



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

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

Prospektiv-klinische Studie zum Hämodynamik-Monitoring bei beatmeten Patienten und Assoziation der Beatmungsvariabilität zur Variabilität der arteriellen Pulskurve

Anna-Maria Caroline Désirée Gräfin von Hoyos Freifrau zu Stichsenstein

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Rasch
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 11.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
PARAMETER-ÜBERSICHT DER PICCO®-TECHNOLOGIE.....	7
1. EINLEITUNG	8
1.1.1 Zielgröße HZV	9
1.1.2 Indikator-dilutionsverfahren.....	10
1.1.3 Puls-kontur-analyse	12
1.1.4 PiCCO®-System.....	14
1.1.5 Grundlagen der Volume-Challenge	15
1.1.6 Vorlastbestimmung	16
1.2. Beatmung in der Intensivmedizin.....	19
1.2.1 Grundlagen der Beatmung	20
1.2.2 BIPAP Beatmung.....	20
1.2.3 CPAP Beatmung.....	22
1.3. Auswirkungen der Beatmung auf die Hämodynamik.....	22
2. FRAGESTELLUNG	24
3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	26
3.1. Studienart	26
3.2. Studiendesign	26
3.3. Studienteilnehmer.....	27
3.2.1 Studienpopulation	27
3.2.2 Indikationen und Einschlusskriterien	27
3.2.3 Kontraindikationen und Ausschlusskriterien	27
3.4 Studienablauf	28
3.4.1 Basisuntersuchung	28
3.4.2 Versuchsaufbau.....	29
3.4.2.1 PiCCO®-System.....	29
3.4.2.2 Erfassung der Beatmungsdaten	32
3.4.3 Versuchsabläufe	32
3.4.3.1 Umstellung der Beatmung BIPAP/ASB auf CPAP/ASB.....	32
3.4.3.2 Volume-Challenge bei CPAP/ASB beatmeten Patienten	32
3.4.3.3 Beatmung im Verlauf	33

3.5 Statistische Auswertung	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1 Patientencharakteristika	35
4.2 Ergebnisse der Gruppe 1: Beatmungsumstellung	40
4.3 Ergebnisse der Gruppe 2: Volume-Challenge.....	60
4.3.1 Unterschiede zwischen respondern und non respondern	63
4.3.2. Ermittlung prädiktiver Parameter für responsiveness	70
4.4 Ergebnisse der Gruppe 3: Verlaufsbeobachtung/Einzelmessungen.....	84
4.4.1. Korrelation von SVV zu biometrischen Daten.....	84
4.4.2 Korrelation von SVV und Beatmungsparametern.....	86
4.4.3 Korrelation von SVV zu Hämodynamikparametern	91
4.4.4 Korrektur des SVV um assoziierte Parameter	103
4.4.5 Abhängigkeit des SVV vom Herzrhythmus.....	105
4.4.6 Anwendung des bereinigten SVV in der Gruppe VC.....	108
5. DISKUSSION.....	110
5.1 Klinische Relevanz	110
5.2 Beurteilung der Ergebnisse	111
5.3 Limitationen der Studie	118
5.4 Ausblick	118
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	120
6.1 Hintergrund	120
6.2 Methoden	121
6.3 Ergebnisse.....	122
6.4 Fazit.....	125
7.1 Background	127
7.2 Methods	128
7.3 Results	129
7.4 Conclusion	132
8. ANHANG	133
8.1 Einwilligung und Datenschutzerklärung	133
8.2 Patientenprotokolle	136
8.2.1 Protokoll Experimentalgruppe 1.....	136
8.2.2 Protokoll Experimentalgruppe 2.....	137

8.2.3 Protokoll Experimentalgruppe 3.....	138
8.3 Protokolle zur Erfassung der Scores.....	139
8.3.1 Protokoll zur Erfassung des APACHE II-Scores.....	139
8.3.2 Protokoll zur Erfassung des SOFA-Scores.....	140
8.3.3 Protokoll zur Erfassung des SAPS-Scores.....	141
8.4 Abbildungsverzeichnis.....	142
8.5 Tabellenverzeichnis.....	143
8.6 Literaturverzeichnis.....	145
9. DANKSAGUNG.....	152

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ΔP_{asb}	Druckdifferenz unterstützte Spontanbeatmung
A.	Arteria
AF	Atemfrequenz
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
art.	arteriell
AZV	Atemzugvolumen
BD _{dia}	Diastolischer Blutdruck
BD _{sys}	Systolischer Blutdruck
BIPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CPI	Cardiac Power Index
d	delta Wert
DK	Druckkontrollierte Beatmung
dP _{max}	arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit
DSt	Down slope time
DU	Druckunterstützte Beatmung
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
f	Frequenz
FIO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEF	Globale Auswurfraction
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
KOF	Körperoberfläche
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MTt	Mean transit time
MV	Minutenvolumen
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
Pat.	Patient/Patientin
PC	Pulskontur
PCHI	Pulskontur Herzindex
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAWP	Pulmonalarterieller-wedge-Druck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
P _{mean}	Beatmungsmitteldruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
P _{peak}	Beatmungsspitzenruck

PPV	Pulsdruckvarianz
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
SA	Spontanatmung
SaO2	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified acute physiology score
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariabilität
TD	Thermodilution
TPDP	transkardiopulmonale Thermodilution
V.	Vena
VC	Volume Challenge
VHF	Vorhofflimmern
VT	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

PARAMETER-ÜBERSICHT DER PICCO®-TECHNOLOGIE

Transpulmonale Thermodilution (diskontinuierlich)			Referenzwert	Einheit
Herzindex	HI	Fluss	3-5	l/min/m ²
Schlagvolumenindex	SVI	Fluss	40-60	ml/m ²
Globaler Enddiastolischer Volumenindex	GEDI	Vorlast	680-800	ml/m ²
Kardialer Funktionsindex	CFI	Kontraktilität	4,5-6,5	l/min
Globale Auswurfraction	GEF	Kontraktilität	25-35	%
Extravaskulärer Lungenwasserindex	ELWI	Lunge	3-7	ml/kg
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI	Lunge	1,0-3,0	
Pulskonturanalyse (kontinuierlich)				
Kontinuierlicher Herzindex	PCHI	Fluss	3-5	l/min/m ²
Kontinuierlicher Schlagvolumenindex	SVI	Fluss	40-60	ml/m ²
Schlagvolumen-Variation	SVV	Volumenreagibilität	0-10	%
Pulsdruck-Variation	PPV	Volumenreagibilität	0-13	%
Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex	SVRI	Nachlast	1700-2400	dyn*sec*cm ⁻⁵ *m ²
Systolischer Druckanstieg	dPmax	Kontraktilität		Trend-Information
Cardiac Power Index	CPI	Kontraktilität	0,5-0,7	W/m ²

Tabelle 1: Parameter der PiCCO-Technologie (Pulsion Medical Systems, 2006)

1. EINLEITUNG

1.1 Häodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin

Das häodynamische Monitoring ist ein essentieller Bestandteil zur Diagnostik und Therapiesteuerung in der Intensivmedizin. Es dient dazu eine mangelnde Organperfusion und damit mangelnde Sauerstoffversorgung der Organe frühzeitig zu erkennen und richtig zu therapieren. Dabei können die Ursachen vielfältig und sowohl in einer mangelnden Kontraktionsleistung des Herzens, einer Änderung des peripheren Gefäßwiderstandes sowie in einem unzureichenden Volumenstatus begründet sein. Die Zielgrößen zur Bewertung der häodynamischen Situation des Patienten sind Vorlast, Herzfrequenz, Kontraktilität und Nachlast.

Zur Bestimmung dieser gehören sowohl klinische als auch technische Messverfahren, die sich in ihrer Invasivität stark unterscheiden. Die Art des angewendeten Monitorings richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes, der klinischen Situation und sollte so wenig invasiv wie möglich gewählt werden.

Zum Basismonitoring und zur Einschätzung des Volumenstatus von kritisch kranken Patienten gehören die Messung der AF, HF, die Blutdruckmessung, das EKG, die Pulsoxymetrie, die Temperaturmessung, die Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr sowie die klinische Untersuchung mit Rekapillarierungszeit, Beurteilung der Zungenfeuchtigkeit, Jugularvenenstauung, Lungenauskultation und Beurteilung von Beinödemen und Aszites. Jedoch zeigt sich hier eine hohe „Inter-Observer-Variabilität“ sowie generell eine Bias hin zur Überschätzung des Volumenstatus (Huber, 2008). Die schlechten Vorhersagewerte der klinischen Untersuchung bzgl. des Volumenstatus konnten bereits in mehreren Studien reproduziert werden (Saugel et al., 2011, Stephan et al., 2001, Perel et al., 2015, Reuter and Goetz, 2005) und unterstützen die zusätzliche Anwendung des erweiterten häodynamischen Monitorings (Perel et al., 2015).

Zum erweiterten häodynamischen Monitoring gehören zusätzlich die invasive art. Blutdruckmessung, die Messung des ZVD, die arterielle und venöse Blutgasanalyse sowie die Messung des HZV mittels invasiver, minimalinvasiver sowie kontinuierlicher und diskontinuierlicher Messmethoden.

Ziel ist es zum einen Schockzustände früh zu erkennen, deren Ursache zu differenzieren, zielgerichtet zu behandeln und das Therapieansprechen zu evaluieren. Rivers et al. publizierten bereits 2001 die *early goal directed therapy* für Patienten im Schockzustand, die auf einer möglichst frühen häodynamischen Stabilisierung des

Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden beruht (Rivers et al., 2008, Rivers et al., 2001). Zum anderen ist das Ziel die optimale Therapiesteuerung während der gesamten intensivstationären Behandlung. Die Konsequenz des hämodynamischen Monitorings in Form von Therapiealgorithmen wirkt nachgewiesenermaßen prognoseverbessernd und schlägt sich unter anderem im vermindertem Bedarf an vasoaktiven Medikamenten sowie in geringeren Beatmungszeiten nieder (Goepfert et al., 2007, Kern and Shoemaker, 2002, Rivers et al., 2008). Dabei gilt es nicht nur Zustände von Hypovolämie, sondern auch Hypervolämie mit deren Auswirkungen auf Organfunktionen, beispielsweise durch Bildungen eines interstitiellen Lungenödems, zu vermeiden.

Aktuell sind das Volumenmanagement und die intensive, frühzeitige Volumentherapie der entscheidende Angriffspunkt bei der Mortalitätssenkung von Patienten im Schock (Schindler and Marx, 2016).

1.1.1 Zielgröße HZV

Für kritisch kranke Patienten ist der Erhalt der Organfunktionen oberstes Ziel. In erster Linie wird dies durch Gewährleistung einer optimalen Sauerstoffversorgung der Gewebe, vor allem von Gehirn, Herz und Nieren, erreicht. Diese ist abhängig von der individuellen Organperfusion sowie dem Angebot an Sauerstoff, das wiederum von Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck und dem Hämoglobingehalt des Blutes bestimmt wird. Für den Gesamtorganismus errechnet sich das Sauerstoffangebot DO_2 durch Multiplikation des HZV, also der Pumpleistung des Herzens, mit dem Sauerstoffangebot.

$$DO_2 = HZV \times Hb \times 1.39 \times SO_2 + pO_2 \times 0.003$$

Das HZV errechnet sich aus Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz, wobei das SV wiederum von Vorlast, Nachlast und myokardialer Kontraktilität abhängig ist.

$$HZV = SV \times HF$$

Es ist definiert als Menge an Blut, die pro Zeiteinheit vom Ventrikel ausgeworfen wird und beschreibt damit die Leistung des Herzens. Es ist somit eine der zentralen Messgrößen des hämodynamischen Monitorings (Hoeft, 2008).

Zur Messung des HZV stehen mehrere, unterschiedlich invasive Methoden zur Verfügung, welche in diskontinuierliche und kontinuierliche unterschieden werden (de Waal et al., 2009). Im Folgenden werden die für diese Studie relevanten Methoden erläutert. Darüberhinaus gibt es zahlreiche weitere Verfahren, auf welche hier nicht weiter eingegangen wird.

1.1.2 Indikatordilutionsverfahren

Indikatordilutionsverfahren sind diskontinuierliche Verfahren zur Bestimmung des HZV. Das Prinzip der Indikatordilution beruht auf der Messung der Konzentrationsänderung einer bestimmten Menge eines intravasal applizierten Indikators von Injektionsort zu Messort durch Verdünnung und Blutfluss in Abhängigkeit von der Zeit. Dabei ergibt die Erfassung der Indikatorkonzentration am Messort die Indikatordilutionskurve (Hintzenstern, 2013). Die Geschwindigkeit der Verdünnung gibt Aufschluss über den Blutfluss. Das HZV berechnet sich als Quotient aus Indikatormenge und dem Integral der Indikatordilutionskurve, d.h. das HZV ist indirekt proportional zur Fläche unter der Kurve (s. Abbildung 1).

Der Berechnung des HZV liegt die Stewart-Hamilton-Gleichung zugrunde. Das Prinzip beruht auf der insgesamt gleichbleibenden Indikatormenge (Stewart, 1951).

Als Indikator dienen sowohl Wärme, als auch Kälte sowie Lithium und Farbstoffe (z.B. Indozyaningrün). Wird die Temperatur als Indikator verwendet, so handelt es sich um ein Thermodilutionsverfahren, bei dem ein pulmonalarteriell von einem transkardiopulmonalem unterschieden wird. Bei beiden Verfahren wird der Temperaturunterschied, nicht die Menge des Indikators gemessen. 1970 wurde die pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter von Swan und Ganz klinisch eingeführt (Swan HJ, 1970). Dabei erfolgt die Messung über einen in die Pulmonalarterie eingeschwenkten Ballonkatheter mit Thermistor. Dieser erfasst den Temperaturverlauf in der Pulmonalarterie nach Injektion kalter Kochsalzlösung in die V. cava superior. Obwohl dieses Verfahren mit Lage des Temperatursensors in der Pulmonalarterie sehr invasiv und risikobehaftet ist, gilt es bis heute als Goldstandard (Della Rocca et al., 2002). Aufgrund verfügbarer weniger invasiver Maßnahmen findet es jedoch immer seltener Anwendung und es besteht aktuell keine eindeutige Indikation zur Anwendung (Sakka, 2013). Eine Metaanalyse von Shah et. Al von 2005 zeigte zwar keinen Schaden für den Patienten, dennoch im Vergleich zu anderen minimalinvasiven Monitoring-Möglichkeiten auch keinen Vorteil (Shah, 2005) bzw. sogar Nachteile (de Waal et al.). Bei der Anwendung muss aufgrund der Komplika-

tionen (Herzrhythmusstörungen, Gefäßruptur, Sepsis, Thrombosierung) eine kritische Risikoabwägung erfolgen (Hadian, 2006, Reuter et al., 2010).

In mehreren Studien konnte eine Äquivalenz der TPDP zum PAK gezeigt werden (Della Rocca et al., 2002, Sakka et al., 1999). Hierbei erfolgt die Applikation des Indikators über einen ZVK. Der Indikator passiert anschließend rechtes Herz, Lunge und linkes Herz um durch einen Sensor in einer zentralen Arterie wieder erfasst zu werden. Dadurch erscheint die Temperaturverlaufskurve im Vergleich zur pulmonalarteriellen TD verzögert und flacher. Die durch die Atmung entstehenden Schwankungen des HZV werden jedoch durch die längere Passagezeit besser gemittelt (Hintzenstern, 2013).

Die Berechnung des HZV erfolgt nach modifiziertem Stewart-Hamilton-Algorithmus (Pulsion Medical Systems, 2006, Stewart, 1951) und findet so auch im PiCCO®-System Anwendung, welches in dieser Studie im Mittelpunkt steht.

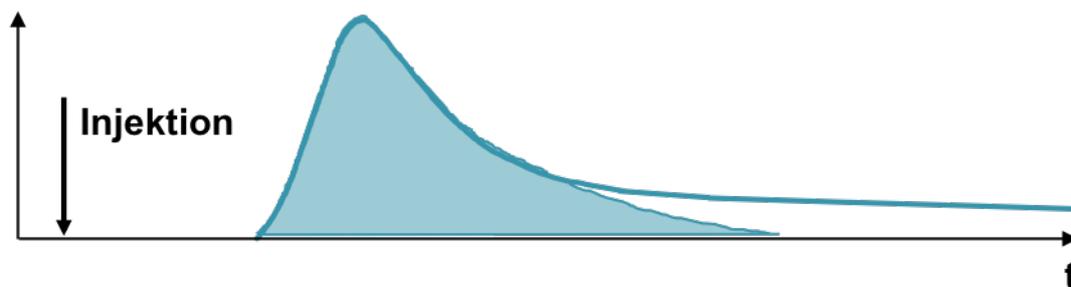


Abbildung 1 Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems, 2006)

$$\text{HZV TD} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

T_b = Bluttemperatur

T_i = Injektattemperatur

V_i = Injektatvolumen

$\int \Delta T_b \cdot dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

K = Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

Neben dem HZV werden durch die TPDP mittels Bestimmung der MTt (mean transit time) und der DSt (down slope time) die Parameter ITTV, PTV, GEDV, ITBV, EVLW, PVPI, CFI und GEF berechnet. Mit diesen lassen sich Aussagen über die Vorlast, das Vorliegen eines Lungenödems sowie die Kontraktilität treffen. Dies soll hier jedoch nicht weiter ausgeführt werden.

1.1.3 Pulskonturanalyse

Die arterielle Pulskonturanalyse ist ein Verfahren zur kontinuierlichen Ermittlung des SV und HZV. Entscheidend ist hierbei eine initiale sowie regelmäßige Kalibrierung mittels eines Indikator-dilutionsverfahrens. Die Erfassung der art. Druckkurve kann invasiv oder nichtinvasiv über eine periphere Arterie erfolgen.

Bereits 1899 untersuchte Otto Frank die arterielle Pulscurve und entdeckte die Möglichkeit der Bestimmung des SV aus dieser (Frank, 1899).

Der Anstieg der Druckkurve beginnt mit dem Öffnen der Aortenklappe und markiert damit den Anfang der Systole. Es erfolgt ein Anstieg der Pulsdruckkurve bis zum Maximum, dem systol. Blutdruck. Die Systole dauert bis zum Schluss der Aortenklappe, welcher sich in einer Kerbe in der Kurve widerspiegelt. Die Fläche unter der Kurve im Bereich der Systole entspricht dem SV (in Abbildung 2 flächig markiert). Durch Multiplikation mit der HF kann so kontinuierlich das HZV berechnet werden. Anschließend folgt ein erneuter Anstieg der Kurve durch Reflexion der Pulswelle, was zur typ. dikroten Kurvenform führt. Schließlich kommt es zu einem Abfall der Kurve bis einem Minimum, dem diastol. Blutdruck. Der allgemein als Windkesseneffekt der Aorta bekannte Mechanismus der kurzfristigen Blutspeicherung im Gefäßsystem gleicht die Druckunterschiede zwischen Systole und Diastole aus und sorgt so für einen gleichmäßigen Blutfluss. Er ist maßgeblich an der Form der Pulsdruckkurve beteiligt. Er ist abhängig von der Gefäßcompliance und wird sowohl durch Krankheiten als auch Medikamente beeinflusst (Pulsion Medical Systems, 2014b).

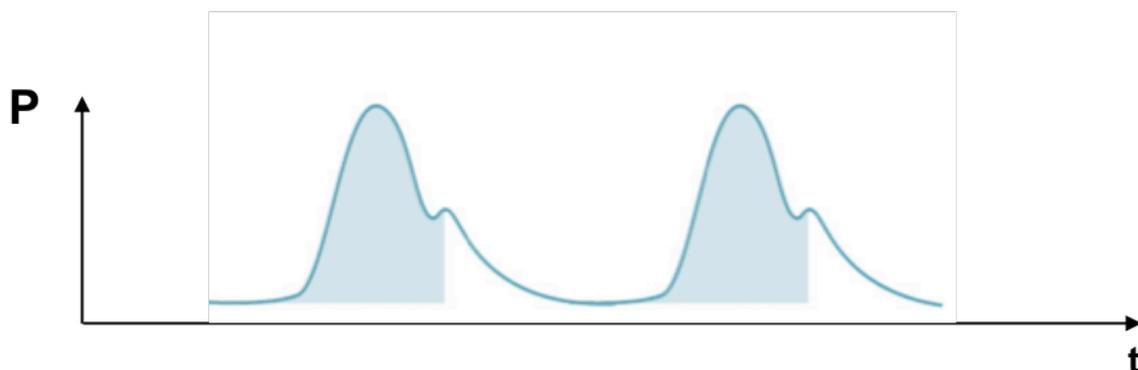


Abbildung 2 Pulskonturanalyse, art. Pulsdruckkurve in Abhängigkeit der Zeit (Pulsion Medical Systems, 2006)

Die Berechnung des HZV erfolgt nach einem Algorithmus, der über die Jahre durch mehrere Korrekturfaktoren angepasst wurde (Wesseling, 1993). Nach initialer Kalibrierung wird Herzschlag für Herzschlag das HZV nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HZV PC} = \text{kal} \times \text{HF} \times \int \left(\frac{\text{P}(t)}{\text{SVR}} + \text{C}(p) \times \frac{dP}{dt} \right) dt$$

kal= patientenspez. Kalibrationsfaktor durch Thermodilution

$\frac{\text{P}(t)}{\text{SVR}}$ = Fläche unter der Druckkurve

C(p)= aortale Compliance

$\frac{dP}{dt}$ = Form der Druckkurve

Die Ermittlung des HZV mittels PCA wurde mehrfach gegenüber der pulmonal-arteriellen TD als Goldstandard validiert und eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse gezeigt (Felbinger et al., 2002, Goedje, 1999, Rauch et al., 2002).

Weitere Parameter, die mittels der PCA ermittelt werden können, sind die Variabilitäts-Parameter SVV und PPV.

Das Schlagvolumen unterliegt beatmungsbedingten Schwankungen durch Änderung des intrathorakalen Drucks. Analog hierzu verhält sich der Pulsdruck. Deshalb werden über einen definierten Zeitraum (30sec beim PiCCO[®]-System) vier Maximal- und vier Minimalwerte für das SV bzw. den Pulsdruck gemittelt. Die Differenz dieser Werte wird zum Gesamtmittelwert der SV bzw. Pulsdrücke in Beziehung gesetzt (Hintzenstern, 2013).

$$\text{SVV} = \frac{\text{SV max} - \text{SV min}}{\text{SV mean}} \times 100\%$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{PP max} - \text{PP min}}{\text{PP mean}} \times 100\%$$

Die sich daraus ergebenden Parameter SVV und PPV gelten als Maß für die Vorlast und als Prädiktoren der Volumenreagibilität: Je höher die Variabilität, desto höher die Wahrscheinlichkeit der Volumenreagibilität (Pulsion Medical Systems, 2014b). Voraussetzung hierfür ist das Vorliegen eines Sinusrhythmus sowie eine kontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen >8ml/kgKG (Zhang et al., 2011, Teboul and Monnet, 2008). Als Limitation gilt das Vorliegen der bei kritisch kranken Pat. häufigsten Herzrhythmusstörung, des Vorhofflimmerns, da hier die SVV die irregulären

Herzaktionen und nicht die Interaktion der Druckverhältnisse von Herz und Lunge widerspiegelt. Durch den positiven intrathorakalen Druck bei Beatmung kommt es über eine Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen zu einem Abfall des SV und des BD (vgl. 1.3). Bei hoher Vorlast resultiert eine geringere Variabilität, da der Druck im Ventrikel, welcher dem intrathorakalen Druck entgegengesetzt ist, höher ist. Bei geringer Vorlast ist der dem intrathorakalen Druck entgegengesetzte intraventrikuläre Druck geringer und die Variabilität der SV steigt (Perel et al., 1987). Durch die irregulären intrathorakalen Druckschwankungen, welche sich bei spontaner Atemaktivität durch schwankende Atemfrequenz und Atemzugvolumina ergeben, ist diese Korrelation nicht mehr gegeben (Heenen et al., 2006, Soubrier et al., 2007). Bei zu geringem Tidalvolumen ist die durch die Beatmung erzeugte Druckschwankung nicht groß genug um Änderungen der Vorlast zu simulieren (De Backer et al., 2005). Eine weitere Limitation der Anwendung ergibt sich durch erhöhten intraabdominellen Druck. Hier wird eine Anhebung der Schwellenwerte empfohlen (Jacques et al., 2011).

Mair et. al zeigten in einer Beobachtungsstudie einer internistischen Intensivstation, dass die gewünschten Kriterien Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung jedoch nur in <20% der Fälle vorliegen. (Mair et al., 2017).

1.1.4 PiCCO[®]-System

Das PiCCO[®]-System (Fa. Pulsion Medical Systems, München, jetzt Maquet Getinge Group) wird seit seiner Einführung 1997 zum hämodynamischen Monitoring bei Intensivpatienten in über 60 Ländern angewendet und ständig weiterentwickelt (Pulsion Medical Systems, 2014b). Es vereint eine punktuelle Messung des HZV durch TPDP mit einer kontinuierlichen Pulskonturanalyse, welche wiederum durch die TPDP kalibriert wird.

Eine Übersicht der mittels PiCCO[®] ermittelbaren Parameter zeigt Tabelle 1.

Das erweiterte, minimalinvasive hämodynamische Monitoring mittels PiCCO-System kommt bei instabilen Patienten, wie z.B. Patienten im Schock, bei Pankreatitis, ARDS, großflächigen Verbrennungen und herzchirurgischen Eingriffen zum Einsatz. Es ermöglicht eine Beurteilung von Volumenstatus und kardiovaskulärer Funktion.

1.1.5 Grundlagen der Volume-Challenge

Das HZV ist abhängig von Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz. Insbesondere die Vorlast dient der Einschätzung der Volumenreagibilität. Sie beschreibt genau genommen die Vordehnung der Herzmuskulatur, also die Spannung der Herzwand während der Diastole, welche durch das enddiastolische Volumen im Ventrikel hervorgerufen wird. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt wie die Auswurfleistung des Herzens, in bestimmten Grenzen, durch eine Erhöhung der Vorlast gesteigert werden kann. Dies geschieht physiologisch durch eine optimale Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten in den Sarkomeren des Herzmuskels. Diese ist abhängig von der Vordehnung bzw. dem enddiastolischen Volumen und führt somit zu einer Kontraktilitätssteigerung. Bei einer Volumenüberladung kommt es zwar zu einem vermehrten enddiastolischen Volumen, jedoch zu keiner weiteren Zunahme bis hin zur Abnahme der Kontraktilität.

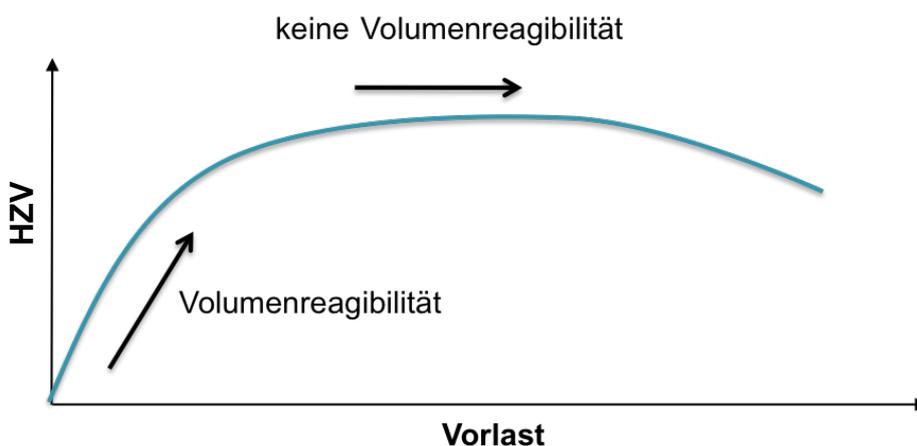


Abbildung 3 Frank-Starling-Kurve; Volumenreagibilität (Huber, 2008)

Die Volume-Challenge ist ein Test, mit welchem bestimmt werden kann auf welchem Abschnitt der Frank-Starling-Kurve sich ein Patient befindet und damit, ob er auf eine Erhöhung der Vorlast mit einer Steigerung des SV reagiert (*responder*), oder nicht (*non responder*) (Vincent and Weil, 2006b). Damit kann bei *respondern* eine frühzeitige Volumentherapie eingeleitet werden, bei *non respondern* eine Volumenüberladung verhindert werden. Denn in nur 40-70% führt eine Volumengabe beim kritisch kranken Patienten zu einem Anstieg der Herzleistung (Michard and Teboul, 2002). Dies geschieht indem die Vorlast durch eine definierte Volumengabe über einen bestimmten Zeitraum erhöht wird. Vergleichsmessungen der Zielkriterien wie HZV, SV

und CPI vor und nach der Volumengabe zeigen bei einem definierten Anstieg (meist HZV um 15%) ein positives Ansprechen des Patienten auf Volumengabe an (Huber, 2008).

Trotz der möglichen Nebenwirkungen, wie Auslösung oder Verschlimmerung eines Lungenödems, wird die Volume-Challenge von Vincent et al. als eine der nützlichsten Basismaßnahmen bei intensivpflichtigen und schwer verletzten Patienten (Vincent and Weil, 2006b) und von der Konsensuskonferenz der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin für die Entscheidung zur Volumentherapie empfohlen (Cecconi et al., 2014).

Da die Durchführung der Volume Challenge zeit- und personalintensiv ist, wäre ein prädiktiver Parameter wünschenswert um die Vorlast zu bestimmen und damit die Volumenreagibilität vorherzusagen.

1.1.6 Vorlastbestimmung

Entscheidend für die Vorhersage der Volumenreagibilität ist die Einschätzung der Vorlast. Surrogatmarker für die Vorlast lassen sich in Druck-, Volumen- und dynamische Parameter unterscheiden.

Druckparameter wie ZVD oder PAWP gelten jedoch als überholt, da sie den Volumen- und Variabilitätsparametern unterlegen sind (Osman et al., 2007). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Drücke von anderen Drücken beeinflusst werden. So führen beispielweise intrathorakale Druckerhöhungen (Beatmung, Pneumothorax, Pleuraerguss) und intraabdominelle Druckerhöhungen (Aszites, Laparoskopie, Endoskopie, Kompartiment-Syndrom) zu einer Erhöhung des ZVD, obwohl der venöse Rückstrom behindert wird (Huber, 2008). Zudem gibt es zahlreiche kardiale Faktoren (pulmonaler Hypertonus, Lungenarterienembolie, Vitien, veränderte Compliance des rechten Ventrikels) die Einfluss auf den ZVD und PAWP nehmen. Auch eine technische Fehlerquote sollte nicht vernachlässigt werden (Huber, 2008).

Volumenparameter, die mittels Echokardiographie, PAK oder Thermodilution ermittelt werden können, führen zu einer besseren Vorhersage der Volumenreagibilität als ZVD und PAWP (Kumar et al., 2004). Jedoch sind sie untersucherabhängig, personalaufwendig und im Falle des PAK sehr invasiv.

Das PiCCO-System ermöglicht eine Kombination der Messung von Volumen (GEDV, ITBV, EVLW) und Variabilitätsparametern (SVV, PPV).

Bei der Monoindikator-TPDP mittels PiCCO® durchläuft der Indikator nacheinander RA, RV, Lunge, LA und LV. Diese Räume stellen zusammen das ITTV dar, die Füllungsvolumina des Herzens das GEDV (vgl. Abb. 4). Daraus ergibt sich:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PBV}$$

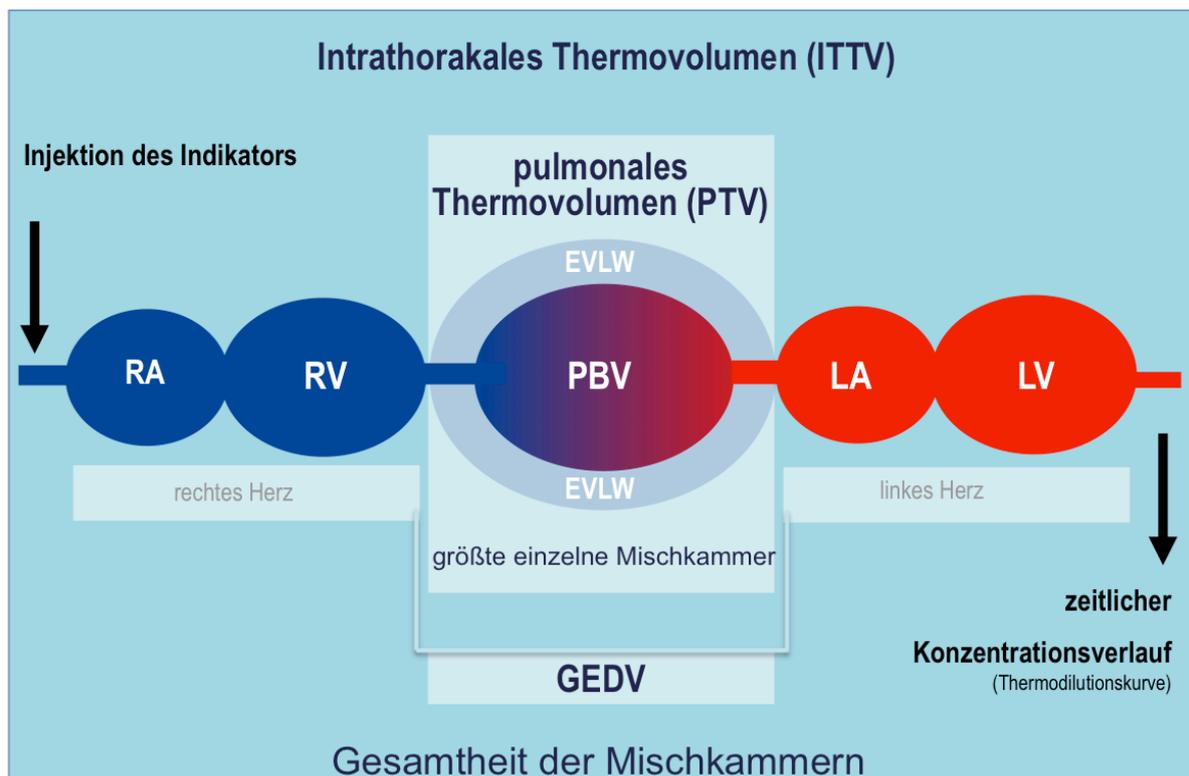


Abbildung 4 Schematische Darstellung des Indikatorverlaufs durch alle Komponenten des ITTV (Pulsion Medical Systems, 2006)

Aus der Thermodilutionskurve kann nicht nur das HZV bestimmt werden, sondern anhand von zwei weiteren Zeitparametern auch weitere Volumina berechnet werden. Die Zeit, die der Indikator durchschnittlich von Injektionsort zu Messort benötigt, wird als MTt bezeichnet. Dies entspricht dem Punkt, an dem die Thermodilutionskurve auf 75% abgefallen ist. Die DSt ist die exponentielle Abfallzeit der Thermodilutionskurve. Dies entspricht der Zeit von 75% des Kurvenmaximums bis 25% des Kurvenmaximums (Pulsion Medical Systems, 2006). Verdeutlicht wird dies in Abbildung 5.

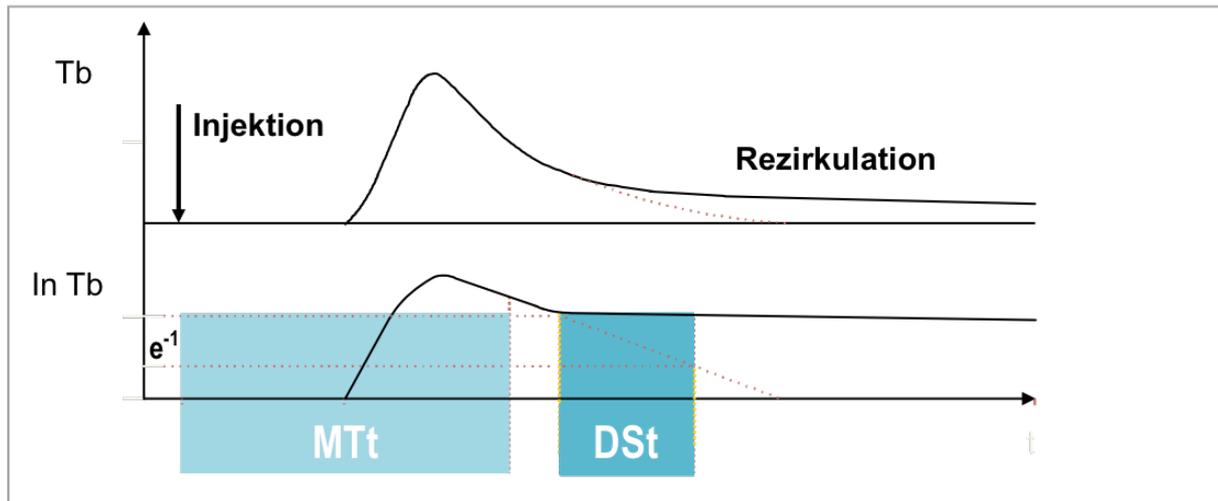


Abbildung 5 Ermittlung von MTt und DSt anhand der Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems, 2006)

Anhand des HZV und der Zeitparameter ergeben sich folgende Formeln:

$$\mathbf{ITTV} = \text{HZV} \times \text{MTt}$$

$$\mathbf{PBV} = \text{HZV} \times \text{DSt}$$

Da das PBV 25% höher als das GEDV ist, kann das EVLW auch ohne Doppelindikatormethode rechnerisch bestimmt werden (Pulsion Medical Systems, 2006).

$$\mathbf{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

$$\mathbf{EVLW} = \text{ITTV} - (\text{GEDV} + \text{PBV})$$

Dieser Parameter gibt Auskunft über das extravaskuläre Lungenwasser und damit über das Vorhandensein eines Lungenödems.

Antonelli et al. konnten zeigen, dass dynamische Parameter den statischen Parametern in der Vorhersage der Volumenreagibilität bei kontrolliert beatmeten Patienten überlegen sind (Antonelli et al., 2007, Reuter et al., 2002c, Preisman et al., 2005, Monnet et al., 2016). Die Task Force der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin empfiehlt in ihrem Konsens zu Schock und hämodynamischem Monitoring Variabilitätsparameter gegenüber statischen Parametern zur Beurteilung der Volumenreagibilität vorzuziehen (Cecconi et al., 2014). Zur Bestimmung der Variabilitätsparameter siehe 1.1.3..

Die Variabilitätsparameter SVV und PPV sind im Gegensatz zu den Volumenparametern keine Vorlastgrößen, sondern Prädiktoren der Volumenreagibilität. Diese geben an, ob ein Patient auf zusätzliche Volumengabe mit einer Erhöhung des SV rea-

giert. Bereits in den Achtzigerjahren wurden die Einflüsse der Beatmung auf die Blutdruckkurve beschrieben (Szold et al., 1989, Jardin et al., 1984). Die Variabilitätsparameter sind abhängig von Beatmungsdrücken und Tidalvolumen und ein hohes Tidalvolumen erhöht die Präzision der Vorhersagekraft der dynamischen Parameter. Eine direkte Korrelation von AZV und SVV wurde 2003 von Reuter et al. gezeigt (Reuter et al., 2003). Deshalb werden ein Tidalvolumen von mindestens 8ml/kgKG und Beatmungsdrücke mit einem PEEP von 0-5 mmHg gefordert. Im internistischen Patientengut liegt die Anwendbarkeit von SVV und PPV jedoch aufgrund dieser Bedingungen - Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung - unter 10% (Huber, 2008), sodass eine Reevaluation der Variabilitätsparameter unter tatsächlich vorliegenden klinischen Bedingungen (Vorhofflimmern, niedriger Grad an Sedierung, hoher Anteil an Spontanatmung, niedrige Beatmungsdrücke) erforderlich ist.

1.2. Beatmung in der Intensivmedizin

Essentiell für die adäquate Sauerstoffversorgung des Körpers ist die Atmung und damit Ventilation, Diffusion und Perfusion.

Physiologisch kommt es bei Inspiration durch Muskelkontraktion zu einer Vergrößerung des Thoraxvolumens, dem die Lunge aufgrund der Kapillarkräfte zwischen Pleura parietalis und Pleura visceralis folgt. Der dadurch entstehende Unterdruck führt passiv zum Einstrom von Luft. Bei Entspannung der Atemmuskulatur führt der positive Druck zum Ausstrom von Luft.

Die erste Möglichkeit zur künstlichen maschinellen Beatmung von Patienten war die „Eiserne Lunge“, die Ende der zwanziger Jahre von Philip Drinker und Louis Agassiz Shaw in den USA entwickelt, von Haven Emerson weiterentwickelt wurde und vor allem bei an Polio erkrankten Patienten zum Einsatz kam. Sie imitierte die physiologische Atmung, indem in einem den Patienten bis zum Hals umgebenden Zylinder ein Unterdruck erzeugt wurde, welchem der Atemstrom passiv in die Lungen folgt. Die Expiration erfolgte umgekehrt durch Aufbau eines positiven Druckes in der Kammer (Meyer, 1990). Seit dieser Errungenschaft unterliegt die Beatmung einer stetigen Weiterentwicklung.

Allen heutigen Beatmungsmodi ist jedoch das Prinzip der Überdruckbeatmung gemein.

1.2.1 Grundlagen der Beatmung

Die künstliche Beatmung von Patienten erfolgt heute überwiegend über einen endotrachealen Tubus oder bei länger andauernder Beatmung über eine Trachealkanüle. Auch in der Expirationsphase wird vom Beatmungsgerät ein positiver Druck, der sog. PEEP, aufrechterhalten. Dies soll einen Alveolarkollaps verhindern, vergrößert die Residualkapazität und somit die Gasaustauschfläche und führt damit zu einer verbesserten Oxygenierung.

Grundsätzlich wird eine kontrollierte Beatmung ohne spontane Atemaktivität von einer unterstützten Beatmung mit spontaner Atemaktivität unterschieden.

Im Folgenden werden die in dieser Studie angewandten Beatmungsmodalitäten genauer erläutert.

1.2.2 BIPAP Beatmung

Waren die in dieser Studie untersuchten Patienten druckkontrolliert beatmet, erfolgte dies im Modus BIPAP/ASB, da eine Umstellung von druckkontrollierter auf druckunterstützte Atmung erfolgen sollte. BIPAP ist ein druckkontrollierter Beatmungsmodus, der zusätzlich eine Spontanatmung des Patienten erlaubt und sich daher besonders zur Entwöhnung des Pat. von der Beatmung, dem sogenannten *weaning*, eignet. Der BIPAP-Modus wurde 1989 von Benzer und Baum eingeführt und im Beatmungsgerät Evita (Fa. Dräger) umgesetzt. Es bot damals zum ersten Mal die Chance auf eine Spontanatmung des Pat. zu jedem Zeitpunkt des Beatmungszyklus (Bahns, 2015, Baum, 1989).

Es erfolgt die Einstellung zweier positiver Beatmungsdrücke, einem oberen (P_{insp}) sowie einem unteren (PEEP) und die Frequenz f des Wechsels zwischen diesen Drücken. Außerdem erfolgt die Einstellung des Verhältnisses von I:E (Inspiration zu Expiration), wobei die Zeiten durch die gewählte Frequenz bestimmt werden. Der untere Beatmungsdruck entspricht dem PEEP und ist der Druck, der während der Expiration aufrechterhalten wird. Der obere Beatmungsdruck entspricht dem maximalen Inspirationsdruck. Das Atemzugvolumen ergibt sich aus der Druckdifferenz von P_{insp} und PEEP. Das Atemminutenvolumen lässt sich also durch Modulation der f und des P_{insp} steuern.

Die Entwöhnung des Pat. erfolgt durch Reduzierung von P_{insp} und f . Wenn $f=0$ bzw. wenn $P_{insp}=PEEP$ dann entspricht dies dem CPAP-Modus, welcher unter 1.2.3 näher erläutert wird. Die Entwöhnung findet im Modus BIPAP/ASB statt. ASB (assisted

spontaneous breathing) ist hierbei eine zusätzliche Druckunterstützung der spontanen Atemzüge auf dem unteren Druckniveau.

Die spontane Atmung wird durch Ventilmechanismen erlaubt. Der Inspirationsversuch des Pat. erzeugt einen Unterdruck, woraufhin sich das Inspirationsventil öffnet und einen Fluss bis zum Erreichen des jeweiligen Druckes (P_{insp} , PEEP) freigibt. Bei der Expiration des Pat. entsteht ein Überdruck, der zur Öffnung des Expirationsventils führt bis der PEEP wieder erreicht ist.

Für die Spontanatmung gibt es sogenannte „Triggerfenster“ von jeweils 5 sec. in der Expirationsphase und $\frac{1}{4}$ der Inspirationszeit in der Inspirationsphase. Diese Synchronisation mit der Spontanatmung führt zu einem geringeren Sedierungsbedarf und einem schnelleren weaning.

Durch die Spontanatmung bleibt das AZV sowie das AMV bei diesem Beatmungsmodus nicht konstant.

Dies wird in Abbildung 6 verdeutlicht.

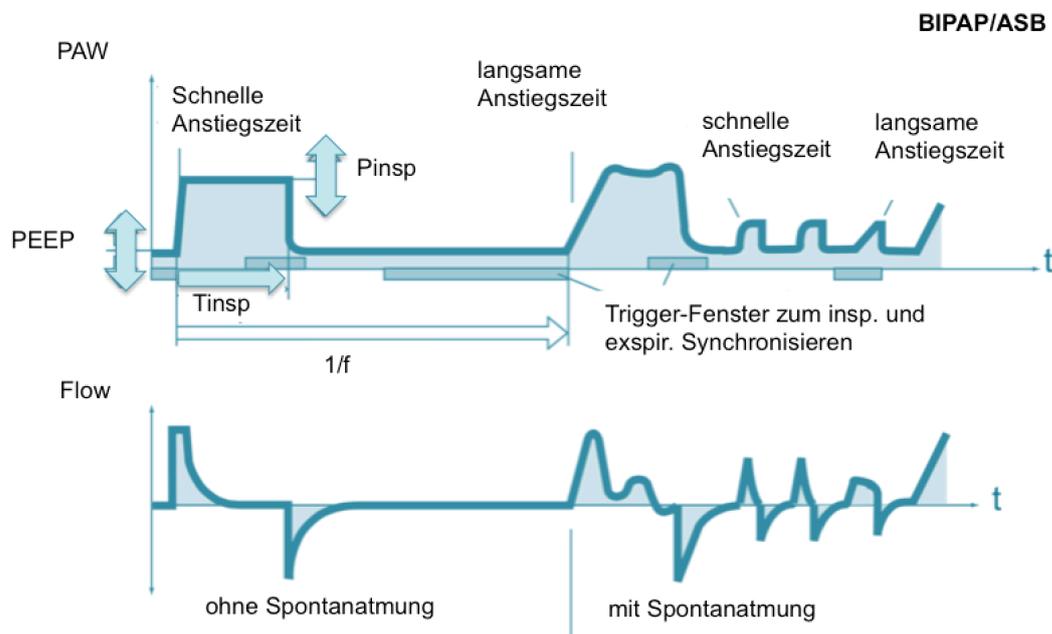


Abbildung 6 Beatmungsmodus BIPAP/ASB modifiziert nach Dräger Medical Systems (Dräger Medical Systems, 2008)

1.2.3 CPAP Beatmung

Der Modus CPAP ist eine Spontanatmungsform auf erhöhtem Druckniveau in Form eines PEEP. Dieser verhindert den Alveolarkollaps und erhöht die Residualkapazität während der Pat. spontan atmet. Dieser Modus kann mit ASB kombiniert werden, sodass jeder spontane Atemzug des Pat. zusätzlich druckunterstützt wird. Es erfolgt die Einstellung des PEEP und des ΔP_{ASB} , dem Hilfsdruck, der addiert mit dem PEEP den Spitzendruck ergibt. Der Pat. selbst steuert f und AZV.

