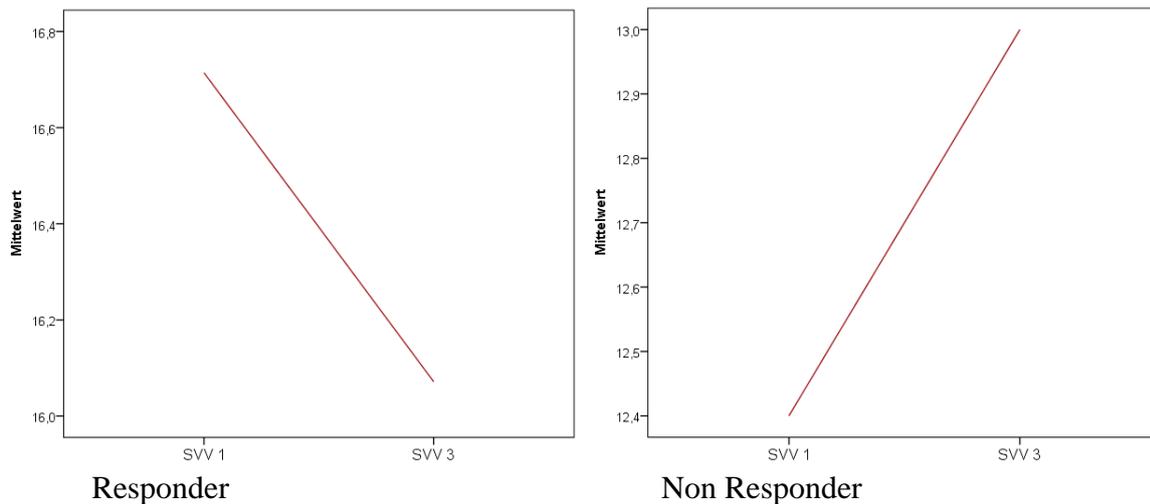


Abbildung 44: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderung der SVV im Verlauf der 30 min. des Volume Challenge*

Für die SVV erkennt man bei den Respondern eine insgesamt größere absolute Veränderung (s. Betrag) von 4,07 im Vergleich zu 2,47 bei den Non Respondern. Der Unterschied ist mit einem $p=0,281$ allerdings nicht statistisch signifikant.

SVV 1 bezeichnet den Wert vor Volumengabe, SVV 2 den Wert nach 15 Minuten, und SVV 3 den Wert nach 30 Minuten, nach erfolgter vollständiger Volumengabe. Das gilt analog auch für die jeweiligen Werte von HF, HI, SVI und GEDI, die im Anschluss aufgeführt sind.

	Responder	Non Responder
Δ SVV 2-1	-0,79 (-7 bis +10)	1,00 (-6 bis +11)
Δ SVV 3-2	0,14 (-4 bis +7)	-0,40 (-4 bis +5)
Δ SVV 3-1	-0,64 (-9 bis +12)	0,60 (-4 bis +10)
SVV 1-2	3,07	3,00
SVV 2-3	2,00	1,87
SVV 1-3	4,07	2,47

Tabelle 26: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderungen der SVV im Messverlauf*

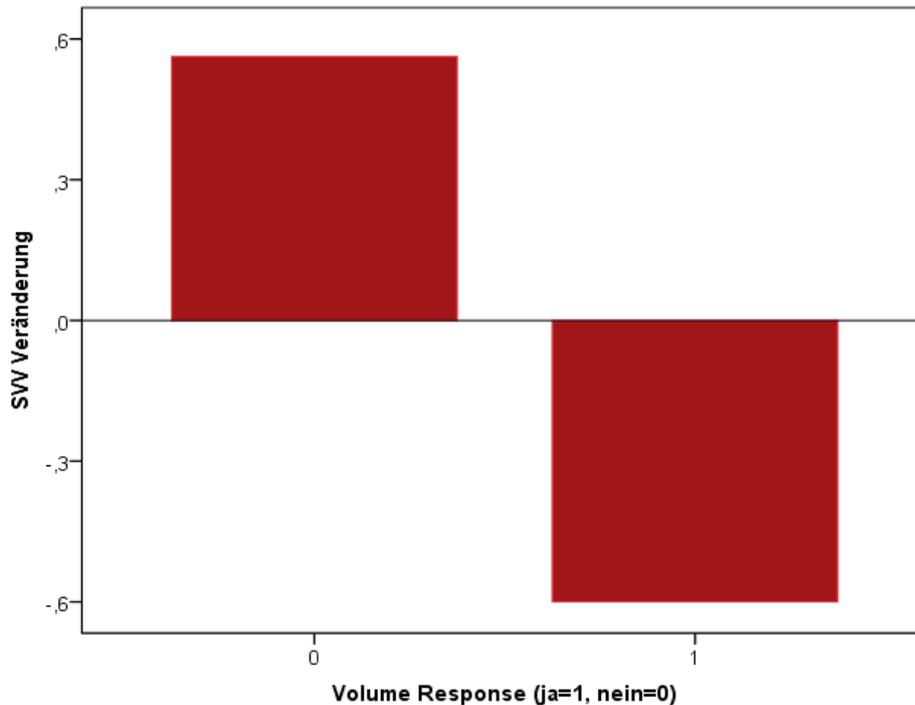


Abbildung 45: Kollektiv Volume Challenges, *Mittlere Veränderung der SVV (SVV 3-1) im Verlauf der 30 min. des Volume Challenge*

Ähnlich wie die SVV sinkt im Mittel bei den Respondern auch die HF, und zwar um einen Wert von 0,8/min. Bei den Non Respondern steigt die HF um 0,44/min. Die Absolutwerte (s. Betrag) ändern sich bei den Respondern ebenfalls geringfügig stärker.

Ein sich verlangsamer, regelmäßiger Herzschlag ist typischerweise bei einem Ansprechen auf Volumengabe zu beobachten. Die stärkste Veränderung erkennt man nach 15 Minuten. Der Unterschied ist mit einem $p=0,423$ jedoch nicht statistisch signifikant.

	Responder	Non Responder
Δ HF 2-1	-2,73 (-11 bis +6)	-0,63 (-4 bis +9)
Δ HF 3-2	1,93 (-4 bis +4)	0,11 (-1 bis +5)
Δ HF 3-1	-0,80 (-6 bis +6)	0,44 (-4 bis +14)
HF 1-2	4,60	2,00
HF 2-3	2,87	1,44
HF 1-3	2,93	2,44

Tabelle 27: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderungen der HF im Messverlauf*

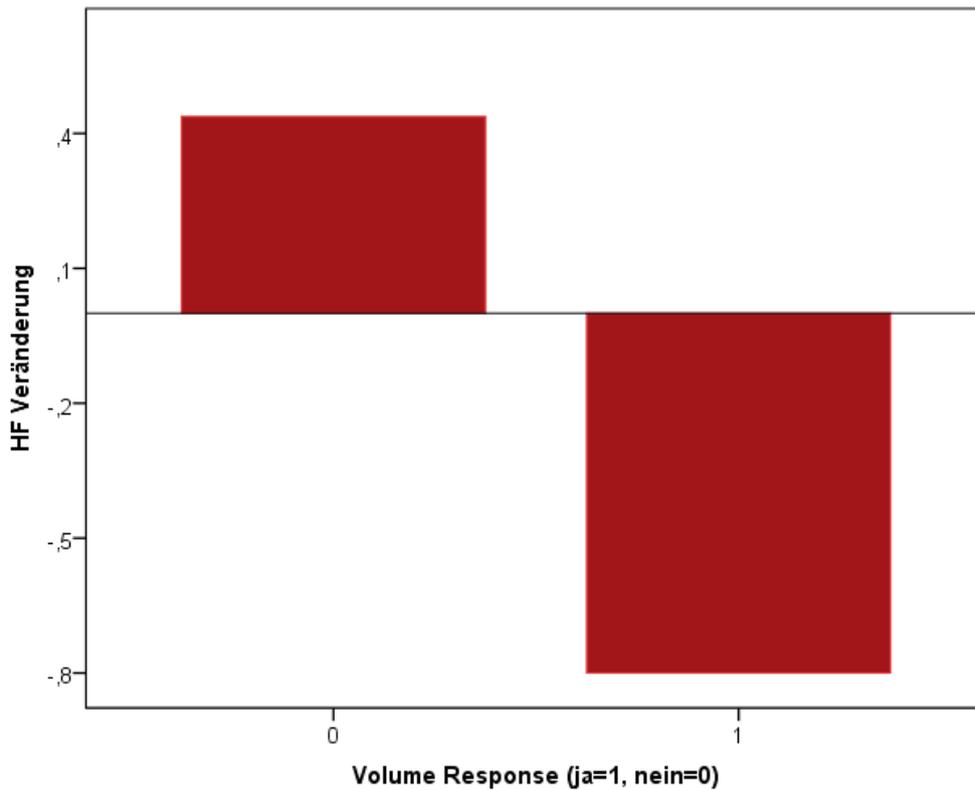


Abbildung 46: Kollektiv Volume Challenges, *Mittlere Veränderung der HF (HF 3-1) im Verlauf der 30 min. des Volume Challenge*

Beim HI ist bei den Respondern mit 0,62 im Vergleich zu 0,05 bei den Non Respondern die größere relative Steigerung zu sehen. Auch der Absolutwert (s. Betrag) ändert sich mit 1,68 zu 0,16 stärker ($p < 0,001$).

Auch der GEDI steigt, allerdings bei beiden Untergruppen, im Verlauf der Messung an. Bei den Respondern jedoch mit 58,6 im Vergleich zu 2,7 bei den Non Respondern signifikant stärker ($p = 0,022$).

Der SVI steigt ebenfalls bei den Respondern mit 5,86 zu 1,11 bei den Non Respondern signifikant stärker an ($p = 0,003$).

Vgl. dazu Tab. 28 bis 30.

	Responder	Non Responder
Δ HI 2-1	0,39 (-0,08 bis +0,99)	0,01 (-0,50 bis +0,61)
Δ HI 3-2	0,23 (-0,42 bis +0,94)	0,04 (-0,52 bis +0,36)
Δ HI 3-1	0,62 (0,30 bis 1,68)	0,05 (-0,55 bis +0,42)
HI 1-2	0,41	0,20
HI 2-3	0,35	0,19
HI 1-3	1,68	0,16

Tabelle 28: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderungen des HI im Messverlauf*

	Responder	Non Responder
Δ GEDI 2-1	29,1 (-71 bis +214)	3,3 (-141 bis +117)
Δ GEDI 3-2	29,5 (-119 bis +210)	-0,6 (-122 bis +70)
Δ GEDI 3-1	58,6 (-27 bis +192)	2,7 (-111 bis +44)
GEDI 1-2	44,4	43,9
GEDI 2-3	56,1	33,5
GEDI 1-3	64,9	24,7

Tabelle 29: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderungen des GEDI im Messverlauf*

	Responder	Non Responder
Δ SVI 2-1	4,64 (1 bis 8)	1,44 (-5 bis +18)
Δ SVI 3-2	1,21 (-6 bis +6)	-0,33 (-7 bis +3)
Δ SVI 3-1	5,86 (0 bis 14)	1,11 (-5 bis +11)
SVI 1-2	4,64	4,38
SVI 2-3	2,50	2,08
SVI 1-3	5,86	3,08

Tabelle 30: Kollektiv Volume Challenges, *Veränderungen des SVI im Messverlauf*

Man erkennt, dass sich im Kollektiv der Volume Challenges ein Ansprechen auf Volumengabe durch eine höhere Baseline SVV, die im betrachteten Kollektiv immer über 10 liegt, und eine größere Veränderung der SVV im Messablauf abzeichnet (p=0,281).

Des Weiteren ist die HF in dieser Gruppe zu Beginn höher und fällt im Verlauf stärker ab (p=0,423). Der GEDI (p=0,022), der HI (p<0,001) und der SVI (p=0,003) steigen bei der Respondergruppe signifikant stärker an. Dies zeichnet sich auch schon nach 15 Minuten ab.

Vgl. hierzu Tabelle 31 (rot unterlegt sind die in Abb. 45 und 46 dargestellten Parameter):

	Veränderung-Responder	Veränderung-Non Responder	p-Mann-Whitney-U-Test
SVV	-0,64	0,60	0,281
HI	0,62	0,05	<0,001
SVI	5,86	1,11	0,003
HF	-0,80	0,44	0,423
GEDI	58,6	2,7	0,022

Tabelle 31: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Responder bzgl. Hämodynamik Veränderungen nach 30 min.*

4.3.4 Bewertung der Signifikanz

Der Zusammenhang zwischen der SVV und der Volume Response wird mithilfe des *Mann-Whitney-U Test* hinsichtlich seiner Signifikanz untersucht.

Dafür wird das Kollektiv der Volume Challenges in die Untergruppen Responder und Nonresponder, sowie $SVV < 10$ und $SVV \geq 10$ unterteilt und mithilfe der Ausgangswerte der Hämodynamikparameter SVV, GEDI, HF, SVI und HI betrachtet.

Gelb unterlegt sind signifikante Werte mit einem $p < 0,05$; rot unterlegt sind die in den Diagrammen 47-49 dargestellten Parameter.

Wählt man die Volume Responsiveness als Unterscheidungsmerkmal, so erkennt man, dass sich der Herzindex in den Untergruppen Responder und Non Responder signifikant unterscheidet. Für die SVV ist im Mann-Whitney-U Test immerhin ein Trend ($p < 0,1$) erkennbar. Für den SVI, die HF und den GEDI wird kein Signifikanzniveau erreicht.

	Mittelwert-Responder	Mittelwert-Non Responder	p-Mann-Whitney-U-Test
SVV	16,71	12,40	0,080
HI	3,00	4,07	0,015
SVI	34,07	41,38	0,279
HF	95,47	98,06	0,553
GEDI	702,27	765,25	0,527

Tabelle 32: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Responder bzgl. Hämodynamik*

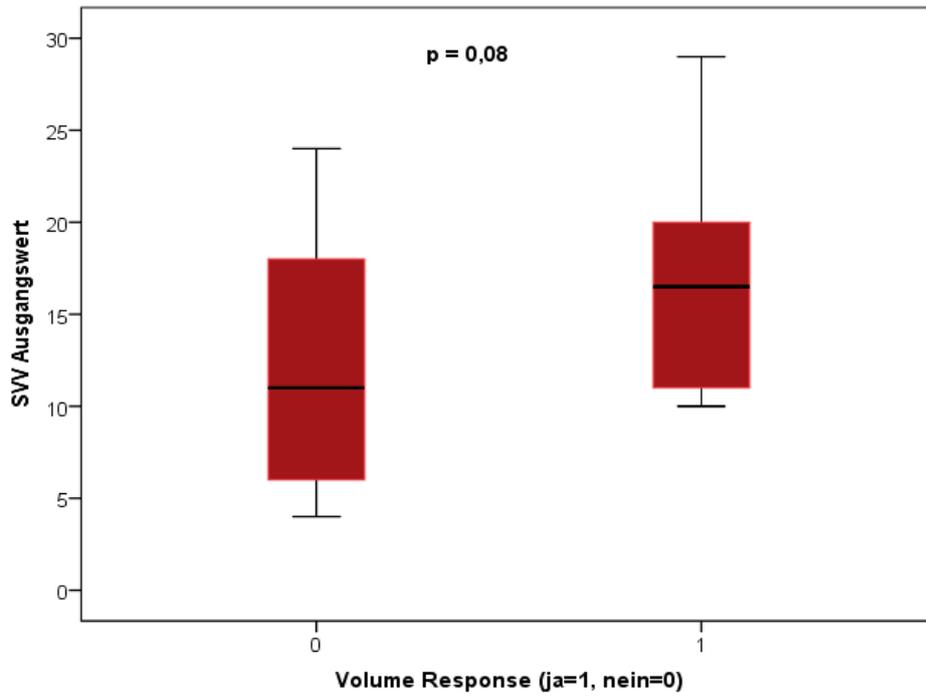


Abbildung 47: Kollektiv Volume Challenges, *SVV bzgl. Volume Response*

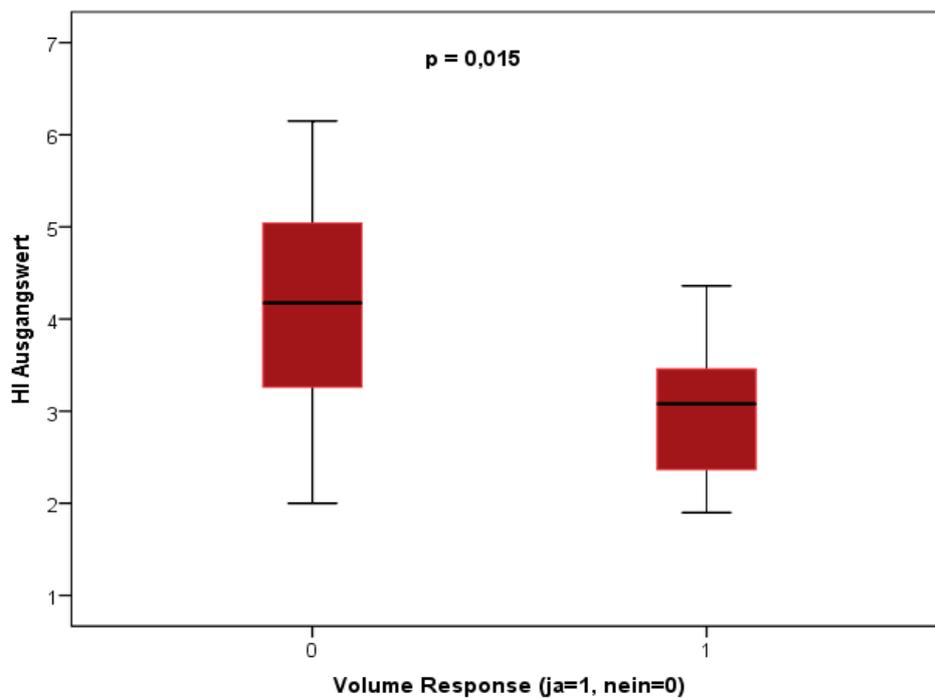


Abbildung 48: Kollektiv Volume Challenges, *HI bzgl. Volume Response*

Wählt man den Ausgangswert für die $SVV \geq 10$ bzw. < 10 als Unterscheidungsmerkmal, so wird ersichtlich, dass ebenfalls für den Herzindex der beste Wert erzielt wird. Das Trendniveau wird allerdings nicht erreicht.

Das trifft auch auf den SVI, die HF und den GEDI zu. Das hohe Signifikanzniveau für die Response wird über den Chi-Quadrat Test erreicht.

	Mittelwert- SVV ≥ 10	Mittelwert- SVV < 10	p-Mann-Whitney-U- Test/Chi-Quadrat Test
Response	0,64	0,00	0,004
HI	3,39	4,26	0,133
SVI	35,41	47,86	0,139
HF	96,82	92,00	0,628
GEDI	765,36	670,43	0,296

Tabelle 33: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Ausgangs-SVV bzgl. Hämodynamik*

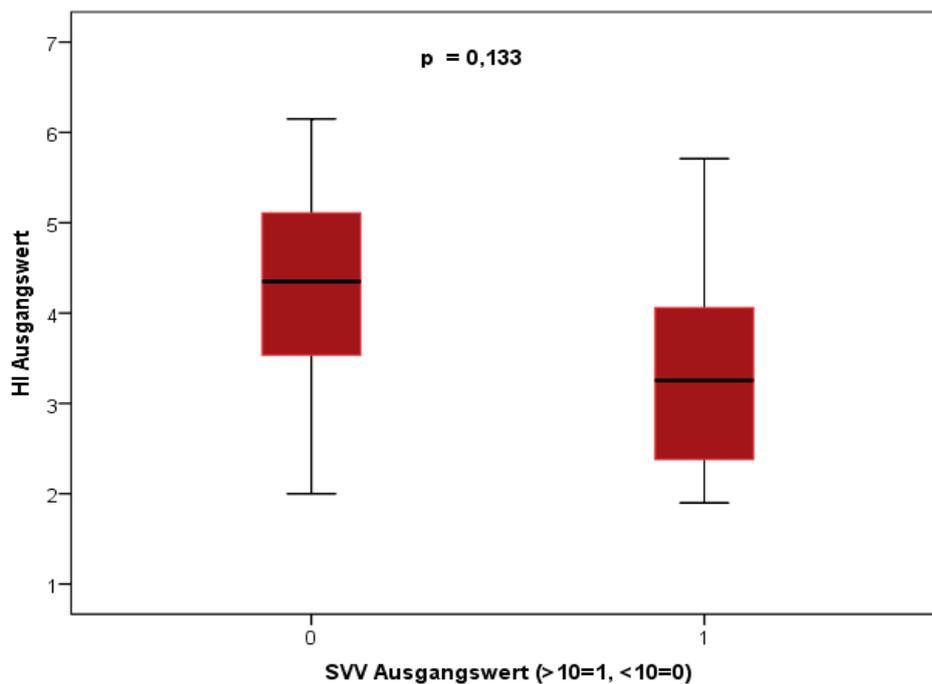


Abbildung 49: Kollektiv Volume Challenges, *HI bzgl. Ausgangs-SVV Größe*

Erwähnenswert ist an dieser Stelle der statistisch hoch signifikante Zusammenhang zwischen der Änderung der SVV in den ersten 15 Minuten (SVV 2-1) und dem $\Delta P_{\text{peak-PEEP}}$ (Ausgangswert der Differenz) in diesem Zeitraum mit einem $r=0,545$ nach Spearman und einem $p=0,003$.

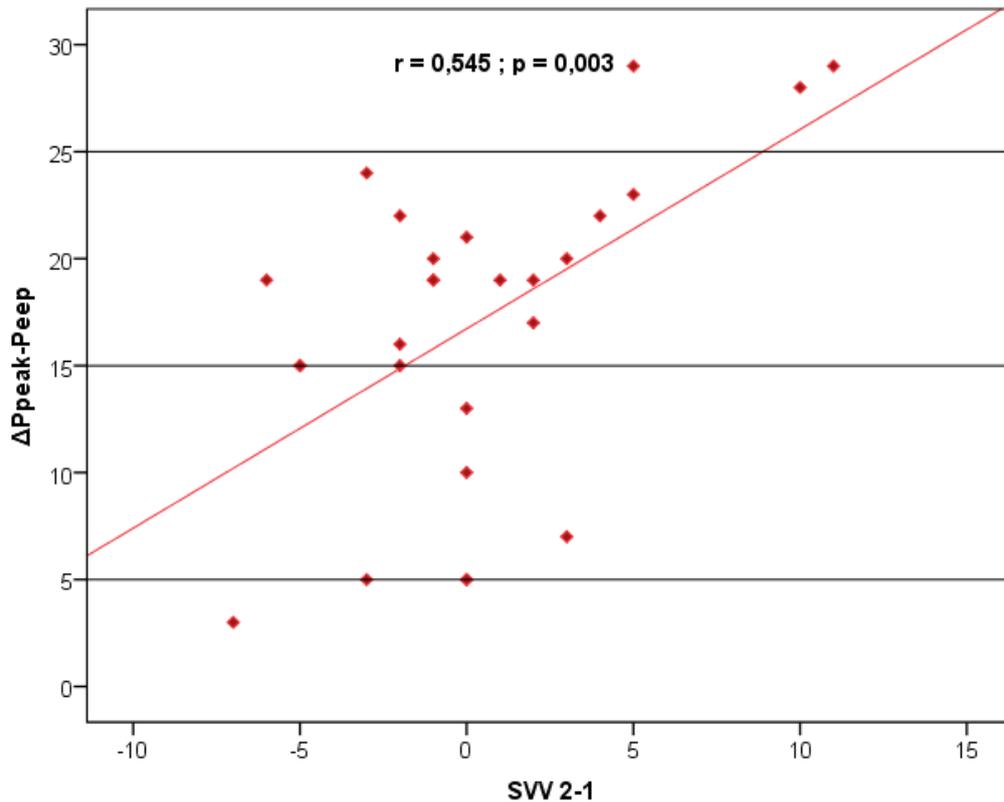


Abbildung 50: Kollektiv Volume Challenges, *Korrelation zwischen SVV 2-1 und $\Delta P_{\text{peak-PEEP}}$*

4.3.5 Feststellbarkeit einer VR nach 15 Minuten

Bei ca. der Hälfte der Messungen im Kollektiv der Volume Challenges, bei insgesamt 15 von 31, d.h. bei 48,4%, lag eine positive Volume Response im Sinne eines Anstiegs des HI um $\geq 10\%$, bei einer Gesamt Messdauer von 30 Minuten, vor.

