



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Untersuchungen zu Parametern der transpulmonalen
Thermodilution und Pulskonturanalyse sowie ihrer Interaktion
mit Parametern der mechanischen Beatmung**

Franziska Wagner

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

Vorsitzende: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Henning Eckstein

Die Dissertation wurde am 03. August 2021 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
15. März 2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen der Hämodynamik.....	2
1.2 Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion	4
1.3 Fragestellung	5
2 Material und Methoden	9
2.1 Studienart und Patienten.....	9
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.3 Ethikantrag und Datenschutz	11
2.4 Prinzipien des hämodynamischen Monitorings.....	11
2.4.1 Bestimmung des HZV	12
2.4.1.1 Pulskonturanalyse	13
2.4.1.2 Transpulmonale Thermodilution	14
2.5 Verwendete Geräte und Materialien	15
2.5.1 PiCCO®- System	15
2.5.2 Beatmungsgeräte.....	21
2.5.3 Grundlagen der Atmung und Beatmung sowie deren Interaktion mit dem Herz-Kreislauf-System.....	21
2.5.3.1 Physiologische Atmung	22
2.5.3.2 Mechanische Beatmung	23
2.5.3.2.1 Druckkontrollierte Beatmung	24
2.5.3.2.2 Druckunterstützte Beatmung.....	25
2.5.3.2.3 Erklärung weiterer wichtiger Beatmungsparameter	26
2.5.3.3 Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Nachlast des linken Ventrikels.....	29
2.5.3.4 Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Kontraktilität des linken Ventrikels.....	29

2.5.3.5	Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Vorlast des linken Ventrikels	31
2.5.4	Weitere Geräte und Materialien.....	34
2.6	Studienablauf	34
2.6.1	Apache II Score	35
2.6.2	SOFA Score.....	36
2.6.3	Glasgow Coma Scale (GCS).....	36
2.7	Statistische Methoden.....	37
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Patientencharakteristika	41
3.1.1	Patienten mit druckkontrollierter Beatmung (DK-Kollektiv)	41
3.1.2	Patienten mit druckunterstützter Beatmung (DU-Kollektiv)	42
3.2	Übersicht über die erhobenen Ausgangsparameter von Beatmung und Hämodynamik in DK- und DU- Kollektiv	44
3.2.1	Deskriptive Statistik der Ausgangsparameter	46
3.2.2	Gegenüberstellung von hämodynamischen Ausgangswerten im DK- vs. DU-Kollektiv.....	50
3.3	Übersicht über die erhobenen Differenzwerte („Deltas“) von Beatmung und Hämodynamik in DK- und DU- Kollektiv	52
3.3.1	Deskriptive Statistik der Differenzwerte	52
3.3.2	Gegenüberstellung von deltaSVV und deltaPPV im DK- vs. DU- Kollektiv.....	54
3.4	Univariate Analyse: Korrelationen	56
3.4.1	Korrelation zwischen den Subjekten.....	56
3.4.1.1	Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DK-Kollektiv	57
3.4.1.2	Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DU-Kollektiv	57
3.4.1.3	Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DK-Kollektiv	59
3.4.1.4	Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DU-Kollektiv.....	61
3.4.2	Korrelation innerhalb der Subjekte	62
3.4.2.1	Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DK-Kollektiv	63

3.4.2.2	Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DU-Kollektiv	65
3.4.2.3	Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DK-Kollektiv	69
3.4.2.4	Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DU-Kollektiv.....	70
3.5	Multivariate Analyse: Multiple lineare Regression.....	75
4	Diskussion	79
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	79
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	81
4.2.1	Diskussion der Korrelationsanalysen im DK-Kollektiv.....	81
4.2.2	Diskussion der Korrelationsanalysen im DU Kollektiv.....	84
4.2.3	Diskussion der multiplen Regressionsanalyse.....	87
4.3	Diskussion der Methoden und limitierende Faktoren	89
4.3.1	Diskussion der statistischen Methoden	89
4.3.2	Diskussion des Messablaufs und der Patientencharakteristika sowie der Ausgangswerte.....	90
4.3.3	Weitere Limitationen und Ausblick	92
5	Zusammenfassung	94
6	Anhang	96
6.1	Streudiagramme der Innersubjekt-Korrelationen	96
6.2	Messablauf.....	99
6.3	Studienprotokoll	100
6.4	Scores.....	104
7	Verzeichnis	107
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	107
7.2	Formelverzeichnis	109
7.3	Tabellenverzeichnis	110
7.4	Literaturverzeichnis	112
8	Danksagung	122

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95% KI	95% Konfidenzintervall
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>engl. analysis of covariance</i>)
ANOVA	Varianzanalyse (<i>engl. analysis of variance</i>)
ARDS	<i>engl. acute respiratory distress syndrome</i>
ASB	<i>engl. assisted spontaneous breathing</i>
AV	abhängige Variable
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	<i>engl. biphasic positive airway pressure</i>
BMI	<i>engl. body mass index</i>
CFI	Kardialer Funktionsindex
cm	Zentimeter
Co2	Kohlendioxid
CPAP	<i>engl. continuous positive airway pressure</i>
CPI	Kardialer Powerindex
d	Wanddicke <i>oder</i> : delta
DK	Druckkontrollierte (Beatmung)
dPmax	Maximaler Druckanstieg der systolischen Blutdruckkurve
DU	Druckunterstützt (Beatmung)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
ESPVR	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (<i>engl. endsystolic pressure-volume-relationship</i>)
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
Fem	Femoral
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEDV	Globales enddiastolische Volumen
GEF	Globale Ejektionsfraktion
H0	Nullhypothese
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex (durch Thermodilution)
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensivstation (<i>engl. intensive care unit</i>)
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITP	Intrathorakaler Druck
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
Jug	Jugulär

K	Wandspannung
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Länge
LVEDA	<i>engl.</i> left ventricular enddiastolic area
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSV	Linksventrikuläres Schlagvolumen
m²	Quadratmeter
MAP	Mittlerer arterieller Druck (<i>engl.</i> mean arterial pressure)
min	Minuten
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl/ Fallzahl
η	Viskosität
NaCl	Natriumchlorid
neg.	negativ
O₂	Sauerstoff
P	Druck
PaCO₂	Arterieller Kohlendioxid Partialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter bzw. Pulmonaliskatheter
PaO₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PATD	Pulmonalarterielle Thermodilution
PAVR	Pulmonalarterieller vaskulärer Widerstand
Paw	Atemwegsdruck (<i>engl.</i> airway pressure)
PBW	<i>engl.</i> predicted body weight
PCA	Pulskonturanalyse
PCHI	Herzindex durch Pulskonturanalyse
PCO₂	Kohlendioxid Partialdruck
PCWP	<i>engl.</i> Pulmonary Capillary Wedge Pressure
Pdia	Diastolischer Blutdruck
PEEP	<i>engl.</i> positive end-expiratory pressure
Pinsp	Inspiratorischer Druck
Pmean	Mittlerer Beatmungsdruck
Pms	Mittlerer systemischer Druck
pos.	Positiv
PP	Pulsdruck
Ppeak	Maximaler Beatmungsdruck
Ppl	Pleuradruck
PPV	Pulsdruckvariation
PS	<i>engl.</i> pressure support
Psys	Systolischer Blutdruck
Ptm	Transmuraler Druck
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
r	(Pearson-) Korrelationskoeffizient <i>oder</i> Radius
R²	Variationskoeffizient
REF	Referenznummer

r_{rm}	Korrelationskoeffizient bei Messwiderholungen innerhalb eines Subjektes
r_s	Spearman Korrelationskoeffizient
RSVT	<i>engl.</i> respiratory systolic variation test
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVSV	Rechtsventrikuläres Schlagvolumen
SaO₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung (<i>engl.</i> standard deviation)
SPV	Systolische Druckvariation
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumenvariation
T	Temperatur
t	Zeit
TEE	Transösophageale Echokardiographie (<i>engl.</i> transesophageal echocardiography)
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
UV	unabhängige Variable
V	Volumen
V.	Vena
VT	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Das hämodynamische Monitoring spielt bei der Überwachung von intensivmedizinischen Patienten eine überaus wichtige Rolle. Der Grat zwischen einer sinnvollen und einer nutzlosen bis gefährlichen Flüssigkeitszufuhr ist vor allem bei diesem schwerkranken Patientenkollektiv schmal. Da ungefähr 1/3 der Patienten auf einer Intensivstation (ICU) unter Schockzuständen leiden (Sakr et al., 2006), sind es vor allem diese, die von einer potenziellen Organminderperfusion und somit einem Sauerstoffmangel betroffen sind. Besonders hier gilt es, die Kreislauffunktion aufrecht zu erhalten und so eine ausreichende Perfusion zu gewährleisten.

Um einschätzen zu können, ob jemand von einer Volumentherapie profitieren wird, haben sich vor allem in den letzten zehn Jahren einige neue Methoden etabliert, die zur Therapieentscheidung und zur Einschätzung der Herz-/Kreislauffunktion erheblichen Beitrag leisten. Ihr Ziel ist es, den intravaskulären Volumenstatus zu evaluieren. Neben der Frage, ob Flüssigkeitsentzug oder -zufuhr das richtige Volumenmanagement darstellt, soll das hämodynamische Monitoring auch die Frage nach den richtigen Katecholamindosen und ggf. nach der Gabe von weiteren vasoaktiven Substanzen beantworten. Unterschieden wird generell zwischen invasiven und nichtinvasiven Möglichkeiten zur hämodynamischen Überwachung. (Huber & Rockmann, 2008)

Während das Basismonitoring die indirekte Blutdruckmessung, EKG, Körpertemperatur, Urinproduktion, oxymetrische Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz umfasst (Janssens et al., 2016), liefert das erweiterte hämodynamische Monitoring über z.T. kontinuierliche Messung auch eine Vielzahl weiterer Parameter, die eine genauere Einschätzung der einzelnen Organfunktionen erlauben.

Die vorliegende Arbeit soll sich mit dem PiCCO®- System als Möglichkeit des erweiterten hämodynamischen Monitorings beschäftigen. Der Fokus der Fragestellung liegt auf den sog. dynamischen Volumenreagibilitätsparametern *Schlagvolumenvarianz* bzw. *Pulsdruckvariation* und deren Beeinflussung durch die Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion bei mechanisch beatmeten Patienten.

1.1 Grundlagen der Hämodynamik

Die Hämodynamik beschäftigt sich mit den physikalischen Fließeigenschaften des Blutes im Körperkreislauf und wird von verschiedenen Parametern bestimmt.

Eine zentrale Rolle nimmt hierbei die Funktion des Herzens ein. Die Überwachung von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF), um das Herzzeitvolumen (HZV) zu errechnen, ist eine wichtige Aufgabe des intensivmedizinischen Monitorings. Das Herzzeitvolumen kann hierbei als *der* Parameter für die Sauerstoffversorgung des Körpers gesehen werden und berechnet sich vereinfacht mit folgender Formel:

$$HZV = SV \times HF$$

*Formel 1: Herzzeitvolumen (HZV)
(SV=Schlagvolumen, HF= Herzfrequenz)*

Während die Herzfrequenz vergleichsweise einfach gemessen werden kann, stellt die Bestimmung des Schlagvolumens die größere Herausforderung an den Intensivmediziner dar. (Rockmann & Siebig, 2011, pp. 11-29)

Das Schlagvolumen wird über hauptsächlich zwei verschiedene Mechanismen reguliert:

- a) Durch einen aktivierten Sympathikotonus kann das HZV auf das Vier- bis Fünffache des Ruhewertes gesteigert werden. Das ausgeschüttete Noradrenalin, ein wichtiger Transmitter des sympathischen Nervensystems, sorgt nicht nur für eine positiv inotrope Wirkung am Myokard (folglich ein Anstieg des SV), sondern auch für einen Anstieg der Herzfrequenz (positiv chronotrop). Berechnet man das Herzzeitvolumen durch Formel 1 wird ersichtlich, dass der Sympathikus also einen erheblichen Einfluss auf die Auswurfleistung des Herzens – vor allem bei körperlicher Belastung – hat, da er sowohl auf das Schlagvolumen als auch die Herzfrequenz Einfluss ausübt. (Pape, Kurtz, & Silbernagl, 2014, pp. 176-183)
- b) Der zweite Mechanismus, der vor allem die Vorlast (preload) betrifft, ist der sog. Frank-Starling-Mechanismus. Durch Vordehnung des Myokards bei der Ventrikelfüllung kommt es zur optimalen Überlappung der Aktin- und

Myosinfilamente und somit zur einer gesteigerten Kraftentwicklung; das Schlagvolumen steigt. Durch einen erhöhten venösen Rückstrom und ein dadurch bedingtes erhöhtes enddiastolischen Volumen wird die o.g. optimale Vordehnung des Myokards erreicht. (Gekle, 2015, pp. 184-199)

Ähnlich lässt sich auch eine akute Druckbelastung und das Prinzip der Nachlast erklären: Steigt der Druck in der Aorta an, so wird im ersten Zyklus weniger Blut ausgeworfen; das endsystolische Volumen ist erhöht. Dies hat zur Folge, dass in der darauffolgenden Herzaktion zum enddiastolischen Volumen noch das erhöhte endsystolische Volumen von zuvor addiert werden muss: die Vordehnung steigt und gemäß dem Frank- Starling-Mechanismus steigt auch hier das SV so an, dass bereits nach wenigen Herzzyklen trotz erhöhtem Druck in der Aorta das Herzzeitvolumen aufrecht gehalten werden kann. Dieser Kompensationsmechanismus ist allerdings nur bis zu einem mittleren arteriellen Druck (MAP) von 170mmHg möglich (Pape et al., 2014, pp. 176-183).

Es lässt sich basierend auf der Formel $HZV= SV \times HF$ festhalten, dass vor allem die vier Kenngrößen für die hämodynamische Überwachung eines Patienten relevant sind: **Vorlast, Nachlast, myokardiale Kontraktilität (Inotropie) und Herzfrequenz** (Abdulla, 2007, pp. 173-188; Huber & Rockmann, 2008; Pape et al., 2014, pp. 176-183)

Um diese vier Kenngrößen klinisch erfassen zu können, ist es sinnvoll, Ihnen sog. Surrogatmarker zuzuordnen:

Kenngröße	Surrogatmarker	Bedeutung der Abkürzung
Vorlast/ "Volumenregabilität"	ZVD PCWP GEDV ITBV LVEDA SPV PPV RSVT	Zentraler Venendruck Pulmonary Capillary Wedge Pressure Globales Enddiastolisches Volumen Intrathorakales Blutvolumen Leftventricular Enddiastolic Area Systolic Pressure Variation Pulse Pressure Variation Respiratory Systolic Variation Test
Kontraktilität	SV HZV dPmax	Schlagvolumen Herz-Zeit-Volumen Maximaler Druckanstieg der systolischen Blutdruckkurve
Herzfrequenz	Puls/min	
Nachlast	SVR MAP	Systemic Vascular Resistance Mean Arterial Pressure

Pulmonale Hämodynamik	PAP PAVR EVLW RVEDV PVPI	Pulmonary Arterial Pressure Pulmonary Arterial vascular Resistance Extra-Vascular Lung Water Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen Pulmonalvaskulärer Permeabilitäts-Index
------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 1: Hämodynamische Kenngrößen und Ihre Surrogatmarker (Huber & Rockmann 2008)

1.2 Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion

Bereits in den 1940er Jahren gab es Studien, die den Zusammenhang zwischen HZV und Überdruckbeatmung untersuchten und schon damals konnte gezeigt werden, dass diese Art der maschinellen Beatmung eine Reduktion des Herzzeitvolumens mit sich bringt (Cournand, Motley, Werko, & Richards, 1948).

Sowohl das linke als auch das rechte Herz – und somit auch das gesamte Kreislaufsystem – werden von einer Überdruckbeatmung beeinflusst.

Eine entscheidende Rolle bei den weiteren Annahmen spielt der transmurale Druck (Luecke, Pelosi, & Quintel, 2007):

$$P_{tm} = P_{innen} - P_{außen}$$

Formel 2: Transmurale Druck (P_{tm})

Er kann als derjenige Druck (P_{tm}) verstanden werden, mit dem die Wände eines Hohlorgans gegen den intraluminalen Druck pressen; bei geringen P_{tm}-Werten kollabiert das Gefäß (Klinger, 1996). Das Problem, das sich bereits hierbei ergibt, ist das Erfassen des Drucks, der von außen auf das Herz wirkt. Da es in der klinischen Praxis nicht möglich ist, den Druck im Perikard oder in der Pleura zu erheben, wird stattdessen oft der ösophageale Druck gemessen und als extrakardialer Außendruck verwendet. Es kann also lediglich geschätzt werden, wie viel des intrapulmonalen Drucks sich tatsächlich auf das Perikard, oder die Pleura übertragen. Als Faustregel für eine gesunde Lunge mit physiologischer Lungen- und Thoraxcompliance gilt, dass ca. 50% des PEEP auf die Pleura bzw. das Perikard übertragen werden. (Chapin, Downs, Douglas, Murphy, & Ruiz, 1979)

Da sich die Herzfrequenz bei Anwendung eines PEEP nicht verändert, kann man gemäß Formel 1 davon ausgehen, dass ein verändertes HZV durch eine Änderung im Schlagvolumen bedingt ist (Johnston, Vinten-Johansen,

Santamore, Case, & Little, 1989; Viquerat, Righetti, & Suter, 1983).

Die Hauptfrage, die es sich im Rahmen der Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion zu stellen gilt, ist: In welchem Ausmaß verändert der PEEP bzw. Überdruckbeatmung generell den intrathorakalen Druck (ITP) und welchen Einfluss hat dies schließlich auf die *linksventrikuläre Vorlast, Nachlast und Kontraktilität* (Luecke & Pelosi, 2005; Pinsky, 1997). Genauer wird darauf ab 2.5.3.3 eingegangen.

In folgender Arbeit soll der Fokus auf den beiden Volumenreagibilitätsparametern *Schlagvolumenvarianz* (SVV) und *Pulsdruckvariation* (PPV) und deren Beeinflussung durch mechanische Beatmung liegen.

1.3 Fragestellung

Da SVV und PPV durch die Pulsconturanalyse erhoben werden (vgl. 2.4.1), ist ein Sinusrhythmus (SR) Voraussetzung für deren zuverlässige Ermittlung. Bezüglich des notwendigen Beatmungsmodus gibt es einerseits Daten, die belegen, dass für die Anwendbarkeit der beiden Parameter eine kontrollierte Beatmung (Heenen, De Backer, & Vincent, 2006; Huber et al., 2018; Perner & Faber, 2006; Yang & Du, 2014) sowie ein Tidalvolumen $\geq 8\text{ml/kg}$ (De Backer, Heenen, Piagnerelli, Koch, & Vincent, 2005; Muller et al., 2010; Reuter et al., 2003) unabdingbar sind. Die SVV bzw. PPV korrelieren positiv mit dem Tidalvolumen (Sakka, Becher, Kozieras, & van Hout, 2009; Vistisen, Koefoed-Nielsen, & Larsson, 2010) und dem maximalen Spitzendruck (Ppeak) (Kang, Kim, Woo, & Yoon, 2014; Kawazoe et al., 2015).

Auf der anderen Seite gibt es Studien, welche die Anwendbarkeit dieser dynamischen Parametern bei unterstützter Beatmung und Spontanatmung postulieren (Elstad & Walloe, 2015; Lanspa, Grissom, Hirshberg, Jones, & Brown, 2013), allerdings durch die geringen Fallzahlen die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage stellen lassen (Chaves et al., 2018).

Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung werden als sog. Hauptanwendungskriterien gesehen, die aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz auf Intensivstationen die Verwendung von SVV und PPV außerhalb des Operationssaales erheblich einschränken. Die Prävalenz von SR und kontrollierter Beatmung liegt auf

Intensivstationen unter 43%. Vor allem die fehlende, rein kontrollierte Beatmung stellt hierbei wohl einen limitierenden Faktor dar, da ein SR bei mind. 69% der Intensivpatienten – je nach Studie – vorhanden wäre. (Benes et al., 2014; Huber et al., 2018; Mair et al., 2016)

In Anbetracht dieser Gegebenheiten soll die folgende Arbeit nun die Interaktion der dynamischen Volumenreagibilitätsparameter SVV und PPV mit Parametern der mechanischen Beatmung untersuchen. Darüber hinaus werden weitere Umstände wie Vorlast und Volumenstatus in Zusammenhang mit den Volumenreagibilitätsparametern untersucht.

Ziel soll es schließlich sein, die Höhe der SVV- bzw. PPV- Veränderung durch Änderung in den Beatmungseinstellungen mittels Formel zu errechnen, um so Rückschluss auf die ursprünglichen Werte ziehen zu können.

Folgende Hypothesen sollen im Rahmen dieser Arbeit geprüft werden:

1. Das Ausmaß der Druck- und Atemvolumenveränderung durch Beatmungsumstellung hat einen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der SVV- und PPV- Veränderung (deltaSVV und deltaPPV).

- Korreliert die Höhe der verschiedenen durch Beatmungsumstellung induzierten Druckveränderungen mit der Höhe von deltaSVV und deltaPPV?
- Korreliert die Höhe der verschiedenen durch Beatmungsumstellung induzierten Atemvolumenänderungen mit der Höhe von deltaSVV und deltaPPV?
- Spielt der Beatmungsmodus (DK vs. DU) eine Rolle bei der Höhe der SVV- und PPV- Veränderung?

2. DeltaSVV und deltaPPV sind umso größer, je höher die Ausgangswerte der Beatmungsdrücke, der Lungencompliance sowie der Volumenreagibilitätsparameter einerseits und je geringer die Ausgangswerte der Vorlast andererseits.

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert von SVV und dem Ausmaß der SVV- und PPV- Veränderung bei Beatmungsumstellung?

Die Schlagvolumenvarianz gibt Auskunft über den Volumenstatus des

Patienten. Scheinbar weisen volumenreagible Patienten einen stärkeren Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und PPV auf (Charron et al., 2006). Je größer also SVV zu Beginn der Datenerhebung, desto eher ist mit großen deltaSVV und deltaPPV Werten bei Umstellung der Beatmungsparameter zu rechnen.

- Korreliert der Ausgangswert von GEDI mit dem Ausmaß der SVV- und PPV- Veränderung bei Beatmungsumstellung?

Ein geringes enddiastolisches Volumen kann einer der Gründe für eine erhöhte Schlagvolumenvarianz sein, deswegen wurde der GEDI als Vorlastparameter ebenfalls in die Analyse einbezogen. Die zentrale Frage des Volumenmanagements ist, ob der Patienten von einer Vorlasterhöhung im Sinne einer SV- Erhöhung profitieren würde. Befindet sich der Patient bereits am flachen Teil der Frank-Starling Kurve, so ist er nicht volumenreagibel und die Vorlast ist schon ausreichend groß. Das heißt, bei hohem GEDI (= hohe Vorlast) müsste man, entsprechend eines nicht-volumenreagiblen Patienten, mit einer geringen SVV und PPV rechnen. Nach Charron et al. (2006) würde das bedeuten, dass bei Patienten mit hohem GEDI – analog zu niedrigen SVV-Ausgangswerten – geringere Änderungen in SVV und PPV zu erwarten sind.

- Korrelieren PEEP, mittlerer Druck (P_{mean}) und maximaler Druck (P_{peak}) mit dem Ausmaß der SVV- und PPV- Veränderung bei Beatmungsumstellung?