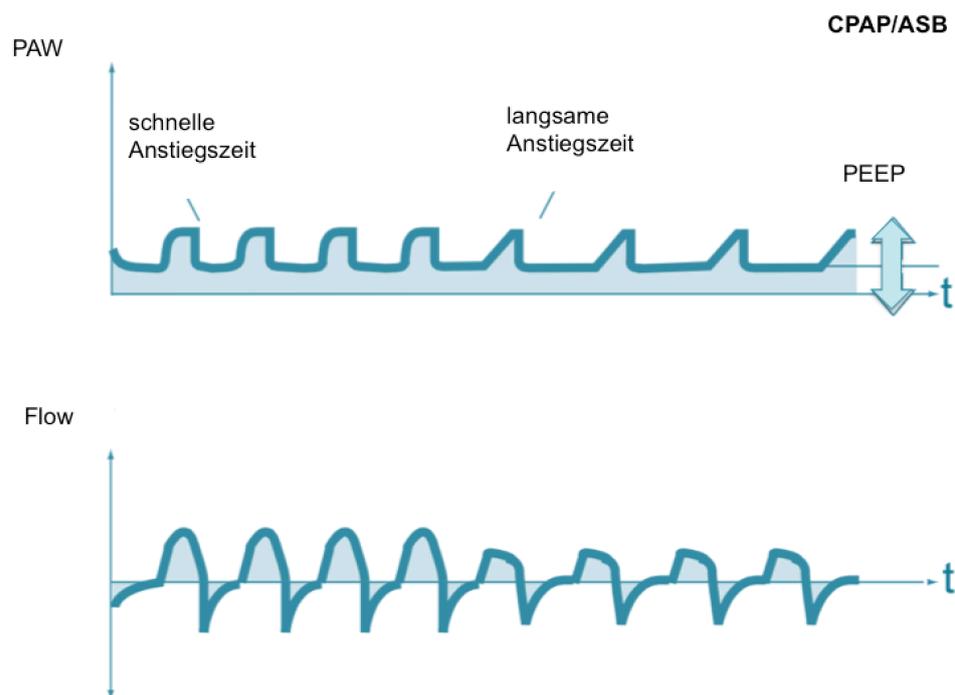


Abbildung 7 Beatmungsmodus CPAP/ASB modifiziert nach Dräger Medical Systems (Dräger Medical Systems, 2008)

1.3. Auswirkungen der Beatmung auf die Hämodynamik

Physiologisch wird durch den negativen intrathorakalen Druck bei Inspiration der Rückfluss des Blutes zum Herzen gefördert und das Schlagvolumen steigt. Zusätzlich wird durch die Kontraktion und damit Absenkung des Zwerchfells der intraabdominale Druck erhöht, sodass zusätzlich der abdominale Blutfluss zum Herzen verstärkt wird.

Bei der Überdruckbeatmung wird jedoch in der Inspiration der intrathorakale Druck erhöht. Dieser Druck wird auch auf das Herz und die intrathorakalen Gefäße übertragen, sodass der Fluss Richtung Herz kurzfristig erhöht, dann jedoch vermindert wird.

Dies führt zu einer Reduktion des venösen Rückstroms, zu einer verminderten Füllung von Vorhöfen und Kammern durch Kompression (verminderte Vorlast), sowie zu einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast. Die Nachlast des linken Ventrikels hingegen wird gesenkt (Dembinski, 2011). Diese Veränderungen, v.a. der Vorlast, führen zu zyklische Schwankungen des art. Blutdrucks und zu einer signifikanten Reduktion des HZV und damit der Organperfusion (Venus et al., 1988, Luecke et al., 2004, Pinsky, 2017).

Um diesen Effekt bei der TPDP zu berücksichtigen wurde zunächst empfohlen die Messung endexpiratorisch durchzuführen. Da aber die Effekte eines gesamten Atemzyklus mit einbezogen werden sollen, hat sich die Praxis der „pseudorandomisierten Injektionszeitpunkte“ mit dreimalig aufeinanderfolgenden Thermodilutionsmessungen etabliert (Synder and Powner, 1982, Reuter and Goetz, 2005).

Aufgrund der Auswirkungen des PEEP auf den ZVD, kann der ZVD bei beatmeten Patienten nicht zur Bestimmung des Volumenstatus und als prognostischer Parameter zur Volumenreagibilität dienen (Cao et al., 2009).

2. FRAGESTELLUNG

Das erweiterte hämodynamische Monitoring ist aus der modernen Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken. So liefert die PiCCO[®]-Technologie mit den Parametern wie HI, SVI, GEDI, ELWI, SVV und PPV wichtige Informationen über den Volumenstatus und die kardiale Leistungsfähigkeit der Patienten. Da dieses Verfahren bei den dynamischen Parametern SVV und PPV eine kontrollierte Beatmungssituation voraussetzt, das Ziel aber eine schonendere unterstützte Beatmung mit hohem Anteil an Spontanatmung ist und diese Bedingungen nur bei ca. 10% im internistischen Patientengut der Intensivstation vorhanden sind (Huber, 2008), ist es Ziel dieser Studie die Auswirkungen zu zeigen, die eine Umstellung von druckkontrollierter auf druckunterstützte Beatmung auf die hämodynamischen Parameter hat.

Häufig ist die Frage, ob ein Patient von zusätzlicher Volumengabe profitieren wird. Hierfür wurden zu Anfang klinische Zeichen wie Temperatur der Extremitäten (Joly Hr Fau - Weil and Weil, 1969), später invasiv gewonnene Werte wie der ZVD verwendet. Es konnte jedoch mehrfach gezeigt werden, dass Parameter des erweiterten hämodynamischen-Monitorings dem ZVD überlegen sind (Antonelli et al., 2007, Osman et al., 2007, Huber et al., 2008). Insbesondere für SVV und PPV wurde bereits in mehreren Studien eine Vorhersagekraft für die Volumenreagibilität gezeigt (Preisman et al., 2005, Reuter et al., 2002a), jedoch stets unter der Prämisse des stabilen Herzrhythmus und der kontrollierten Beatmung (Huber et al., 2018). Ein probates Mittel die Volumenreagibilität klinisch zu testen ist die sogenannte Volume-Challenge, bei welcher der Patient eine definierte Menge Flüssigkeit intravenös über einen bestimmten Zeitraum erhält und anhand der Veränderung der Werte für beispielsweise MAD, HI, SVI, Katecholaminbedarf oder ELWI bestimmt werden kann, ob die Kreislagsituation durch das zusätzliche Volumen gebessert werden konnte. Dieses Verfahren ist jedoch zeit- und personalintensiv und bietet das Risiko der Volumenüberladung des Patienten. Idealerweise sollte es einen Parameter geben, der auch ohne Volume-Challenge die Volumenreagibilität des Patienten vorhersagen kann.

Deshalb wurden in dieser Arbeit die Hämodynamik-Parameter der PiCCO[®]-Technologie anhand der durchgeführten Volume-Challenges auf ihre prädiktiven Eigenschaften bezüglich der Volumenreagibilität getestet. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf den Parametern SVV und PPV. Hierbei sollte Beachtung finden, dass die Patienten ausschließlich druckunterstützt beatmet wurden. Aus den Parametern, die

sich als Vorhersagewerte für die Volumenreagibilität besonders eignen, sollte eine Formel zur Berechnung eines neuen Parameters entwickelt werden, der die prädiktiven Eigenschaften seiner Komponenten in sich vereint.

Anhand der Ergebnisse der dritten Untersuchungsgruppe sollten die unter druckunterstützter Beatmung auf die SVV einflussnehmenden Parameter ermittelt und hierdurch eine, um diese Faktoren rechnerisch bereinigte, SVV ermittelt werden. Diese sollte schließlich im Kollektiv der VC auf ihre prädiktiven Eigenschaften geprüft werden.

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1. Studienart

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, prospektive, monozentrische Studie auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar, die durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigt und ohne finanzielle Unterstützung Dritter durchgeführt wurde. Von allen Patienten liegt eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie Aufzeichnung, Analyse und Veröffentlichung der anonymisierten Daten vor. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und diese konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Konsequenzen auf die weitere Behandlung zurückgezogen werden. Einzusehen sind die Einverständniserklärungen beim Betreuer dieser Dissertation.

Der Zeitraum der Datenerfassung erstreckte sich von Oktober 2012 bis April 2014. Mit Ausnahme der routinemäßig erhobenen Laborwerte der klinischen Chemie wurden alle Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, selbstständig erhoben und alle Messungen selbstständig ausgeführt.

3.2. Studiendesign

Das Studiendesign umfasste drei Gruppen von Versuchsabläufen in deren Mittelpunkt das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels PiCCO₂[®]-Technologie der Fa. Pulsion Medical Systems (München, Deutschland) sowie die Erfassung der Beatmungsparameter und der Variabilität von Atemzugvolumen und Atemfrequenz stand.

In der ersten Gruppe erfolgte vor und nach der Umstellung des jeweiligen Patienten von druckkontrollierter auf druckunterstützte Beatmung die Aufzeichnung der Beatmungsparameter. Die Messung der PiCCO[®]-Parameter und Kalibrierung erfolgte ebenfalls einmal vor und einmal nach der Beatmungsumstellung in einem Zeitfenster von jeweils einer halben bis einer Stunde vor und nach Umstellung.

In der zweiten Gruppe erfolgte die Durchführung einer Volume-Challenge (vgl. 3.4.3.3) mit Beurteilung der Volumenreagibilität des Patienten. Gleichzeitig erfolgte die Erfassung der Beatmungsparameter bei diesen, ausschließlich druckunterstützt beatmeten, Patienten.

In der dritten Gruppe erfolgte die Messung der PiCCO[®]-Parameter und der Beatmungsparameter an druckunterstützt beatmeten Patienten an drei verschiedenen Tagen, im Idealfall im Abstand von 24 Stunden.

3.3. Studienteilnehmer

3.2.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus dem Patientenkollektiv der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar München. Die Station mit gastroenterologischem Schwerpunkt verfügt über acht Bettplätze mit Möglichkeiten zur maschinellen Beatmung und erweitertem hämodynamischen Monitoring.

3.2.2 Indikationen und Einschlusskriterien

Grundsatzkriterien für Einschluss in die Studie waren die intensivmedizinische Behandlungsbedürftigkeit der Patienten und die Indikationen zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO[®]-Technologie sowie zur Intubation und Beatmung der Patienten, die unabhängig von dieser Studie gestellt wurden. Außerdem die Einwilligung in die Teilnahme an der Studie durch die Patienten selbst, oder ihre gesetzlichen Betreuer.

Der Einschluss in die erste Gruppe erfolgte nach ärztlicher Indikation zur Umstellung der Beatmung des Patienten von druckkontrollierter auf druckunterstützte Beatmung. Eingeschlossen in die zweite Gruppe der Studie wurden Patienten, die druckunterstützt beatmet wurden und bei denen ärztlicherseits die Indikation zur Testung der Volumenreagibilität mittels Volume-Challenge gestellt wurde. Voraussetzung für Einschluss in die dritte Gruppe war die druckunterstützte Beatmung an mindestens drei Tagen.

Der gleiche Patient konnte bis zu viermal in eine Gruppe eingeschlossen werden. Dies ergab sich zum einen durch die lange Aufenthaltsdauer und zum anderen durch die Wiederaufnahme von Patienten.

3.2.3 Kontraindikationen und Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen nicht lösbare technische Probleme bei der Kalibrierung der PiCCO[®]-Messung oder während der Messung auftraten, sowie bei Defekten von Zentralvenenkathetern, arteriellen Kathetern oder des Thermo-sensors.

Nicht eingeschlossen wurden außerdem Patienten mit hämodynamisch wirksamen Herzrhythmusstörungen, Patienten mit höhergradigen Herzklappeninsuffizienzen oder Rechts-Links-Shunt.

Patienten bei denen ein palliatives Therapieziel bestand wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern wurden nicht von vornherein ausgeschlossen. Während der Messung wurde das EKG der Patienten beurteilt und sofern eine absolute Arrhythmie vorlag, wurde dies im Protokoll vermerkt.

In der ersten Gruppe wurde die Messung abgebrochen, wenn die Umstellung auf die druckunterstützte Beatmung wider Erwarten nicht möglich war.

Kontraindikationen für die Durchführung einer Volume-Challenge in der zweiten Gruppe waren eine bereits bestehende Volumenüberladung des Patienten, so zum Beispiel ein bestehendes Lungenödem. Außerdem wurde die Volume-Challenge abgebrochen, falls während der Messung bereits eine zusätzliche Volumenbelastung erkennbar war, zum Beispiel durch starken Anstieg des ELWI oder Abfall des HI.

In Gruppe drei wurden die Patienten ausgeschlossen, die vor Beendigung der dritten Messreihe nicht mehr beatmungspflichtig waren oder druckkontrolliert beatmungspflichtig wurden.

3.4 Studienablauf

3.4.1 Basisuntersuchung

Bei Studieneinschluss wurden alle Patienten zuerst klinisch untersucht und der aktuelle Glasgow Coma Scale erhoben, wobei bei sedierten Patienten auf den Zustand vor Sedierung zurückgegriffen wurde. Des Weiteren wurden alle Daten erhoben die zur Ermittlung des APACHE II-Scores, des SOFA-Scores und des SAPS sowie des TISS-10-Scores benötigt werden (vgl. Protokolle unter 8.3). Hierzu zählen Alter, Größe und Gewicht und Hauptdiagnose des Patienten, außerdem die aktuelle Körpertemperatur und die Urinausscheidung über die letzten 24h. Anschließend wurde eine arterielle Blutgasanalyse mittels des Blutgasanalysegerätes *Siemens RapidSystems 400* durchgeführt und die Werte pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻ und BE erhoben. Ergänzt wurden diese Daten durch die Laborwerte der Klinischen Chemie bestehend aus Hb, Hkt, Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Thrombozyten- und Leukozytenzahl. Es folgte die Aufzeichnung der Beatmungsart (BIPAP/ASB, CPAP/ASB, CPAP) und der Beatmungsparameter, wie FiO₂, Ppeak, Pmean, PEEP,

Δ Pasb, VT, MV und AF anhand des Beatmungsmonitors Evita XL® der Fa. Dräger (Dräger Medical AG, Lübeck, Deutschland).

3.4.2 Versuchsaufbau

3.4.2.1 PiCCO®-System

Alle Patienten, bei denen die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring gestellt wurde, erhielten einen meist fünflumigen Standard-ZVK, der bevorzugt über die V.jugularis interna, aber auch über die V.femoralis eingebracht wurde. Im verwendeten PiCCO2® ist bereits eine Korrekturformel integriert, welche bei femoraler ZVK-Lage angewendet wird. Die Anlage des art. Katheters erfolgte ausnahmslos in der A.femoralis. Dabei wurde ein Katheter der Fa. Pulsion Medical Systems (München, Deutschland) des Typs PVPK2015L20-A mit 20cm Länge und einem Durchmesser von 5 French verwendet. Dieser diente im weiteren Verlauf nicht nur der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse, sondern auch der kontinuierlichen, invasiven Blutdrucküberwachung und zur Abnahme von art. Blut. Außerdem verfügt der art. Katheter an der Spitze über einen Thermosensor.

Anschließend erfolgte der Anschluss des Patienten an den PiCCO®-Monitor. Hierzu wurde das *PiCCO®-Monitoring Kit PV8115* verwendet. Alle Schlauchsysteme wurden von Luft befreit und an einen Druckspülbeutel mit 0,9% NaCl angeschlossen, um das System kontinuierlich zu spülen. Der Thermosensor mit Injektat-Sensorgehäuse wurde am ZVK über einen Drei-Wege-Hahn mit dem distalen Schenkel des ZVK verbunden. Außerdem erfolgte der Anschluss des Druckaufnehmers an den art. Zugang, dessen Lage auf Herzhöhe durch eine Fixierung am Bett und durch ständige Lagekontrolle garantiert wurde. Dann wurden die Thermosensoren über das arterielle Verbindungskabel und der Druckabnehmer über das Druckübertragungskabel mit dem PiCCO®-Monitor verbunden.

Des Weiteren wurde der PiCCO®-Monitor über ein Adapterkabel mit dem Patientenmonitor verbunden, sodass auf diesem neben EKG und HF, ebenfalls die arterielle Druckkurve, die Temperatur und bei Bedarf der ZVD abgelesen werden konnten. Daraufhin konnten die Patientendaten Größe, Gewicht und Alter zur Berechnung der KOF am Monitor eingegeben werden und die erste Folge von drei Thermodilutionsmessungen zur Kalibrierung des Gerätes durchgeführt werden. Diese Messungen

unterscheiden sich nicht von allen weiteren TPTD-Messungen und werden daher einmal ausführlich beschrieben.

Zur Veranschaulichung wird der Versuchsaufbau in Abbildung 8 visualisiert.

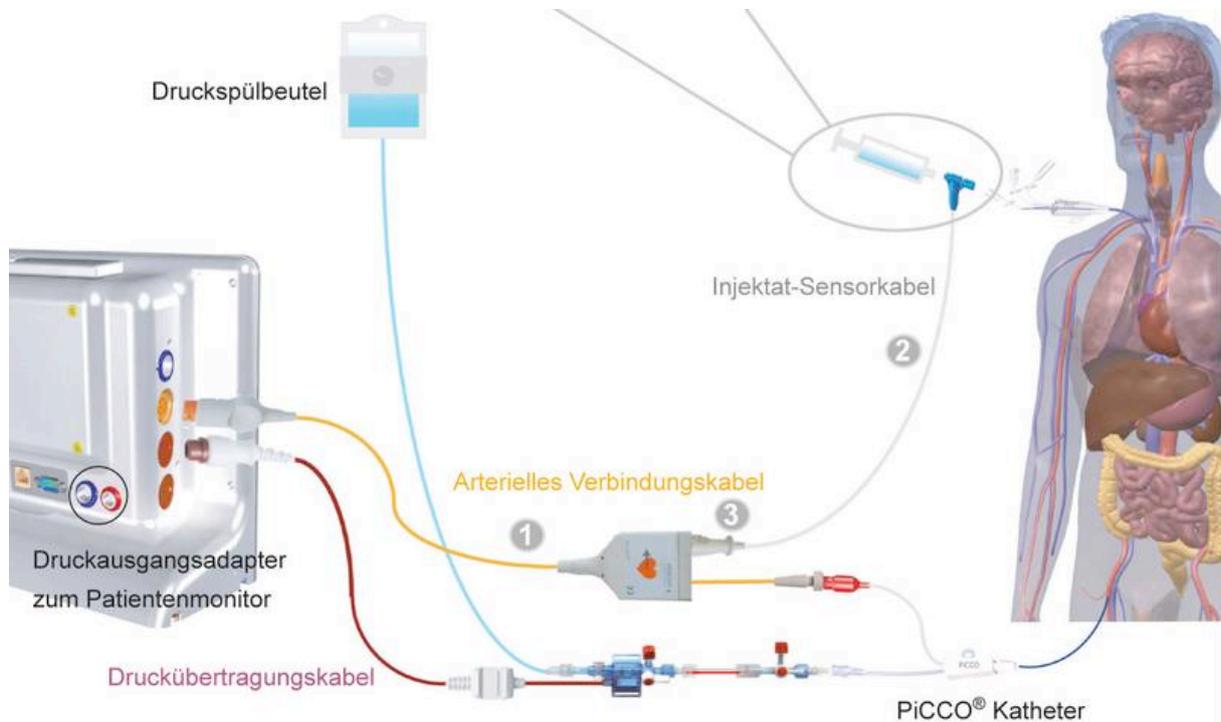


Abbildung 8 PiCCO® Technologie – Anwendung: Schematisierter Aufbau des Messplatzes (Pulsion Medical Systems, 2014a)

Zunächst wurde der Patient zur Vergleichbarkeit der Daten in eine 0° Rückenlage gebracht. Nur in Ausnahmefällen, aufgrund der klinischen Situation (z.B. bei erhöhtem Hirndruck oder kardiale Belastung) in eine 15-30° erhöhte Position, wobei diese zur Vergleichbarkeit bei weiteren Messungen beibehalten wurde. Danach folgte zunächst der Nullabgleich zur Atmosphäre bzw. Umgebungsdruck, zuerst am PiCCO®-, dann am Patienten-Monitor, indem der Drei-Wege-Hahn des Druckabnehmers zur Umgebung hin geöffnet wurde. Dann erfolgte die Spülung des ZVK-Schenkels mit anschließender ZVD-Messung durch Öffnung des venösen Schenkels zum Druckabnehmer und manueller Übertragung des gemessenen Wertes auf den PiCCO®-Monitor. Schließlich wurde die Thermodilutionsmessung am PiCCO®-Monitor gestartet und, sobald dieser stabile Werte aufzeichnete, wurde von diesem das Signal zur Injektion gegeben. Nun erfolgte dreimalig die möglichst schnelle (<10 Sekunden) und gleichmäßige Injektion von je 15ml kaltem (<8°C), steril aufgezogenem 0,9 % NaCl mittels 20ml Spritzen über den Thermosensor des ZVK. Wich eine Messung sehr

stark von den anderen ab oder wurde vom Gerät als ungültig erkannt, wurde diese verworfen und wiederholt. So sollten sich die drei Werte für den HI nicht um mehr als $0,50 \text{ l/min/m}^2$ und die Werte für den GEDI nicht um mehr als 50 ml/m^2 unterscheiden (abteilungsinterner Standard). Insgesamt wurden jedoch aufgrund der Volumenbelastung nicht mehr als 5 Injektionen durchgeführt. Anschließend wurden die Werte in das Protokoll übertragen und der Patient wieder in die Ursprungslage zurückgebracht. Folgende Werte wurden neben Datum, Uhrzeit und Lage des ZVK (jugulär oder femoral) bei jeder TPTD-Messung in das Protokoll übertragen:

Parameter vor TPTD

- Herzfrequenz (bpm)
- Herzrhythmus (Sinusrhythmus/Absolute Arrhythmie)
- Blutdruck (BDsys, BDdia, MAD in mmHg)
- ZVD (mmHg)
- Beatmungsart (SA, DU, DK)
- Tidalvolumen (ml)
- PCHI (l/min/m^2)
- Vasoaktive Medikamente (Adrenalin, NA, Terlipressin, Dobutamin, Urapidil, Clonidin in Dosis/h bei kontinuierlicher Gabe mittels Perfusor)

Parameter nach TPTD:

- SVRI ($\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$)
- dPmax (mmHg/sec)
- GEDI (ml/m^2)
- SVV (%)
- PPV (%)
- ELWI (ml/kg)
- SVI (ml/m^2)
- HI (l/min/m^2)
- GEF %
- PVPI
- CPI (W/m^2)

3.4.2.2 Erfassung der Beatmungsdaten

Zu den erfassten Beatmungsdaten gehörten zum einen die Einstellungen der Beatmungsmaschine wie Beatmungsart (SA, DU, DK), FiO₂ und Beatmungsdrücke. Zum anderen galt es die Atemfrequenzvariabilität und die Variabilität des Atemzugvolumens zu bestimmen. Hierzu wurden jeweils zweihundert Werte parallel erfasst. Da die Station 2/11 an 7 von 8 Bettplätzen über Beatmungsgeräte des Typs Evita® XL der Fa. Dräger (Dräger Medical AG, Lübeck, Deutschland) verfügt, erfolgte die Aufzeichnung dieser Werte über eine RS 232 C-Schnittstelle zwischen dem Beatmungsgerät und dem Studienlaptop mit der von Drägermedical zur Verfügung gestellten Software VentView® 2.n . Hierbei wurden die gemessenen Werte für Atemfrequenz und Atemzugvolumen alle 10 Sekunden aufgezeichnet und konnten anschließend in eine Excel-Datei exportiert werden. In den Fällen, in denen eine Aufzeichnung der Daten mittels Laptop nicht möglich war (Bettplatz 8), erfolgte die Datenerfassung manuell.

3.4.3 Versuchsabläufe

3.4.3.1 Umstellung der Beatmung BIPAP/ASB auf CPAP/ASB

Zeigte ein Patient der bisher druckkontrolliert im BIPAP/ASB Modus beatmet wurde genug eigenen Atemantrieb um auf CPAP/ASB umgestellt zu werden, so wurden zunächst die Beatmungsdaten im druckkontrollierten Beatmungsmodus aufgezeichnet und eine Thermodilutionsmessung durchgeführt. Anschließend wurde das Beatmungsgerät in den CPAP/ASB Modus umgestellt und die nur vom Patienten getriggerte Beatmung überwacht. War diese stabil und ausreichend, so wurden erneut die Beatmungsparameter aufgezeichnet und erneut eine Thermodilutionsmessung zum Vergleich durchgeführt.

3.4.3.2 Volume-Challenge bei CPAP/ASB beatmeten Patienten

Um die Volumenreagibilität des Patienten zu testen und zu entscheiden ob der Patient von zusätzlicher Volumengabe profitieren wird und ob zum Beispiel durch zusätzliche Volumengabe die Zufuhr von vasoaktiven Medikamenten wie Noradrenalin reduziert werden kann, wurde die Indikation zur Volume-Challenge gestellt. Dabei wurde zunächst eine Thermodilutionsmessung durchgeführt und die Ausgangswerte notiert. Die sonstige Volumenzufuhr wurde gestoppt und der Patient erhielt anschlie-

ßend über den Zeitraum von 30 min 7ml 0,9% NaCl pro Kilogramm Körpergewicht über den Infusomaten. War der Natriumwert des Patienten kritisch erhöht, so wurde anstatt der Natriumchloridlösung eine 5% Glucoselösung verwendet. War es aufgrund der klinischen Situation des Patienten möglich, so wurde bereits nach 15 Minuten eine Thermodilutionsmessung durchgeführt um Zwischenwerte zu ermitteln. Nachdem das Volumen vollständig infundiert worden war wurde erneut eine Thermodilutionsmessung durchgeführt, sodass die Ausgangswerte mit den Endwerten verglichen werden konnten. Im Idealfall zeigte sich ein Erfolg der Volume Challenge durch einen Anstieg des HI um mindestens 10%, im optimalen Fall um 15%. Auch der Anstieg des MAD und des ZVD wiesen auf Volumenreagibilität hin. Der ELWI sollte dabei möglichst nicht ansteigen.

Währenddessen wurden die Beatmungsdaten des Patienten erhoben.

3.4.3.3 Beatmung im Verlauf

Bei diesem Versuchsablauf wurde bei rein CPAP oder CPAP/ASB beatmeten Patienten mit PiCCO[®]-Monitoring an drei verschiedenen Tagen jeweils eine Thermodilutionsmessung und die Aufzeichnung der Beatmungsdaten durchgeführt, um diese anschließend im Verlauf zu beurteilen. Dabei wurde besonderer Wert auf die gleiche Ausgangslage des Patienten gelegt. Wurde ein Patient von druckkontrollierter Beatmung auf druckunterstützte Beatmung umgestellt, so konnte die zweite Messung dieses Versuchsablaufs als erste Messung der Verlaufsbeobachtung verwendet werden. Ebenso konnte die Basismessung der Volume Challenge als Start der Verlaufsmessreihe verwendet werden.

3.5 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mittels der Statistik-Software *IBM® SPSS® Statistics* (IBM, SPSS Inc., USA) in der 22-24.Version und *Excel®* (Microsoft® Office 2011 Version 12.2.0, Microsoft Cooperation, USA).

Zunächst wurde die in *Excel®* erstellte Datenbank in SPSS importiert und auf fehlende oder falsche Eingaben, Plausibilität und Extremwerte untersucht. Daraufhin erfolgte eine deskriptive Datenanalyse, wobei für quantitative Daten Minima, Maxima, Median und Mittelwert, sowie Perzentilen und Standardabweichung berechnet wurden. Für kategoriale Variablen erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Häufigkeiten. Die patientencharakterisierenden Daten wurden mit dem Test nach Kolmogorov-Smirnov und bei geringer Fallzahl ($n < 50$) mit dem Test nach Shapiro-Wilk auf Normalverteilung auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Die Auswirkungen der Beatmungsumstellung in Gruppe 1 wurde mit dem Wilcoxon Test für verbundene Stichproben, sowie dem univariaten T-Test untersucht. Die Darstellung der Einzelverläufe erfolgte hier mit *Excel®* (Microsoft®, Californien, USA).

In einem weiteren Schritt erfolgte die Erstellung adjustierter linearer gemischter Modelle mit den hämodynamischen Variablen als Responsevariablen und der Umstellung der Beatmungsart als Prädiktor.

Durch Modellierung von AF und AZV mittels linearer gemischter Modelle wurden AZV und AF, sowie deren Variabilität vor und nach Beatmungsumstellung verglichen.

In Gruppe 2 erfolgte die Analyse der Unterschiede von respondern und non-respondern ebenfalls mittels T-Test (unabhängige) und Kolmogorov-Smirnov Test. In den Subgruppenanalysen wurde ein logistisches Regressionsmodell genutzt. Zudem erfolgte die Analyse von Einflussgrößen auf ΔHI mittels multipler Regression (rückwärts).

In Gruppe 3 erfolgten Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho und es wurde die Beeinflussung des SVV als abhängige Variable und jeweils einer hämodynamischen Variable als unabhängige Variable mittels linearem gemischten Modell untersucht. Eine Korrektur des SVV um assoziierte Hämodynamik-Parameter wurde mittels Regressionsmodell berechnet.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Neben demographischen Größen wie Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI wurden die Patienten auch nach ihrer Hauptdiagnose in sieben Untergruppen klassifiziert.

Um die Schwere der Erkrankung der Patienten zu vergleichen wurden der APACHE II-Score, der SOFA-Score sowie der SAPS-Score mit den TISS-10 erhoben. Der APACHE II Score ist ein gängiges Klassifizierungssystem in der Intensivmedizin um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einzuschätzen. Der dabei maximal zu erreichende Punktwert beträgt 71. Dabei werden Punkte für den akuten Zustand des Patienten, das Alter und chronische Erkrankungen vergeben. Bei der Berechnung wurden abweichend von der Originalpublikation die aktuellen Werte des Patienten (nicht die jeweils schlechtesten Werte der letzten 24 Stunden) angesetzt. Die Mortalitätsrate liegt bei einer Punktzahl von ≥ 25 Punkten bereits bei über 50%, ab 30 Punkten über 70% und ab 34 Punkten bei über 80% (Knaus et al., 1985). Der SOFA-Score ist ebenfalls ein häufig auf Intensivstationen angewendeter Score, der Auskunft über die Organfunktion gibt. Dabei werden Werte für die Funktionen der sechs Organsysteme Lunge, Herz-Kreislauf, Leber, Niere, Blut und Nervensystem vergeben, sodass der schlechteste erreichbare Wert bei 24 Punkten liegt (Vincent et al., 1998). Der SAPS-Score und der TISS-10 werden zur Berechnung der Aufwandspunkte für die intensivmedizinische Komplexbehandlung im Rahmen der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) eingesetzt. Bei Erhebung des SAPS-Scores werden in 12 Kategorien die schlechtesten Werte der letzten 24 Stunden verwendet, sowie das Alter des Patienten, chronische Leiden und die Art der Aufnahme. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 163. Auch hier besteht ein sigmoidaler Zusammenhang mit der Mortalität der Patienten und bereits bei einem Punktwert von ≥ 52 liegt diese bei 50% (Le Gall et al. (1993), 1993). Außerdem wurde erfasst welche der 10 aufwändigen Leistungen des TISS Katalogs bei dem jeweiligen Patienten erbracht wurden, wobei der maximale Aufwand mit 47 Punkten bewertet wird (Keene, 1983).

Insgesamt wurden 56 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon waren 20 weiblichen und 36 männlichen Geschlechts. Im Test nach Kolmogorov-Smirnov zeigten sich die Parameter Größe, Gewicht und BMI auf einem Signifikanzniveau von 5% normalverteilt. Abweichungen von der Normalverteilung zeigten sich durch das höhere Alter der Patienten, die im Median 63 Jahre alt waren. Mit einem medianen BMI

von 25,97 waren die Patienten eher übergewichtig und 2/3 von ihnen waren an einer Pneumonie oder Sepsis erkrankt.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs bietet Tabelle 2.

Patientencharakteristika - Gesamtkollektiv		
<i>Kategoriale Variablen in absoluter Häufigkeit (Prozentsatz), stetige Variablen in Median (25%-75% Perzentile)</i>		
	n=56	
Demographische Daten		
Geschlecht	♀	20
	♂	36
Alter (a)		63 (54–75)
Größe (m)		1.72 (1.66–1.76)
Körpergewicht (kg)		79.0 (70.0–86.5)
BMI (kg/m ²)		26.0 (23.9–29.0)
Hauptdiagnosen		
Pneumonie/ARDS n, (%)		32 (32)
Sepsis n, (%)		28 (28)
Leberversagen/Leberzirrhose/hepatorenales Syndrom n, (%)		16 (16)
GI-Blutung n, (%)		11 (12)
Pankreatitis n, (%)		5 (5)
Kreislaufversagen/Kardiologisch n, (%)		5 (5)
Andere n, (%)		2 (2)

Tabelle 2 Patientencharakteristika Gesamtkollektiv

In Gruppe 1 wurden 20, in Gruppe 2 33 und in Gruppe 3 43 vollständige Messreihen und damit insgesamt 235 TPTD-Messungen zu jeweils drei Einzelmessungen durchgeführt. Dabei wurden 5 Patienten in alle 3 Untersuchungs-Gruppen eingeschlossen. 13 Patienten waren sowohl in Gruppe 2, als auch in Gruppe 3 eingeschlossen und 5 Patienten sowohl in Gruppe 1, als auch in Gruppe 3. Dies soll in Abbildung 9 verdeutlicht werden.

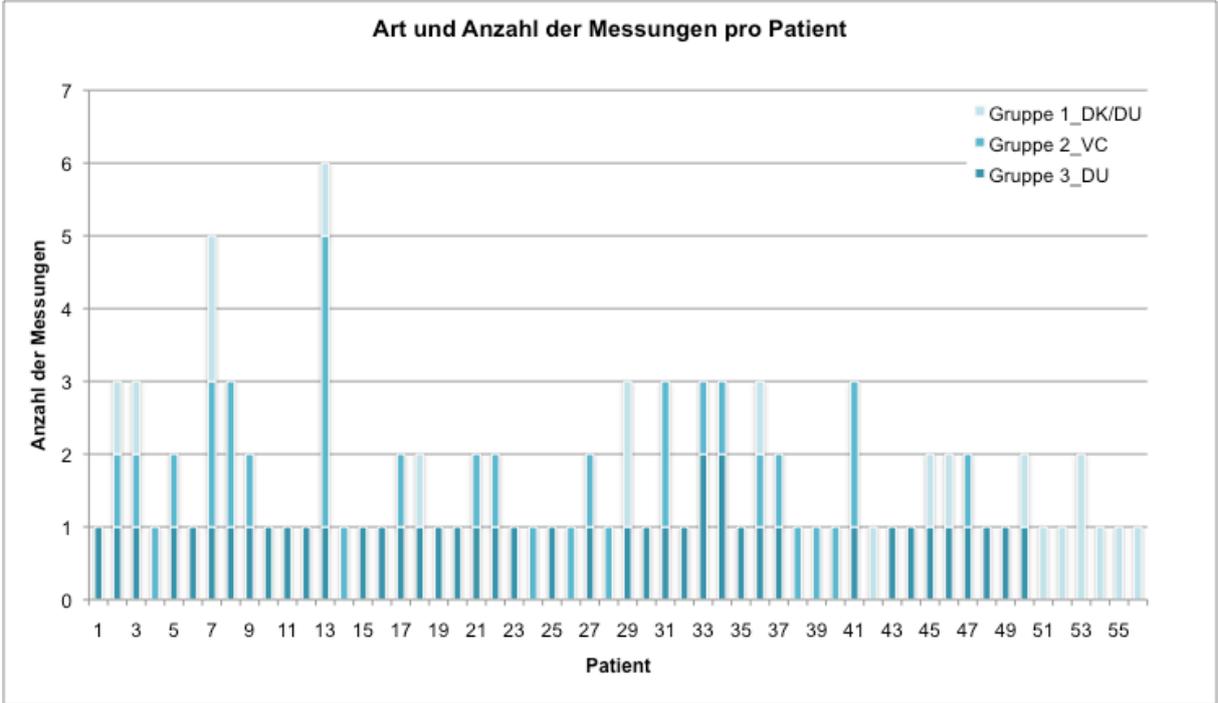


Abbildung 9 Anzahl und Art der Messungen pro Patient

Die Patientencharakteristika der einzelnen Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Hierbei wurden jeweils die Hauptdiagnosen und die aktuellen Scores zu Beginn der jeweiligen Messreihe berücksichtigt.

Patientencharakteristika – nach Gruppen				
<i>Kategoriale Variablen in absoluter Häufigkeit (Prozentsatz), stetige Variablen in Median (25%-75% Perzentile)</i>				
		Gruppe 1 DK/DU (n=20)	Gruppe 2 VC (n=33)	Gruppe 3 DU (n=43)
Demographische Daten				
Geschlecht	♀	7	8	16
	♂	10	18	25
Alter (a)		63 (52-72)	60 (52-70)	62 (52-74)
Größe (m)		1.70 (1.65-1.76)	1.75 (1.69-1.77)	1.75 (1.67-1.76)
Körpergewicht (kg)		72.5 (65.0-85.8)	80.0 (72.5-88.5)	80.0 (70.0-88.0)
BMI (kg/m ²)		24.7 (23.9-27.8)	26.1 (23.4-29.6)	26.1 (24.2-29.1)
Scores				
Apache II		19 (15-21)	19 (16-23)	19 (17-21)
SOFA		10(6– 15)	13 (11-16)	11 (7-13)
SAPS		40 (33-45)	46 (39-52)	39 (31-47)
TISS-10		28 (24-32)	23 (20-26)	23 (18-26)
Hauptdiagnose				
Sepsis n, (%)		5 (25)	10 (30)	12 (28)
Hepatisch n, (%)		3 (15)	6 (18)	6 (14)
GI-Blutung n, (%)		6 (30)	1 (3)	4 (9)
Pneumonie/ARDS n, (%)		3 (15)	12 (36)	16 (37)
Kreislauf/Kardio n, (%)		1 (5)	0 (0)	1 (2)
Pankreatitis n, (%)		0 (0)	2 (6)	3 (7)
Andere n, (%)		2 (10)	2 (6)	1 (2)
ZVK-Lage				
Jugulär (%)		35	78,8	62,8
Femoral (%)		60	21,2	37,2
Subclavia (%)		5	0	0

Tabelle 3 Patientencharakteristika nach Gruppen

In Gruppe 1 wurden insgesamt 20 Messreihen an 17 Patienten durchgeführt von denen 7 weiblichen und 10 männlichen Geschlechts waren. Bei 18 Messungen lag während der Messung ein Sinusrhythmus vor, in 2 Fällen eine absolute Arrhythmie. Während 15 Messungen erhielten die Patienten NA, 3 Patienten erhielten zusätzlich Terlipressin. Ein Patient erhielt ausschließlich Suprarenin. In 4 Fällen wurden keine vasoaktiven Medikamente verabreicht. Die führende Diagnose war mit 30% die gastrointestinale Blutung, gefolgt von Sepsis mit 25% und pulmonalen und hepatischen

Krankheitsbildern zu jeweils 15%. Mit 60% bestand überwiegend eine femorale Lage des ZVK, in einem Fall wurde der ZVK über die V. subclavia eingebracht, in den übrigen 35% bestand eine juguläre Lage.

In der Untersuchungsgruppe 2 wurden insgesamt 33 Messreihen an 8 weiblichen und 18 männlichen Patienten durchgeführt. Bei 26 Messungen lag während der Messung ein Sinusrhythmus vor, bei 7 Messungen bestand eine absolute Arrhythmie. Diese war meist durch paroxysmales Vorhofflimmern bedingt. In 30 Fällen waren die Patienten während der Messung katecholaminpflichtig und erhielten NA, ein Patient erhielt zusätzlich Terlipressin, ein Patient nur Terlipressin. Nur zwei Patienten benötigten keine kreislaufunterstützenden Medikamente. Der Aufnahmegrund war in Gruppe 2 bei 36 % eine Pneumonie oder ein ARDS. In über 80% lag dem Aufenthalt ein pulmonales, septisches oder hepatisches Krankheitsbild zugrunde. In 78,8% lag der ZVK in der V. jugularis, in 21,2% in der V.femoralis.

In der dritten Untersuchungsgruppe wurden 43 Messreihen an 41 Patienten durchgeführt und damit insgesamt 129 Messungen. Von den Patienten waren 16 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts. Bei 36 Patienten lag während der Messung ein Sinusrhythmus vor, in 7 Fällen eine absolute Arrhythmie. Im ersten Untersuchungsdurchlauf erhielten die Patienten in 25 Fällen NA, in 2 Fällen zusätzlich Terlipressin, ein Patient erhielt nur Terlipressin. Im zweiten Versuchsdurchlauf erhielten 18 Patienten NA, zwei Patienten zusätzlich Terlipressin, ein Patient nur Terlipressin und ein Patient nur Suprarenin. Im letzten Versuchsdurchlauf erhielten 15 Patienten NA, zwei Patienten Terlipressin und ein Patient Suprarenin. Mit 37% war die Hauptdiagnose eine Pneumonie/ARDS, in über 75% bestand die Ursache der Aufnahme in einer Pneumonie, einer Sepsis oder einer Lebererkrankung. Der ZVK lag auch hier überwiegend mit 62,8% in der V.jugularis und zu 37,2% in der V.femoralis.

Die Beurteilung der Scores zeigt, dass die Patienten in allen Gruppen ähnlich schwer erkrankt waren. Am TISS-10 ist jedoch sichtbar, dass Patienten die zuvor noch druckkontrolliert beatmet waren im Durchschnitt mehr Katecholamine, Flüssigkeitssubstitution, Ausgleich von Azidose/Alkalose, Dialyse und Interventionen, wie Bronchiallavage oder Drainageanlagen, bedurften.

4.2 Ergebnisse der Gruppe 1: Beatmungsumstellung

Im Folgenden wurden die Auswirkungen einer Beatmungsumstellung von druckkontrollierter Beatmung im Modus BIPAP/ASB auf druckunterstützte Beatmung im Modus CPAP/ASB auf die TPTD, insbesondere der Einfluss auf die SVV, und die Atemvariablen AZV und AF untersucht.

Zur Anwendung von T-Test bzw. Wilcoxon-Test wurden die delta-Parameter (Parameter 2 – Parameter 1) zunächst auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk wg. geringer Fallzahl) getestet.

Tests auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk

		Shapiro-Wilk	
delta_CPI2_CPI1	,936	18	,252
delta_ELWI2_ELWI1	,838	18	,006
delta_GEDI2_GEDI1	,739	18	,000
delta_HF2_HF1	,650	18	,000
delta_HI2_HI1	,968	18	,769
delta_MAD2_MAD1	,959	18	,574
delta_PPV2_PPV1	,903	18	,064
delta_SVI2_SVI1	,889	18	,037
delta_SVV2_SVV1	,953	18	,475
delta_ZVD2_ZVD1	,956	18	,533
delta_PVPI2_PVPI1	,953	18	,473
delta_GEF2_GEF1	,800	18	,002
delta_SVRI2_SVRI1	,973	18	,845
delta_Ppeak2_Ppeak1	,943	18	,329
delta_Pmean2_Pmean1	,921	18	,135
delta_PEEP2_PEEP1	,429	18	,000
delta_AZVmean2_AZVmean1	,955	18	,513
delta_AFmean2_AFmean1	,858	18	,011
delta_AFmin2_AFmin1	,901	18	,061
delta_AZVmax2_AZVmax1	,977	18	,908
delta_AFmax2_AFmax1	,896	18	,049
delta_AZVmin2_AFmin1	,898	18	,053
delta_AZVvarianz2_AZVvarianz1	,893	18	,043
delta_AFvarianz2_AFvarianz1	,764	18	,000

Tabelle 4 Test auf Normalverteilung der Parameter mit Shapiro-Wilk

Da die Änderungen (delta-) CPI, HI, MAD, PPV, SVV, ZVD, PVPI, SVRI und Ppeak, Pmean sowie AZV, AZVmax und AZVmin und AFmin normalverteilt waren, wurden hier gepaarte T-Tests zur Überprüfung signifikanter Veränderungen angewendet. Für die übrigen Parameter kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

		Test bei gepaarten Stichproben							
		Gepaarte Differenzen							
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2-seitig)
					Untere	Obere			
Paaren 1	CPI_1 - CPI_2	-,010	,215	,048	-,111	,091	-,208	19	,837
Paaren 2	HI_1 - HI_2	-,061	,397	,089	-,246	,125	-,681	19	,504
Paaren 3	SVV_1 - SVV_2	,200	7,818	1,748	-3,459	3,859	,114	19	,910
Paaren 4	ZVD_1 - ZVD_2	,650	4,626	1,034	-1,515	2,815	,628	19	,537
Paaren 5	PPV_1 - PPV_2	,167	8,205	1,934	-3,914	4,247	,086	17	,932
Paaren 6	MAD_1 - MAD_2	,150	11,909	2,663	-5,423	5,723	,056	19	,956
Paaren 7	PVPI_1 - PVPI_2	-,030	,421	,094	-,227	,167	-,319	19	,753
Paaren 8	SVRI_1 - SVRI_2	-113,900	254,467	56,900	-232,994	5,194	-2,002	19	,060
Paaren 9	Ppeak_1 - Ppeak_2	-,350	3,133	,701	-1,816	1,116	-,500	19	,623
Paaren 10	Pmean_1 - Pmean_2	1,250	2,381	,532	,135	2,365	2,347	19	,030
Paaren 11	AZV_DK_Mittelwert - AZV_DU_Mittelwert	-73,297	123,141	27,535	-130,929	-15,666	-2,662	19	,015
Paaren 12	AZV_DK_Min - AZV_DU_Min	-,700	235,454	52,649	-110,896	109,496	-,013	19	,990
Paaren 13	AZV_DK_Max - AZV_DU_Max	-85,150	316,969	70,876	-233,496	63,196	-1,201	19	,244
Paaren 14	AF_DK_Min - AF_DU_Min	8,750	5,964	1,334	5,959	11,541	6,562	19	,000

Tabelle 5 T-Test: signifikanter Mittelwertunterschied bei AZV zwischen DK und DU-Beatmung

Statistik für Wilcoxon-Test													
	ELWI_2	GEDI_2	HF_2	SVL_2	SVRI_2	PVPI_2	GEF_2	AF_DU_Mittelwert	AF_DU_Max	AF_DU_Varianz	AZV_DU_Varianz	PEEP_2	
Z	ELWI_1	GEDI_1	HF_1	SVL_1	SVRI_1	PVPI_1	GEF_1	AF_DK_Mittelwert	AF_DK_Max	AF_DK_Varianz	AZV_DK_Varianz	PEEP_1	
	-1,083 ^b	-,056 ^c	-,393 ^c	1,008 ^b	1,792 ^b	-,329 ^b	-,497 ^b	-2,315 ^c	-,283 ^b	-3,920 ^b	-1,120 ^b	-1,473 ^c	
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,279	,955	,695	,313	,073	,742	,619	,021	,777	,000	,263	,141	

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

c. Basiert auf positiven Rängen.