Nach einem „halben“ Volume Challenge, also nach 15 Minuten, findet man bereits bei 10 der insgesamt 15 Responder nach 30 Minuten, einen Anstieg des HI $\geq 10\%$.

Nach der halben Messdauer weisen also 66% von allen positiven Messungen bereits einen Anstieg des HI $\geq 10\%$ und damit die Kriterien für eine positive Volume Response auf. Folgende Tabelle soll das Ergebnis verdeutlichen.

Volume Response		
$\Delta HI \geq 10\%$ nach 15 min	10 pos., 21 neg.	32,3% Ansprechen
$\Delta HI \geq 10\%$ nach 30 min	15 pos., 16 neg.	48,4% Ansprechen

Tabelle 34: Kollektiv Volume Challenges, *Volume Response*

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass ein Volume Challenge über die vollen 30 Minuten zur Feststellung einer Volume Response unter Umständen auf die Hälfte der Zeit verkürzt werden kann.

Limitierend für diese Aussage wirkt sich allerdings das eher kleine Kollektiv von 31 Messungen aus. Hinzu kommt, dass nur drei Messpunkte, nämlich nach 0 Minuten (vor Volumengabe), nach 15 Minuten und nach 30 Minuten zur Verfügung stehen.

Unter Umständen könnte ein Volume Challenge über 20 Minuten den Anforderungen einer validen Einschätzung eines Volumenmangels gerecht werden. Dies kann anhand der hier erhobenen Messdaten allerdings nicht abgeschätzt werden.

Die ROC-Kurve bezüglich der prozentualen Änderung des HI zeigt über den Youden-Index, dass ein Anstieg des HI um $\geq 4,99\%$ nach 15 Minuten die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 Minuten, also eines Anstiegs des $HI \geq 10\%$ nach 30 Minuten, im untersuchten Kollektiv hat.

Das bedeutet, dass ein Anstieg des $HI \geq 4,99\%$ nach 15 Minuten eine positive Volume Response anzeigt.

Für den HI Anstieg $\geq 4,99\%$ als Vorhersagekriterium für eine positive Volume Response nach 30 Minuten ergibt sich eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 81%, bei einem PPW von 81% und einem NPW von 87%.

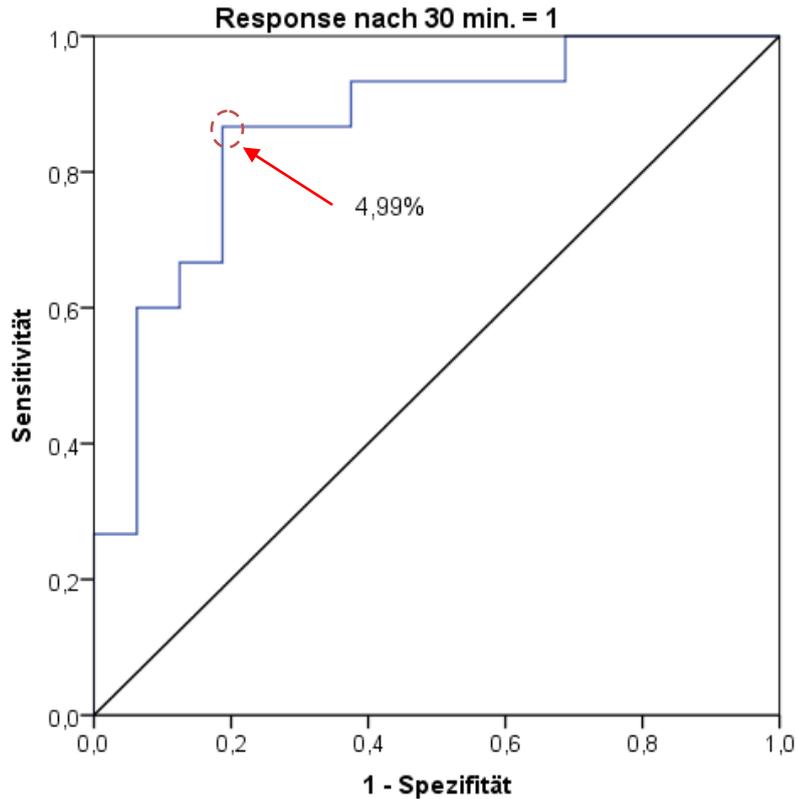


Abbildung 51: Kollektiv Volume Challenges, *ROC-Kurve zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die prozentuale Änderung des HI nach 15 min.*

Fläche unter der Kurve

Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,863	,068	,001	,730	,995

Tabelle 35: Kollektiv Volume Challenges, *Flächen der ROC-Kurve zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die prozentuale Änderung des HI nach 15 min.*

4.3.6 ROC Analysen

Die ersten ROC Kurven (Abb. 52) zeigen den Zusammenhang zwischen der Volume Response und den Hämodynamikparametern SVV, HF, SVI und dem Quotienten SVV/HF.

Durch eine Analyse der Kurvendaten mithilfe des Youden-Index wurde berechnet, ab welchen Ausgangswerten für SVV, HF, SVI und SVV/HF ein positives Ansprechen auf Volumengabe zu erwarten ist.

Über die zweiten ROC Kurven (Abb. 53) wird ermittelt, ab welcher Veränderung von SVV, HF, HI, SVI und des Quotienten SVV/HF nach 15 Minuten es sich bei einem Volume Challenge bereits nach 15 Minuten abschätzen lässt, ob eine positive Response nach Volumengabe vorliegen wird.

Zur Berechnung dienen die jeweiligen Deltas von SVV, HF, HI, SVI und SVV/HF, ermittelt aus der Differenz des Wertes nach 15 Minuten abzüglich des Ausgangswertes / Baseline Wertes.

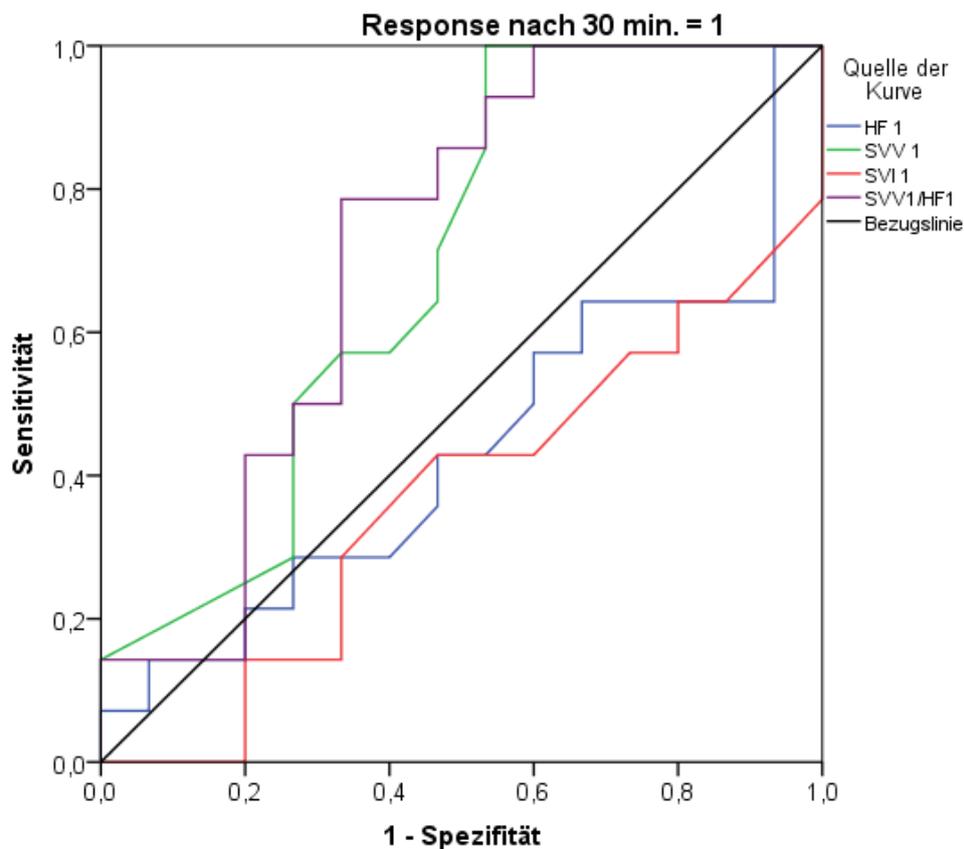


Abbildung 52: Kollektiv Volume Challenges, ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die Ausgangswerte von SVV, SVI, HF und des Quotienten SVV/HF

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
HF 1	,433	,110	,541	,217	,649
SVV 1	,690	,101	,081	,493	,887
SVI 1	,367	,105	,222	,161	,572
Quotient SVV1/HF1	,714	,099	,050	,521	,908

Tabelle 36: Kollektiv Volume Challenges, *Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die Ausgangswerte von SVV, SVI, HF und des Quotienten SVV/HF*

Aus der Kurvenanalyse mithilfe des Youden-Index ergibt sich die genaueste Vorhersage einer positiven Volume Response bei einem Ausgangswert für die SVV ≥ 9 , für die HF $\leq 78,5$, für den SVI $\leq 30,5$ und für den Quotienten SVV/HF $\geq 0,134$.

Der Quotient SVV/HF erreicht das Signifikanzniveau $p < 0,05$.

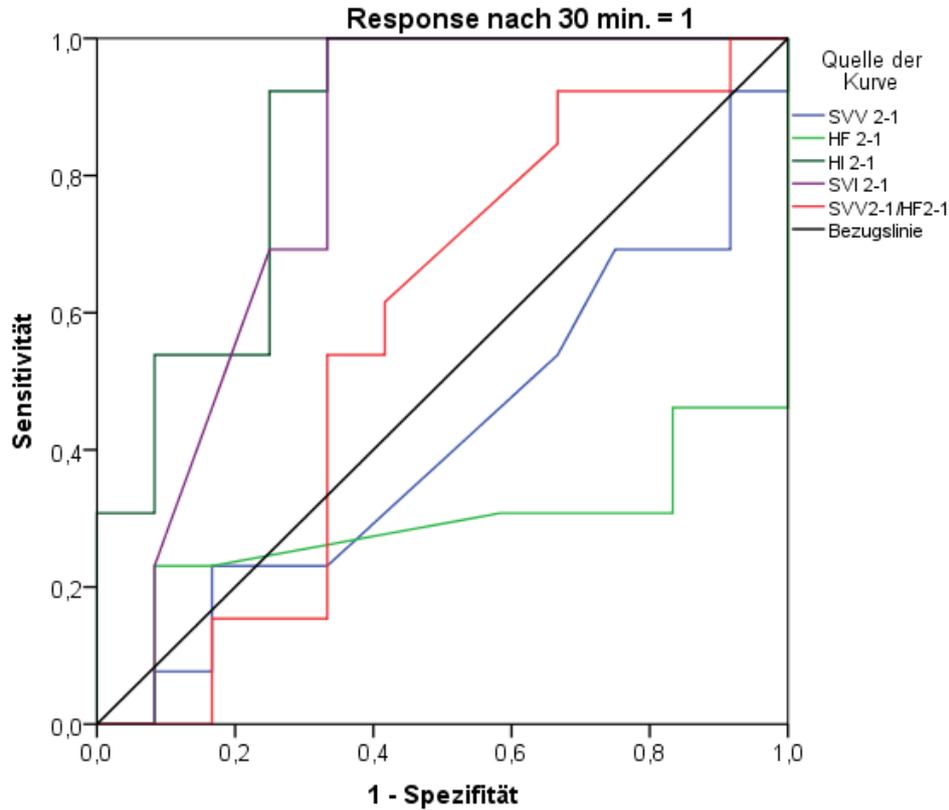


Abbildung 53: Kollektiv Volume Challenges, *ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response durch die Veränderungen nach 15 Minuten von SVV, HF, SVI, HI und des Quotienten SVV/HF*

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SVV 2-1	,417	,116	,480	,189	,644
HF 2-1	,285	,113	,068	,064	,506
HI 2-1	,859	,078	,002	,706	1,000
SVI 2-1	,801	,098	,011	,609	,994
SVV2-1/HF2-1	,567	,123	,568	,327	,807

Tabelle 37: Kollektiv Volume Challenges, *Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response durch die Veränderungen nach 15 Minuten von SVV, HF, SVI, HI und des Quotienten SVV/HF*

Betrachtet man die Veränderungen / Deltas von SVV, HF, HI, SVI und des Quotienten SVV/HF zwischen Ausgangswert und Messwert nach 15 Minuten, so liefern die Änderungen von HI ($p=0,002$), SVI ($p=0,011$) und HF ($p=0,068$), die signifikantesten Vorhersagen eines Ansprechens auf Volumengabe.

Die Kurvenanalyse mithilfe des Youden-Index ergibt, dass ein Abfallen der SVV um 3,5 und der HF um 4,5/min, sowie ein Ansteigen des HI um 0,155 (l/min)/m², des SVI um 0,5 ml/m², und des Quotienten SVV/HF um 0,45 nach 15 Minuten ein positives Ansprechen auf Volumengabe erwarten lassen.

Zu diesen Ergebnissen muss gesagt werden, dass in der klinischen Routine, aufgrund der einfachen Ablesbarkeit am Gerät, die Betrachtung der Baseline Werte für den Untersucher wesentlich praktischer ist, als die Verwendung der berechneten Delta Werte, die daher eher eine theoretische Bedeutung haben.

4.3.7 Bedeutung der korrigierten SVV

Es wird untersucht, inwiefern sich der unter Punkt 4.2.6 errechnete Parameter SVV(geschätzt) eignet, um im untersuchten Kollektiv der Volume Challenges als Prädiktor für einen Volumenmangel zu dienen.

Dazu soll die SVV(geschätzt) mit der gemessenen SVV zuerst bezüglich ihrer Korrelation verglichen werden.

	Korrelation	Signifikanz
SVV1(geschätzt) zu SVV1	0,504	0,005
SVV2(geschätzt) zu SVV2	0,382	0,041
SVV3(geschätzt) zu SVV3	0,407	0,028

Tabelle 38: Kollektiv Volume Challenges, *Korrelationen der SVV mit der SVV(geschätzt)*

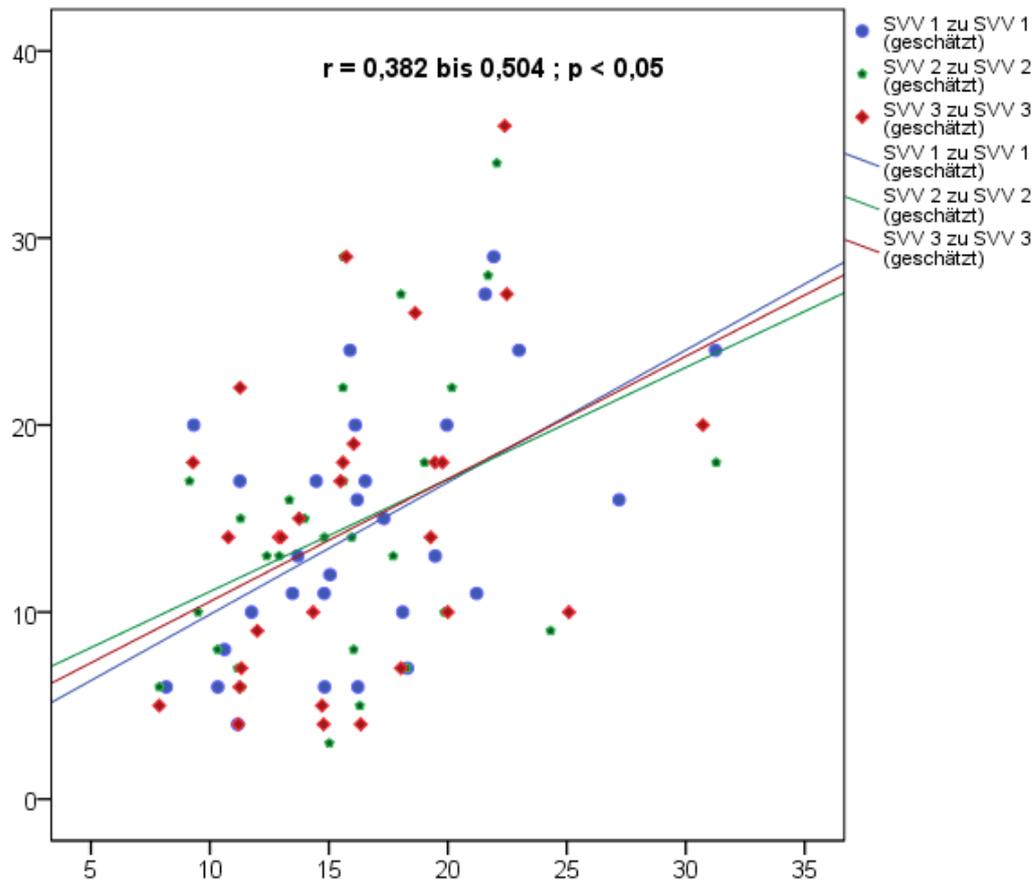


Abbildung 54: Kollektiv Volume Challenges, Korrelationen der SVV 1 bis 3 mit der SVV(geschätzt) 1 bis 3

Man erkennt, dass auch im Kollektiv der Volume Challenges eine auf dem $p < 0,05$ Niveau ($p = 0,048$ bis $p = 0,005$) signifikante Korrelation zwischen den errechneten SVV(geschätzt) Werten und den gemessenen SVV Werten besteht.

Im Vergleich dazu war die Korrelation zwischen der gemessenen SVV und der SVV(geschätzt) im Kollektiv der Einzelmessungen ebenfalls signifikant ($p < 0,001$), (vgl. Punkt 4.2.6).

Um den Nutzen des berechneten Parameters SVV(geschätzt) zur Prädiktion eines Volumenmangels zu analysieren, wird eine ROC-Kurve genutzt.

Es wird sowohl der Ausgangswert / Baseline Wert (Abb.55) als auch die Veränderung nach 15 Minuten /Delta Wert (Abb. 56) untersucht.

Zum Vergleich werden sowohl die gemessene SVV als auch der Quotient SVV/HF zusätzlich mitbetrachtet. Der in Punkt 4.2.6 erwähnte Quotient $SVV/SVV(\text{geschätzt}) = SVV(\text{korrigiert})$ wird in diesem Zusammenhang ebenfalls betrachtet.

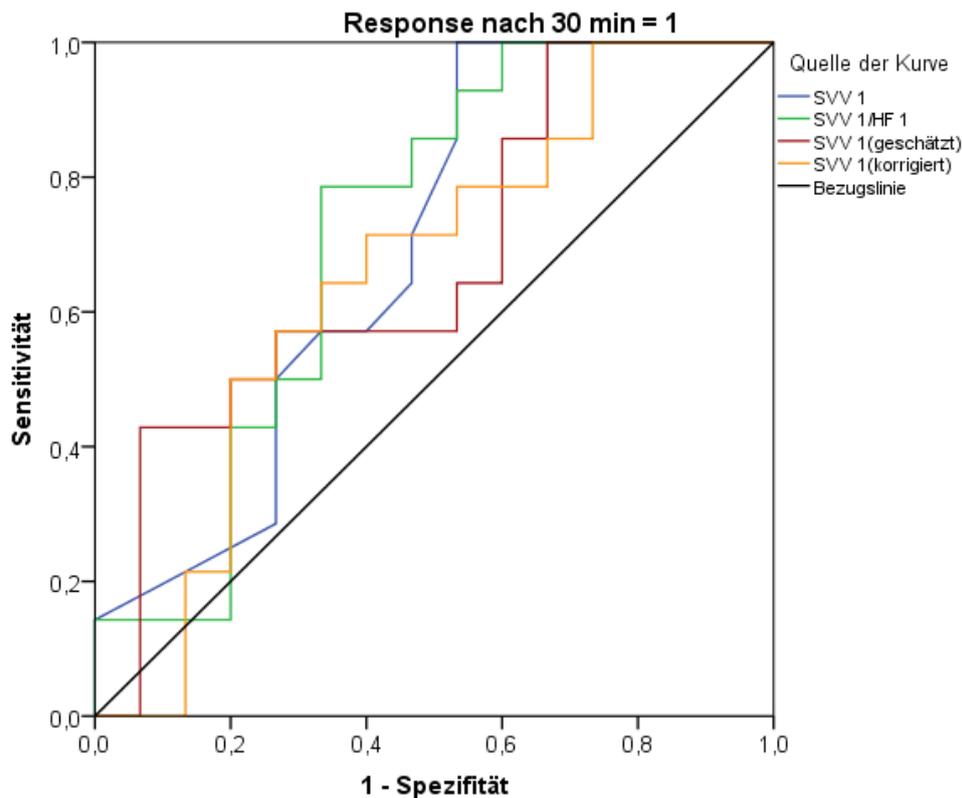


Abbildung 55: Kollektiv Volume Challenges, *ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die Ausgangswerte / Baseline Werte von SVV, des Quotienten SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert)*

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SVV 1	,690	,101	,081	,493	,887
SVV 1/HF 1	,714	,099	,050	,521	,908
SVV 1(geschätzt)	,676	,102	,106	,476	,876
SVV 1(korrigiert)	,652	,105	,163	,446	,858

Tabelle 39: Kollektiv Volume Challenges, *Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die Ausgangswerte / Baseline Werte von SVV, des Quotienten SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert)*

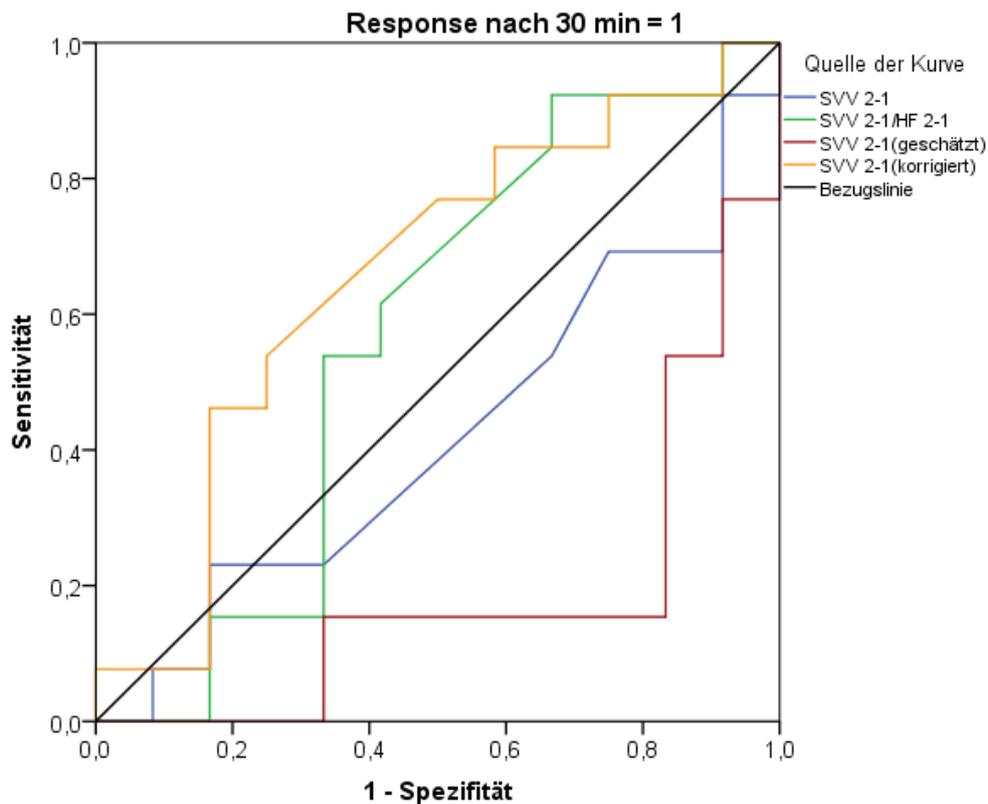


Abbildung 56: Kollektiv Volume Challenges, ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response durch die Veränderungen nach 15 Minuten / Delta Werte von SVV, des Quotienten SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert)

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
SVV 2-1	,417	,116	,480	,189	,644
SVV 2-1/HF 2-1	,567	,123	,568	,327	,807
SVV 2-1(geschätzt)	,186	,090	,008	,009	,363
SVV 2-1(korrigiert)	,657	,114	,183	,434	,880

Tabelle 40: Kollektiv Volume Challenges, Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response durch die Veränderungen nach 15 Minuten / Delta Werte von SVV, des Quotienten SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert)

Bei den Ausgangswerten / Baseline Werten für SVV, SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert), fällt eine im Vergleich zu SVV/HF schwächere Vorhersagekraft für SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert) auf. Das gilt auch für die gemessene SVV. Der Quotient SVV/HF erreicht das Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Bezüglich der Veränderung der vier Parameter nach 15 Minuten bzw. der Delta Werte, liefert die SVV(geschätzt) das mit Abstand beste Ergebnis von $p = 0,008$. Die gemessene SVV, der Quotient SVV/HF und die SVV(korrigiert) erreichen kein Signifikanzniveau.