Grundannahme hierbei ist, dass der mittlere Beatmungsdruck (P_{mean}) letztlich die Inspirationszeit und den maximalen Beatmungsdruck (P_{peak}) widerspiegelt. Je länger die Inspiration dauert, desto länger wirkt der maximale Druck auf die thorakalen Strukturen und desto höher ist P_{mean} . Die Inspiration ist die entscheidende Phase für die SVV- und PPV-Ermittlung (vgl. 2.5.3.5). Je länger diese andauert, d.h. je länger der Beatmungsdruck zugeführt wird, umso mehr vermindert sich bei fortgeschrittener Inspirationszeit der venöse Rückstrom und somit die linksventrikuläre Vorlast; SVV und PPV steigen. Umgekehrt ist also bei geringen Beatmungsdrücken tendenziell mit niedrigeren SVV- und PPV-Werten zu rechnen, analog zu einem nicht-volumenreagiblen Patienten.

Nach Charron et al. (2006) wäre dann auch mit kleineren deltaSVV- und deltaPPV-Werten zu rechnen.

- Hat die Lungencompliance einen Einfluss auf das Ausmaß der SVV- und PPV-Veränderung bei Beatmungsumstellung?

Bei niedriger Lungencompliance findet eine verminderte Druckübertragung des alveolären Druckes auf den intrapleurale Druck statt (Chapin et al., 1979; Klinger, 1996; Vieillard-Baron et al., 2016). Dies hat zur Folge, dass das Prinzip des vaskulären Wasserfalls abgeschwächt wird (vgl. 2.5.3.5) da der Umgebungsdruck des rechten Herzens nicht so stark ansteigt. Demzufolge wird der venöse Rückstrom durch die mechanische Beatmung weniger gehemmt und es kommt zu geringeren Auswirkungen auf die Hämodynamik mit ebenso kleineren Schwankungen in Schlagvolumen und Pulsdruck. Das ist der Grund, warum vermutet wird, dass nicht nur ein kleines Tidalvolumen, sondern auch eine verminderte Lungencompliance von $\leq 30\text{ml/cmH}_2\text{O}$ die Anwendbarkeit der PPV einschränken (Monnet et al., 2012). Diesen Annahmen folgend, würde man bei einer geringen Compliance mit Werten gegen Null bei deltaSVV und deltaPPV rechnen.

3. Die intraindividuellen Effekte (*within-subject* correlation) unterscheiden sich von den interindividuellen Zusammenhängen (*between-subject* correlation).

4. Anhand der untersuchten Variablen lässt sich eine Schätzformel für die Berechnung von deltaSVV und deltaPPV erstellen.

- Welche Parameter sind unabhängig mit deltaSVV bzw. deltaPPV assoziiert? Anhand dieser Parameter wird eine Formel zur Schätzung von deltaSVV bzw. deltaPPV mit Hilfe einer multiple Regressionsanalyse erstellt. Idealerweise sollte man mit dieser Formel die Höhe von deltaSVV und deltaPPV errechnen können, um einschätzen zu können inwieweit sich SVV und PPV durch Änderung der Beatmungsparameter, nicht aber aufgrund eines anderen Volumenstatus verändern.
- Wie stark korreliert die über die Formel berechnete Baseline-SVV bzw.-PPV mit den tatsächlichen Werten (SVV₁ und PPV₁)?

2 Material und Methoden

2.1 Studienart und Patienten

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine klinisch-prospektive, monozentrische Studie, die auf der Station R3a im Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Es handelte sich dabei um die Intensivstation der II. Medizinischen Klinik mit 12 Betten. Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2018 bis einschließlich Januar 2020. Im Rahmen einer Arbeitsgruppe, bestehend aus vier Doktoranden, wurden nicht nur Daten für diese, sondern auch für weitere Fragestellungen erhoben:

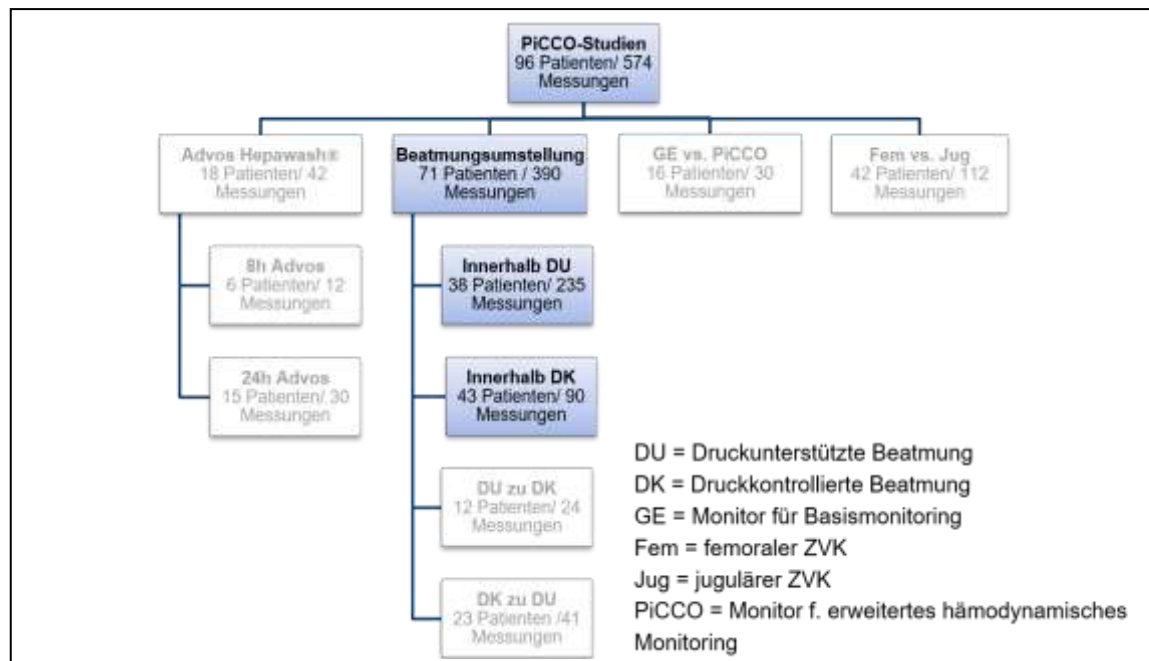


Abbildung 1: Studienübersicht der PiCCO-Arbeitsgruppe

Aus der Abbildung geht hervor, dass ein Patient in mehrere Studien eingeschlossen werden konnte. Somit variiert auch die Messanzahl pro Patient.

Die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung fokussiert sich auf Beatmungsumstellungen innerhalb des druckunterstützten (DU) und innerhalb des druckkontrollierten (DK) Modus und deren Einfluss auf SVV und PPV. „Beatmungsumstellung“ bedeutet, dass bei druckkontrollierten Patienten der PEEP oder/und

der inspiratorische Druck (ΔP_{insp}) umgestellt wurde. Dadurch veränderte sich einer, oder mehrere der folgenden Parameter: Tidalvolumen (VT), mittlerer Druck (P_{mean}), Spitzendruck (P_{peak}) und/oder Atemminutenvolumen (AMV) der vom Gerät in die Lunge gegeben wird.

Bei druckunterstützter Beatmung war die Stellgröße der unterstützende Druck (PS), der zusätzlich zum Atemzug des Patienten vom Gerät hinzugegeben wird. Auch hier konnte dadurch eine Veränderung in VT und/oder P_{mean} und/oder P_{peak} und/oder AMV beobachtet werden.

Eine Messung umfasst dabei eine TPTD vor und eine TPTD nach Beatmungsumstellung, sowie das Erheben einiger weiterer Parameter (vgl. 2.6).

Die Patientenkollektive werden im Folgenden nach Beatmungsmodus getrennt voneinander betrachtet.

In der DK Gruppe wurden 90 Messungen an 43 Patienten im Alter von 34 bis 88 Jahren durchgeführt. Die Patienten wurden je nach Liegedauer unterschiedlich oft gemessen. Die kleinste Messanzahl pro Patient war einmal und die größte achtmal.

In der DU Gruppe waren es 238 Messungen an 38 Patienten im Alter von 35 bis 88 Jahren. Auch in diesem Kollektiv wurden Patienten unterschiedlich oft gemessen: mindestens einmal und maximal 25-mal.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für alle Patienten war eine studienunabhängige Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO[®]. Weiterhin mussten die Patienten druckkontrolliert oder druckunterstützt beatmet werden. Die Beatmungsumstellungen waren – basierend auf einer Blutgasanalyse (BGA) oder einem Weaningprotokoll – ebenfalls studienunabhängig indiziert. Für die TPTD war neben dem arteriellen Zugang ein zentralvenöser Katheter (ZVK), oder ein Shaldon Katheter nötig.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht an einen PiCCO[®]- Monitor angeschlossen, oder nicht beatmet waren. Außerdem wurde keine TPTD an

Shaldon-Kathetern durchgeführt, die schon wegen laufender Dialyse in Benutzung waren. Eine laufende Dialyse war hingegen kein Ausschlusskriterium, wenn die TPTD mit einem ZVK an anderer Lokalisation durchgeführt werden konnte.

2.3 Ethikantrag und Datenschutz

Das PiCCO[®]-Monitoring inkl. der dafür nötigen Zugänge (arteriell und ZVK/Shaldon) ist ein gängiges Routineverfahren zur hämodynamischen Überwachung von Intensivpatienten. Die Indikationen hierfür wurden, ebenso wie die Beatmungsumstellungen, ausschließlich bei medizinischer Notwendigkeit studienunabhängig gestellt. Die TPTD wird vom Hersteller mindestens alle acht Stunden im Sinne einer Kalibrierung empfohlen (Pulsion Medical Systems SE, 2013). Häufigere Kalibrierungen führen zu keinem Nachteil für den Patienten, sondern steigert viel mehr die Hochwertigkeit der hämodynamischen Überwachung. Die Gewinnung der BGAs erfolgte ausschließlich über die bereits liegenden arteriellen und venösen Zugänge und deren regelmäßige Kontrolle gehört ebenfalls zum klinischen Alltag.

Die Patienten, oder deren gesetzliche Vertreter haben nach Studienaufklärung durch einen Arzt eine Einverständniserklärung unterschrieben und somit die Zustimmung zur Verwendung ihrer Daten gegeben.

Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (3049/11s).

Die Daten wurden zur statistischen Auswertung ausschließlich anonymisiert verwendet.

2.4 Prinzipien des hämodynamischen Monitorings

Beim kritisch kranken Intensivpatienten reichen häufig weder das Basismonitoring noch die körperliche Untersuchung zur Erfassung des Volumenstatus aus. (Janssens et al., 2016). Auch invasive Blutdruck- und ZVD-Messung zur Herzkreislaufüberwachung sind nicht verlässlich, um den hämodynamischen Status

adäquat zu erfassen (Saugel et al., 2011). Es stellt sich somit die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, um Aussagen über Vorlast, Nachlast und Kontraktilität treffen und eine nötige Therapie schnellstmöglich einleiten zu können, damit man die Prognose des schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation verbessert (Kern & Shoemaker, 2002).

Der Großteil der intensivmedizinischen Ärzte in Deutschland erachtet die Anwendung des erweiterten hämodynamischen Monitorings als entscheidend für die Diagnose und die Ätiologie eines Schocks und für das weitere Vorgehen bzgl. Flüssigkeitstherapie und vasoaktiver Substanzen (Saugel et al., 2018).

Volumenreagibel bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das HZV nach Infusion einer bestimmten Menge an Flüssigkeit um mind. 15% ansteigt. Ist dies der Fall, so kann davon ausgegangen werden, dass der Patient sich noch am steilen Teil der Frank-Starling Kurve befindet und von einer Vorlaststeigerung durch Volumengabe profitieren wird (Cannesson et al., 2011; Huber & Rockmann, 2008; Michard et al., 2000):

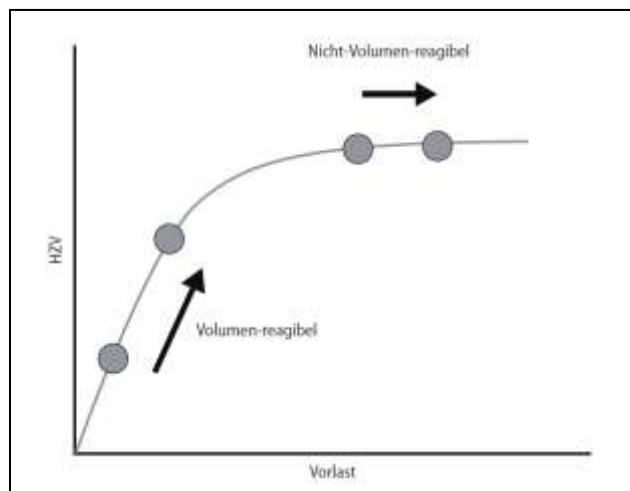


Abbildung 2: Volumenreagibilität anhand der Frank-Starling Kurve (Huber & Rockmann 2008)

2.4.1 Bestimmung des HZV

Die Bestimmung des HZV spielt eine entscheidende Rolle beim invasiven hämodynamischen Monitoring. Im Laufe der Zeit haben sich hierzu einige Methoden, beispielsweise das Fick-Prinzip, oder die Indikatorverdünnungsmethode etabliert. Im Folgenden soll auf die – für diese Arbeit relevanten – Möglichkeiten eingegangen werden.

2.4.1.1 Pulskonturanalyse

Die Grundlagen der Pulskonturanalyse (PCA) beruhen auf Annahmen von Otto Frank, der sich bereits 1899 mit der „Grundform des arteriellen Pulses“ beschäftigte (Frank, 1899). Der Vorteil ergibt sich in der Möglichkeit der kontinuierlichen HZV-Messung. Die PCA basiert auf dem Prinzip der sog. „Windkessel“-Funktion der Aorta und der proximalen, großen Arterien: Während der Systole werden die arteriellen Gefäßwände durch das vom Herzen in die Blutbahn ausgeworfene Blut gedehnt. In der Diastole wird dann die gespeicherte Energie in Form von elastischer Spannung genutzt, um das Blut weiter zu transportieren. Durch diesen Mechanismus werden die Druckschwankungen, die eigentlich während Systole und Diastole auftreten würden, erheblich gedämpft und ein kontinuierlicher Blutfluss gewährleistet. (Hintzenstern & Sakka, 2013, pp. 67-97)

Basierend auf der „Windkessel“- Funktion entsteht die klassische sog. „dikrote“ Pulsdruckkurve:

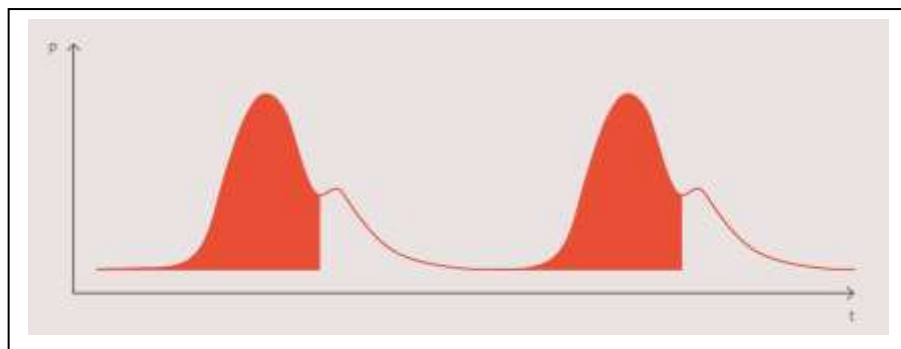


Abbildung 3: Pulsdruckkurve (Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 8)

Die markierte Fläche unter der Kurve spiegelt das Schlagvolumen wider, das während der Systole vom Herzen ausgeworfen wird (Pape et al., 2014, pp. 223-231).

Diese Tatsache macht sich Pulsion Medical Systems SE (2018) für die PiCCO®-Geräte im Sinne des Integrals zunutze und ermittelt mit folgender Formel das HZV mittels Pulskonturanalyse:

$$HZV_{PCA} = cal \times HF \times \int_{Systole} \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dP}{dt} \right) \times dt$$

Formel 3 zur Errechnung des HZV durch PCA (cal = patientenspezifischer Kalibrationsfaktor durch TPTD ermittelt; $P(t)/SVR$ = Fläche unter der Druckkurve; $C(p)$ = Compliance; dP/dt = Form der Druckkurve)

Da sich das HZV durch die Multiplikation von HF mit SV (vgl. Formel 1: Herzzeitvolumen) berechnen lässt, entspricht das Integral in Formel 3 offensichtlich dem SV.

Anhand dieser Formel wird außerdem ersichtlich, dass ein sog. Kalibrationsfaktor (cal) von Bedeutung ist, der bei PiCCO®-Geräten mittels Thermodilution ermittelt wird (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

2.4.1.2 Transpulmonale Thermodilution

Grundlage der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) ist die sog. Indikatorverdünnungsmethode. Indem die Konzentration eines injizierten Indikators im Blut zu bestimmten Zeitpunkten gemessen wird, können Rückschlüsse auf das HZV gezogen werden (Stewart, 1897). Basierend auf den Forschungen von Stewart, hatte Fegler (1954) die Idee, als Indikator kalte Kochsalzlösung (NaCl) zu verwenden, da die Akkumulation von körperfremden Substanzen im Kreislauf als limitierender Faktor der Indikatorverdünnungsmethode gesehen wurde; der Begriff der Thermodilution entstand.

Als Indikator dient heutzutage also gekühlte 0,9% Natriumchlorid-Lösung (NaCl), die über einen meist zentralvenösen Katheter ins Gefäß injiziert wird. Die Temperaturveränderung pro Zeit wird graphisch erfasst und entspricht sozusagen der Konzentration eines Indikators:

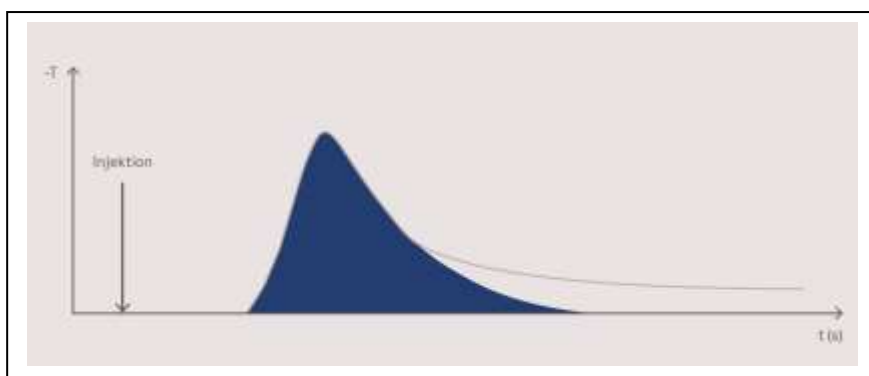


Abbildung 4: Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems SE 2018, S.10)

Die blau markierte Fläche unter der Kurve kann mithilfe der überarbeiteten Stewart-Hamilton Gleichung zur Berechnung des HZV genutzt werden (Pulsion Medical Systems SE, 2018):

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

Formel 4: Stewart-Hamilton Gleichung (T_b =Bluttemperatur; T_i =Injektionstemperatur; V_i =Injektatvolumen; $\int \Delta T_b \times dt$ =Fläche unter der Thermodilutionskurve; K =Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat)

Aus der Formel wird ersichtlich, dass sich das HZV umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve verhält, die dem Integral im Nenner entspricht (Pulsion Medical Systems SE, 2018). Das heißt: je größer der Blutfluss, desto schneller kehrt die Temperatur/ Konzentration wieder zum Ausgangswert zurück und desto kleiner ist die Fläche unter der Thermodilutionskurve.

Vereint werden die TPTD und die PCA im PiCCO[®] – System, welches im Folgenden erklärt wird.

2.5 Verwendete Geräte und Materialien

2.5.1 PiCCO[®]- System

Auf der Station R3a im Klinikum rechts der Isar wurden zwei verschiedene Monitore der Herstellerfirma Pulsion Medical Systems SE (Feldkirchen, Deutschland) verwendet, die von Getinge AB (Solna, Schweden) vertrieben werden: PulsioFlex (Referenznummer: PC4000) und PiCCO2 (Referenznummer: PC8500).

Den Patienten wurde hierfür ein arterieller Katheter gelegt, an dessen Spitze sich ein Temperatursensor befand, der wiederum über ein Kabel mit dem PiCCO[®]- Monitor verbunden wurde. Für Zugänge in der A. femoralis wurde ein Katheter mit 5 French Durchmesser und 20cm Länge verwendet (PiCCO Catheter PV2015L20-A; Getinge AB, Solna, Schweden/ Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland). Für die A. brachialis benutzte man einen Katheter mit 4 French Durchmesser und 22cm Länge (PiCCO Catheter PV2014L22-A; Getinge AB, Solna, Schweden/ Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland).

Der arterielle Katheter wurde mit einem Drucksensor (PiCCO Monitoring Kit

PV8215CVP; Getinge AB, Solna, Schweden/ Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) konnektiert und zur Aufzeichnung der arteriellen Pulsdruckkurve über ein Druckübertragungskabel mit dem PiCCO®- Monitor verbunden. Dieses System wurde kontinuierlich mit 0,9% Kochsalzlösung durchspült.

Für die Injektion einer kalten NaCl- Lösung in die V. jugularis oder V. femoralis im Rahmen der TPTD wurde ein ZVK mit 9,5 French Durchmesser und 20cm Länge (*Arrow®* Multi-Lumen central venous catheter DE-15955-S; *Teleflex®* Inc., Wayne, PA, USA) verwendet. Alternativ wurde sich teilweise auch ein liegender 13 French Shaldon Katheter mit 15cm Länge (High Flow Dreilumen Katheter Artikelnummer: 52110; *Joline®* GmbH & Co. KG, Hechingen, Deutschland) zunutze gemacht. Für die Injektion der kalten Flüssigkeit bedurfte es außerdem einem Temperatursensor (Injectate Temperature Sensor Housing PV4046; Getinge AB, Solna, Schweden/ Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) direkt hinter der Injektionsstelle, der über ein Injektat -Sensorkabel ebenfalls mit dem PiCCO®- Monitor verbunden war.

Einen Überblick, über den schematischen Aufbau des gesamten Systems gibt folgende Abbildung:

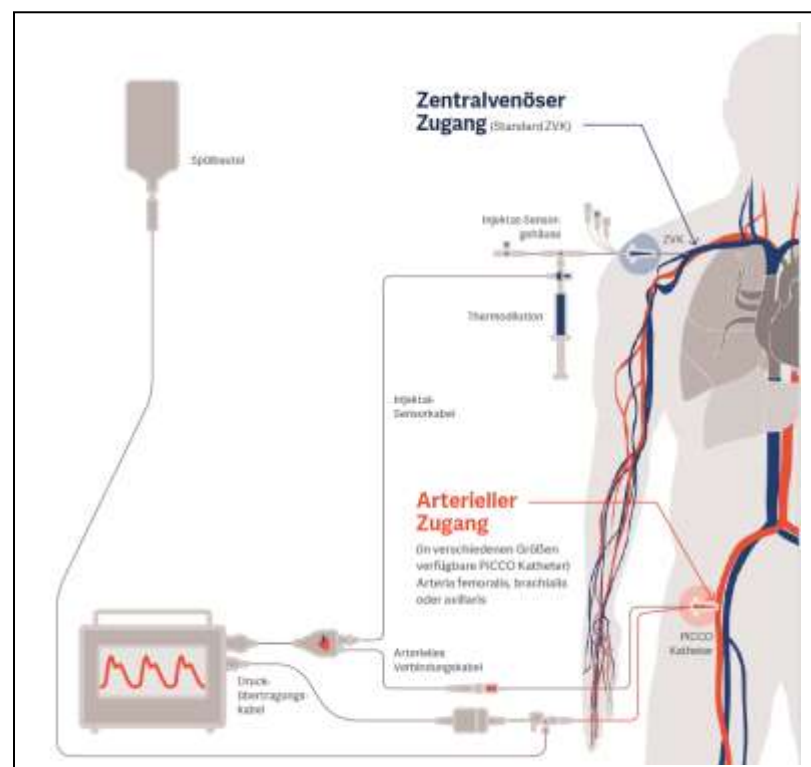


Abbildung 5: Schematischer Aufbau des PiCCO®-Systems (*Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 6*)

Das PiCCO® -System der Firma Pulsion Medical Systems SE (München) bedient sich der beiden oben genannten Methoden TPTD und PCA: Zur kontinuierlichen HZV Bestimmung dient die PCA. Um den Kalibrationsfaktor (cal) in Formel 3 zu errechnen, führt man idealerweise mehrmals täglich eine TPTD durch. Am Monitor werden dementsprechend zwei verschiedene Werte für den Herzindex (d.h. HZV relativ zur Körperoberfläche) angezeigt. „PCHI“ steht für den „Pulskonturherzindex“ und „HI“ für den statischen „Herzindex“, ermittelt durch TPTD. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Die transpulmonale Thermodilution ermöglicht die Erfassung des intrathorakalen Thermovolumen (ITTV), da der Kältebolus vor dem rechten Vorhof appliziert und erst in einer peripheren Arterie gemessen wird. Dies ermöglicht eine Berechnung weiterer wichtiger Parameter: das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) und das globale enddiastolische Volumen (GEDV).