Tabelle 6 Wilcoxon-Test: signifikanter Mittelwertsunterschied bei AF bei DK und DU-Beatmung

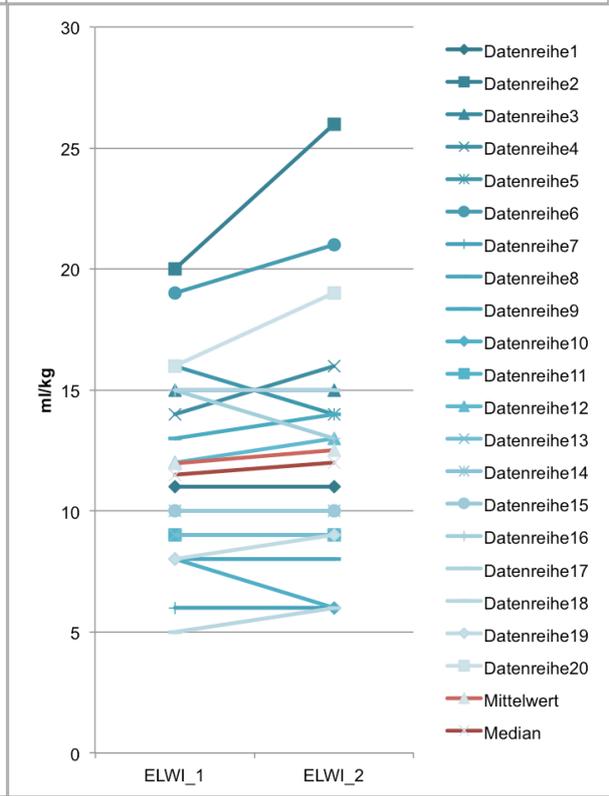
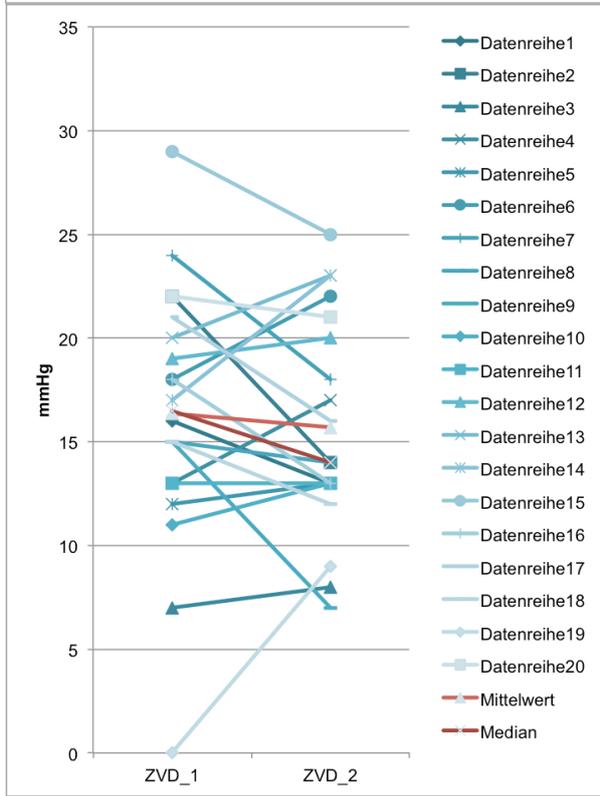
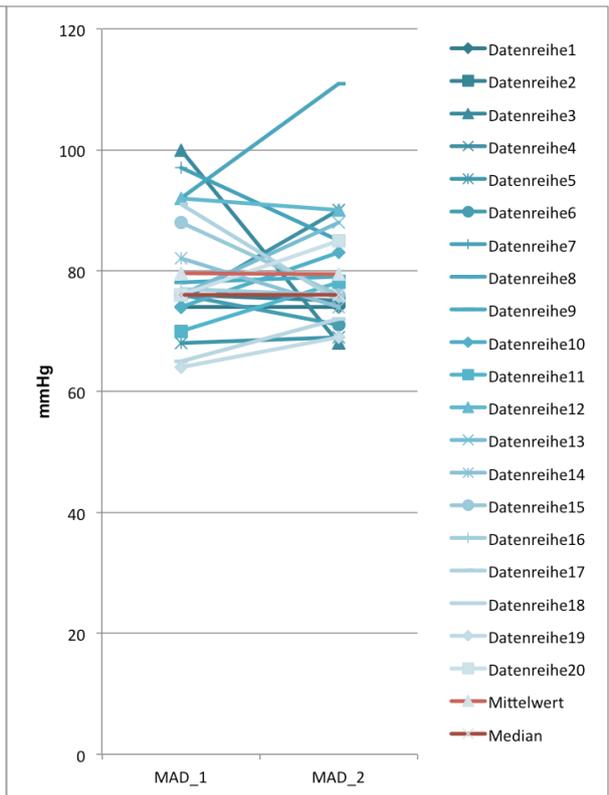
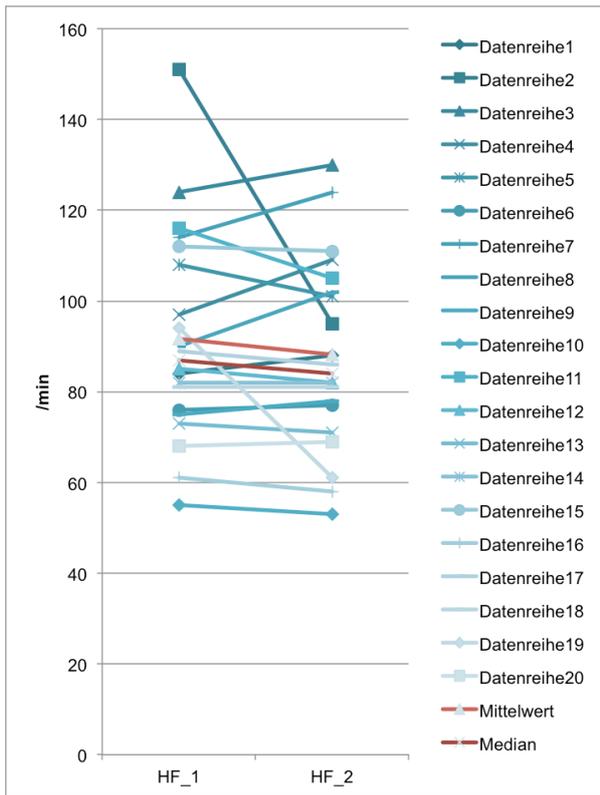
Es ergab sich im T-Test ein signifikanter Mittelwertunterschied beim mittleren AZV und der minimalen AF sowie im mittleren Beatmungsdruck P_{mean} .

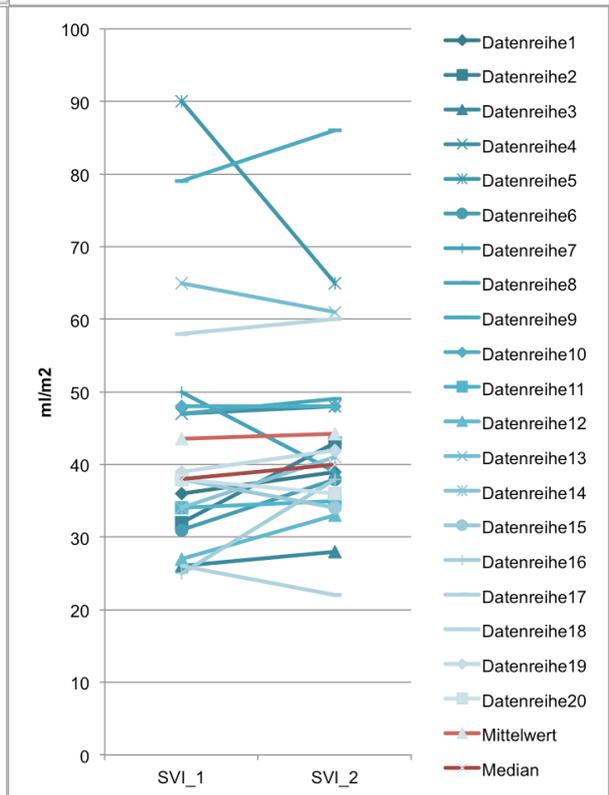
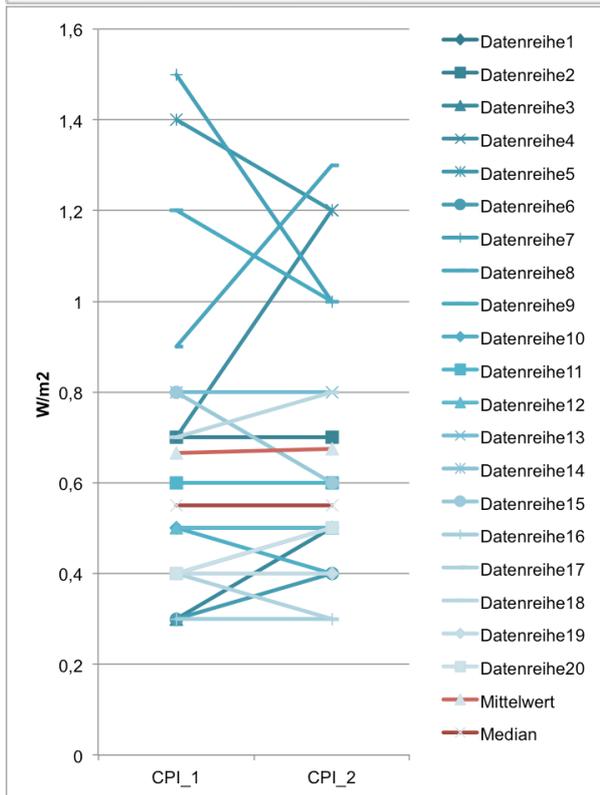
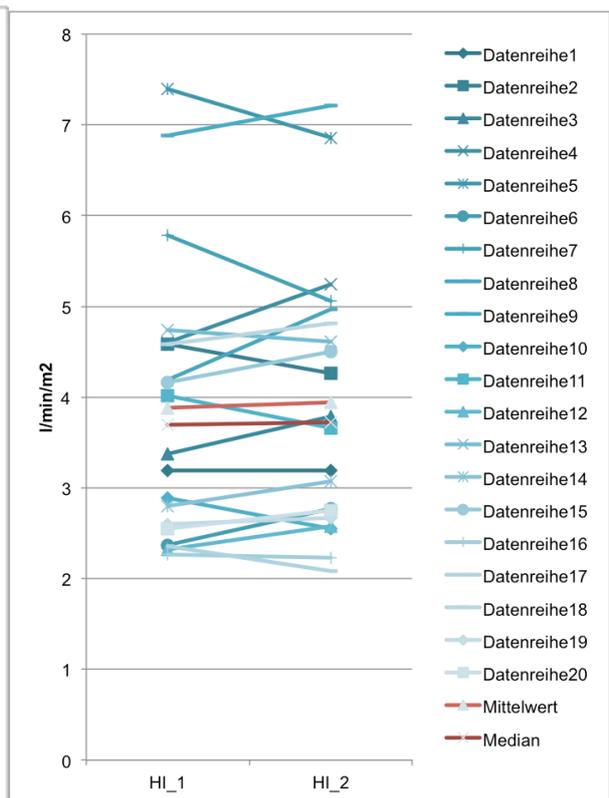
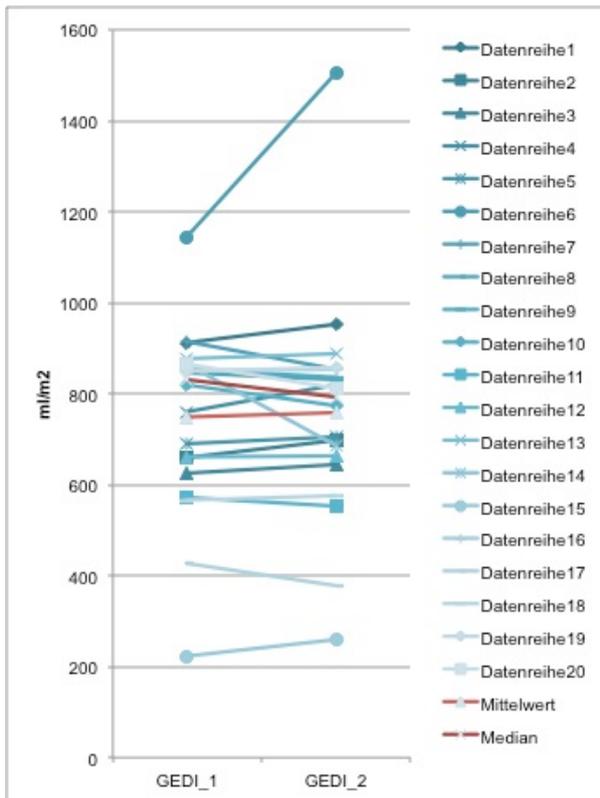
Im Wilcoxon-Test zeigte sich ein signifikanter Mittelwertunterschied bei der mittleren AF und der Varianz der AF.

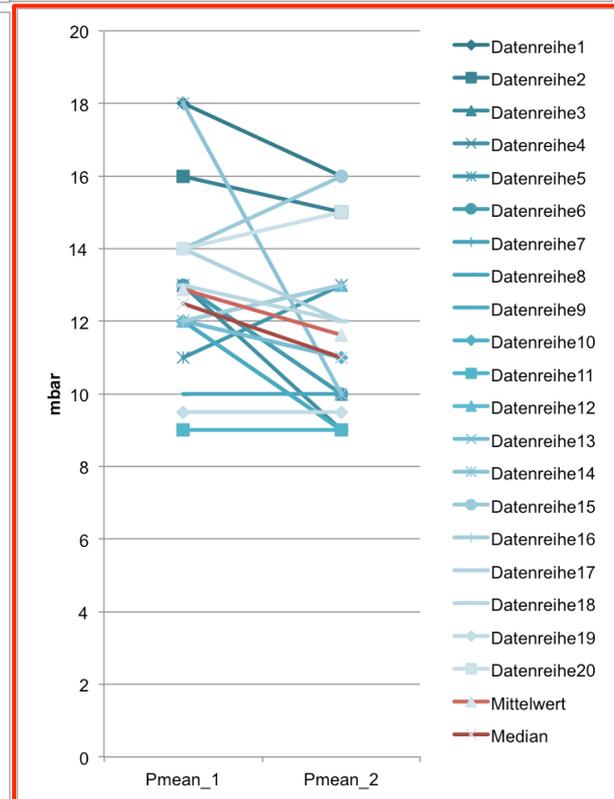
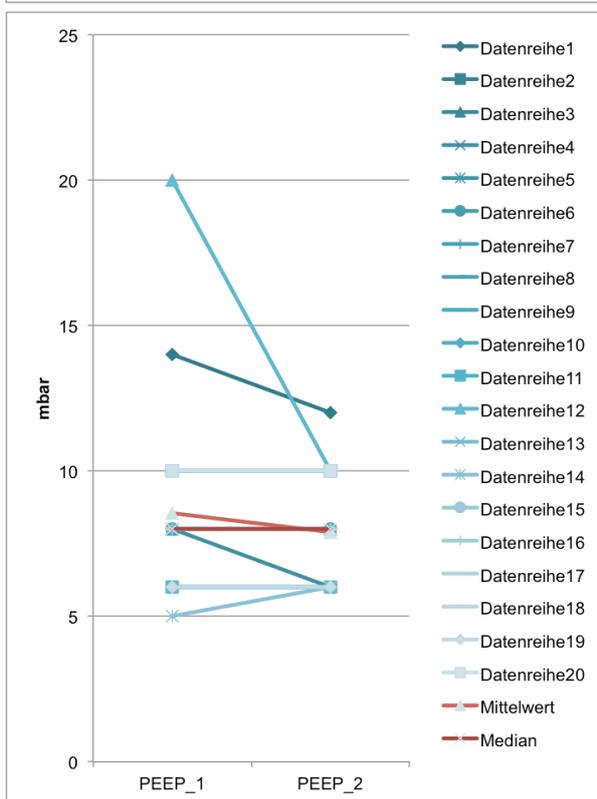
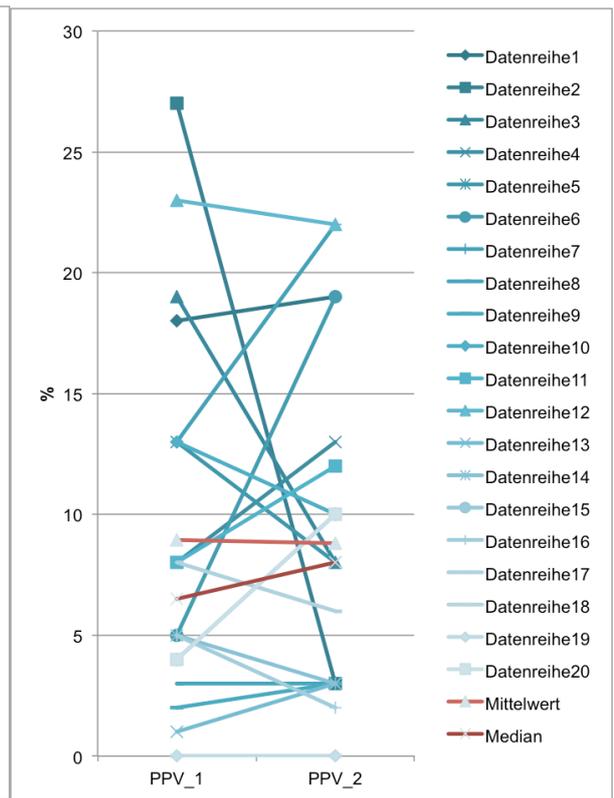
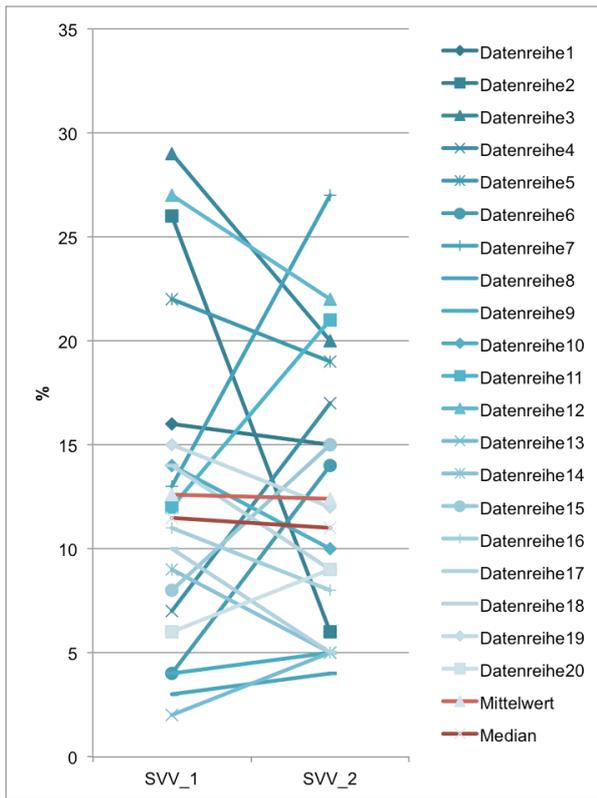
Für die TD-Parameter konnte keine signifikante Änderung durch eine Beatmungsumstellung nachgewiesen werden.

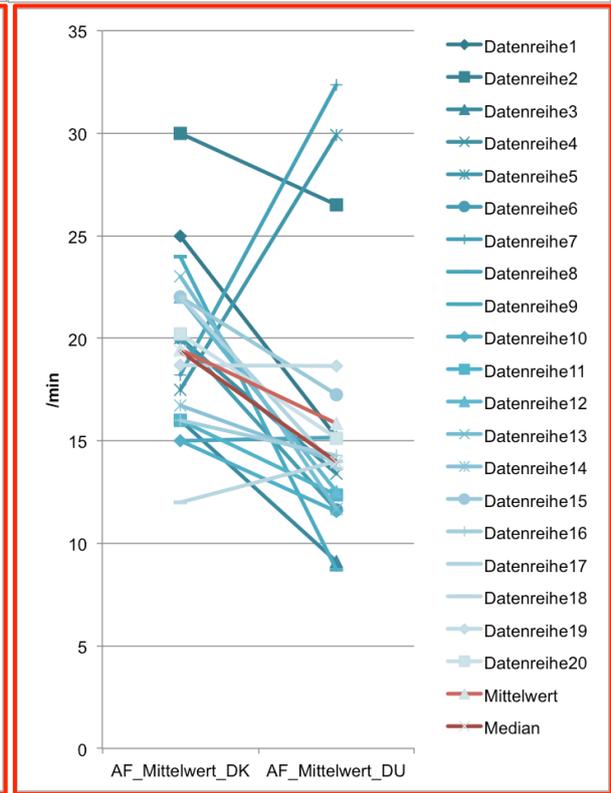
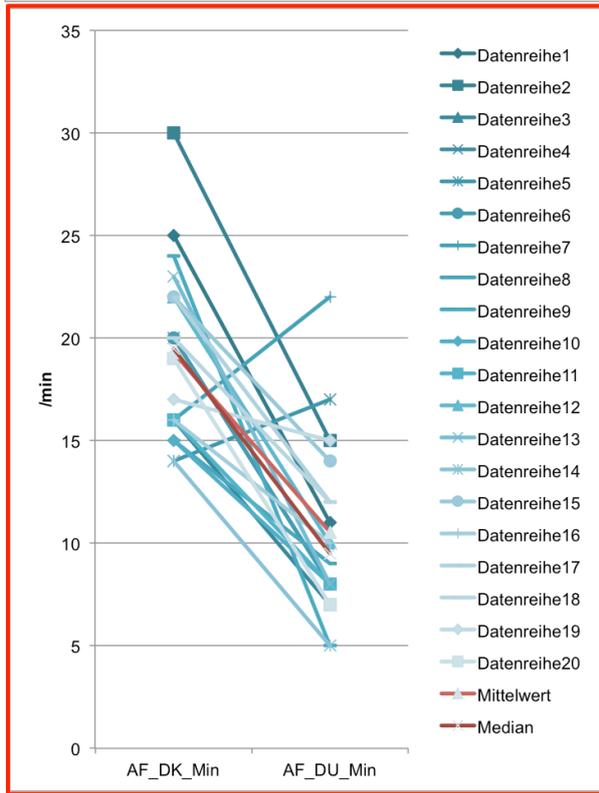
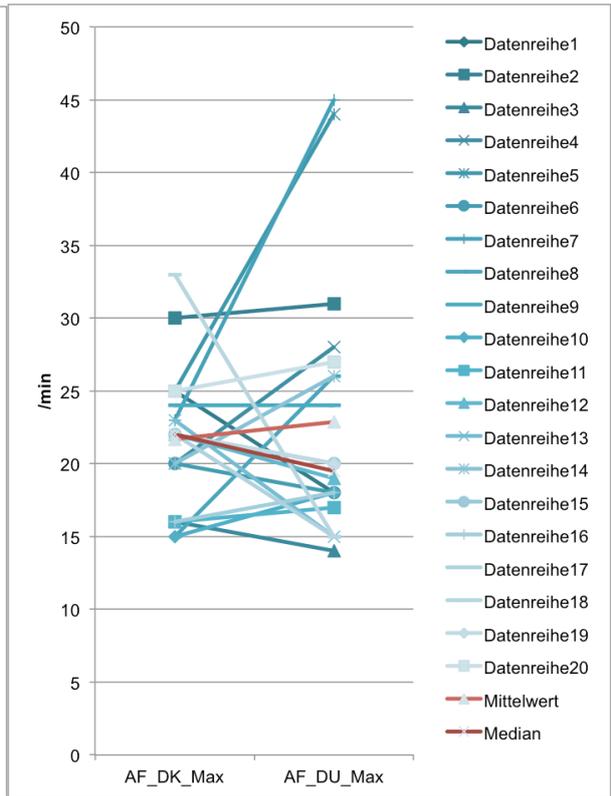
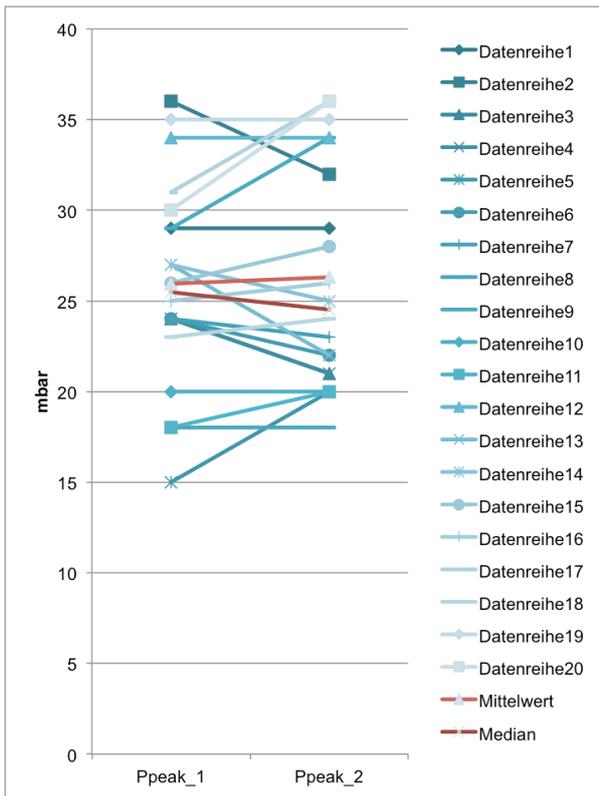
Die nun folgenden Grafiken veranschaulichen die Änderung der jeweiligen Parameter für jeden einzelnen Patienten. Diese Art der Darstellung zeigt nicht nur optisch die Auswirkungen der Beatmungsumstellung, sondern vereint zusätzlich, durch die Darstellung von Median (dunkelrot) und Mittelwert (hellrot) sowie deren Änderung, die Aussage von Wilcoxon- bzw. T-Test, je nach Verteilung der Differenzen.

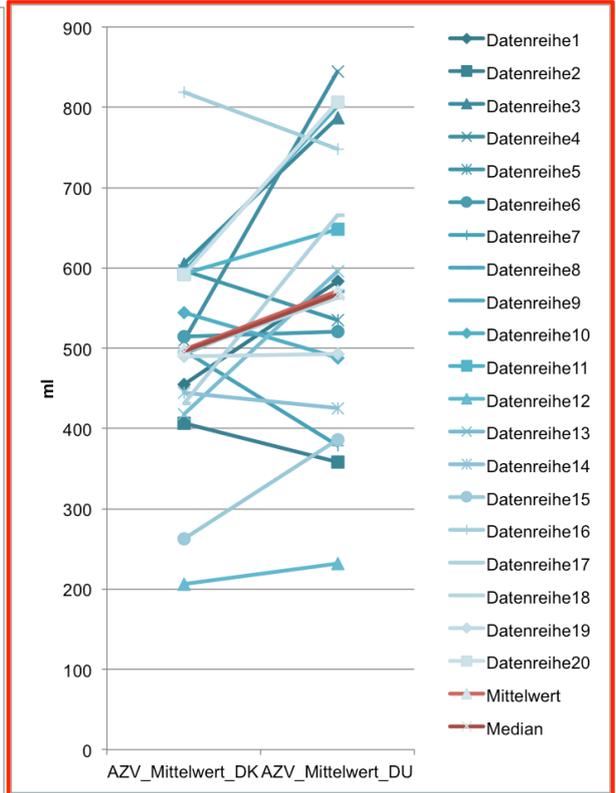
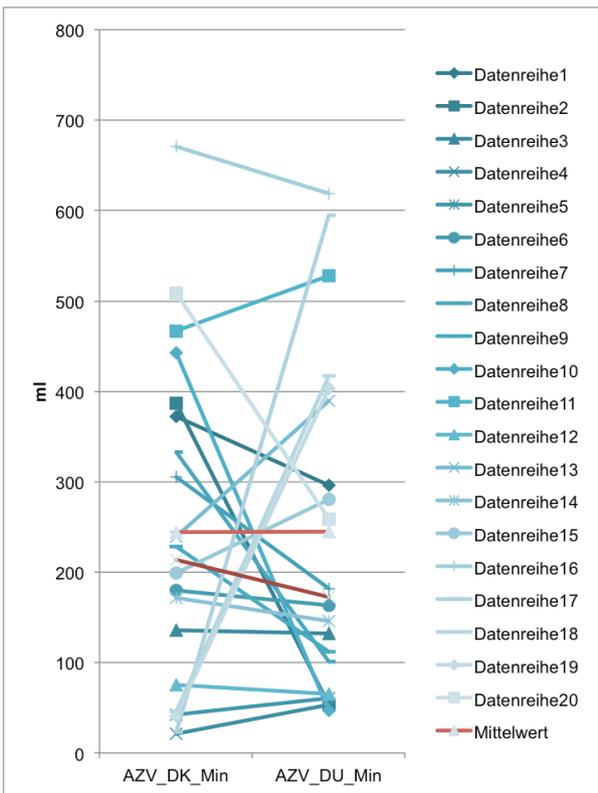
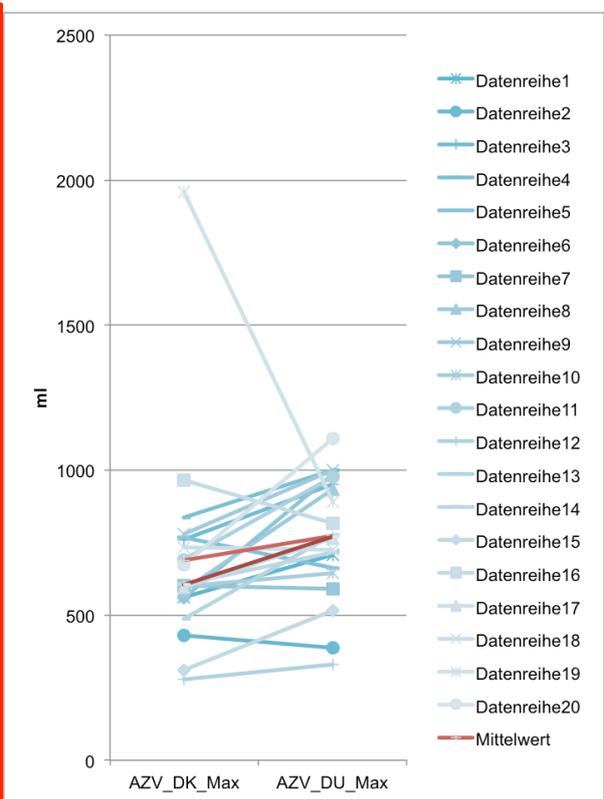
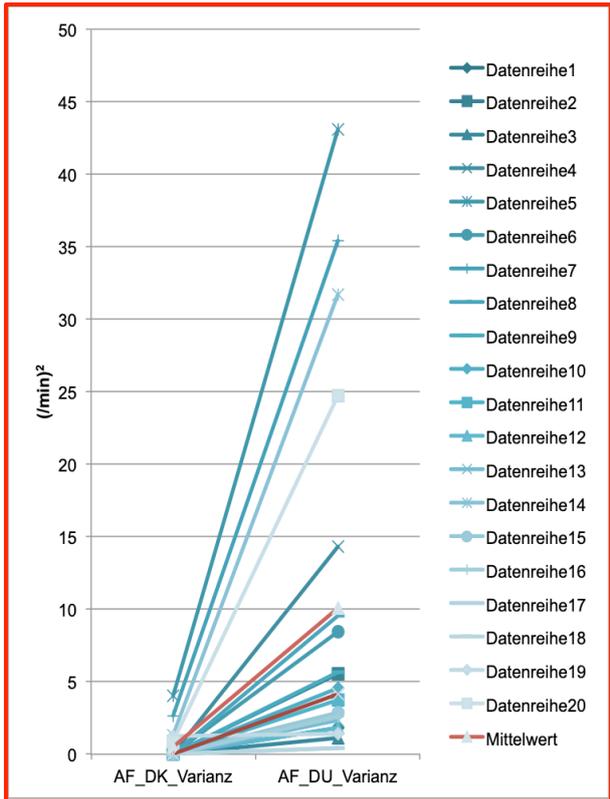
Die Darstellung der signifikant veränderten Parameter ist rot hervorgehoben.











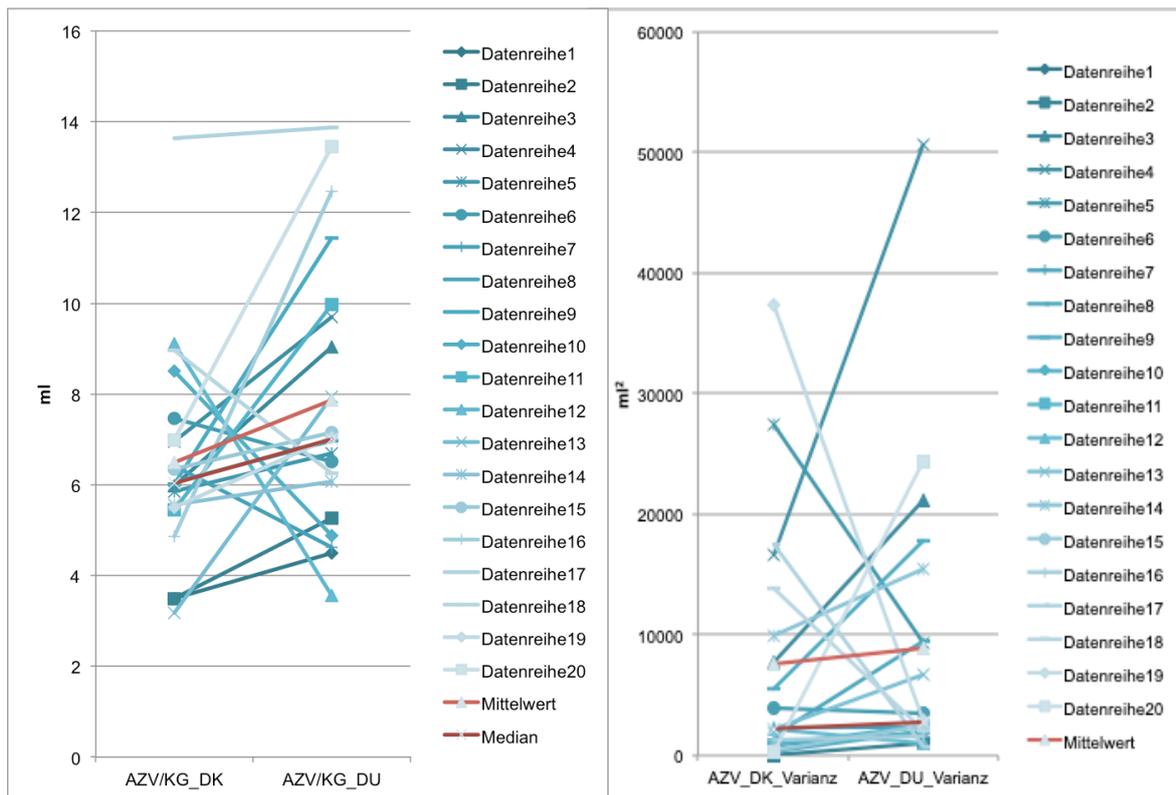


Abbildung 10 Einzelverläufe der TD und Beatmungsparameter bei Änderung des Beatmungsmodus

Es zeigt sich somit eine Abnahme des mittleren Beatmungsdruckes durch Umstellung des Beatmungsmodus. Die mittlere und minimale Atemfrequenz nahmen hierdurch ab, die Varianz der Atemfrequenz nahm zu. Das Atemzugvolumen nahm in der Gesamtbetrachtung ebenfalls zu.

Insbesondere bei Betrachtung der Einzelverläufe von SVV und PPV zeigte sich, dass insgesamt kein Trend zu einer Zu- oder Abnahme zu verzeichnen war, die Werte aber von Pat. zu Pat. in beide Richtungen stark schwankten. Dies im Gegensatz zu HF, ELWI, GEDI und HI, die nahezu konstant blieben.

Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho erfolgte die Zusammenhangsanalyse zwischen hämodynamischen Parametern und Einstellungsvariablen der Beatmungsmaschine sowie BMI um zu untersuchen, ob diese Variablen zur Adjustierung berücksichtigt werden müssen. Hierzu wurden nur die Variablen nach Umstellung betrachtet. Dabei sind Minutenvolumen, Atemzugvolumen und Atemfrequenz per se korreliert ($MV=AF \cdot AZV$), ebenso die Beatmungsdrücke PEEP, Ppeak und Pmean, sodass diese zu vernachlässigen sind.

Es zeigt sich dabei eine hochsignifikante Korrelation ($r=0.866$, $sig.=0.000$) des FiO_2 und des PEEP. Ähnlich zeigte sich die Korrelation von FiO_2 und Pmean ($r=0.772$, $sig.=0,000$). Je höher der PEEP bzw. Pmean, d.h. desto höher der endexpiratorische bzw. mittlere Beatmungsdruck damit je invasiver die Beatmung, desto höher ist auch die zugeführte Sauerstoffkonzentration in der Beatmungsluft. Dies wird in den Abbildungen 11 verdeutlicht.

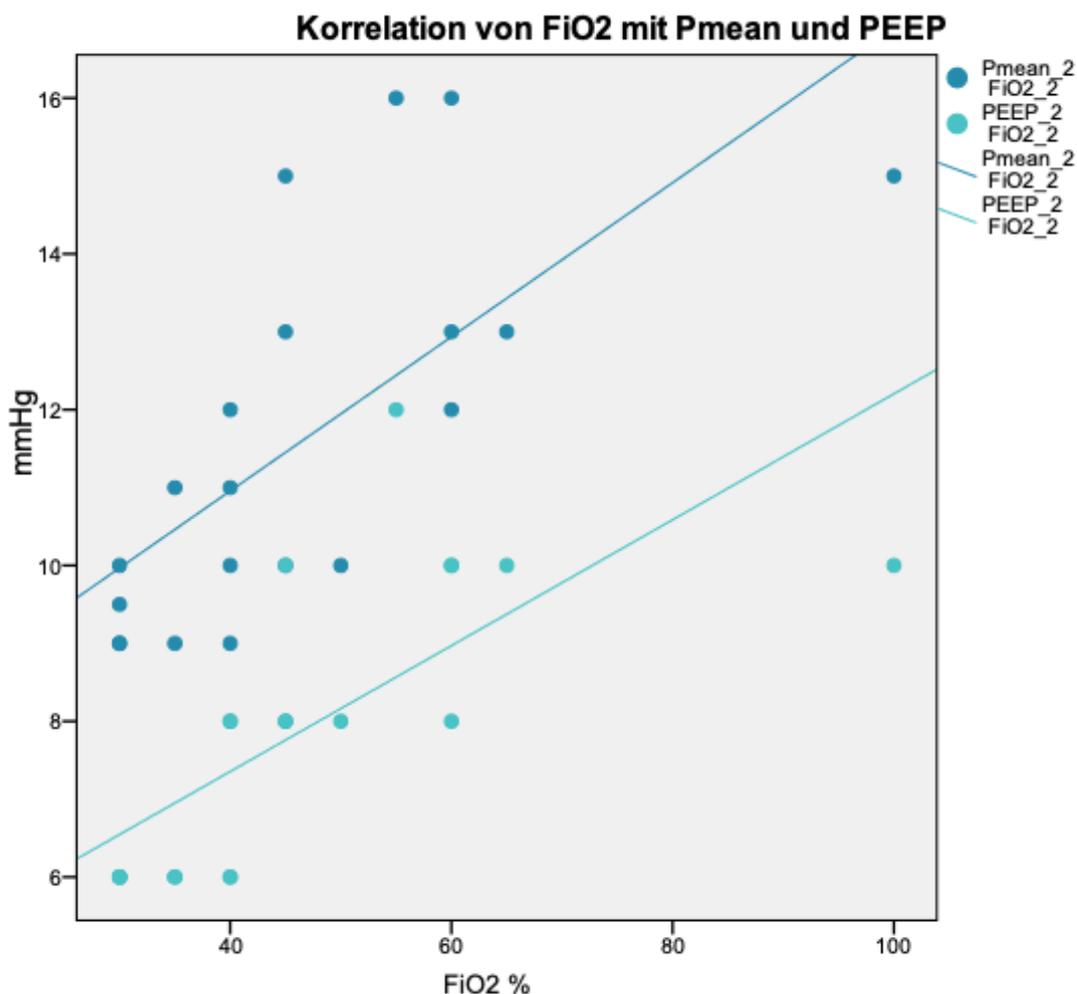


Abbildung 11 Korrelation FiO_2 mit Pmean und PEEP

Das ARDSnet, ein Netzwerk zur Erforschung der Behandlung des acute respiratory distress syndrom, empfiehlt zur lungenprotektiven Beatmung die Beatmungseinstellung mit einer Kombination aus hohem PEEP und niedrigem FiO2 bzw. niedrigem PEEP und hohem FiO2 (low bzw. high PEEP strategy) (NIH-NHLBI ARDS Network, 2014). Diese empfohlenen Wertepaare sind in Abbildung 12 im Vergleich zu den in o.g. Untersuchungsgruppe zur Anwendung gekommen Parametern im Vergleich dargestellt. Dies zeigt, dass die im behandelten Kollektiv gewählten Beatmungseinstellungen, bis auf einen Fall, den empfohlenen Werten entsprechen und somit trotz Umstellung der Beatmungsmodalitäten eine schonende Beatmungseinstellung mit niedrigen PEEP-Werten gewählt wurde.

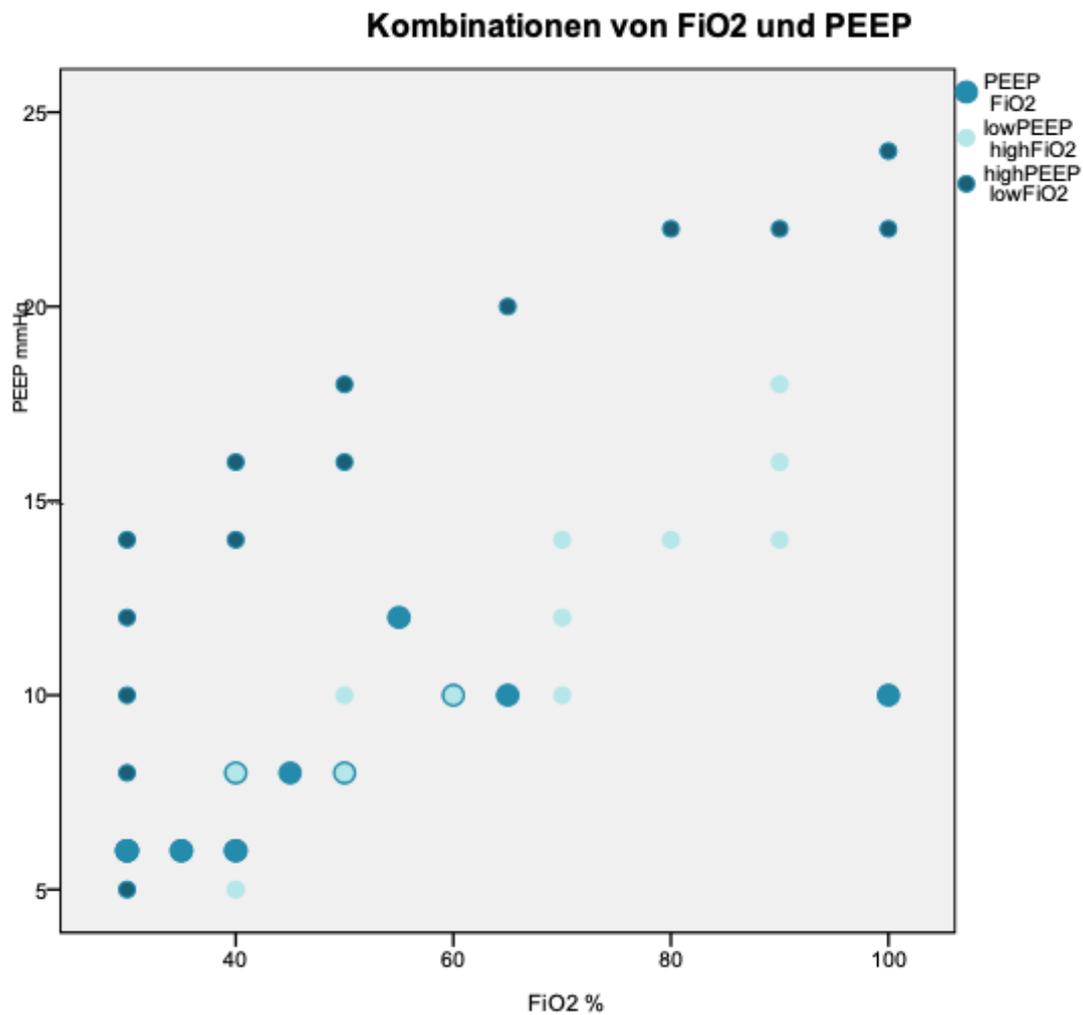


Abbildung 12 Vergleich der Einstellungen PEEP und FiO2 mit empfohlenen Werten des ARDSnet (NIH-NHLBI ARDS Network, 2014)

Zudem zeigte sich eine signifikante Korrelation des Ppeak mit dem BMI ($r=-0.561$, $\text{sign.}=0.010$) (Abb.13).

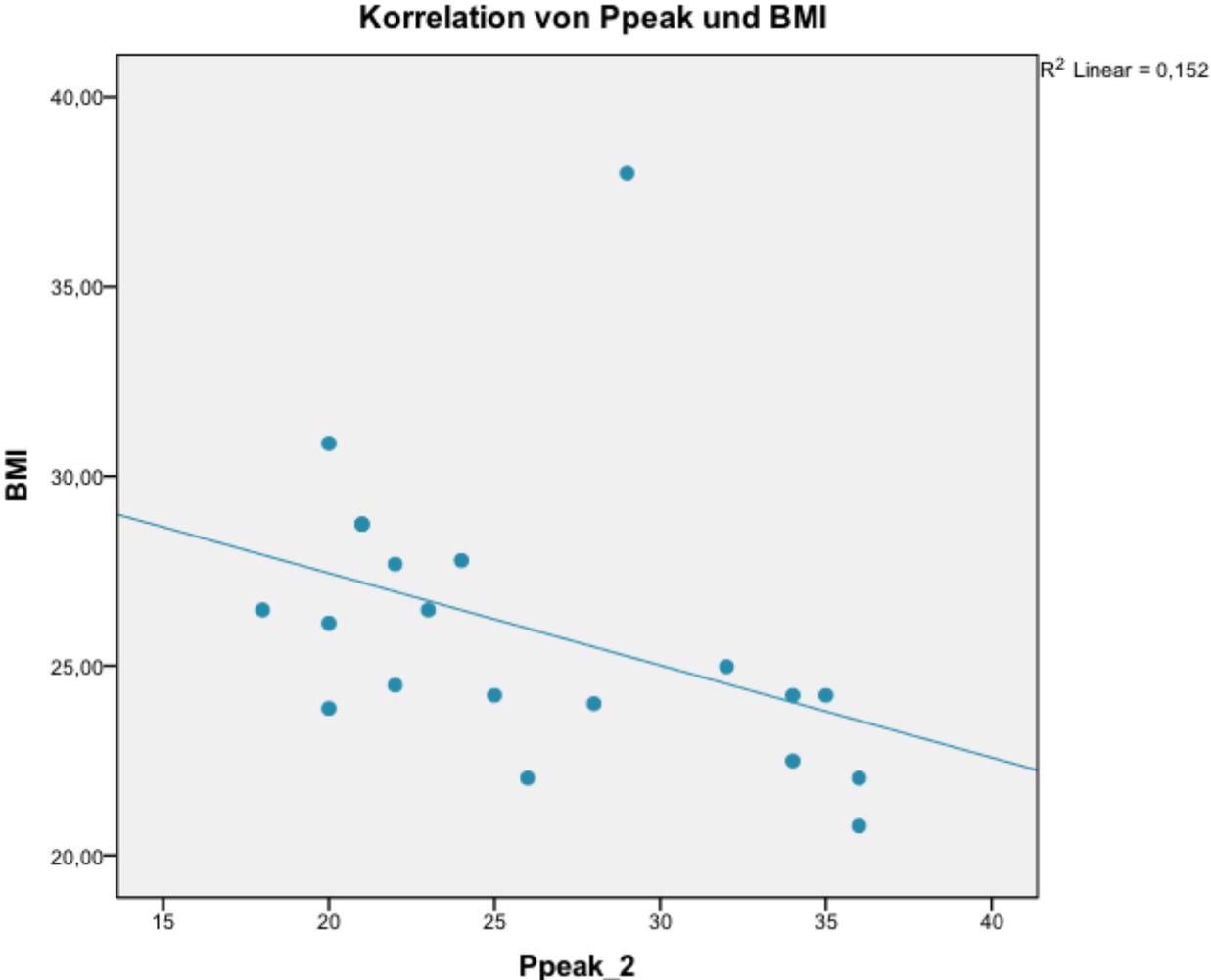


Abbildung 13 Korrelation von Ppeak und BMI

Zwischen SVV und PPV zeigt sich ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation ($r=0.785$, $\text{sign.}=0.000$) (Abb.14).