Betrachtet man nur die Ergebnisse für die berechnete SVV(geschätzt), so kann mithilfe der Kurvendaten und des Youden-Index errechnet werden, dass mit höchster Sensitivität und Spezifität bei einer Baseline SVV 1(geschätzt) von 19,7 und einer Differenz Δ SVV 2-1(geschätzt) von 0,89 eine positive Volume Response nach 30 Minuten am ehesten zu erwarten ist.

4.3.8 Abbruchkriterium des Challenge

Die im Folgenden diskutierten Abbruchkriterien eines Volume Challenge wurden ex post nach der Durchführung der jeweiligen Volume Challenges im Kollektiv der Volume Challenges ermittelt.

Es zeigte sich unter Punkt 4.3.5 und 4.3.6, dass ein Baseline Wert für den Quotient aus SVV/HF $\geq 0,134$ und ein Δ HI (15 min) $\geq 4,99\%$ ein Ansprechen auf Volumengabe anzeigen können.

Für den Wert Δ HI (15 min) $\geq 4,99\%$ als Vorhersagekriterium ergibt sich dabei ein $p = 0,001$, bei Sens.=86,7%, Spez.=81,3%, PPW=81,3% und NPW=86,7%.

Für den Baseline Quotient SVV/HF ergibt sich ein $p = 0,05$, bei Sens.=78,6%, Spez.=66,7%, PPW=68,8% und NPW=78,9%.

Im Umkehrschluss lässt ein Baseline Quotient SVV/HF $< 0,134$ zusammen mit einem Δ HI (15 min) $< 4,99\%$ ein positives Ansprechen auf eine Volumengabe kaum erwarten, und kann als Abbruchkriterium bei einem laufenden Volume Challenge dienen.

Zur Erklärung der folgenden ROC Kurve in Abb. 57: Für das Ereignis 1: SVV/HF $< 0,134$ und für das Ereignis 2: Δ HI (15 min) $< 4,99\%$ gilt jeweils ja=1, nein=0.

Zur Erstellung der ROC Kurve wurde die Summe aus Ereignis 1+2 gebildet. Mögliche Ergebnisse sind 0, 1 und 2.

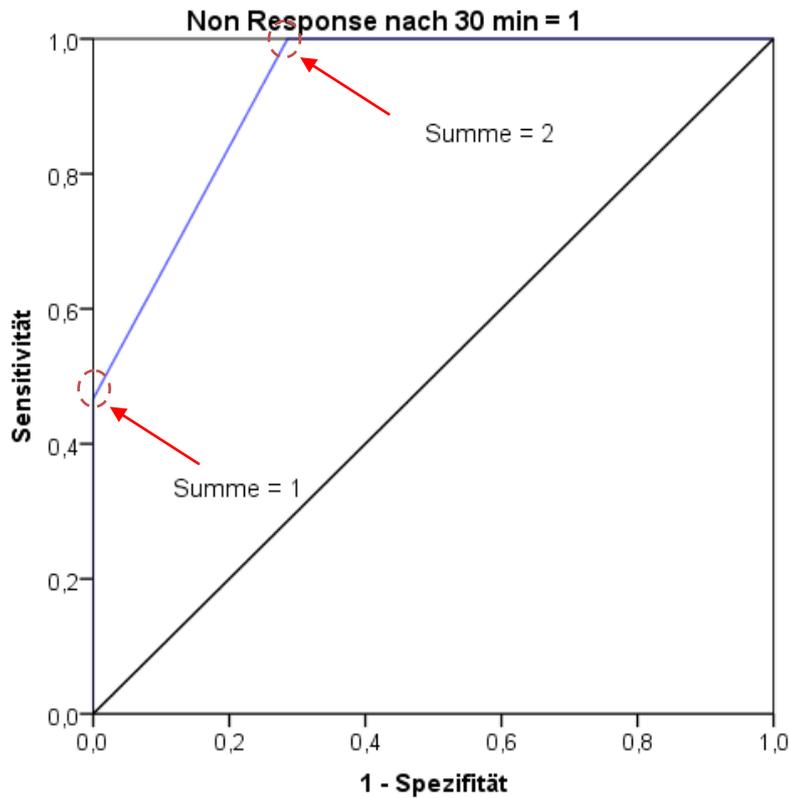


Abbildung 57: Kollektiv Volume Challenges, ROC-Kurven zur Vorhersage einer Non Response durch die Summe der Ereignisse 1: $SVV/HF < 0,134$ und 2: $\Delta HI (15 \text{ min}) < 4,99\%$

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: Summe der Ereignisse 1+2

Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,924	,048	,000	,830	1,000

Tabelle 41: Kollektiv Volume Challenges, Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage einer Non Response durch die Summe der Ereignisse 1: $SVV/HF < 0,134$ und 2: $\Delta HI (15 \text{ min}) < 4,99\%$

Aus der ROC Kurve ist erkennbar, dass die Summe = 2 aus dem positiven Ereignis 1 ($SVV/HF < 0,134$) und 2 ($\Delta HI (15 \text{ min}) < 4,99\%$) die beste Vorhersagekraft einer Non

Response auf Volumengabe ($p < 0,001$) liefert, also einen validen Entscheidungswert zum Abbruch eines Volume Challenge darstellt. Hierfür gilt $p < 0,001$, Sens.=46,7%, Spez.=100%, PPW=100%, NPW=63,6%.

Wie oben angenommen, sollte damit ein Volume Challenge abgebrochen werden, wenn zusätzlich zu einem Baseline Quotient $SVV/HF < 0,134$ der HI nach 15 Minuten um weniger als 4,99% angestiegen ist.

4.3.9 Fazit

Es hat sich bestätigt, dass die SVV grundsätzlich einen validen Vorlastparameter zur Abschätzung eines Ansprechens auf Volumengabe, im untersuchten Kollektiv der Volume Challenges darstellt. Im untersuchten Kollektiv waren 78% der Patienten, oder 24 von 31 Patienten unterstützt beatmet.

Betrachtet man die Baseline Werte der Parameter SVV, SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert), so erzielt man mit dem Parameter SVV/HF ($p < 0,05$) den besten prädiktiven Wert für eine Volume Response. Betrachtet man die Delta Werte dieser vier Parameter nach 15 Minuten, so liefert die Änderung von SVV(geschätzt) die mit Abstand beste Vorhersage einer Volume Response ($p = 0,008$).

Im untersuchten Kollektiv konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein HI Anstieg um 4,99% nach 15 Minuten eine positive Response nach 30 Minuten mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 81% erwarten lässt.

Es zeigte sich, dass zwischen der Höhe der SVV am Anfang der Messung und dem Ergebnis des Volume Challenge ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. So war die SVV bei allen positiven Messergebnissen größer 10, und ist als Zeichen des Ansprechens auf Volumengabe im Verlauf der Messung gesunken. Im Gegensatz dazu war bei der Gruppe der Non Responder die Baseline SVV im Mittel niedriger und nahm im Durchschnitt zu.

Kardial ist am niedrigeren Herzindex, der im Verlauf ansteigt und am arrhythmischen und höherfrequenten Herzschlag, der mit Volumengabe in der Frequenz abnimmt und regelmäßiger wird, ein positives Ansprechen zu erkennen. Hierfür wird allerdings kein statistisches Signifikanzniveau erreicht. Die Beobachtung des GEDI, des HI und des SVI, die bei positiver Response signifikant stärker ansteigen als bei Non Response, erscheint ebenfalls sinnvoll.

Des Weiteren hat sich der im vorherigen Kapitel erwiesene Zusammenhang zwischen SVV und HF als interessanter Ansatz herausgestellt, mit dem Quotienten SVV/HF einen neuen Parameter in die Betrachtung mit einzubeziehen, der ein noch genaueres Vorhersagen einer Response zulässt als beide Parameter für sich betrachtet.

Der über die Formel:

$$SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$$

errechnete Parameter SVV(geschätzt) eignet sich ebenfalls zur Prädiktion eines Volumenmangels. Die höchste Vorhersagekraft wird hierbei durch die Betrachtung des Absinkens der SVV(geschätzt) über 15 Minuten erzielt.

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, die bei den Respondern niedriger ist und nach Volumengabe ansteigt, während sie bei den Non Respondern im Mittel höher ist und abfällt, ist ebenfalls ein interessanter Unterscheidungsparameter, auch wenn das Signifikanzniveau $p < 0,05$ aufgrund des für die Betrachtung verwendeten kleinen Kollektivs ($n=31$) nicht erreicht wird.

Eine gesonderte Betrachtung der biometrischen Faktoren erscheint, aufgrund kaum signifikanter Unterschiede in Responder und Non Respondergruppe, wenig sinnvoll.

Für genauere Abschätzungen einer positiven Response bietet sich die zusätzliche Betrachtung der über die ROC Kurven ermittelten Grenzwerte für die einzelnen Hämodynamikparameter an. Wie über den Youden-Index ermittelt, wird bei $SVV \geq 9$, $HF \leq 78,5$, $SVI \leq 30,5$ und $SVV/HF \geq 0,134$ eine positive Response wahrscheinlich eintreten.

Erwähnenswert erscheint auch, dass sich die Non Responder durch eine höhere Variabilität der Atemzugvolumina auszeichnen. Wegen des kleinen Kollektivs ist dieser Unterschied mit einem $p=0,286$ jedoch nicht signifikant. Eine Atemformanalyse über 100 Atemzüge (s. Ergebnisse zu Punkt 4.1.3) ist bei unsicherer Datenlage nach alleiniger Betrachtung der Hämodynamikparameter trotzdem eine zusätzliche Entscheidungshilfe vor der Volumengabe.

Ein begonnener Volume Challenge sollte wegen einer höchst unwahrscheinlichen Volume Response insbesondere dann abgebrochen werden, wenn ein Ausgangswert für den Quotienten $SVV/HF < 0,134$ besteht und zusätzlich der HI nach 15 Minuten nicht über 4,99% angestiegen ist.

4.4 Charakteristika der DU Gruppe

Unter diesem Punkt wird speziell die Untergruppe der unterstützt beatmeten Patienten mit ihren Charakteristika in den Kollektiven der Einzelmessungen und der Volume Challenges betrachtet.

Vorherige Studien haben den Nutzen von Vorlastparametern, wie der SVV, in der Hämodynamik mehrfach beschrieben (MARX 2004, MARIK 2009, ZHANG 2011). Das Patientengut in diesen Studien war jedoch oft wegen fehlenden Atemantriebs, insbesondere im operativen Setting, druckkontrolliert beatmet. Eine druckunterstützte Beatmung stellte, genauso wie ein arrhythmischer Herzschlag, ein Ausschlusskriterium dar.

Es galt herauszufinden, ob für Patienten mit eigenem Atemantrieb, und deswegen unterstützter Beatmung, ähnliche Ergebnisse für die prognostische Validität von

Vorlastparametern, speziell der SVV, zu erwarten sind bzw. worin die Unterschiede, vor allem bezüglich der Verwendbarkeit der SVV für die Volumenmangelprädiktion, bestehen. Die im vorherigen Punkt, für das gemischte Kollektiv der Volume Challenges mit unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten erzielten Ergebnisse, sollen im Idealfall bestätigt werden.

4.4.1 Gruppenbeschreibung

Das Kollektiv der Einzelmessungen umfasste das weitaus größere Patientengut. 115 von 152 Messungen wurden an unterstützt beatmeten Patienten durchgeführt.

Im Kollektiv der Volume Challenges wurden 24 von 31 Messungen an druckunterstützt beatmeten Patienten durchgeführt.

Statistisch signifikantere Ergebnisse sind daher für das Kollektiv der Einzelmessungen eher zu erwarten, wobei aber auch geprüft werden soll, ob sich die Ergebnisse, trotz zu erwartender geringerer Signifikanz, für das Kollektiv der Volume Challenges analog dazu verhalten.

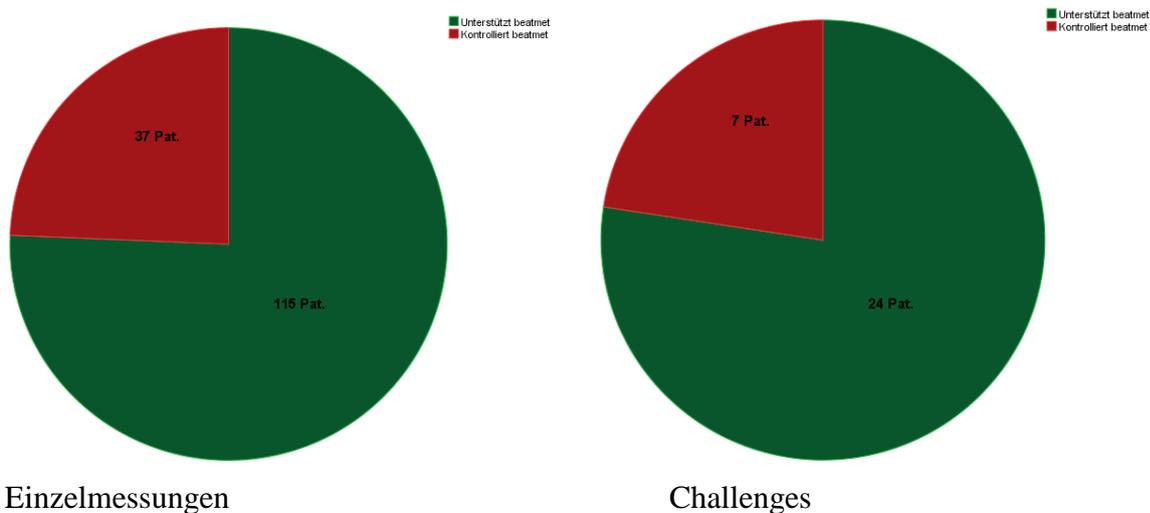


Abbildung 58: Gesamtkollektiv, *Beatmungsmodalitäten beider Kollektive*

Gruppe Challenges:	Kontrolliert beatmet	Unterstützt beatmet
Geschlecht	2 männlich, 5 weiblich	14 männlich, 10 weiblich
Anzahl der Messungen	7	24
Alter	63,7 ± 25,7 Jahre	62,8 ± 24,8 Jahre
Größe	172,7 ± 17,3 cm	170,1 ± 17,1 cm
Gewicht	82,3 ± 37,7 kg	83,3 ± 116,7 kg
BMI	27,7 ± 10,2 kg/m ²	28,2 ± 34,9 kg/m ²
APACHE II Score	30,7 ± 9,7	28,0 ± 20
SAPS II Score	64,4 ± 23,4	63,5 ± 44,5
TISS-28 Score	23,9 ± 19,1	21,3 ± 11,3
SOFA Score	14,6 ± 4,6	11,4 ± 7,4
Lagerung bei Messung	7 Rückenlage, 0 Bauchlage	14 Rückenlage, 0 Bauchlage
Herzrhythmus bei Messung	4 rhythmisch, 3 arrhythmisch	22 rhythmisch, 2 arrhythmisch
ZVK Lage bei Messung	6 jugular, 1 femoral	18 jugular, 6 femoral
Volume Response	1 ja, 6 nein	14 ja, 10 nein
SVV Anfangswert	4 >10, 3 <10	18 >10, 4 <10, 2 fehlend
SVV Veränderung	0,71 (-10 bis +4)	-0,23 (-12 bis +9)
Varianz AZV	0,91 ± 1,69	0,76 ± 0,64
Varianz AF	0,03 ± 0,07	0,66 ± 2,24
Produkt AZVV*AFV	0,06 ± 0,14	0,60 ± 2,7
GEDI Anfangswert	782,0 ± 509,0	721,0 ± 317,0
Herzfrequenz	95,0 ± 35,0	97,3 ± 37,7
Herzindex	2,81 ± 1,54	3,8 ± 2,4
Differenz ΔP _{peak} - PEEP	21,1 ± 7,9	15,0 ± 14,0
ZVS vor Messung	75,2 ± 14,0	72,5 ± 24,5
ZVS nach Messung	70,8 ± 13,0	73,3 ± 22,5
Differenz ZVS	-2,2 (-10 bis +8)	0,85 (-19 bis +13)
Katecholamingabe bei Messung	7 ja, 0 nein	21 ja, 3 nein
Krankheitsursache bei Messung	0 Sepsis	3 Sepsis
	2 Leberzirrhose	2 Leberzirrhose
	0 GI-Blutung	2 GI-Blutung
	1 ARDS	11 ARDS
	2 Kreislaufversagen	0 Kreislaufversagen
	2 Sonstiges	6 Sonstiges

Tabelle 42: Kollektiv Volume Challenges, *Patientencharakteristika: DU vs. DK*

Unter Verwendung des *Chi-Quadrat-Tests* ergeben sich signifikante Unterschiede im Kollektiv der Volume Challenges für die Response (Chi-Quadrat nach Pearson: 4,210, p=0,040) und den Herzrhythmus (Chi-Quadrat nach Pearson: 4,775, p=0,029) (rot unterlegt). Die restlichen Parameter unterschieden sich, wegen des kleinen Kollektivs (n=31), nicht statistisch signifikant.

Gruppe Einzelmessungen:	Kontrolliert beatmet	Unterstützt beatmet
Geschlecht	18 männlich, 19 weiblich	70 männlich, 45 weiblich
Anzahl der Messungen	37	115
Alter	62,4 ± 24,4 Jahre	65,4 ± 42,4 Jahre
Größe	171,5 ± 11,5 cm	169,5 ± 17,5 cm
Gewicht	79,1 ± 50,9 kg	73,3 ± 126,7 kg
BMI	26,6 ± 13,5 kg/m ²	25,3 ± 37,8 kg/m ²
APACHE II Score	29,7 ± 10,7	26,2 ± 17,8
SAPS II Score	63,6 ± 30,6	55,2 ± 40,8
TISS-28 Score	20,2 ± 18,8	19,6 ± 11,4
SOFA Score	13,5 ± 6,5	10,4 ± 8,6
Lagerung bei Messung	29 Rückenlage, 8 Bauchlage	114 Rückenlage, 1 Bauchlage
Herzrhythmus bei Messung	30 rhythmisch, 5 arrhythmisch, 2 fehlend	91 rhythmisch, 23 arrhythmisch, 1 fehlend
ZVK Lage bei Messung	29 jugular, 6 femoral, 2 fehlend	81 jugular, 33 femoral, 1 fehlend
Volume Response	X	X
SVV Anfangswert	18 ≥10, 18 <10, 1 fehlend	82 ≥10, 28 <10, 5 fehlend
SVV Veränderung	X	X
Varianz AZV	0,59 ± 1,12	0,96 ± 1,70
Varianz AF	0,15 ± 1,18	0,68 ± 3,06
Produkt AZVV*AFV	0,15 ± 1,15	0,73 ± 3,10
GEDI Anfangswert	830,5 ± 516,5	831,5 ± 589,5
Herzfrequenz	92,8 ± 41,2	98,7 ± 96,3
Herzindex	3,86 ± 3,26	4,2 ± 3,1
Differenz ΔPpeak - PEEP	19,4 ± 9,6	14,8 ± 18,2
ZVS vor Messung	X	X
ZVS nach Messung	X	X
Differenz ZVS	X	X
Katecholamingabe bei Messung	33 ja, 4 nein	50 ja, 65 nein
Krankheitsursache bei Messung	6 Sepsis	13 Sepsis
	12 Leberzirrhose	23 Leberzirrhose
	2 GI-Blutung	9 GI-Blutung
	5 ARDS	44 ARDS
	1 Kreislaufversagen	7 Kreislaufversagen
	11 Sonstiges	19 Sonstiges

Tabelle 43: Kollektiv Einzelmessungen, *Patientencharakteristika: DU vs. DK*

Unter Verwendung des *Chi-Quadrat-Tests* ergaben sich signifikante Unterschiede im Kollektiv der Einzelmessungen für die in folgender Tabelle 44 beschriebenen Werte:

Parameter	Chi-Quadrat nach Pearson	Signifikanz
Alter	49,877	0,049
Größe	34,979	0,020
BMI	85,588	0,044
APACHE II Score	40,918	0,032
SOFA Score	28,910	0,035
Lagerung	21,641	<0,001
$\Delta P_{\text{peak-PEEP}}$	38,502	0,041
Katecholamingabe	23,597	<0,001

Tabelle 44: Kollektiv Einzelmessungen, *Parameter mit signifikanten Unterschieden*

Die biometrischen Daten Alter, Größe und BMI unterscheiden sich im Kollektiv der Einzelmessungen signifikant zwischen kontrolliert und unterstützt beatmeten Patienten. Dies ist bei den klinischen Scores APACHE II und SOFA, sowie der Lagerung, des $\Delta P_{\text{peak-PEEP}}$ und der Katecholamingabe auch der Fall.