Das EVLW dient zur quantifizierenden Beurteilung eines Lungenödems. Man kann das EVLW auf das Körpergewicht (KG) beziehen und erhält den extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) (Norm: 3-7ml/kgKG).

Ein Lungenödem kann kardiogen (z.B. Linksherzinsuffizienz), oder nicht-kardiogen bedingt sein, z.B. durch erhöhte Permeabilität der Lungengefäße bei ARDS. Hilfreich zur Unterscheidung der Ätiologie ist der Pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI), der ebenfalls vom PiCCO® erhoben wird. Ein PVPI < 3,0 gibt an, dass ein Lungenödem durch einen erhöhten hydrostatischen Druck in den Lungengefäßen – also kardiogen – zustande gekommen ist. Ist der PVPI > 3,0 spricht dies eher für eine erhöhte pulmonalvaskuläre Permeabilität. (Kushimoto et al., 2012; Monnet et al., 2007; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Der ELWI eignet sich also nicht nur zum Therapiemanagement mittels Flüssigkeit und vasoaktiver Substanzen (Fernandez-Mondejar, Guerrero-Lopez, & Colmenero, 2007), sondern lässt in Zusammenschau mit weiteren Parametern auch Rückschlüsse auf ein potenzielles Herzpumpversagen zu (Tagami & Ong, 2018). Darüber hinaus hat er prognostischen Wert (Jozwiak et al., 2013; Zhang, Lu, & Ni, 2012). Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei einem ELWI > 10ml/kg signifikant ansteigt und sich das Überleben durch Absenken des ELWI verbessert (Sakka, Klein, Reinhart, & Meier-Hellmann, 2002).

Das globale enddiastolische Volumen wird auf die Körperoberfläche des Patienten indiziert (GEDV), obwohl es mittlerweile Hinweise darauf gibt, dass neben Körpergröße und -gewicht auch Alter und Geschlecht bei der Indizierung Beachtung finden sollten (Huber et al., 2017). Das GEDV beschreibt das Volumen, das sich am Ende der Diastole in allen vier Herzkammern befindet und ist somit ein Vorlastmarker (Michard et al., 2003).

Zur Übersicht und besseren Einordnung der restlichen PiCCO® Parameter soll folgende Abbildung helfen (Lütje, 2017; Pulsion Medical Systems SE, 2013):

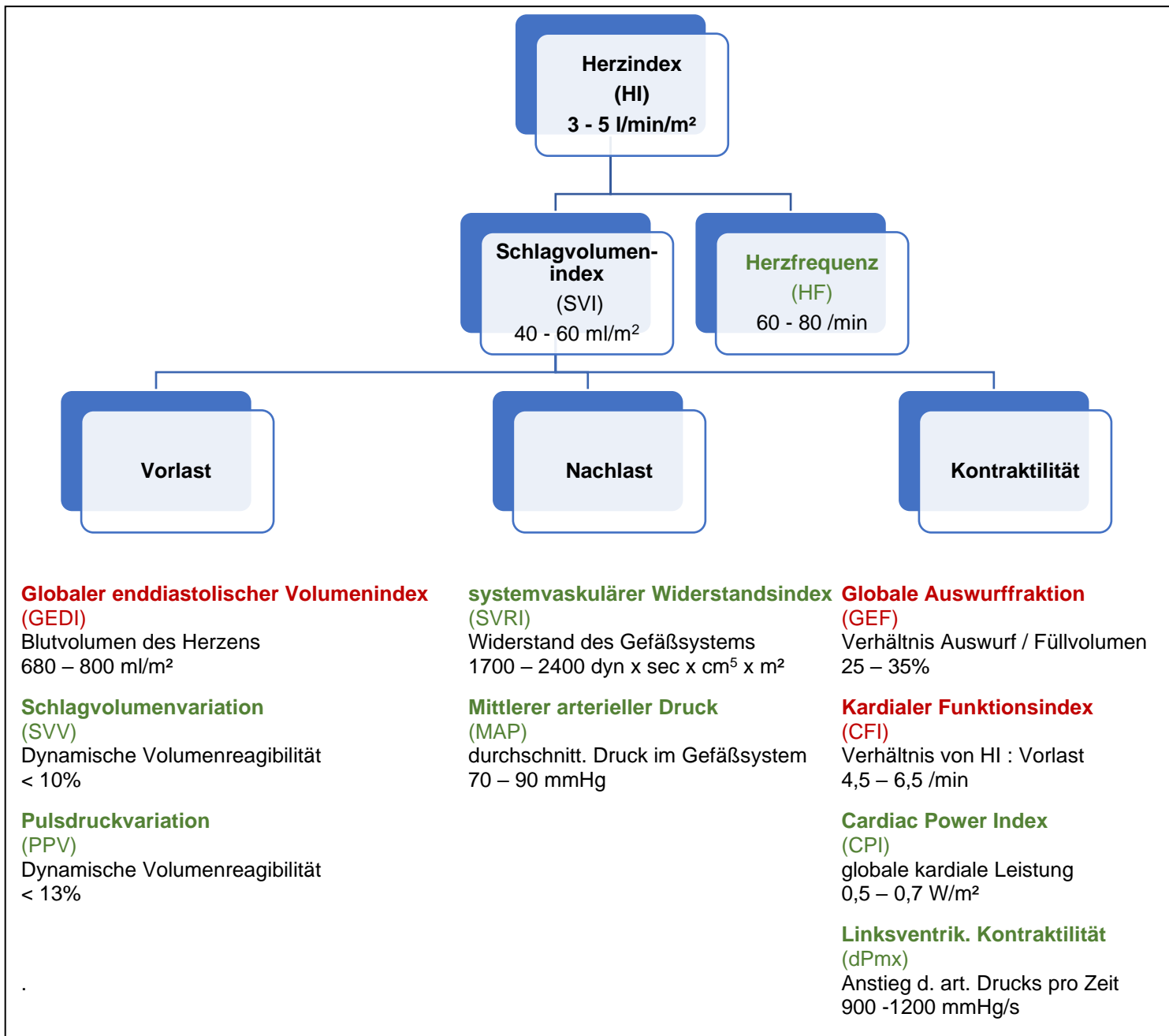


Abbildung 6: Übersicht der PiCCO® -Parameter (in Anlehnung an Lütje 2017 und Pulsion Medical Systems SE 2013)
(Grüne Schrift: kontinuierliche Ermittlung mittels PCA, rote Schrift: diskontinuierliche Ermittlung mittels TPTD, schwarze Schrift: Ermittlung sowohl mittels PCA als auch TPTD)

Da für die kommende Fragestellung SVV und PPV von besonderer Relevanz sind, soll auf diese beiden Parameter hier detaillierter eingegangen werden.

Für die Frage der Volumenreagibilität werden sich die Schwankungen von Schlagvolumen und Pulsdruck während eines Beatmungszyklus zunutze gemacht. Zu Beginn der mechanischen Lungeninflation steigt das LVSV und der Pulsdruck in der Aorta an, während das RSVV sinkt. In fortgeschrittener

Inspiration sinkt infolge des verminderten Auswurfs des rechten Herzens auch zusehends die Füllung des linken Ventrikels und über eine Verringerung der Vorlast sinkt das LVSV und der Pulsdruck. (Jardin et al., 1983)

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass diese Reaktion des verminderten aortalen Flusses auf den verringerten venösen Rückstrom nach zwei Herzschlägen auftritt (Morgan, Martin, Hornbein, Crawford, & Guntheroth, 1966).

Mittels Pulskonturanalyse kann die Höhe der SVV und PPV ermittelt werden:

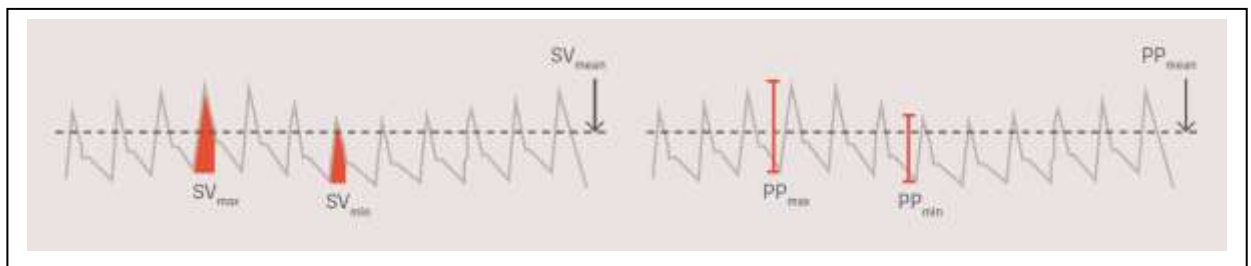


Abbildung 7: Schlagvolumen-Variation und Pulsdruck-Variation (Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 18)

Die SVV ist durch folgende Formel definiert (Pulsion Medical Systems SE, 2018):

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

Formel 5: Schlagvolumen-Variation (SVV= Schlagvolumenvariation; SV=Schlagvolumen)

Über ein Zeitfenster von 30 Sekunden werden die Schlagvolumina erfasst. Anschließend werden aus den jeweils vier größten (SV_{max}) bzw. vier kleinsten (SV_{min}) Schlagvolumina die Mittelwerte berechnet. Die Differenz der beiden Werte wird dann wiederum in Bezug zum Mittelwert aller Schlagvolumina der letzten 30 Sekunden gesetzt.

Analog dazu wird auch die PPV erhoben (Pulsion Medical Systems SE, 2018):

$$PPV = \frac{(PP_{max} - PP_{min})}{PP_{mean}}$$

Formel 6: Pulsdruck-Variation (PPV=Pulsdruckvariation; PP=Pulsdruck)

Je stärker die Schwankungen im Schlagvolumen und Pulsdruck, also je höher die SVV und PPV, desto reaktionsfähiger ist ein Patient auf Volumen. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, die sich bereits auf dem flachen Teil der Frank-Starling Kurve (vgl. Abbildung 2) befinden so gut gefüllt sind, dass eine Vorlastsenkung – induziert durch mechanische Beatmung in der späten Phase der Inspiration – trotzdem keinen Einfluss mehr auf das Schlagvolumen hat. „Volumenreagibilität“ bedeutet letztlich, dass ein Patient von Flüssigkeitsgabe im Sinne einer SV-Erhöhung profitiert. (Monnet, Marik, & Teboul, 2016)

Grenzwert, um jemanden als volumenreagibel einstufen zu können, liegt laut Herstellerangabe bei einer SVV bzw. PPV >10%.

2.5.2 Beatmungsgeräte

Die verwendeten Beatmungsgeräte auf der Station R3a waren *EvitaXL* (Drägerwerk® AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) und *Carescape™ R860* (GE Healthcare, Freiburg, Deutschland/ Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland).

Zur endotrachealen Intubation wurden RüscheLit®-Tubusse verwendet (RüscheLit® Super Safety Clear Tacheal Tube REF112482; Teleflex® Inc., Wayne, PA, USA). Teilweise hatten die Patienten aufgrund der langen Liegezeit ein Tracheostoma mit Kanüle (Tracoe® Twist plus Tracheostomie- Kanüle REF312; Tracoe® Medical GmbH, Neu-Olm, Deutschland) anstelle eines Tubus.

2.5.3 Grundlagen der Atmung und Beatmung sowie deren Interaktion mit dem Herz-Kreislauf-System

Wie in Tabelle 1 ersichtlich wird, sind zur Beurteilung der Hämodynamik nicht nur kardiovaskuläre Parameter von Bedeutung. Auch die Lunge muss bei der Überwachung intensivmedizinischer Patienten mit einbezogen werden.

Da im Folgenden die Interaktion intrathorakaler Drücke mit hämodynamischen Parametern im Mittelpunkt stehen wird, soll hier zunächst auf das Prinzip der physiologischen Atmung und der mechanischen Beatmung eingegangen werden.

2.5.3.1 Physiologische Atmung

Bei einem gesunden, spontanatmenden Patienten lässt sich die Atemmechanik vereinfacht folgendermaßen erklären: Während bei Ruheatmung die Inspiration mithilfe der Atemhilfsmuskulatur erfolgt, kann die Expiration – den elastischen Rückstellkräften der Lunge folgend – passiv stattfinden. Voraussetzung dafür, dass die Lunge den Thoraxbewegungen folgen kann, ist ein dünner Flüssigkeitsfilm von ca. 10 - 15ml sowie ein Unterdruck im Pleuraspalt. (Silbernagl, Despopoulos, & Draguhn, 2018, pp. 126-156)

Während eines Atemzyklus verändern sich die intrapulmonalen und intrapleurale Drücke. Die Druckverhältnisse während eines Atemzyklus lassen sich an Abbildung 8 verdeutlichen:

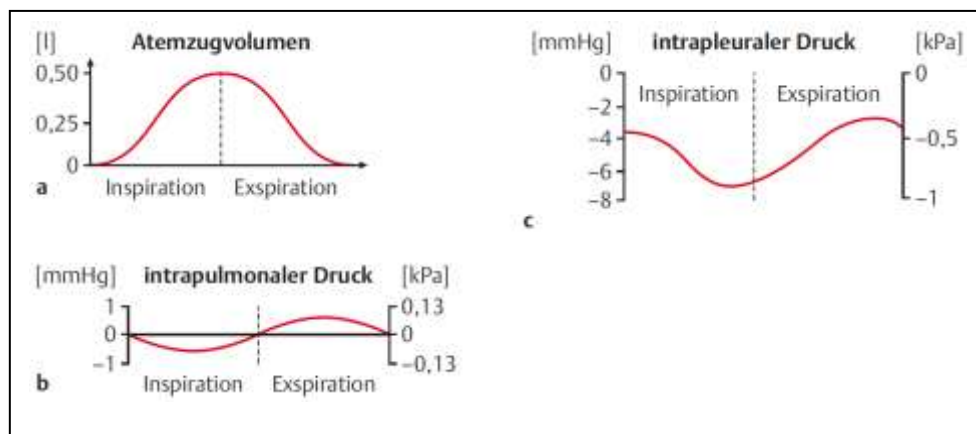


Abbildung 8: Druckänderung in der Lunge während Ruheatmung (Gekle 2015, S. 288)

Der intrapulmonale Druck („Airway pressure“, P_{aw}) ist der Druck, der im Lungengewebe vorherrscht. Während Inspiration ändert er sich aufgrund der Thorax- und Lungenausdehnung in negative Bereiche. Durch den Unterdruck (verglichen zum Atmosphärendruck) entsteht ein Sog, der Luft in die Alveolen zieht. Bei Expiration verhält es sich umgekehrt. Durch Verkleinerung des intrathorakalen Volumens erhöht sich der intrathorakale und intrapulmonale Druck, so dass die Luft ausströmt.

Der intrapleurale Druck (P_{pl}) beschreibt den Druck im Pleuraspalt und ist aufgrund des Bestrebens der Lunge, sich zusammenzuziehen, physiologisch immer negativ.

Die Differenz zwischen intrapulmonalem und intrapleuralem Druck ist der sog.

transpulmonale Druck und gilt als Maß für die elastischen Rückstellkräfte der Lunge (Gekle, 2015, pp. 280-316). Es ist wichtig, dass diese Differenz über null bleibt, um die Alveolen offenzuhalten und Atelektasen zu verhindern. Während der Inspiration wird der intrathorakale Druck negativer und somit wird der venöse Rückstrom des Blutes zum Herzen bei physiologischer Atmung unterstützt. (Alviar et al., 2018)

2.5.3.2 Mechanische Beatmung

Das respiratorische System lässt sich letztlich in zwei Teile unterteilen: die *Lunge* für den Gasaustausch und das ventilierende System, welches auch als sog. *Atempumpe* zusammengefasst wird. Die Atempumpe besteht aus Atemzentrum, peripheren Nerven und Atemmuskulatur besteht. (Roussos & Koutsoukou, 2003)

Entsprechend der o.g. Unterteilung lässt sich eine respiratorische Insuffizienz in eine pulmonale (Typ I) und eine Atempumpen (Typ II)- Insuffizienz einteilen, die natürlich auch kombiniert auftreten kann (WHO, 2019). Da Sauerstoff eine deutlich schlechtere Diffusionskapazität als Kohlendioxid besitzt, ist bei einem Typ I Versagen eine Hypoxämie vorherrschend. Demgegenüber dominiert bei einem Typ II Versagen die Hyperkapnie und die Sauerstoffaufnahme ins Blut ist erst sekundär gestört. (Schonhofer & Kohler, 1994)

Bei einer alleinigen pulmonalen Insuffizienz besteht die Therapie primär in einer O₂-Gabe; bei einer respiratorischen Typ II Insuffizienz ist es die mechanische Beatmung. (Bein & Pfeifer, 2010, pp. 25-43)

Während die Spontanatmung durch Unterdruck ermöglicht wird, wird bei der maschinellen Beatmung heutzutage das Prinzip der Überdruckbeatmung angewandt. Über 80% der Beatmungsindikationen auf der Intensivstation sind dabei durch eine respiratorische Insuffizienz bedingt; einen deutlich geringeren Anteil machen neurologische Störungen, beispielsweise Koma, aus (Esteban et al., 2002).

Grundsätzlich wird zwischen zwei verschiedenen Methoden unterschieden: Vollständige und partielle Unterstützung der Beatmung. Weiterhin gibt es *druckgesteuerte* und *volumengesteuerte* Modi, wobei es nach heutigem Stand keinen

generell gültigen und eindeutigen Vorteil bzgl. einer der beiden Methoden gibt. Vielmehr sollte dies nach Patientensituation, Gerät und Wissenstand des Personals entschieden werden (Chacko, Peter, Tharyan, John, & Jeyaseelan, 2015; Garnero, Abbona, Gordo-Vidal, Hermosa-Gelbard, & Semicyuc, 2013). Die beiden Modi unterscheiden sich maßgeblich voneinander: Bei der druckgesteuerten Beatmung wird ein vorgegebener Druck in die Lunge gegeben, ungeachtet, ob das gewünschte Atemhubvolumen erreicht, oder gar überschritten wird. Bei der volumengesteuerten Beatmung wird das Atemhubvolumen eingestellt, welches dann mit beliebigem Druck appliziert wird. Da bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten ausschließlich ein druckunterstützter oder druckkontrollierter Modus eingestellt war, soll im Weiteren lediglich auf diese beiden Methoden eingegangen werden.

2.5.3.2.1 Druckkontrollierte Beatmung

Bei der druckkontrollierten Beatmung werden unter anderem folgende Größen eingestellt:

Einstellgröße	Abkürzung	Grundeinstellung
Inspirationsdruck	Pinsp	12-15 mbar über PEEP
Positiver endexpiratorischer Druck	PEEP	5-8 mbar
Atemfrequenz	AF	10-15/min (nach PCO ₂)
Druckanstiegsgeschwindigkeit	Rampe	0,2 sec
Inspirations- zu Expirationszeit	I:E	1:2
Inspiratorische Sauerstoffkonzentration	FiO ₂	40% (nach PaO ₂)

Tabelle 2: Einstellgrößen bei druckkontrollierter Beatmung (in Anlehnung an Oczenski&Andel 2006, S. 181)

Je nach Gerätetyp wird der inspiratorische Druck (Pinsp) auf den Atmosphärendruck, oder auf den positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) bezogen. In dieser Studie wurden im gesamten Messzeitraum zwei verschiedene Atemgeräte eingesetzt: *Dräger® Evita XL* und *Carescape™ R860*. Bei Ersterem wird der inspiratorische Druck „unabhängig“ vom PEEP appliziert (*Beispiel*: eingestellter Pinsp= 29cmH₂O, PEEP= 8cmH₂O; effektiver Inspirationsdruck= 29cmH₂O- 8cmH₂O = 21cmH₂O). Bei *Carescape™* wird der inspiratorische Druck zusätzlich zum PEEP appliziert, sodass der vom Arzt eingestellte Pinsp auch dem effektiven Inspirationsdruck entspricht.

Dies galt es bei den Berechnungen zu beachten, deswegen wurde in den folgenden Auswertungen bei den Messungen mit *Dräger*[®]-Geräten P_{insp} – PEEP gerechnet, um den effektiven Inspirationsdruck zu erhalten, welches bei *Carescape*[™]-Geräten ohnehin so eingestellt wurde. „P_{insp}“ beschreibt somit ungeachtet des Gerätes in allen folgenden Aufführungen vereinheitlichend den effektiven Inspirationsdruck.

Eine Sonderform der druckkontrollierten Beatmung stellt die sog. „biphasic positive airway pressure“-Beatmung – kurz „BIPAP“ (*Dräger*[®]) bzw. „BiLevel“ (*Carescape*[™]) – dar. Hierbei handelt es sich um eine zeitgesteuerte Beatmungsform, bei der kontinuierlich zwischen einem hohen und einem niedrigen Druckniveau gewechselt wird. Dem Patienten ist es zu jeder Zeit möglich, zusätzlich eigenständig zu atmen. Sollte der Patient jedoch nicht in der Lage sein, spontan zu atmen, entspricht dieser Modus dem druckkontrollierten. (Baum, Benzer, Putensen, Koller, & Putz, 1989)

Bei den untersuchten Patienten in dieser Studie wurde ausschließlich BIPAP bzw. BiLevel Modus eingestellt, um druckkontrolliert zu beatmen.