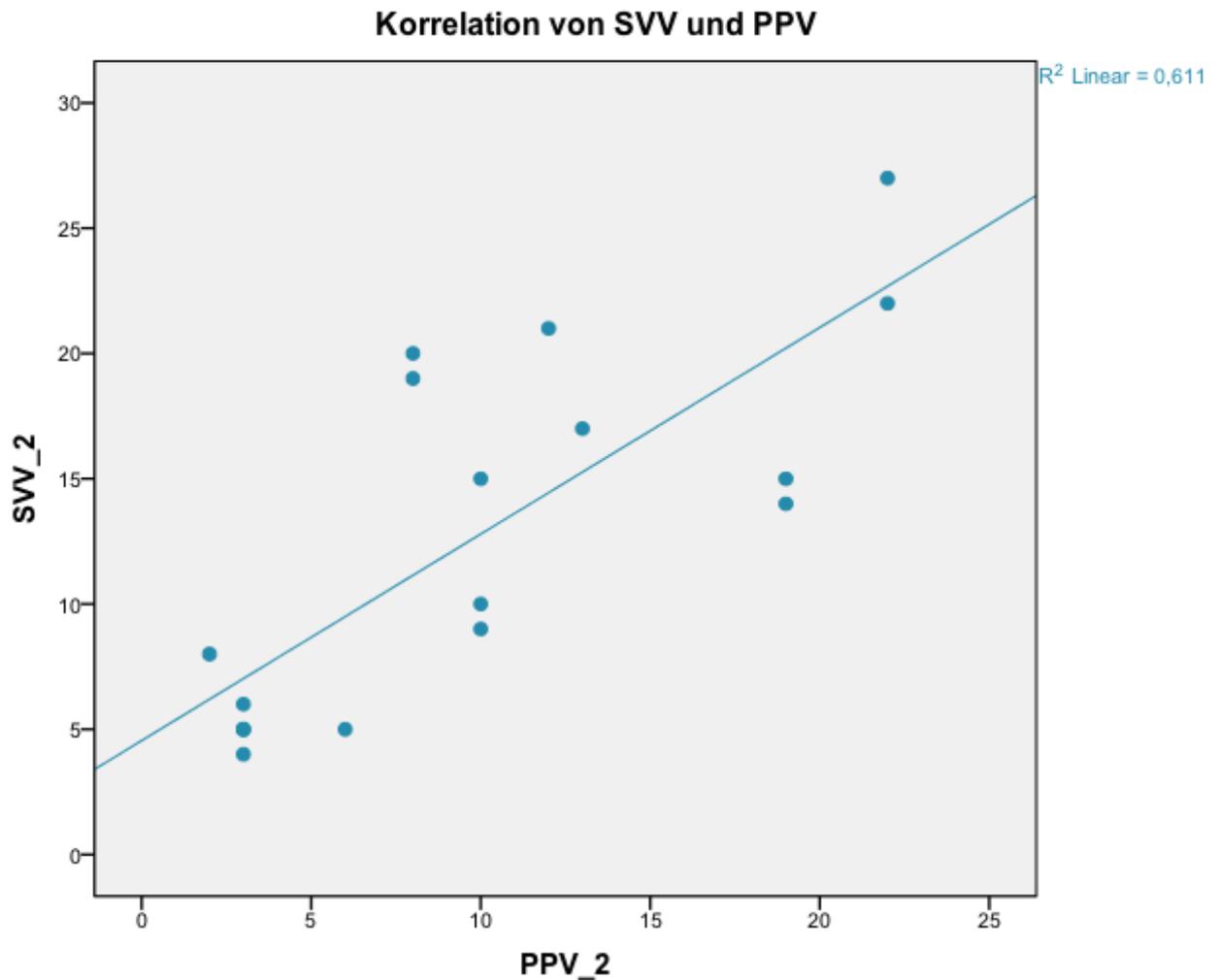


Abbildung 14 Korrelation von SVV und PPV unter DU

Es bestand jedoch keine sign. Korrelation zwischen SVV bzw. PPV und den Beatmungsdrücken.

Anschließend erfolgte die weitere Analyse des Umstellungseffektes mittels linearem gemischtem Modell mit den Hämodynamikparametern SVV und PPV als Responsevariablen und der Umstellung der Beatmungsmodalität als Prädiktor.

In einer Subgruppen-Analyse wurde dieses Modell mit Adjustierung bezüglich des Vorliegens einer absoluten Arrhythmie durchgeführt. Hierdurch ergab sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Effekt (Tabelle 7).

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	20	46,428	,000
TimeUmstellung	1	20	,014	,908
AA_bei_Messung0nein1ja	1	20	2,090	,164

a. Abhängige Variable: SVV.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	18	44,200	,000
TimeUmstellung	1	18	,008	,930
AA_bei_Messung0nein1ja	1	18	4,228	,055

a. Abhängige Variable: PPV.

Tabelle 7 Gemischte Modelle mit SVV und PPV als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor

Im Weiteren wurden die Beatmungsarten bezüglich AZV und AF und deren Variabilität genauer verglichen.

Besonderheit der untersuchten Beatmungsmodi ist die Möglichkeit des Patienten sowohl im BIPAP als auch im CPAP Modus spontane Atemzüge zu tätigen, sodass auch im druckkontrollierten Modus in diesem Setting, im Gegensatz zu standardisierten Messungen im OP am vollständig relaxierten und sedierten Patienten, Schwankungen des AZV und der AF zu erwarten waren.

Mittels T-Test für gepaarte Stichproben konnte eine hohe Signifikanz für die Änderung der AF Varianz gezeigt werden (Tabelle 8).

		Test bei gepaarten Stichproben							Sig.
		Mittelwert	Standardabweichung	Gepaarte Differenzen			T	df	(2-seitig)
				Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere				
Paaren	AZV_DK_Varianz -	-1363,558	14479,982	2289,486	-5994,481	3267,365	-,596	39,000	,555
1	AZV_DU_Varianz								
Paaren	AF_DK_Varianz -	-9,575	11,882	1,879	-13,376	-5,775	-	39,000	,000
2	AF_DU_Varianz						5,097		

Tabelle 8 T-Test: signifikanter Mittelwertunterschied bei AF-Varianz zwischen DK und DU-Beatmung

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen exemplarisch die Veränderungen des AZV und der AF bei Umstellung des Beatmungsmodus über 200 Einzelmessungen und verdeutlichen hier die Zunahme des AZV ohne signifikante Veränderung der Varianz und den Abfall der AF bei Anstieg der AF Varianz.

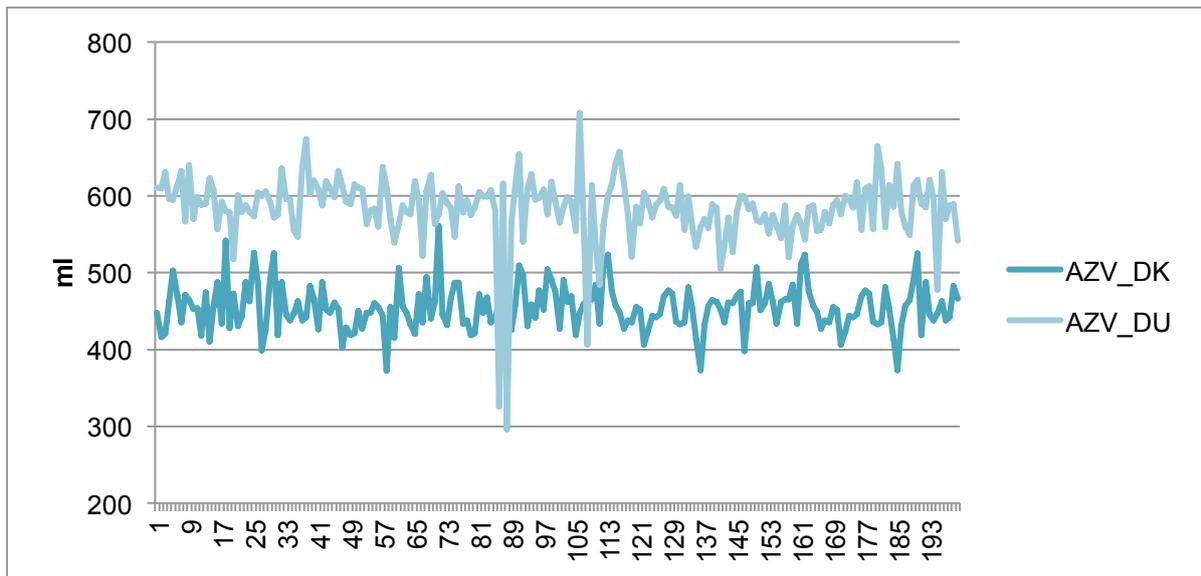


Abbildung 15 Beispielhafter Verlauf des AZV unter DK und DU Beatmung (Patient 1)

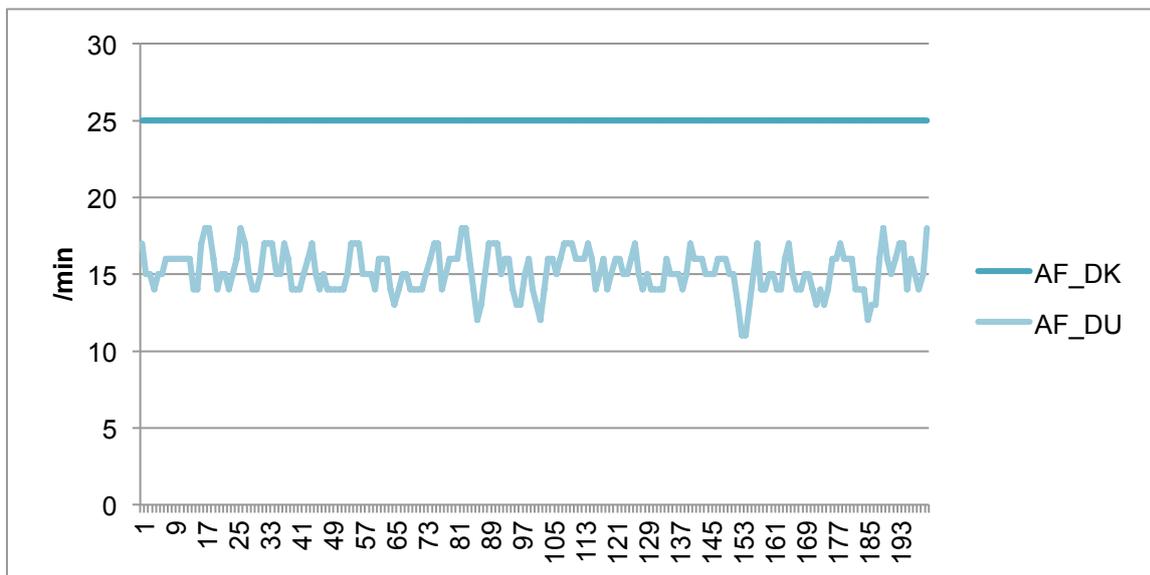


Abbildung 16 beispielhafter Verlauf der AF unter DK und DU Beatmung (Patient 1)

Betrachtet man jedoch alle Einzelverläufe, so gibt es Patienten bei denen das AZV unter DU-Beatmung auch abnahm und Patienten bei denen die AZV Varianz zu- bzw. abnahm. Auch die AF stieg in einigen Fällen an. Einzig die AF Varianz nahm in allen Fällen durch die Umstellung auf DU signifikant zu.

Der weitere Vergleich der Beatmungsarten hinsichtlich AF und AZV erfolgte mit Hilfe linearer gemischter Modelle, da hierdurch die Abhängigkeit der 200 Messungen untereinander, sowie die Abhängigkeit der Vorher-/Nachher-Messungen berücksichtigt werden konnte. Hierbei ergab sich ein sign. Umstellungseffekt auf die AF sowie ein sign. Einfluss der Zeit über die 200 Messungen (timeindex = Zeitreihe der 200 Atemmessungen). Eine Adjustierung bzgl. BMI und Herzrhythmus ergab keinen weiteren Effekt (Tabelle 9).

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	36,004	6,770	,013
TimeUmstellung	1	36,000	5,968	,020
TimeIndex	1	7959	18,389	,000
BMI	1	36,000	,008	,928
AA_bei_Messung0nein1ja	1	36,000	1,089	,304

a. Abhängige Variable: AF.

Tabelle 9 Lineare gemischte Modelle mit AF als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor

Bei der Untersuchung des AZV zeigt sich kein sign. Umstellungseffekt, jedoch ebenfalls ein sign. Zeiteffekt sowie ein sign. Effekt des Herzrhythmus. Dies bei jedoch lediglich 2 Fällen von absoluter Arrhythmie (Tabelle 10).

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	36,008	6,104	,018
TimeUmstellung	1	36,000	2,618	,114
TimeIndex	1	7959,000	6,037	,014
BMI	1	36,000	,108	,744
AA_bei_Messung0nein1ja	1	36,000	6,145	,018

a. Abhängige Variable: AZV.

Tabelle 10 Lineare gemischte Modelle mit AF als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor

Dies wird im Folgenden durch einen Verlaufplot über alle Pat. mit 95% Konfidenzintervall getrennt nach Beatmungsmodus visualisiert (Abb. 17-18). Hierdurch wird der signifikante Einfluss der Umstellung der Beatmungsart auf die AF verdeutlicht und die nicht sign. Auswirkungen auf das AZV dargestellt.

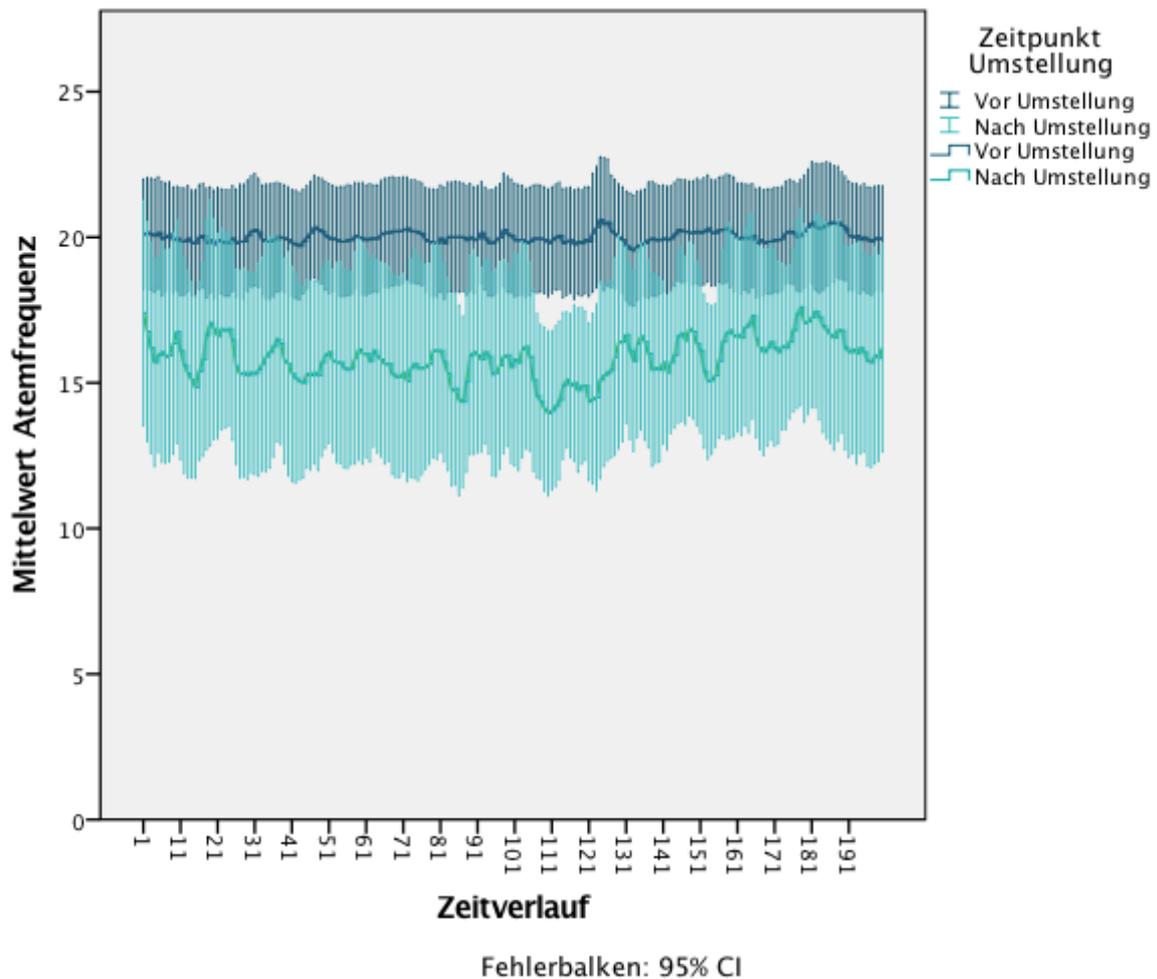
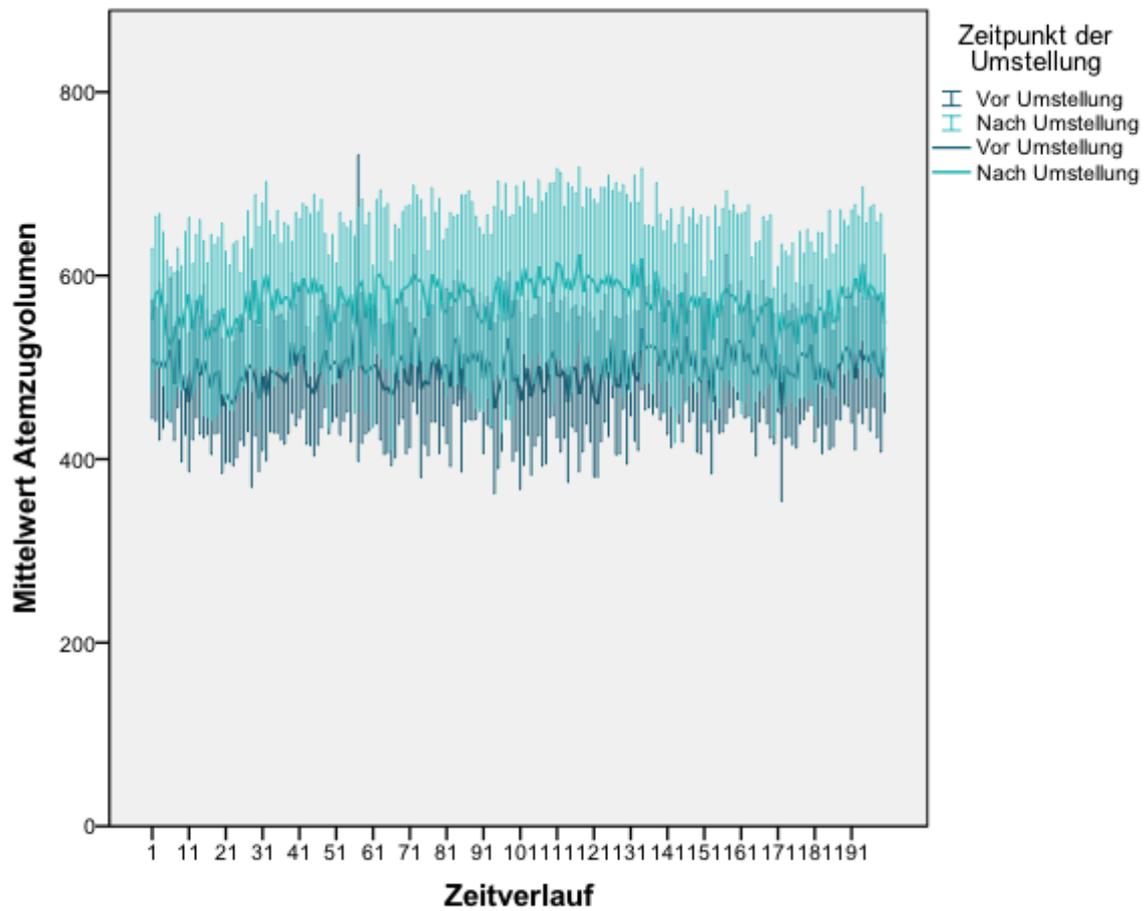


Abbildung 17 Liniendiagramm zur AF mit 95% CI in Abhängigkeit der Beatmungsumstellung Vorher/Nachher



Fehlerbalken: 95% CI

Abbildung 18 Liniendiagramm zum AZV mit 95% CI in Abhängigkeit der Beatmungsumstellung Vorher/Nachher

Nach Umstellung der Beatmung auf den DU Modus, ergab die Korrelation nach Spearman-Rho eine signifikante Korrelation zwischen AZV-Varianz bzw. Standardabweichung und AF-Varianz/AF-Standardabweichung ($r=0.487$, $p=0.029$), sodass eine hohe AF-Varianz mit einer hohen Varianz im AZV einhergeht. Noch deutlicher wird dieser Zusammenhang bei Berechnung der Variabilitäten nach der Formel: $\text{Variabilität} = \text{Maximum} - \text{Minimum} / \text{Mittelwert}$. Dabei ergibt sich eine Korrelation ($U= 0.768$) mit einer Signifikanz von $p=.000$, was in Abbildung 17 verdeutlicht wird.

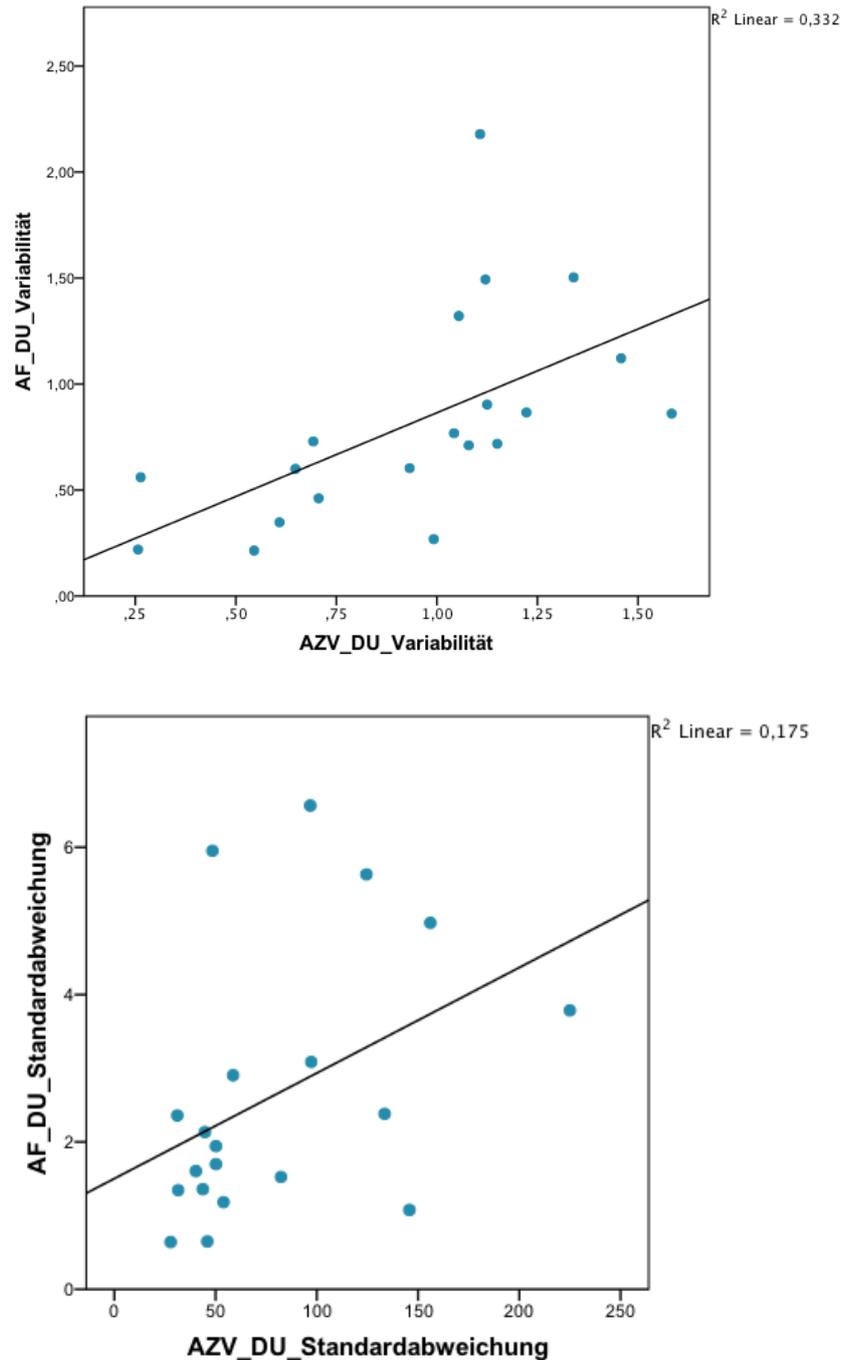


Abbildung 19 Korrelation der AZV und AF Schwankungen in Gruppe 1 bei DU-Beatmung

Zusammenfassend konnte also keine sign. Auswirkung der Beatmungsumstellung auf die TD Parameter, insbesondere SVV und PPV, gezeigt werden. Auch unter Adjustierung des Herzrhythmus ergab sich keine sign. Umstellungseffekt auf SVV und PPV.

Die mittlere, die minimale AF und die AF Varianz sowie das mittlere AZV und Pmean änderten sich signifikant. Im Vergleich der Beatmungsmodi unter Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messungen untereinander zeigt sich ein sign. Umstellungseffekt für die AF, jedoch nicht für das AZV, wobei sich bei weiterer Adjustierung kein sign. Effekt des Herzrhythmus (SR/AA) fand.

4.3 Ergebnisse der Gruppe 2: Volume-Challenge

Insgesamt wurden in dieser Gruppe 33 Messreihen durchgeführt. Bei 26 Messungen lag ein Sinusrhythmus vor. Lediglich in 12 der 33 Messreihen war das Tidalvolumen $\geq 8\text{ml/kgKG}$ (36,4%).

Der Erfolg einer VC bemisst sich an der Zunahme der Herzleistung und ist definiert als Anstieg des SVI, HI und/oder CPI um $>10\%$ bzw. $\geq 15\%$. Demnach werden Patienten bei deren Messung die Parameter über 10% ansteigen als *responder*, alle anderen als *non-responder* kategorisiert. Als primärer Endpunkt der Untersuchung dieser Gruppe wurde eine Zunahme des HI um 10% definiert (Vincent and Weil, 2006a, Liu et al., 2013). Somit waren 11 *responder* und 22 *non-responder*, was einer Erfolgsquote von 33,3% entspricht. Setzt man einen Anstieg des SVI oder CPI um 10% als Zielgröße fest, so ergibt sich sogar eine Quote von 45,5% *respondern*. Dies entspricht annähernd der von Michard et al. Postulierten responder-Quote von 50% (Michard and Teboul, 2002). Insgesamt stieg der CPI in 51,5%, der HI in 76% aller Messungen an, der SVI sogar in 88%.

Eine Übersicht über den Erfolg der Volumengabe unter unterschiedlichen Definitionen gibt Tabelle 11.

Erfolg der Volume Challenge	n=33	
	responder	non-responder
SVI + 10% n,(%)	15 (45.5)	18 (54.5)
SVI + 15% n,(%)	8 (24.2)	25 (75.8)
HI + 10% n,(%)	11 (33.3)	22 (66.7)
HI + 15% n,(%)	4 (12.1)	29 (87.9)

CPI + 10% n,(%)	15 (45.5)	18 (54.5)
CPI + 15% n,(%)	13 (39.4)	20 (60.6)

Tabelle 11 Erfolg der *Volume-Challenge* in absoluter Häufigkeit Prozent unter unterschiedlicher Definition

Ebenso wichtig wie der Nutzen der VC durch eine Zunahme der Herzleistung ist es, dem Patienten durch zu viel Volumengabe nicht zu schaden. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der Abnahme der Herzleistung nach VC und die Werte der minimalen und maximalen Abnahme.

Abnahme der Herzleistung durch Volume Challenge		
	n (%)	Wertebereich
SVI (ml/m ²)	4 (12%)	-0.10 - -0.30
HI (l/min/m ²)	8 (24%)	-0.01 - -0.92
CPI (W/m ²)	6 (18%)	-2.00 - -28.00

Tabelle 12 Abnahme der Herzleistung durch *Volume-Challenge*

Die schwerwiegendste Nebenwirkung der VC ist die Entwicklung eines interstitiellen Lungenödems durch zusätzliche Volumengabe bei Herzinsuffizienz. Wobei ein radiologisch nachgewiesenes Lungenödem trotz Hypovolämie bestehen kann (Vincent and Weil, 2006a). Indikator hierfür ist der ELWI, wobei ein Anstieg dessen vermieden werden sollte und ein hoher Wert per se ein Ausschlusskriterium für eine *Volume-Challenge* darstellt. Tabelle 13 verdeutlicht, dass der ELWI in 70% der durchgeführten Messreihen konstant blieb oder sogar abfiel. In 30% konnte zwar ein Anstieg gemessen werden, jedoch nur in geringem Maße (1-4ml/kg).

Änderung des ELWI	n =33		
	n	%	%
-2	1	3	70
-1	7	21	
0	15	46	
1	7	21	30
2	1	3	
3	1	3	
4	1	3	

Tabelle 13 Änderung des ELWI bei *Volume-Challenge*

Die nun folgende Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Veränderung der hämodynamischen Parameter durch die Volumengabe, die absolute Differenz der Werte vor und nach Volumengabe sowie die Signifikanz (P) der Änderung nach Wilcoxon für verbundene Stichproben.

Volume-Challenge				
<i>Daten in Median (25%-75% Perzentile)</i>				
Parameter	vor VC	nach VC	Differenz absolut	P
HF (min ⁻¹)	100 (91-120)	95 (91-116)	-2 (-5 – 0)	.006
BD syst. (mmHg)	124 (114-135)	132 (120-142)	6 (-2 – 12)	.011
BD diast. (mmHg)	54 (49-59)	56 (54-62)	3 (0 – 5)	.002
MAD (mmHg)	76 (71-80)	79 (75-84)	3 (-1 – 8)	.001
ZVD (mmHg)	13 (10-17)	18 (13-20)	2 (0 – 5)	.002
SVRI (dyn*sec*cm ⁻⁵ *m ²)	1272 (980-1525)	1191 (865-1464)	-57 (-139 – 36)	.024
dPmax	1644 (1166-2026)	1552 (1193-2002)	5 (-80 – 168)	.865
GEDI ml/m ²	760 (669-847)	774 (702-930)	37 (-26 – 76)	.020
SVV (%)	17 (10–20)	15 (9-19)	-1 (-3 – 2)	.287
PPV (%)	11 (8-18)	12 (9-19)	0 (-1 – 1)	.596
ELWI (ml/kg)	13 (10-17)	13 (10-18)	0 (-5 – 1)	.420
PVPI	2.2 (1.7-3.0)	2.1 (1.8-2.8)	-0.1 (-0.3 – 0.1)	.184
SVI (ml/m ²)	43 (30-62)	44 (34-64)	3 (0 – 5)	.005
HI (l/min/m ²)	3.98 (3.46-4.95)	4.20 (3.78-5.28)	0.25 (0 – 0.47)	.002
CPI (W/m ²)	0.70 (0.60-0.90)	0.70 (0.60-1.05)	0.0 (0.0 – 0.1)	.019

Tabelle 14 Änderung der hämodynamischen Parameter durch *Volumen-Challenge*

Damit lag nach VC im Median eine signifikante Zunahme der Herzleistungsparameter SVI, HI und CPI vor und auch der GEDI nahm signifikant zu. Dabei stiegen auch die BD Werte systolisch und diastolisch sowie der MAD signifikant an. Die HF und der SVRI nahmen hingegen signifikant ab.

4.3.1 Unterschiede zwischen *responder* und *non responder*

Im Folgenden wurde das Kollektiv dieser Gruppe in *responder* und *non responder* unterteilt und bezüglich ihrer biometrischen Daten, hämodynamischen Ausgangsparameter und Beatmungsparameter verglichen.

Hierfür wurden univariate Gruppenvergleiche mit T-Test bzw. Test nach Kolmogorov-Smirnov in Abhängigkeit der Verteilung durchgeführt (Tabelle 15).

Test auf Normalverteilung			
	Statistik	Shapiro-Wilk	
		df	Signifikanz
Alter	,944	26	,167
BMI	,889	26	,009
Apache_II	,961	26	,407
SAPS	,962	26	,430
TISS_10	,908	26	,024
SOFA	,918	26	,040
HF_1	,952	26	,255
RR_sys_1	,939	26	,129
RR_diast_1	,905	26	,021
MAD_1	,962	26	,436
ZVD_1	,902	26	,018
Vtidal_1	,841	26	,001
PCHI_1	,877	26	,005
SVRI_1	,818	26	,000
dPmax_1	,967	26	,558
GED1_1	,868	26	,003
SVV_1	,981	26	,890
PPV_1	,925	26	,058
ELWI_1	,925	26	,060
SVI_1	,955	26	,309
HI_1	,890	26	,009
GEF_1	,945	26	,173
PVPI_1	,853	26	,002
CPI_1	,924	26	,055
FiO2	,892	26	,010
Ppeak	,966	26	,530
Pmean	,951	26	,246
Pasb	,934	26	,097
PEEP	,884	26	,007
MV	,887	26	,008

AF_Mittelwert	,917	26	,039
AF_Varianz	,648	26	,000
AZV_Mittelwert	,926	26	,061
AZV_Varianz	,603	26	,000

Tabelle 15 Test der Ausgangsmesswerte auf Normalverteilung

Somit kam für die Parameter BMI, TISS10, SOFA, RR_diast, Vtidal, PCHI, SVRI, GEDI, HI, PVPI, FiO2, PEEP, MV, AF_mean, AF_Varianz und AZV_Varianz der nicht-parametrische Test nach Kolmogorov-Smirnov (Tabelle 16), für alle übrigen Parameter der parametrische zweiseitige T-Test (Tabelle 17) zur Anwendung.

Dabei wurde geprüft, ob anhand der Ausgangswerte (Vor-Challenge) bestimmt werden kann, wie sich die Volumengabe auswirken wird (*responder* oder *non responder*).

Hypothesentestübersicht

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von BMI ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,494	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von TISS_10 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,726	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von SOFA ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,922	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von RR_diast_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	1,000	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von Vtidal_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,761	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von PCHI_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,982	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von SVRI_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,244	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von GEDI_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,779	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von HI_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,511	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von PVPI_1 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,972	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von FiO2 ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,933	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von PEEP ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	1,000	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von MV ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,708	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von AF_Mittelwert ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,872	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von AF_Varianz ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,383	Nullhypothese beibehalten
Die Verteilung von AZV_Varianz ist über die Kategorien von Responder identisch	Kolmogorov-Smirnov-Test bei unabhängigen Stichproben	0,327	Nullhypothese beibehalten

asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tabelle 16 Hypothesentest nach Kolmogorov-Smirnov für normalverteilte Ausgangsparameter

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Alter	Varianzen sind gleich	5,590	,025	-,775	31	,444	-3,535	4,562	-12,839	5,770
	Varianzen sind nicht gleich			-,691	16,989	,499	-3,535	5,116	-14,330	7,260
Apache_II	Varianzen sind gleich	3,334	,078	-,504	31	,618	-1,0846	2,1503	-5,4701	3,3009
	Varianzen sind nicht gleich			-,577	29,231	,568	-1,0846	1,8782	-4,9246	2,7554
SAPS	Varianzen sind gleich	2,008	,166	-,478	31	,636	-1,5077	3,1516	-7,9354	4,9201
	Varianzen sind nicht gleich			-,513	30,600	,612	-1,5077	2,9392	-7,5055	4,4901
HF_1	Varianzen sind gleich	2,283	,141	-,590	31	,560	-3,915	6,638	-17,454	9,624
	Varianzen sind nicht gleich			-,544	19,266	,592	-3,915	7,191	-18,952	11,122
RR_sys_1	Varianzen sind gleich	1,874	,181	1,713	31	,097	9,773	5,704	-1,859	21,406
	Varianzen sind nicht gleich			1,627	21,392	,118	9,773	6,007	-2,706	22,252
MAD_1	Varianzen sind gleich	,173	,680	1,390	31	,174	3,769	2,712	-1,762	9,300
	Varianzen sind nicht gleich			1,379	25,105	,180	3,769	2,733	-1,859	9,398
ZVD_1	Varianzen sind gleich	2,092	,158	1,771	31	,086	3,831	2,163	-,581	8,243
	Varianzen sind nicht gleich			1,625	18,857	,121	3,831	2,357	-1,105	8,767
dPmax_1	Varianzen sind gleich	,116	,736	,336	31	,739	73,215	217,852	-371,097	517,527
	Varianzen sind nicht gleich			,328	23,793	,745	73,215	222,930	-387,100	533,531
SVV_1	Varianzen sind gleich	,011	,916	-,414	30	,682	-1,100	2,660	-6,532	4,332
	Varianzen sind nicht gleich			-,421	24,576	,678	-1,100	2,614	-6,489	4,289
PPV_1	Varianzen sind gleich	2,915	,098	,804	30	,427	2,008	2,496	-3,090	7,106
	Varianzen sind nicht gleich			,769	21,752	,450	2,008	2,612	-3,412	7,429
ELWI_1	Varianzen sind gleich	,331	,569	,545	31	,590	1,054	1,934	-2,890	4,998
	Varianzen sind nicht gleich			,568	29,062	,575	1,054	1,856	-2,742	4,850
SVI_1	Varianzen sind gleich	3,125	,087	1,669	31	,105	11,027	6,608	-2,451	24,505
	Varianzen sind nicht gleich			1,535	19,028	,141	11,027	7,183	-4,005	26,059

GEF_1	Varianzen sind gleich	,067	,798	-,238	31	,813	-,900	3,776	-8,600	6,800
	Varianzen sind nicht gleich			-,234	24,185	,817	-,900	3,846	-8,835	7,035
CPI_1	Varianzen sind gleich	4,903	,034	1,337	31	,191	,1846	,1381	-,0970	,4662
	Varianzen sind nicht gleich			1,183	16,554	,253	,1846	,1560	-,1452	,5144
Ppeak	Varianzen sind gleich	,050	,824	-,113	31	,911	-,238	2,104	-4,530	4,053
	Varianzen sind nicht gleich			-,116	27,527	,909	-,238	2,061	-4,464	3,987
Pmean	Varianzen sind gleich	,138	,713	-,194	31	,847	-,1769	,9110	-2,0350	1,6812
	Varianzen sind nicht gleich			-,195	26,094	,847	-,1769	,9078	-2,0427	1,6888
Pasb	Varianzen sind gleich	,277	,603	,141	31	,889	,246	1,746	-3,315	3,807
	Varianzen sind nicht gleich			,148	29,630	,883	,246	1,661	-3,148	3,640
AZV_Mittelwert	Varianzen sind gleich	,998	,325	-1,084	31	,287	-68,029865	62,763951	-	59,978057
	Varianzen sind nicht gleich			-1,165	30,687	,253	-68,029865	58,382529	-	51,091277
								196,037787		187,151008

Tabelle 17 Univariater Gruppenvergleich mittels T-Test

Es ergab sich hierbei für keinen der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen *respondern* und *non respondern*.

Anschließend erfolgte eine Subgruppen-Analyse mit der Fragestellung, ob der Herzrhythmus (Sinusrhythmus vs. absolute Arrhythmie) einen Einfluss auf die Aussagekraft prädiktiver Parameter hat. Hierfür wurde ein logistisches Regressionsmodell mit *responder* als abhängiger Variable und der unabhängigen Variable Parameter + *absolute Arrhythmie* gewählt. Es erfolgte die Durchführung dieses Modells jeweils getrennt für alle biometrischen, hämodynamischen und beatmungsassoziierten Parameter.

Jedoch ergab sich auch hier keine sign. Assoziation zwischen Arrhythmiestatus, möglichem prädiktivem Parameter und *responder* (Tabelle 18).

Parameterschätzer

Parameter	RegressionskoeffizientB	Standard Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		Sig.
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	
(Konstanter Term)	-0,288	0,7638	-1,785	1,209	0,142	1	0,706
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,182	0,8636	-1,875	1,51	0,045	1	0,833
(Konstanter Term)	-0,663	0,8265	-2,283	0,956	0,644	1	0,422
[Geschlecht=0]	1,283	0,7667	-0,22	2,785	2,799	1	0,094
[Geschlecht=1]	0
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,338	0,9088	-2,119	1,444	0,138	1	0,71
(Konstanter Term)	2,734	2,8606	-2,873	8,34	0,913	1	0,339
Alter	-0,041	0,037	-0,113	0,032	1,199	1	0,273
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,911	1,1075	-3,082	1,26	0,676	1	0,411
(Konstanter Term)	0,493	1,5949	-2,633	3,619	0,096	1	0,757
BMI	-0,025	0,0446	-0,112	0,063	0,305	1	0,581
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,29	0,89	-2,034	1,454	0,106	1	0,744
(Konstanter Term)	0,31	1,399	-2,432	3,052	0,049	1	0,825
Apache_II	-0,032	0,0623	-0,154	0,09	0,26	1	0,61
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,169	0,8657	-1,866	1,527	0,038	1	0,845
(Konstanter Term)	0,867	2,2476	-3,538	5,272	0,149	1	0,7
SAPS	-0,024	0,0432	-0,108	0,061	0,298	1	0,585
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,288	0,8891	-2,03	1,455	0,105	1	0,746
(Konstanter Term)	-2,018	2,8184	-7,542	3,506	0,513	1	0,474
TISS_10	0,063	0,099	-0,131	0,257	0,409	1	0,523
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,197	0,8684	-1,899	1,506	0,051	1	0,821
(Konstanter Term)	-1,217	1,3798	-3,921	1,488	0,778	1	0,378
SOFA	0,069	0,0852	-0,098	0,236	0,657	1	0,418
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,19	0,868	-1,891	1,512	0,048	1	0,827
(Konstanter Term)	0,991	2,2027	-3,326	5,308	0,203	1	0,653
HF_1	-0,012	0,02	-0,051	0,027	0,381	1	0,537
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,219	0,871	-1,926	1,488	0,063	1	0,801
(Konstanter Term)	-5,18	3,1411	-11,337	0,976	2,72	1	0,099

RR_sys_1	0,039	0,0239	-0,008	0,085	2,611	1	0,106
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,181	0,9049	-1,955	1,592	0,04	1	0,841
(Konstanter Term)	0,291	2,7238	-5,048	5,63	0,011	1	0,915
RR_diastr_1	-0,011	0,0491	-0,107	0,085	0,049	1	0,825
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,156	0,8719	-1,865	1,553	0,032	1	0,858
(Konstanter Term)	-5,561	3,8639	-13,134	2,013	2,071	1	0,15
MAD_1	0,071	0,0506	-0,028	0,17	1,959	1	0,162
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,397	0,9038	-2,168	1,375	0,193	1	0,661
(Konstanter Term)	-1,739	1,1869	-4,066	0,587	2,148	1	0,143
ZVD_1	0,106	0,0642	-0,02	0,232	2,724	1	0,099
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,24	0,9048	-2,014	1,533	0,071	1	0,79
(Konstanter Term)	-0,573	1,0003	-2,534	1,388	0,328	1	0,567
PCHI_1	0,202	0,2021	-0,194	0,598	1,001	1	0,317
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,935	1,0462	-2,985	1,116	0,798	1	0,372
(Konstanter Term)	0,598	1,6611	-2,658	3,853	0,129	1	0,719
SVRI_1	0	0,0007	-0,002	0,001	0,353	1	0,552
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,584	1,0954	-2,731	1,563	0,284	1	0,594
(Konstanter Term)	-0,635	1,2884	-3,161	1,89	0,243	1	0,622
dPmax_1	0	0,0006	-0,001	0,001	0,113	1	0,737
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,169	0,8658	-1,866	1,528	0,038	1	0,845
(Konstanter Term)	-2,426	1,9986	-6,343	1,491	1,473	1	0,225
GED1_1	0,003	0,0022	-0,002	0,007	1,366	1	0,243
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,051	0,8938	-1,803	1,701	0,003	1	0,954
(Konstanter Term)	0,556	1,5241	-2,431	3,543	0,133	1	0,715
SVV_1	-0,038	0,0598	-0,155	0,079	0,408	1	0,523
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,586	0,9964	-2,539	1,367	0,346	1	0,556
(Konstanter Term)	-0,808	1,5066	-3,761	2,145	0,288	1	0,592
PPV_1	0,04	0,0629	-0,083	0,164	0,411	1	0,521
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,102	1,08	-2,218	2,015	0,009	1	0,925
(Konstanter Term)	-0,774	1,0744	-2,88	1,332	0,519	1	0,471
ELWI_1	0,046	0,0711	-0,093	0,185	0,417	1	0,518
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,359	0,911	-2,145	1,426	0,156	1	0,693
(Konstanter Term)	-1,586	1,0503	-3,645	0,472	2,282	1	0,131
SVI_1	0,044	0,0236	-0,002	0,091	3,539	1	0,06
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-1,154	1,04	-3,193	0,884	1,232	1	0,267
(Konstanter Term)	-1,113	0,9658	-3,006	0,78	1,328	1	0,249
HI_1	0,278	0,193	-0,101	0,656	2,071	1	0,15
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,767	0,9664	-2,661	1,128	0,629	1	0,428
(Konstanter Term)	-0,19	0,9553	-2,062	1,683	0,039	1	0,843
GEF_1	-0,007	0,0387	-0,082	0,069	0,029	1	0,864
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,11	0,9613	-1,994	1,774	0,013	1	0,909
(Konstanter Term)	-0,033	0,9521	-1,899	1,833	0,001	1	0,972
PVPI_1	-0,143	0,3189	-0,768	0,482	0,2	1	0,654
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,06	0,9038	-1,831	1,712	0,004	1	0,947
(Konstanter Term)	-1,081	0,9549	-2,952	0,791	1,281	1	0,258
CPI_1	1,525	1,0601	-0,552	3,603	2,07	1	0,15

[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,693	0,9486	-2,552	1,166	0,534	1	0,465
(Konstanter Term)	-0,132	1,5423	-3,155	2,891	0,007	1	0,932
Ppeak	-0,007	0,0622	-0,129	0,115	0,014	1	0,907
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,182	0,8638	-1,875	1,511	0,044	1	0,833
(Konstanter Term)	0,014	1,7405	-3,397	3,426	0	1	0,993
Pmean	-0,028	0,1443	-0,311	0,255	0,037	1	0,847
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,176	0,8645	-1,871	1,518	0,042	1	0,838
(Konstanter Term)	-0,397	1,031	-2,418	1,623	0,149	1	0,7
Pasb	0,012	0,0755	-0,136	0,16	0,025	1	0,874
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,191	0,8657	-1,888	1,506	0,049	1	0,825
(Konstanter Term)	0,241	1,5625	-2,821	3,303	0,024	1	0,877
PEEP	-0,066	0,1711	-0,402	0,269	0,15	1	0,699
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,168	0,8659	-1,866	1,529	0,038	1	0,846
(Konstanter Term)	-0,563	1,3208	-3,152	2,026	0,182	1	0,67
AF_Mittelwer	0,013	0,0489	-0,083	0,108	0,066	1	0,798
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,156	0,8703	-1,862	1,55	0,032	1	0,858
(Konstanter Term)	-0,178	0,8066	-1,759	1,403	0,049	1	0,826
AF_Varianz	-0,012	0,0281	-0,067	0,043	0,181	1	0,671
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	-0,17	0,8661	-1,868	1,527	0,039	1	0,844
(Konstanter Term)	0,924	1,3724	-1,766	3,614	0,453	1	0,501
AZV_Mittelwert	-0,002	0,0023	-0,007	0,002	1,129	1	0,288
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	0,068	0,8968	-1,689	1,826	0,006	1	0,939
(Konstanter Term)	-0,177	0,7777	-1,701	1,347	0,052	1	0,82
AZV_Varianz	-2,24E-05	2,91E-05	-7,95E-05	3,46E-05	0,594	1	0,441
[AA_bei_Messung0nein1ja=0]	0,002	0,8912	-1,745	1,749	0	1	0,998
[AA_bei_Messung0nein1ja=1]	0a	.	.				
(Skala)	1b						

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), AA_bei_Messung0nein1ja

a Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

b Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Tabelle 18 Subgruppenanalyse: Zusammenfassung der logistischen Regressionsmodelle mit *responder* als abhängiger Variable und unabhängige Variable Parameter + Arrhythmiestatus

4.3.2. Ermittlung prädiktiver Parameter für responsiveness

Als nächstes sollte untersucht werden von welchen Parametern eine Änderung der Herzleistung (Δ SVI, Δ HI, Δ CPI) abhängt. Hierzu wurde eine zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt.

Hierdurch zeigte sich eine signifikante Korrelation der Veränderungen von SVI, HI und CPI untereinander (Δ SVI zu Δ HI $r=.885$ $P=0.000$, Δ SVI zu Δ CPI $r=.545$, $P=0.001$, Δ CPI zu Δ HI ($r=.725$, $P=.000$).

Keiner der erhobenen Baseline Parameter korrelierte jedoch für sich signifikant mit einer Änderung des SVI oder HI. Vor allem konnte keine signifikante Assoziation zwischen PPV oder SVV mit der *responsiveness* gezeigt werden.