Für die Krankheitsursache fällt für das Kollektiv der Einzelmessungen auf, dass bei den unterstützt beatmeten Patienten häufiger ARDS als Ursache zu finden ist, während bei den kontrolliert beatmeten Patienten Sepsis und Leberzirrhose häufiger vorkommen. Das Signifikanzniveau $p < 0,05$ wird hierfür erreicht.

Vergleicht man die unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten in der Gruppe der Einzelmessungen anhand ihres Ausgangs / Baseline SVV Wertes, so ist dieser bei den unterstützt beatmeten Patienten signifikant häufiger ≥ 10 als bei den kontrolliert beatmeten Patienten ($p = 0,006$). Auch in der Gruppe der Volume Challenges ist dies der Fall, allerdings mit einem $p = 0,192$.

4.4.2 Untergruppenvergleiche

Hinsichtlich des statistischen Zusammenhangs zwischen Beatmungsform und Volume Response bzw. Beatmungsform und Herzrhythmus ergibt sich für das Kollektiv der Volume Challenges im Mann-Whitney-U Test ein $p = 0,044$ bzw. ein $p = 0,032$. (Anzahl der Patienten des jeweiligen Kollektivs als Grundlage des MWU-Tests).

Vgl. Tabelle 45:

	Mittelwert-DU	Mittelwert-DK	p-Mann-Whitney-U-Test
Response	0,58	0,14	0,044
Herzrhythmus	1,08	1,43	0,032

Tabelle 45: Kollektiv Volume Challenges, *M-W-U Test: Response und Herzrhythmus bzgl. Beatmungsmodalität*

Abb. 59 und 60 sollen dieses signifikante Ergebnis nochmals verdeutlichen.

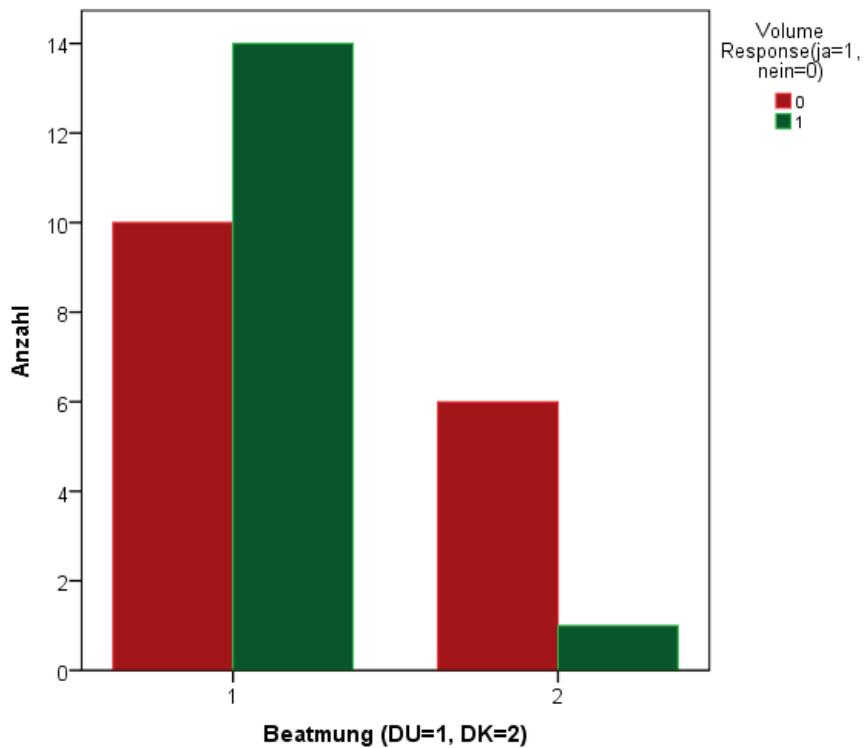


Abbildung 59: Kollektiv Volume Challenges, *Response bzgl. Beatmungsmodalität*

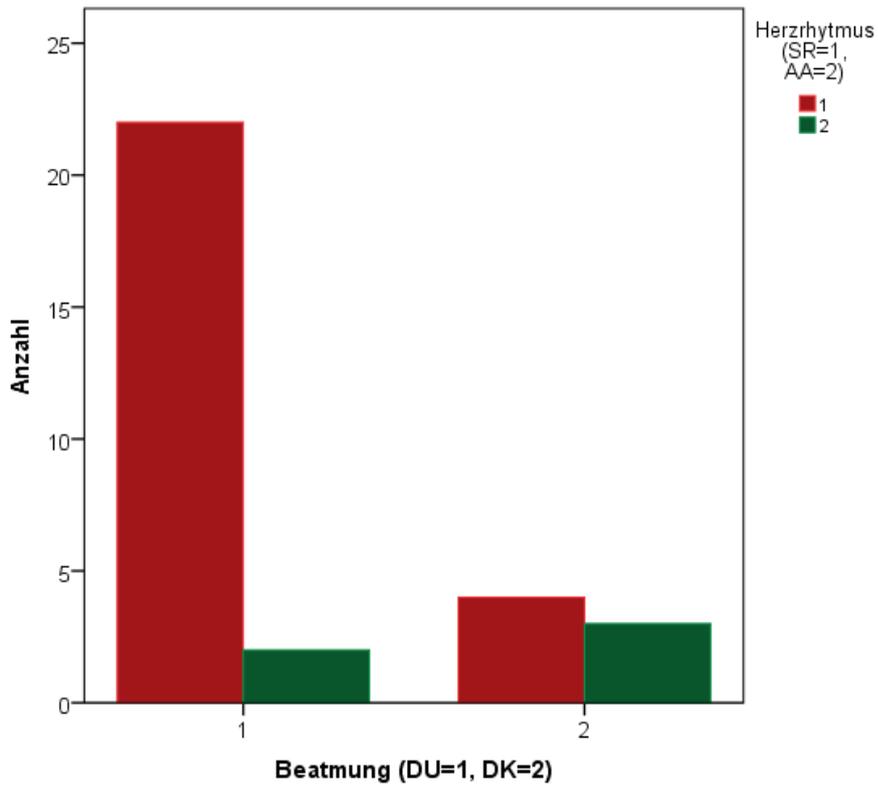


Abbildung 60: Kollektiv Volume Challenges, *Herzrhythmus bzgl. Beatmungsmodalität*

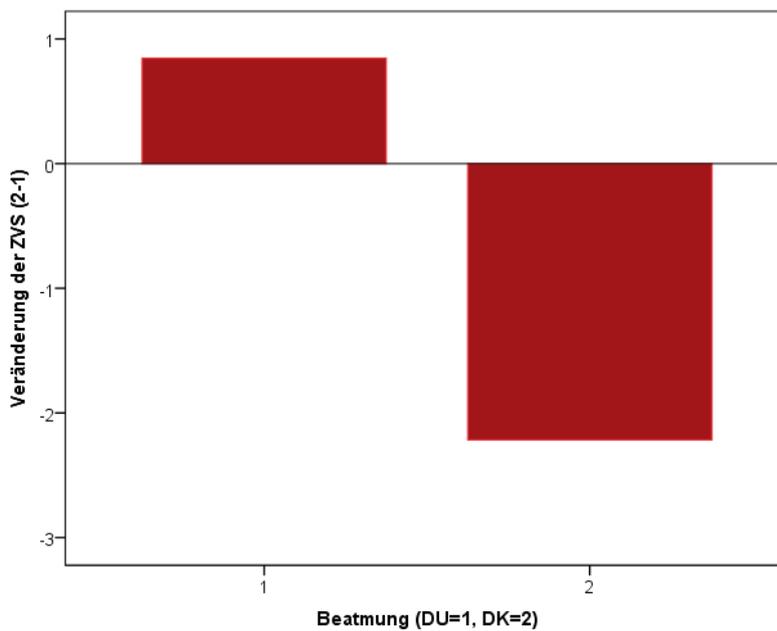


Abbildung 61: Kollektiv Volume Challenges, *ZVS Veränderung bzgl. Beatmungsmodalität*

Man erkennt in Abb. 61, dass bei den unterstützt beatmeten Patienten eine Zunahme der ZVS um einen Mittelwert von 0,85 zu verzeichnen ist, während bei den kontrolliert beatmeten Patienten die ZVS um einen Mittelwert von -2,2 abnimmt.

Dies könnte u.U. dadurch zu erklären sein, dass in dem kontrolliert beatmeten Kollektiv insgesamt „kränkere“ Patienten zu finden waren, die weder das zugeführte Volumen, noch die damit einhergehende Möglichkeit zum besseren Sauerstofftransport entsprechend gut umsetzen konnten.

Dieser Unterschied ist im untersuchten Kollektiv der Volume Challenges allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,218$).

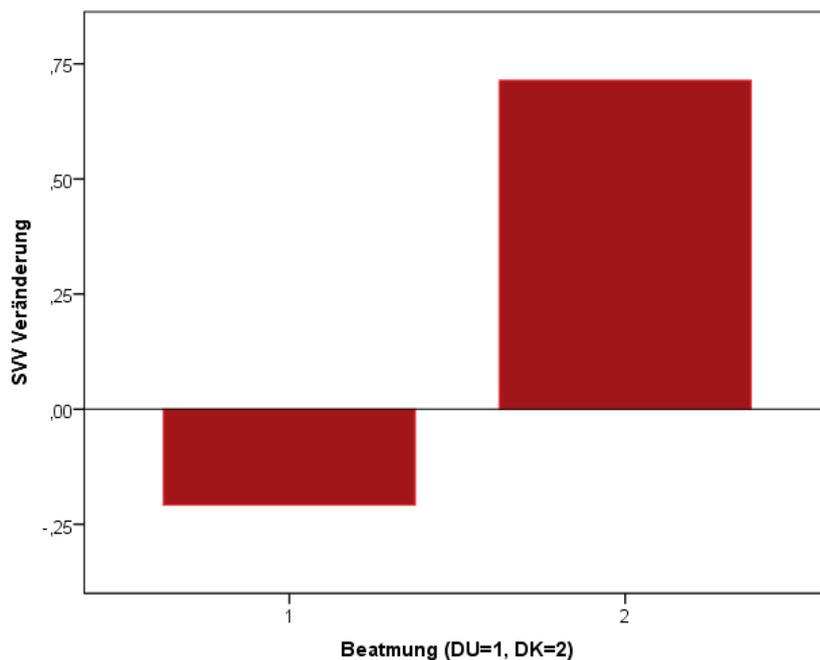


Abbildung 62: Kollektiv Volume Challenges, *SVV Veränderung bzgl. Beatmungsmodalität*

Im Kollektiv der Volume Challenges fällt die SVV in der DU Gruppe im Mittel ab, während sie in der DK Gruppe ansteigt (vgl. Abb. 62). Dieser Unterschied ist wegen des kleinen Kollektivs ($n=31$) nicht statistisch signifikant.

Die folgenden beiden Diagramme (Abb. 63 und 64) beziehen sich auf das größere Kollektiv ($n=152$) der Einzelmessungen und zeigen zwei signifikante Unterschiede zwischen der DU und der DK Gruppe.

Die dargestellten Ergebnisse verhalten sich für das Kollektiv der Volume Challenges ähnlich, ohne das gleiche Signifikanzniveau zu erreichen. Dies ist auch der Tabelle 42 zu entnehmen.

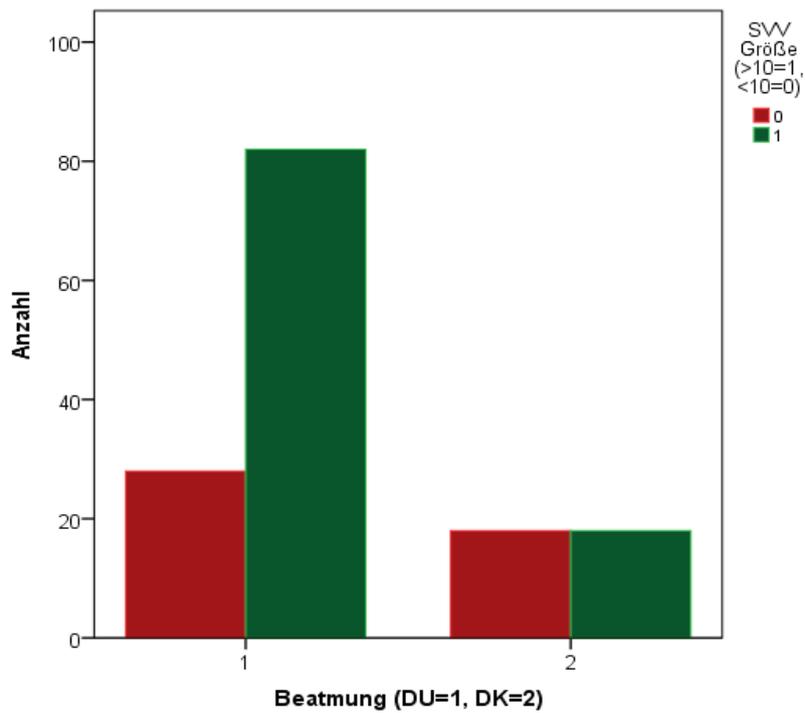


Abbildung 63: Kollektiv Einzelmessungen, *SVV Ausgangswert bzgl. Beatmungsmodalität*

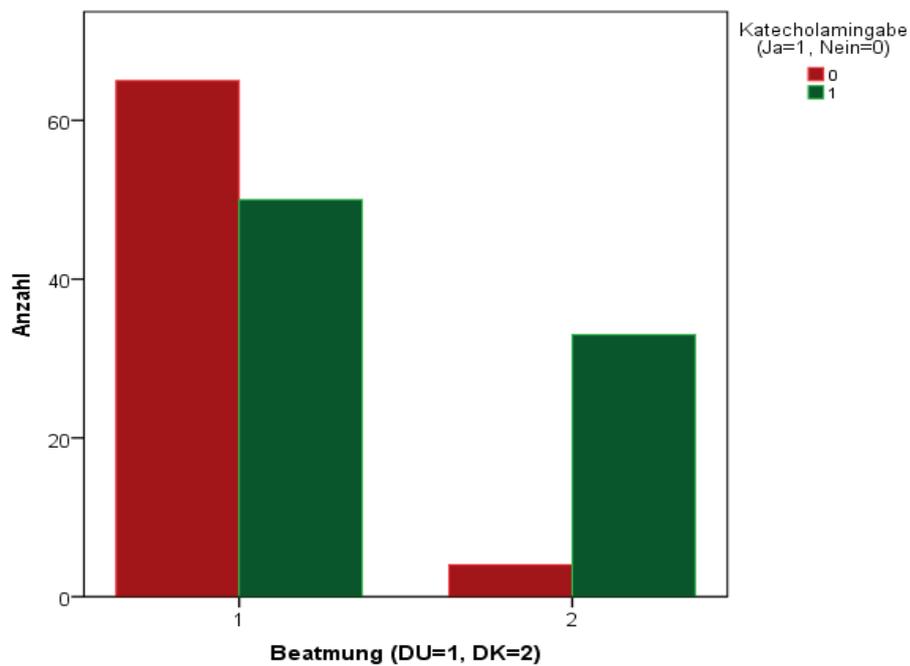


Abbildung 64: Kollektiv Einzelmessungen, *Katecholamingabe bzgl. Beatmungsmodalität*

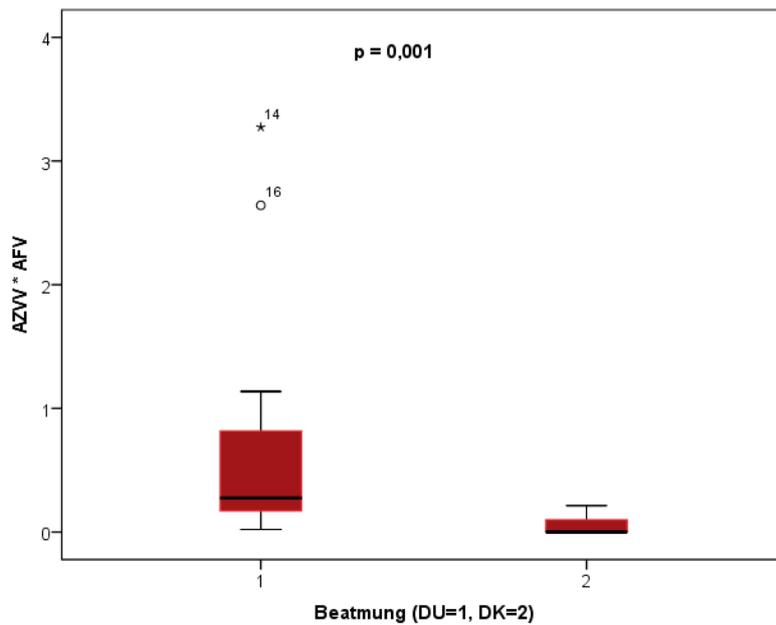


Abbildung 65: Kollektiv Einzelmessungen, $AZV \cdot AFV$ bzgl. *Beatmungsmodalität*

Man kann in Abb. 65 erkennen, dass die Atemzugvolumina und die Atemfrequenzen, hier dargestellt als Produkt $AZV \cdot AFV$, im Kollektiv der Einzelmessungen bei den unterstützt beatmeten Patienten stärker schwanken als bei den kontrolliert beatmeten Patienten. Der Chi-Quadrat Test ergibt hierfür ein $p=0,205$.

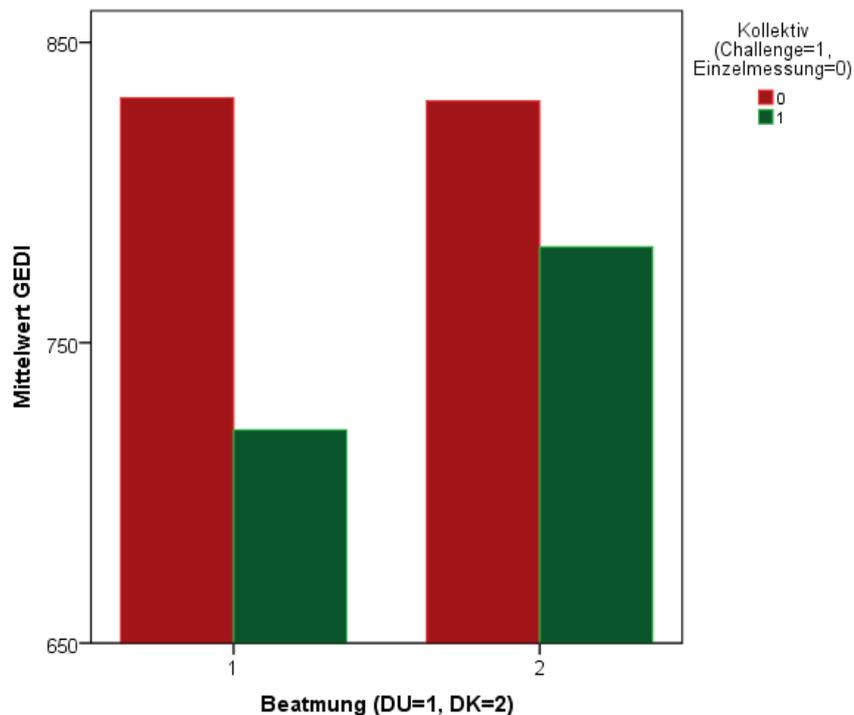


Abbildung 66: Gesamtkollektiv, Mittelwerte für GEDI bzgl. Beatmungsmodalität und Kollektiv

Zu erkennen ist in Abb. 66 der deutlich höhere Mittelwert für den GEDI im Kollektiv der Einzelmessungen. Dieser nähert sich im Kollektiv der Volume Challenges nur für die druckkontrolliert beatmeten Patienten etwas an.

4.4.3 Fazit

In der Untergruppe der unterstützt beatmeten Patienten im Kollektiv der Einzelmessungen und dem der Volume Challenges hat sich gezeigt, dass die Beatmungsmodalität einen Einfluss auf Atemcharakteristika, Hämodynamikparameter und Volume Responsiveness hat, und z.T. von biometrischen Daten und der Krankheitsursache beeinflusst wird.

Im Kollektiv der Einzelmessungen waren die unterstützt beatmeten Patienten signifikant älter ($p=0,049$), kleiner ($p=0,020$), hatten einen geringeren BMI ($p=0,044$), niedrigere Werte für den APACHE II ($p=0,032$) und SOFA Score ($p=0,035$), befanden sich häufiger in Rückenlage ($p<0,001$), wiesen einen höheren SVV Ausgangswert ($p=0,006$), eine geringere Differenz $\Delta P_{peak} - PEEP$ ($p=0,041$), und seltener Kreislaufunterstützung ($p<0,001$) auf.

Dies deutet auf ein insgesamt weniger krankes Patientenkollektiv in der DU Gruppe hin. Darüber hinaus weisen unterstützt beatmete Patienten andere Krankheitsschwerpunkte auf, als kontrolliert beatmete. So liegt der Schwerpunkt der DU Gruppe in einer respiratorischen Problematik wie ARDS, während in der DK Gruppe Sepsis und Leberversagen als Behandlungsursache überwiegen.

Grundsätzlich gelten die gleichen Ergebnisse für die unterstützt beatmeten Patienten im Kollektiv der Volume Challenges. Allerdings wird wegen der Kollektivgröße von $n=31$ das Signifikanzniveau $p<0,05$ für den Chi-Quadrat Test nicht für alle Parameter erreicht. Unterstützt beatmete Patienten weisen hier jedoch signifikant häufiger einen rhythmischen Herzschlag ($p=0,032$) und eine positive Volume Response ($p=0,044$) auf.

Für den GEDI ist auffällig, dass sich sein Wert größtmäßig eher zwischen den Kollektiven der Einzelmessungen und dem der Volume Challenges unterscheidet als zwischen den Beatmungsformen DU und DK (Vgl. Abb. 66).

Für das Kollektiv der Einzelmessungen ist darüber hinaus auffällig, dass das Produkt $AZVV*AFV$ in der Gruppe der unterstützt beatmeten Patienten größer ist als in der Gruppe der kontrolliert beatmeten Patienten. Dies spricht für höhere Variabilitäten der AZV und AF bei unterstützt beatmeten Patienten.

Diese Tatsache erreicht im untersuchten Kollektiv zwar nur ein Signifikanzniveau von $p=0,205$, unterstützt aber eine der eingangs genannten Thesen, wonach bei unterstützt beatmeten Patienten insgesamt stärker schwankende Atemzugvolumina und Atemfrequenzen zu finden sind als bei kontrolliert beatmeten Patienten.

Auffällig für die Gruppe der Volume Challenges ist eine im Verlauf des Challenge im Mittel steigende ZVS bei der DU Gruppe, während diese in der DK Gruppe im Mittel abfällt. Das Signifikanzniveau hierfür liegt bei 0,218 und könnte bei einem größeren Kollektiv noch verbessert werden.