2.5.3.2.2 Druckunterstützte Beatmung

Voraussetzung für die druckunterstützte Beatmung ist eine Situation, in welcher der Patient einen inspiratorisch festgelegten Trigger erreicht, woraufhin die Maschine ein bestimmtes Atemhubvolumen abgibt. Dieser Trigger kann entweder ein gemessener Unterdruck durch Inspiration oder eine gemessene Flussrate sein. Sollte der Patient apnoisch sein, gibt es bei beiden Geräte einen Backup-Modus, der nach einer vorab definierten Apnoe-Zeit automatisch gestartet wird, um die Beatmung des Patienten sicherzustellen. (Hess, 2005)

Indem das Atemgerät die Flussrate des Atems erkennt, kann der Patient letztlich über die Größe des von der Beatmungsmaschine verabreichten Atemhubvolumens sowie dessen Dauer selbst entscheiden. Sobald nämlich die inspiratorisch gemessene Flussrate unter 25% des Spitzenflusses sinkt, beendet das Gerät den unterstützten Atemhub und es kommt zur Expiration. (Marino & Sutin, 2008, pp. 351-407)

In diesem Zusammenhang muss man hier die sogenannten „continuous positive airway pressure“-Beatmung – kurz „CPAP“ (*Dräger*[®]) bzw. „CPAP/PS“ (*Carescape*[™]) – aufführen, die bei den hier untersuchten Patienten im Sinne einer druckunterstützten Beatmung angewandt wurde. CPAP bezeichnet einen positiven Atemwegsdruck, der während des kompletten Atemzyklus aufrechterhalten bleibt. Der Patient atmet also spontan, aber auf einem erhöhten Atemwegsdruckniveau – verglichen mit dem Atmosphärendruck. (Oczenski & Andel, 2006, pp. 142-301)

Bei beiden Beatmungsgeräten wurde dieser Modus um einen unterstützenden Druck ergänzt, der von der Maschine zu jedem Atemzug hinzugegeben wird. Bei *Carescape*[©] wird der zusätzliche Druck als PS (pressure support) eingestellt wohingegen dieser bei *Dräger*[©] als Δ PASB (pressure for assisted spontaneous breathing) bezeichnet wird. Der Patient bestimmt hierbei selbst Timing, Tidalvolumen und Atemfrequenz. Sollte Apnoe auftreten, gibt es auch hier einen Backup-Modus, der dafür sorgt, dass der Patient trotzdem beatmet wird. (GE-Healthcare, 2015)

2.5.3.2.3 Erklärung weiterer wichtiger Beatmungsparameter

Von CPAP abzugrenzen ist der „positive end-expiratory pressure“ (PEEP). Hierbei handelt es sich um einen positiven Druck, der am Ende der Expiration aufrechterhalten wird. Sowohl bei CPAP als auch bei PEEP erzeugt man somit während des gesamten Atemzyklus einen positiven Druck in den Atemwegen (Abdulla, 2007, pp. 133-165). Der PEEP wird genutzt, um kollabierte Alveolen zu öffnen und Atelektasen vorzubeugen. Dies erleichtert die Beatmung, da die Lungencompliance steigt. Die Compliance ist definiert, als die Volumenerhöhung pro Druckerhöhung im Sinne der Dehnbarkeit (Alviar et al., 2018). Die Lunge wird somit vor zu hohem Druck zu Beginn der Inspiration eines jeden Atemzyklus geschützt, vergleichbar dem Aufblasen eines Luftballons: Befindet sich bereits etwas Luft im Ballon, ist es deutlich leichter diesen weiter aufzublasen als zu Beginn, wenn der Widerstand noch am größten ist. Zudem erhöht der PEEP durch die geöffneten Alveolen die funktionelle Residualkapazität (FRC) (Falke et al., 1972; McIntyre, Laws, & Ramachandran, 1969; Suter,

Fairley, & Isenberg, 1975). Die FRC ist das Volumen, welches bei Ruheatmung nach Expiration in der Lunge verbleibt:

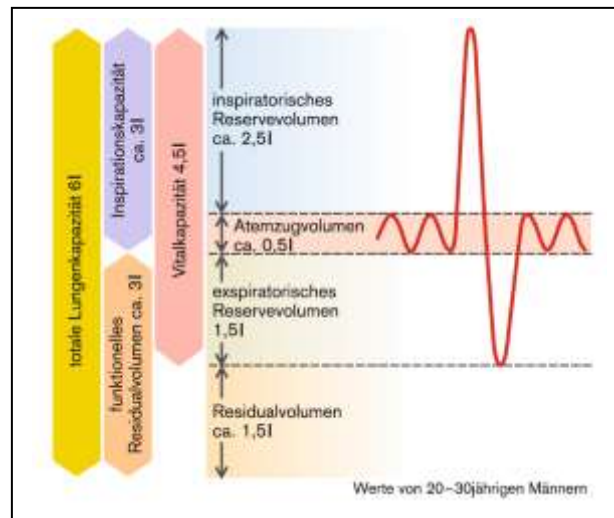


Abbildung 9: Lungenvolumina und -kapazitäten bei einem 70kg schweren Mann (Pape 2014, S. 313)

Unterschreitet die FRC und somit das Lungenvolumen einen gewissen Wert, kollabieren die Alveolen und die Compliance sinkt (Bein & Pfeifer, 2010, pp. 111-140). Ziel ist es, durch einen optimal eingestellten PEEP die Lunge so zu beatmen, dass möglichst wenige Alveolen kollabieren. Dies ermöglicht es u.a., die vom Atemgerät zugeführte inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) gering zu halten, da eine langfristige hochprozentige Sauerstoffexposition Schäden am Lungengewebe verursacht. (Kallet & Branson, 2007)

Obwohl es heutzutage gute Richtwerte für die Höhe des PEEP gibt, müssen die interindividuellen Unterschiede von ARDS-Patienten berücksichtigt werden, so dass es nicht *den* einen „richtigen“ PEEP geben kann (Adamzik et al., 2017; Sahetya, Goligher, & Brower, 2017). Nicht jeder Patient profitiert von einer möglichen Rekrutierung verschlossener Lungenareale, da ggf. bereits alle Teile belüftet sind und ein hoher PEEP dementsprechend zu einer Lungenüberdehnung führen könnte. Hohe PEEP Werte gehen also nicht automatisch mit einem besseren Outcome einher (Brower et al., 2004). Zudem sollte man auch die hämodynamischen Auswirkungen der mechanischen Beatmung erfassen, um somit den optimalen PEEP für einen Patienten herauszufinden (Luecke et al., 2007) Auf die möglichen Nachteile des PEEP bzw. hoher intrathorakalen Drücke

aufgrund von hämodynamischen Interaktionen wird unter ab Seite 29 genauer eingegangen.

Eine weiterer relevanter Beatmungsparameter ist das Tidalvolumen (VT) (vgl. Abbildung 9). Von 1996 bis 1999 führte das ARDS Network eine Studie durch, in der damals konventionelle Tidalvolumen von durchschnittlich 12ml/kg prädiktivem Körpergewicht mit Tidalvolumen von 6ml/kg prädiktivem Körpergewicht (PBW) verglichen wurden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da bereits nach 861 Patienten gezeigt wurde, dass die Mortalität von 39,8% auf 31,0% gesenkt werden konnte, wenn man ein Tidalvolumen von nur 6ml/kg PBW verwendete. (Brower et al., 2000)

Das prädiktive Körpergewicht errechnet sich dabei wie folgt (Pschyrembel, 2017):

$PBW = 50 + 0,91 \times (\text{Körpergröße} - 152,4)$	bei Männern
$PBW = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße} - 152,4)$	bei Frauen

Formel 7: Predicted Body Weight (PBW)

Es gilt hierbei allerdings zu bedenken, dass der Bezug zum Körpergewicht außer Acht lässt, dass bei akutem Lungenversagen (ARDS) unterschiedlich große Anteile der Lunge betroffen sein können. Das bedeutet, dass teilweise schon ein Tidalvolumen von 6ml/kg zu viel sein kann und ggf. noch geringere Werte gewählt werden sollten. (Bein & Pfeifer, 2010, pp. 111-141)

Lungenprotektive Beatmung im Sinne eines niedrigen Tidalvolumen und der Anwendung eines individuell optimalen PEEP gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie nicht nur die Mortalität bei Patienten mit ARDS senkt (Amato et al., 1998), sondern auch bei Patienten während Operationen zu deutlich weniger postoperativen Komplikationen führt (Futier et al., 2013).

Die Verwendung von niedrigen Tidalvolumen spielt u.a. eine Rolle für die Aussagekraft der hämodynamischen Parameter (Muller et al., 2010). Zunächst sollen deswegen im Folgenden die Grundlagen der Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion erläutert werden.

2.5.3.3 Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Nachlast des linken Ventrikels

Durch die Erhöhung des ITP bei mechanischer Beatmung vermindert sich die Nachlast für den linken Ventrikel (Klinger, 1996; Vieillard-Baron et al., 2016). Da es schwer ist, die tatsächlichen intrathorakalen Druckverhältnisse in der Praxis zu erfassen, ist es nicht abschließend geklärt, ob die verringerte linksventrikuläre Nachlast eher auf einen erhöhten Druckgradienten zwischen linken Ventrikel und großem Kreislaufsystem, oder auf einen verminderten transmuralen Druck zurückzuführen ist (Luecke & Pelosi, 2005).

Anders, als man vielleicht vermuten möchte, verminderte Nachlast am gesunden Herzen jedoch nicht zu einem dauerhaft erhöhten HZV, da die konstante Vorlastsenkung während Überdruckbeatmung deutlich überwiegt. (Luecke & Pelosi, 2005; Mahmood & Pinsky, 2018; Pinsky, 2005)

Eine Ausnahme hiervon stellen Patienten mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz dar. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von PEEP ein erhöhtes HZV zur Folge hat. Die durch PEEP erzeugte verminderte linksventrikuläre Füllung scheint die linksventrikuläre Pumpfunktion zu verbessern. (Grace & Greenbaum, 1982; Mathru, Rao, Eletr, & Pifarre, 1982)

2.5.3.4 Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Kontraktilität des linken Ventrikels

Die Kontraktilität des linken Ventrikels lässt sich schwer erfassen und wird sehr kontrovers diskutiert. Während die Vorlast gut mit der Frank-Starling-Kurve erklärt werden kann, eignet sich für die Kontraktilität eher die sog. „Endsystolische-Druck-Volumen-Beziehungen“ (ESPVR) (Jacob & Weigand, 1966).

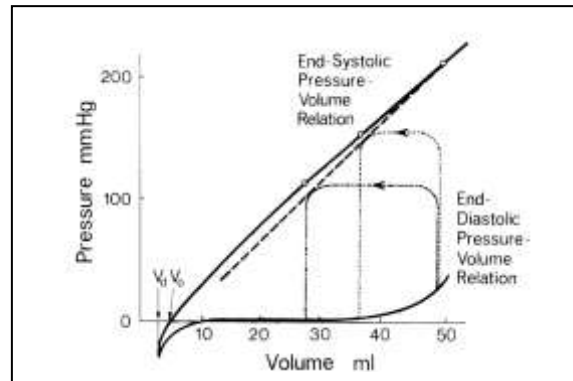


Abbildung 10: Schematische Darstellung der ESPVR (Sagawa 1981)

Wird durch die am weitesten links liegenden Eckpunkte eines Herzzyklus im Druck-Volumen-Diagramm eine Verbindungslinie gezogen, erhält man für die ESPVR einen linearen Graph (Sagawa, 1981), dessen Steigung sich proportional zur linksventrikulären Kontraktilität verhält: eine erhöhte Kontraktilität hat einen steileren Graphen zur Folge und umgekehrt (Jacob & Weigand, 1966; Suga, Sagawa, & Shoukas, 1973). Es gibt heutzutage allerdings Hinweise darauf, dass sich eine exponentielle Funktion für die ESPVR besser eignen würde als die lineare von Sagawa im späten 20. Jahrhundert (Davidson et al., 2015). Die ESPVR repräsentiert letztlich die Beziehung zwischen einem vorherrschenden Druck bei einem bestimmten Volumen während endsystolischer, also totaler, Kontraktion des linken Ventrikels. Da die endsystolischen Volumina in der klinischen Praxis nicht erhebbbar sind, gibt es bisher vor allem tierexperimentelle Studien, die sich mit der Kontraktilität bei maschineller Beatmung beschäftigen. (Davidson et al., 2017)

Im Hundemodell konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein PEEP bis 10cmH₂O (Crottogini, Willshaw, Barra, Breitbart, & Pichel, 1988) bzw. ein PEEP bis 15cmH₂O (Johnston et al., 1989) die Steigung der ESPVR und somit die linksventrikuläre Kontraktilität nicht signifikant verändert.

Auch bei Verwendung der Ejektionsfraktion (EF) als Maß für die Kontraktilität konnte bei einer PEEP Erhöhung keine Veränderung erkannt werden (Luecke et al., 2004). Die Ejektionsfraktion ist dabei das Schlagvolumen in Relation zum enddiastolischen Volumen und wird in Prozent angegeben wird.

Zusammenfassend wird bisher davon ausgegangen, dass ein erhöhter ITP die

Kontraktilität des linken Ventrikels nicht maßgeblich beeinflusst. (Feihl & Broccard, 2009; Luecke & Pelosi, 2005)

2.5.3.5 Auswirkung mechanischer Beatmung auf die Vorlast des linken Ventrikels

Beeinflussende Faktoren der linksventrikulären Vorlast sind der *venöse Rückstrom*, der *rechtsventrikuläre Auswurf* und die *linksventrikuläre Füllung* (Luecke et al., 2007).

Bei einem physiologischen Atemzug kann davon ausgegangen werden, dass während der Inspiration der intrapleurale Druck kleiner/negativer wird (vgl. Abbildung 8). Da dieser für den transmuralen Druck des rechten Vorhofs als Außendruck angenommen wird (vgl. Formel 2), erhöht sich durch Inspiration also die Differenz zwischen Innen- und Außendruck und der transmurale Druck steigt. Das hat durch die Dehnung der Herzwände wiederum zur Folge, dass sich der venöse Rückstrom aufgrund des Druckgradienten zwischen Peripherie und Herzen während der Einatmung vermehrt und während der Ausatmung vermindert. Positive Druckbeatmung kehrt die Verhältnisse um: Während der Inspiration vermindert sich der rechtsatriale P_{tm} durch die von außen einwirkenden Kräfte auf die Herzmuskelwand, während der Expiration erniedrigt er sich. (Mahmood & Pinsky, 2018)

Geht man nun bei beatmeten Patienten davon aus, dass der mittlere systemische Druck (P_{ms}) von der Überdruckbeatmung unbeeinflusst bleibt, so würde der Druckgradient für den *venösen Rückstrom* generell sinken, da sich der rechtsatriale Druck dem mittleren systemischen Druck annähert, d.h. er vergrößert sich (Pinsky, 1984). Allerdings konnte in Folgestudien an Hunden (Fessler, Brower, Wise, & Permutt, 1991; Nanas & Magder, 1992) und später auch in Menschen (Jellinek et al., 2000) gezeigt werden, dass sich der mittlere systemische Druck durch PEEP im vergleichbaren Ausmaß wie der rechtsatriale Druck erhöht, sodass sich der Druckgradient für den venösen Rückstrom eigentlich nicht verändern dürfte.

Die Ursache für den trotzdem verminderten venösen Rückstrom wird zum einen in der erhöhten Resistance durch komprimierte Gefäße gesehen:

Normalerweise reicht ein Druckgradient von 4-8mmHg aus, da der Widerstand der venösen Gefäße unter physiologischen Bedingungen sehr gering ist (Fessler et al., 1991; Nanas & Magder, 1992). Abhängig vom initialen Volumenstatus eines Patienten, kann es jedoch während der künstlichen Beatmung zu einer Kompression bis hin zum Kollaps der Vena cava superior kommen (Vieillard-Baron et al., 2001). Gemäß dem Hagen-Poiseuille Gesetz hat ein verminderter Durchmesser einen deutlich verminderten Fluss (V/t) zur Folge:

$$V/t = \frac{(r^4 \times \pi \times \Delta P)}{(8 \times \eta \times l)}$$

Formel 8: Hagen-Poiseuille- Gesetz (V= Volumen; t= Zeit; r=Radius des Gefäßabschnittes; ΔP=Druckdifferenz zwischen beiden Enden des betrachteten Gefäßabschnittes; η= Viskosität; l=Länge des Gefäßabschnittes)

Zum anderen wurde das Prinzip des sog. „vaskulären Wasserfalls“ entdeckt. Ihm zugrunde liegt die Beobachtung, dass der Fluss in einem kollabierbaren, elastischen Gefäß davon abhängt, welcher Umgebungsdruck herrscht und nicht von dem Druck im „Ende“ des Gefäßes selbst. Der Druckgradient für den Fluss im Gefäß ergibt sich also aus der Differenz des Zuflussdrucks und des Umgebungsdrucks anstelle des Abflussdrucks (Permutt & Riley, 1963). Übertragen auf den venösen Rückstrom heißt das, dass dessen Druckgradient zwar vermindert wird – allerdings nicht unter Einbezug des Drucks im rechten Vorhof, sondern des Umgebungsdrucks des intrathorakalen venösen Systems (=intrapleuraler Druck), welcher im Vergleich zum rechtsatrialen und mittleren systemischen Druck deutlich stärker ansteigt (Fessler et al., 1991; Jellinek et al., 2000). Wie bereits oben erwähnt, gilt hierbei allerdings zu beachten, dass nicht jeder Atemwegsdruck immer gleichermaßen auf Pleura und Perikard übertragen wird. Faktoren wie beispielsweise Anatomie, Lungenerkrankung und Hydratationsstatus spielen dabei eine Rolle (Klinger, 1996).

Der *rechtsventrikuläre Auswurf* wird nicht nur vom *venösen Rückstrom* (preload), sondern auch von der *Nachlast* beeinflusst. Sie kann sich im Rahmen der Überdruckbeatmung erhöhen, oder erniedrigen. Einerseits wird durch eine potenzielle Lungenüberblähung bei hohen Beatmungsdrücken der Widerstand in den pulmonalen Gefäßen durch deren Kompression erhöht. Dies hat eine

verminderte rechtsventrikuläre Ejektion zur Folge. (Pinsky, 2005)

Andererseits, kann durch eine Rekrutierung noch nicht belüfteter Areale der sog. Euler-Liljestrand-Mechanismus genutzt werden, sodass infolgedessen die hypoxisch bedingte Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße aufgehoben wird und der Widerstand sinkt. Die Nachlast verringert sich in diesem Fall. (Luecke et al., 2007)

Die *Füllung des linken Ventrikels* und dessen Auswirkung wiederum auf die Vorlast und das Schlagvolumen kann anhand des Frank-Starling-Mechanismus erklärt werden. Patienten die mechanisch beatmet werden, haben ein niedrigeres Schlagvolumen als Patienten, die spontan atmen (Viquerat et al., 1983). In Hinblick auf das hämodynamische Monitoring macht es Sinn, das Schlagvolumen während der frühen und der späten mechanischen Inspiration getrennt zu betrachten:

Bei maschinell beatmeten Patienten führt die intrathorakale Druckerhöhung zu Beginn der Inspiration zu einem „Auspressen“ des pulmonalen Blutes – vergleichbar dem Ausdrücken eines Schwammes – und ebenso zu einer Nachlastsenkung für das linke Herz. Die Vorlast und das Schlagvolumen steigen also an. (Massumi et al., 1973)

Der verminderte venöse Rückstrom wirkt sich allerdings in der späten Phase der Inspiration – also einige Herzschläge später – auch auf die Vorlast und das Schlagvolumen des linken Ventrikels aus, da die beiden Kammern „in Reihe“ geschaltet sind (Jardin et al., 1983).

Zuletzt hat auch die Nachlast des rechten Ventrikels Auswirkungen auf die Füllung des linken Herzens: Vermindert sich aufgrund einer erhöhten Nachlast das Schlagvolumen des rechten Ventrikels, kommt es aufgrund des erhöhten endsystolischen Volumens zu einer Dehnung der rechten Kammer mit Verlagerung des interventrikulären Septums nach links. Die damit einhergehende verkleinerte linke Herzkammer kann sich somit nur noch mit geringerem Volumen füllen und die Vorlast und das Schlagvolumen sinken. (Brinker et al., 1980; Jardin et al., 1981)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die linksventrikuläre Vorlast bei kontrollierter Beatmung zu Beginn der Inspiration im Sinne eines erhöhten Schlagvolumens bzw. Pulsdrucks (PP) vorübergehend ansteigt, während sie in

der späten Phase der Inspiration maßgeblich durch den verminderten venösen Rückstrom und rechtsventrikulären Auswurf wieder fällt. Während Expiration beobachtet man einen vergleichweisen Anstieg des rechtsventrikulären Schlagvolumens (RVS_V) bei gleichzeitigem Absinken des linksventrikulären Schlagvolumens (LVS_V). (Jardin et al., 1983)

Diese Gegebenheit des variierenden Schlagvolumens und Pulsdruckes macht man sich beim hämodynamischen Monitoring in Bezug auf dynamische Volumenreagibilitätsparameter zunutze (s.a. 2.4.1)

2.5.4 Weitere Geräte und Materialien

Für das bettseitige Basismonitoring der Patienten wurde der Patientenmonitor CARESCAPE B650 von GE Healthcare (Helsinki, Finnland) verwendet.

Die Auswertung der BGAs erfolgte über ein Blutgasanalysegerät von Siemens (RAPIDPoint® 500; Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA).

Zur TPTD wurde kalte 0,9% NaCl- Lösung (Isotone Natriumchloridlösung 0,9 % Braun Injekt-Flasche 50 ml; REF3820076; B. Braun Meslungen AG, Melsungen, Deutschland) verwendet.

2.6 Studienablauf

Vor und nach jeder *Beatmungsumstellung* (Definition s. 2.1) wurde eine „Messung“ wie folgt durchgeführt (s. auch 6.2):

Das Kopfteil des Patienten wurde – wann immer möglich – auf 0° flach gestellt. Teilweise ließen klinische Umstände, wie beispielsweise akute respiratorische Verschlechterung, oder kardiogener Schock nur Messungen bei 15 bis 30° hochgestellten Oberkörper zu. Der PiCCO- Schenkel inkl. Injektatsensorkabel musste mit dem distalen Schenkel des ZVK konnektiert und die laufenden Infusionen vorübergehend pausiert werden. Die Patientendaten (Körpergröße, Gewicht, Alter) sowie die richtige Einstellung des Injektionsortes (femoral, oder jugulär) wurden überprüft. Vor Beginn wurden Blutdruck inkl. MAP, Herzrhythmus (Sinusrhythmus, absolute Arrhythmie, Schrittmacher), PCHI und Injektionsort

aufgeschrieben.

Im Anschluss wurde ein Druck- Nullabgleich durchgeführt, indem man den Dreiwegehahn des arteriellen Drucksensors zur Atmosphäre (Umgebungsdruck) hin öffnete und wartete, bis am CARESCAPE B650- Monitor eine Nulllinie angezeigt wurde. Durch das Betätigen der Nulltaste an Patienten- und PiCCO®- Monitor wurde der Abgleich ausgeführt. Der zentralvenöse Druck wurde erfasst, indem man denselben Dreiwegehahn nun zum ZVK hin öffnete und nach kurzem Warten eine stabile Druckkurve am Patientenmonitor erhielt. Der ZVD musste manuell an beiden Monitoren eingetragen werden. Danach wurde der Dreiwegehahn wieder in die Ausgangsposition gebracht.

Die TPTD wurde durch das Drücken der „Start“-Taste am PiCCO®-Monitor begonnen. Daraufhin wurden zügig 15ml einer 8°C kalten, 0.9%igen NaCl- Lösung direkt vor dem Temperatursensor in den ZVK injiziert. Sobald das Gerät mit dem Erstellen der ersten TD-Kurve fertig war, kam erneut der Befehl „15ml injizieren“, sodass dieser Vorgang insgesamt dreimal durchgeführt wurde. Falls Einzelwerte des durch die TPTD ermittelten HI zu weit streuten ($>0,5\text{l/min/m}^2$) oder als fragwürdig vom Gerät deklariert wurden, mussten die betreffenden Messungen gestrichen und wiederholt werden. Anschließend musste man beim PulsioFlex-Monitor die Kalibrierung mit der entsprechenden Taste bestätigen; beim PiCCO2-Monitor war dies nicht nötig. Das Gerät berechnete aus den Einzelwerten die jeweiligen Mittelwerte (vgl. Abbildung 6: HI, ELWI, PVPI, GEDI, GEF, CFI), die dann am Monitor bis zur nächsten TPTD angezeigt wurden. Abschließend wurde die Ausgangssituation wiederhergestellt sowie eine arterielle und venöse BGA abgenommen.

Neben den Parametern des hämodynamischen Monitorings und der BGAs wurden auch allgemeine Patientendaten (Diagnose, Name, Geburtstag, Gewicht, Größe, etc.), alle Beatmungsparameter und notwendigen Werte für den APACHE II- und SOFA Score erfasst (vgl. 6.4).