Auch unter Betrachtung der SVV als binäre Variable $<10/\geq 10$, da dies als cut-off Wert in der Literatur beschrieben wird (Marik, 2009), ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen SVV und Volumenreagibilität (Tabelle 19).

Parameter	RegressionskoeffizientB	Parameterschätzer					
		Standard Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	-,511	,4216	-1,337	,316	1,468	1	,226
[SVV_greater10=,00]	2,284E-17	,8433	-1,653	1,653	,000	1	1,000
[SVV_greater10=1,00]	0 ^a
(Skala)	1 ^b

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), SVV_greater10

a. Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

b. Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Tabelle 19 Lineares Modell zur Assoziation der binären Variablen SVV >10 zu *respondern*

Zhang et al. (Zhang et al., 2011) verglichen in einer Meta-Analyse cut-off Werte für die SVV von 8,5 -15,5 als Prädiktor für Volumenreagibilität und kamen zu dem Ergebnis, dass die SVV bei einem Tidalvolumen >8ml/kgKG ein prädiktiver Parameter für Volumenreagibilität sei.

Im direkten Vergleich der SVV von *respondern* und *non-respondern* (Abbildung 20) sowie in den Kreuztabellen mit cut-off bei 8 und 15 ergab sich hier jedoch auch kein Hinweis auf eine sinnvolle Verschiebung des cut-off Wertes (Tabelle 20, 21).

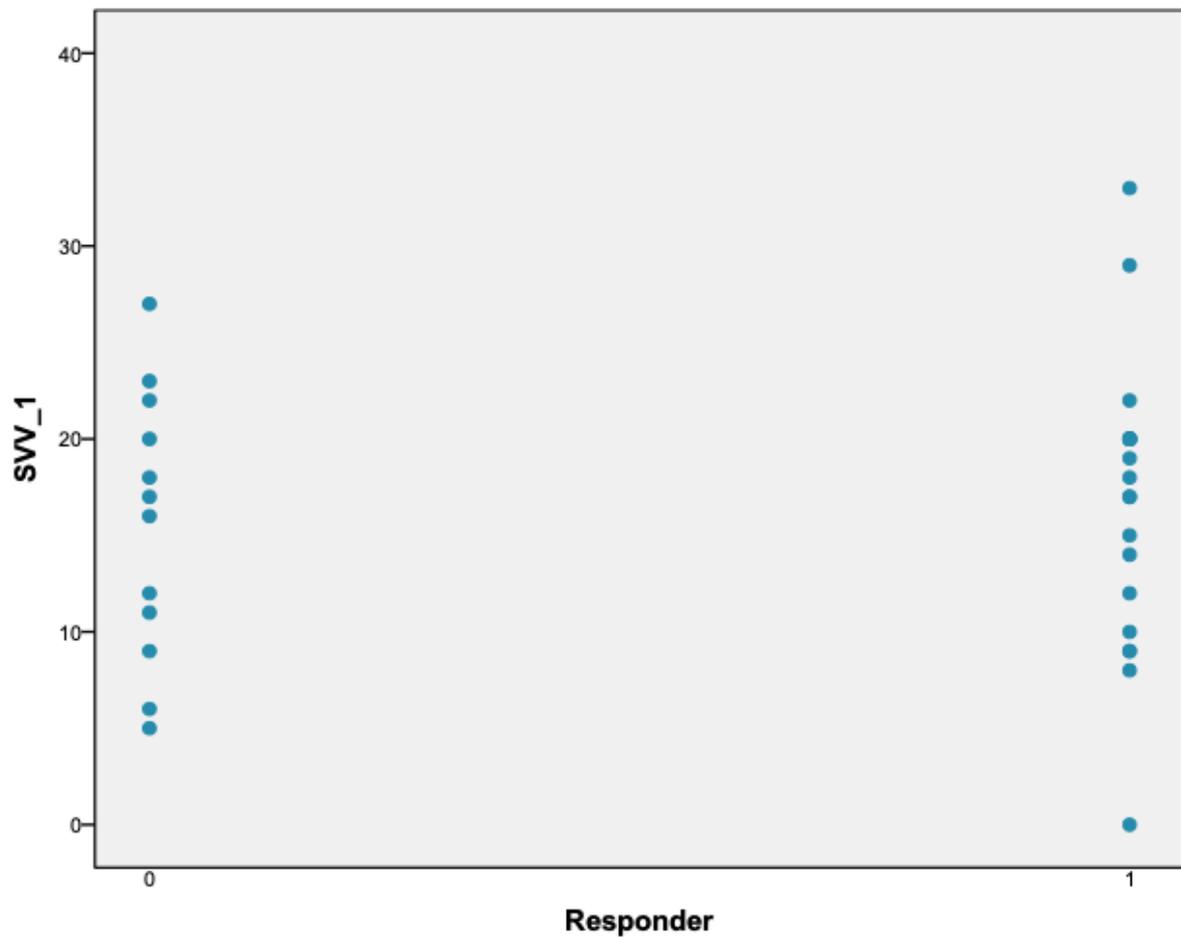


Abbildung 20 Vergleich SVV von *respondern* und *non-respondern*

		SVV_greater15		Gesamt
		less or equal 15	greater 15	
Responder	Non-Responder	5	7	12
	Responder	8	12	20
Gesamt		13	19	32

Tabelle 20 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>15 und *respondern*

		SVV_greater8		Gesamt
		less or equal 8	greater 8	
Responder	Non-Responder	2	10	12
	Responder	2	18	20
Gesamt		4	28	32

Tabelle 21 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>8 und *respondern*

Auch in der Subgruppenanalyse bezüglich des Tidalvolumens ergab sich in der univariaten Analyse zunächst kein Zusammenhang zwischen *respondern* und AZV/kgKG (Tabelle 22).

Parameter	RegressionskoeffizientB	Parameterschätzer		95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest	
		Standard Fehler	Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	-,336	,5855	-1,484	,811	,330	1	,566
[AZVmeankgKG_greater8=,00]	-,149	,7381	-1,596	1,298	,041	1	,840
[AZVmeankgKG_greater8=1,00]	0 ^a
(Skala)	1 ^b						

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), AZVmeankgKG_greater8

a. Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

b. Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Tabelle 22 Univariate Analyse mittels logistischem Regressionsmodell zur Assoziation von Volumenreagibilität und AZV/kgK

Anschließend erfolgte die Adjustierung des Regressionsmodells um das Vorliegen eines AZV >8ml/kgKG. Auch bei Vorliegen von einem AZV>8ml/kgKG konnte keine Assoziation des SVV zu *respondern* gezeigt werden (Tabelle 23).

Parameter	Regressionskoeffizient B	Parameterschätzer					
		Standard Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	-,167	1,1319	-2,385	2,051	,022	1	,883
SVV_1	-,022	,0530	-,126	,082	,171	1	,679
[AZVmeankgKG_greater8=,00]	,013	,7871	-1,530	1,556	,000	1	,987
[AZVmeankgKG_greater8=1,00]	0 ^a
(Skala)	1 ^b						

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), SVV_1, AZVmeankgKG_greater8

a. Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

b. Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Tabelle 23 Logistische Regressionsanalyse zur Assoziation von SVV und Volumenreagibilität mit Adjustierung um AZV/kgKG > 8ml/kgKG

In einer Subgruppenanalyse wurden nur Patienten mit Sinusrhythmus berücksichtigt. Auch in dieser Gruppe ergab sich kein sign. Zusammenhang zwischen *respondern* und SVV (Tabelle 23).

		SVV_greater10		Gesamt
		less or equal 10	greater 10	
Responder	Non-Responder	3	6	9
	Responder	5	11	16
Gesamt		8	17	25

Tabelle 24 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>10 und *respondern* bei Sinusrhythmus

Korreliert man jedoch nicht den Baseline-Parameter SVV, sondern die Änderung des SVV (SVV2-SVV1) mit der Änderung des HI, so zeigt sich diese Korrelation signifikant (Tabelle 25, Abbildung 21).

Korrelationen			deltaSVV	deltaHI
Spearman-Rho	deltaSVV	Korrelationskoeffizient	1,000	,390 [*]
		Sig. (2-seitig)	.	,033
		N	30	30
	deltaHI	Korrelationskoeffizient	,390 [*]	1,000
		Sig. (2-seitig)	,033	.
		N	30	33

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 25 Korrelation von deltaSVV mit deltaHI

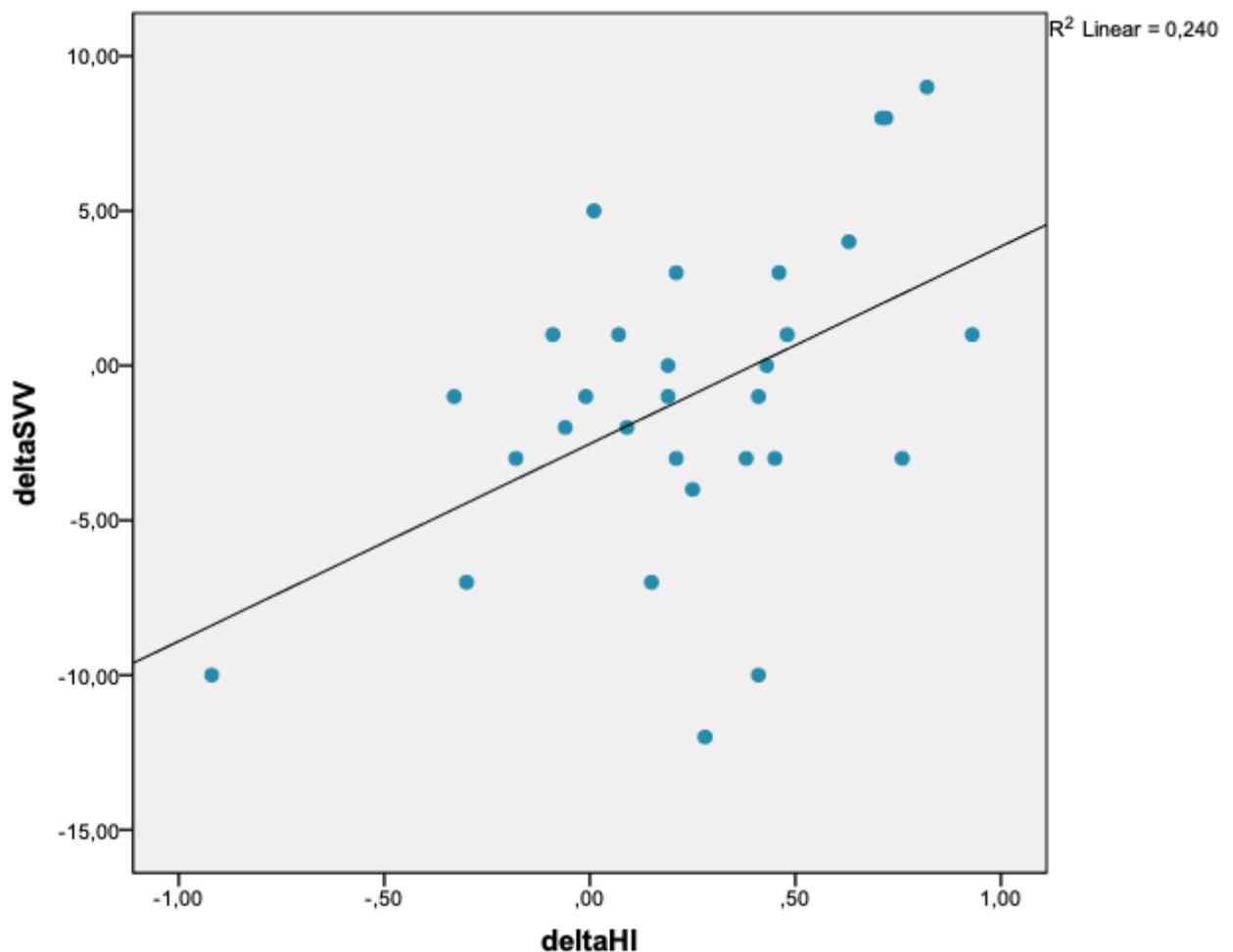


Abbildung 21 Korrelation von deltaSVV mit deltaHI

Zudem flossen hier die Ergebnisse aus Experimental-Gruppe 3 ein, in welcher sich HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus assoziiert mit SVV zeigten. Die SVV wurde entsprechend um den Einfluss der Variablen korrigiert, indem eine Regressionsanalyse durchgeführt wurde. Daraufhin wurden die Assoziation zwischen korrigierter SVV und der *responsiveness* mittels linearem Modell geprüft.

Jedoch konnte auch hier keine Assoziation des korrigierten SVV mit der *responsiveness* erreicht werden (siehe Tabelle 26).

Modellzusammenfassung^b

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des
				Schätzers
1	,642 ^a	,412	,325	5,905

a. Einflussvariablen : (Konstante), AA_bei_Messung0nein1ja, HF_1, AF_Mittelwert, SVRI_1

b. Abhängige Variable: SVV_1

Parameterschätzer

Parameter	Regressionskoeffizient	Standard Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
	fizientB		Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	-,512	,3655	-1,228	,205	1,959	1	,162
Unstandardized Residual	-,014	,0679	-,147	,119	,044	1	,834
(Skala)	1 ^a						

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), Unstandardized Residual

a. Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient	Standardfehler			
		zientB	Standardfehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	3,279	7,294		,450	,657
	HF_1	,108	,060	,267	1,791	,085
	SVRI_1	,004	,002	,332	1,681	,104
	AF_Mittelwert	-,199	,151	-,208	-1,319	,198
	AA_bei_Messung0nein1ja	4,120	3,351	,241	1,229	,230

a. Abhängige Variable: SVV_1

Parameter	Parameterschätzer						
	Regressionskoeffizient B	Standard Fehler	95% Wald-Konfidenzintervall		Hypothesentest		
			Unterer Wert	Oberer Wert	Wald-Chi-Quadrat	df	Sig.
(Konstanter Term)	-,512	,3655	-1,228	,205	1,959	1	,162
Unstandardized Residual	-,014	,0679	-,147	,119	,044	1	,834
(Skala)	1 ^a						

Abhängige Variable: Responder

Modell: (Konstanter Term), Unstandardized Residual

a. Auf den angezeigten Wert festgesetzt.

Tabelle 26 Korrektur der SVV um HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus mittels Regressionsanalyse und anschließende Prüfung des korrigierten SVV auf Assoziation mit Volumenreagibilität

Eine signifikante Korrelation der Beatmungsparameter zur Änderung der Herzleistung konnte ebenfalls nicht gezeigt werden.

Zur weiteren Bestimmung von Einflussfaktoren auf die Änderung des HI bei weiterhin dringend vermutetem Zusammenhang erfolgte eine multiple lineare Regression mit ΔHI als abhängiger Variable und den Beatmungs- sowie hämodynamischen Parametern als unabhängigen Variablen, wobei sich folgende Modelle ergaben (Tabelle 27). Aus diesen wurde anhand der Modellgüte nach korrigiertem R-Quadrat Wert Modell 11 ausgewählt und weiter untersucht.

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Statistikwerte ändern			Sig. Änderung in F
						Änderung in F	df1	df2	
1	,814 ^a	,662	-,164	,42787	,662	,802	22	9	,682
2	,814 ^b	,662	-,048	,40604	,000	,006	1	9	,942
3	,814 ^c	,662	,047	,38724	,000	,005	1	10	,943
4	,813 ^d	,662	,126	,37085	,000	,006	1	11	,942
5	,813 ^e	,661	,192	,35657	-,001	,018	1	12	,895
6	,811 ^f	,658	,244	,34499	-,003	,105	1	13	,751
7	,810 ^g	,657	,290	,33415	-,002	,072	1	14	,792
8	,808 ^h	,652	,326	,32562	-,004	,194	1	15	,666
9	,807 ⁱ	,652	,365	,31607	,000	,017	1	16	,897
10	,804 ^j	,646	,390	,30982	-,006	,295	1	17	,594
11	,801 ^k	,641	,415	,30350	-,005	,233	1	18	,635
12	,787 ^l	,619	,409	,30494	-,022	1,190	1	19	,289
13	,763 ^m	,582	,383	,31150	-,036	1,914	1	20	,182
14	,756 ⁿ	,571	,396	,30833	-,011	,554	1	21	,465
15	,748 ^o	,559	,406	,30564	-,012	,601	1	22	,446
16	,716 ^p	,512	,370	,31491	-,047	2,477	1	23	,129
17	,681 ^q	,463	,335	,32358	-,049	2,396	1	24	,135
18	,648 ^r	,421	,309	,32971	-,043	1,995	1	25	,170
19	,613 ^s	,376	,284	,33570	-,044	1,990	1	26	,170
20	,584 ^t	,342	,271	,33868	-,035	1,499	1	27	,231

a. Einflussvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, AF_Mittelwert, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, BMI, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, FIO2, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, Pmean, PVPI_1, CPI_1

b. Einflussvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, AF_Mittelwert, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, FIO2, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, Pmean, PVPI_1, CPI_1

c. Einflussvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, FIO2, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, Pmean, PVPI_1, CPI_1

d. Einflussvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, FIO2, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PVPI_1, CPI_1

e. Einflussvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PVPI_1, CPI_1

f. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, Alter, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PVPI_1

g. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, ELWI_1, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PVPI_1

h. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PVPI_1

i. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, AZV_Mittelwert, SVRI_1, SVI_1, Ppeak

j. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, ZVD_1, HF_1, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1, Ppeak

k. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, HF_1, MAD_1, Pasb, AZV_Varianz, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1, Ppeak

l. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, HF_1, MAD_1, Pasb, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1, Ppeak

m. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, HF_1, MAD_1, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1, Ppeak

n. Einflußvariablen : (Konstante), PEEP, HF_1, MAD_1, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1

o. Einflußvariablen : (Konstante), HF_1, MAD_1, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVRI_1, SVI_1

		ANOVA ^a				
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
11	Regression	3,127	12	,261	2,829	,021
	Nicht standardisierte Residuen	1,750	19	,092		
	Gesamt	4,878	31			

a. Abhängige Variable: deltaHI

l. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, MAD_1, GEDI_1, HF_1, SVV_1, SVRI_1, SVI_1, Ppeak, PEEP

p. Einflußvariablen : (Konstante), HF_1, MAD_1, AF_Varianz, SVV_1, GEF_1, GEDI_1, SVI_1

q. Einflußvariablen : (Konstante), HF_1, MAD_1, AF_Varianz, GEF_1, GEDI_1, SVI_1

r. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, AF_Varianz, GEF_1, GEDI_1, SVI_1

s. Einflußvariablen : (Konstante), AF_Varianz, GEF_1, GEDI_1, SVI_1

t. Einflußvariablen : (Konstante), AF_Varianz, GEF_1, SVI_1

Tabelle 27 Multiple Regressionsanalyse (rückwärts) mit deltaHI als abhängiger und Hämodynamik- und Beatmungsparemtern als unabhängigen Variablen

Die weitere Analyse des gewählten Modells zeigt bei einem Durbin-Watson-Wert von 1,494 unabhängige Residuen.

Modellzusammenfassung ^b										
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Statistikwerte ändern			Sig. Änderung in F	Durbin-Watson-Statistik
						Änderung in F	df1	df2		
1	,801 ^a	,641	,415	,30350	,641	2,829	12	19	,021	1,494

a. Einflussvariablen : (Konstante), SVL_1, Ppeak, GEDI_1, MAD_1, HF_1, AZV_Varianz, PEEP, AF_Varianz, SVV_1, SVRI_1, Pasb, GEF_1

b. Abhängige Variable: deltaHI

Koeffizienten ^a										
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Kollinearitätsstatistik		VIF	
					Untergrenze	Obergrenze	Toleranz			
	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta							
1	(Konstante)	-,584	1,094	-,533	,600	-2,874	1,706			
	PEEP	-,073	,043	-,398	-1,699	,106	-,164	,017	,344	2,909
	Ppeak	,035	,020	,525	1,785	,090	-,006	,077	,219	4,574
	HF_1	,013	,004	,562	2,798	,011	,003	,022	,468	2,135
	MAD_1	-,020	,009	-,344	-2,190	,041	-,039	-,001	,765	1,307
	Pasb	-,036	,023	-,443	-1,604	,125	-,083	,011	,248	4,029
	AZV_Varianz	4,817E-6	,000	,186	1,091	,289	,000	,000	,652	1,533
	AF_Varianz	,018	,005	,618	3,235	,004	,006	,029	,517	1,933
	SVV_1	-,025	,012	-,459	-2,178	,042	-,050	-,001	,426	2,348
	GEF_1	,046	,011	1,214	4,306	,000	,023	,068	,238	4,206
	GEDI_1	,001	,000	,501	2,679	,015	,000	,002	,541	1,849
	SVRI_1	,000	,000	,445	1,602	,126	,000	,001	,245	4,083
	SVI_1	-,020	,007	-,934	-2,984	,008	-,034	-,006	,193	5,188

a. Abhängige Variable: deltaHI

Tabelle 28 Modellzusammenfassung multiple Regressionsanalyse mit deltaHI als abhängige Variable und PEEP, Ppeak, Pasb, HF, MAD, AZV-Varianz, AF-Varianz, SVV, GEF, SVRI und SVI als unabhängige Variablen

Da sich in der weiteren Analyse eine Multikollinearität für SVI bei $VIF > 5$ zeigt, erfolgt eine erneute Berechnung unter Ausschluss von SVI. In diesem Modell ergab sich keine Multikollinearität mehr.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,753 ^a	,567	-,118	,41945
2	,753 ^b	,567	-,032	,40303
3	,753 ^c	,567	,040	,38857
4	,752 ^d	,566	,103	,37568
5	,751 ^e	,565	,156	,36435
6	,749 ^f	,561	,200	,35477
7	,749 ^g	,561	,243	,34502
8	,731 ^h	,534	,240	,34581
9	,717 ⁱ	,513	,246	,34448
10	,697 ^j	,486	,241	,34562
11	,687 ^k	,471	,255	,34231
12	,670 ^l	,449	,257	,34198
13	,618 ^m	,382	,202	,35426

a. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, GEDI_1, AF_Mittelwert, HF_1, ELWI_1, SVV_1, ZVD_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak, PEEP, PVPI_1

b. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, GEDI_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, ZVD_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak, PEEP, PVPI_1

c. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, GEDI_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, ZVD_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak, PEEP

d. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, GEDI_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak, PEEP

e. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak, PEEP

f. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pasb, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak

g. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, Alter, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak

h. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, AZV_Mittelwert, SVRI_1, Ppeak

i. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, SVRI_1, Ppeak

j. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, Pmean, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, SVRI_1

k. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, AF_Varianz, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, SVRI_1

l. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, MAD_1, AF_Mittelwert, HF_1, SVV_1, BMI, SVRI_1

m. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Varianz, GEF_1, MAD_1, HF_1, SVV_1, BMI, SVRI_1

		ANOVA ^a				
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	2,766	19	,146	,828	,655 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	2,111	12	,176		
	Gesamt	4,878	31			
2	Regression	2,766	18	,154	,946	,553 ^c
	Nicht standardisierte Residuen	2,112	13	,162		
	Gesamt	4,878	31			
3	Regression	2,764	17	,163	1,077	,450 ^d
	Nicht standardisierte Residuen	2,114	14	,151		
	Gesamt	4,878	31			
4	Regression	2,761	16	,173	1,222	,351 ^e
	Nicht standardisierte Residuen	2,117	15	,141		
	Gesamt	4,878	31			
5	Regression	2,754	15	,184	1,383	,263 ^f
	Nicht standardisierte Residuen	2,124	16	,133		
	Gesamt	4,878	31			
6	Regression	2,738	14	,196	1,554	,192 ^g
	Nicht standardisierte Residuen	2,140	17	,126		
	Gesamt	4,878	31			
7	Regression	2,735	13	,210	1,767	,130 ^h
	Nicht standardisierte Residuen	2,143	18	,119		
	Gesamt	4,878	31			
8	Regression	2,606	12	,217	1,816	,119 ⁱ
	Nicht standardisierte Residuen	2,272	19	,120		
	Gesamt	4,878	31			
9	Regression	2,504	11	,228	1,918	,099 ^j
	Nicht standardisierte Residuen	2,373	20	,119		
	Gesamt	4,878	31			
10	Regression	2,369	10	,237	1,983	,090 ^k
	Nicht standardisierte Residuen	2,508	21	,119		
	Gesamt	4,878	31			
11	Regression	2,300	9	,256	2,181	,066 ^l
	Nicht standardisierte Residuen	2,578	22	,117		
	Gesamt	4,878	31			
12	Regression	2,188	8	,273	2,338	,053 ^m
	Nicht standardisierte Residuen	2,690	23	,117		
	Gesamt	4,878	31			
13	Regression	1,866	7	,267	2,124	,080 ⁿ
	Nicht standardisierte Residuen	3,012	24	,126		
	Gesamt	4,878	31			

a. Abhängige Variable: deltaHI

- b. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, ELWI_1, AZV_Varianz, AF_Varianz, ZVD_1, AF_Mittelwert, PEEP, SVV_1, GEDI_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean, PVPI_1
- c. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, ZVD_1, AF_Mittelwert, PEEP, SVV_1, GEDI_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean, PVPI_1
- d. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, ZVD_1, AF_Mittelwert, PEEP, SVV_1, GEDI_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean
- e. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, PEEP, SVV_1, GEDI_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean
- f. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, PEEP, SVV_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean
- g. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1, Alter, Pasb, Pmean
- h. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1, Alter, Pmean
- i. Einflußvariablen : (Konstante), AZV_Mittelwert, MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1, Pmean
- j. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, Ppeak, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1, Pmean
- k. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1, Pmean
- l. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, AZV_Varianz, AF_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1
- m. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, AZV_Varianz, AF_Mittelwert, SVV_1, GEF_1
- n. Einflußvariablen : (Konstante), MAD_1, HF_1, SVRI_1, BMI, AZV_Varianz, SVV_1, GEF_1

Modellzusammenfassung^b

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Statistikwerte ändern				Sig. Änderung in F	Durbin-Watson-Statistik
						Änderung in F	df1	df2			
1	,670 ^a	,449	,257	,34198	,449	2,338	8	23	,053	1,974	

- a. Einflußvariablen : (Konstante), SVRI_1, BMI, HF_1, MAD_1, AF_Mittelwert, AZV_Varianz, GEF_1, SVV_1
- b. Abhängige Variable: deltaHI

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		95,0% Konfidenzintervalle für B		Kollinearitätsstatistik		
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Untergrenze	Obergrenze	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-,646	1,020		-,633	,533	-2,755	1,464		
	BMI	,021	,008	,456	2,629	,015	,004	,037	,797	1,255
	AZV_Varianz	1,002E-5	,000	,386	2,036	,053	,000	,000	,667	1,500
	AF_Mittelwert	,014	,009	,273	1,660	,111	-,004	,032	,884	1,131
	MAD_1	-,021	,010	-,366	-2,153	,042	-,041	-,001	,830	1,205
	GEF_1	,019	,008	,513	2,373	,026	,002	,036	,513	1,950
	SVV_1	-,023	,013	-,409	-1,792	,086	-,049	,003	,460	2,172
	HF_1	,009	,004	,411	2,141	,043	,000	,018	,651	1,535
	SVRI_1	,000	,000	,591	2,614	,016	,000	,001	,469	2,133

a. Abhängige Variable: deltaHI

Tabelle 29 Multiple Regressionsanalyse (rückwärts) mit deltaHI als abhängige und Hämodynamik- und Beatmungsparametern als unabhängige Variablen unter Ausschluss von PPV und SVI wg. Multikollinearität

Das gesamte Modell zeigte eine moderate bis hohe Varianzaufklärung bei einem korrigierten R-Quadrat von 0.257. Jedoch bestand nur eine grenzwertige Signifikanz von 0,053. Insgesamt zeigten sich auch eher niedrige Regressionskoeffizienten. Am stärksten im Vergleich der standardisierten Koeffizienten wirkte sich der SVRI vor GEF, BMI, HF und MAD auf die Änderung des Herzindex aus (statistisch sign.). Auch die SVV zeigte mit -,409 einen relativ hohen Regressionskoeffizienten, statistisch ist dieser jedoch nicht signifikant. Dies gilt auch für die Beatmungsparameter AZV-Varianz und AF-Mittelwert.

Hieraus ergab sich ein neuer Vorhersageparameter anhand der ermittelten Einflussfaktoren auf die Änderung des Herzindex aus folgender Formel:

Prädiktor

$$= (0.456 \cdot \text{BMI}) + (0.386 \cdot \text{AZV_Varianz}) + (0.273 \cdot \text{AF_Mittelwert}) - (0.366 \cdot \text{MAD_1}) + (0.513 \cdot \text{GEF_1}) - (0.409 \cdot \text{SVV_1}) + (0.411 \cdot \text{HF_1}) + (0.591 \cdot \text{SVRI_1})$$

Dieser zeigt sich jedoch in der Regressionsanalyse nicht prädiktiv für die Änderung des Herzindex (Tabelle 30).

Modell		Koeffizientena						Kollinearitätsstatistik	
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	Toleranz	VIF	
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta					
1	(Konstante)	,225	,095		2,373	,024			
	Prädiktor	8,668E-6	,000	,129	,711	,483	1,000	1,000	

a. Abhängige Variable: deltaHI

Tabelle 30 Regressionsanalyse mit deltaHI als abhängige und Prädiktor als unabhängige Variable

Auch der in 4.4.6 aus der Regressionsanalyse neu berechnete Parameter SVVPrädiktiv zeigte sich in der hier durchgeführten Regressionsanalyse mit ΔHI als abhängiger Variable nicht prädiktiv (Tabelle 31).

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Koeffizienten ^a			Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffi-	Standardfehler	Standardisierte	T	Sig.	Toleranz	VIF
		zientB		Koeffizienten				
		Beta						
1	(Konstante)	,062	,187		,334	,741		
	SVVprädiktiv	,000	,000	,183	1,036	,308	1,000	1,000

a. Abhängige Variable: deltaHI

Tabelle 31 Regressionsanalyse mit deltaHI als abhängige Variable und SVVprädiktiv als unabhängige Variable

4.4 Ergebnisse der Gruppe 3: Verlaufsbeobachtung/Einzelmessungen

Der Schwerpunkt der Auswertung der in dieser Gruppe erhobenen Daten lag auf den Einflüssen der hämodynamischen und beatmungsassoziierten Parameter auf die SVV. Dies insbesondere, um den Parameter SVV in seinen prädiktiven Eigenschaften durch Bereinigung von Störfaktoren zu verbessern.

In dieser Gruppe erfolgten insgesamt 129 Einzelmessungen an 43 druckunterstützt beatmeten Patienten. Dabei lag bei 7 Patienten und damit in 21 Messungen eine absolute Arrhythmie durch Vorhofflimmern vor.

In allen Messreihen wurden Werte für die SVV erhoben. Diese lagen zwischen minimal 0 und maximal 33 (Mittelwert 14,8, Standardabweichung 7,7).

4.4.1. Korrelation von SVV zu biometrischen Daten

In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte sich eine Korrelation der SVV mit dem Alter des Patienten ($r = .266$, $p = 0.002$) sowie mit dem SOFA-Score ($r = -.275$, $p = 0.002$).

Daraus folgt eine Assoziation von höheren SVV Werten mit steigendem Patientenalter. Ein hoher SOFA-Score scheint mit einem niedrigen SVV und ein niedriger SOFA-Score mit einem erhöhten SVV in Zusammenhang zu stehen, wobei ein erhöhter SOFA Score mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Abbildung 21, 22). Eine Aussage über kausale Zusammenhänge kann hierdurch jedoch nicht getroffen werden.

Zu den übrigen biometrischen Daten wie Größe, Gewicht, BMI und den weiteren erhobenen Scores konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden.

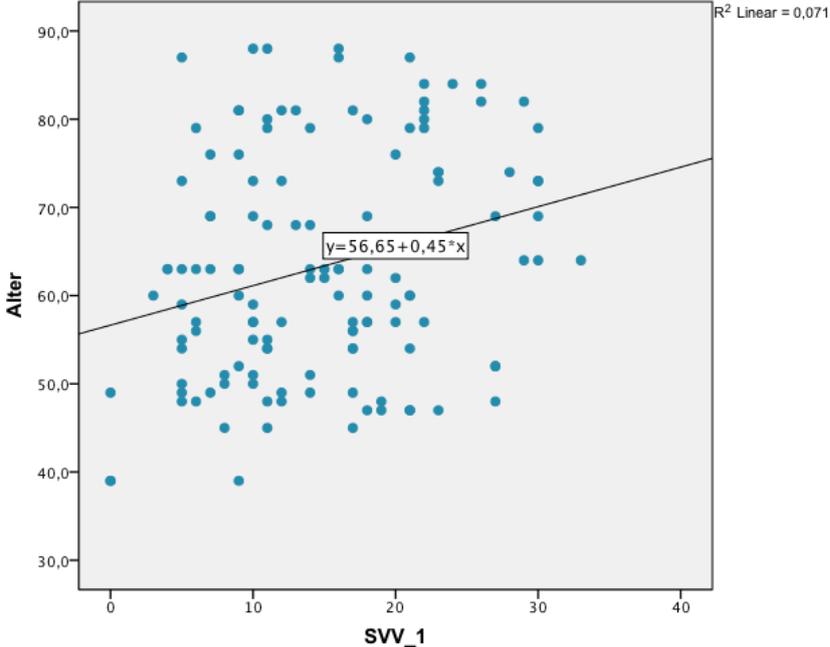


Abbildung 22 Korrelation der SVV zum Patientenalter bei DU Beatmung

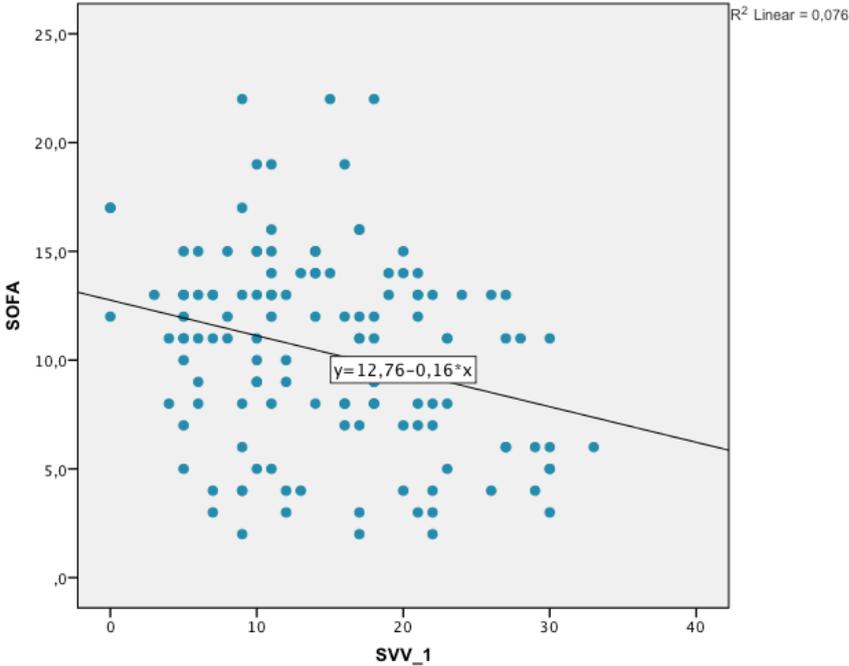


Abbildung 23 Korrelation der SVV zum SOFA –Score bei DU Beatmung

4.4.2 Korrelation von SVV und Beatmungsparametern

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergab sich keinerlei signifikante Korrelation der SVV zu den Beatmungseinstellungen (FiO₂, P_{mean}, PEEP) ebensowenig auch zu AZV, AF und deren Varianz und Variabilitäten. Ein Trend zeigte sich hier jedoch für die mittlere AF, deren Varianz und die Varianz des AZV. Es ergab sich keine Korrelation des SVV zu p_{Peak}, wie aufgrund der intrathorakalen Druckverhältnisse und oben beschriebener physiologisch-physikalischer Zusammenhänge zu erwarten gewesen wäre (Tabelle 32).

Korrelation von SVV und Beatmungsparametern nach Pearson		
bei druckunterstützter Beatmung		
n=128		SVV
FiO ₂	Korrelation nach Pearson r	-0,126
	Signifikanz (2-seitig)	0,157
P _{peak}	Korrelation nach Pearson r	-0,053
	Signifikanz (2-seitig)	0,551
P _{mean}	Korrelation nach Pearson r	-0,065
	Signifikanz (2-seitig)	0,466
P _{asb}	Korrelation nach Pearson r	-0,077
	Signifikanz (2-seitig)	0,385
PEEP	Korrelation nach Pearson r	0,063
	Signifikanz (2-seitig)	0,478
AF_Mittelwert	Korrelation nach Pearson r	0,048
	Signifikanz (2-seitig)	0,593
AF_Varianz	Korrelation nach Pearson r	-0,148
	Signifikanz (2-seitig)	0,095
AZV_Mittelwert	Korrelation nach Pearson r	-0,049
	Signifikanz (2-seitig)	0,579
AZV1_Varianz	Korrelation nach Pearson r	0,09
	Signifikanz (2-seitig)	0,312
AZVVariabilität	Korrelation nach Pearson r	-0,088
	Signifikanz (2-seitig)	0,321
AFVariabilität	Korrelation nach Pearson r	-0,165
	Signifikanz (2-seitig)	0,062

Tabelle 32 Korrelation von SVV und Beatmungsparametern bei druckunterstützt beatmeten Patienten

Zur Berücksichtigung der Abhängigkeit der drei pro Patient erfolgten Messungen untereinander erfolgte auch eine zusätzliche Analyse mittels linearem, gemischtem Modell mit SVV als abhängiger Variable und den Beatmungsparametern als jeweils unabhängiger Variable (Tabelle 32). Hierbei konnte lediglich für die mittlere AF ein Einfluss nachgewiesen werden.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	73,876	21,434	,000
TimeIndex	1	46,902	,352	,556
Ppeak_1	1	124,456	1,267	,262

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	83,254	19,468	,000
TimeIndex	1	46,854	,371	,545
Pmean_1	1	123,787	1,519	,220

a. Abhängige Variable: SVV_1.

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	73,689	18,282	,000
TimeIndex	1	46,282	,500	,483
PEEP_1	1	124,160	,215	,644

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	63,587	9,069	,004
TimeIndex	1	45,433	,265	,609
AF1_Mittelwert	1	124,922	6,364	,013

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	49,066	29,145	,000
TimeIndex	1	47,477	,347	,559
AF1_Varianz	1	111,560	1,886	,172

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	86,736	12,482	,001
TimeIndex	1	47,763	,559	,458
AZV1_Mittelwert	1	123,115	,135	,714

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler- Freiheitsgrade	Nenner- Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	47,935	25,216	,000
TimeIndex	1	47,184	,556	,460
AZV1_Varianz	1	120,443	,214	,644

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 33 Lineare gemischte Modelle mit SVV als abhängiger und Beatmungsparametern als unabhängiger Variable

Bezüglich der Beatmungsdaten untereinander zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation der FiO₂ zu pPeak ($r=.540$, $p=.000$), pMean ($r=.590$, $p=.000$) und PEEP ($r=.609$, $p=.000$), da ein erhöhter Sauerstoffbedarf auch mit invasiverer Beatmung und damit erhöhten Beatmungsdrücken einhergeht (Abbildung 23-27).

Des Weiteren korreliert das mittlere AZV mit der mittleren AF ($r=-.472$, $p=.000$), so dass ein hohes AZV mit einer niedrigeren AF einhergeht (Abbildung 28)

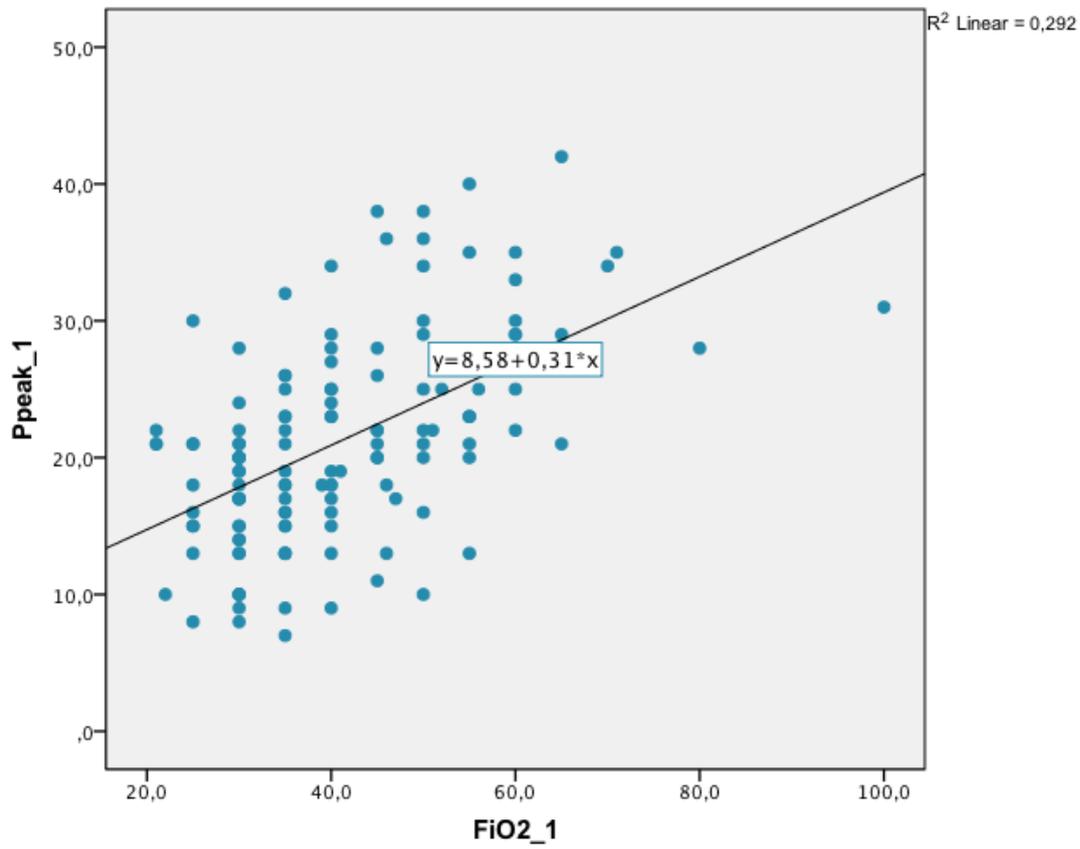


Abbildung 24 Korrelationen von Ppeak und FiO2 bei DU Beatmung

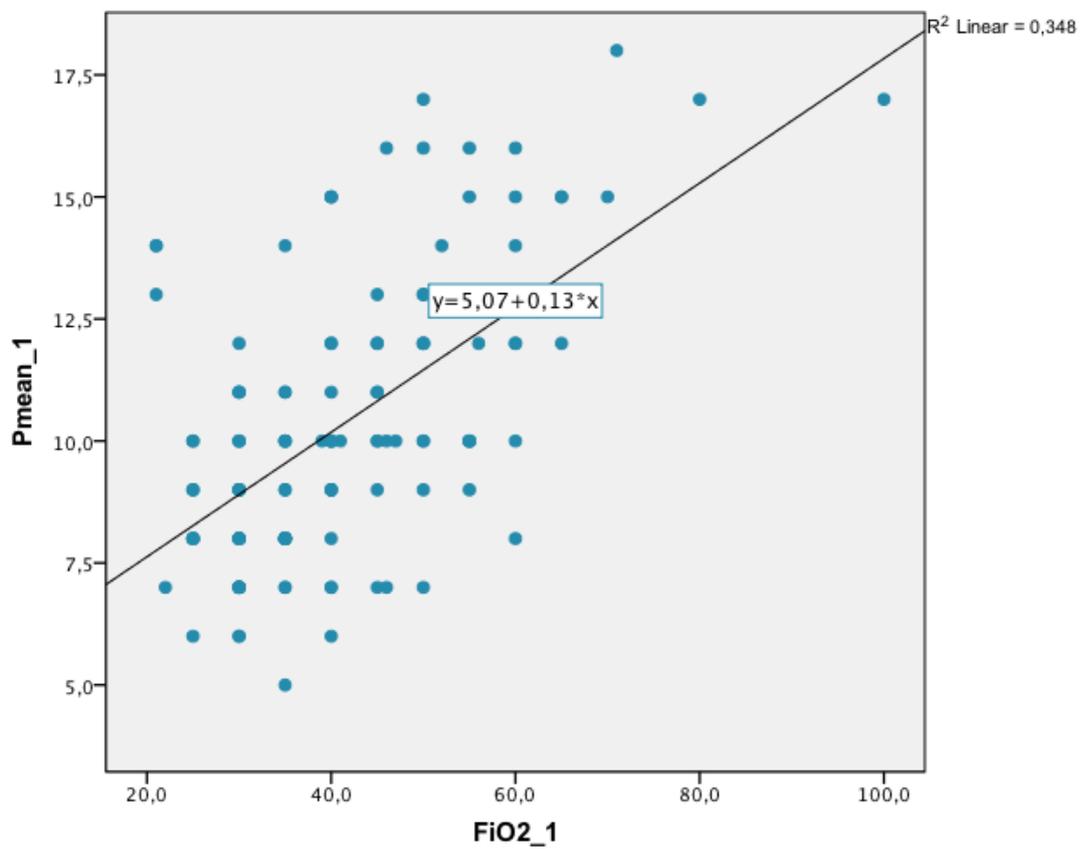


Abbildung 25 Korrelationen von Pmean und FiO2 bei DU Beatmung

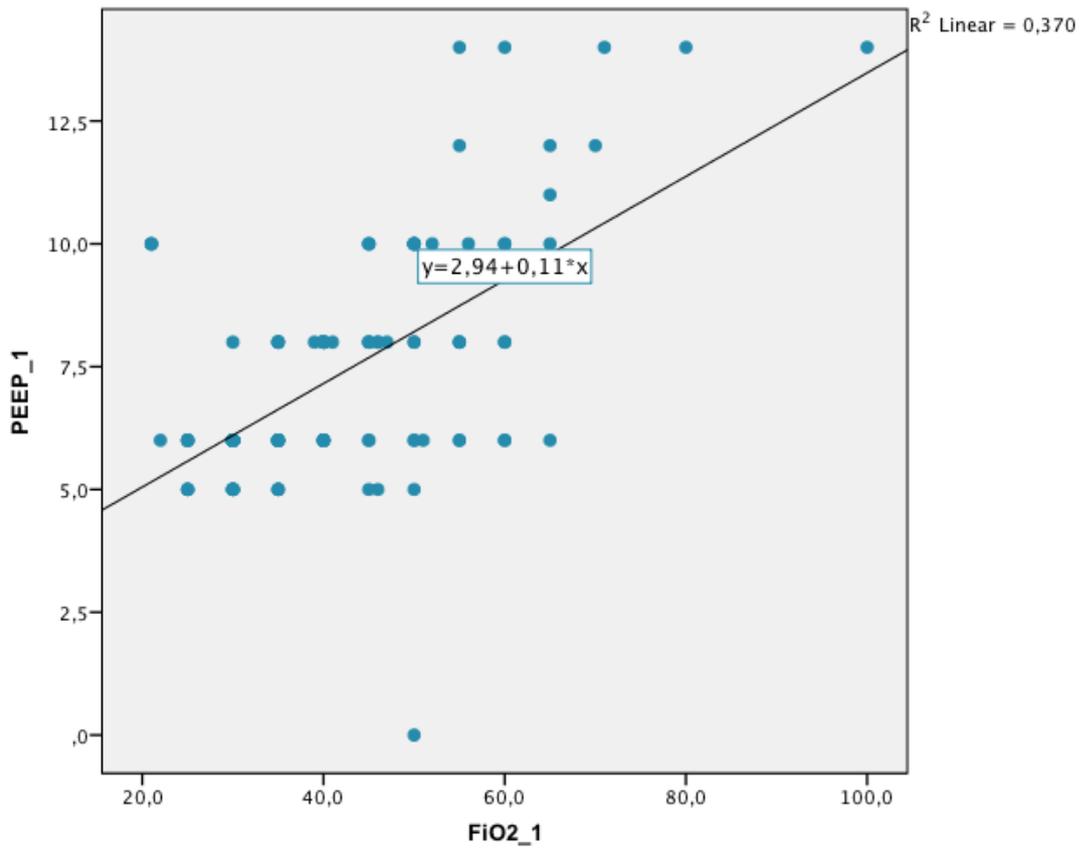


Abbildung 26 Korrelationen von PEEP und FiO2 bei DU Beatmung

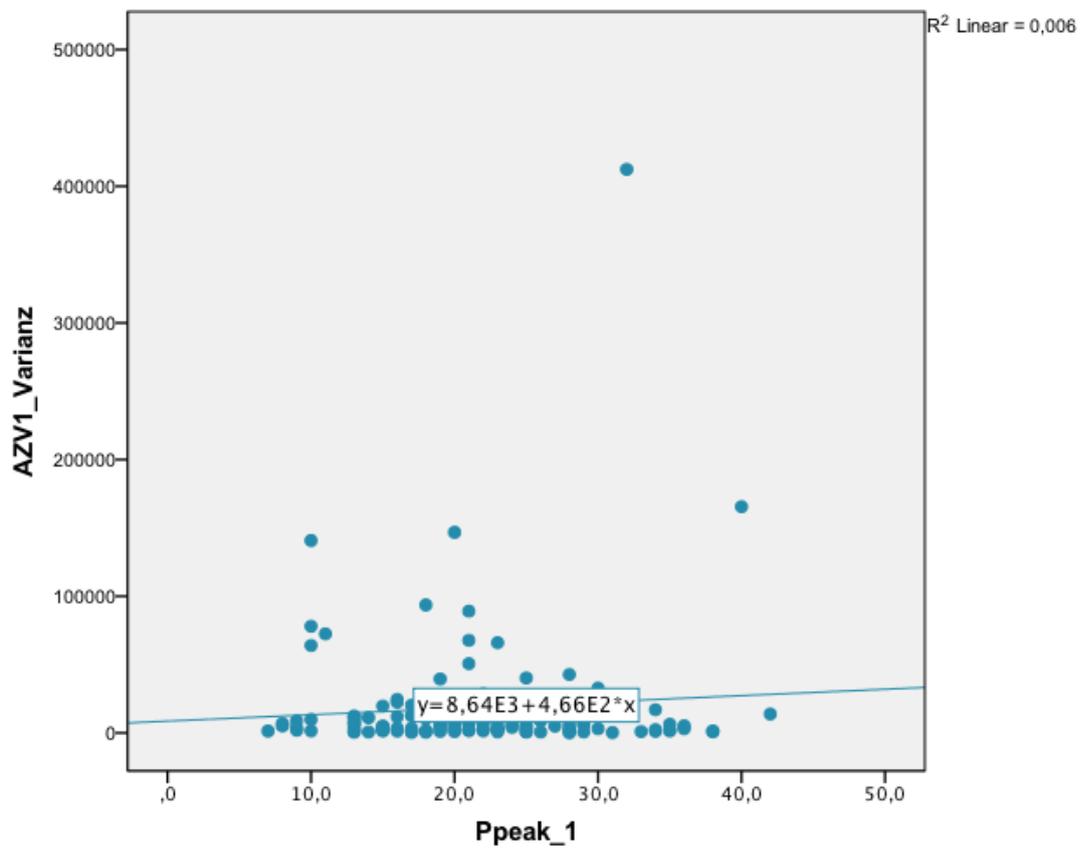


Abbildung 27 Korrelationen von AZV Varianz und FiO2 bei DU Beatmung

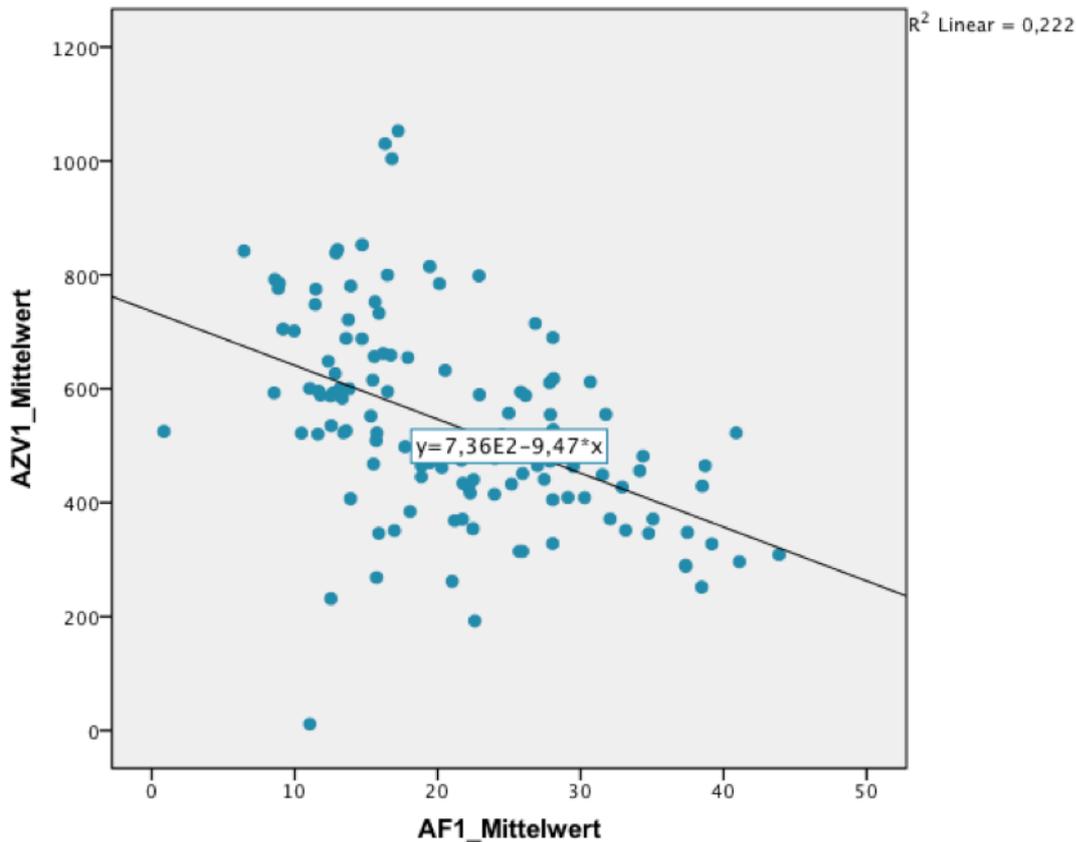


Abbildung 28 Korrelationen von AZV Mittelwert und AF Mittelwert bei DU Beatmung

4.4.3 Korrelation von SVV zu Hämodynamikparametern

In der Analyse nach Pearson ergab sich für die SVV unter druckunterstützter Beatmung eine jeweils hochsignifikante Korrelation zur HF ($r=.323$, $p=.000$), zum SVRI ($r=.361$, $p=.000$), zum SVI ($r=-.386$, $P=.000$), PPV ($r=.745$, $p=.000$), PVPI ($r=-.255$, $p=.004$), HI ($r=.261$, $p=.003$) und GEF ($r=-.402$, $p=.000$). Des Weiteren besteht eine geringe, aber statistisch signifikante Korrelation zu ZVD ($r=-.183$, $p=.039$), ELWI ($r=.176$, $p=.047$) und PCHI ($r=-.186$, $p=0.035$). Dies wird in folgenden Streudiagrammen (Abbildung 29-38) dargestellt.