5. Diskussion

Das adäquate Monitoring der Vitalparameter von Patienten auf der Intensivstation ist eine wichtige Voraussetzung für die Therapie. Es ist in vielerlei Hinsicht einfacher als früher, den klinischen Zustand des Patienten über verschiedenste Messverfahren und Geräte in Zahlenwerte zu transformieren. Diese können dann dokumentiert werden, und auf pathologische Werte kann in spezifischer Weise reagiert werden.

Dennoch kann nicht jedes Verfahren auf jeden Patienten angewendet werden, und oft sind erhobene Parameter in kritischem Kontext zum Setting der Messung zu betrachten. Je vielfältiger der Datensatz ist, der erhoben werden kann, und je tiefgreifender die Entscheidungen sind, die von seiner Interpretation abhängen, desto valider müssen die Methoden der Datenerhebung werden, um Behandlungsfehlern vorzubeugen (FELDMAN 2009).

Der Mangel an intravasalem Volumen ist bei Patienten auf der Intensivstation ein ernstzunehmendes Problem. Durch diesen Volumenmangel und durch die darauf folgende mögliche Entgleisung des Kreislaufs können sich rasch potentiell lebensbedrohliche Zustände entwickeln. Diesen Zuständen durch Gabe von Flüssigkeit oder Katecholaminen adäquat zu begegnen, ist Ziel der Behandlung (DELLINGER 2012).

Durch Bewertung des über das PiCCO System erhobenen dynamischen Vorlastparameters SVV, soll über die Notwendigkeit einer Volumenersatztherapie in diesen Situationen entschieden werden. In Studien an Patienten im operativen Setting wurde diese erfolgreiche Einsatzmöglichkeit für die SVV mehrfach bestätigt (KIM 2013, LI 2013, MARIK 2009, MARX 2004, PALA 2012, ZHANG 2011).

Als Ausschlusskriterien für eine Anwendbarkeit der SVV gelten jedoch unter anderem ein arrhythmischer Herzschlag und das Fehlen einer kontrollierten Beatmung (LANSDORP 2012, PERNER 2006, SOUBRIER 2007). Man geht davon aus, dass durch die stark schwankende Herzfrequenz bei kardialer Arrhythmie, und der dadurch vorhandenen Schwankungen des Schlagvolumens, die SVV zu ungenau zur Volumenmangelprädiktion wird. Darüber hinaus würde sich bei der unterstützten Spontanatmung die fehlende Gleichmäßigkeit der Atemzüge und damit der Atemzugvolumina einer mechanisch kontrollierten „Zwangsbeatmung“ negativ auswirken, und ein somit auftretendes „Lungenflimmern“ könnte durch stark wechselnde Thoraxdrücke die Genauigkeit der SVV stark beeinträchtigen.

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss der unterstützten Beatmung auf die SVV zu untersuchen und eine mögliche Anwendbarkeit der SVV bei DU Beatmung zu bestätigen. Zur Evaluierung der Daten wurde ein Kollektiv von 70 Patienten mit 152 Einzelmessungen durch das PiCCO Monitoring eingeschlossen. Die in diesem ersten Kollektiv erzielten Ergebnisse wurden an einem aus 29 Patienten bestehenden zweiten Kollektiv mithilfe der Durchführung von 32 Volume Challenges, d.h. der probatorischen Gabe von 7ml/kgKG Kristalloid über 30 Minuten, validiert.

Auf der Intensivstation, auf der diese Studie durchgeführt wurde, waren die Patienten aufgrund ihres Gesundheitszustandes meist sowohl hämodynamisch als auch respiratorisch unterstützt und überwacht. Gerade der respiratorische Zustand des Intensivpatienten, der von kontrolliert-/ bis unterstützt beatmet in vielerlei Formen vorkam, war für das Setting dieser Studie von übergeordneter Wichtigkeit. Es sollte untersucht werden, in wie fern sich der Hämodynamikparameter SVV zur Vorhersage eines Volumenmangels auch bei unterstützt beatmeten Patienten eignet, und auf welche Weise sich eventuelle Einflussfaktoren aus Hämodynamik, Biometrie und Beatmung auf den Parameter SVV und dessen Vorhersagekraft auswirken.

Ein besonderes Interesse dieser Studie war es, Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten in der Verwendung der SVV bei nicht kontrolliert beatmeten Patienten, im Vergleich zu den vielen Studien an kontrolliert beatmeten Patienten bzw. Patienten im operativen Setting (JAIN 2012, LI 2013, MARX 2004, MARIK 2009, PALA 2012, WANG 2012), zu zeigen. Zu diesem Zweck wurde diese Studie in vier Schwerpunkte aufgeteilt.

Als Erstes wurde, unter der Hypothese, dass es sowohl bei DU als auch bei DK beatmeten Patienten regelmäßige und unregelmäßige Atemtypen gibt, in beiden Kollektiven die Atemform der Patienten über die Variabilitäten des Atemzugvolumens (AZVV) und der Atemfrequenz (AFV) untersucht. Es wurde auf Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten von unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten eingegangen.

Ergebnis 1 war hierbei, dass es kaum Unterschiede zwischen DU und DK beatmeten Patienten bezüglich ihrer AZVV gab, **Ergebnis 2** war die starke Korrelation zwischen AZVV und AFV zwischen unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten ($p < 0,001$, $r > 0,64$). Die Aufnahme von 100 Einzelwerten von AZV und AF erwies sich als dafür ausreichend.

Als Zweites wurde der Parameter SVV am Kollektiv der Einzelmessungen auf eventuelle signifikante Einflüsse durch verschiedene andere Parameter aus Hämodynamik, Beatmung und Biometrie untersucht. Dieses Kollektiv war mit 152 Messungen an DU und DK beatmeten Patienten das größere Kollektiv der Studie. Mithilfe dieser Faktoren wurde die starke Assoziation der SVV mit der Herzfrequenz gezeigt und eine Schätzformel zur Berechnung des adjustierten Parameters SVV(korrigiert) erstellt. **Ergebnis 3** war die Adjustierung der SVV durch den Quotienten SVV/HF aufgrund deren hoher Korrelation ($p = 0,002$, $AUC = 0,656$), **Ergebnis 4** die Berechnung der Schätzformel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ mithilfe der multiplen Regression.

Nach der Evaluation dieser Parameter im größeren Kollektiv der Einzelmessungen, wurden diese als dritter Schwerpunkt am mit 31 Messungen kleineren Kollektiv der Volume Challenges validiert. Zu diesem Zweck wurde außerdem geprüft, in wie fern sich die Gruppe der Responder von der der Non Responder unterscheidet, wie und nach welcher Zeit eine Volume Response sichtbar ist, und in welcher Weise sich die SVV, auch durch den adjustierten Parameter SVV(korrigiert), als Vorhersageparameter einer positiven Volume Response eignet. Darüber hinaus wurde untersucht, beim Zusammentreffen welcher Parameter mit keiner positiven Response mehr gerechnet werden kann, und ein laufender Volume Challenge besser abgebrochen werden sollte.

Ergebnis 5 war hierbei die beste Vorhersagbarkeit einer Volume Response durch den Ausgangswert des Quotienten SVV/HF ($p = 0,05$, $AUC = 0,714$) bzw. die Veränderung der SVV(geschätzt) gegenüber dem Ausgangswert nach 15 Minuten ($p = 0,008$, $AUC = 0,814$). **Ergebnis 6** war schließlich das Abbruchkriterium eines Volume Challenge bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Ausgangswerts für $SVV/HF < 0,134$ und einem ΔHI (15 min) $< 4,99\%$.

Als vierter und letzter Punkt wurde die Gruppe der unterstützt beatmeten Patienten mit der Gruppe der kontrolliert beatmeten Patienten in beiden Kollektiven (Einzelmessungen und Volume Challenges) verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Als **Ergebnis 7** lässt sich der in Richtung pulmonologische Problematik verschobene Krankheitsschwerpunkt der unterstützt beatmeten Patienten nennen. Darüber hinaus sind diese insgesamt weniger krank, was beispielsweise der APACHE II Score verdeutlicht.

Eines der Hauptziele hämodynamischer Überwachung ist es, durch kontinuierlich und intermittierend erhobene Parameter sowie evtl. durch die Durchführung eines Volume Challenge, genau die Gruppen von Patienten zu identifizieren und dieser eine Volumetherapie zu ermöglichen, die am meisten davon profitieren und gleichzeitig dadurch am wenigsten gefährdet werden. Denn trotz aller Vorteile einer Flüssigkeitsgabe, wie zum Beispiel einer besseren Organperfusion und damit suffizienteren Sauerstoffversorgung, bleiben damit dennoch eine Reihe von Risiken durch Überwässerung verbunden, die die

Gesundheit des Patienten gefährden. Dazu gehören z.B. Ödeme von Bindegewebe, Gastrointestinaltrakt, Lunge und Myokard, um nur einige zu nennen (WEINSTEIN 1992).

In einem Kollektiv von 70 Patienten, wurden mithilfe von 152 Einzelmessungen, von denen 115 an druckunterstützt beatmeten Patienten durchgeführt wurden, folgende, in Punkt 5.1 bis 5.3 beschriebenen Hauptergebnisse, erzielt.

5.1 Einfluss der Beatmungsmodalität

Um zu unterscheiden, ob sich die SVV bzw. SVV(korrigiert) auch im Kollektiv der unterstützt beatmeten Patienten zur Vorhersage einer positiven Volume Response eignet, war es nötig, dieses Kollektiv mit dem der kontrolliert beatmeten Patienten zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurde die Variabilität der Atemzugvolumina und der Atemfrequenz, die wie in Punkt 4.1.2 beschrieben, hoch signifikant miteinander korrelieren, verwendet.

Die ursprüngliche Hypothese, dass die Atemzugtiefen von unterstützt beatmeten Patienten, im Vergleich zu den Atemzugtiefen der kontrolliert beatmeten Patienten, signifikant stärker schwanken würden (WALLON 2013, SURBATOVIĆ 2013), wurde in dem in Punkt 4.1.1 untersuchten Kollektiv zumindest dadurch teilweise widerlegt, dass sich sowohl bei den kontrolliert-, als auch bei den unterstützt beatmeten Patienten stark und gering schwankende AZV und AF finden ließen.

Dies ist bei genauerer Betrachtung erklärbar, da bei modernen Beatmungsgeräten die Übergänge zwischen DU und DK nahezu fließend sind und keine sich gegenüberstehenden Extreme darstellen. Schon bei der kontrollierten Beatmung hat der Patient die Möglichkeit je nach Grad der Wachheit „dazu zu atmen“ und damit Atemfrequenz und Atemzugvolumen bis zu einem gewissen Grad mitzubestimmen. Auch bei der unterstützten Beatmung wird eine große Bandbreite, von einer nur durch einen PEEP unterstützten Spontanatmung, bis zu einer mit regelmäßiger Volumengabe inklusive Apnoeventilation versehenen Atemunterstützung, abgedeckt (RATHGEBER 1993).

Im weiteren Verlauf der Studie wurde darüber hinaus untersucht, ob die AZVV bzw. die AFV als Parameter der Beatmung einen signifikanten Einfluss auf die SVV ausüben würden. Der Höhe des Tidalvolumens wird bei Kim (KIM 2008) ein gewisser Einfluss auf die SVV bescheinigt, im Sinne einer steigenden SVV bei steigendem Tidalvolumen. In der vorliegenden Studie konnte für die AZVV bzw. die AFV allerdings nur ein Einfluss auf Trendniveau ($p < 0,1$) auf die SVV nachgewiesen werden. Dies war zudem erst dann der Fall, wenn bereits die 10% höchsten und niedrigsten Einzelwerte zur Berechnung der Variabilitäten zur Minimierung von „Ausreißern“ außer Acht gelassen wurden.

Allerdings konnte für die Beatmungsmodalität, also druckunterstützt oder druckkontrolliert, ein hoch signifikanter Einfluss auf die SVV, im Sinne einer höheren SVV bei DU Beatmung, festgestellt werden. Diese beiden Tatsachen erscheinen im Hinblick auf den weiter oben genannten fehlenden Zusammenhang zwischen AZVV und Beatmungsmodalität schlüssig.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse stellt man fest, dass einzelne Parameter der Beatmung einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die SVV und damit auf die Vorhersage einer Volume Response haben. Im Gegensatz zu Kim (KIM 2008), der steigende SVV und PPV Werte bei steigendem Tidalvolumen gemessen hat, spielte die Höhe des Tidalvolumens in dieser Studie eine ebenso geringe Rolle wie die AZVV und AFV. Jedoch muss die Beatmungsmodalität, DU oder DK, bei jedem Patienten, bei dem über eine Volumengabe nachgedacht wird, berücksichtigt werden. Die vorliegende Studie gibt Hinweise, dass die SVV, insbesondere nach Korrektur mit der Beatmungsmodalität, sowie adjustiert auf einen Schätzwert SVV(geschätzt) bzw. SVV(korrigiert), auch bei DU beatmeten Patienten die Volume Response vorhersagen kann.

5.2 Klinische Bedeutung der SVV

Das hämodynamische Monitoring ist eine heute vielfach unverzichtbare Erweiterung des Standardmonitorings von Puls und Blutdruck auf der Intensivstation (CHEW 2013). Das PiCCO System liefert über die in der Einleitung unter Punkt 1.2.2 und 1.2.3 beschriebenen Verfahren der Thermodilution und der Pulskonturanalyse eine Reihe von Messwerten, die eine genaue Einschätzung der Kreislaufsituation des Patienten zulassen. Darüber hinaus ist es über die Interpretation der PiCCO-Parameter möglich, Therapieentscheidungen zu treffen.

Ein Volumenmangel soll auf diese Weise, insbesondere bei beatmeten Patienten, rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden können, wobei adäquat hier unter anderem eine Entscheidung zwischen Flüssigkeitsgabe oder Katecholamin Infusion bedeuten kann.

Die Parameter des hämodynamischen Monitorings können in drei Gruppen eingeteilt werden: Druckbasiert, volumetrisch und dynamisch (HÖLLTHALER 2010). Zu den druckbasierten Parametern gehören der ZVD und der PCWP. Es wurde vielfach gezeigt, dass aus der Höhe dieser Füllungsdrücke keine zuverlässige Aussage über ein Ansprechen auf Volumengabe abgeleitet werden kann (GOEPFERT 2007).

Die volumetrischen Parameter schließen v.a. GEDV, ITBV und EVLW, bzw. indiziert als GEDI, ITBI und ELWI, mit ein. Den Druckwerten ist der GEDI in Bezug auf Einschätzung der Vorlast und Volumenreagibilität überlegen (REUTER 2002, RENNER 2007). Dabei lässt sich über die Interpretation des ELWI die Gefahr einer Überwässerung des Patienten frühzeitig erkennen.

Schließlich bleiben noch die dynamischen Parameter SVV und PPV zu erwähnen. Sie ermöglichen eine Prognose, ob eine Volumengabe zu einer Erhöhung des HZV führen wird. In diesem Einsatzfeld wird die SVV, was prognostische Validität angeht, dem ZVD und auch dem GEDI als mindestens gleichwertig (STONEKING 2012), oder sogar als überlegen (BERKENSTADT 2001, CHERPANATH 2013, REUTER 2002) angesehen.

Eine wesentliche Einschränkung der Anwendbarkeit der SVV ist die Tatsache, dass kardiale Arrhythmien und nicht mechanisch kontrollierte Spontanatmung Limitationen darstellen, die einen Einsatz der SVV verbieten (ZHANG 2011). Da die SVV unter den kontrolliert

beatmeten Patienten eine herausragende Stellung in der Vorhersage eines Volumenmangels einnimmt, sollte durch diese Studie überprüft werden, ob es möglich ist, die Anwendbarkeit der SVV zur Volumenmangelprädiktion auf das große Kollektiv der unterstützt beatmeten Patienten auf einer Intensivstation auszudehnen.

Hierfür muss den Besonderheiten des unterstützt beatmeten Patientenkollektivs eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. So gilt es gleichsinnige Veränderungen von SVV und Herzfrequenz zu beachten, aber auch die unterschiedlichen Reaktionen der ZVS und der übrigen Hämodynamikparameter zu berücksichtigen. Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist es, dass erstmals für den bisher nicht indizierten Parameter SVV einige Möglichkeiten zur Adjustierung gezeigt werden.

Die Beatmungsparameter, wie die Variabilitäten von AZV und AF und die verschiedenen Anfangsgrößen von SVV, HF und HI müssen ferner auf gegenseitige Wechselwirkung hin untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen im arteriellen Pulsdruck (PPV) und im systolischen Blutdruck (SPV) bei spontan atmenden Patienten eine positive Reaktion auf Flüssigkeitsgabe erwarten lassen, wenn gewisse Voraussetzungen, wie ein hoher Basiswert ($\geq 12\%$) dieser Parameter und fehlende ventrikuläre Dysfunktion, erfüllt sind (SOUBRIER 2007).

Daher ist die SVV sowohl im OP (KIM 2013), als auch im klinischen Alltag der Intensivstation, was prognostische und damit therapeutische Wertigkeit in Bezug auf einen Volumenmangel angeht, ein überaus wertvoller Hämodynamikparameter zur Vorhersage eines Ansprechens auf Volumengabe (LIU 2013). Ergebnisse anderer Studien (PERNER 2006, WIESENACK 2003) die der SVV diese Vorhersagekraft in ihrem untersuchten Kollektiv nicht bescheinigen, konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Liu und Wiesenack untersuchten im Gegensatz zu Perner ein DK Kollektiv. Allerdings muss man im Allgemeinen beachten, dass die SVV sowie andere dynamische Parameter zur Vorhersage einer Volume Response bei Kindern weniger gut geeignet sind als bei Erwachsenen (GAN 2013).

Weiterhin zu beachten ist die Tatsache, dass sich die SVV in der Form, in der sie über das PiCCO System ermittelt wird, über die Formel: $SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mittel}}$ berechnet. Das macht diesen Parameter in gewisser Weise anfällig für Störfaktoren bzw. Ausreißer nach oben oder unten, die dessen Aussagekraft verschlechtern.

Eine „geschätzte“ SVV, wie in Punkt 4.2.6 beschrieben, wurde als potentielle Adjustierung der SVV ermittelt. Diese SVV(geschätzt) erzielt im Vergleich zur gemessenen SVV ähnlich gute Werte für Sensitivität, Spezifität, positiv-prädiktiven- und negativ-prädiktiven Wert, und ist unabhängiger von Schwankungen des Schlagvolumens. Da durch die Formel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ repräsentiert, ist die adjustierte SVV genauer an den individuellen Patienten angepasst. Der Wert für die SVV(geschätzt) erhöht sich mit zunehmendem Alter, Größe, HF, arrhythmischem Herzschlag, unterstützter Beatmung und fällt bei steigendem HI.

5.3 Adjustierung der SVV

Um die prognostische Wertigkeit der SVV bezüglich eines Volumenmangels zu erhöhen, wurde in dieser Studie untersucht, welche Faktoren aus Hämodynamik, Beatmung und Biometrie statistisch signifikant mit der SVV korrelieren. Durch Adjustierung der SVV um diese Faktoren sollte eine Formel erstellt werden, die es möglich macht, in einem breiter gefassten Patientenkollektiv, das auch unterstützt beatmete Patienten enthält, mit höherer Validität einen Volumenmangel vorhersagen zu können.

Ein ähnliches Prinzip kam in einer anderen Studie zur Anwendung (SAUGEL, HUBER 2010), in der durch Korrektur des GEDI bei Patienten mit femoraler ZVK Lage dieser mit GEDI Werten aus jugularer ZVK Lage vergleichbar gemacht wurde. In diesem Fall mit der Formel: $GEDI_{jug} = 0,539 * GEDI_{fem} - 15,17 + 24,49 * HI + 2,311 * IBW$. Ebenfalls unter Nutzung einer Multiplen Regression konnte mithilfe der unter Punkt 4.2.2 identifizierten Parameter die oben genannte Formel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * HI) + (0,185 * HF) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ errechnet werden.

Mithilfe der unter Punkt 4.2.2 durchgeführten Untersuchungen wurde im Kollektiv der 152 Einzelmessungen ermittelt, dass die SVV auf einem hoch signifikanten Niveau von $p < 0,001$ univariat mit den Parametern Patientenalter ($r = 0,354$), Herzfrequenz ($r = 0,414$), PPV ($r = 0,755$), HI ($r = -0,318$), SVI ($r = -0,481$) und dem Herzrhythmus ($r = 0,478$) korreliert. Ebenfalls hoch signifikant war die Korrelation der SVV mit der Beatmungsmodalität ($p = 0,009$, $r = -0,216$). Bei den Beatmungsparametern fiel auf, dass bei einer Korrektur der AZVV um die 10% höchsten und niedrigsten Werte, also die Extremwerte als AZVV[5%-95%], eine auf dem $p < 0,05$ Niveau ($p = 0,024$, $r = 0,187$) signifikante Korrelation zur SVV entstand. Dies galt auch für das Produkt AZVV[5%-95%]*AFV ($p = 0,035$, $r = 0,175$). Dies legt nahe, dass die Variabilität von Beatmungsparametern die SVV doch in gewissem Rahmen beeinflusst.

Da für eine $SVV > 10$, bei Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung, ein Volumenmangel als wahrscheinlich gilt (ROCKMANN 2011), wurde unter Punkt 4.2.4 mithilfe einer ROC Kurve ermittelt, mithilfe welcher der unter Punkt 4.2.2 analysierten Parameter sich eine $SVV > 10$ abschätzen lässt und wie die Grenzwerte dieser Parameter zu diesem Zweck liegen. Für die folgenden Parameter ergab sich eine asymptotische Signifikanz $< 0,05$ in der ROC Kurve: höheres Alter ($p = 0,005$), höhere HF ($p = 0,002$), geringerer HI ($p = 0,001$), geringerer SVI ($p < 0,001$), höherer AZVV[5%-95%] ($p = 0,01$), höherem AZVV[5%-95%]*AFV ($p = 0,005$). Die Grenzwerte für diese Parameter wurden mithilfe des Youden-Index ermittelt und lagen beim Alter $\geq 66,5$ Jahren, bei einer HF ≥ 96 Schlägen/Minute, einem SVI $\leq 40,5$, einem HI $\leq 4,45$ einer AZVV [5%-95%] $\geq 0,202$ und einer AZVV [5%-95%]*AFV $\geq 0,042$.

Unter Punkt 4.2.5 wurden mithilfe der Multiplen Regression, im oben genannten Kollektiv der 152 Einzelmessungen, in 11 Regressionsschritten (Konstante = -34,969, $r^2 = 0,477$) die Parameter höheres Alter ($p = 0,047$), höhere Körpergröße ($p = 0,017$), niedrigerer HI ($p = 0,001$), höhere HF ($p < 0,001$), Beatmungsmodalität ($p = 0,018$) und Herzrhythmus ($p = 0,001$) identifiziert, die unabhängig mit der SVV assoziiert waren.

Damit konnte die Formel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ erstellt werden. Unter Punkt 4.2.6 konnte gezeigt werden, dass die SVV(geschätzt) auf einem erwartungsgemäß hoch signifikanten Niveau ($p < 0,01$, $r = 0,693$) mit der gemessenen SVV korreliert. Dadurch errechnet sich ein r^2 von 0,480, was unterstreicht, dass sich die gemessene SVV nur teilweise durch den berechenbaren Schätzwert erklären lässt, wodurch Parameter und Umstände, wie ein Volumenmangel, „unberechenbare“ Einflussfaktoren bleiben. Deswegen wurde versucht, sowohl die gemessene als auch die geschätzte SVV zur Prognose eines Volumenmangels, durch die Formel $SVV(\text{korrigiert}) = SVV / SVV(\text{geschätzt})$ ausgedrückt, heranzuziehen.