2.6.1 Apache II Score

Die Verwendung von Scores auf der Intensivstation soll dazu dienen, den Zustand eines Patienten anhand einer Punktzahl prognostisch abschätzen zu

können. Der APACHE II Score steht für „acute physiology and chronic health evaluation“ und soll dazu dienen, den allgemeinen Schweregrad krankheitsübergreifend einschätzen zu können. (Burchardi, 2008, pp. 54-63)

Der Score setzt sich aus drei Bereichen zusammen: Akute Physiologie, Alter und bestehende chronische Krankheiten (vgl. 6.4). Die Punktsomme variiert zwischen 0 bis 71 Punkten. Mit Anstieg der Punktzahl steigt auch die Mortalitätsrate; ab 35 Punkten liegt die Rate bereits bei 84%. (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985)

Die Erhebung des Scores sollte idealerweise auf den schlechtesten Parametern innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation basieren (Knaus et al., 1985). Bei vorliegender Studie wurden zur Erhebung allerdings die jeweils aktuellen Werte zur Berechnung verwendet. Bei Mehrfachmessungen eines Patienten wurde der Punktwert somit jedes Mal erneut erhoben. Zudem wurde die Temperatur nicht rektal, sondern über den arteriellen Temperatursensor im PiCCO®-Katheter erhoben.

2.6.2 SOFA Score

Der SOFA Score steht für „sepsis-related organ failure assessment“ und zählt damit zu den *Organversagenscores*. Er dient zur Verlaufsbeobachtung und sollte deswegen täglich erhoben werden. (Burchardi, 2008, pp. 54-63)

Auch hier muss erwähnt werden, dass der Score unter Umständen bei Mehrfachmessungen mehrmals täglich pro Patient neu ermittelt wurde; basierend auf den jeweils aktuellen vorliegenden Parametern.

Es werden sechs verschiedene Organsysteme in die Wertung einbezogen (vgl. 6.4). Die möglichen Punktsommen reichen von 0-24 und je höher der ermittelte Punktwert, desto höher auch hier die Mortalitätsrate (Vincent et al., 1996).

2.6.3 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die Glasgow Coma Scale (GCS) wurde im Rahmen des APACHE II- und SOFA Scores erhoben. Sie dient zur Erfassung und Quantifizierung von Bewusstseinsstörungen und Koma. Hierbei werden drei verschiedene Aspekte

unabhängig voneinander betrachtet: Motorische Antwort, Verbale Kommunikation und Augenöffnen. (Teasdale & Jennett, 1974)

Maximal und bestmöglich sind 15 Punkte erreichbar. 3 Punkte sind das kleinstmögliche Ergebnis. Je geringer die Summe der Punkte, desto eingeschränkter ist das Bewusstsein (vgl. 6.4).

2.7 Statistische Methoden

Die Daten für die Umstellungen im DU- bzw. DK-Modus wurden übersichtshalber aus der Haupttabelle der gesamten Arbeitsgruppe in zwei separate Tabellen extrahiert. Die Patientennamen wurden gelöscht, sodass die Daten zur statistischen Auswertung anonymisiert und ausschließlich mit den Patienten-IDs verwendet wurden.

Die verwendeten Programme waren *Microsoft Excel 2016*, *IBM SPSS Statistics* für Windows (Version 24) sowie das freiverfügbare Statistikprogramm *R* (Version 3.6.3 für Windows) zusammen mit *R Studio Desktop* (Version 1.2.5033 für Windows).

Die Werte wurden zu Beginn auf Ausreißer und fehlerhafte Eingaben kontrolliert und anschließend statistisch ausgewertet.

Kategoriale Merkmale wurden anhand absoluter bzw. relativer Häufigkeiten wiedergegeben. Für die quantitativen Werte wurden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD), Median sowie Spannweite ermittelt.

Für den Mittelwertvergleich zweier Gruppen wurden unterschiedliche Tests angewandt. Für nicht-normalverteilte, verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon Test benutzt. Für nicht-normalverteilte, unverbundene Stichproben wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Diese beiden nicht-parametrischen Tests haben gemeinsam, dass sie mit Rängen rechnen und somit im Sinne der nachhaltigen Statistik u.a. resistent gegen Ausreißer sind und zusätzlich weniger hohe Ansprüche an die untersuchten Variablen haben (Field, 2009, pp. 540-552).

Um auf Zusammenhänge zwischen Beatmungsparameterdifferenzen und deltaSVV bzw. deltaPPV zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen

durchgeführt. Es galt dabei zu beachten, dass die Patienten unterschiedlich oft gemessen wurden, weswegen man die klassischen Korrelationskoeffizienten nach Spearman oder Pearson nicht anwenden konnte. Diese *overall*-Korrelationen vernachlässigen die Tatsache, dass die erhobenen Daten nicht unabhängig voneinander erhoben wurden, da sie teilweise von ein und demselben Patienten stammen.

Abhängig von der Fragestellung wurden zwei verschiedene Analysen durchgeführt: die „*between-subject* correlation“ (Bland & Altman, 1995b) und die „*within-subject* correlation“ (Bland & Altman, 1995a).

Bei der Korrelation zwischen den Subjekten wird für jede Testperson ein Mittelwert pro Variable errechnet. Demnach verringert sich die Fallzahl bei dieser Analyse auf $n=38$ (DU- Kollektiv) und $n=43$ (DK- Kollektiv). Auch der p-Wert basiert auf der Anzahl der Patienten im jeweiligen Kollektiv, da von jeder Testperson nur ein Wert in die Korrelationsanalyse einfließt.

Mit den Mittelwerten der Individuen wurde dann eine Korrelationsanalyse in SPSS durchgeführt, um schließlich einen gewichteten Korrelationskoeffizienten zu erhalten. Im Sinne der nachhaltigen Statistik wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (r_s) verwendet. Dieser stellt aufgrund seiner Rechnung mit Rängen, anstatt mit allen Einzelwerten, ein robusteres Maß gegenüber Ausreißern und nicht linearen Zusammenhängen dar (Hedderich & Sachs, 2018, pp. 121-155). Mit der *between-subject* Korrelation wird die Frage beantwortet, ob Patienten mit einer hohen abhängigen Variable auch dazu tendieren, hohe unabhängige Variablen zu haben (Bland & Altman, 1995b).

Um die sog. *within-subject* Korrelation zu ermitteln, wurde zunächst eine Analyse der Kovarianzen (ANCOVA) durchgeführt. Die abhängige Variable war deltaSVV bzw. deltaPPV. Als Kovariate wurden die verschiedenen Deltas der Beatmungsparameter bzw. die Ausgangswerte von bestimmten Variablen jeweils einzeln gewählt. Somit wurde für jeden Parameter eine eigene ANCOVA durchgeführt, um mögliche Interaktion mit den anderen unabhängigen Variablen zu verhindern. Die Patientenidentifikationsnummern (Patienten-ID's) waren der „feste Faktor“. Die ANCOVA prüft letztlich, ob eine unabhängige Variable (hier die PatientenID) einen signifikanten Effekt auf eine abhängige Variable (deltaSVV bzw. deltaPPV) ausübt und bezieht dabei Kovariate in die Analyse mit

ein. Ausgedrückt wird das Ergebnis in der sog. Quadratsumme. Die Quadratsumme beschreibt, wie viel der Varianz der abhängigen Variable (deltaSVV bzw. deltaPPV) durch das untersuchte Modell bzw. durch noch unbekannte/nicht-untersuchte Faktoren („Fehler“) erklärt werden kann (Field, 2009, pp. 347-395).

Mithilfe der Quadratsumme konnte der Korrelationskoeffizienten innerhalb der Subjekte (r_{rm}) ermittelt werden. Die Formel hierfür lautete wie folgt (Bland & Altman, 1995a):

$$r_{rm} = \sqrt{\frac{\text{Quadratsumme unabhängige Variable}}{\text{Quadratsumme unabhängige Variable} + \text{Quadratsumme des Fehlers}}}$$

Formel 9: Korrelationskoeffizient der within-subject correlation (Bland&Altman 1995a)

Diese Korrelationsanalyse beantwortet die Frage, ob erhöhte Differenzen der Beatmungsparameter (durch Beatmungsumstellung) mit erhöhten SVV- bzw. PPV- Veränderungen innerhalb einer Testperson assoziiert sind. Die Signifikanz von r_{rm} wird anhand der ermittelten p- und F- Werte aus der ANCOVA bestimmt. (Bland & Altman, 1995a)

Die Überprüfung der errechneten Ergebnisse erfolgte mit dem Statistikprogramm *R* und dem zugehörigen Paket „rmcorr“, welches speziell für die *within-subject* Korrelation erstellt wurde (Bakdash & Marusich, 2017).

Mittels multipler linearer Regressionsanalyse wird ein/e abhängige/s Variable/ Kriterium bezüglich mehrerer unabhängiger Variablen/ Prädiktoren untersucht. Die dadurch entstehende Regressionsgleichung lässt einen Schätzwert für die abhängige Variable berechnen. Der korrigierte Variationskoeffizient R^2 gibt dabei an, wie viel der Varianz des Kriteriums durch das vorliegende Modell erklärt werden kann (Field, 2009, pp. 197-264).

In vorliegender Arbeit wurden die signifikant korrelierenden Variablen der univariaten Analyse als Prädiktoren verwendet und bzgl. des Kriteriums deltaSVV bzw. deltaPPV untersucht. Im Anschluss an die Formelerstellung wurde durch Subtraktion der errechneten *delta*-Werte von SVV_2 bzw. PPV_2 die Baseline-Parameter bestimmt. Der Zusammenhang zwischen den berechneten Baseline-Werten und tatsächlicher SVV_1 bzw. PPV_1 wurde aufgrund einer linearer

Streuung im Punktdiagramm mittels Pearson-Korrelationskoeffizient (r) überprüft.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten zu zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Patienten mit druckkontrollierter Beatmung (DK-Kollektiv)

Im DK-Modus wurden insgesamt 90 Messungen an 43 Patienten, davon 26 Männer und 17 Frauen, durchgeführt. Das durchschnittliche Alter lag bei 63,2 Jahre (± 13 , Median 65). Da die APACHE II- und SOFA- Scores bei jeder Messung erneut erhoben wurden, beziehen sich diese Werte auf $n=90$.

Patienten (n=43)	
Geschlecht	26 männlich (60,47%) 17 weiblich (39,53%)
Alter (Jahre)	63,21 \pm 13,7 (Median 65)
Gewicht (kg)	83,02 \pm 26,4 (Median 80,0)
Größe (cm)	172,12 \pm 12,1 (Median 170)
BMI (kg/m²)	27,99 \pm 8,3 (Median 25,7)
Krankenhausmortalität	69,78%
Messungen (n=90)	
APACHE II Score	25,92 \pm 4,56 (Median 26)
SOFA Score	10,32 \pm 2,8 (Median 11)
Messungen unter Noradrenalin oder Adrenalin	68 (75,56%)
Messungen während Dialyse	10 (10,00%)
Messungen unter Sinusrhythmus	74 (82,22%)
Messungen unter absoluter Arrhythmie	16 (17,78%)
Messungen unter Schrittmacherrhythmus	0 (0,00%)

Tabelle 3: Patientencharakteristika DK-Kollektiv

Die Patienten wurden in sieben verschiedener Diagnosegruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf Intensivstation eingeteilt:

Elf der 43 Patienten hatten dabei pulmonale Erkrankungen und stellen damit den größten Anteil dar. Am zweithäufigsten (neun Patienten) traten gastroenterale Erkrankungen auf, wie beispielsweise Pankreatitis, oder gastrointestinale Blutungen. Acht Patienten litten an einer Sepsis, wohingegen nur fünf kardiogene und nur vier hepatische Ursachen für eine Einweisung auf Intensivstation aufwiesen. Lediglich eine Person war neurologisch erkrankt.

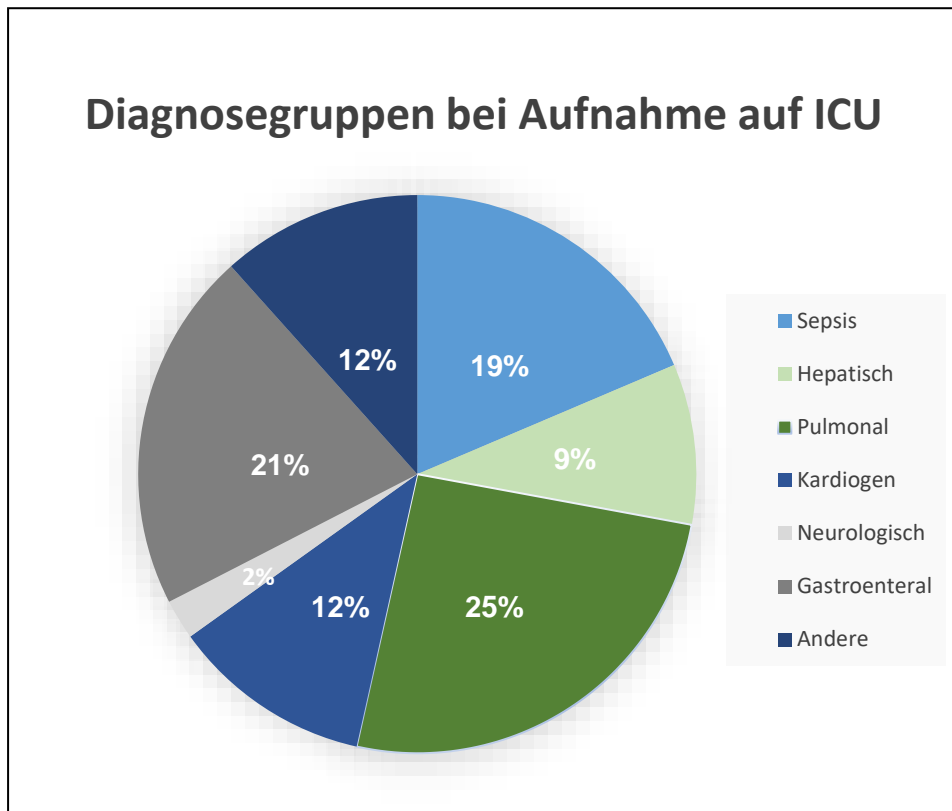


Abbildung 11: Diagnosegruppen des DK-Kollektivs

3.1.2 Patienten mit druckunterstützter Beatmung (DU-Kollektiv)

Im Kollektiv der druckunterstützten Patienten gab es 235 Messungen an 38 Patienten, darunter 18 Männer und 20 Frauen. Das durchschnittliche Alter war 66,3 Jahre (± 14 , Median 69). Auch hier wurden APACHE II- und SOFA- Score für jede Messung einzeln erhoben.

Patienten (n=38)	
Geschlecht	18 männlich (47,37%) 20 weiblich (52,63%)
Alter (Jahre)	66,29 \pm 13,9 (Median 69)
Gewicht (kg)	76,82 \pm 26,4 (Median 74,5)
Größe (cm)	169,39 \pm 12,1 (Median 170)
BMI (kg/m²)	26,67 \pm 8,41 (Median 24,8)
Krankenhausmortalität	60,53%
Messungen (n=235)	
APACHE II Score	22,31 \pm 4,7 (Median 22)
SOFA Score	8,90 \pm 3,0 (Median 9)
Messungen unter Noradrenalin oder Adrenalin	94 (40,00%)
Messungen während Dialyse	7 (2,98%)

Messungen unter Sinusrhythmus	211 (89,79%)
Messungen unter absoluter Arrhythmie	17 (7,23%)
Messungen unter Schrittmacherrhythmus	7 (2,98%)

Tabelle 4: Patientencharakteristika DU-Kollektiv

Bei den druckunterstützt beatmeten Patienten waren 17 Patienten aufgrund einer pulmonalen Erkrankung auf die Intensivstation aufgenommen worden. Neun Personen kamen wegen Sepsis und nur vier Patienten hatten kardiogene Ursachen. Gastroenterale Erkrankungen lagen bei drei Patienten vor und nur jeweils ein Patient hatte eine primär neurologische oder hepatische Symptomatik.

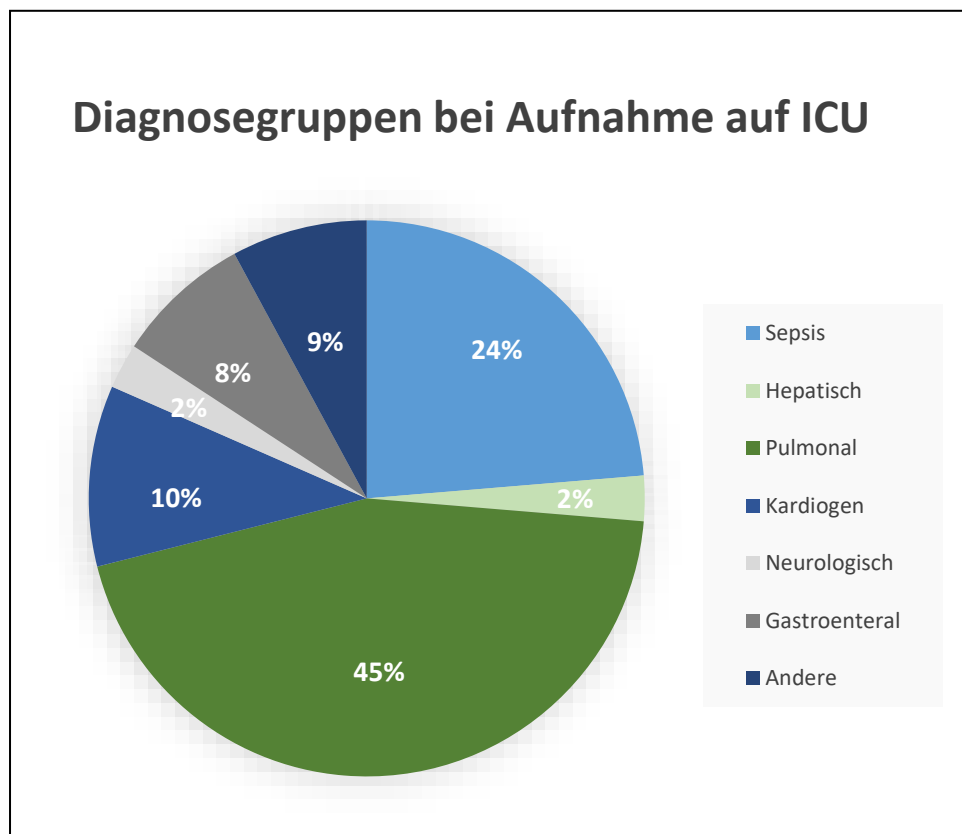


Abbildung 12: Diagnosegruppen des DU-Kollektivs

3.2 Übersicht über die erhobenen Ausgangsparameter von Beatmung und Hämodynamik in DK- und DU- Kollektiv

Die nachfolgenden Tabellen sollen einen Überblick über die deskriptive Statistik der erhobenen Parameter geben. Hierbei ist zunächst folgendes zur Lungencompliance anzumerken:

Teilweise wurde bei den Messungen im druckunterstützten Modus die Compliance am Gerät nicht angezeigt. Da diese Werte für die weitere Interpretation von Bedeutung sind, wurde bei den betreffenden Messungen ein ungefährender Schätzwert mit folgender Formel berechnet (in Anlehnung an Rittner & Döring, 2007):

$$Compliance = \frac{V_t}{P_{peak} - PEEP}$$

Formel 10: Näherungsweise Berechnung der Compliance (VT=Tidalvolumen, Ppeak=Spitzendruck, PEEP=positive end-expiratory pressure)

Normalerweise müsste man laut Rittner & Döring für die Berechnung anstelle von Ppeak eigentlich den Plateaudruck zur Berechnung verwenden. Das Beatmungsverfahren war jedoch durchgängig ohne Plateauphase. Es wurde deswegen stattdessen näherungsweise der maximale Druck (Ppeak) verwendet (Oczenski & Andel, 2006, pp. 10-126). Vor Beatmungsumstellung wurden 20 Compliance- Werte nicht erfasst, nach Umstellung waren es 18 Fehlende. Um zu kontrollieren, ob und wie stark die durch Formel 10 berechneten Werte von den tatsächlich angezeigten Werten abweichen, wurde ein Wilcoxon- Test für verbundene Stichproben mit den 215 Werten vor („Compliance“) bzw. 217 Werten nach Umstellung („Compliance 2“) durchgeführt. Es sollte gezeigt werden, dass die errechneten Werte sich nicht von den abgelesenen Werten unterscheiden (Nullhypothese). Die Nullhypothese konnte bei einem Signifikanzniveau von 5% lediglich bei den „Compliance 2“ Werten beibehalten werden.

Wilcoxon- Test: Ränge				
		n	Mittlerer Rang	Rangsumme
Compliance_1 berechnet – Compliance_1	Negative Ränge	134 ^a	110,92	14863,00
	Positive Ränge	79 ^b	100,35	7928,00
	Bindungen	2 ^c		
	Gesamt	215		
a. Compliance_1 berechnet < Compliance_1				
b. Compliance_1 berechnet > Compliance_1				
c. Compliance_1 berechnet = Compliance_1				
Statistik				
		Compliance_1 berechnet – Compliance_1		
z		-3,850 ^d		
Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)		,000		
d. Basiert auf positiven Rängen				

Tabelle 5: Wilcoxon-Test zum Vergleich der errechneten und abgelesenen Compliancewerte vor Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)

Die Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den berechneten und abgelesenen Compliancewerten vor Beatmungsumstellung gibt, musste bei einer Signifikanz $<0,001$ abgelehnt werden (s. Tabelle 5).

Wilcoxon Test: Ränge				
		n	Mittlerer Rang	Rangsumme
Compliance_2 berechnet – Compliance_2	Negative Ränge	119 ^a	110,50	13149,00
	Positive Ränge	97 ^b	106,05	10287,00
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	217		
a. Compliance_2 berechnet < Compliance_2				
b. Compliance_2 berechnet > Compliance_2				
c. Compliance_2 berechnet = Compliance_2				
Statistik				
		Compliance_2 berechnet – Compliance_2		
Z		-1,556 ^d		
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,120		
d. Basiert auf positiven Rängen				

Tabelle 6: Wilcoxon-Test zum Vergleich der errechneten und abgelesenen Compliancewerte nach Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)

Bei den Compliancewerten *nach* Beatmungsumstellung kann die Nullhypothese gemäß Tabelle 6 dagegen nicht abgelehnt werden.

Wilcoxon Test: Compliance im DU- Kollektiv				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Median der Differenzen zwischen Compliance_1 und Compliance_2 ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	,416	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.				

Tabelle 7: Zusammenfassung des Wilcoxon-Tests aus SPSS zum Vergleich der Compliance-werte vor und nach Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)

Da es zwischen der Compliance vor und nach Umstellung (n=235) keinen signifikanten Unterschied gab (s. Tabelle 7), wurde für die weiteren Annahmen und Berechnungen **im DU- Kollektiv** die „Compliance_2“ mit 217 abgelesenen und 18 nachberechneten Werten verwendet.

Im Sinne der Vereinheitlichung wurde dies ebenfalls im **DK- Kollektiv** gemacht, obwohl hier keine nachträgliche Berechnung notwendig war. Auch hier konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Compliance vor und nach Beatmungsumstellung gab:

Wilcoxon Test: Compliance im DK- Kollektiv				
	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Median der Differenzen zwischen Compliance_1 und Compliance_2 ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	,741	Nullhypothese beibehalten
Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.				

Tabelle 8: Zusammenfassung des Wilcoxon-Tests aus SPSS zum Vergleich der Compliance-werte vor und nach Beatmungsumstellung (DK-Kollektiv)

3.2.1 Deskriptive Statistik der Ausgangsparameter

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik der Beatmungsparameter im **DK- Kollektiv**. Die Variable delta_P wird nicht am Beatmungsmonitor angezeigt, sondern wurde aus der Differenz zwischen Ppeak und PEEP errechnet. Sie entspricht also dem Druck, der tatsächlich ins Lungengewebe abgegeben wird und somit näherungsweise dem vom Benutzer am Gerät eingestellten effektiven Inspirationsdruck (d.h. bei DK- Beatmung: deltaP_{insp}, bei DU- Beatmung: PS).