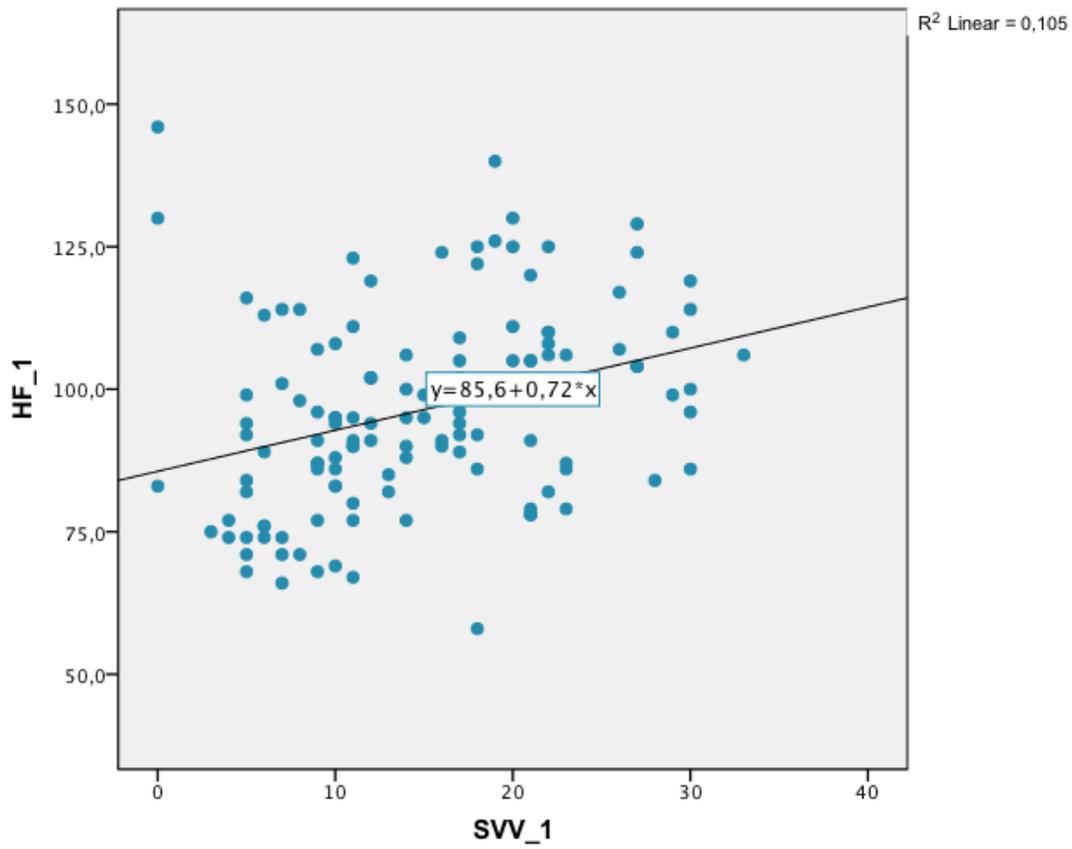


Abbildung 29 Signifikante Korrelation von SVV mit HF bei DU Beatmung

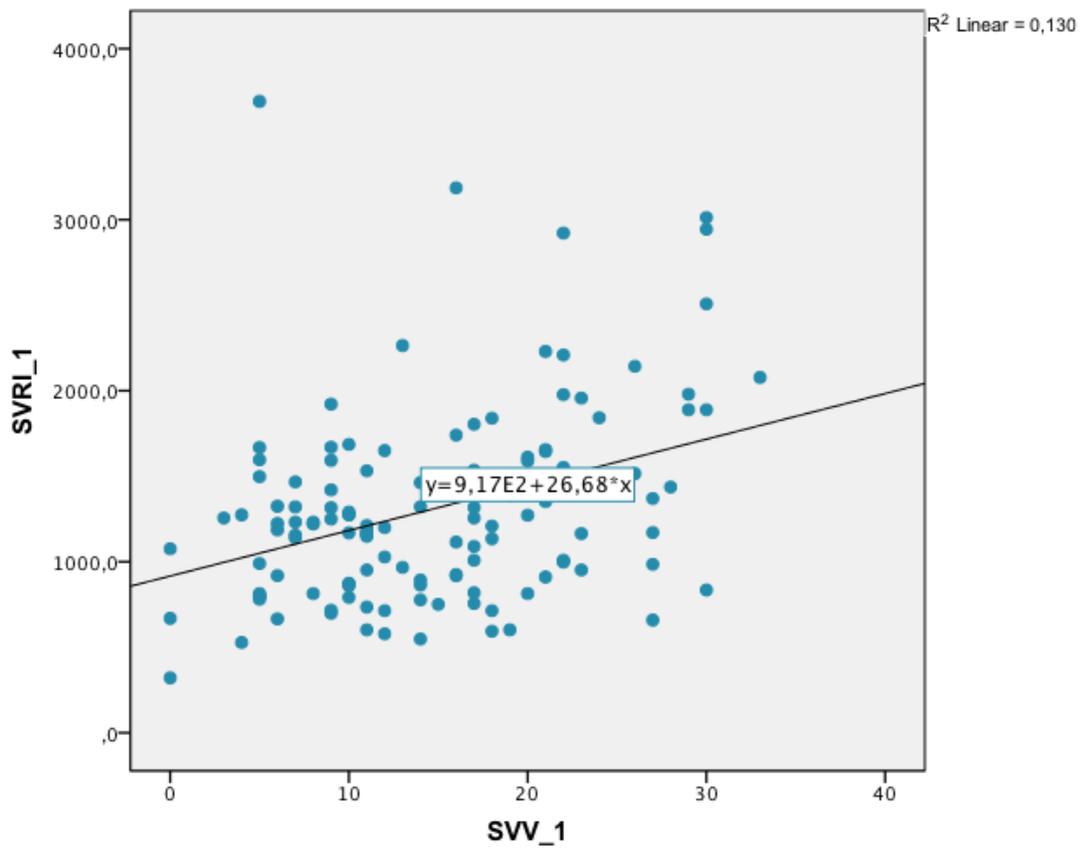


Abbildung 30 Signifikante Korrelationen von SVV mit SVRI bei DU Beatmung

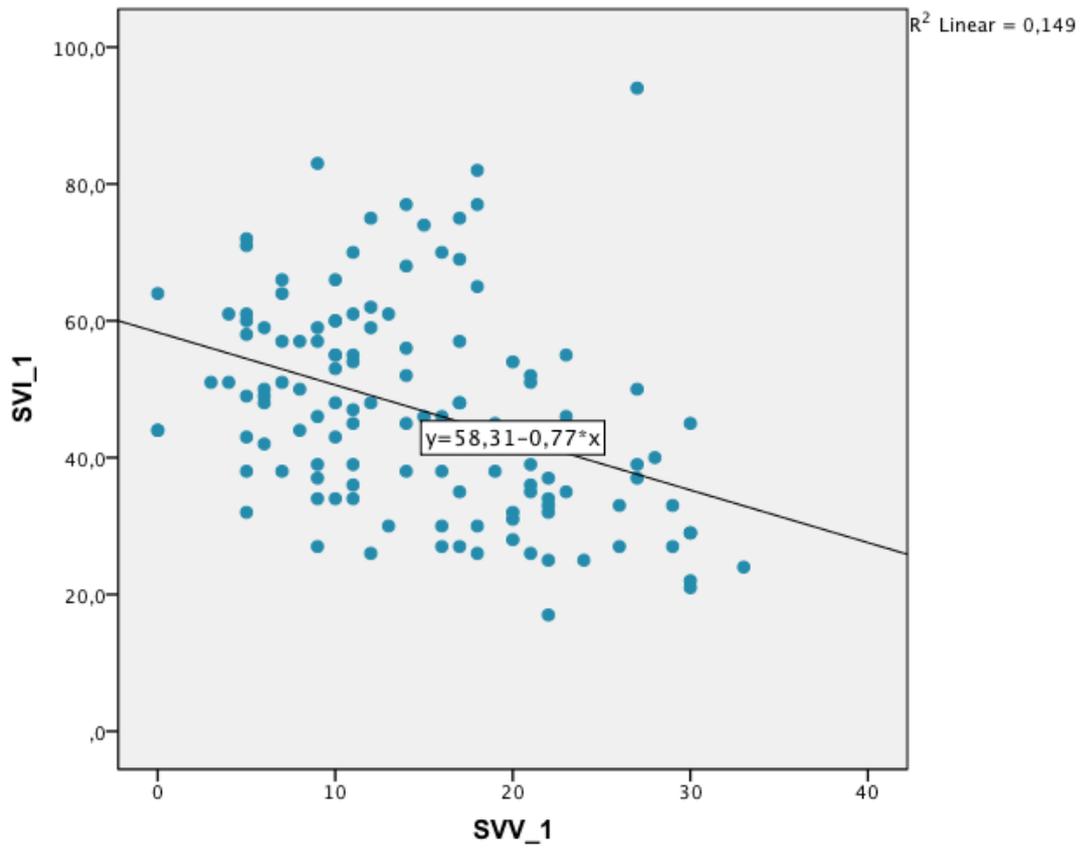


Abbildung 31 Signifikante Korrelationen von SVV mit SVI bei DU Beatmung

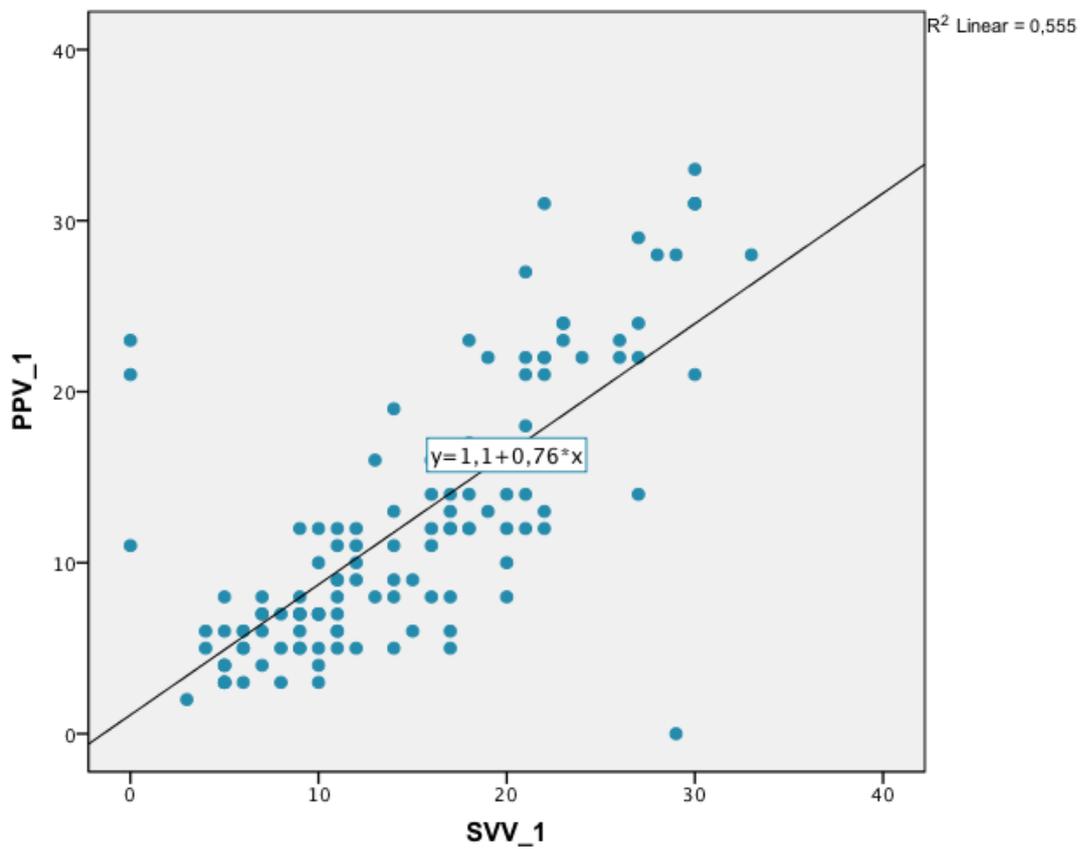


Abbildung 32 Signifikante Korrelationen von SVV mit PPV bei DU Beatmung

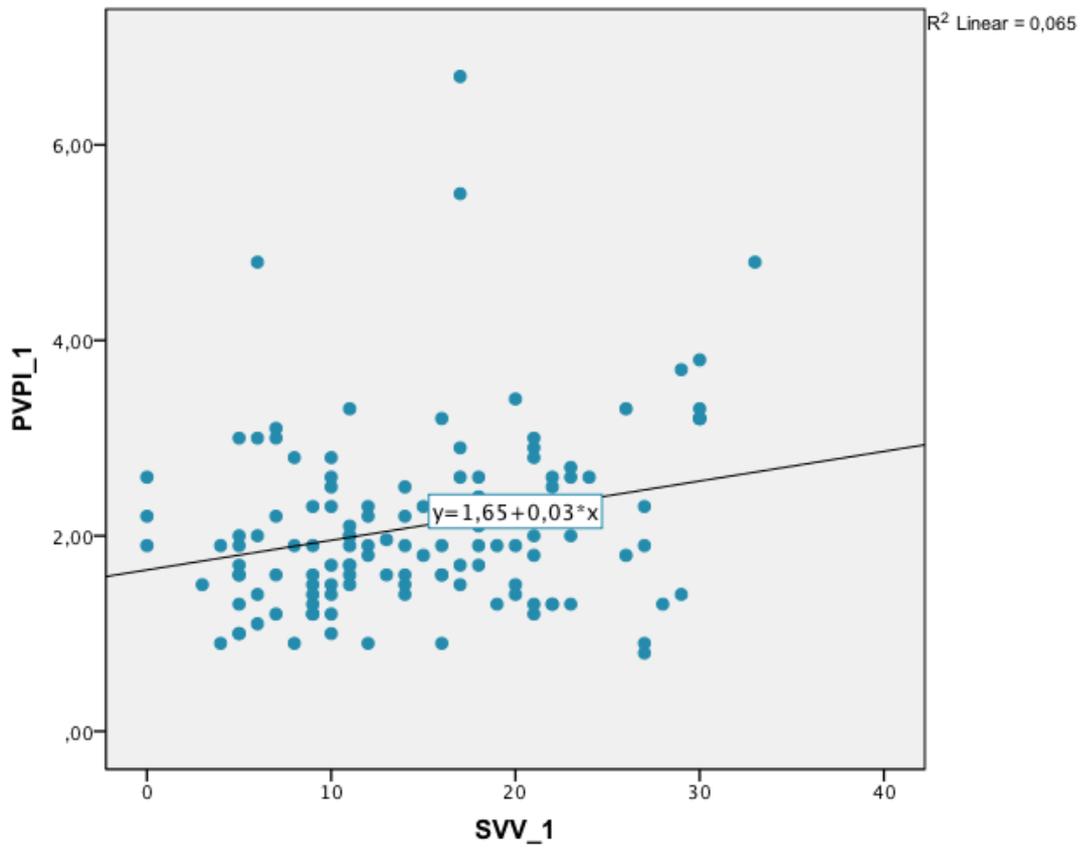


Abbildung 33 Signifikante Korrelationen von SVV mit PVPI bei DU Beatmung

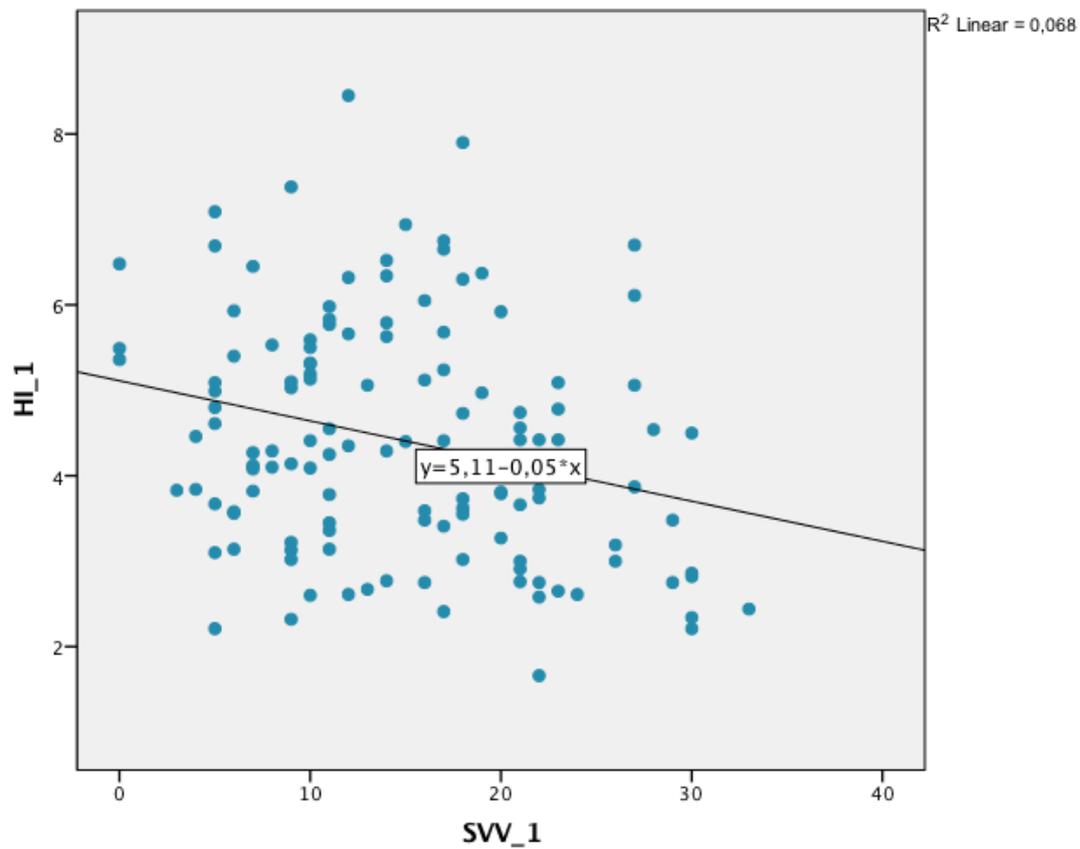


Abbildung 34 Signifikante Korrelationen von SVV mit HI bei DU Beatmung

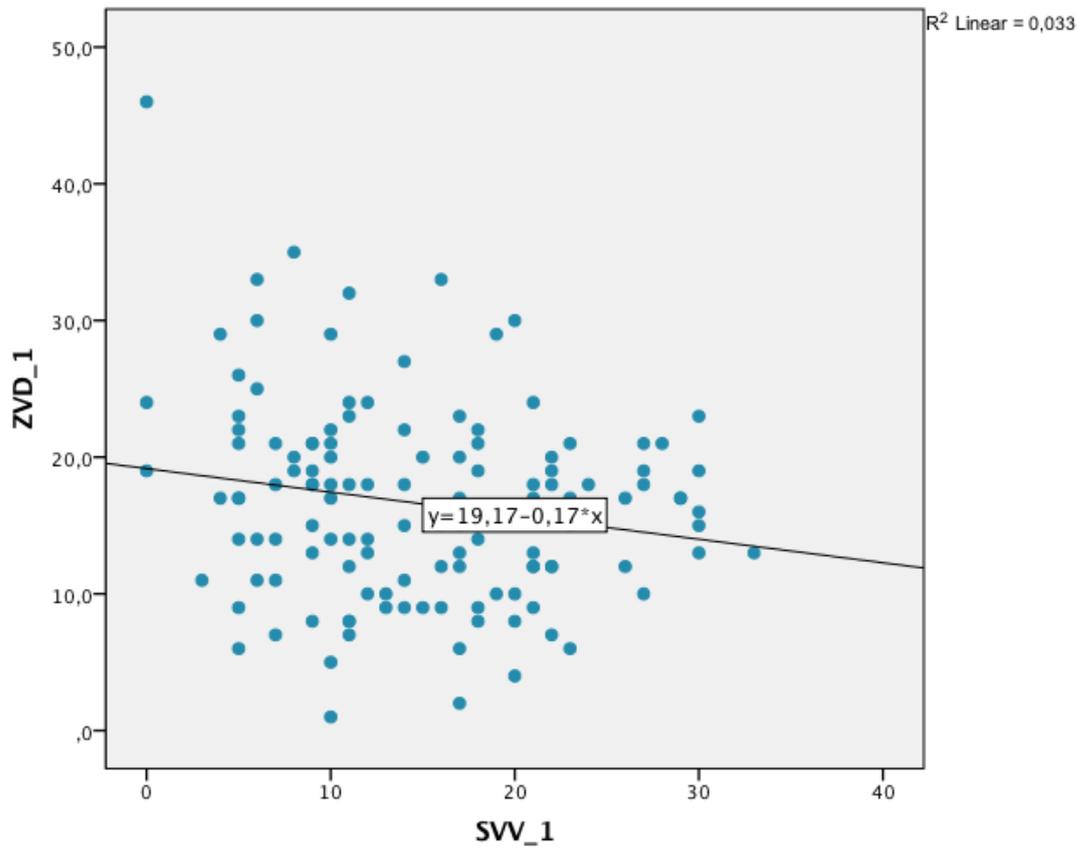


Abbildung 35 Signifikante Korrelationen von SVV mit ZVD bei DU Beatmung

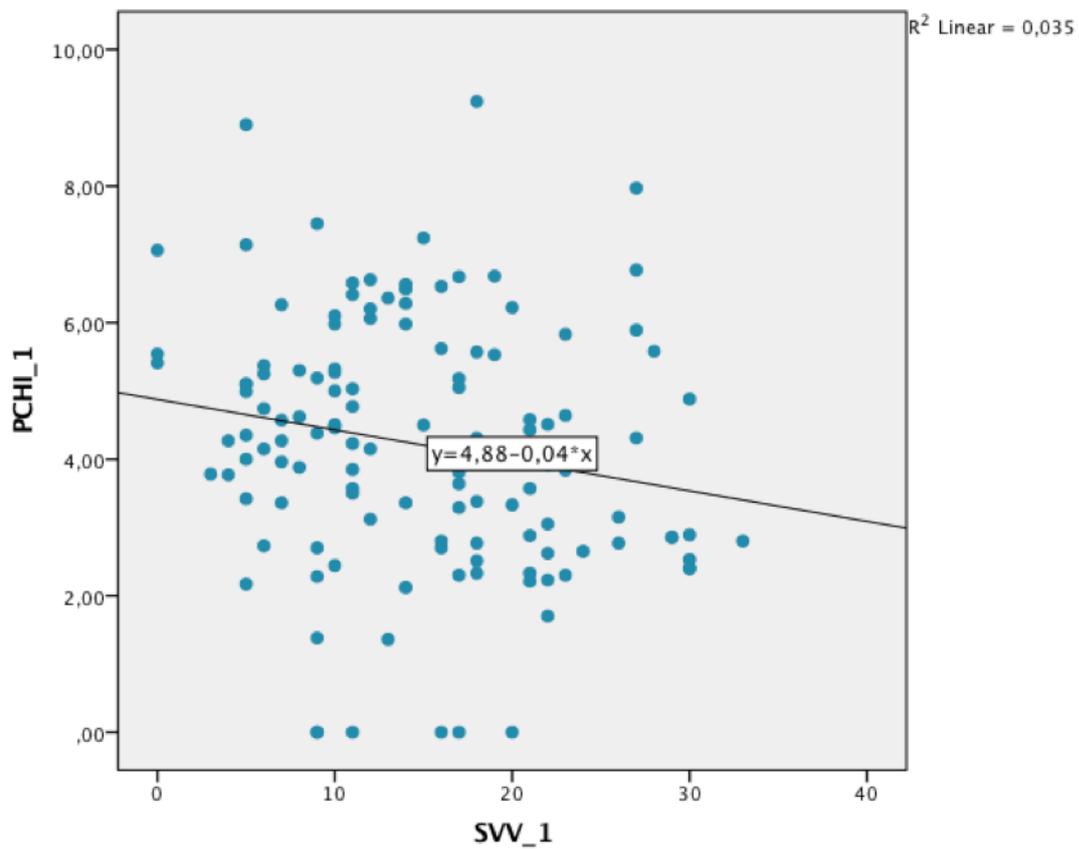


Abbildung 36 Signifikante Korrelationen von SVV mit PCHI bei DU Beatmung

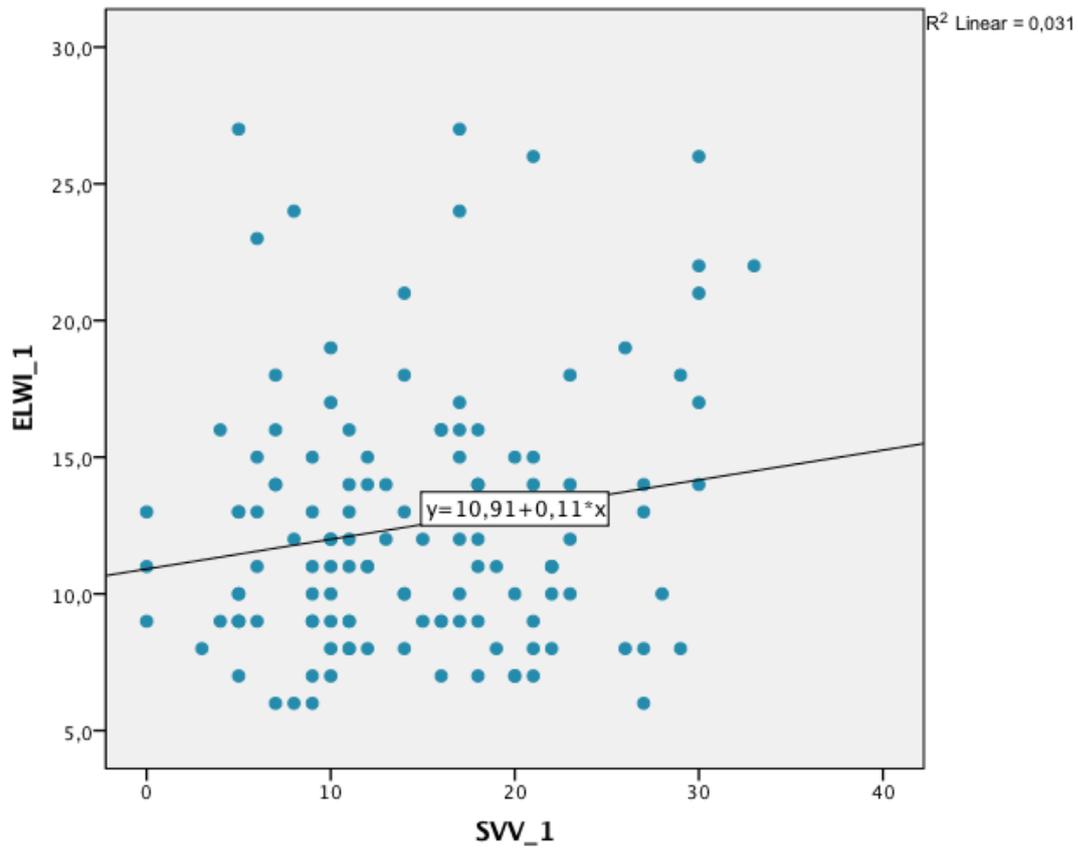


Abbildung 37 Signifikante Korrelationen von SVV mit ELWI bei DU Beatmung

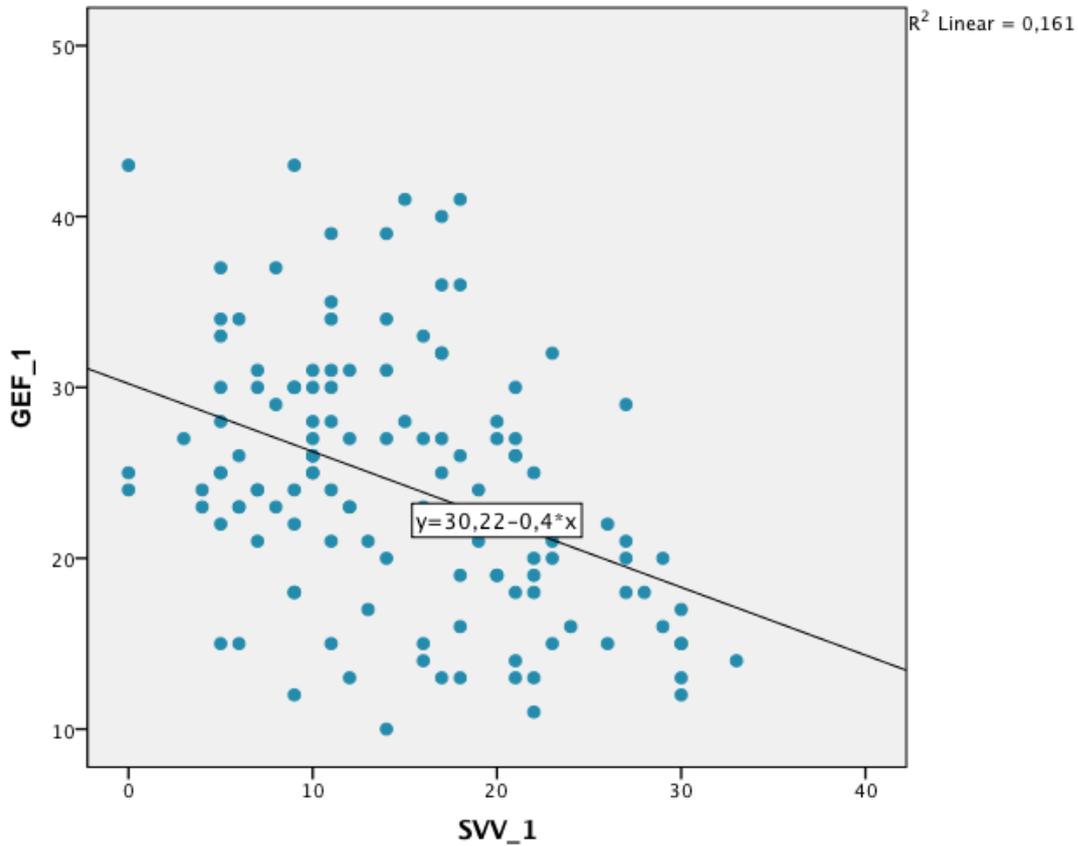


Abbildung 38 Signifikante Korrelationen von SVV mit GEF bei DU Beatmung

Diese Ergebnisse wurden zusätzlich in der Analyse mittels linearem, gemischtem Modell mit SVV als abhängiger Variable und den weiteren hämodynamischen Parametern jeweils als unabhängiger Variable getestet, um die Abhängigkeit der drei Messungen pro Patient untereinander zu berücksichtigen (Tabelle 34). Hierbei bestätigte sich der signifikante Zusammenhang für PVPI, GEF, SVI, PPV, SVRI, ELWI und HF. Für den ZVD sowie PCHI und HI konnte der Einfluss hier nicht mehr bestätigt werden.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	63,951	26,467	,000
TimeIndex	1	46,068	,461	,500
ZVD_1	1	124,209	1,625	,205

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	78,517	20,690	,000
TimeIndex	1	48,938	,232	,632
PCHI_1	1	124,925	,833	,363

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	65,526	18,966	,000
TimeIndex	1	47,356	,078	,781
HI_1	1	76,539	2,296	,134

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	62,615	11,060	,001
TimeIndex	1	47,925	,219	,642
ELWI_1	1	121,903	3,825	,053

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	58,674	9,420	,003
TimeIndex	1	46,732	,141	,709
PVPI_1	1	104,184	8,026	,006

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	55,576	47,938	,000
TimeIndex	1	45,235	,208	,651
GEF_1	1	66,138	18,386	,000

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	62,398	38,939	,000
TimeIndex	1	46,482	,064	,801
SVI_1	1	78,916	12,405	,001

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	51,955	7,055	,010
TimeIndex	1	43,104	1,426	,239
PPV_1	1	106,842	122,503	,000

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	52,914	11,924	,001
TimeIndex	1	45,525	,057	,812
SVRI_1	1	96,029	7,779	,006

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	111,138	,310	,579
TimeIndex	1	47,230	,464	,499
HF_1	1	124,991	18,482	,000

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 34 Lineares gemischtes Modell mit SVV als abhängiger Variable und den weiteren hämodynamischen Parametern jeweils als unabhängiger Variable

Diese als sign. erkannten Variablen wurden im nächsten Schritt in einem schrittweisen Forward-Selection-Verfahren kombiniert um die gemeinsame Assoziation mit SVV zu finden. Da PPV im univariaten Test die größte Teststatistik aufwies, wurde PPV als fester Prädiktor in das Modell aufgenommen und durch die sich jeweils als einflussreich erwiesenen Parameter (PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF) einzeln ergänzt (Tabelle 35)

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	53,563	2,320	,134
TimeIndex	1	41,904	,883	,353
PPV_1	1	111,307	109,395	,000
PVPI_1	1	81,201	3,057	,084

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	69,981	5,215	,025
TimeIndex	1	41,134	1,177	,284
PPV_1	1	119,583	86,812	,000
GEF_1	1	64,750	,962	,330

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	78,265	3,933	,051
TimeIndex	1	44,488	,822	,370
PPV_1	1	119,024	94,680	,000
SVI_1	1	78,079	,474	,493

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	50,610	3,617	,063
TimeIndex	1	44,657	,825	,369
PPV_1	1	117,887	104,273	,000
SVRI_1	1	92,500	1,605	,208

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	94,054	,045	,832
TimeIndex	1	42,405	1,423	,240
PPV_1	1	105,336	97,297	,000
HF_1	1	107,828	3,924	,050

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	66,153	,350	,556
TimeIndex	1	39,215	,886	,352
PPV_1	1	114,464	122,531	,000
AF1_Mittelwert	1	110,144	8,821	,004

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 35 Forward-Selection-Verfahren zur Assoziation des SVV mit PPV als festem Prädiktor und den Parametern PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF

Dabei zeigte sich jedoch außer PPV die mittlere AF und tendenziell auch HF mit SVV assoziiert.

Aufgrund der Konkurrenz von PPV und SVV, bei hoher Korrelation der Parameter untereinander, erfolgt selbiges Forward-Selection Verfahren zum Ausschluss von Multikollinearität auch ohne PPV. Hierbei zeigt sich nun eine hohe Signifikanz für GEF, HF, PVPI, SVI, SVRI (Tabelle 36).

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	55,576	47,938	,000
TimeIndex	1	45,235	,208	,651
GEF_1	1	66,138	18,386	,000

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	111,138	,310	,579
TimeIndex	1	47,230	,464	,499
HF_1	1	124,991	18,482	,000

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	58,674	9,420	,003
TimeIndex	1	46,732	,141	,709
PVPI_1	1	104,184	8,026	,006

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	62,398	38,939	,000
TimeIndex	1	46,482	,064	,801
SVI_1	1	78,916	12,405	,001

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	52,914	11,924	,001
TimeIndex	1	45,525	,057	,812
SVRI_1	1	96,029	7,779	,006

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	86,736	12,482	,001
TimeIndex	1	47,763	,559	,458
AZV1 Mittelwert	1	123,115	,135	,714

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	47,935	25,216	,000
TimeIndex	1	47,184	,556	,460
AZV1 Varianz	1	120,443	,214	,644

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	49,066	29,145	,000
TimelIndex	1	47,477	,347	,559
AF1_Varianz	1	111,560	1,886	,172

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	63,587	9,069	,004
TimelIndex	1	45,433	,265	,609
AF1_Mittelwert	1	124,922	6,364	,013

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 36 Forward-Selection-Verfahren zur Assoziation des SVV mit den Parametern PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF

Die hohe Korrelation von SVV zu GEF, HF, PVPI, SVI, SVRI und AF sollte in weiteren Analysen des SVV durch ein Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und o.g. Parametern als unabhängigen Variablen, wobei die Modellresiduen den korrigierten SVV-Werten entsprechen, berücksichtigt werden (s. Auswertung Volumen-Challenge/Experimentalgruppe 2). In der multiplen Regression (rückwärts) mit SVV als abhängiger Variablen und GEF, HF, PVPI, SVI, SVRI und AF als unabhängigen Variablen wurde anhand der Gütekriterien Modell 1 mit Einschluss aller Faktoren gewählt.

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Statistikwerte ändern			Sig. Änderung in F
						Änderung in F	df1	df2	
1	,580 ^a	,336	,303	6,408	,336	10,211	6	121	,000
2	,575 ^b	,330	,303	6,409	-,006	1,032	1	121	,312
3	,565 ^c	,320	,297	6,435	-,011	1,987	1	122	,161
4	,554 ^d	,307	,290	6,468	-,013	2,281	1	123	,134

a. Einflussvariablen : (Konstante), AF1_Mittelwert, GEF_1, PVPI_1, HF_1, SVRI_1, SVI_1

b. Einflussvariablen : (Konstante), AF1_Mittelwert, GEF_1, PVPI_1, HF_1, SVRI_1

c. Einflussvariablen : (Konstante), GEF_1, PVPI_1, HF_1, SVRI_1

d. Einflussvariablen : (Konstante), PVPI_1, HF_1, SVRI_1

4.4.4 Korrektur des SVV um assoziierte Parameter

Nach oben genanntem Nachweis der Assoziation der SVV mit GEF, HF, PVPI, SVI SVRI und AF erfolgt die Korrektur des SVV um ebendiese Parameter. Hierzu erfolgte ein Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und GEF, HF, PVPI, SVI, SVRI und AF als unabhängige Variablen (Tabelle 37). Da sich die SVI in diesem Modell nicht mehr signifikant zeigte wurde auf die Einbeziehung verzichtet (Tabelle 38). Daraufhin zeigten sich jedoch die GEF nicht mehr signifikant, sodass diese ebenfalls ausgeschlossen wurde. Verbleibend war ein hochsignifikantes Modell mit HF, PVPI, SVRI und AF_Mittelwert (Tabelle 39).

Die Residuen des Modells entsprechen den korrigierten SVV-Werten.

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	114,614	,979	,325
GEF_1	1	86,683	4,372	,039
HF_1	1	117,709	11,452	,001
PVPI_1	1	93,679	6,486	,013
SVI_1	1	105,108	1,303	,256
SVRI_1	1	120,813	5,503	,021
AF1_Mittelwert	1	117,807	5,331	,023

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 37 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und GEF, HF, PVPI, SVI und SVRI als unabhängigen Variablen

Tests auf feste Effekte, Typ III ^a				
Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	112,635	,260	,611
GEF_1	1	80,393	3,065	,084
HF_1	1	118,109	10,200	,002
PVPI_1	1	94,555	5,979	,016
SVRI_1	1	119,709	4,291	,040
AF1_Mittelwert	1	119,189	6,454	,012

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 38 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und GEF, HF, PVPI, SVRI und AF als unabhängigen Variablen

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	121,405	9,774	,002
HF_1	1	119,827	18,510	,000
PVPI_1	1	92,842	5,361	,023
SVRI_1	1	97,726	13,446	,000
AF1_Mittelwert	1	119,573	6,717	,011

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Schätzungen fester Parameter^a

Parameter	Schätzung	Standard Fehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	-13,445755	4,300845	121,405	-3,126	,002	-21,960126	-4,931384
HF_1	,154328	,035871	119,827	4,302	,000	,083304	,225351
PVPI_1	1,748535	,755154	92,842	2,315	,023	,248915	3,248156
SVRI_1	,004431	,001208	97,726	3,667	,000	,002033	,006829
AF1_Mittelwert	,183802	,070918	119,573	2,592	,011	,043384	,324221

a. Abhängige Variable: SVV_1.

R-Matrix^a

	Residuum
Residuum	21,881062

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 39 Regressionsmodell mit korrigiertem SVV als Residuum

4.4.5 Abhängigkeit des SVV vom Herzrhythmus

Auch in dieser Gruppe konnte eine Subgruppenanalyse bezüglich des Arrhythmiestatus durchgeführt werden. Hierzu erfolgte zunächst die grafische Darstellung des SVV-Verlaufs und des korrigierten SVV-Verlaufs (siehe 4.4.4) getrennt nach Sinusrhythmus vs. absoluter Arrhythmie.