Unter Verwendung des Parameters SVV(geschätzt) bzw. unter Einbeziehung der gemessenen SVV als Quotient $SVV(\text{korrigiert}) = SVV / SVV(\text{geschätzt})$ lässt sich vermutlich die unter Punkt 5.2 erwähnte Problematik der Anfälligkeit der SVV für Ausreißer durch die Formel: $SVV = \frac{SV_{\text{max}} - SV_{\text{min}}}{SV_{\text{mittel}}}$, umgehen bzw. abschwächen. Die Prädiktion eines Volumenmangels ist durch Verwendung des Parameters SVV(korrigiert) daher weniger anfällig für Ausreißer der SVV während der PiCCO Messung, da die SVV in der Formel zur Berechnung der SVV(geschätzt) nicht enthalten ist. Darüber hinaus ist die SVV(korrigiert) durch die in der Formel enthaltenen Parameter Alter, Größe, HI, HF, Beatmungsmodalität und Herzrhythmus besser an den jeweiligen Patienten angepasst.

In einem Kollektiv von 28 Patienten, wurde mithilfe von 31 Volume Challenges, davon 24 an unterstützt beatmeten Patienten, versucht, die bisher evaluierten Ergebnisse unter Punkt 5.4 zu validieren. Als Hauptergebnisse dieser Studie sollen die Beschreibung der starken Assoziation der SVV zur Herzfrequenz sowie die erstmalige Adjustierung der SVV in der durch die oben genannte Formel beschriebenen Form gelten. Die Validierung der Ergebnisse am kleinen Kollektiv der Volume Challenges stellt einen sekundären Ausblick dar.

5.4 Prognostischer Wert der adjustierten SVV

Die SVV hat als Hämodynamikparameter aus der Gruppe der dynamischen Werte eine hohe prognostische Wertigkeit für die Detektion eines Volumenmangels, unterliegt dabei allerdings auch einer Reihe von Einschränkungen, da sie unter Idealbedingungen, wie sie v.a. im OP vorkommen, evaluiert und validiert wurde. Dazu gehören Sedierung, Relaxierung und kontrollierte Beatmung. So gelten kardiale Arrhythmien und nicht maschinell kontrollierte Beatmung allgemein als Ausschlusskriterien für ihre Anwendung (ROCKMANN 2011). Darüber hinaus gilt die SVV als störanfällig gegenüber Ausreißern nach oben oder unten im Schlagvolumen. In Punkt 5.3 wurde eine Möglichkeit beschrieben, einige dieser Einschränkungen zu beseitigen und die SVV zu adjustieren, um eine bessere Volumenmangelprädiktion zu ermöglichen.

Durch den zweiten Teil der Studie, die Analyse des Kollektivs der Volume Challenges, wurde die Verwendbarkeit der SVV bzw. SVV(korrigiert) auch bei Patienten mit druckunterstützter Spontanatmung (SPN-CPAP/PS), im Rahmen der Durchführung eines Volume Challenge, überprüft.

Zur Definition einer positiven Volume Response kann man sich an dem im klinischen Alltag sinnvollen Anstieg des HI um mehr als 10% (VINCENT 2006, LIU 2013) orientieren, und nicht an den von Cannesson und Lanspa postulierten 15% (CANNESSON 2011, LANSPA 2013). Diese Entscheidung wurde unter anderem auch damit begründet, dass in dem in dieser Studie untersuchten Kollektiv bereits ein Anstieg des HI um 4,99% nach 15 Minuten, also der Hälfte des Volume Challenge, eine positive Response zur Folge hatte (Sens.=87%, Spez.=81%, PPW=81%, NPW=87%). Darüber hinaus ergab sich somit im untersuchten Kollektiv bei kleiner Fallzahl ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Respondern und Non Respondern von 48,4% zu 51,6%.

Suehiro et.al. (SUEHIRO 2012) zeigte in einer Studie mit dem Vigileo-FloTrac System, dass eine SVV von 14 am besten geeignet ist, um in dem in seiner Studie untersuchten Kollektiv von kontrolliert beatmeten Patienten eine positive Response auf Volumengabe vorhersagen zu können. Eine Steigerung des HI von mehr als 15% galt hierbei als Kriterium für eine positive Volume Response. Eine $SVV \geq 14$ erscheint im Kontext der vorliegenden Studie etwas zu hoch, da es sich gezeigt hat, dass eine $SVV \geq 10$ ausreichend ist, um als positiver Indikator einer Volume Response zu dienen. Bei allen Respondern in dieser Studie war die Ausgangs-SVV ≥ 10 und ist im Verlauf des Volume Challenge gesunken. Bei den Non Respondern war die SVV nur bei etwas über der Hälfte der Fälle ≥ 10 und ist dann im Verlauf des Volume Challenge im Mittel angestiegen. Hierbei gilt es die Grauzone für eine SVV von 10-13 zu berücksichtigen (CANESSON 2011).

Um abschätzen zu können, ob sich die SVV bzw. die adjustierte/korrigierte Form der SVV als SVV(geschätzt) oder SVV(korrigiert) zur Vorhersage eines Volumenmangels im Kollektiv der Volume Challenges eignen, wurden die Kurvendaten mehrerer ROC Kurven untersucht. Es wurden sowohl die Ausgangswerte der SVV und weiterer Hämodynamikparameter untersucht, sowie die Änderungen dieser Parameter nach 15 Minuten, also nach einem „halben“ Volume Challenge. Die Vorhersage einer positiven Response anhand von Ausgangsparametern gänzlich ohne eine Volumengabe, bzw. die Durchführung nur eines halben Volume Challenge erspart Patienten, die nicht auf eine Flüssigkeitsgabe ansprechen würden, eine zusätzliche Volumenbelastung.

Es zeigte sich, dass unter Verwendung der Ausgangswerte im Kollektiv der Volume Challenges, die beste Signifikanz für den Quotienten SVV/HF ($p=0,05$, $AUC=0,714$) erzielt wurde. Die SVV erreichte Trendniveau ($p=0,081$, $AUC=0,690$), die Parameter SVV(geschätzt) ($p=0,106$, $AUC=0,676$) und SVV(korrigiert) ($p=0,163$, $AUC=0,652$) verfehlten dieses knapp. Die zusätzlich untersuchten Hämodynamikparameter SVI ($p=0,222$, $AUC=0,367$) und HF ($p=0,541$, $AUC=0,433$) erreichten kein Signifikanzniveau. Berechnet man mithilfe des Youden-Index den jeweiligen Grenzwert, so liegt dieser für SVV/HF bei $\geq 0,134$, für SVV bei ≥ 9 .

Zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 Minuten waren Veränderungen verschiedener Parameter nach 15 Minuten gegenüber den Ausgangswerten den Ausgangswerten überlegen. Die Veränderungen zum Ausgangswert nach 15 Minuten erreichten für den HI ($p=0,002$, $AUC=0,859$), die SVV(geschätzt) ($p=0,008$, $AUC=0,186$) und den SVI ($p=0,011$, $AUC=0,801$) Signifikanzniveau, für die HF ($p=0,068$, $AUC=0,285$)

Trendniveau. Die SVV(korrigiert) ($p=0,183$, $AUC=0,657$) verfehlte das Trendniveau knapp. Über den Youden-Index ergaben sich Grenzwerte für Δ - HI $\geq 0,155$, Δ - HF $\geq 4,5/\text{min}$, Δ - SVI $\geq 0,5$ und Δ - SVV(geschätzt) $\geq 0,89$. D.h. bei höheren Werten ist eine positive Volume Response zu erwarten.

Im untersuchten Kollektiv waren weder Ausgangs – SVV noch Δ – SVV nach 15 Minuten die optimalen Parameter zur Abschätzung einer Volume Response. Im in dieser Studie untersuchten Kollektiv waren der Quotient SVV/HF ($p=0,05$, $AUC=0,714$) unter Verwendung des jeweiligen Ausgangswerts/Baseline Werts, bzw. die SVV(geschätzt) ($p=0,008$, $AUC=0,186$) unter Verwendung der Veränderung nach 15 Minuten/Delta Wert, sinnvolle Alternativen zur Verwendung nur der gemessenen SVV. Dies ist der Fall, wenn man die über das PiCCO System ermittelte SVV verwendet. Als Ausblick sei anzumerken, dass man an anderer Stelle im Tierversuch herausgefunden hat, dass bei induziertem Rechtsherzversagen die Messung einer rechtsventrikulären SVV, abgeleitet durch eine Ultraschallsonde in einer Pulmonalarterie, eine Vorhersage einer Volume Response in diesem Kollektiv mit hoher Signifikanz ermöglicht (KUBITZ 2013).

Der wichtige Zusammenhang zwischen der SVV und der HF ist zu betonen, denn er besteht unabhängig vom Herzrhythmus, sowohl bei Patienten mit rhythmischem als auch mit arrhythmischem Herzschlag. Daher ist der Quotient SVV/HF der stärkste in dieser Studie beschriebenen Volumenmangelprädiktor. Da dies für den Ausgangswert des Quotienten SVV/HF gilt, und der Quotient schnell berechnet werden kann, ist dieser Parameter trotz geringerer Signifikanz ($p=0,05$ vs. $p=0,008$) aus Gründen der klinischen Praktikabilität möglicherweise noch wertvoller als die Veränderung der SVV(geschätzt) nach 15 Minuten.

Unter Verwendung dieser Erkenntnisse ist es möglich, im untersuchten Kollektiv ein Abbruchskriterium für den Volume Challenge zu ermitteln, bei dessen Eintreffen eine positive Response sehr unwahrscheinlich ist. Da der Quotient SVV/HF $\geq 0,134$ ($p=0,05$, Sens.=78,6%, Spez.=66,7%, PPW=68,8% und NPW=78,9%) zusammen mit einem Anstieg des HI $\geq 4,99\%$ nach 15 Minuten ($p=0,001$, Sens.=86,7%, Spez.=81,3%, PPW=81,3% und NPW=86,7%) eine Response sehr wahrscheinlich machen, ist im Umkehrschluss das gleichzeitige Vorhandensein eines SVV/HF $< 0,134$ und eines Δ HI (15 min) $< 4,99\%$ ein starker Abbruchsindikator für einen Volume Challenge. Über die Analyse der ROC Kurvendaten ergeben sich dafür: $p<0,001$, Sens.=46,7%, Spez.=100%, PPW=100%, NPW=63,6%.

Aussichtsreich, wenn auch im untersuchten Kollektiv nicht signifikant, erscheint die zusätzliche Einbeziehung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Die Baseline ScvO₂ ist bei den Respondern bei 6 von 13 Einzelwerten (2 Fehlende) $<70\%$, während sie bei den Non Respondern nur bei 3 von 15 Einzelwerten (1 Fehlender) $<70\%$ ist. Unter Verwendung der ROC-Kurve und des Youden-Index lässt sich feststellen, dass eine positive Volume Response nach 30 Minuten bei einer Baseline ScvO₂ $\leq 69,6$ und einem Δ ScvO₂ 2-1 $\geq 0,65$ nach 15 Minuten zu erwarten ist.

5.5 Besonderheiten der DU Beatmung

Vorherige Studien haben in Bezug auf die Verwertbarkeit der SVV zur Vorhersage einer Volume Response nahezu ausschließlich auf das Kollektiv der kontrolliert beatmeten Patienten, bzw. Patienten im operativen Setting zurückgegriffen (MARX 2004, MARIK 2009, ZHANG 2011). Da in dieser Studie die Anwendbarkeit der (adjustierten) SVV auf unterstützt beatmete Patienten ausgeweitet werden soll, müssen die spezifischen Charakteristika dieser Patientengruppe berücksichtigt werden.

In beiden Studienteilen, den Einzelmessungen zur Evaluation, und den Volume Challenges zur Validierung, wurden die unterstützt beatmeten Patienten mit den kontrolliert beatmeten Patienten mithilfe des Chi Quadrat Test hinsichtlich signifikanter Unterschiede in wichtigen Parametern der Biometrie, Hämodynamik und Beatmung verglichen.

Aufgrund des größeren Kollektivs der Einzelmessungen (152 Messungen vs. 31 Messungen im Kollektiv der Volume Challenges), wurde hier für mehr Parameter eine statistische Signifikanz erreicht. So unterschieden sich die unterstützt beatmeten Patienten von den kontrolliert beatmeten Patienten signifikant in den Parametern höheres Alter ($p=0,049$), geringere Größe ($p=0,020$), geringerer BMI ($p=0,044$), geringerer APACHE II Score ($p=0,032$), geringerer SOFA Score ($p=0,035$), häufigerer Rücken-Lagerung ($p<0,001$), geringerer ΔP_{peak} -PEEP ($p=0,041$), häufigerer Baseline SVV >10 ($p=0,006$) und seltenerer Katecholamingabe ($p<0,001$). Außerdem waren Sepsis und Leberzirrhose häufiger die Behandlungsursache bei kontrolliert beatmeten Patienten, wohingegen ARDS bei unterstützt beatmeten Patienten als Therapiegrund überwog ($p=0,05$).

Für das Kollektiv der Volume Challenges unterschieden sich die Parameter Herzrhythmus ($p=0,032$) und Volume Response ($p=0,044$) signifikant zwischen den Untergruppen DU und DK. Nicht signifikant, aber dennoch bemerkenswert ist die im Mittel höhere ScvO₂ nach Volumengabe bei den unterstützt beatmeten Patienten des Volume Challenge Kollektivs ($p=0,218$). Für das Produkt AZVV*AFV ergibt sich ein nicht signifikantes $p=0,205$, was die unter Punkt 5.1 getroffene These untermauert, dass sowohl bei unterstützt als auch bei kontrolliert beatmeten Patienten stark und schwach schwankende AZV und AF zu finden sind und den Aussagen von Wallon und Surbatović (WALLON 2013, SURBATOVIĆ 2013) widerspricht.

Die Zusammenschau dieser Unterschiede zeigt, dass im Kollektiv der kontrolliert beatmeten Patienten überwiegend schwerere Krankheitszustände zu finden waren. Diese Tatsache wird durch die durchweg höheren klinischen Krankheitsscores APACHE II, SAPS II, TISS-28 und SOFA, wobei APACHE II und SOFA sogar signifikant höher ausfallen ($p=0,032$ bzw. $p=0,035$), in diesem Kollektiv bestätigt.

Unter Einbeziehung des Kollektivs der Volume Challenges lässt sich zusätzlich festhalten, dass unterstützt beatmete Patienten häufiger eine positive Volume Response ($p=0,044$) und häufiger einen rhythmischen Herzschlag ($p=0,032$) hatten.

Es hat sich gezeigt, dass die Beatmungsform, als unterstützte oder kontrollierte Beatmung, einen signifikanten Einfluss auf Atemcharakteristika, Hämodynamikparameter und Volume

Responsiveness hat und auch von biometrischen Daten beeinflusst wird. Hinsichtlich dieser Unterschiede muss vorher genannten Quellen (MARX 2004, MARIK 2009, ZHANG 2011) zumindest insofern recht gegeben werden, als unterstützt beatmete Patienten nicht ohne Weiteres durch die SVV in Bezug auf ihre Volume Responsiveness eingeschätzt werden können.

Durch eine Adjustierung der SVV durch die HF alleine als SVV/HF , sowie mithilfe der unter 4.2.6 berechneten Formel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ bzw. des Quotienten $SVV(\text{korrigiert}) = SVV/SVV(\text{geschätzt})$ lässt sich dieses Problem möglicherweise reduzieren, da bezüglich Beatmungsmodalität, biometrischen und hämodynamischen Faktoren adjustiert werden kann.

5.6 Limitationen und Ausblick

Betrachtet man die Ergebnisse der Punkte 4.1 bis 4.4, so lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die (adjustierte) SVV als $SVV(\text{geschätzt})$, $SVV(\text{korrigiert})$ aber auch durch den Quotienten SVV/HF , potenziell zur Einschätzung der Volumensituation, auch bei unterstützt beatmeten Patienten, geeignet sein könnte.

Dadurch wird jedoch anderen Quellen (MARX 2004, MARIK 2009, ROCKMANN 2011, ZHANG 2011, JAIN 2012, PALA 2012, WANG 2012, LI 2013), die vor allem eine Verwendung der SVV im operativen Umfeld beschreiben, aber auch eine kontrollierte Beatmung als Voraussetzung zur Verwendung der SVV als Volumenmangelprädiktor sehen, widersprochen.

Speziell in Punkt 4.4 werden signifikante Unterschiede zwischen unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten beschrieben, die eine gleichartige Verwendung der gemessenen SVV in beiden Kollektiven verbietet. Jedoch war es unter Punkt 4.2 und 4.3 unter Einbeziehung beider Teile der Studie möglich, die gemessene SVV durch biometrische, hämodynamische und Beatmungsparameter so zu adjustieren, dass die Unterschiede, die unterstützt beatmete Patienten in diesen Parametern im Vergleich zu kontrolliert beatmeten Patienten aufweisen, in einer Korrekturformel berücksichtigt werden. Somit könnte möglicherweise eine adjustierte SVV auch bei unterstützt beatmeten Patienten, z.B. im Umfeld einer Intensivstation als Volumenmangelprädiktor verwendet werden.

In weiterer klinisch-praktischer Anwendung in größeren Kollektiven muss sich zeigen, in welcher Form und Größenordnung ein Quotient $SVV(\text{korrigiert}) = SVV/SVV(\text{geschätzt})$ als sicherer Volumenprädiktor gelten kann. So könnte sich z.B. eine $SVV(\text{korrigiert}) > 1$ gut zur Vorhersage einer Volume Response eignen, da die gemessene SVV in diesem Fall über der $SVV(\text{geschätzt})$ liegt.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass beide Kollektive dieser Studie idealerweise größer hätten sein können. Im Kollektiv der Einzelmessungen ist mit einer Fallzahl von 152 Messungen zumindest eine Größenordnung erreicht, mit der für viele in

diesem Kollektiv getroffenen Aussagen eine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Das Kollektiv der Volume Challenges ist mit 32 Messungen in einigen Aussagen unter dem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ geblieben, hat aber trotzdem einige wichtige Trends zeigen können. Diese Trends sollten sinnvollerweise in einer Folgestudie an einem größeren Patientenkollektiv validiert werden, um die in dieser Studie getroffenen Aussagen allgemeingültiger zu machen.

Das beschriebene Abbruchkriterium eines laufenden Challenge z.B., das durch das gleichzeitige Vorhandensein eines Baseline Quotienten $SVV/HF < 0,134$ und eines ΔHI (15 min) $< 4,99\%$ definiert wird, ist eine sinnvolle Maßnahme, Patienten vor unnötiger Volumengabe mit dem Risiko eines Lungenödems oder Ödemen von Bindegewebe, Gastrointestinaltrakt und Myokard (WEINSTEIN 1992) zu schützen.

Als Parameter, der in dieser Studie nur am Rande erwähnt wurde, verdient die PPV aufgrund ihrer hoch signifikanten Korrelation zur SVV ($p < 0,001$, $r = 0,755$) hohe Aufmerksamkeit. Im Rahmen dieser Studie konnte die PPV aufgrund einer Änderung der Software des PiCCO Systems im Studienzeitraum nur bei 54 von insgesamt 152 Messungen erhoben werden und fiel daher im Vergleich zu anderen Hämodynamikparametern an Wichtigkeit zurück. Bei einem Versuch die Formel der adjustierten SVV (geschätzt) an einem größeren Kollektiv zu validieren und gegebenenfalls zu verbessern, ist ein Miteinbeziehen der PPV sinnvoll. Einen Hinweis darauf liefert auch die Tatsache, dass mit der PPV an anderer Stelle ein Parameter beschrieben wurde, mit dessen Hilfe es in einem noninvasiven Setting möglich war, eine Volume Responsiveness abzuschätzen (MONNET 2012). Kardiale Arrhythmie und Spontanatmung wirkten sich hierbei allerdings ebenfalls negativ aus (MONNET 2006).

Interessant scheint auch die Frage, ob ein Anstieg des HI um $\geq 10\%$ als Kriterium für eine positive Volume Response angesetzt werden sollte (LIU 2013, VINCENT 2006). Verschiedene Quellen gehen hierfür von niedrigeren bzw. höheren Werten für den ΔHI aus (LEE 2013, SUEHIRO 2012). Im klinischen Rahmen dieser Studie erwies sich die $\geq 10\%$ Grenze als sinnvoll, insbesondere wenn der durchschnittliche HI eher hoch ist.

Hierbei wurde jedoch die Frage aufgeworfen ob überhaupt eine Steigerung des HI $\geq 10\%$ nach 30 Minuten nötig sind um eine positive Volume Response abzuschätzen, da im Studienrahmen eine HI Steigerung $\geq 4,99\%$ nach 15 Minuten als ausreichendes Entscheidungskriterium diene. Die Kriterien eines Volume Challenge sind durch nur drei Messpunkte, am Anfang, nach 15 und nach 30 Minuten relativ unflexibel, und meist wird erst nach 30 Minuten und der Gabe der gesamten Volumenmenge des Challenge über eventuelle weitere Volumengabe im Falle einer Response entschieden. Bei Patienten die keine positive Response zeigen, kann die gegebene Volumenmenge im ungünstigen Fall schon negative Auswirkungen auf den Kreislauf haben. Diesem Problem wird durch Verwendung der in dieser Studie identifizierten Abbruchkriterien zumindest teilweise begegnet.

Da die SVV vor allem für Patienten mit druckunterstützter Beatmung betrachtet werden sollte, waren sowohl im Kollektiv der Einzelmessungen als auch im Kollektiv der Volume Challenges mit einem Verhältnis von ca. 75% zu 25% wesentlich mehr Patienten druckunterstützt beatmet als druckkontrolliert. Dies könnte sich bei Punkt 4.4, bei dem die

DU Untergruppen mit den DK Untergruppen verglichen worden sind, mit einer gewissen Verzerrung der Ergebnisse ausgewirkt haben.

Zuletzt soll noch auf verschiedene potentielle Störfaktoren im Ablauf der Datenerhebung hingewiesen werden. Die Erhebung der Beatmungsparameter, allen voran der AZV, ist durch den gerätetechnisch nötigen Zeitraum von ca. einer Stunde relativ anfällig für externe Störfaktoren, wie z.B. Absaugung und Lagerungsmanöver von Seiten der Pflege. Dies hatte unter Umständen einige Ausreißer in den Messwerten nach oben oder unten zur Folge.

Die im klinischen Alltag der Intensivstation vorkommende, und von Patientenseite sicherlich nötige und sinnvolle Umstellung der Beatmungsmodalität von kontrolliert zu unterstützt beatmet oder umgekehrt während des laufenden Messvorgangs oder Volume Challenge, hat es in Einzelfällen nötig gemacht, die komplette Messung zu streichen und neu zu beginnen. Im ungünstigeren Fall konnte ein Volume Challenge wegen nun nicht mehr vorhandener klinischer Notwendigkeit nicht wiederholt werden. Darüber hinaus musste ein laufender Volume Challenge oder eine Einzelmessung wegen einer notfallmäßigen Intervention seitens der Stationsärzte in Einzelfällen abgebrochen werden. Auch eine Veränderung der Katecholaminsubstitution in der Challenge Gruppe, entweder als Start oder Ende der Zufuhr oder als Änderung bzw. Anpassung der Dosierung, führte zum Ausschluss der Messung aus der Studie.

6. Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Im Vergleich zu einem elektiven operativen Setting unterliegt der Patient auf der Intensivstation mehreren Einflussfaktoren, die sich auf seine Hämodynamik auswirken können. Dies ist bedingt durch zunehmende Wachheit, notwendige ärztliche und pflegerische Eingriffe und einem Wechsel der Beatmungsform von kontrolliert zu unterstützt/eigenständig bzw. umgekehrt.

Gerade in solchen kritischen Situationen, eventuell mit sich zusätzlich entwickelndem intravaskulärem Volumenmangel, ist jedoch ein schnelles und an die Situation angepasstes Handeln sehr wichtig, um Überleben und weitere Genesung des Patienten zu sichern. Dazu müssen erhobene pathophysiologische Parameter in angemessener Zeit und korrekter Art und Weise hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet werden.

Zu diesem Zweck ist die richtige Einschätzung der Vorlast bzw. der möglichen Volume Response bei einem Volumenmangel sehr wichtig. Neben der Verwendung von Druck- und Volumenwerten wie dem ZVD und dem GEDI, die zum Teil als veraltet gelten und gewissen Limitationen unterliegen (ANTONELLI 2006), hat sich die Verwendung des dynamischen Vorlastparameters SVV unter Standardbedingungen zu diesem Zweck als überlegen erwiesen. Diese Standardbedingungen, wie kontrollierte Beatmung bei gleichzeitiger Sedierung und

rhythmischer Herzschlag, sind im OP zwar häufig zu finden, aber nicht immer auf einer Intensivstation.

Das Hauptziel dieser Studie war es herauszufinden, inwiefern sich ein solcher intravaskulärer Volumenmangel, speziell im Kollektiv der unterstützt beatmeten Patienten im Umfeld einer Intensivstation, durch den dynamischen Vorlastparameter SVV abschätzen lässt. Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit sich die SVV durch eine Adjustierung um Parameter der Biometrie, Hämodynamik und Beatmung in ihrer Vorhersagekraft verbessern lässt, um mit dieser (adjustierten) SVV einen Flüssigkeitsmangel bei Intensivpatienten vorherzusagen oder auszuschließen.

Im Rahmen eines weiteren Schwerpunktes wurde in dieser Studie ein besonderes Augenmerk auf die Variabilitäten der Beatmungsparameter AZV und AF gelegt, ihre Wechselwirkung mit Parametern der Hämodynamik, speziell der SVV untersucht, sowie das Kollektiv der unterstützt beatmeten Patienten im Hinblick auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten mit dem Kollektiv der kontrolliert beatmeten Patienten verglichen.

6.2 Methoden

Im klinischen Setting einer gastroenterologischen Intensivstation wurden insgesamt 98 Patienten in zwei Kollektiven mit 183 Messungen untersucht.

Im ersten Teil der Studien wurden an 70 Patienten 152 Einzelmessungen durchgeführt, bei denen die SVV neben anderen Parametern der Hämodynamik, wie HI, HF, GEDI, ZVD, Herzrhythmus, PPV, ELWI, SVRI, SVI, dPmax und CPI, über das PICCO System (Pulsion Medical Systems München), durch Verwendung eines Mittelwertes aus drei Thermodilutionsmessungen erhoben wurden.

Biometrische Faktoren wie Größe, Gewicht, Alter, BMI und Geschlecht, sowie die klinischen Scores APACHE II, SAPS II, TISS-28 und SOFA wurden ebenfalls bestimmt. Um die Interaktion zwischen Beatmung und Hämodynamik zu bestimmen, wurden bei diesen Patienten zusätzlich 200 Atemzugvolumina zur Berechnung der AZVV neben weiteren respiratorischen Parametern wie Atemfrequenz, Spitzendruck, Mitteldruck, PEEP, Beatmungsmodalität (unterstützt oder kontrolliert) und Δp_{Asb} im Zeitraum der Thermodilutionsmessungen erhoben.

Mithilfe dieses ersten Kollektivs wurden die Untergruppen der unterstützt und kontrolliert beatmeten Patienten bezüglich der Variabilitäten von AZV und AFV verglichen. Darüber hinaus wurden in diesem Kollektiv die biometrischen und pathophysiologischen Einflussfaktoren der SVV evaluiert und eine Adjustierung der SVV um diese durchgeführt.

Im zweiten Teil der Studie wurden an 28 Patienten insgesamt 31 Volume Challenges durchgeführt. Hierbei wurden den Patienten innerhalb von 30 Minuten eine definierte Flüssigkeitsmenge von 7ml/kgKG Kristalloid zugeführt. Es wurden die gleichen Daten aus Biometrie, Hämodynamik und Beatmung wie im ersten Studienteil erhoben. Ebenfalls wurde

unterschieden zwischen Patienten mit unterstützter (SPN-CPAP/PS) und mit kontrollierter (PC-BIPAP) Beatmung.

Zusätzlich wurden im Kollektiv der Patienten in diesem Studienteil Responder und Non Responder unterschieden, wobei ein Anstieg des HI um mehr als 10% des Ausgangswertes nach Durchführung des Volume Challenge das Unterscheidungskriterium war.

Die somit gewonnenen Daten wurden im Hinblick auf die oben genannte Fragestellung der Studie mithilfe der Programme Excel (*Microsoft Excel 2010*) und SPSS (*IBM SPSS Statistics 20/22*) ausgewertet.

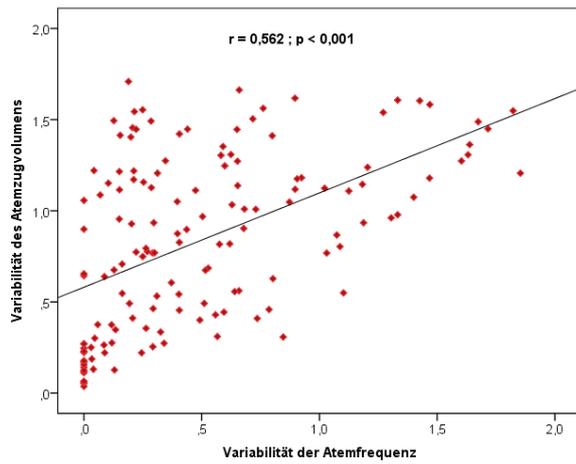
In diesem zweiten Teil der Studie wurde die im ersten Studienteil adjustierte SVV validiert, die Abschätzbarkeit einer Volume Response spezifiziert, sowie Abbruchskriterien eines Volume Challenge definiert.

6.3 Ergebnisse

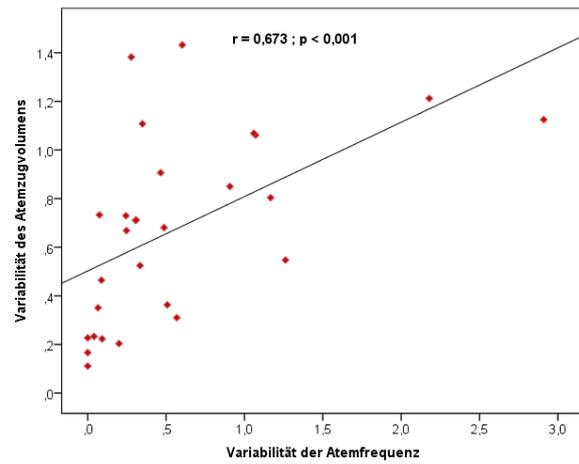
Im ersten Punkt des Ergebnisteils wurde die Atemform von unterstützt beatmeten Patienten mit der von kontrolliert beatmeten Patienten verglichen. Zu diesem Zweck wurde die Variabilität der Atemzugvolumina nach der Formel: $AZVV = \frac{AZV_{Max} - AZV_{Min}}{AZV_{MW}}$ aus 200 Einzelwerten berechnet.

Man fand als **Ergebnis 1** heraus, dass es sowohl bei unterstützt beatmeten, als auch bei kontrolliert beatmeten Patienten im untersuchten Kollektiv stärkere und weniger starke Schwankungen der AZV gab (s. Abb. 69 bis 72). Damit ist die AZVV kein sicheres Unterscheidungskriterium zwischen unterstützt (SPN-CPAP/PS) und kontrolliert (PC-BIPAP) beatmeten Patienten.

Es zeigte sich als nächstes, dass die Variabilitäten der AZV hoch signifikant mit den Variabilitäten der AF korrelieren (s. Abb. 67 u. 68). Im Kollektiv der Volume Challenges ergab sich dazu ein $r=0,673$ bei einem $p<0,001$, im Kollektiv der Einzelmessungen ein $r=0,562$ bei einem $p<0,001$.

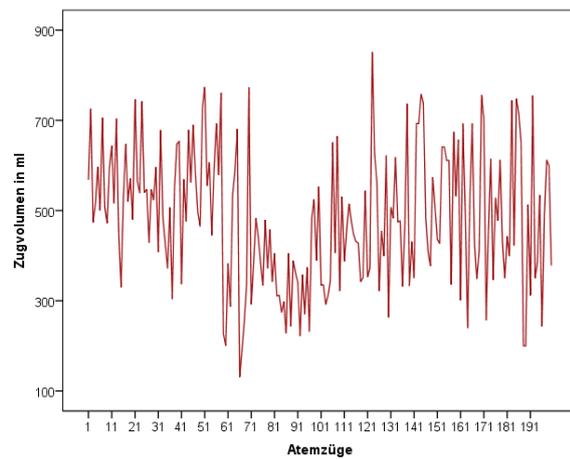
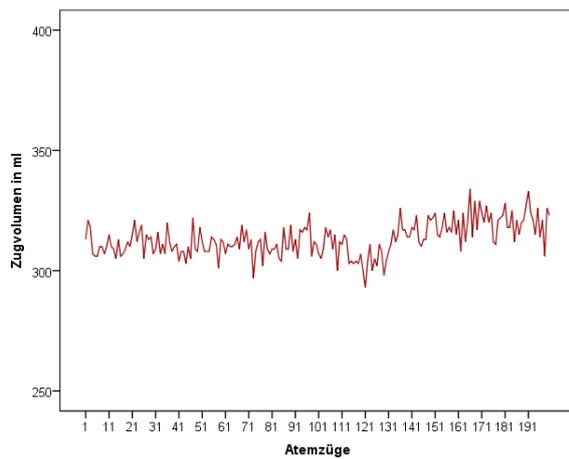


Einzelmessungen

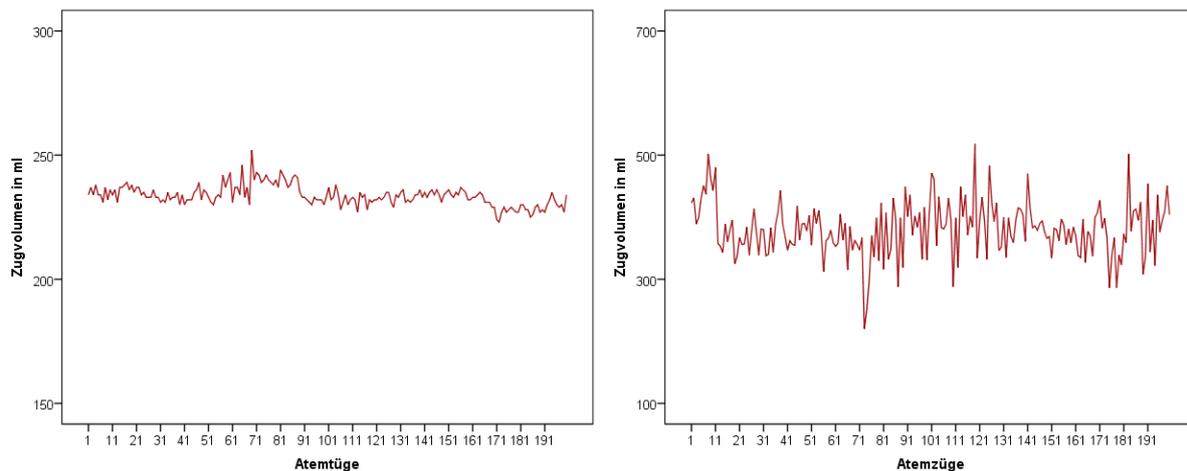


Challenges

Abbildungen 67 und 68: Kollektiv Einzelmessungen und Challenges, *Korrelation der AZVV mit den AFV*



Abbildungen 69 u. 70: Schwankungen der Atemzugvolumina bei zwei unterstützt beatmeten Patienten



Abbildungen 71 u. 72: Schwankungen der Atemzugvolumina bei zwei kontrolliert beatmeten Patienten

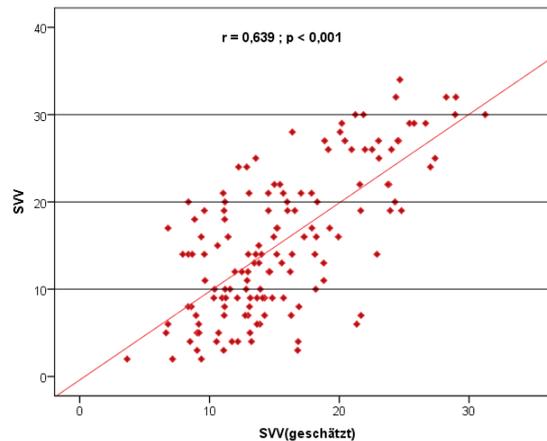
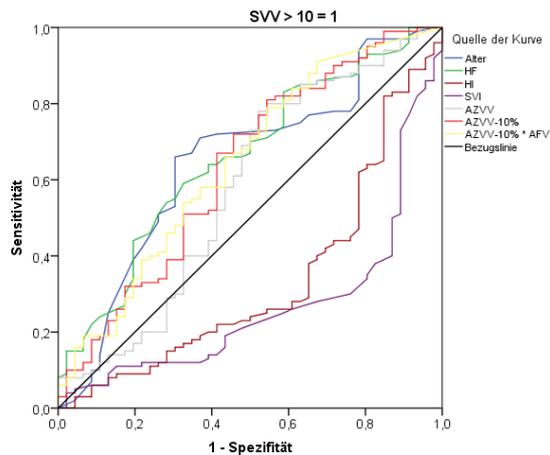
Man kam darüber hinaus zu dem **Ergebnis 2**, dass es möglich ist, den Erhebungszeitraum der Beatmungsparameter, durch Berechnung der AZVV bzw AFV aus 100 anstatt aus 200 Einzelwerten, auf die Hälfte der Zeit zu verkürzen.

Zu diesem Zweck betrachtete man die Korrelation der ersten 100 Werte zu den zweiten 100 Werten sowie diese jeweils zu allen 200 Werten und kam zu folgendem Ergebnis: Für die Gruppe der Volume Challenges korrelierten die Werte der jeweils ersten 100 Messungen mit denen der zweiten 100 Messungen bzw. allen 200 Messungen mit einem $r=0,87-0,96$ für die AZVV und einem $r=0,64-0,96$ für die AFV. Für die Gruppe der Einzelmessungen mit einem $r=0,7-0,92$ für die AZVV und einem $r=0,65-0,94$ für die AFV. Mit einem $p<0,001$ für alle Korrelationen war das Ergebnis hoch signifikant.

Als Nächstes wurde im Kollektiv der Einzelmessungen die univariate Assoziation der SVV mit Parametern der Hämodynamik, Beatmung und Biometrie durchgeführt. Es zeigten sich hoch signifikante Korrelationen der SVV mit den Parametern Patientenalter ($p<0,001$, $r=0,354$), Herzfrequenz ($p<0,001$, $r=0,414$), PPV ($p<0,001$, $r=0,755$), HI ($p<0,001$, $r=-0,318$), SVI ($p<0,001$, $r=-0,481$), dem Herzrhythmus ($p<0,001$, $r=0,478$), der Beatmungsmodalität ($p=0,009$, $r=-0,216$), der AZVV ($p=0,024$, $r=0,187$) und dem Produkt $AZVV*AFV$ ($p=0,035$, $r=0,175$).

Als nächstes wurde mithilfe einer Multiplen Regression festgestellt, dass die HF stark und unabhängig mit der SVV assoziiert ist. Daher wurde als **Ergebnis 3** eine Minimal Adjustierung der SVV mit der Herzfrequenz als Quotient SVV/HF (über ROC Kurve: $p=0,002$, $AUC=0,656$) durchgeführt.

Mithilfe der Ergebnisse der Multiplen Regression wurde als **Ergebnis 4** eine Schätzformel für die SVV in der Form: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ erstellt. Damit wurde dann eine komplexere Adjustierung der SVV durch Bezug des Absolutwertes auf den Schätzwert in der Form $SVV/SVV(\text{geschätzt})$ durchgeführt.



Abbildungen 73 und 74: Kollektiv Einzelmessungen, ROC-Kurven zur Vorhersage eines SVV Grenzwertes ≥ 10 durch Alter, HF, HI, SVI, AZVV, AZVV [5%-95%] und AZVV [5%-95%]*AFV; Korrelation zwischen SVV und SVV(geschätzt)

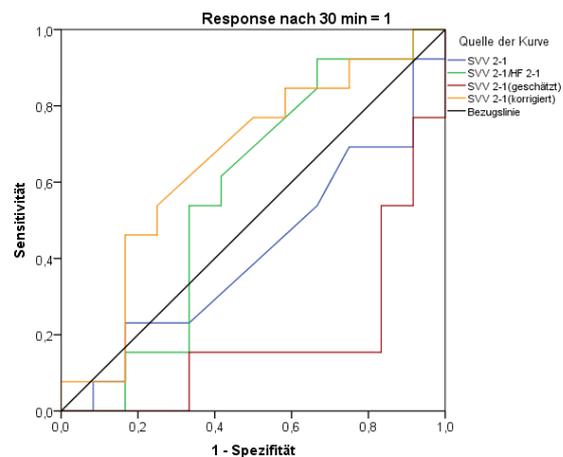
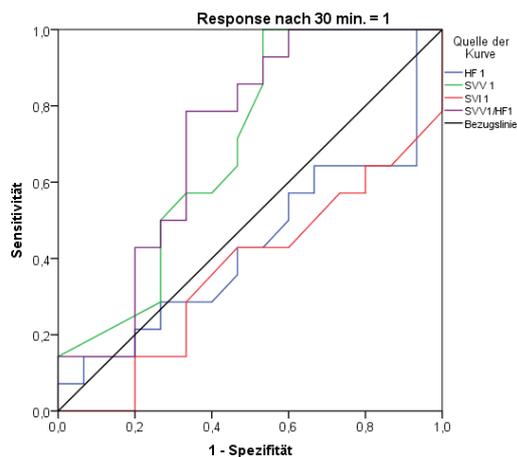
Im Kollektiv der Volume Challenges wurden die Ergebnisse aus dem Kollektiv der Einzelmessungen validiert.

Es wurde untersucht, ob sich die Gruppe der Responder möglicherweise von der Gruppe der Non Responder bezüglich (patho)physiologischer Parameter unterscheidet, wie und nach welcher Zeit eine Volume Response sichtbar ist, in welcher Weise sich die SVV, auch durch die adjustierten Parameter SVV/HF, SVV(korrigiert) bzw. SVV(geschätzt), als Vorhersageparameter einer positiven Volume Response eignet, und bei welcher Konstellation von Parametern ein laufender Volume Challenge abgebrochen werden sollte.

Als **Ergebnis 5** wird festgehalten, dass sich der Baseline Quotient SVV/HF auf signifikantem Niveau ($p=0,05$, $AUC=0,714$) zur Volumenmangelprädiktion im untersuchten Kollektiv der Volume Challenges eignet. Der Quotient SVV/HF ist somit ein einfach und schnell zu erhebender Volumenmangelprädiktor mit hoher klinischer Praktikabilität.

In einem nächsten Schritt wurde ex post untersucht, ob die Non Responsiveness (definiert als HI Anstieg $< 10\%$ nach 30 Minuten) nicht schon nach 15 Minuten und halber Flüssigkeitsgabe hätte erkannt werden können.

Als **Ergebnis 6** fand man den Quotienten SVV/HF und die prozentuale Veränderung des HI nach 15 Minuten gegenüber dem Baseline Wert als mögliche Abbruchkriterien eines Volume Challenge. So ist eine positive Volume Response mit $p<0,001$, Sens.=46,7%, Spez.=100%, PPW=100%, NPW=63,6% bei einer Konstellation von SVV/HF $<0,134$ und Δ HI (15 min) $<4,99\%$ sehr unwahrscheinlich.



Abbildungen 75 u. 76: Kollektiv Volume Challenges, *ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response nach 30 min. durch die Ausgangswerte von SVV, SVI, HF und des Quotienten SVV/HF; ROC-Kurven zur Vorhersage einer Volume Response durch die Veränderungen nach 15 Minuten von SVV, des Quotienten SVV/HF, SVV(geschätzt) und SVV(korrigiert)*

Im letzten Punkt der Studie wurde die Gruppe der unterstützt beatmeten Patienten mit der Gruppe der kontrolliert beatmeten Patienten sowohl im Kollektiv der Einzelmessungen als auch im Kollektiv der Volume Challenges verglichen.

DU beatmete Patienten waren signifikant älter ($p=0,049$), kleiner ($p=0,020$), mit geringerem BMI-Werten ($p=0,044$), geringeren Werten für APACHE II Score ($p=0,032$) und SOFA Score ($p=0,035$). Sie waren häufiger in Rückenlagerung ($p<0,001$), hatten geringere ΔP_{peak} -PEEP Werte ($p=0,041$), häufiger einen Baseline SVV >10 ($p=0,006$), seltener Katecholamingabe ($p<0,001$), häufiger einen rhythmischen Herzschlag ($p=0,032$) und häufiger eine positive Volume Response ($p=0,044$).

Als **Ergebnis 7** wurde festgehalten, dass die Prognose des Krankheitsverlaufs in der Phase der kontrollierten Beatmung durchschnittlich ungünstiger war. Es überwogen Sepsis und Leberversagen als hauptsächliche Krankheitsursachen im Vergleich zu einer pulmonologischen Problematik wie ARDS als Krankheitsursache bei unterstützt beatmeten Patienten.

6.4 Konklusion

Die Beatmungsmodalität (unterstützt oder kontrolliert beatmet) hat, wie in der Hypothese angenommen, einen potenziellen Einfluss auf die SVV und deren Qualität als Prädiktor einer Volume Response.

Hierbei konnte jedoch gezeigt werden, dass alleine durch die Betrachtung der Beatmungsmodalität keine schlüssige Aussage über die Verwendbarkeit der SVV getroffen werden kann. Dies ist deshalb der Fall, weil sowohl hohe als auch geringe Variabilitäten der Atemzugvolumina und Atemfrequenzen bei unterstützt und bei kontrolliert beatmeten Patienten vorkommen, und die SVV bei geringer AZVV, also einer Situation ähnlich einem kontrollierten Setting wie im OP, verwendet werden kann. Daher kann die Verwendung der SVV als Volumenmangelprädiktor bei unterstützt beatmeten Patienten nicht pauschal ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der signifikanten Unterschiede in Herzrhythmus, HF, HI und Biometrie, die unterstützt beatmete Patienten im Vergleich zu kontrolliert beatmeten Patienten aufweisen, könnte die (adjustierte) SVV als Volumenmangelprädiktor im intensivmedizinisch stationären Setting dienen.