	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	n
AMV (l/min)	9,75	2,5	9,6	4,1	16,5	90
FiO2	0,44	0,2	0,4	0,2	1,0	90
PEEP (cmH2O)	8,87	2,2	8,0	5,0	15,0	90
Delta_P (cmH2O)	17,07	5,0	16,5	3,0	33,0	90
deltaPinsp (cmH2O)	15,63	4,3	16,0	6,0	28,0	90
Ppeak (cmH2O)	25,93	5,5	26,0	9,0	39,0	90
Pmean (cmH2O)	14,71	3,2	15,0	7,0	23,0	90
VT (ml)	462,43	136,7	441,5	211,0	1108,0	90
VT / PBW (ml/kg)	7,29	2,8	6,8	2,7	23,0	90
AF (/min)	22,03	4,3	23,0	12,0	30,0	90
Compliance_2 (ml/cmH2O)	39,27	23,2	31,5	11,0	150,0	90

Tabelle 9: Übersicht über die Baseline-Beatmungsparameter im DK-Kollektiv

Im Anschluss an die Dokumentation der Beatmungsparameter wurden auch die hämodynamischen Parameter von Basismonitor und PiCCO® erfasst:

	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	n
ZVD (mmHg)	17,69	7,3	16,5	3,0	44,0	90
HF (/min)	83,37	18,8	80,0	44,0	132,0	90
Blutdruck syst. (mmHg)	126,34	20,6	125,0	92,0	188,0	90
Blutdruck dia. (mmHg)	57,82	10,5	57,0	40,0	86,0	90
MAP (mmHg)	81,91	14,3	79,5	60,0	158,0	90
PCHI vor TD (l/min/m ²)	3,50	1,1	3,4	1,7	6,6	83
SVRI (dyn•s•cm ⁻⁵ •m ²)	1619,24	717,1	1494,0	500,0	5389,0	90
dPmax (mmHg/s)	1368,84	573,1	1209,0	403,0	3124,0	88
GEDI (ml/m ²)	774,46	157,0	728,5	499,0	1378,0	90
SVV (%)	9,96	7,1	7,0	1,0	26,0	90
PPV (%)	9,16	7,8	5,5	1,0	32,0	90
ELWI (ml/kg)	12,92	6,8	10,0	5,0	39,0	90

SVI (ml/m²)	42,61	13,0	43,5	16,0	81,0	90
HI (l/min/m²)	3,53	1,1	3,4	1,7	6,4	90
GEF (%)	23,91	6,5	24,0	10,0	45,0	89
PVPI	2,00	1,1	1,6	0,3	7,0	90
CPI (W/m²)	0,63	0,2	0,6	0,3	1,3	90

Tabelle 10: Übersicht über die Baseline-Hämodynamikparameter im DK-Kollektiv

Sollte die Anzahl der erhobenen Daten von n=90 abweichen, so liegt dies daran, dass die Werte teilweise vom Gerät nicht angezeigt und deswegen nicht erhoben werden konnten.

Analog zum DK- Kollektiv geben Tabelle 11 und Tabelle 12 einen Überblick über die deskriptive Statistik der Beatmungs- und hämodynamischen Parameter vor Beatmungsumstellung im **DU- Kollektiv**:

	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	n
AMV (l/min)	9,43	2,4	8,9	5,3	19,4	235
FiO2	0,35	0,1	0,4	0,2	0,6	235
PEEP (cmH2O)	7,64	1,7	8,0	6,0	14,0	235
Delta_P (cmH2O)	11,20	5,5	10,0	1,0	25,0	235
PS (cmH2O)	7,72	4,8	8,0	0,0	18,0	235
Ppeak (cmH2O)	18,84	5,5	19,0	8,0	32,0	235
Pmean (cmH2O)	9,76	2,0	10,0	6,0	17,0	235
VT (ml)	429,09	116,0	420,0	120,0	788,0	235
VT / PBW (ml/kg)	7,28	3,0	6,8	1,7	23,9	235
AF (/min)	23,31	7,1	22,0	10,0	45,0	235
Compliance_2 (ml/cmH2O)	60,08	39,8	50,0	12,0	364,0	235

Tabelle 11: Übersicht über die Baseline-Beatmungsparameter im DU-Kollektiv

	MW	SD	Median	Minimum	Maximum	n
ZVD (mmHg)	18,11	7,7	17,0	3,0	43,0	235
HF (/min)	90,83	16,4	91,0	46,0	182,0	235
Blutdruck syst. (mmHg)	131,63	20,2	130,0	78,0	209,0	235
Blutdruck dia. (mmHg)	58,41	12,8	56,0	32,0	100,0	235
MAP (mmHg)	84,51	14,7	80,0	56,0	132,0	235
PCHI vor TD (l/min/m ²)	4,04	0,9	3,9	2,1	6,7	230
SVRI (dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²)	1340,46	385,1	1284,0	649,0	4321,0	234
dPmax (mmHg/s)	1568,61	530,2	1501,0	483,0	3310,0	233
GEDI (ml/m ²)	781,76	145,3	780,0	96,0	1528,0	235
SVV (%)	12,54	5,5	12,0	3,0	31,0	235
PPV (%)	11,00	6,0	10,0	1,0	30,0	235
ELWI (ml/kg)	10,64	3,3	10,0	5,0	22,0	235
SVI (ml/m ²)	45,40	9,2	45,0	14,0	68,0	235
HI (l/min/m ²)	4,06	0,8	4,0	1,0	7,9	235
GEF (%)	23,98	5,0	24,0	11,0	44,0	234
PVPI	1,67	0,6	1,6	0,5	4,5	234
CPI (W/m ²)	0,75	0,2	0,7	0,3	1,5	234

Tabelle 12: Übersicht über die Baseline-Hämodynamikparameter im DU-Kollektiv

Auch hier konnten vereinzelte Werte nicht erhoben werden, sodass teilweise n < 235 in der Tabelle erscheint.

In beiden Kollektiven fällt auf, dass der Großteil der Werte im Normbereich liegen. Der systemisch vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) ist tendenziell niedrig was in Einklang mit dem Schockgeschehen und der möglichen, zusammenhängenden Vasodilatation steht. Der ELWI ist durchschnittlich über dem Grenzwert. Mit Blick auf den PVPI spricht dies in beiden Kollektiven für ein kardiogen bedingtes Lungenödem.

3.2.2 Gegenüberstellung von hämodynamischen Ausgangswerten im DK- vs. DU-Kollektiv

Um zu untersuchen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei verschiedenen Beatmungskollektiven gibt, wurde der Mann-Whitney-U-Test bzgl. SVV und PPV durchgeführt. Ein geringes enddiastolisches Volumen kann u.a. einer der Hauptgründe für eine erhöhte Schlagvolumenvarianz sein, deswegen wurde der GEDI als Vorlastparameter ebenfalls in den Gruppenvergleich mit einbezogen.

Ränge				
	Beatmungsmodus	n	Mittlerer Rang	Rangsumme
SVV_1	DK	90	126,35	11371,50
	DU	235	177,04	41603,50
	Gesamt	325		
PPV_1	DK	90	129,53	11657,50
	DU	235	175,82	41317,50
	Gesamt	325		
GEDI_1	DK	90	153,88	13849,00
	DU	235	166,49	39126,00
	Gesamt	325		
Statistik				
	Mann-Whitney-U	Z		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
SVV_1	7276,500	-4,358		,000
PPV_1	7562,500	-3,981		,000
GEDI_1	9754,000	-1,803		,279

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von Baseline-SVV, -PPV und-GEDI zwischen DK- und DU-Kollektiv

Bereits an den Rängen lässt sich erkennen, dass die Werte von SVV und PPV in den druckunterstützt beatmeten Patienten höher sind, als bei den druckkontrolliert beatmeten. Durch eine Signifikanz von $p < 0,01$ lässt sich diese Diskrepanz bestätigen. Die grafische Darstellung mittels Boxplot zeigt, dass der Median von SVV und PPV im DK-Kollektiv bei 7% bzw. 5,5% liegt. Im DU Kollektiv ist der Median dagegen bei 12% für die SVV und 10% für die PPV:

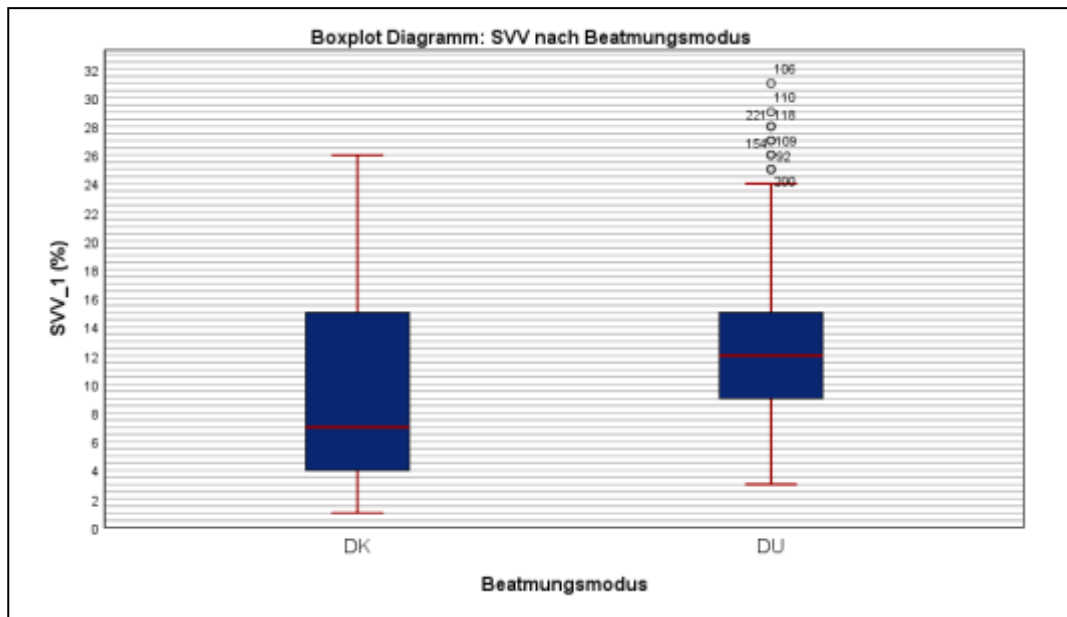


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Baseline-SVV in DK- vs. DU-Kollektiv

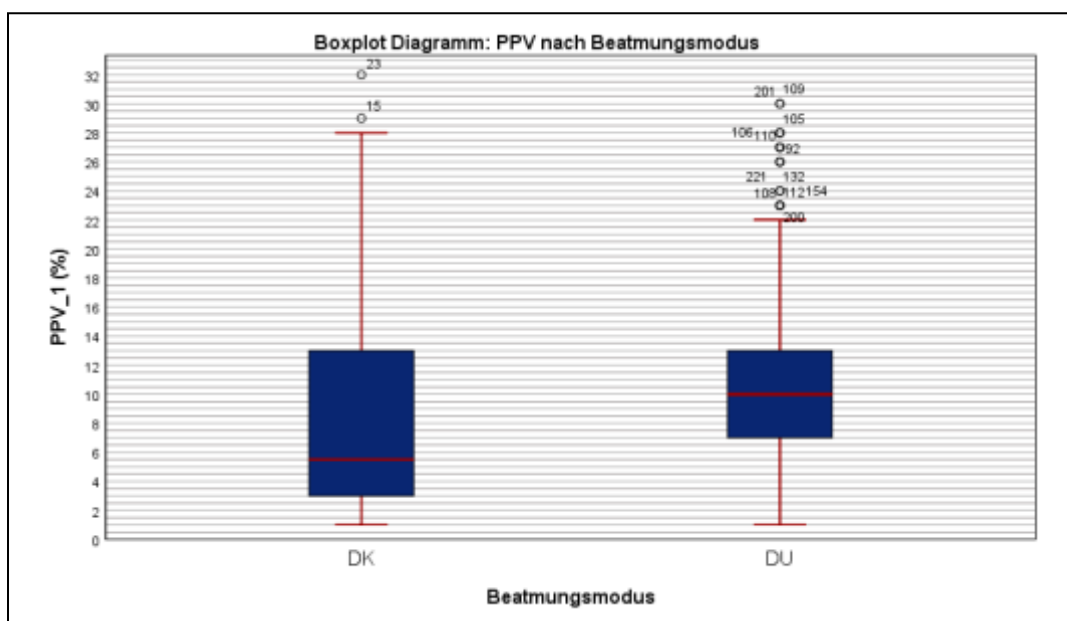


Abbildung 14: Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Baseline-PPV in DK- vs. DU-Kollektiv

Die Boxplot-Diagramme veranschaulichen, dass Schlagvolumen und Pulsdruck eine deutlich größere Variation in Patienten aufweisen, die nicht kontrolliert beatmet werden: Der Median ist derjenige Wert, unter dem 50% der Messwerte liegen. Er teilt die Verteilung somit in zwei Hälften. Da er im DU-Kollektiv deutlich höher liegt, lässt sich daraus schlussfolgern, dass es hier mehr hohe SVV und PPV Werte gibt als im DK-Kollektiv.

Vergleicht man die Boxplots von SVV und PPV innerhalb eines

Beatmungsmodus gegeneinander so sieht man, dass sie sich in der Werteverteilung (Median, Spannweite) ähneln. Schlagvolumen und Pulsdruck scheinen also gleichermaßen zu variieren, sofern der gleiche Beatmungsmodus vorliegt. Auffällig ist, dass der GEDI als Vorlastparameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beatmungsgruppen aufweist. Dies ist als ein möglicher Hinweis darauf zu sehen, dass nicht der intravasale Flüssigkeitshaushalt Ursache für die Unterschiede ist, sondern der jeweilige Beatmungsmodus.

3.3 Übersicht über die erhobenen Differenzwerte („Deltas“) von Beatmung und Hämodynamik in DK- und DU- Kollektiv

3.3.1 Deskriptive Statistik der Differenzwerte

Die folgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik zu den Differenzen zwischen Werten vor und nach Beatmungsumstellung im DK- und DU-Kollektiv. Repräsentiert wird dies durch die Differenz zwischen den beiden Werten (z.B. SVV₂ – SVV₁) bzw. im Text auch als „deltaX“.

DK-Kollektiv							
Beatmung	MW	SD	95%KI	Me-dian	Min	Max	n
<i>deltaP_{insp_2} - deltaP_{insp_1} (cmH₂O)</i>	-1,13	2,1	0,44	-2,0	-4,0	3,0	90
<i>AMV₂-AMV₁ (l/min)</i>	-0,40	1,6	0,32	-0,8	-7,0	4,0	90
<i>VT₂-VT₁ (ml)</i>	-12,81	112,1	23,47	-20,0	-317,0	440,0	90
<i>deltaP₂-deltaP₁ (cmH₂O)</i>	-1,09	2,6	0,55	-2,0	-9,0	4,0	90
<i>PEEP₂-PEEP₁ (cmH₂O)</i>	0,01	0,6	0,13	0,0	-2,0	4,0	90
<i>P_{mean_2}-P_{mean_1} (cmH₂O)</i>	-0,44	1,3	0,27	-1,0	-5,0	4,0	90
<i>P_{peak_2}-P_{peak_1} (cmH₂O)</i>	-1,08	2,6	0,54	-2,0	-9,0	4,0	90
<i>VT/PBW₂-VT/PBW₁ (ml/kg)</i>	-0,20	1,8	0,38	-0,3	-4,9	8,4	90
Hämodynamik							
Hämodynamik	MW	SD	95%KI	Me-dian	Min	Max	n
<i>SVV₂- SVV₁ (%)</i>	-0,14	3,6	0,75	0,0	-17,0	10,0	90
<i>PPV₂-PPV₁ (%)</i>	-0,23	4,1	0,85	0,0	-18,0	17,0	90

DU-Kollektiv							
<u>Beatmung</u>	MW	SD	95%KI	Me- dian	Min	Max	n
<i>PS_2-PS_1 (cmH₂O)</i>	-0,57	5,3	0,69	-2,0	-10,0	10,0	235
<i>AMV_2-AMV_1 (l/min)</i>	-0,05	1,2	0,15	-0,1	-3,4	6,8	235
<i>VT_2-VT_1 (ml)</i>	8,31	89,9	11,56	0,0	-306,0	323,0	235
<i>deltaP_2-deltaP_1 (cmH₂O)</i>	-0,86	5,8	0,75	-2,0	-14,0	17,0	235
<i>PEEP_2-PEEP_1 (cmH₂O)</i>	0,03	0,8	0,11	0,0	-2,0	10,0	235
<i>Pmean_2-Pmean_1 (cmH₂O)</i>	-0,16	1,6	0,20	0,0	-4,0	5,0	235
<i>Ppeak_2-Ppeak_1 (cmH₂O)</i>	-0,83	5,8	0,75	-2,0	-14,0	17,0	235
<i>VT/PBW_2-VT/PBW_1 (ml/kg)</i>	0,12	1,5	0,19	0,0	-5,4	5,7	235
<u>Hämodynamik</u>	MW	SD	95%KI	Me- dian	Min	Max	n
<i>SVV_2-SVV_2 (%)</i>	0,14	4,0	0,52	0,0	-12,0	12,0	235
<i>PPV_2-PPV_1 (%)</i>	0,04	4,2	0,53	0,0	-11,0	13,0	235

Tabelle 14: Übersicht über die relevanten Differenzwerte in Beatmung und Hämodynamik

Aus Tabelle 14 geht hervor, dass sich die untersuchten Hämodynamikparameter auf den ersten Blick im Durchschnitt mit nur weniger als einem Prozentpunkt sehr gering ändern. Ähnlich verhält es sich bei den Beatmungsparametern. Um die tatsächliche durchschnittliche Änderung der Werte zu ermitteln, lohnt sich ein Blick auf das 95% Konfidenzintervall (95% KI). Dieses gibt an, dass der tatsächliche MW der „deltas“ mit 95% Wahrscheinlichkeit in diesem Intervall liegt. Der tatsächliche Mittelwert von deltaSVV liegt somit zu 95% zwischen -0,89% und 0,61%; der von deltaPPV zwischen -1,08% und 0,62%. Bei druckunterstützt beatmeten Patienten liegt der tatsächliche MW von deltaSVV mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen -0,38% und 0,66% und der tatsächliche MW von deltaPPV zwischen -0,49% und 0,57%. Da 0% in allen Intervallen enthalten ist, kann die Nullhypothese, dass keine Änderung der SVV- und PPV- Werte durch Beatmungsumstellung ausgelöst wurde, nicht sicher abgelehnt werden. Betrachtet man die 95%KI für die MW der Beatmung, so ist auch hier teilweise die 0 enthalten, was ebenfalls eine ausbleibende Änderung dieser Beatmungsdrücke bzw. -volumen bedeuten könnte.

Anhand der im Vergleich zu den Mittelwerten durchgehend hohen

Standardabweichungen wird deutlich, dass die Variabilität der Hämodynamik- und Beatmungs-Parameter sehr groß ist.

3.3.2 Gegenüberstellung von deltaSVV und deltaPPV im DK- vs. DU-Kollektiv

Analog zu den Ausgangswerten der Parameter (vgl.3.2.2) sollen auch die Differenzwerte von SVV und PPV in den zwei verschiedenen Beatmungskollektiven gegenübergestellt werden. Es soll untersucht werden, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. Wie oben bereits erwähnt, bietet sich der MW nicht als geeignetes Modell an, sodass auch in diesem Fall der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt wurde. Dieser rechnet mit Rängen anstelle der Mittelwerte und stellt als nicht-parametrischer Test weniger hohe Ansprüche an die zu untersuchenden Variablen als der t-Test (Field, 2009, pp. 540-552).

Ränge				
	Beatmungsmodus	n	Mittlerer Rang	Rangsumme
SVV_2-SVV_1	DK	90	159,90	14391,00
	DU	235	164,19	38584,00
	Gesamt	325		
PPV_2-PPV_1	DK	90	161,19	14507,00
	DU	235	163,69	38468,00
	Gesamt	325		
Statistik				
	Mann-Whitney-U	Z		Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
SVV_2-SVV_1	10296,000	-,370		,712
PPV_2-PPV_1	10412,000	-,216		,829

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von deltaSVV und deltaPPV zwischen DK- und DU-Kollektiv

Die Rangsummen lassen vermuten, dass deltaSVV und deltaPPV in den DK-Kollektiven geringer ausfallen. Mit Blick auf die Signifikanz lässt sich die Nullhypothese, es gebe keinen Unterschied, allerdings nicht verwerfen. Anhand der Boxplots lässt sich visualisieren, dass es keinen sichtbar signifikanten

Unterschied bzgl. deltaSVV und deltaPPV zwischen dem DK- und DU-Kollektiv zu geben scheint:

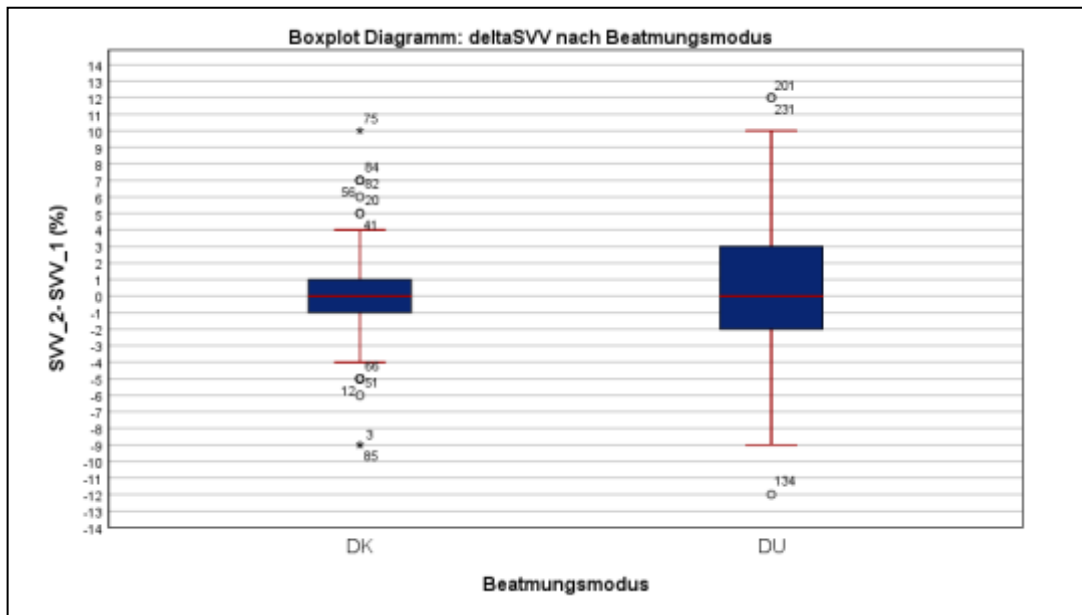


Abbildung 15: Boxplot- Diagramm zur Darstellung von deltaSVV in DK- vs. DU-Kollektiv

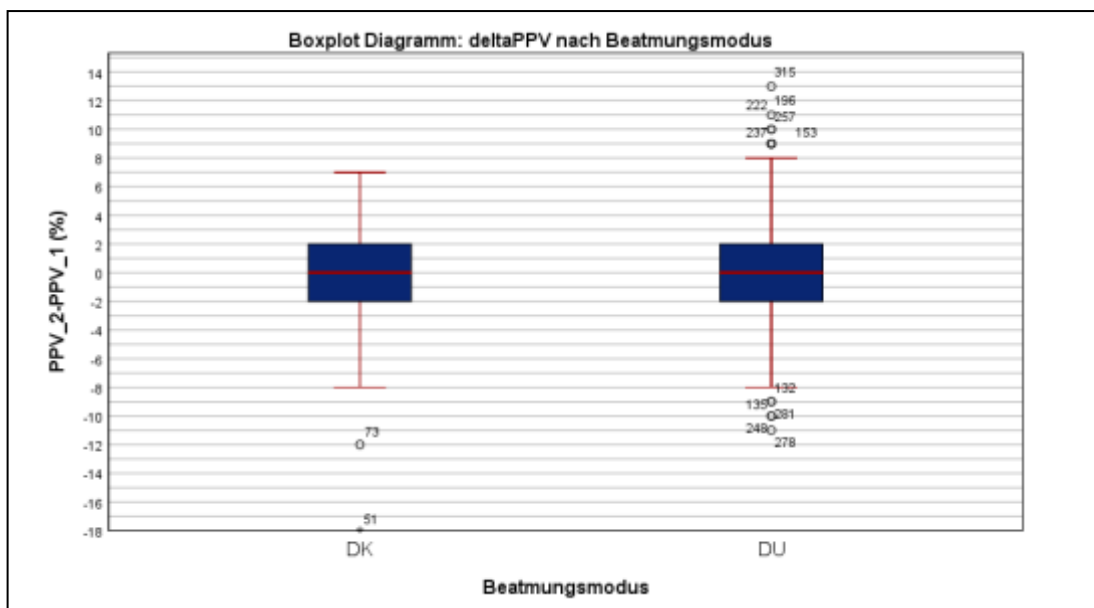


Abbildung 16: Boxplot Diagramm zur Darstellung von deltaPPV in DK- vs. DU-Kollektiv

Der Median aller vier Boxplots liegt bei 0%. Das 1. und 3. Quartil sowie die Antennen liegen in ungefähr gleich großen Abständen vom Median entfernt. Dies lässt eine Normalverteilung der Werte vermuten. Zudem verändern sich die Volumenreagibilitätsparameter scheinbar bei Beatmungsumstellung in beide Richtungen, d.h. Zu- und Abnahme der Ausgangswerte treten gleichermaßen auf. Der Interquartilsabstand von deltaSVV ist im DK-Kollektiv geringer als im DU-

Kollektiv; nur 25% der deltaSVV Werte liegen bei druckkontrolliert Beatmeten über 1% bzw. unter -1%. Dieser Deltawert ist verglichen mit 3% bzw. -2% im DU- Kollektiv gering. Auch deltaPPV hat mit 2% ebenfalls ein höheres 3. Und mit -2% ein niedrigeres 1. Quartil im DK- Kollektiv als delta_SVV. Dies lässt Grund zur Annahme, dass die SVV im druckkontrollierten Beatmungsmodus vergleichsweise stabil gegenüber Beatmungsumstellungen ist.