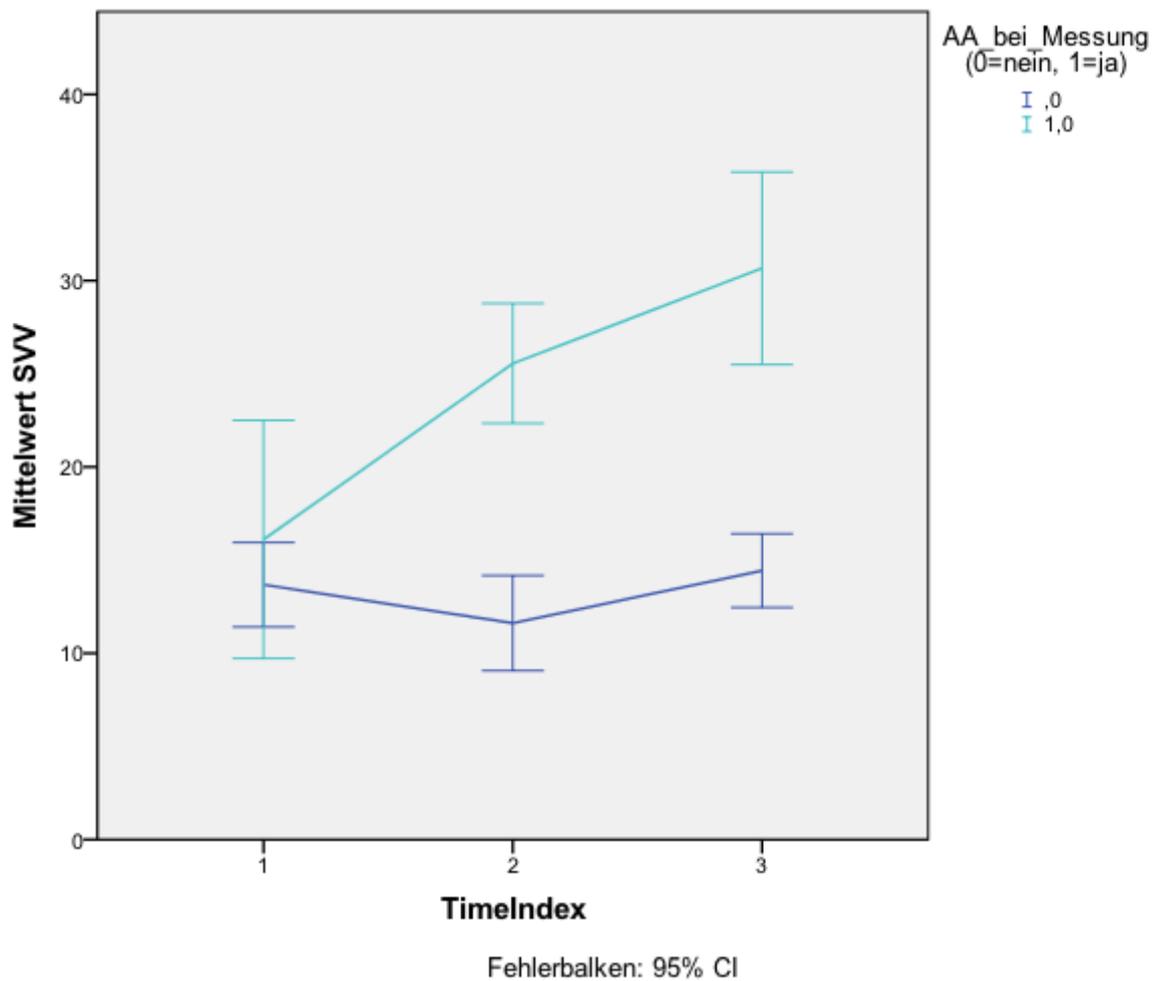


Abbildung 39 Graphische Darstellung des SVV Verlaufs getrennt nach Arrhythmiestatus

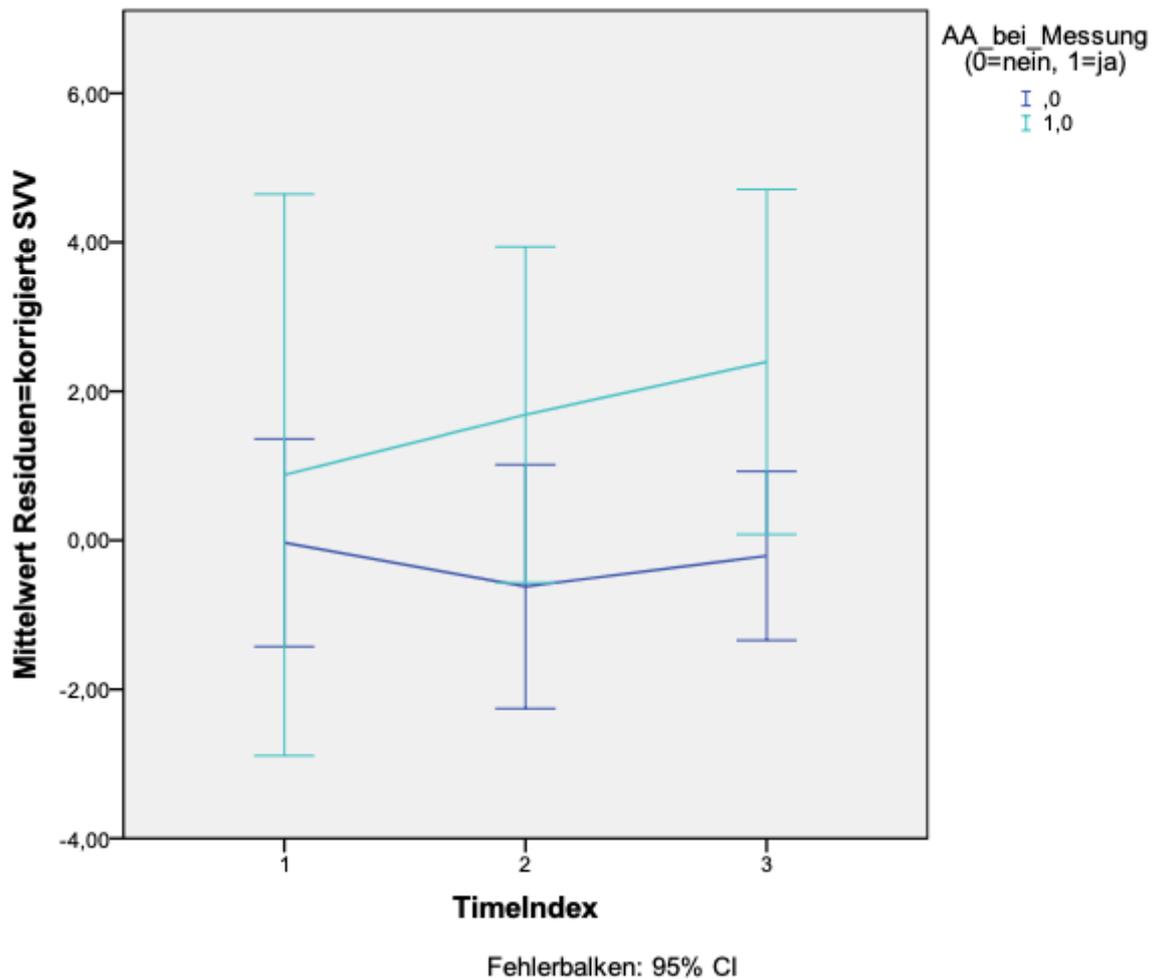


Abbildung 40 Graphische Darstellung des korrigierten SVV Verlaufs getrennt nach Arrhythmiestatus

Bereits graphisch ist war ein Unterschied bei den Arrhythmiestatus-Gruppen für SVV zu erkennen, für die korrigierte SVV jedoch nicht. Bei der Korrektur der SVV wurde der Unterschied der Gruppen reduziert, war jedoch weiterhin sign. vorhanden (Annäherung der Mittelwerte).

Daher erfolgte die Anpassung des Modells um den Arrhythmiestatus. Hierdurch zeigt sich PVPI nicht länger signifikant, sodass dieser aus dem Modell entfernt wurde (Tabelle 40).

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	116,751	10,052	,002
HF_1	1	113,418	20,118	,000
PVPI_1	1	84,422	3,768	,056
SVRI_1	1	90,679	10,473	,002
AF1_Mittelwert	1	112,885	8,082	,005
AA_bei_Messung0nein1ja	1	40,134	12,217	,001

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 40 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und HF, PVPI, SVRI, AF und Arrhythmiestatus als unabhängige Variablen

Hierdurch ergab sich das in Tabelle 41 aufgeführte endgültige Modell zur Korrektur des SVV.

Tests auf feste Effekte, Typ III^a

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	115,589	7,753	,006
HF_1	1	117,809	23,290	,000
SVRI_1	1	91,449	11,101	,001
AF1_Mittelwert	1	112,950	7,193	,008
AA_bei_Messung0nein1ja	1	39,730	14,202	,001

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Schätzungen fester Parameter^a

Parameter	Schätzung	Standard Fehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	-11,268404	4,046946	115,589	-2,784	,006	-19,284191	-3,252617
HF_1	,164013	,033985	117,809	4,826	,000	,096711	,231314
SVRI_1	,003894	,001169	91,449	3,332	,001	,001573	,006216
AF1_Mittelwert	,182963	,068219	112,950	2,682	,008	,047808	,318118
AA_bei_Messung0nein1ja	7,793329	2,067965	39,730	3,769	,001	3,612930	11,973727

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Schätzungen von Kovarianzparametern^a

Parameter	Schätzung	Std.-Fehler	Wald Z	Sig.	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
Residuum	21,968239	3,440998	6,384	,000	16,160961	29,862304
Konstanter Term [Subjekt = Pat.ID] Varianz	16,018186	5,558560	2,882	,004	8,113966	31,622304

a. Abhängige Variable: SVV_1.

R-Matrix^a

	Residuum
Residuum	21,968239

a. Abhängige Variable: SVV_1.

Tabelle 41 Regressionsmodell mit um HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus korrigiertem SVV als Residuum

4.4.6 Anwendung des bereinigten SVV in der Gruppe VC

Anhand der Ergebnisse aus 4.4.4 und 4.4.5 erfolgt eine lineare Regressionsanalyse mit SVV als abhängiger Variable und den Parametern HF, PVPI, SVRI, AF_Mittelwert und Arrhythmiestatus.

Modellzusammenfassung^b

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Statistikwerte ändern			Sig. Änderung in F	Durbin-Watson-Statistik
						Änderung in F	df1	df2		
1	,629 ^a	,396	,376	6,064	,396	20,131	4	123	,000	1,527

a. Einflussvariablen : (Konstante), AA_bei_Messung(0=nein, 1=ja), HF_1, AF1_Mittelwert, SVRI_1

b. Abhängige Variable: SVV_1

ANOVA^a

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	2961,446	4	740,362	20,131	,000 ^b
	Nicht standardisierte Residuen	4523,522	123	36,777		
	Gesamt	7484,969	127			

a. Abhängige Variable: SVV_1

b. Einflussvariablen : (Konstante), AA_bei_Messung(0=nein, 1=ja), HF_1, AF1_Mittelwert, SVRI_1

Modell		Koeffizienten ^a								
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B		Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	T		Untergrenze	Obergrenze	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-10,240	3,782		-2,707	,008	-17,727	-2,754		
	HF_1	,162	,032	,360	5,064	,000	,098	,225	,972	1,029
	SVRI_1	,005	,001	,334	4,500	,000	,003	,007	,893	1,119
	AF1_Mittelwert	,110	,063	,126	1,763	,080	-,014	,234	,967	1,034
	AA_bei_Messung(0=nein, 1=ja)	7,290	1,520	,353	4,795	,000	4,281	10,299	,907	1,103

a. Abhängige Variable: SVV_1

Tabelle 42 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus als unabhängige Variablen

Hieraus ergab sich folgende Formel für die SVVPrädiktiv:

SVVPrädiktiv=

$$(0.360 \cdot HF_1) + (0.334 \cdot SVRI_1) + (0.126 \cdot AF1_Mittelwert) + (0.353 \cdot \text{Arrhythmiestatus})$$

Diese wurde in Untersuchungsgruppe 2 (4.3.2) auf prädiktive Eigenschaften für Volumenreagibilität geprüft.

5. DISKUSSION

5.1 Klinische Relevanz

Beim kritisch kranken Patienten besteht ein schmaler Grat zwischen Optimierung der Herzleistung und damit Verbesserung der Organperfusion durch Volumengabe über den Frank-Starling-Mechanismus und Volumenüberladung mit kardialer Dekompensation und Verschlechterung des Gasaustausches.

Die Erhebung funktioneller Hämodynamikparameter mittels der PiCCO[®]-Technologie ermöglicht das Hämodynamikmanagement ohne die Invasivität und Risiken des Pulmonalkatheters und ermöglicht eine kontinuierliche Echtzeitmessung der Herzleistung. Die Volume-Challenge gilt dabei als Referenzverfahren für den Nachweis der Volumenreagibilität (Cecconi et al., 2011). Bei geringer Anzahl an Kontraindikationen und einfacher Durchführbarkeit wird die Durchführung zur Steuerung des Volumenmanagements bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation empfohlen (Antonelli et al., 2007, Vincent and Weil, 2006a). Jedoch besteht bei der durch Michard et. al postulierten *responder*-Quote von lediglich 50% (Michard and Teboul, 2002) auch die potentielle Gefahr der Volumenüberladung und Gefährdung des Patienten (Cannesson et al., 2011, Pinsky and Payen, 2005). So ist auch die Volumengabe als medikamentöse Therapie zu werten, welche sowohl positive Effekte als auch Risiken und Nebenwirkungen birgt und daher stets kritisch hinterfragt werden sollte (Monnet and Teboul, 2018b), da eine Volumenüberladung die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten erhöht (Sakr et al., 2017). Daher sind prädiktive Parameter zur Vorhersage der Volumenreagibilität wünschenswert. Dies ist für SVV und PPV im Kollektiv der kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus mehrfach gezeigt worden (Reuter et al., 2002b, Preisman et al., 2005, Michard, 2005, Perel et al., 2005). Das Vorliegen von kontrollierter Beatmung und Sinusrhythmus waren dabei Voraussetzung (Perner and Faber, 2006, Lansdorp et al., 2012, Zhang et al., 2011, Michard, 2005, Perel et al., 2005). Die Realität jenseits der perioperativen Bedingungen zeigt jedoch multimorbide Patienten, häufig mit Vorhofflimmern, welche leitliniengerecht möglichst wenig invasiv beatmet werden ((AWMF), 2017). Lanspa et al. waren 2013 die ersten, welche die prädiktiven Eigenschaften für Volumenreagibilität der SVV in einem spontan atmenden Patientenkollektiv nachweisen konnten (Lanspa et al., 2013). Zuvor zeigten einige Studien das Versagen von PPV und SVV bezüglich der Prädiktion der Volumenreagibilität bei druckunterstützter Atmung und Spontanatmung (Cannesson, 2010, De Backer and Pinsky, 2007).

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Beatmung auf die Hämodynamikparameter, insbesondere SVV und PPV zu testen und die prädiktiven Eigenschaften dieser Parameter auf die Volumenreagibilität unter druckunterstützter Beatmung zu überprüfen.

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, die Einflüsse der unterstützten Beatmung auf die funktionellen Hämodynamikparameter zu erfassen und sie gegebenenfalls zu bereinigen um, wie bereits für druckkontrollierte Beatmung in mehreren Studien belegt, eine Vorhersagekraft für Volumenreagibilität beim druckunterstützt beatmeten Patienten zu erhalten.

In der **Untersuchungsgruppe 1** wurden die Auswirkungen der Beatmungsumstellung von DK auf DU Beatmung auf die Hämodynamikparameter sowie auf Beatmungsparameter in 20 Messreihen untersucht.

Die Beurteilung der Scores zeigte, dass die Patienten in allen Gruppen ähnlich schwer erkrankt waren. Am TISS-10 war jedoch sichtbar, dass Patienten, die zuvor noch druckkontrolliert beatmet waren, im Durchschnitt mehr Katecholamine, Flüssigkeitssubstitution, Ausgleich von Azidose/Alkalose, Dialyse und Interventionen, wie Bronchiallavage oder Drainageanlagen bedurften.

Dem liegt zugrunde, dass sich diese Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten meist noch in einem früheren Stadium der Rekonvaleszenz befanden, jedoch bereits eine Umstellung der Beatmung auf DU möglich war und das Weaning begonnen werden konnte.

Im Vergleich der Hämodynamikparameter vor und nach Umstellung der Beatmungsmodalität konnte keine signifikante Änderung gezeigt werden. Auffällig waren hier im Vergleich zu den überwiegend konstant gebliebenen Parametern die Veränderungen von SVV und PPV in beide Richtungen bei Betrachtung der Einzelverläufe, sodass hier auch kein Trend detektiert werden konnte.

Eine signifikante Veränderung erfuhren erwartungsgemäß die Beatmungsparameter. Der mittlere Beatmungsdruck wurde reduziert und somit die Invasivität der Beatmung.

Zudem zeigte sich im T-Test eine sign. Reduktion der AF im DU-Modus bei Zunahme der Varianz. Das AZV nahm hingegen sign. zu, bei jedoch gleichbleibender Varianz. Dies zeigt letztlich die physiologische Regulation zur Aufrechterhaltung des AMV durch Anpassung des AZV an die AF. Hieraus lässt sich schließen, dass die Umstellung der Beatmung hier einen direkten Nutzen für den Patienten durch weniger invasive Beatmung zeigte und eine prolongierte kontrollierte Beatmung letztlich unphysiologisch ist.

Bezüglich der Beatmungsdrücke ergab sich keine Korrelation zu SVV und PPV. Lediglich SVV und PPV korrelierten stark untereinander. Die Berechnung der SVV erfolgt aus der PCA, die Berechnung der PPV aus den invasiv gemessenen RR-Werten. Beide beruhen letztlich jedoch auf dem gleichen physiologischen Vorgang (s. 1.1.3). Die Korrelation der beiden Parameter wurde bereits in mehreren Studien bestätigt (Reuter et al., 2002b, Preisman et al., 2005)

Die weitere Analyse erfolgte mittels linearer gemischter Modelle um die Abhängigkeit der Messungen untereinander, sowie der Vorher-/Nachher-Messungen zu berücksichtigen. Hier und auch in der um den Herzrhythmus adjustierten Analyse ergab sich kein sign. Umstellungseffekt für SVV und PPV sowie die anderen TD-Parameter. Hierbei zeigte sich lediglich ein sign. Umstellungseffekt auf die AF und eine Zunahme der AF-Varianz.

Dies zeigt letztlich jedoch auch, dass sich durch die Beatmungsumstellung neben den positiven Effekten auf die Beatmung auch keine negativen Konsequenzen für die Patienten bezüglich der hämodynamischen Stabilität, bei nicht sign. veränderten RR-Werten und stabilen Herzleistungsparametern wie HI, CPI und SVI, ergaben.

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass auch im genutzten DK-Modus BIPAP/ASB spontane Atemzüge des Patienten möglich sind. Hierdurch entstanden Schwankungen von AF und AZV auch im DK-Modus und eine Verfälschung der Messergebnisse wäre denkbar. Dies gilt insbesondere, da im gewählten Setting eine Umstellung von DK auf DU im Hinblick auf die Patientensicherheit nur bei klinisch bestehenden Erfolgsaussichten bezüglich der weniger invasiven Beatmungsform vorhanden waren, welche umso größer sind, je mehr eigenen Atemtrieb und Bemühung zur Spontanatmung der Patient zeigt. Um dies zu umgehen, müsste ein Studiendesign mit Ver-

gleichsmessung an zunächst vollständig relaxierten und sedierten Patienten (bspw. perioperativ) erfolgen.

Während der druckkontrollierten Beatmung ist es möglich durch physiologische, vorhersagbare Wechselwirkungen zwischen Lunge und Herz mittels SVV und PPV eine Vorhersage über die Volumenreagibilität zu treffen. Begründet ist dies in der zyklischen positiven Druckerzeugung bei der Inspiration, welche zu einer Zunahme des rechtsatrialen Druckes führt, den venösen Rückfluss hemmt und letztlich zu einer Reduktion der Vorlast führt. Bei Volumenreagibilität induzieren diese zyklischen Veränderungen der ventrikulären Füllung zyklische Veränderungen des Schlagvolumens und des arteriellen Pulsdrucks und erzeugen so höhere Werte für SVV und PPV. Beim spontanatmenden Patienten bestehen jedoch negative Druckverhältnisse, unter welchen in mehreren Studien kein Nachweis der Prädiktion einer Volumenreagibilität erbracht werden konnte (Heenen et al., 2006). Prinzipiell ist jedoch von umgekehrten Druckverhältnissen auszugehen, welche theoretisch bei Spontanatmung durch den negativen Druck bedingt, eine negative Fluktuation ergeben könnten (Mead J Fau - Gaensler and Gaensler, 1959, MacIntyre, 1986).

Auch für unterstützt beatmete Patienten konnte in den wenigen vorhandenen Studien zu dieser Beatmungsform keine Prädiktion der Volumenreagibilität mittels SVV und PPV erfolgen (Monnet et al., 2006).

Im angewendeten Setting handelte es sich auch nach Beatmungsumstellung weiterhin um eine druckunterstützte Spontanatmung. Damit liegt weder die in anderen Studien beschriebene Form der vollständig mechanischen Beatmung noch, aufgrund der druckunterstützten Beatmung, eine reine Spontanatmung vor. Dies erhöht die Komplexität der hämodynamischen Vorgänge und erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien. Zudem ist die Herzlungeninteraktion unter dieser Beatmungsform noch nicht vollständig verstanden, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

Fakt ist jedoch, dass es unter dieser Beatmungsform zu Schwankungen im Tidalvolumen kommt, welche SVV und PPV beeinflussen (Reuter et al., 2003). Jedoch konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die AZV Varianz unter DU Beatmung zwar zunahm, die Varianz sich jedoch nicht sign. veränderte und somit eine Vergleichbarkeit von DK und DU Beatmung vorlag.

Zudem können spontane Einatmungsanstrengungen den intraabdominalen Druck durch Bauchmuskeinsatz erhöhen, wodurch die Vorlastantwort überhöht dargestellt wird und durch plötzliche Erhöhungen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens verringert sich die linksventrikuläre diastolische Compliance durch den Prozess der ventrikulären Interdependenz, wodurch die linksventrikuläre Füllung und das Schlagvolumen, unabhängig von der Vorlast-Ansprechempfindlichkeit, verringert werden kann (De Backer and Pinsky, 2007). Weitere Einflussfaktoren können nicht ausgeschlossen werden.

In der **Untersuchungsgruppe 2** erfolgte in 33 Messreihen eine Volume-Challenge an druckunterstützt beatmeten Patienten, wobei eine Zunahme des HI um >10% als Response gewertet wurde und in 33,3% der Fälle erreicht werden konnte. Ein Anstieg des HI zeigte sich hingegen in 76% der Messungen. Hier muss beachtet werden, dass bereits vor VC hohe Werte für GEDI und ZVD sowie HI vorlagen, jedoch der klinische Verdacht auf Profit durch Volumengabe die Durchführung einer VC rechtfertigte.

Anhand des Anstiegs des HI >10% erfolgt die Einteilung in zwei Gruppen: *responder* und *non responder*. Diese wurden bezüglich biometrischer Daten und hämodynamischer Ausgangsparameter und Beatmungsparameter verglichen und geprüft, ob anhand der Ausgangswerte eine Volumenreagibilität vorhergesagt werden kann. Hierbei ergab sich jedoch für keinen der Parameter ein sign. Unterschied bei *respondern* und *non respondern*. Auch nach Adjustierung bzgl. des Herzrhythmus ergaben sich keine neuen Effekte, insbesondere auch nicht unter Betrachtung der SVV als binäre Variable, da in Studien, welche die Vorhersagbarkeit der Volumenreagibilität mittels SVV postulierten cut-off-Werte zw. 10-13 beschrieben wurden (Marik et al., 2009, Berkenstadt et al., 2005). Auch eine Anpassung der cut-off Werte auf 8 bzw 15% erbrachte keinen Effekt.

Zur Ermittlung prädiktiver Parameter für die Volumenreagibilität erfolgte eine zweiseitige Korrelationsanalyse. Jedoch korrelierte keiner der vor Volume-Challenge erhobenen Hämodynamik- sowie Beatmungsparameter mit einer Änderung des HI, insbesondere auch nicht SVV und PPV. Auch in einer Subgruppenanalyse mit Adjustierung um ein mittleres AZV > 8ml/kgKG, welches ebenfalls in mehreren Studien als Kriterium für die Anwendbarkeit der SVV als prädiktiven Parameter genannt wurde

(Lakhal et al., 2011, Cecconi et al., 2014, De Backer et al., 2009), ergab sich keine Korrelation zwischen SVV und *respondern*.

Auch für die HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus adjustierte SVV (=SVVprädiktiv) aus der Untersuchungsgruppe 3 konnte in der Regressionsanalyse keine Vorhersagekraft für eine Änderung des HI gezeigt werden.

Die Assoziation des SVV mit der HF konnte gezeigt werden, auch wenn sich hieraus zunächst kein prädiktiver Parameter berechnen lies. Hier wäre denkbar, die Anfälligkeit des SVV durch Arrhythmie und HF zu verringern, indem die Bestimmung von SVV max, min und mean zur Berechnung des SVV nicht über 30 Sekunden, sondern über 30 Herzschläge erfolgt.

Das vollständige Fehlen prädiktiver Eigenschaften für alle Parameter wurde nicht erwartet, da aus physiologischen Überlegungen und vorhergehenden Studien Einflüsse zu erwarten gewesen wären. Daher erfolgte trotz fehlender Korrelation eine multiple Regressionsanalyse, die schließlich sign. Einflüsse von BMI, AZV_Varianz, AF_Mittelwert, MAD, GEF, SVV, HF und SVRI zeigte. Der Parameter „Prädiktor“, welcher sich aus der Formel mittels Regressionskoeffizienten berechnet zeigte sich jedoch trotz Signifikanz des Modells nicht prädiktiv für eine Änderung des Herzindex. Erklärt werden könnte dies durch eine hohe confounder Bias im ausgewählten Patientenkollektiv der schwerkranken Patienten mit unklaren Einflussfaktoren bei vorwiegend gastrointestinal erkrankten Patienten mit erhöhtem Bauchdruck sowie aufgrund der Beatmung.

In der **Untersuchungsgruppe 3** erfolgten 129 Messungen an 43 DU beatmeten Patienten. Hier ging es um die Beeinflussung der SVV durch Hämodynamik und Beatmungsparameter mit dem Ziel die SVV durch Bereinigung von Störfaktoren zu verbessern.

In der Korrelationsanalyse von SVV und den Beatmungsparametern ergaben sich keine sign. Assoziationen. Weder zu AF und AZV und deren Varianzen noch zu Beatmungseinstellungen wie PEEP und Ppeak. Dies verwundert insofern, als das aufgrund der Herzlungeninteraktion durch unterschiedliche Beatmungsdrücke auch hierdurch induzierte Schwankungen in der SVV bzw. PPV zu erwarten gewesen wären (Pinsky, 2017). Zudem ist von einer absoluten Schwankung der Werte für SVV und PPV in Abhängigkeit des AZV aufgrund der damit einhergehenden inspirations-

bedingten Abnahmen des ITBV und des Schlagvolumens zu rechnen gewesen (Mesquida et al., 2011). Daher gilt bisher auch die Beatmung mit einem Tidalvolumen von $>8\text{ml/kgKG}$ als Kriterium für die Anwendbarkeit von SVV und PPV als Prädiktoren für Volumenreagibilität (De Backer et al., 2005).

Nachweisen ließ sich jedoch ein Einfluss der mittleren AF, was die Ergebnisse von De Backer et. al bestätigte, welche jedoch in einem Kollektiv der kontrolliert beatmeten Patienten ermittelt wurden (De Backer et al., 2009).

Auf gleiche Weise erfolgte die Analyse des SVV mit den Hämodynamikparametern. Hierbei ergaben sich Assoziationen mit PPV, PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF, sodass diese in einem Forward-Selection Verfahren kombiniert wurden. Hierbei zeigten sich PPV, HF, AF und tendenziell HF mit SVV assoziiert, sodass diese in einem Regressionsmodell kombiniert wurden. Die Residuen des Modells entsprechen den korrigierten SVV-Werten und wurden in Untersuchungsgruppe 2 berücksichtigt. Diese zeigten sich jedoch nicht prädiktiv für die Vorhersage der *responsiveness*.

PPV wurde aufgrund der hohen Korrelation mit SVV aus den weiteren Analysen ausgeschlossen und ein neues Modell ohne PPV gerechnet. Dabei ergab sich eine hohe Signifikanz für die Beeinflussung des SVV durch GEF, HF, PVPI, SVI und SVRI sowie AF_Mittelwert. Diese Parameter wurden in einem multiplen Regressionsmodell vereint und die sich hieraus ergebende Formel für eine um diese Faktoren korrigierte SVVprädiktiv in der Untersuchungsgruppe 2 auf prädiktive Eigenschaften getestet. SVVprädiktiv zeigte jedoch keine Vorhersagekraft für eine Änderung des Herzindex. Zu beachten gilt hier, dass es sich bei SVVprädiktiv um einen Schätzwert handelt, in welchen die gemessene SVV nicht eingeht. Zeigt sich die gemessene SVV nicht prädiktiv, wie in dieser Studie gezeigt, wird sich somit auch der errechnete SVV nicht prädiktiv zeigen und somit eine reine Berechnung ohne Messung des tatsächlichen SVV nicht möglich sein. Hier gilt es in weiteren Studien zu prüfen ob beispielsweise eine Indizierung des gemessenen mit dem errechneten SVV (SVVprädiktiv/SVVgemessen), bei der $SSVprädiktiv > SVVgemessen$ auf einen Volumenmangel hinweist, eine Vorhersagekraft für Volumenreagibilität besitzt.

Zusammenfassend konnte sich in dieser Studie unter DU Beatmung kein Parameter als prädiktiv für die Volumenreagibilität erweisen. Zu diskutieren ist, ob dies alleine in der geringen Fallzahl begründet liegt. Noch ist nicht vollständig geklärt, welche Pa-

parameter insgesamt Einfluss auf die Herzlungeninteraktion unter druckunterstützter Beatmung nehmen. Aufgrund der Fragestellung, des Studiendesigns und des Patientengutes der internistischen Intensivstation auf welcher diese Studie durchgeführt wurde, wurde nicht nur die Grundannahme der kontrollierten Beatmung außer Kraft gesetzt sondern es bestand auch in einigen Fällen kein Sinusrhythmus, das Tidalvolumen lag aufgrund der lungenprotektiven Beatmung $<8\text{ml/kgKG}$, es bestand die Notwendigkeit zur Katecholamintherapie und die Patienten befanden sich in unterschiedlicher Sedierungstiefe. Ein multizentrisches Studiendesign könnte aufgrund der höheren Patientenzahl strengere Aufnahmekriterien ermöglichen und damit zu einer besseren Differenzierung der Einflussfaktoren führen.

5.3 Limitationen der Studie

Wie jedes teil-automatisierte Verfahren ist auch das Monitoring mittels PiCCO[®]-System anfällig für anwenderbedingte Fehler. Angefangen bei der korrekten Katheterlage, über die technische Geräteeinweisung, die korrekte Lagerung des Patienten, Lage des Drucksensors und Durchführung eines Nullabgleichs bis hin zur Temperatur des Injektats sowie Geschwindigkeit der Injektion bestehen zahlreiche Quellen, die systematische Fehler entstehen lassen. Eine präzise Durchführung der Messalgorithmen und Erfahrung in der Auswertung der Messergebnisse, nicht zuletzt im Hinblick auf Plausibilität, sind von immenser Wichtigkeit.

Hier konnte durch ein festgelegtes Untersuchungsprotokoll und die Durchführung aller Untersuchungen durch denselben Untersucher eine geringe Interobserver-Variabilität gewährleistet werden.

Eine weitere Limitation der Studie liegt im Patientenkollektiv der internistischen Intensivstation. Diese liegt insbesondere in der Art der Erkrankungen, hier vor allem Leberzirrhose und Sepsis, welche nicht den Idealzustand des Probanden (vgl. (post-)operativ beatmete Patienten mit stabilen Kreislaufverhältnissen) entsprechen, jedoch die klinische Realität widerspiegeln.

Die Limitation dieser Studie liegt jedoch erheblich in der geringen Fallzahl, die durch die Verweildauer der Patienten und die geringe Bettenanzahl im Rahmen des monozentrischen Studiendesigns bedingt ist. Zur weiteren Evaluation der Abhängigkeit der Variabilitätsparameter der PCA in Abhängigkeit der Beatmung sollte die Fallzahl in jedem Fall erhöht, ggf. das Setting auf eine Multicenter-Studie ausgeweitet werden.

5.4 Ausblick

Die Einflüsse der Beatmung auf die Hämodynamikparameter sind weiterhin nicht vollständig geklärt und die Forschung in diesem Gebiet ist weiterhin sehr aktiv.

Ziel ist es, die Patienten vor unnötigen Volumengaben zu bewahren und Volumenreagibilität durch möglichst non-invasive Tests vorherzusagen (Monnet and Teboul, 2018a). Bei inzwischen diversen invasiven, minimal-invasiven sowie nicht-invasiven vorliegenden Methoden zum hämodynamischen Monitoring gilt es für jeden Patienten die geeignete Technik zu erkennen und anzuwenden (Saugel and Vincent, 2018). Hierfür bieten sich auch bei druckunterstützt und spontan atmenden Patienten der-

zeit die Methoden der internen Volume-Challenge wie passive leg raising und end-expiratory occlusion test an (EEOT) (Jozwiak et al., 2018).

In einem Review (Chaves et al., 2018) konnte gezeigt werden, dass im Kollektiv der spontan atmenden Patienten mit mechanischer Unterstützung die Änderung des Schlagvolumens beim Passive-leg-raising-Test die genaueste Vorhersagekraft bezüglich der Volumenreagibilität besitzt, während die SVV die schlechteste Vorhersagekraft besitzt. Das untersuchte Kollektiv bestand jedoch aus insgesamt lediglich 77 Patienten aus 3 Studien, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht. Auch für den EEOT konnte in mehreren Studien die Vorhersage der Volumenreagibilität auch bei Patienten mit Arrhythmien und Spontanatmung gezeigt werden (Silva et al., 2013, Monnet et al., 2012) . Die Limitation des Tests liegt jedoch in einer zu hohen Atemfrequenz bei Spontanatmung die das endexpiratorische 15 Sekundenintervall des Okklusionsstopps durchbricht. Daher bleibt die Vorhersage der Volumenreagibilität bei Spontanatmung weiterhin Limitationen unterworfen und die Herausforderung die Herzlungeninteraktion weiter zu erforschen und beatmungsunabhängige Methoden zu entwickeln.

6. ZUSAMMENFASSUNG

6.1 Hintergrund

Beim kritisch kranken Patienten besteht ein schmaler Grat zwischen Optimierung der Herzleistung und damit Verbesserung der Organperfusion durch Volumengabe über den Frank-Starling-Mechanismus und Volumenüberladung mit kardialer Dekompensation und Verschlechterung des Gasaustauschs. Das erweiterte hämodynamische Monitoring, wie hier angewendet mit der PiCCO®-Technologie, ist daher fester Bestandteil der modernen Intensivmedizin. Es liefert mit den Parametern wie HI, SVI, GEDI, ELWI, SVV und PPV wichtige Informationen über den intravasalen Volumenstatus und die kardiale Leistungsfähigkeit des Patienten.

Insbesondere für SVV und PPV konnte unter den Voraussetzungen der kontrollierten Beatmung und des Sinusrhythmus prädiktive Eigenschaften für Volumenreagibilität bestätigt werden, welche den statischen Parametern überlegen sind (Preisman et al., 2005, Reuter et al., 2002a).

Diese Voraussetzungen sind jedoch nur bei ca. 10% der internistischen Intensivpatienten erfüllt (Huber, 2008).

Um Volumenreagibilität klinisch zu testen ist die Volume-Challenge Mittel der Wahl (Cecconi et al., 2011). Bei dieser erhält der Patient intravenöse eine definierte Menge Flüssigkeit über einen bestimmten Zeitraum. Anhand der Veränderung der Werte für beispielsweise MAD, HI, SVI, Katecholaminbedarf oder ELWI kann beurteilt werden, ob die Kreislagsituation durch das zusätzliche Volumen gebessert werden kann. Dieses Verfahren ist Test und Behandlung zugleich, jedoch zeit- und personalintensiv und bietet das Risiko der Volumenüberladung des Patienten. Idealerweise sollte es einen Parameter geben, der auch ohne Volume-Challenge die Volumenreagibilität des Patienten auch unter druckunterstützter Beatmung vorhersagen kann.

Ziel dieser Studie ist war daher die Auswirkungen zu zeigen, welche die Umstellung von druckkontrollierter auf druckunterstützte Beatmung auf die hämodynamischen Parameter hat. Des Weiteren wurden die Hämodynamik-Parameter, anhand der durchgeführten Volume-Challenges, auf ihre prädiktiven Eigenschaften bezüglich der Volumenreagibilität unter DU Beatmung getestet. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf den Parametern SVV und PPV. Aus den Parametern, die sich als Vorhersagenwerte für die Volumenreagibilität besonders eignen, sollte eine Formel zur Berechnung eines neuen Parameters entwickelt werden, der die prädiktiven Eigenschaften seiner Komponenten in sich vereint.

In einer weiteren Untersuchung wurden die auf SVV einflussnehmenden Parameter unter druckunterstützter Beatmung untersucht und hierdurch eine durch diese Faktoren rechnerisch bereinigte SVV ermittelt. Diese wurde schließlich im Kollektiv der VC auf ihre prädiktiven Eigenschaften geprüft.

6.2 Methoden

Die offene, prospektive, monozentrische Studie wurde an 56 intensivpflichtigen internistisch erkrankten Patienten mit Indikation zur invasiven Beatmung und zum hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO[®], welche auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar von Oktober 2012 bis April 2014 behandelt wurden, durchgeführt. Hauptkrankheitsbilder waren Pneumonie und Sepsis.

Bei allen Patienten erfolgte die Erfassung biometrischer Daten, eine klinische Untersuchung, Erfassung der aktuellen laborchemischen Parameter, eine Blutgasanalyse sowie Berechnung der Scores GCS, TISS-10, SAPS, SOFA und Apache II.

Das Studiendesign umfasste drei Gruppen von Versuchsabläufen in deren Mittelpunkt das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels der PiCCO₂[®]-Technologie der Fa. Pulsion Medical Systems (München, Deutschland) sowie die Erfassung der Beatmungsparameter und der Variabilität von Atemzugvolumen und Atemfrequenz stand.

Es folgte die Aufzeichnung der Beatmungsart (BIPAP/ASB, CPAP/ASB, CPAP) und der Beatmungsparameter, wie FiO₂, P_{peak}, P_{mean}, PEEP, Δ P_{asb}, VT, MV und AF anhand des Beatmungsmonitors Evita XL[®] der Fa. Dräger (Dräger Medical AG, Lübeck, Deutschland) und zur Erfassung von AZV und AF und deren Varianz über 200 Atemzüge die Auslesung der Evita XL[®] mittels der von Drägermedical zur Verfügung gestellten Software VentView[®] 2.n.

In der ersten Gruppe erfolgte in insgesamt 20 Messreihen vor und nach der Umstellung des jeweiligen Patienten von druckkontrollierter auf druckunterstützte Beatmung die Aufzeichnung der Beatmungsparameter. Die Kalibrierung des PiCCO[®]-Systems mittels Thermodilution und Erfassung der Hämodynamikparameter erfolgte ebenfalls einmal vor und einmal nach der Beatmungsumstellung.

In der zweiten Gruppe erfolgte in 33 Fällen die Durchführung einer Volume-Challenge mit Beurteilung der Volumenreagibilität des Patienten. Dabei wurde zunächst eine Thermodilutionsmessung durchgeführt und die Ausgangswerte notiert. Die sonstige Volumenzufuhr wurde gestoppt und dem Patienten wurde intravenös über 30 min 7ml 0,9% NaCl/kgKG verabreicht. Nachdem das Volumen vollständig infundiert worden war, wurde erneut eine Thermodilutionsmessung durchgeführt. Bei Anstieg des HI um mindestens 10% wurde der Patient als *responder* gewertet. Gleichzeitig erfolgte die Erfassung der Beatmungsparameter bei diesen, ausschließlich druckunterstützt beatmeten, Patienten.

In der dritten Gruppe erfolgte die Messung der PiCCO[®]-Parameter und der Beatmungsparameter an druckunterstützt beatmeten Patienten in insgesamt 129 Messreihen an 43 Patienten.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Excel (Microsoft Excel 2011) und SPSS (IBM SPSS Statistics 22-24). Der Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde gelegt.

6.3 Ergebnisse

In der **Untersuchungsgruppe 1** wurden die Auswirkungen einer Beatmungsumstellung von druckkontrollierter Beatmung im Modus BIPAP/ASB auf druckunterstützte Beatmung im Modus CPAP/ASB auf die TPTD, insbesondere der Einfluss auf die SVV und die Atemvariablen AZV und AF untersucht.

Im Vergleich der Parameter unter den unterschiedlichen Beatnungsmodi ergab sich im T-Test ein signifikanter Mittelwertunterschied beim mittleren AZV ($p=0.015$), der minimalen AF ($p=0.000$) sowie im mittleren Beatmungsdruck P_{mean} ($p=0.030$). Im Wilcoxon-Test zeigte sich ein signifikanter Mittelwertunterschied bei der mittleren AF ($p=0.021$) und der Varianz der AF ($p=0.000$).

Es fand sich durch die Umstellung des Beatnungsmodus somit eine weniger invasive Beatmung durch Abnahme des mittleren Beatmungsdruckes und physiologischere Beatmung durch Abnahme der mittleren und minimalen Atemfrequenz sowie Zunahme der Varianz der Atemfrequenz. Das Atemzugvolumen nahm in der Gesamtbetrachtung ebenfalls bei gleichbleibender Varianz zu.

Für die TD-Parameter konnte durch Vergleich der Ergebnisse vor und nach Beatmungsumstellung keine signifikante Änderung nachgewiesen werden.

Auch in einer Adjustierung bzgl. des Herzrhythmus ergab sich kein Umstellungseffekt für SVV und PPV.

Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho erfolgte die Zusammenhangsanalyse zwischen hämodynamischen Parametern und Einstellungsvariablen der Beatmungsmaschine sowie BMI um zu erörtern, ob diese Variablen zur Adjustierung berücksichtigt werden müssen. Es bestand jedoch insbesondere keine sign. Korrelation zwischen SVV bzw. PPV und den Beatmungsdrücken.

Zwischen SVV und PPV zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($r=0.785$, $\text{sig.}=0.000$).

Anschließend erfolgte die weitere Analyse des Umstellungseffektes mittels linearem gemischtem Modell mit den Hämodynamikparametern SVV und PPV als Responsevariablen und der Umstellung der Beatmungsmodalität als Prädiktor.

In einer Subgruppen-Analyse wurde dieses Modell mit Adjustierung bezüglich des Vorliegens einer absoluten Arrhythmie durchgeführt. Hierdurch ergab sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Effekt.

Im Weiteren wurden die Beatmungsarten bezüglich AZV und AF und deren Variabilität verglichen.

Besonderheit der untersuchten Beatmungsmodi ist die Möglichkeit des Patienten sowohl im BIPAP als auch im CPAP Modus spontane Atemzüge zu tätigen, sodass auch im druckkontrollierten Modus Schwankungen des AZV und der AF zu erwarten waren.

Betrachtet man alle Einzelverläufe, so gab es Patienten bei denen das AZV unter DU-Beatmung auch abnahm und Patienten bei denen die AZV Varianz zu- bzw. abnahm. Auch die AF stieg in einigen Fällen an. Einzig die AF Varianz nahm in allen Fällen durch die Umstellung auf DU signifikant zu.

Der weitere Vergleich der Beatmungsarten hinsichtlich AF und AZV erfolgte mit Hilfe linearer gemischter Modelle, da hierdurch die Abhängigkeit der 200 Messungen untereinander, sowie die Abhängigkeit der Vorher-/Nachher-Messungen berücksichtigt werden konnte.

Hierbei ergab sich ein sign. Umstellungseffekt auf die AF, eine Adjustierung bzgl. BMI und Herzrhythmus ergab keinen weiteren Effekt.

Bei der Untersuchung des AZV zeigte sich kein sign. Umstellungseffekt. Der sign. Effekt des Herzrhythmus war bei nur 2 vorliegenden Fällen von Vorhofflimmern nur eingeschränkt verwertbar.

Nach Umstellung der Beatmung auf den DU Modus ergab die Korrelation nach Spearman-Rho eine signifikante Korrelation zwischen AZV-Varianz bzw. Standardabweichung und AF-Varianz/AF-Standardabweichung ($r=0.487$, $p=0.029$), sodass eine hohe AF-Varianz mit einer hohen Varianz im AZV einherging.

Zusammenfassend konnte also keine sign. Auswirkung der Beatmungsumstellung auf die Hämodynamik-Parameter, insbesondere SVV und PPV, gezeigt werden. Auch unter Adjustierung des Herzrhythmus ergab sich kein sign. Umstellungseffekt auf SVV und PPV.

Die mittlere, die minimale AF und die AF Varianz sowie das mittlere AZV und Pmean änderten sich signifikant. Im Vergleich der Beatmungsmodi unter Berücksichtigung der Abhängigkeit der Messungen untereinander zeigte sich ein sign. Umstellungseffekt für die AF, jedoch nicht für das AZV, wobei sich bei weiterer Adjustierung kein signifikanter Effekt des Herzrhythmus (SR/AA) zeigte.

In der **Untersuchungsgruppe 2** erfolgte in 33 Messreihen eine Volume-Challenge an druckunterstützt beatmeten Patienten, wobei eine Zunahme des HI um $>10\%$ als *response* gewertet wurde und in 33,3% der Fälle erreicht werden konnte.

Anhand des Anstiegs des HI $>10\%$ erfolgte die Einteilung in *responder* und *non responder*. Im Vergleich der Gruppen mittels T-Test und nach Kolmogorov-Smirnov bezüglich biometrischer Daten, hämodynamischer Ausgangsparameter und Beatmungsparameter ergab sich für keinen der Parameter ein signifikanter Unterschied bei *respondern* und *non respondern*.

Zur Ermittlung prädiktiver Parameter für die Volumenreagibilität erfolgte eine zweiseitige Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho. Jedoch korrelierte keiner der vor Volume-Challenge erhobenen Hämodynamik- sowie Beatmungsparameter mit einer Änderung des HI, insbesondere auch nicht SVV und PPV. Auch nach Adjustierung bzgl. des Herzrhythmus mittels logistischem Regressionsmodell ergaben sich keine neuen Effekte. Auch die Subgruppenanalysen mit Betrachtung der SVV als binäre

Variable ≥ 10 / <10 (+/- Berücksichtigung des Herzrhythmus) und Tidalvolumen $>8\text{ml/kgKG}$ erbrachten keinen Zusammenhang des SVV mit *respondern*.

Auch für die HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus adjustierte SVV (=SVVprädiktiv) aus der Regressionsanalyse in Untersuchungsgruppe 3 konnte keine Vorhersagekraft gezeigt werden.

In der **Untersuchungsgruppe 3** erfolgten 129 Messungen an 43 DU beatmeten Patienten. Hier ging es um die Beeinflussung der SVV durch Hämodynamik und Beatmungsparameter mit dem Ziel, die SVV durch Bereinigung von Störfaktoren zu verbessern.

In der Analyse mittels linearem gemischtem Modell ergaben sich signifikante Assoziationen des SVV mit der mittleren AF, PVPI, GEF, SVI, PPV, SVRI und HF.

In einem Forward-Selection Verfahren zeigten sich HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus mit SVV assoziiert, sodass diese in einem Regressionsmodell kombiniert wurden. Die daraus resultierende Gleichung für SVVprädiktiv fand in Untersuchungsgruppe 2 Anwendung, zeigte jedoch keine prädiktiven Eigenschaften.

6.4 Fazit

In dieser Studie fanden sich zwar Parameter, die sowohl die Änderung des Herzindex (BMI, AZV_Varianz, AF_Mittelwert, MAD, GEF, SVV HF und SVRI) also auch die SVV (HF, PVPI, SVRI, AF_Mittelwert und Arrhythmiestatus) beeinflussen. Jedoch lies sich hieraus kein für Volumenreagibilität prädiktiver Parameter unter druckunterstützter Beatmung ermitteln. Hierdurch wurden zunächst bestehende Studien, welche die kontrollierte Beatmung als Grundvoraussetzung zur Volumenprädiktion mittels SVV und PPV sehen bestätigt.

Dennoch scheinen diese Parameter neben der Beatmungsart vielen weiteren Einflüssen zu unterliegen. Das Ergebnis der Studie kann somit durch diverse Faktoren beeinträchtigt (bspw. Katecholaminbedarf, Herzrhythmusstörungen, Tidalvolumen $<8\text{ml/kgKG}$) worden sein. Die Differenzierung der multiplen Einflüsse ist aufgrund des kleinen Studienkollektives erschwert. Eine Datenerhebung an einem größeren Patientenkollektiv und unter noch differenzierteren Einschlusskriterien erscheint daher sinnvoll um alle Einflüsse auf die Hämodynamik zu klären und von den beatmungsbedingten Einflüssen zu differenzieren.