So hat sich gezeigt, dass der Baseline Quotient SVV/HF im untersuchten Kollektiv eine Volume Response mit Signifikanz ($p=0,05$, $AUC=0,714$) vorhersagen kann, wenn der Ausgangswert von SVV/HF größer 0,134 ist. Darüber hinaus konnte die SVV unter Berücksichtigung von Parametern aus Hämodynamik, Biometrie und Beatmung durch die Formel: $SVV(\text{geschätzt}) = -34,969 + (0,104 * \text{Alter}) + (0,179 * \text{Größe}) - (1,688 * \text{HI}) + (0,185 * \text{HF}) - (3,007 * \text{Beatmung}) + (5,486 * \text{Herzrhythmus})$ so adjustiert werden, dass sie mit höherer Signifikanz ($p=0,008$, $AUC=0,186$) als die gemessene SVV ($p=0,480$, $AUC=0,417$) oder die mit der gemessenen SVV adjustierten SVV(korrigiert) ($p=0,183$, $AUC=0,657$) eine positive Volume Response vorhersagen kann, wenn man die jeweilige Veränderung nach 15 Minuten / Deltawerte betrachtet.

Diese Vorhersagbarkeit ist bei einem Anstieg der SVV(geschätzt) von 0,89 nach 15 Minuten möglich. Da dieses Ergebnis vor allem für das heterogene Studienkollektiv gilt, ist eine Verwendung der SVV dadurch jedoch nicht obsolet, zumindest im Idealkollektiv der Patienten mit kontrollierter Beatmung und im Sinusrhythmus.

Eine positive Volume Response war im untersuchten Kollektiv ferner auch dann sehr wahrscheinlich, wenn zusätzlich zu einer $SVV/HF \geq 0,134$ der HI nach 15 Minuten um mehr als 4,99% gestiegen war. Im Umkehrschluss ist ein Abbruch des Volume Challenge sinnvoll, wenn gleichzeitig ein Baseline $SVV/HF < 0,134$ und ein $\Delta HI (15 \text{ min}) < 4,99\%$ eintreten ($p < 0,001$, Sens.=46,7%, Spez.=100%, PPW=100%, NPW=63,6%).

Es erscheint sinnvoll, die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv, nach Möglichkeit an mehreren Zentren, zu überprüfen und gegebenenfalls zu bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. **Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A. 2006.** Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 4, S. 575-590.
2. **Bendjelid K, Romand JA. 2003.** Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003, 29, 3, S. 352-360.
3. **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. *Anesth Analg.* 2001, 92, 4, S. 984-989.
4. **Bowdle TA. 2002.** Complications of invasive monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 2002, 20, 3, S. 571-588.
5. **Broch O, Renner J, Höcker J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Steinfarth M, Bein B. 2011.** Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care.* 2011, 15, 1 R.76.
6. **Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, Tavernier B. 2011.** Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology.* 2011, 115, 2, S. 231-241.
7. **Cherpanath TG, Geerts BF, Lagrand WK, Schultz MJ, Groeneveld AB. 2013.** Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Heart J.* 2013, 21, 12, S. 530-536.
8. **Chew MS, Âneman A. 2013.** Haemodynamic monitoring using arterial waveform analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2013, 19, 3, S. 234-241.
9. **Cornock M. 1996.** Making sense of central venous pressure. *Nurs Times.* 1996, 92, 40, S. 38-39.
10. **De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. 2005.** Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care med.* 2005, 31, 4, S. 517-523.
11. **De Waal EE, Wappler F, Buhre WF. 2009.** Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009, 22, 1, S. 71-77.
12. **Delibegovic S, Markovic D, Hodzic S. 2011.** APACHE II scoring system is superior in the prediction of the outcome in critically ill patients with perforative peritonitis. *Med Arh.* 2011, 65, 2 S. 82-85.
13. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. 2012.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 39, 2, S. 165-228.

14. **Dräger Medical, Lübeck, 2013.** Mit dem Pulmotor fing es an. http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Generic/Webinar/Booklet/rsp_it_began_with_pulmotor_booklet_9051424_de.pdf, abgerufen am 12.11.2013.
15. **Dräger Medical, Lübeck, 2013.** Beatmungsmodi in der Intensivmedizin. http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Segments/DE/Hospital/Wissen_sportal/rsp_new_nomenclature_ventilation_modes_ICU_booklet_9066354_de.pdf, abgerufen am 12.11.2013.
16. **Feldman JM. 2009.** Is it a bird? Is it a plane? The role of patient monitors in medical decision making. *Anesth Analg.* 2009, 108, 3, S. 707-710.
17. **Frank O. 1899.** Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z.Biol.* 1899, 37, S. 483-536.
18. **Gan H, Cannesson M, Chandler JR, Ansermino JM. 2013.** Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg.* 2013, 117, 6, S 1380-1392.
19. **Goedje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. 1998.** Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest.* 1998, 113, 4, S. 1070-1077.
20. **Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. 1999.** Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999, 27, 11, S. 2407-2412.
21. **Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. 2007.** Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007, 33, S. 96-103.
22. **Gondos T, Marjanek Z, Kisvarga Z, Halász G. 2009.** Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary? *Eur J Anaesthesiol.* 2009, 26, 6, S. 508-512.
23. **Gruenewald M, Renner J, Meybohm P, Höcker J, Scholz J, Bein B. 2008.** Reliability of continuous cardiac output measurements during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study. *Crit Care.* 2008, 12, 5, R132.
24. **Höllthaler J. 2010.** Klinisch-experimentelle Studie zum extravaskulären Lungenwasser (EVLW) in übergewichtigen Patienten: Korrelation des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) mit Oxygenierungsmarkern in Abhängigkeit von der gewählten Indizierung des EVLW. TUM, Klinikum rechts der Isar.
25. **Jacobson S, Liedgren E, Johansson G, Ferm M, Winsö O. 2012.** Sequential organ failure assessment (SOFA) scores differ between genders in a sepsis cohort: cause or effect? *Ups J Med Sci.* 2012, 117, 4, S. 415-425.
26. **Jain AK, Khan AM. 2012.** Stroke volume variation as a guide for fluid resuscitation in patients undergoing large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2012, 130, 3, 462e-9e.
27. **Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. 1990.** Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J.* 1990, 11, S. 26-32.

28. **Kim HK, Pinsky MR. 2008.** Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med.* 2008, 36, 10, S. 2858-2862.
29. **Kim KM, Gwak MS, Choi SJ, Kim MH, Park MH, Heo BY. 2013.** Pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness in patients undergoing carotid endarterectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2013, 65, 3, S. 237-243.
30. **Kim YH, Yeo JH, Kang MJ, Lee JH, Cho KW, Hwang S, Hong CK, Lee YH, Kim YW. 2013.** Performance Assessment of the SOFA, APACHE II Scoring System, and SAPS II in Intensive Care Unit Organophosphate Poisoned Patients. *J Korean Med Sci.* 2013, 28, 12, S. 1822-1826.
31. **Kinsman J, Moore J, Hamilton W. 1929.** Studies on the circulation: I. Injection method: physical and mathematical considerations. *Am J Physiol.* 1929, 89, S. 322-330.
32. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. 1985.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985, 13, 10, S. 818-829.
33. **Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A. 2009.** Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009, 16, 5, S. 1371-1377.
34. **Kubitz J, Richter HP, Petersen C, Goetz A, Reuter D. 2013.** Right ventricular stroke volume variation: a tool to assess right ventricular volume responsiveness. *Minerva Anesthesiol.* 2013, (Epub ahead of print).
35. **Lansdorp B, Lemson J, van Putten M.J.A.M, de Keijzer A, van der Hoeven J.G, Pickkers P. 2012.** Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *British Journal of Anaesthesia.* 108, 3, S. 395-401.
36. **Lanspa M.J, Grissom C.K, Hirshberg E.J, Jones J.P, Brown S.M. 2013.** Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock. *Shock.* 39, 2, S. 155-160.
37. **Lee JY, Kim JY, Choi CH, Kim HS, Lee KC, Kwak HJ. 2013.** The Ability of Stroke Volume Variation Measured by a Noninvasive Cardiac Output Monitor to Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Children. *Pediatr Cardiol.* 2013, (Epub ahead of print).
38. **Lee KS, Sheen SS, Jung YJ, Park RW, Lee YJ, Chung WY, Park JH, Park KJ. 2013.** Consideration of additional factors in Sequential Organ Failure Assessment score. *J Crit Care.* 2014, 29, 1, 185.e9-185.e12.
39. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993, 270, 24, S. 2957-2963.
40. **Li C, Lin FQ, Fu SK, Chen GQ, Yang XH, Zhu CY, Zhang LJ, Li Q. 2013.** Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Int J Med Sci.* 2013, 10, 2, S. 148-155.
41. **Liu X, Fu Q, Mi W, Liu H, Zhang H, Wang P. 2013.** Pulse pressure variation and stroke volume variation predict fluid responsiveness in mechanically ventilated

- patients experiencing intra-abdominal hypertension. *Biosci Trends*. 2013, 7, 2, S. 101-108.
42. **Lucena JF, Alegre F, Martinez-Urbistondo D, Landecho MF, Huerta A, Garcia-Mouriz A, Garcia N, Quiroga J. 2013.** Performance of SAPS II and SAPS 3 in intermediate care. *PLoS One*. 2013, 8, 10, e77229.
 43. **Mair S. 2013.** Eine prospektive, klinische Studie zur Validierung von Prädiktoren der Abweichung des Pulskonturherzindex von dem Thermodilutionsherzindex nach definierten, kalibrationsfreien Intervallen sowie ohne Vorgabe definierter, kalibrationsfreier Intervalle. TUM, Klinikum rechts der Isar.
 44. **Marik PE, Baram M, Vahid B. 2008.** Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008, 134, S. 172-178.
 45. **Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. 2009.** Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009, 37, 9, S. 2642-2647.
 46. **Marik PE. 2013.** Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care*. 2013, 3, 1: 38.
 47. **Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, Leuwer M. 2004.** Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*. 21, 2, S. 132-138.
 48. **Meiswinkel FE. 2009.** Die Variabilität von Beatmungsparametern als Maß der Sedierungstiefe bei druckkontrolliert beatmeten Patienten. TUM, Klinikum rechts der Isar.
 49. **Michard F, Teboul JL. 2002.** Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 121, 6, S. 2000-2008.
 50. **Mielck F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H. 2003.** Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003, 17, 2, S. 211-216.
 51. **Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. 2006.** Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006, 34, 5, S. 1402-1407.
 52. **Monnet X, Teboul JL. 2006.** Invasive measures of left ventricular preload. *Curr Opin Crit Care* 2006, 12, 3, S. 235-240.
 53. **Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. 2011.** Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011, 15, 4, R204.
 54. **Monnet X, Dres M, Ferré A, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A, Le Deley MC, Chemla D, Richard C, Teboul JL. 2012.** Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth*. 2012, 109, 3, S. 330-338.

55. **Morris A. 1994.** Adult respiratory distress syndrome and new modes of mechanical ventilation: Reducing the complications of high volume and high pressure. *New Horizons*. 1994, 2, S. 19-33.
56. **Muehler N, Oishi J, Specht M, Rissner F, Reinhart K, Sakr Y. 2010.** Serial measurement of Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *J Crit Care*. 2010, 25, 4, S. 620-627.
57. **Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. 2007.** Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 35, 1, S. 64-68.
58. **Pala S, Aletti F, Toschi N, Guerrisi M, Coniglione F, Dauri M, Baselli G, Ferrario M. 2012.** Comparison of predictors of fluid responsiveness in major surgery. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012, S. 3128-3130.
59. **Perner A, Faber T. 2006.** Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006, 50, 9, S. 1068-1073.
60. **Petty TL. 1990.** A historical perspective of mechanical ventilation. *Crit Care Clin*, 6, 3, S. 489-504.
61. **Pinsky MR. 2007.** Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 132, 6, S. 2020-2029.
62. **Porhomayon J, El-Solh A, Papadakos P, Nader ND. 2012.** Cardiac output monitoring devices: an analytic review. *Intern Emerg Med*. 2012, 7, 2, S. 163-171.
63. **Pulsion Medical Systems, München. 2013.** PiCCO Brochure MPI8102DE R03 low.pdf, S. 2, <http://www.pulsion.com/index.php?id=7538>, abgerufen am 08.11.2013.
64. **Pulsion Medical Systems, München. 2013.** PiCCOplus ShortSetup.pdf, S. 1, <http://www.pulsion.com/index.php?id=7538>, abgerufen am 08.11.2013.
65. **Pulsion Medical Systems, München, 2013.** www.pulsion.com, Critical Care/Technologien/PiCCO/Parameter/Vorlast/Volumenreagibilität, <http://www.pulsion.com/index.php?id=7044>, abgerufen am 08.11.2013.
66. **Rathgeber I. 1993.** Respirators in intensive care medicine. Fundamentals. *Anaesthesist*. 1993, 42, 6, S. 396-417.
67. **Rauch H, Müller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Böttiger BW. 2002.** Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002, 46, 4, S. 424-429.
68. **Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, Bein B. 2007.** Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007, 21, S. 650-654.
69. **Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE. 2002.** Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002, 16, S. 191-195.
70. **Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE. 2002.** Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2002, 28, S. 392-398.

71. **Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. 2003.** Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2003, 29, 3, S. 476-480.
72. **Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. 2003.** Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med.* 2003, 31, 5, S. 1399-1404.
73. **Reuter DA, Huang C, Edrich T, Sherman SK, Eltzschig HK. 2010.** Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 2010, 110, 3, S. 799-811.
74. **Rex S, Brose S, Metzelder S, Hüneke R, Schälte G, Autschbach R, Rossaint R, Buhre W.** Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004, 93, 6, S. 782-788.
75. **Richard C, Monnet X, Teboul JL. 2011.** Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care.* 2011, 17, 3, S. 296-302.
76. **Rockmann F. 2011.** Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin, *Medizinische Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.* 2011, 2. Auflage, S. 84-96.
77. **Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A. 2000.** Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000, 14, 2, S. 119-124.
78. **Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N. 2007.** Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth.* 2007, 99, 3, S. 337-342.
79. **Sassoon CSH, Mahutte CK, Light RW. 1990.** Ventilator Modes: Old and New. *Critical Care Clinics.* 1990, 6, S. 605-634.
80. **Saugel B, Umgelter A, Schuster T, Phillip V, Schmid RM, Huber W. 2010.** Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit care.* 2010, 14, 3, R95.
81. **Saugel B, Kirsche SV, Hapfelmeier A, Philip V, Schultheiss C, Schmid RM, Huber W. 2013.** Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care.* 2013, 28, 4, 537.e1-9.
82. **Schuerholz T, Meyer MC, Friedrich L, Przemeczek M, Sümpelmann R, Marx G. 2006.** Reliability of continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis in porcine septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006, 50, 4, S. 407-413.
83. **Segal E, Katzenelson R, Berkenstadt H, Perel A. 2002.** Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients. *J Clin Anesth.* 2002, 14, 3, S. 210-213.
84. **Slutsky AS. 1993.** Mechanical Ventilation. *Chest.* 1993, 104, S. 1833-1859.
85. **Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, Nseir S, Durocher A. 2007.** Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2007, 33, 7, S. 1117-1124.

86. **Stewart G. 1951.** The pulmonary circulation firme, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart. *Am J Physiol.* 1951, 58, S. 20-44.
87. **Stoneking L, Deluca LA Jr, Fiorello AB, Munzer B, Baker N, Denninghoff KR. 2012.** Alternative Methods to Central Venous Pressure for Assessing Volume Status in Critically Ill Patients. *J Emerg Nurse.* 2012, pii: S0099-1767(12)00196-1, (Epub ahead of print).
88. **Suehiro K, Rinka H, Ishikawa J, Fuke A, Arimoto H, Miyaichi T. 2012.** Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing airway pressure release ventilation. *Anaesth Intensive Care.* 2012, 40, 5, S. 767-772.
89. **Surbatović M, Vesić Z, Djordjević D, Radaković S, Zeba S, Jovanović D, Novaković M. 2013.** Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. *Vojnosanit Pregl.* 2013, 70, 1, S. 9-15.
90. **Thiele RH, Durieux ME. 2011.** Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, present, and future concepts. *Anesth Analg.* 2011, 113, 4, S. 766-776.
91. **Van Lieshout JJ, Wesseling KH. 2001.** Continous cardiac output by pulse contour analysis? *Br J Anaesth.* 2001, 86, 4, S. 467-469.
92. **Vincent JL, Weil MH, 2006.** Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006. 34, 5, S 1333-1337.
93. **Vistisen ST, Koefoed-Nielsen J, Larsson A. 2010.** Should dynamic parameters for prediction of fluid responsiveness be indexed to the tidal volume? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010, 54, 2, S. 191-198.
94. **Von Spiegel T, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. 1996.** Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthesist.* 1996, 45, 11, S. 1045-1050.
95. **Wallon G, Bonnet A, Guérin C. 2013.** Delivery of tidal volume from four anesthesia ventilators during volume-controlled ventilation: a bench study. *Br J Anaesth.* 2013, 110, 6, S. 1045-1051.
96. **Wang P, Wang HW, Zhong TD. 2012.** Effect of stroke volume variability-guided intraoperative fluid restriction on gastrointestinal functional recovery. *Hepatogastroenterology.* 2012, 59, 120, S. 2457-2460.
97. **Warner HR. 1953.** Quantitations of beat to beat changes in stroke volume for the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol.* 1953, 5, S. 495-507.
98. **Weinstein PD, Doerfler ME. 1992.** Systemic complications of fluid resuscitation. *Crit Care Clin.* 1992, 8, 2, S. 439-448.
99. **Wesseling KH, Wit B, Weber AP, Smith N. 1983.** A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv. Cardiovasc. Phys.* 1983, 5, S 16-52.
100. **Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. 1993.** Computation of aortic flow from pressure in humans using a non linear three element model. *J Appl Physiol.* 1993, 74, S. 2566-2573.
101. **Wiesenack C, Prasser C, Rödiger G, Keyl C. 2003.** Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2003, 96, 5, S. 1254-1257.

102. **Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. 2006.** Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2006, 34, S. 2076-2083.
103. **Yamashita K, Nishiyama T, Yokoyama T, Abe H, Manabe M. 2008.** The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008, 22, 5, S. 688-692.
104. **Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. 2011.** Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 25, S. 904-916.

8. Anhang

8.1 Scores

Apache II

APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

NEGATIVSTE WERTE	ERHOEBENE VARIABLEN	ABWEICHUNGEN NACH OBEN					ABWEICHUNGEN NACH UNTEN					Punkte
		+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	+4		
	Temperatur – rektal (°C)	≥ 41°C	39-40,9°C		38,5-38,9°C	36-38,4°C	34-35,9°C	32-33,9°C	30-31,9°C	≤ 29,9°C		
	Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49		
	Herzfrequenz HF /min	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39		
	Atemfrequenz AF /min <i>Blutmet und nicht beatmet</i>	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5		
	Oxygenierung <i>Wenn der FiO2 > 0,5 ist, dann wird die A-aDO2-arterielle Sauerstoffdifferenz A-aDO2 bestimmt</i>	≥ 500	350-499	200-349		< 200						
	pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,35-7,49	6,1-7,0		5,5-6,0	≤ 5,5		
	Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110		
	Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,0		≤ 2,5		
	Kreatinin mg/100ml <i>bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln!</i>	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		≤ 0,6				
	Hämatokrit %	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		≤ 20		
	Leukozyten (x1000)	≥ 40			15-19,9	3-14,9		1-2,9		≤ 1		
	Glasgow-Coma-Scala (GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score										
											Punkte gesamt:	

*Sie berechnet sich aus $AaDO_2$ (mmHg) = $pAO_2 - pVO_2$ oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points: ≤ 44 Jahre = 0 Punkte 45-54 = 2 Punkte 55-64 = 3 Punkte 65-74 = 5 Punkte ≥ 75 = 6 Punkte

Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
chronische Dialyse	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Nicht-operierter Patient	bei einem JA 5 Punkte sonst 0 Punkte	
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	bei einem JA 5 Punkte sonst 0 Punkte	
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	bei einem JA 2 Punkte sonst 0 Punkte	
APACHE II Score:	+ + =	

©2004 www.IntensivCareUnit.de/André Gerdes
- Ohne Gewähr -

SAPS II

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-89		120-159			≥160			<40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥39									
PaO ₂ /FI _O ₂ * [mmHg]							≥200		100- <200		<100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5- <1,0						<0,5		
Hamstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6- <1,8			≥1,8			
Leukozyten [10 ⁹ /mm ³]	1,0- <20			≥20								<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥5,0 <3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥145				<125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥20			15- <20			<15						
Bilirubin im Serum [μmol/l]	<68,4				68,4- <102,6				≥102,6				

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämato-logische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch			

*	Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen
**	geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant
	nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant
	medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.	

Variablen	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80	

TISS 28

Aus dem TISS-28 werden lediglich die 10 aufwändigsten Merkmale täglich erfasst:

Leistung:	Punkte pro Tag:
Apparative Beatmung	5
Infusion multipler Katecholamine (>1)	4
Flüssigkeitsersatz in hohen Mengen (>5 l/24 Std.)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksvorhof-Katheter / Pulmonalis-Katheter	8
Hämofiltration / Dialyse	3
Intrakranielle Druckmessung	4
Behandlung einer metabolischen Azidose / Alkalose	4
Spezielle Interventionen auf der ITS (z.B. Tracheotomie, Kardioversion)	5
Aktionen außerhalb der Station (Diagnostik / Operation)	5

SOFA

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Vincent et al., Intens. Care Med. 22: 707-710 (1996)

Der SOFA Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ(-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis.
Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem.

Organ	Parameter		Punkte			
			1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ / FiO ₂	mmHg	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin oder Ausfuhrmenge	mg/dL ml/Tag	1,2-1,9 -	2,0-3,4 -	3,5-4,9 <500	≥ 5,0 <200
Leber	Bilirubin	mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
Herz / Kreislauf	Blutdruck und Katecholamine	mmHg	MAP < 70	Katechol. niedrig *	Katechol. mittel *	Katechol. hoch *
Blut	Thrombozyten	1000/mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma Scale		14-13	12-10	9-6	< 6

* Katecholamindosis
niedrig = Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde
mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤0,1 µg/kg*min
hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin >0,1 µg/kg*min

9. Danksagung

Diese Doktorarbeit entstand auf der Station 2/11 der II. medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter Anleitung meines Doktorvaters Prof. Dr. Wolfgang Huber, bei dem ich mich an dieser Stelle herzlich für die freundliche und stets geduldige Unterstützung bedanken möchte.

Es hat mir viel Freude bereitet, Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten in der Medizin zu bekommen, sowie eine Reihe neuer Fertigkeiten zu erlernen, die mich auf meinem weiteren ärztlichen Weg begleiten werden.

Weiterhin gilt mein Dank dem ärztlichen und pflegerischen Team der Station 2/11, ohne deren kompetente und immer freundliche Hilfe diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, für ihre unermüdliche Unterstützung mir gegenüber, sowohl im Medizinstudium, als auch in der Zeit danach, während der Fertigstellung der Promotion. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.