3.4 Univariate Analyse: Korrelationen

Tabelle 14 deutet bereits darauf hin, dass die Werte – über ein gesamtes Kollektiv hinweg betrachtet – zu verzerrten Schlussfolgerungen führen können, da sie eine breite Streuung aufwiesen. Problematisch ist hierbei vor allen Dingen, dass die Individuen unterschiedlich oft gemessen wurden und somit auch unterschiedlich oft in die Datensätze einfließen. Dies gilt es bei der Korrelationsanalyse zu beachten. Sobald die Stichprobe mehrere Messungen desselben Patienten enthält, kann man für metrische Daten nicht die klassischen Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder Spearman verwenden, da dies die Werte verfälschen würde (Bland & Altman, 1995a).

Es gibt zwei Möglichkeiten, sich der Frage nach Zusammenhang zwischen Beatmungsumstellung und Veränderung von SVV und PPV zu nähern:

Um zu überprüfen, ob Patienten mit großer deltaSVV/deltaPPV auch große Differenzen in den Beatmungsparametern aufweisen, betrachtet man die sog. „*between-subject correlation*“ mithilfe der Mittelwerte der Testpersonen. Um zu untersuchen, ob die Vergrößerung einer Variable mit der Vergrößerung der anderen Variable innerhalb eines Individuums assoziiert ist, verwendet man die sog. „*within-subject correlation*“. (Bland & Altman, 1995a)

3.4.1 Korrelation zwischen den Subjekten

Bei nachfolgender Analyse soll die Frage beantwortet werden, ob die durchschnittliche Höhe von deltaSVV und deltaPPV eines Patienten mit dem durchschnittlichen Werten anderer Parameter in Beziehung stehen. Zunächst sollte dabei untersucht werden, ob Personen mit hohen Druck- und Volumenveränderungen in der Beatmung auch zu großen Veränderungen in SVV bzw. PPV

tendieren. Im Anschluss wurden bestimmte Variablen in Form ihrer Ausgangswerte untersucht, um zu analysieren, ob die Ausgangssituation ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe von deltaSVV und deltaPPV hat.

3.4.1.1 Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DK-Kollektiv

Between-subject Korrelation (DK-Kollektiv)						
Mittelwerte (mean) der Subjekte	deltaSVV			deltaPPV		
	r _s	p-Wert (Sig. 2-seitig)	n	r _s	p-Wert (Sig.2-seitig)	n
deltaPinsp2-deltaPinsp1	-,05	0,74	43	,02	0,89	43
AMV_2-AMV_1	-,07	0,65	43	-,04	0,82	43
VT_2-VT_1	,17	0,27	43	,22	0,16	43
PEEP_2-PEEP_1	,07	0,64	43	-,13	0,43	43
Pmean_2-Pmean_1	-,11	0,47	43	-,32	0,84	43
Ppeak_2-Ppeak_1	,13	0,39	43	,04	0,79	43
VT/PBW_2-VT/PBW_1	,16	0,30	43	,17	0,27	43
deltaP_2-deltaP_1	,20	0,21	43	,15	0,35	43

Tabelle 16: "Between-subject" Korrelation der Beatmungsparameterdifferenzen im DK- Kollektiv nach Spearman Rho

Die Nullhypothese, es bestehe kein Zusammenhang zwischen den Variablen, konnte im DK- Kollektiv nicht widerlegt werden. Die p-Werte zeigen, dass jede potenzielle Korrelation zwischen deltaSVV bzw. deltaPPV und delta_Beatmungsparameter nicht statistisch signifikant ist. Das heißt, druckkontrolliert beatmete Patienten mit durchschnittlich großen Beatmungsdruck- oder Beatmungsvolumenveränderungen tendieren nicht dazu, auch durchschnittlich große Veränderungen in SVV und PPV aufzuweisen *et vice versa*.

3.4.1.2 Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DU-Kollektiv

Im DU- Kollektiv wurde nach gleichem Vorgehen eine Korrelationsanalyse durchgeführt und es zeigte sich folgendes Ergebnis:

Between-subject Korrelation (DU-Kollektiv)						
Mittelwerte (mean) der Subjekte	deltaSVV			deltaPPV		
	r _s	p-Wert (Sig. 2-seitig)	n	r _s	p-Wert (Sig. 2-seitig)	n
PS_2-PS_1	-,27	0,10	38	-,14	0,40	38
AMV_2-AMV_1	,45	0,05	38	,09	0,59	38
VT_2-VT_1	,13	0,45	38	,04	0,80	38
PEEP_2-PEEP_1	-,11	0,52	38	-,05	0,75	38
Pmean_2-Pmean_1	-,20	0,24	38	-,24	0,15	38
Ppeak_2-Ppeak_1	-,13	0,46	38	-,07	0,68	38
VT/PBW_2-VT/PBW_1	,14	0,39	38	,06	0,72	38
deltaP_2-deltaP_1	-,16	0,33	38	-,14	0,42	38

Tabelle 17: "Between-subject" Korrelation der Beatmungsparameterdifferenzen im DU- Kollektiv nach Spearman Rho

Laut (Cohen, 1988, pp. 75-109) spricht man von folgender Einteilung des Korrelationskoeffizienten: $r = |0,1|$: schwacher Effekt

$r = |0,3|$: mäßiger Effekt

$r = |0,5|$: starker Effekt.

Im druckunterstützt beatmeten Kollektiv lässt sich lediglich eine signifikante gewichtete Korrelation ermitteln. DeltaSVV korreliert mäßig bis stark mit deltaAMV. Das positive Vorzeichen lässt darauf schließen, dass druckunterstützt beatmete Patienten mit großen Atemminutenvolumenveränderungen auch zu großen Veränderungen in der Schlagvolumenvarianz tendieren.

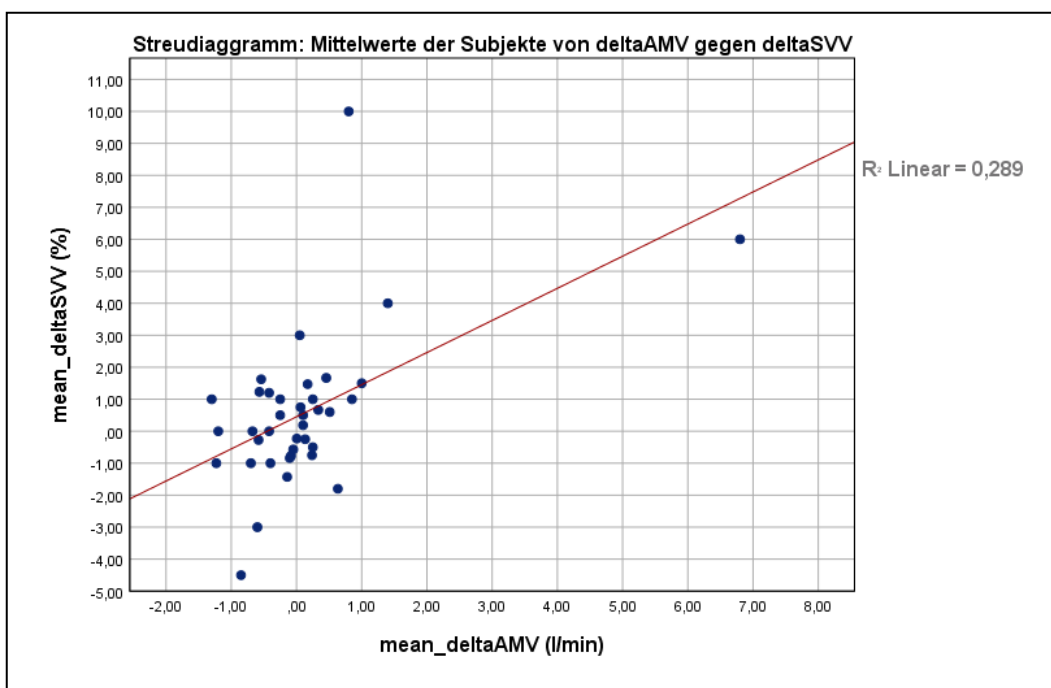


Abbildung 17: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaSVV gegen Mittelwerte der Subjekte von deltaAMV (DU-Kollektiv)

Der Variationskoeffizienten (R^2) gibt an, wie viel Prozent der Variabilität einer abhängigen Variable (AV) durch die unabhängige Variable (UV) im vorliegenden Modell bedingt ist (Field, 2009, pp. 166-197). Er beträgt hier 28,9% und macht in diesem Modell deltaAMV somit zu einem wichtigen beeinflussenden Faktor von deltaSVV im DU- Kollektiv, da nahezu 30% der Varianz von deltaSVV durch die Höhe der AMV- Veränderung erklärt werden kann. Die Anpassungslinie zieht bei $x=0$ durch $y=0,5$. Dies lässt vermuten, dass eine gewisse Veränderung von SVV trotz ausbleibender Veränderung im Atemminutenvolumen hervorgerufen wird. Dass auch andere Variablen eine Rolle spielen, spiegelt sich also nicht nur in R^2 wider, der letztlich besagt, dass 70% der Varianz von deltaSVV durch andere Variablen und Confounder erklärbar ist.

Nichtsdestotrotz werden die Werte von SVV in Ein-Prozentpunkten (ohne Dezimalstellen) angegeben, sodass sich bei einer ausbleibenden AMV-Veränderung (0ml/min) wohl auch eine SVV-Veränderung von 0,5% nicht bemerkbar machen würde.

3.4.1.3 Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DK-Kollektiv

Um die Ausgangssituation als potenziellen Einflussfaktor für deltaSVV und deltaPPV in Betracht zu ziehen, wurden analog zu den oben beschriebenen Analysen auch folgende Parameter vor Beatmungsumstellung in Relation zu deltaSVV und deltaPPV gesetzt:

Between-subject Korrelation (DK-Kollektiv)						
Mittelwerte (mean) der Subjekte	deltaSVV			deltaPPV		
	r_s	p-Wert (Sig. 2-seitig)	n	r_s	p-Wert (Sig.2-seitig)	n
PEEP_1	-,02	0,91	43	,20	0,20	43
Ppeak_1	-,08	0,63	43	-,17	0,27	43
Pmean_1	,02	0,93	43	,11	0,48	43
Compliance_2	,09	0,57	43	,15	0,34	43
GEDI_1	,34	0,02	43	,37	0,01	43
SVV_1	-,04	0,81	43	-,18	0,25	43
HF_1	-,12	0,44	43	-,16	0,31	43
SVI_1	,19	0,22	43	,13	0,42	43
HI_1	,25	0,50	43	,19	0,23	43

Tabelle 18: "Between-subject" Korrelation der Ausgangswerte im DK-Kollektiv nach Spearman Rho

Ein durchschnittlich hoher Wert von deltaSVV und deltaPPV steht mit durchschnittlich hohen Ausgangswerten von GEDI im Zusammenhang. Demnach verändert sich das Schlagvolumen und die Pulsdruckvariation um größere Summen, wenn die Vorlast ebenfalls groß ist.

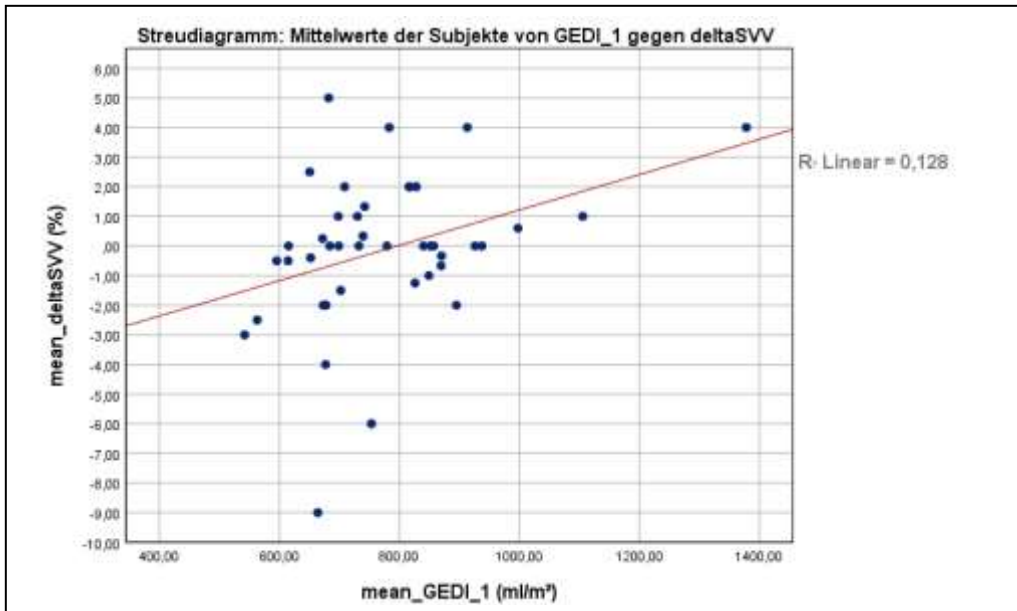


Abbildung 18: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaSVV gegen Mittelwerte der Subjekte von GEDI_1 (DK-Kollektiv)

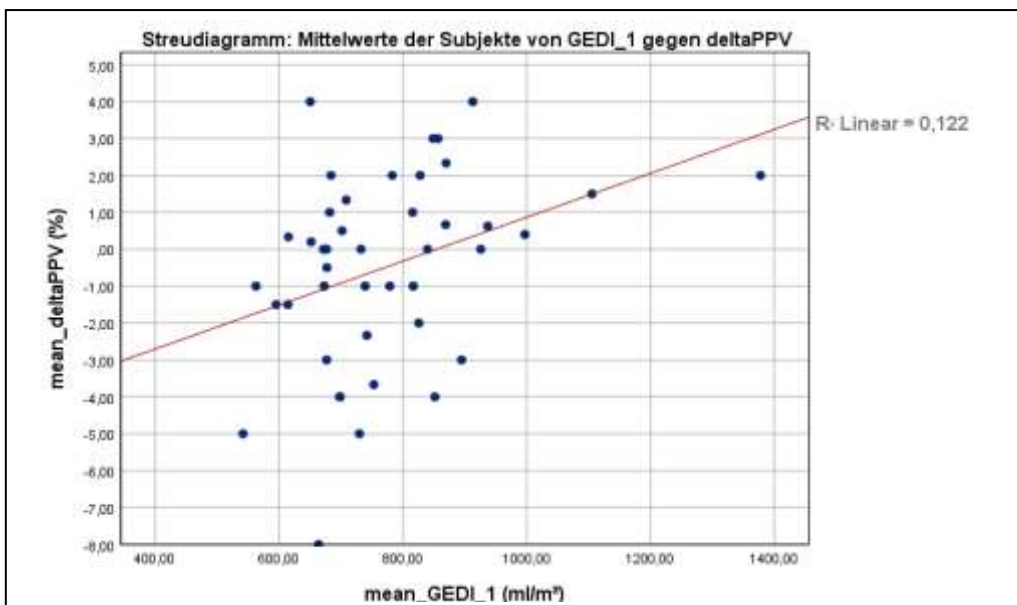


Abbildung 19: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaPPV gegen Mittelwerte der Subjekte von GEDI_1 (DK-Kollektiv)

DeltaPPV weist im Punktdiagramm eine deutlich größere Streuung als deltaSVV auf. Dies geht konform mit den Boxplots (vgl. Abbildung 15 und 16), die

zeigen, dass die SVV im druckkontrollierten Modus ein vergleichsweise stabiler Parameter zu sein scheint.

Trotz der breiteren Streuung haben deltaSVV ($R^2 = 0,128$) und deltaPPV ($R^2 = 0,122$) einen nahezu gleichgroßen Variationskoeffizienten, was darauf schließen lässt, dass sie beide gleichermaßen viel von der Vorlast beeinflusst werden. Bei einem Ausgangs-GEDI von ungefähr $800\text{ml}/\text{m}^2$ scheinen SVV und PPV sich kaum zu verändern ($y=0$). Werte darüber hängen mit großen und Werte darunter mit einer kleinen Veränderung der Volumenreagibilitätsparameter zusammen.

3.4.1.4 Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DU-Kollektiv

Auch im DU-Kollektiv wurden die Ausgangswerte analysiert:

Between-subject Korrelation (DU-Kollektiv)						
Mittelwerte (mean) der Subjekte	deltaSVV			deltaPPV		
	r_s	p-Wert (Sig. 2-seitig)	n	r_s	p-Wert (Sig.2-seitig)	n
PEEP_1	,06	0,74	38	,12	0,46	38
Ppeak_1	,15	0,36	38	,33	0,05	38
Pmean_1	,18	0,27	38	,30	0,06	38
Compliance_2	,07	0,69	38	-,03	0,86	38
GEDI_1	,29	0,08	38	,25	0,14	38
SVV_1	-,03	0,85	38	-,06	0,72	38
HF_1	,10	0,55	38	,26	0,12	38
SVI_1	-,07	0,68	38	-,17	0,30	38
HI_1	,11	0,53	38	,12	0,47	38

Tabelle 19: "Between-subject" Korrelation der Ausgangswerte im DU-Kollektiv nach Spearman Rho

Es zeigt sich eine nach Cohen (1988) mäßig positive Korrelation zwischen deltaPPV und dem Ausgangswert des maximalen Beatmungsdruckes. Subjekte mit hohen Maximaldrücken tendieren demnach dazu, auch große PPV-Veränderungen aufzuweisen. Visualisiert wurde diese Tatsache ebenfalls mithilfe eines Streudiagrammes:

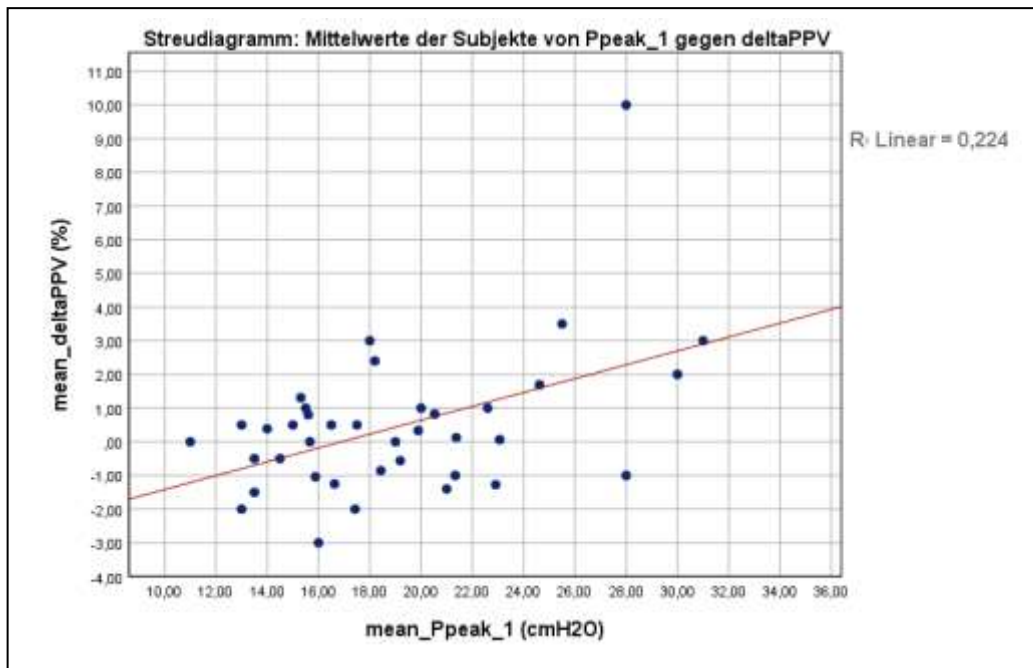


Abbildung 20: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaPPV gegen Mittelwerte der Subjekte von Ppeak_1 (DU-Kollektiv)

Der Variationskoeffizient zeigt, dass in diesem Modell 22,4% der Variation in deltaPPV durch den maximalen Beatmungsdruck zu erklären sind. Ein Spitzendruck von ca. 17cmH₂O ist mit keiner Veränderung der PPV (deltaPPV= 0%) zusammenhängend.

3.4.2 Korrelation innerhalb der Subjekte

Um zu untersuchen, ob eine hohe Druck- und Volumenveränderung innerhalb eines Individuums mit einer hohen SVV bzw. PPV Veränderung assoziiert ist, betrachtet man mithilfe der *within-subject* Korrelation ausschließlich jede Testperson für sich allein (Bland & Altman, 1995a).

Im Anschluss an die Analyse der Differenzwerte der Beatmungsparameter erfolgte eine Untersuchung der Ausgangssituation, um wie bei *der between-subject* Korrelation zu überprüfen, ob bestimmte Ausgangswerte weitere Varianzen in deltaSVV und deltaPPV innerhalb eines Subjektes erklären können.