Bis dahin kann aktuell bei druckunterstützt beatmeten Patienten keine Empfehlung zur Anwendung der SVV bzw. PPV zur Vorhersage der Volumenreagibilität gegeben werden. Eine individuelle Therapiesteuerung mittels invasiver, minimal-invasiver sowie nicht-invasiver bestehender Methoden zum hämodynamischen Monitoring oder mittels Methoden der „internen“ Volume Challenge, wie passive-leg-raising-test oder EEOT (end-expiratory occlusion test) (Jozwiak et al., 2018), ist erforderlich um die Volumenreagibilität abzuschätzen und Volumenüberladung zu verhindern.

7. ABSTRACT

7.1 Background

In critically ill patients there is a narrow line between optimization of cardiac output and thus improvement of organ perfusion by volume administration via the Frank Starling mechanism and volume overload with cardiac decompensation and deterioration of gas exchange. Advanced hemodynamic monitoring, as used here with PiCCO[®] technology, is therefore an integral part of modern intensive care medicine. It provides important information about the patient's intravascular volume status and cardiac performance with parameters such as HI, SVI, GEDI, ELWI, SVV, and PPV. In particular for SVV and PPV predictive performance for volume responsiveness could be confirmed under the conditions of controlled ventilation and sinus rhythm, which are superior to the static parameters (Preisman et al., 2005, Reuter et al., 2002a). However, these conditions are only available in approximately 10% of the critically ill patients at internal intensive-care units (Huber, 2008).

To clinically test volume responsiveness, the Volume Challenge remains goldstandard (Cecconi et al., 2011). In this, the patient receives a defined amount of fluid intravenously over a short period of time. Based on the change in the values for, for example, MAD, HI, SVI, catecholamine requirement or ELWI can be determined whether the circulatory situation can be improved by the additional volume. This procedure is both a test and a treatment, but it is time-consuming, labor-intensive and carries the risk of volume overload for the patient. Ideally, there should be a parameter that can predict the volume responsiveness, even under pressure-assisted ventilation, even without volume challenge.

Therefore, the aim of this study is to show the effects of switching from pressure-controlled to pressure-assisted ventilation on hemodynamic parameters. Furthermore, the hemodynamic parameters were tested for their predictive properties for volume response under pressure-support ventilation based on volume challenges. Special attention is paid to the parameters SVV and PPV. From the parameters that are especially useful in predicting, a formula should be developed to calculate a new parameter that combines the predictive properties of its components.

In a further study, parameters influencing SVV were investigated under pressure-assisted ventilation, thereby determining a SVV that had been adjusted to these factors. This was eventually tested in the collective of VC on their predictive properties.

7.2 Methods

The open, prospective, monocentric study was carried out on 56 critically ill patients with indications for invasive ventilation and hemodynamic monitoring using PiCCO[®], who were treated at the ICU 2/11 of the University Hospital MRI from October 2012 to April 2014. Major illnesses were pneumonia and sepsis. Biometric data were collected for each patient, a physical examination was performed, the current laboratory parameters were recorded, a blood gas analysis was performed and the GCS, TISS-10, SAPS, SOFA and Apache II scores were calculated.

The study design consists three groups of experimental procedures focusing on advanced hemodynamic monitoring using the PiCCO2[®] technology from Pulsion Medical Systems (Munich, Germany) as well as recording the ventilation parameters and the variability of tidal volume and respiratory rate.

The ventilation mode (BIPAP / ASB, CPAP / ASB, CPAP) and the ventilation parameters, such as FiO₂, P_{peak}, P_{mean}, PEEP, Δ P_{asb}, tidalvolume, minute ventilation and respiratory rate were recorded using the Evita XL[®] ventilation monitor from Dräger (Dräger Medical AG, Lübeck, Germany) and to record tidalvolume, respiratory rate and their variance over 200 breaths the Evita XL[®] was read out by using the software VentView[®] 2.n. provided by Drägermedical.

In the first experimental group, in a total of 20 series the respiration parameters were recorded before and after the changeover of the respective patient from pressure-controlled to pressure-assisted ventilation. Calibration of the PiCCO[®] system by thermodilution and recording hemodynamic parameters were also performed once before and once after the ventilation changeover.

In the second experimental group, 33 cases were performed with a Volume Challenge with an assessment of the patient's volume responsiveness. First, a thermodilution measurement was carried out and the initial values were recorded. Other volume was stopped and the patient received an infusion of 7ml/kgKG crystalloid solution for 30min. After the volume was completely infused, another thermodilution measurement was performed. When the HI increased by at least 10%, the patient was rated as a responder.

At the same time, the ventilation parameters were recorded in these patients, which were exclusively ventilated under pressure support.

In the third experimental group, the PiCCO[®] parameters and the ventilation parameters were measured on pressure-supported ventilated patients in a total of 129 series of measurements in 41 patients.

The data was analyzed with Excel (Microsoft Excel 2011) and SPSS (IBM SPSS Statistics 22-24). The evaluation was based on a significance of $p < 0.05$.

7.3 Results

In **experimental group 1**, the effects of switching from pressure-controlled ventilation in BIPAP / ASB mode to pressure-supported ventilation in CPAP / ASB mode to TPTD, in particular the effect on SVV, and respiratory variables, as tidal volume and respiratory rate, were examined.

In the comparison of the parameters under the different ventilation modes a significant mean difference was found in the T-test in the mean tidal volume ($p = 0.015$) and the minimal respiratory rate ($p = 0.000$) as well as in the mean ventilation pressure P_{mean} ($p = 0.030$). The Wilcoxon test showed a significant mean difference in mean respiratory rate ($p = 0.021$) and variance of the respiratory rate ($p = 0.000$).

It thus shows a decrease in mean ventilation pressure by switching the ventilation mode. The mean and minimum respiratory rate decreased, the variance of the respiratory rate increased. The tidal volume also increased at a constant variance.

For the TD parameters, no significant change could be detected by comparing the results before and after the ventilation changeover.

Also in an adjustment with respect to the heart rhythm, there was no conversion effect for SVV and PPV shown.

Correlation analysis according to Spearman-Rho was used to analyze the correlation between hemodynamic parameters and ventilator settings variables and BMI to discuss whether these variables need to be considered for adjustment. However, there was no sign. correlation between SVV or PPV and the ventilation pressures.

There is a highly significant correlation between SVV and PPV itself ($r = 0.785$, sig. = 0.000).

Subsequently, the further analysis of the conversion effect using a linear mixed model with the hemodynamic parameters SVV and PPV as response variables and the conversion of the ventilation modality as a predictor was carried out.

In a subgroup analysis, this model was performed with adjustment for the presence of an absolute arrhythmia. However, there was also no significant effect.

Furthermore, the types of ventilation, especially tidal volume and respiratory rate and their variability were compared.

A special feature of the examined ventilation modes is the ability of the patient to take spontaneous breaths in the BIPAP-Modus as well, so that fluctuations in the tidal volume and the respiratory rate were to be expected also in the pressure-controlled mode.

Looking at all individual cases, there are patients in whom the tidal volume under pressure-supported ventilation also decreased and patients in whom the tidal volume variance increased or decreased. The respiratory rate also increased in some cases. Only the respiratory rate variance increased significantly in all cases due to the switch to pressure-supported ventilation.

The further comparison of the types of ventilation with regard to tidal volume and respiratory rate was carried out with linear mixed models, as it was possible to take into account the dependence of the 200 measurements on each other and the dependence of the before and after measurements.

This showed a significant conversion effect on the respiratory rate. An adjustment with respect to BMI and heart rhythm revealed no further effect.

The investigation of the tidal volume showed no significant conversion effect. The significant effect of the heart rhythm can only be used to a limited extent, since absolute arrhythmia only occurred in two cases.

After switching ventilation to pressure-supported mode, the Spearman-Rho correlation showed a significant correlation between tidal volume variance and respiratory rate variance ($r = 0.487$, $p = 0.029$), so that high respiratory rate variance is associated with a high variance in the tidal volume.

In summary, no sign. effect of ventilation conversion could be shown on TD parameters, especially on SVV and PPV. Even with adjustment of the heart rhythm, there was no sign. conversion effect to SVV and PPV.

The mean, the minimum respiratory rate and the respiratory rate variance as well as the mean tidal volume and Pmean changed significantly. Comparing the ventilation modes, taking into account the dependency of the measurements on each other, shows a significant conversion effect for the respiratory rate, but not for the tidal volume, with no further effect of the cardiac rhythm (SR / AA).

In **experimental group 2**, a Volume Challenge was performed on pressure-supported ventilated patients in 33 series of measurements, whereby an increase of HI by > 10% was rated as a response and could be achieved in 33.3% of the cases. Based on the increase in HI > 10%, the division into responder and non responder took place. In comparison of the groups by means of T-test and according to Kolmogorov Smirnov with regard to biometric data, hemodynamic parameters and ventilation parameters, no sign. difference in responders and non-responders could be shown.

To determine predictive parameters for volume responsiveness, a two-tailed correlation analysis according to Spearman-Rho was performed. However, none of the hemodynamic and ventilation parameters collected prior to volume challenge correlated with a change in HI, especially not SVV and PPV. Even after adjustment with respect to the heart rhythm with logistic regression model, no new effects were found. Also the subgroup analyzes with consideration of the SVV as a binary variable ≥ 10 / < 10 (+/- consideration of the heart rhythm) and tidal volume > 8 ml / kgKG showed no relation of SVV with responders.

Also for the heart rate, SVRI, respiratory rate and arrhythmia adjusted SVV (= SVV predictive) from the regression analysis in study group 3 no predictive power could be shown.

In **experimental Group 3**, 129 measurements were performed on 43 pressure-supported ventilated patients. Here it was about how hemodynamics and ventilation parameters influence the SVV with the aim of improving the SVV by correcting confounding factors.

In the linear mixed model analyse, significant associations of SVV with mean respiratory rate, PVPI, GEF, SVI, PPV, SVRI, ELWI, and heart rate were found. Combined in a forward-selection procedure respiratory rate, heart rate, SVRI and arrhythmia status were associated with SVV, so they were combined in a regression model. The resulting SVVpredictive was used in experimental group 2, but did not show any predictive properties.

7.4 Conclusion

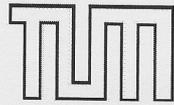
In this study, parameters affecting both the change in cardiac index (BMI, AZV_Varianz, AF_Mean, MAD, GEF, SVV HF and SVRI) and SVV (heart rate, PVPI, SVRI, AF_mean and arrhythmia status) were found. However, no predictive parameters for volume responsiveness under pressure-assisted ventilation could be derived from this. As a result, existing studies confirming controlled ventilation as a prerequisite for volume prediction by SVV and PPV are confirmed.

Nevertheless, these parameters seem to be subject to many other influences in addition to the type of ventilation. The result of the study may therefore be affected by various factors (eg catecholamine requirement, cardiac arrhythmia, tidal volume <8ml / kgKG). The differentiation of the multiple influences is difficult due to the small study collective. Collecting data from a larger group of patients and under even more differentiated inclusion criteria therefore makes sense to clarify all influences on haemodynamics and to differentiate them from respiratory influences.

Until now, it is currently not possible to recommend SVV / PPV to predict volume responsiveness in pressure-supported ventilated patients. Individual therapy control according to various invasive, minimally invasive and non-invasive methods for hemodynamic monitoring and methods of internal volume challenge such as passive-leg-raising-test or EEOT (end-expiratory occlusion test) (Jozwiak et al., 2018) are required to estimate the volume responsiveness and prevent volume overload.

8. ANHANG

8.1 Einwilligung und Datenschutzerklärung



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München



Direktor: Univ.-Prof. Dr. Roland M. Schmid

Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Nephrologie, Toxikologie

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Studien zur Interaktion der Hämodynamik mit anderen Organsystemen und zur Qualitätssicherung des PiCCO-Systems im klinischen Alltag einer internistischen Intensivstation

Schriftliche Einwilligung und datenschutzrechtliche Erklärung:

Ich, (Name der/s Patientin/en)

wurde von(Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie eingehend in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über spezielle Risiken und mögliche Komplikationen, zu stellen. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Des Weiteren wurde mir zugesichert, jederzeit erneut Fragen stellen zu können.

Ich wurde darüber informiert und bin damit einverstanden, dass meine in der Studie erhobenen Daten in pseudonymisierter Form aufgezeichnet werden. Es ist mir bewusst, dass Zugang zu meinen persönlichen Daten nur Personen gestattet ist, welche der Schweigepflicht und der Beachtung des Datenschutzes verpflichtet sind. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken. Bei Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Einwilligung freiwillig ist und diese jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass für mich Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung entstehen.

München, den

.....
Unterschrift der/s Patientin/en

.....
Unterschrift der/s aufklärenden Ärztin/Arztes



II. Medizinische Klinik
und Poliklinik
der Technischen
Universität
München

Direktor: Professor Dr. R.M. Schmid

Klinikum rechts der Isar

81675 München
Ismaninger Straße 22
Telefon: (0 89) 41 40 1
Durchwahl: 41 40-2454
Telefax: (089) 41 40-4905

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir informieren Sie hiermit über die mögliche Teilnahme an der Studie mit dem Titel:

**Studien zur Interaktion der Hämodynamik mit anderen Organsystemen und zur
Qualitätssicherung des PiCCO-Systems im klinischen Alltag einer internistischen
Intensivstation**

Studienhintergrund:

Eine schwerwiegende Erkrankung hat Ihre Aufnahme auf die Intensivstation 2/11 erfordert. Um Ihre Kreislauf-Funktion möglichst gut überwachen und unterstützen zu können, werden Sie mit einem modernen Kreislauf-Überwachungssystem (PiCCO, EV-1000, ProAqt, FloTrac, Pulmonalkatheter oder einem vergleichbaren Verfahren) überwacht. Unabhängig von wissenschaftlichen Untersuchungen wurde diese Form der Kreislauf-Überwachung gewählt, da sie uns eine bessere Kontrolle und Unterstützung Ihrer Kreislauf-Funktion als die herkömmliche Überwachung nur anhand von Puls und Blutdruck ermöglicht. Für Sie und zukünftige Patienten wie auch für unsere Qualitätskontrolle ist es dennoch wichtig, diese modernen Verfahren immer wieder kritisch zu bewerten und ggf. zu verbessern.

Daher bitten wir Sie um Ihre Zustimmung zur Auswertung der bei Ihnen erhobenen Daten und zum Vergleich dieser Kreislauf-Daten mit den Daten verschiedener anderer Organ-Funktionen



II. Medizinische Klinik
und Poliklinik
der Technischen
Universität
München

Klinikum rechts der Isar

81675 München
Ismaninger Straße 22
Telefon: (0 89) 41 40 1
Durchwahl: 41 40-2454
Telefax: (089) 41 40-4905

Direktor: Professor Dr. R.M. Schmid

Studiendurchführung:

Dies beinhaltet

- die Vorhersage der Wirksamkeit von Standard-Verfahren der Kreislauf-Therapie (u.a. Blutdruck-steigernde und -senkende Medikamente, Flüssigkeits-Gabe und Entzug) durch die o.g. Verfahren
- die Auswertung des Einflusses intensivmedizinischer Standardmaßnahmen Maßnahmen wie Beatmung, Nieren- und Leberersatzverfahren auf die erhobenen Daten der Kreislauf-Funktion
- Zusammenhang mit routinemäßig erhobenen Daten anderer Organfunktionen (Nieren-, Leber-, Magen-Darm-Funktion) und Standardmethoden der Überwachung von Intensiv-Patienten (Messung von Körper-Kern oder Oberflächen-Temperatur, Infektions-Monitoring).
- Qualitätskontrolle der Messmethodik (z.B. bei unterschiedlichen Katheterlagen).

Im Rahmen der Qualitätskontrolle können in Einzelfällen ein bis zwei zusätzliche Kreislauf-Messungen (schmerzlose Injektion von gekühlter Kochsalz-Lösung) erforderlich sein.

Ansonsten erfordern die o.g. für Sie keine zusätzlichen Belastungen.

Sollten sich die angewandten Verfahren von den üblichen Routinemaßnahmen unterscheiden, werden wir Sie selbstverständlich gesondert informieren.

Freiwillige Teilnahme:

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme an der Studie ablehnen oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen von Ihrer Zusage zur Teilnahme zurücktreten. Dadurch entstehen Ihnen keine Nachteile und Ihre Entscheidung hat keinen Einfluss auf Ihre nachfolgende medizinische Betreuung.

Datenverarbeitung und Datenschutz:

Alle Personen, von denen Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz. Die während der Studie von Ihnen erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe Ihres Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet. Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser pseudonymisierten Daten kann ein Abgleich mit Ihrer Krankenakte erforderlich sein. Alle an der Studie beteiligten Personen sind verpflichtet, Ihre Daten vertraulich zu behandeln.

8.2 Patientenprotokolle

8.2.1 Protokoll Experimentalgruppe 1

Datenerhebung-Doktorarbeit: Beatmungs-Umstellung

Datum:

Zeit:

Pat.-Daten

Patient	Geschlecht	Geb.-Dat.	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Krankheitsbild
	♂ ♀					

GCS	Apache II Score	SAPS	SOFA	Temperatur	Ausscheidung (ml)	Lage

BGA/Labor

pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	BE mmol/l	Hb g/dl	Hkt %	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Leukos G/l	Thrombos G/l	Harnstoff BUN	Bili mg/dl	Krea mg/dl

Beatmungs – Protokoll

prä

Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f

post

Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f

PiCCO – Protokoll

prä

ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
				/ ()																

post

ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
				/ ()																

8.2.2 Protokoll Experimentalgruppe 2

Datenerhebung-Doktorarbeit: Volume-Challenge

Datum:

Zeit:

Pat.-Daten

Patient		Geschlecht	♂ ♀	Geb.- Dat.		Alter		Größe (cm)		Gewicht (kg)		Krankheitsbild	
GCS		Apache II Score		SAPS		SOFA		Temperatur (°C)		Ausscheidung (ml)		Lage	

BGA/Labor

pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	BE mmol/l	Hb g/dl	Hkt %	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Leukos G/l	Thrombos G/l	Harnstoff BUN	Bili mg/dl	Krea mg/dl

Beatmungs – Protokoll

Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f

PiCCO – Protokoll

prä

ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
				/ ()																

intra (15 min)

ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
				/ ()																

post (30 min)

ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
				/ ()																

Besonderheiten:

8.2.3 Protokoll Experimentalgruppe 3

Datenerhebung-Doktorarbeit: DU Beatmung - Verlauf

Datum:

Zeit:

Pat.-Daten

Patient		Geschlecht	♂ ♀	Geb.-Dat.		Alter		Größe (cm)		Gewicht (kg)		Krankheitsbild	
GCS		Apache II Score		SAPS		SOFA		Temperatur		Ausscheidung (ml)		Lage	

BGA/Labor

I	pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	BE mmol/l	Hb g/dl	Hkt %	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Leukos G/l	Thrombos G/l	Harnstoff BUN	Bili mg/dl	Krea mg/dl

II	pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	BE mmol/l	Hb g/dl	Hkt %	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Leukos G/l	Thrombos G/l	Harnstoff BUN	Bili mg/dl	Krea mg/dl

III	pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol/l	BE mmol/l	Hb g/dl	Hkt %	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Leukos G/l	Thrombos G/l	Harnstoff BUN	Bili mg/dl	Krea mg/dl

Datenerhebung-Doktorarbeit: DU Beatmung - Verlauf

Datum:

Zeit:

Beatmungs – Protokoll

I	Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f
II	Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f
III	Beatmungsform	FiO ₂	P _{peak}	P _{mean}	ΔP _{ASB}	PEEP	V _{tidal}	MV	f

PiCCO – Protokoll

I	ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
					/ ()																
II	ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
					/ ()																
III	ZVK	AK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
					/ ()																

8.3 Protokolle zur Erfassung der Scores

8.3.1 Protokoll zur Erfassung des APACHE II-Scores

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		78-109		50-69		≤ 49		
	Herzfrequenz HF /min	≥ 180	140-179	110-139		78-109		55-69	40-54	≤ 39		
	Atemfrequenz AF /min (Beatmet und nicht beatmet)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5		
	Oxygenierung <small>Wenn der pO2/FiO2 ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO2) angeschlossen!</small>	≥ 500	350-499	200-349		< 200						
	<small>Bei einem P/F-Ratio wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO2) einbezogen!</small>					> 70	61-70		55-60	≤ 55		
	pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15		
	Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159	150-154	138-149		120-129	111-119	≤ 110		
	Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,3-4	2,5-2,9		≤ 2,5		
	Kreatinin mg/100ml <small>Bei einem Hämokritwert unter 30 Punkten</small>	≥ 3,5	2,3-4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6				
	Hämokrit %	≥ 60		50-59,9	46-49,9	38-45,9		20-29,9		≤ 20		
	Leukozyten (x1000)	≥ 40		20-39,9		15-19,9	3-14,9		1-2,9	< 1		
	Glasgow-Coma-Skala (GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score										
											Punkte gesamt:	

*Sie berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg) = pO₂-pO₂ und 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 gastrointestinalen 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 Hypertonie (>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.hiapsivCaseUnit.de/André Gerdes
- Ohne Gewähr -

8.3.2 Protokoll zur Erfassung des SOFA-Scores

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	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5,0
		ml/Tag	-	-	<500	<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

8.3.3 Protokoll zur Erfassung des SAPS-Scores

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	

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

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-60		120-159			≥160				<40	
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥200			70-99							<70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥39									
PaO ₂ /FiO ₂ * [mmHg]							≥200		100- <200			<100	
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5- <1,0							<0,5	
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,8						0,8- <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

8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems, 2006)	11
Abbildung 2	Pulskonturanalyse, art. Pulsdruckkurve in Abhängigkeit der Zeit (Pulsion Medical Systems, 2006)	12
Abbildung 3	Frank-Starling-Kurve; Volumenreagibilität (Huber, 2008)	15
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Indikatorverlaufs durch alle Komponenten des ITTV (Pulsion Medical Systems, 2006)	17
Abbildung 5	Ermittlung von MTt und DSt anhand der Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems, 2006)	18
Abbildung 6	Beatmungsmodus BIPAP/ASB modifiziert nach Dräger Medical Systems (Dräger Medical Systems, 2008)	21
Abbildung 7	Beatmungsmodus CPAP/ASB modifiziert nach Dräger Medical Systems (Dräger Medical Systems, 2008)	22
Abbildung 10	Einzelverläufe der TD und Beatmungsparameter bei Änderung des Beatmungsmodus	48
Abbildung 11	Korrelation FiO ₂ mit Pmean und PEEP	49
Abbildung 13	Korrelation von Ppeak und BMI	51
Abbildung 14	Korrelation von SVV und PPV unter DU	52
Abbildung 15	Beispielhafter Verlauf des AZV unter DK und DU Beatmung (Patient 1)	55
Abbildung 16	beispielhafter Verlauf der AF unter DK und DU Beatmung (Patient 1)	55
Abbildung 17	Liniendiagramm zur AF mit 95% CI in Abhängigkeit der Beatmungsumstellung Vorher/Nachher	57
Abbildung 18	Liniendiagramm zum AZV mit 95% CI in Abhängigkeit der Beatmungsumstellung Vorher/Nachher	58
Abbildung 20	Vergleich SVV von <i>respondern</i> und <i>non-respondern</i>	71
Abbildung 21	Korrelation von deltaSVV mit deltaHI	74
Abbildung 22	Korrelation der SVV zum Patientenalter bei DU Beatmung	85
Abbildung 23	Korrelation der SVV zum SOFA –Score bei DU Beatmung	85
Abbildung 24	Korrelationen von Ppeak und FiO ₂ bei DU Beatmung	89
Abbildung 25	Korrelationen von Pmean und FiO ₂ bei DU Beatmung	89
Abbildung 26	Korrelationen von PEEP und FiO ₂ bei DU Beatmung	90
Abbildung 27	Korrelationen von AZV Varianz und FiO ₂ bei DU Beatmung	90
Abbildung 28	Korrelationen von AZV Mittelwert und AF Mittelwert bei DU Beatmung	91
Abbildung 29	Signifikante Korrelation von SVV mit HF bei DU Beatmung	92
Abbildung 30	Signifikante Korrelationen von SVV mit SVRI bei DU Beatmung	92
Abbildung 31	Signifikante Korrelationen von SVV mit SVI bei DU Beatmung	93
Abbildung 32	Signifikante Korrelationen von SVV mit PPV bei DU Beatmung	93
Abbildung 33	Signifikante Korrelationen von SVV mit PVPI bei DU Beatmung	94
Abbildung 34	Signifikante Korrelationen von SVV mit HI bei DU Beatmung	94
Abbildung 35	Signifikante Korrelationen von SVV mit ZVD bei DU Beatmung	95
Abbildung 36	Signifikante Korrelationen von SVV mit PCHI bei DU Beatmung	95
Abbildung 37	Signifikante Korrelationen von SVV mit ELWI bei DU Beatmung	96
Abbildung 38	Signifikante Korrelationen von SVV mit GEF bei DU Beatmung	96
Abbildung 39	Graphische Darstellung des SVV Verlaufs getrennt nach Arrhythmiestatus	105
Abbildung 40	Graphische Darstellung des korrigierten SVV Verlaufs getrennt nach Arrhythmiestatus	106

8.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der PiCCO-Technologie (Pulsion Medical Systems, 2006).....	7
Tabelle 2 Patientencharakteristika Gesamtkollektiv	36
Tabelle 3 Patientencharakteristika nach Gruppen	38
Tabelle 4 Test auf Normalverteilung der Parameter mit Shapiro-Wilk.....	40
Tabelle 5 T-Test: signifikanter Mittelwertunterschied bei AZV zwischen DK und DU- Beatmung	41
Tabelle 6 Wilcoxon-Test: signifikanter Mittelwertsunterschied bei AF bei DK und DU- Beatmung	41
Tabelle 7 Gemischte Modelle mit SVV und PPV als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor.....	53
Tabelle 8 T-Test: signifikanter Mittelwertunterschied bei AF-Varianz zwischen DK und DU-Beatmung	54
Tabelle 9 Lineare gemischte Modelle mit AF als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor.....	56
Tabelle 10 Lineare gemischte Modelle mit AF als Responsevariable und Umstellungszeitpunkt als Prädiktor.....	56
Tabelle 11 Erfolg der <i>Volume-Challenge</i> in absoluter Häufigkeit Prozent unter unterschiedlicher Definition.....	61
Tabelle 12 Abnahme der Herzleistung durch <i>Volume-Challenge</i>	61
Tabelle 13 Änderung des ELWI bei <i>Volume-Challenge</i>	61
Tabelle 14 Änderung der hämodynamischen Parameter durch <i>Volumen-Challenge</i>	62
Tabelle 15 Test der Ausgangsmesswerte auf Normalverteilung	64
Tabelle 16 Hypothesentest nach Kolmogorov-Smirnov für normalverteilte Ausgangsparameter	64
Tabelle 17 Univariater Gruppenvergleich mittels T-Test.....	66
Tabelle 18 Subgruppenanalyse: Zusammenfassung der logistischen Regressionsmodelle mit <i>responder</i> als abhängiger Variable und unabhängige Variable Parameter + Arrhythmiestatus.....	69
Tabelle 19 Lineares Modell zur Assoziation der binären Variablen SVV >10 zu <i>respondern</i>	70
Tabelle 20 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>15 und <i>respondern</i>	71
Tabelle 21 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>8 und <i>respondern</i>	72
Tabelle 22 Univariate Analyse mittels logistischem Regressionsmodell zur Assoziation von Volumenreagibilität und AZV/kgK.....	72
Tabelle 23 Logistische Regressionsanalyse zur Assoziation von SVV und Volumenreagibilität mit Adjustierung um AZV/kgKG > 8ml/kgKG	73
Tabelle 24 Kreuztabelle zum Verhältnis von SVV>10 und <i>respondern</i> bei Sinusrhythmus	73
Tabelle 25 Korrelation von deltaSVV mit deltaHI.....	74
Tabelle 26 Korrektur der SVV um HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus mittels Regressionsanalyse und anschließende Prüfung des korrigierten SVV auf Assoziation mit Volumenreagibilität	76
Tabelle 27 Multiple Regressionsanalyse (rückwärts) mit deltaHI als abhängiger und Hämodynamik- und Beatmungsparametern als unabhängigen Variablen	78
Tabelle 28 Modellzusammenfassung multipleRegressionsanalyse mit deltaHI als abhängige Variable und PEEP, Ppeak, Pasb, HF, MAD, AZV-Varianz, AF- Varianz, SVV, GEF, SVRI und SVI als unabhängige Variablenn	79
Tabelle 29 Multiple Regressionsanalyse (rückwärts) mit deltaHI als abhängige und Hämodynamik- und Beatmungsparametern als unabhängige Variablen unter Ausschluss von PPV und SVI wg. Multikollinearität	82

Tabelle 30 Regressionsanalyse mit deltaHI als abhängige und Prädiktor als unabhängige Variable	83
Tabelle 31 Regressionsanalyse mit deltaHI als abhängige Variable und SVVprädiktiv als unabhängige Variable	84
Tabelle 32 Korrelation von SVV und Beatmungsparametern bei druckunterstützt beatmeten Patienten.....	86
Tabelle 33 Lineare gemischte Modelle mit SVV als abhängiger und Beatmungsparametern als unabhängiger Variable	88
Tabelle 34 Lineares gemischtes Modell mit SVV als abhängiger Variable und den weiteren hämodynamischen Parametern jeweils als unabhängiger Variable.....	98
Tabelle 35 Forward-Selection-Verfahren zur Assoziation des SVV mit PPV als festem Prädiktor und den Parametern PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF	100
Tabelle 36 Forward-Selection-Verfahren zur Assoziation des SVV mit den Parametern PVPI, GEF, SVI, SVRI, HF und AF	102
Tabelle 37 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und GEF, HF, PVPI, SVI und SVRI als unabhängigen Variablen	103
Tabelle 38 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und GEF, HF, PVPI, SVRI und AF als unabhängigen Variablen	103
Tabelle 39 Regressionsmodell mit korrigiertem SVV als Residuum.....	104
Tabelle 40 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und HF, PVPI, SVRI, AF und Arrhythmiestatus als unabhängige Variablen.....	107
Tabelle 41 Regressionsmodell mit um HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus korrigiertem SVV als Residuum.....	108
Tabelle 42 Regressionsmodell mit SVV als abhängiger Variable und HF, SVRI, AF und Arrhythmiestatus als unabhängige Variablen	109

8.6 Literaturverzeichnis

- (AWMF), A. W.-M. F. 2017. *S2k Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf [Accessed 02.05.2018].
- ANTONELLI, M., LEVY, M., ANDREWS, P., CHASTRE, J., HUDSON, L., MANTHOUS, C., MEDURI, G., MORENO, R., PUTENSEN, C., STEWART, T. & TORRES, A. 2007. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Medicine*, 33, 575-590.
- BAHNS, E. 2015. Das Atmungsbuch - Spontanatmung in maschineller Beatmung. <http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/generic/medical-documents/DE/atmungsbuch-bk-9066593-de.pdf> - 08.02.2016: Dräger Medical GmbH.
- BAUM, M. B., H.; PUTENSEN, C.; KOLLER, W.; PUTZ, G. 1989. Biphasic positive airway pressure (BIPAP) -- a new form of augmented ventilation. *Anaesthetist.*, 38, 452-8.
- BERKENSTADT, H., FRIEDMAN, Z., PREISMAN, S., KEIDAN, I., LIVINGSTONE, D. & PEREL, A. 2005. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth*, 94, 721-6.
- CANNESSON, M. 2010. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy.
- CANNESSON, M., LE MANACH, Y., HOFER, C. K., GOARIN, J. P., LEHOT, J.-J., VALLET, B. & TAVERNIER, B. 2011. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness: A "Gray Zone" Approach. *Anesthesiology*, 115, 231-241
10.1097/ALN.0b013e318225b80a.
- CAO, F., CHEN, R. L., LIU, X. F. & HE, R. 2009. [Effect of positive end-expiratory pressure on the pressure gradient of venous return in hypovolemic patients under mechanical ventilation]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 21, 583-6.
- CECCONI, M., BACKER, D., ANTONELLI, M., BEALE, R., BAKKER, J., HOFER, C., JAESCHKE, R., MEBAZAA, A., PINSKY, M. R., TEBOUL, J. L., VINCENT, J. L. & RHODES, A. 2014. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40, 1795-1815.
- CECCONI, M., PARSONS, A. K. & RHODES, A. 2011. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*, 17, 290-5.
- CHAVES, R. C. F., CORREA, T. D., NETO, A. S., BRAVIM, B. A., CORDIOLI, R. L., MOREIRA, F. T., TIMENETSKY, K. T. & DE ASSUNCAO, M. S. C. 2018. Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature.
- DE BACKER, D., HEENEN, S., PIAGNERELLI, M., KOCH, M. & VINCENT, J. L. 2005. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*, 31, 517-23.
- DE BACKER, D. & PINSKY, M. R. 2007. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med*, 33, 1111-3.
- DE BACKER, D., TACCONE, F. S., HOLSTEN, R., IBRAHIMI, F. & VINCENT, J. L. 2009. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*, 110, 1092-7.

- DE WAAL, E. E., DE ROSSI L FAU - BUHRE, W. & BUHRE, W. [Pulmonary artery catheter in anaesthesiology and intensive care medicine].
- DE WAAL, E. E., WAPPLER, F. & BUHRE, W. F. 2009. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*, 22, 71-7.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., POMPEI, L., COCCIA, C. & PIETROPAOLI, P. 2002. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*, 88, 350-6.
- DEMBINSKI, R. K., R. 2011. Maschinelle Beatmung und Entwöhnung von der Beatmung. *Die Intensivmedizin*. Berlin Springer.
- DRÄGER MEDICAL SYSTEMS, O. V. 2008. Beschreibung - Beatmungsmodi. *Handbuch Evita XL*. Dräger Medical AG & Co. KG.
- FELBINGER, T. W., REUTER, D. A., ELTZSCHIG, H. K., MOERSTEDT, K., GOEDJE, O. & GOETZ, A. E. 2002. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth*, 14, 296-301.
- FRANK, O. 1899. Die Grundform des Arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Z Biol*, 483-526.
- GOEDJE, O. H., 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.*, 27, 2407-12.
- GOEPFERT, M. S., REUTER, D. A., AKYOL, D., LAMM, P., KILGER, E. & GOETZ, A. E. 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 33, 96-103.
- HADIAN, M. P., MR 2006. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care*, 10, 8.
- HEENEN, S., DE BACKER, D. & VINCENT, J. L. 2006. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care*, 10, R102.
- HINTZENSTERN, U. V. 2013. 9 - Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO®- und VolumeView®-System). In: HINTZENSTERN, U. V. & SAKKA, S. G. (eds.) *Hämodynamisches Monitoring (2 Auflage)*. Munich: Urban & Fischer.
- HOEFT, A. 2008. Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In: HOEFT, A., METZLER, H., PASCH, T., (HRSG.) (ed.) *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer Verlag.
- HUBER, W., MAYR, U., UMGELTER, A., FRANZEN, M., REINDL, W., SCHMID, R. M. & ECKEL, F. 2018. Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of fluid responsiveness: a prospective study in different groups of ICU patients.
- HUBER, W., UMGELTER A FAU - REINDL, W., REINDL W FAU - FRANZEN, M., FRANZEN M FAU - SCHMIDT, C., SCHMIDT C FAU - VON DELIUS, S., VON DELIUS S FAU - GEISLER, F., GEISLER F FAU - ECKEL, F., ECKEL F FAU - FRITSCH, R., FRITSCH R FAU - SIVEKE, J., SIVEKE J FAU - HENSCHEL, B., HENSCHEL B FAU - SCHMID, R. M. & SCHMID, R. M. 2008. Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index.

- HUBER, W. R., F. 2008. Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed*, 45, 337-359.
- JACQUES, D., BENDJELID, K., DUPERRET, S., COLLING, J., PIRIOU, V. & VIALE, J. P. 2011. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care*, 15, R33.
- JARDIN, F., FARCOT, J. C., GUERET, P., PROST, J. F., OZIER, Y. & BOURDARIAS, J. P. 1984. Echocardiographic evaluation of ventricles during continuous positive airway pressure breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 56, 619-27.
- JOLY HR FAU - WEIL, M. H. & WEIL, M. H. 1969. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation*, 39, 131-8.
- JOZWIAK, M., MONNET, X. & TEBOUL, J. L. 2018 . Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients.
- KEENE, A. C., DJ 1983. Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med.*, 11, 1-3.
- KERN, J. W. & SHOEMAKER, W. C. 2002. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*, 30, 1686-92.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KUMAR, A., ANEL, R., BUNNELL, E., HABET, K., ZANOTTI, S., MARSHALL, S., NEUMANN, A., ALI, A., CHEANG, M., KAVINSKY, C. & PARRILLO, J. E. 2004. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 32, 691-9.
- LAKHAL, K., EHRMANN, S., BENZEKRI-LEFEVRE, D., RUNGE, I., LEGRAS, A., DEQUIN, P. F., MERCIER, E., WOLFF, M., REGNIER, B. & BOULAIN, T. 2011. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 15, R85.
- LANSDORP, B., LEMSON J FAU - VAN PUTTEN, M. J. A. M., VAN PUTTEN MJ FAU - DE KEIJZER, A., DE KEIJZER A FAU - VAN DER HOEVEN, J. G., VAN DER HOEVEN JG FAU - PICKKERS, P. & PICKKERS, P. 2012. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice.
- LANSPA, M. J., GRISSOM, C. K., HIRSHBERG, E. L., 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, 155-60.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270, 2957-63.
- 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*, 7, 101-8.
- LUECKE, T., ROTH, H., HERRMANN, P., JOACHIM, A., WEISSER, G., PELOSI, P. & QUINTEL, M. 2004. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*, 30, 119-26.
- MACINTYRE, N. R. 1986. Respiratory function during pressure support ventilation.

- MAIR, S., TSCHIRDEWAHN, J., GOTZ, S., FRANK, J., PHILLIP, V., HENSCHER, B., SCHULTHEISS, C., MAYR, U., NOE, S., TREIBER, M., SCHMID, R. M., SAUGEL, B. & HUBER, W. 2017. Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study.
- MARIK, P. E. 2009. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med*, 24, 329-37.
- MARIK, P. E., CAVALLAZZI R FAU - VASU, T., VASU T FAU - HIRANI, A. & HIRANI, A. 2009. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature.
- MEAD J FAU - GAENSLER, E. A. & GAENSLER, E. A. 1959. Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine.
- MESQUIDA, J., KIM, H. K. & PINSKY, M. R. 2011. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*, 37, 1672-9.
- MEYER, J. 1990. A practical mechanical respirator, 1929: the "iron lung". *Ann Thorac Surg.*, 50, 490-3.
- MICHARD, F. 2005. Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest*, 128, 1902-3.
- MICHARD, F. & TEBOUL, J. L. 2002. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence.
- MONNET, X., BLEIBTREU, A., FERRE, A., DRES, M., GHARBI, R., RICHARD, C. & TEBOUL, J. L. 2012. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*, 40, 152-7.
- MONNET, X., MARIK, P. E. & TEBOUL, J. L. 2016. Prediction of fluid responsiveness: an update.
- MONNET, X., RIENZO, M., OSMAN, D., ANGUEL, N., RICHARD, C., PINSKY, M. R. & TEBOUL, J. L. 2006. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*, 34, 1402-7.
- MONNET, X. & TEBOUL, J. L. 2018a. Assessment of fluid responsiveness: recent advances.
- MONNET, X. & TEBOUL, J. L. 2018b. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects?
- NIH-NHLBI ARDS NETWORK. 2014. *Mechanical Ventilation Protocol Summary* [Online]. Available: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf [Accessed].
- OSMAN, D., RIDEL C FAU - RAY, P., RAY P FAU - MONNET, X., MONNET X FAU - ANGUEL, N., ANGUEL N FAU - RICHARD, C., RICHARD C FAU - TEBOUL, J.-L. & TEBOUL, J. L. 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*.
- PEREL, A., MINKOVICH, L., PREISMAN, S., ABIAD, M., SEGAL, E. & CORIAT, P. 2005. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesth Analg*, 100, 942-5.
- PEREL, A., PIZOV R FAU - COTEV, S. & COTEV, S. 1987. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*, 67, 489-502.
- PEREL, A., SAUGEL, B., TEBOUL, J. L., MALBRAIN, M. L., BELDA, F. J., FERNANDEZ-MONDEJAR, E., KIROV, M., WENDON, J., LUSSMANN, R. & MAGGIORINI, M. 2015. The effects of advanced monitoring on hemodynamic

- management in critically ill patients: a pre and post questionnaire study. *J Clin Monit Comput*.
- 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*, 50, 1068-73.
- PINSKY, M. R. & PAYEN, D. 2005. Functional hemodynamic monitoring.
- PINSKY, M. R. A.-O. H. O. O. X. 2017. *Cardiopulmonary Interactions: Physiologic Basis and Clinical Applications*.
- PREISMAN, S., KOGAN, S., BERKENSTADT, H. & PEREL, A. 2005. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95, 746-55.
- PULSION MEDICAL SYSTEMS, A. 2006. *Picco-Technologie Workshop - Hämodynamik* [Online]. Available: http://www.pulsion.com/.../PULSIONWorkshop_D_PiCCOTechnologie.ppt [Accessed].
- PULSION MEDICAL SYSTEMS, A. 2014a. PiCCO 2 - Setup. <http://www.pulsion.com/typo3temp/pics/045709372d.jpg>: Pulsion Medical Systems AG.
- PULSION MEDICAL SYSTEMS, S. 2014b. PiCCO-Technologie. *Hämodynamische Monitoring auf höchstem Niveau*. Pulsion Medical Systems SE.
- RAUCH, H., MULLER, M., FLEISCHER, F., BAUER, H., MARTIN, E. & BOTTIGER, B. W. 2002. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46, 424-9.
- REUTER, D. A., BAYERLEIN, J., GOEPFERT, M. S., WEIS, F. C., KILGER, E., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2003. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, 29, 476-80.
- REUTER, D. A., FELBINGER TW FAU - MOERSTEDT, K., MOERSTEDT K FAU - WEIS, F., WEIS F FAU - SCHMIDT, C., SCHMIDT C FAU - KILGER, E., KILGER E FAU - GOETZ, A. E. & GOETZ, A. E. 2002a. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
- REUTER, D. A., FELBINGER, T. W., KILGER, E., SCHMIDT, C., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2002b. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth*, 88, 124-6.
- REUTER, D. A., FELBINGER, T. W., SCHMIDT, C., KILGER, E., GOEDJE, O., LAMM, P. & GOETZ, A. E. 2002c. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28, 392-8.
- REUTER, D. A. & GOETZ, A. E. 2005. [Measurement of cardiac output]. *Anaesthesist*, 54, 1135-51; quiz 1152-3.
- REUTER, D. A., HUANG, C., EDRICH, T., SHERNAN, S. K. & ELTZSCHIG, H. K. 2010. Cardiac Output Monitoring Using Indicator-Dilution Techniques: Basics, Limits, and Perspectives. *Anesthesia & Analgesia*, 110, 799-811 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a.
- RIVERS, E., NGUYEN, B., HAVSTAD, S., RESSLER, J., MUZZIN, A., KNOBLICH, B., PETERSON, E., TOMLANOVICH, M. & EARLY GOAL-DIRECTED

- THERAPY COLLABORATIVE, G. 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345, 1368-77.
- RIVERS, E. P., COBA, V. & WHITMILL, M. 2008. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21, 128-40.
- SAKKA, S. 2013. 8- Pulmonalarterienkatheter (PAK). *Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring*. Munich: Urban&Fischer.
- SAKKA, S. G., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25, 843-6.
- SAKR, Y., RUBATTO BIRRI PN FAU - KOTFIS, K., KOTFIS K FAU - NANCHAL, R., NANCHAL R FAU - SHAH, B., SHAH B FAU - KLUGE, S., KLUGE S FAU - SCHROEDER, M. E., SCHROEDER ME FAU - MARSHALL, J. C., MARSHALL JC FAU - VINCENT, J.-L. & VINCENT, J. L. 2017. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit.
- SAUGEL, B., RINGMAIER, S., HOLZAPFEL, K., SCHUSTER, T., PHILLIP, V., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2011. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial. *J Crit Care*, 26, 402-10.
- SAUGEL, B. & VINCENT, J. L. 2018. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient.
- SCHINDLER, A. W. & MARX, G. 2016. Evidence-based fluid management in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol*, 29, 158-65.
- SHAH, M. H., V; STEVENSON, LW; BINANY, C; O'CONNOR, CM; SOPKO, G; CALIFF, RM 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *Jama*, 294, 1664-70.
- SILVA, S., JOZWIAK M FAU - TEBOUL, J.-L., TEBOUL JL FAU - PERSICHINI, R., PERSICHINI R FAU - RICHARD, C., RICHARD C FAU - MONNET, X. & MONNET, X. 2013
- . End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome.
- 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*, 33, 1117-24.
- STEPHAN, F., FLAHAULT, A., DIEUDONNE, N., HOLLANDE, J., PAILLARD, F. & BONNET, F. 2001. Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients--contribution of a clinical scoring system. *Br J Anaesth*, 86, 754-62.
- STEWART, G. 1951. The pulmonary circulation, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart. *Am J Physiol.*, 58, 20-44.
- SWAN HJ, G. W., FORRESTER J, MARCUS H, DIAMOND G, CHONETTE D. 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 283, 447-451.
- SYNDER, J. V. & POWNER, D. J. 1982. Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution. *Crit Care Med*, 10, 677-82.
- SZOLD, A., PIZOV, R., SEGAL, E. & PEREL, A. 1989. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med*, 15, 368-71.

- TEBOUL, J. L. & MONNET, X. 2008. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*, 14, 334-9.
- VENUS, B., COHEN, L. E. & SMITH, R. A. 1988. Hemodynamics and intrathoracic pressure transmission during controlled mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure in normal and low compliant lungs. *Crit Care Med*, 16, 686-90.
- VINCENT, J.-L. & WEIL, M. H. 2006a. Fluid challenge revisited. *Critical care medicine*, 34, 1333.
- VINCENT, J. L., DE MENDONCA, A., CANTRAINED, F., MORENO, R., TAKALA, J., SUTER, P. M., SPRUNG, C. L., COLARDYN, F. & BLECHER, S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26, 1793-800.
- VINCENT, J. L. & WEIL, M. H. 2006b. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*, 34, 1333-7.
- WESSELING, K. H. J., J.R.; SETTELS, J.J.; SCHREUDER, J.J. 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol (1985)*, 74, 2566-73.
- 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, 904-16.

9. DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, dem Leiter der Intensivstation 2/11 Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation und für seine ausgezeichnete und engagierte Betreuung während der Datenerhebung, der Datenanalyse bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Vor allem aber danke ich Ihm für seine ansteckende Begeisterung für das Thema Intensivmedizin und Hämodynamik im Speziellen, seine unerschöpflichen Gedanken und Ideen zu diesem Thema und seine professionellen Ratschläge und Anregungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Hauptpersonen dieser Studie, den Patienten und Patientinnen. Sie, ihre Angehörigen und Betreuer haben sich dazu entschieden, dass die im Rahmen ihres Aufenthalts auf der Intensivstation gewonnenen Daten dieser Studie als Grundlage dienen dürfen. Ohne dieses Vertrauen, ihren Glauben an den Nutzen und die Hoffnung auf die Forschung wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ein besonders herzliches Dankeschön geht an alle Mitarbeiter der Station 2/11, die Ärzte und insbesondere an das Team der Pflege. Ich danke ihnen für ihre hervorragende Unterstützung und ihre Geduld während der Datenerhebung, ihre fachlichen Ratschläge und Tipps und dafür, dass ich von Anfang an voll in das Team 2/11 integriert wurde. Ihnen verdanke ich, dass das was ich in dieser Zeit lernen durfte weit über das Thema dieser Dissertation hinausgeht.

Tonia de las Heras Gala danke ich für die wertvollen Diskussionen zur statistischen Auswertung der Daten.

Ich danke meiner Familie von Herzen für ihre Unterstützung, für Ihr Vertrauen und die Kraft die sie mir gegeben hat.

Meinen Eltern, die immer für mich da sind und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehen ist diese Arbeit gewidmet.