3.4.2.1 Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DK-Kollektiv

ANCOVA im DK-Kollektiv				
Abhängige Variable: deltaSVV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
deltaPinsp_2-deltaPinsp_1	27,585	1	1,721	,196
Patienten ID	394,589	42	,586	,959
Fehler	737,481	46		
AMV_2-AMV_1	2,701	1	,163	,688
Patienten ID	405,736	42	,583	,960
Fehler	762,366	46		
VT_2-VT_1	15,289	1	,938	,338
Patienten ID	385,965	42	,564	,969
Fehler	749,777	46		
PEEP_2-PEEP_1	36,817	1	2,326	,134
Patienten ID	389,767	42	,586	,959
Fehler	728,250	46		
Pmean_2-Pmean_1	32,931	1	2,069	,157
Patienten ID	389,346	42	,582	,961
Fehler	732,136	46		
Ppeak_2-Ppeak_1	18,912	1	1,166	,286
Patienten ID	414,661	42	,609	,947
Fehler	746,155	46		
VT/PBW_2-VT/PBW_1	20,712	1	1,280	,264
Patienten ID	384,995	42	,566	,968
Fehler	744,355	46		
deltaP_2-deltaP_1	11,533	1	,704	,406
Patienten ID	415,450	42	,604	,950
Fehler	753,534	46		
Abhängige Variable: deltaPPV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
deltaPinsp_2-deltaPinsp_1	46,343	1	2,025	,161
Patienten ID	408,249	42	,425	,997
Fehler	1052,698	46		
AMV2-AMV1	1,504	1	,063	,803
Patienten ID	383,255	42	,382	,999
Fehler	1097,538	46		
VT2-VT1	62,438	1	2,771	,103
Patienten ID	378,414	42	,400	,998
Fehler	1036,604	46		
PEEP_2PEEP_1	10,417	1	,440	,510
Patienten ID	335,409	42	,337	1,000

Fehler	1088,625	46		
Pmean_2-Pmean_1	15,330	1	,651	,424
Patienten ID	383,273	42	,387	,999
Fehler	1083,711	46		
Ppeak_2-Ppeak_1	12,643	1	,535	,468
Patienten ID	386,335	42	,389	,999
Fehler	1086,399	46	23,617	
VT/PBW_2-VT/PBW_1	57,372	1	2,534	,118
Patienten ID	372,527	42	,392	,999
Fehler	1041,670	46		
deltaP_2-deltaP_1	16,686	1	,709	,404
Patienten ID	376,915	42	,381	,999
Fehler	1082,355	46		

Tabelle 20: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Beatmungsparameterdifferenzen im DK-Kollektiv

Aus der Tabelle geht hervor, dass kein Parameter signifikant mit der Variabilität von deltaSVV assoziiert werden kann. Einerseits spiegelt sich dies im p-Wert wider, der durchweg weit über 0,05 liegt. Andererseits sind alle F-Werte zu klein. Der F-Wert errechnet sich aus dem Quotienten der Quadratsumme des Modells zur Quadratsumme des Fehlers und spiegelt somit letztlich das Verhältnis des Modells zu dessen Fehler wider. Der F-Wert sagt also aus, wie viel Varianz der abhängigen Variable des Modells auf nichtuntersuchten Variablen beruht. Je größer der Wert ist, desto mehr Varianz kann durch das untersuchte Modell erklärt werden. Der kritische F-Wert wird abhängig von den Freiheitsgraden anhand von F-Verteilungstabellen ermittelt. Im DK Kollektiv beträgt der kritische F-Wert 4,06 (vgl. Appendix A.3., Field, 2009), d.h. dass alle kleineren Werte nicht gegen einen lediglich zufälligen Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable sprechen. (Field, 2009, pp. 347-395)

Nachdem keiner der ermittelten Werte signifikant war, wurde auf die fortführende Berechnung des Korrelationskoeffizienten verzichtet, da diese p- und F-Werte zur Beurteilung von r_{rm} bei der *within-subject* Korrelation herangezogen werden (Bland & Altman, 1995a). Daraus lässt sich schließen, dass innerhalb der Subjekte die Höhe der Beatmungsparameterdifferenzen nicht mit der Höhe von deltaSVV oder deltaPPV assoziiert ist.

3.4.2.2 Korrelationsanalyse der Differenzwerte im DU-Kollektiv

ANCOVA im DU-Kollektiv				
Abhängige Variable: deltaSVV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
PS_2-PS_1	338,130	1	21,706	,000
Patienten ID	342,313	37	,594	,969
Fehler	3053,242	196		
AMV_2-AMV_1	33,798	1	1,973	,162
Patienten ID	380,427	37	,600	,967
Fehler	3357,575	196		
VT_2-VT_1	123,629	1	7,415	,007
Patienten ID	461,898	37	,749	,852
Fehler	3267,743	196		
VT/PBW_2-VT/PBW_1	129,461	1	7,779	,006
Patienten ID	462,666	37	,751	,849
Fehler	3261,911	196		
deltaP_2-deltaP_1	271,743	1	17,073	,000
Patienten ID	345,499	37	,587	,972
Fehler	3119,630	196		
PEEP_2-PEEP_1	,076	1	,004	,947
Patienten ID	422,062	37	,659	,934
Fehler	3391,296	196		
Ppeak_2-Ppeak_1	269,830	1	16,942	,000
Patienten ID	346,547	37	,588	,972
Fehler	3121,542	196		
Pmean_2-Pmean_1	183,886	1	11,237	,001
Patienten ID	356,322	37	,588	,972
Fehler	3207,486	196		
Abhängige Variable: deltaPPV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
PS_2-PS_1	490,495	1	30,677	,000
Patienten ID	400,910	37	,678	,920
Fehler	3133,897	196		
AMV_2-AMV_1	5,379	1	,291	,590
Patienten ID	408,992	37	,599	,967
Fehler	3619,013	196		
VT_2-VT_1	272,836	1	15,956	,000
Patienten ID	460,521	37	,728	,874
Fehler	3351,556	196		
VT/PBW_2-VT/PBW_1	299,030	1	17,625	,000

Patienten ID	460,808	37	,734	,868
Fehler	3325,362	196		
deltaP_2-deltaP_1	419,192	1	25,634	,000
Patienten ID	357,809	37	,591	,970
Fehler	3205,200	196		
PEEP_2PEEP_1	2,806	1	,152	,697
Patienten ID	409,081	37	,598	,968
Fehler	3621,586	196		
Ppeak_2Ppeak_1	426,833	1	26,163	,000
Patienten ID	359,520	37	,596	,969
Fehler	3197,559	196		
Pmean_2Pmean_1	339,745	1	20,273	,000
Patienten ID	383,306	37	,618	,958
Fehler	3284,647	196		

Tabelle 21: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Beatmungsparameterdifferenzen im DU-Kollektiv

Im DU- Kollektiv lassen sich für folgende Beatmungsparameter-Differenzen hochsignifikante Werte bzgl. deltaSVV und deltaPPV ermitteln: deltaPS, deltaVT, deltaVT/PBW, delta_deltaP, deltaPpeak, deltaPmean. Die p-Werte liegen hier sogar bei unter 1%. Der kritische F-Wert für das DU- Kollektiv ist bei 3,90 (vgl. Appendix A.3., Field, 2009). Gemäß Formel 9 wurden folgende Korrelationskoeffizienten ermittelt:

Signifikante Korrelationskoeffizienten (r_{rm}) der Deltas im DU-Kollektiv		
	deltaSVV	deltaPPV
deltaPS	-,32	-,37
deltaVT	-,19	-,27
deltaVT/PBW	-,20	-,29
delta_deltaP	-,28	-,34
deltaPpeak	-,28	-,34
deltaPmean	-,23	-,31

Tabelle 22: Within-subject-Korrelationskoeffizienten der Beatmungsparameterdifferenzen im DU-Kollektiv

Die errechneten Korrelationskoeffizienten wurden mit dem Statistikprogramm R auf Richtigkeit überprüft. Nach der Einteilung von Cohen (1988) lässt sich für eine Beatmungsumstellung im DU- Kollektiv schlussfolgern, dass die Höhe der Beatmungsparameterveränderungen aus Tabelle 22 schwach bis mäßig mit der Höhe der SVV- bzw. PPV-Veränderung innerhalb einer Testperson assoziiert sind. Die Parameter verändern sich dabei in die jeweils entgegengesetzte Richtung: Große Veränderungen in Pmean gehen beispielsweise mit kleinen

Veränderungen in deltaPPV einher. Diese Tatsache trifft für alle Beatmungsparameterdifferenzen, die in Tabelle 22 aufgeführt sind, zu und erkennt man an dem negativen Vorzeichen der Korrelationskoeffizienten. Ersichtlich wird dies auch anhand der zugehörigen Streudiagramme, die sich im Gesamtbild alleamt ähnlich sind. Es sei exemplarisch anhand der Korrelationen von deltaSVV und deltaPPV mit deltaPmean und deltaVT gezeigt. Die weiteren Streudiagramme befinden sich im Anhang (vgl.6.1).

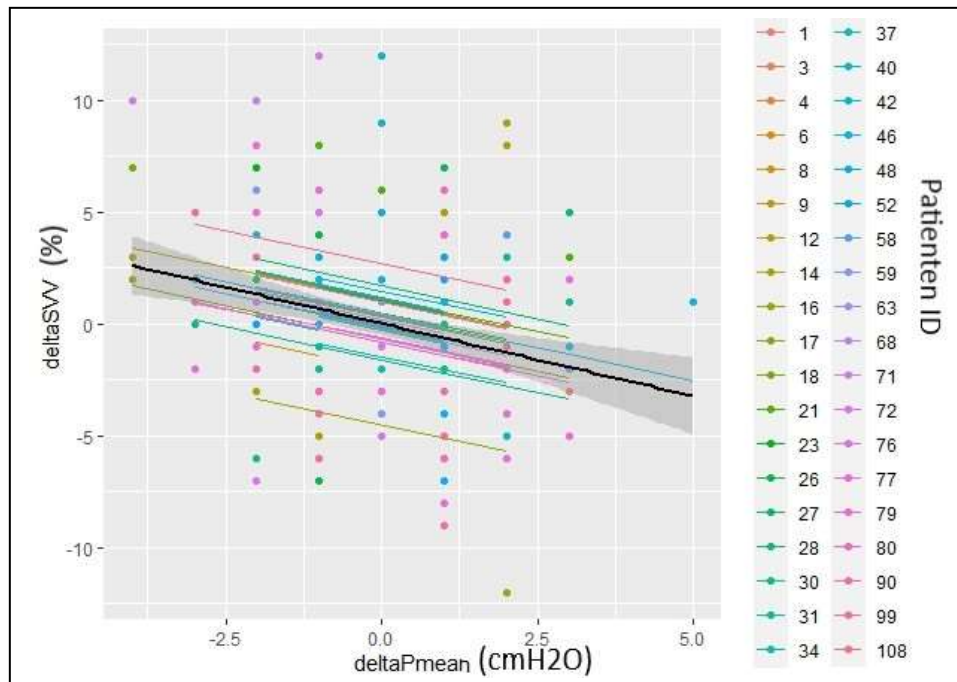


Abbildung 21: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen deltaPmean (DU-Kollektiv)

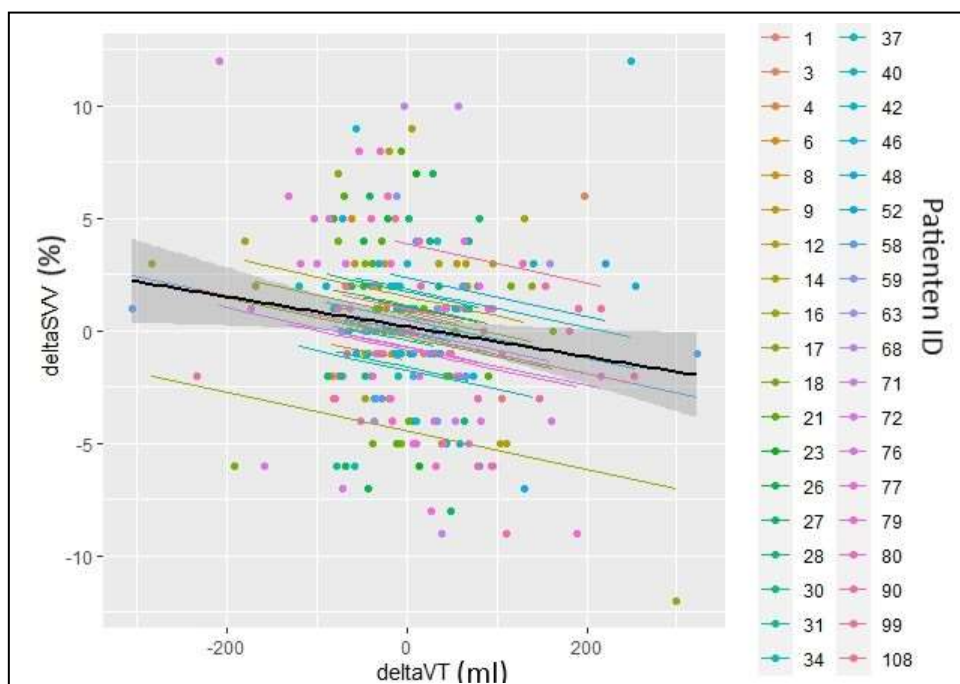


Abbildung 22: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen deltaVT (DU-Kollektiv)

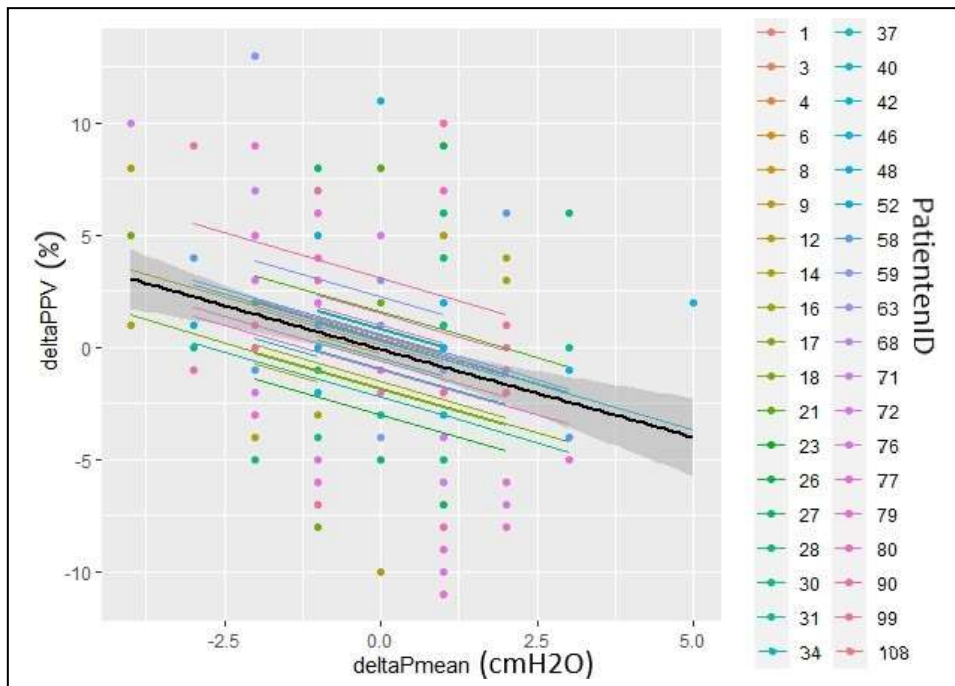


Abbildung 23: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaPmean (DU-Kollektiv)

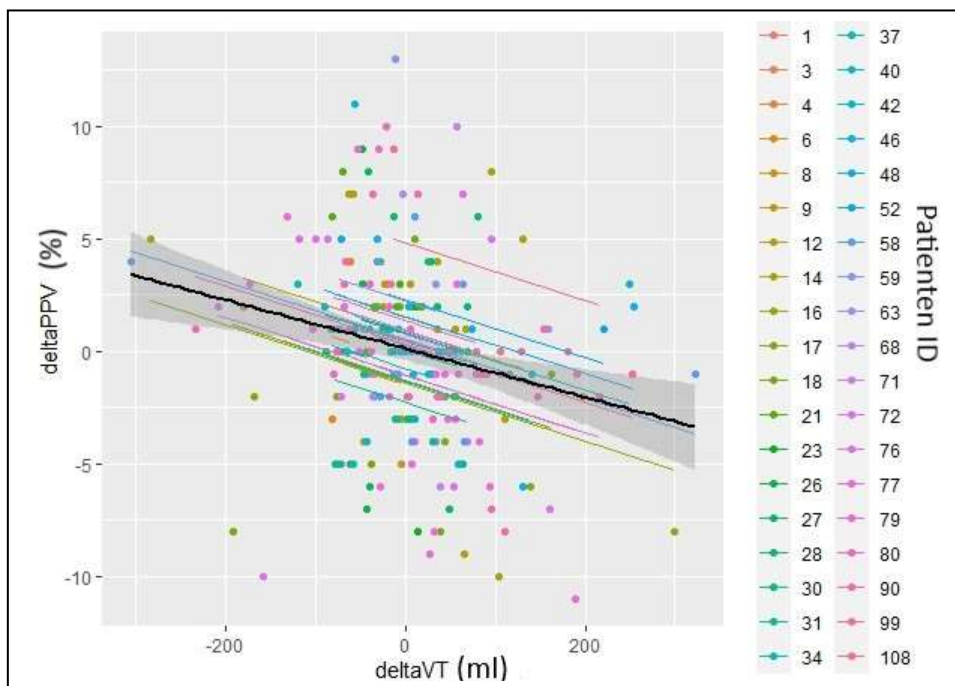


Abbildung 24: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaVT (DU-Kollektiv)

Zur graphischen Darstellung wurde ein Streudiagramm verwendet, welches die erhobenen Werte jeder Testperson abbildet. Wie bei einer ANCOVA üblich, können durch die individuellen Werte parallele Regressionslinien gezogen werden. Dies geht nur, wenn pro Individuum mehr als eine Messung vorliegt, weswegen vereinzelt auch Punkte ohne Linien zu sehen sind. Die Variation der einzelnen Linien wird durch die in Tabelle 21 aufgeführte Quadratsumme des

Fehlers zum Ausdruck gebracht (Bland & Altman, 1995a). Die schwarze Linie ist eine lineare Anpassungslinie, die sich auf alle Messungen bezieht und die Daten als voneinander unabhängige Beobachtungen behandelt. Sie lässt die Tatsache der Mehrfachmessungen außer Acht und entspricht somit der Regressionsgerade über alle Daten. Die grauen Bänder um die schwarze Linie markieren das 95%-Konfidenzintervall (KI) dieser Regressionsgeraden. Es fällt auf, dass sie breiter werden, je weiter sie sich von $x=0$ entfernen. Das heißt, dass die Streuung und Varianz der deltaSVV und deltaPPV Werte zunehmen, wenn die Veränderung der Tidalvolumen bzw. der Beatmungsdrücke größer bzw. kleiner wird.

Aus den Plots wird ersichtlich, dass die Steigung der schwarzen Linie ungefähr den Steigungen der intraindividuellen Linien entspricht. Betrachtet man also den Zusammenhang zwischen Beatmungsparameterdifferenzen und deltaSVV bzw. deltaPPV im DU-Kollektiv, so ist die Stärke der Gesamtkorrelation über alle Daten hier nicht wesentlich unterscheidbar von der Korrelation innerhalb der Subjekte.

3.4.2.3 Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DK-Kollektiv

Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe einer Regressionsanalyse eine Formel zu erstellen, die dazu dient Rückschlüsse auf die Veränderung von SVV und PPV aufgrund einer Beatmungsumstellung zu ziehen. Der Fokus liegt dementsprechend auf der Herz-Kreislauf-Lungeninteraktion und der Einfluss der Beatmungsparameterdifferenzen ist hierbei von besonderem Interesse. Die vorangehenden Korrelationsanalysen dienen lediglich dazu, diejenigen Variablen zu finden, die für die spätere Regressionsanalyse von Bedeutung sind. Nachdem in den vorangegangenen Berechnungen innerhalb des DK-Kollektivs keine Korrelationen zwischen den Beatmungsparameterdifferenzen und deltaSVV bzw. deltaPPV gefunden werden konnte, wurde auf eine weitere Analyse der Ausgangswerte verzichtet, da in einer potenziellen Formel der Bezug zur Beatmungsumstellung fehlen würde.

Der weitere Fokus dieser Arbeit liegt dementsprechend nun auf dem DU-Kollektiv.

3.4.2.4 Korrelationsanalyse der Ausgangswerte im DU-Kollektiv

Ebenso wurde im DU- Kollektiv untersucht, welche Ausgangsparameter innerhalb eines Subjektes mit den Werte von deltaSVV und deltaPPV assoziiert sind.

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse, die mittels ANCOVA errechnet wurden.

ANCOVA im DU-Kollektiv				
Abhängige Variable: deltaSVV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
PEEP_1	,256	1	,015	,903
Patienten ID	418,984	37	,654	,937
Fehler	3391,116	196		
Ppeak_1	193,743	1	11,876	,001
Patienten ID	389,085	37	,645	,943
Fehler	3197,629	196		
Pmean_1	96,896	1	5,765	,017
Patienten ID	383,855	37	,617	,959
Fehler	3294,477	196		
Compliance_2	118,034	1	7,068	,008
Patienten ID	485,493	37	,786	,807
Fehler	3273,339	196		
GEDI_1	25,687	1	1,496	,223
Patienten ID	421,936	37	,664	,930
Fehler	3365,685	196		
SVV_1	885,781	1	69,290	,000
Patienten ID	966,731	37	2,044	,001
Fehler	2505,591	196		
HF_1	34,341	1	2,005	,158
Patienten ID	456,415	37	,720	,882
Fehler	3357,031	196		
HI_1	20,310	1	1,181	,279
Patienten ID	439,071	37	,690	,910
Fehler	3371,062	196		
SVI_1	6,136	1	,355	,552
Patienten ID	422,051	37	,660	,933
Fehler	3385,236	196		
Abhängige Variable: deltaPPV	Quadratsumme vom Typ III	Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
PEEP_1	6,712	1	,364	,547
Patienten ID	413,503	37	,605	,964
Fehler	3617,680	196		
Ppeak_1	276,706	1	16,201	,000

Patienten ID	402,814	37	,637	,948
Fehler	3347,686	196		
Pmean_1	133,838	1	7,515	,007
Patienten ID	414,865	37	,630	,952
Fehler	3490,554	196		
Compliance_2	86,903	1	4,815	,029
Patienten ID	452,209	37	,677	,920
Fehler	3537,489	196		
GEDI_1	,087	1	,005	,945
Patienten ID	407,104	37	,595	,969
Fehler	3624,305	196		
SVV_1	371,323	1	22,372	,000
Patienten ID	593,298	37	,966	,531
Fehler	3253,069	196		
HF_1	6,422	1	,348	,556
Patienten ID	404,345	37	,592	,970
Fehler	3617,970	196		
HI_1	7,261	1	,393	,531
Patienten ID	414,326	37	,607	,964
Fehler	3617,132	196		
SVI_1	,840	1	,045	,831
Patienten ID	395,658	37	,578	,975
Fehler	3623,552	196		

Tabelle 23: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Baseline-Werten im DU-Kollektiv

Basierend auf Tabelle 23 ergeben sich folgende signifikante Innersubjekt- Korrelationskoeffizienten:

Signifikante Korrelationskoeffizienten (r_{rm}) der Ausgangswerte im DU-Kollektiv		
	deltaSVV	deltaPPV
Ppeak_1	0,24	0,28
Pmean_1	0,17	0,19
Compliance_2	0,19	0,15
SVV_1	-0,51	-0,32

Tabelle 24: Within-subject-Korrelationskoeffizienten der Ausgangswerte im DU-Kollektiv

Die Streudiagramme zu deltaSVV ähneln – wie auch die *within-subject* Korrelationskoeffizienten – denen von deltaPPV, sodass hier nur auf diejenigen zu deltaSVV eingegangen werden soll. Analog dazu lassen sich die Erläuterungen auf deltaPPV und dessen Korrelation mit den Ausgangswerten anwenden. Die zugehörigen Abbildungen befinden sich im Anhang (s. 6.1)

Der Ausgangswert von SVV scheint den stärksten Effekt innerhalb eines Patienten auf deltaSVV und deltaPPV zu haben. Wie im DK-Kollektiv ist auch hier eine negative Korrelation zu beobachten, sodass volumenreagible Patienten tendenziell geringe Veränderungen in SVV und PPV durch Beatmungsumstellung aufzuweisen scheinen. Die Regressionslinie der Gesamtdaten (schwarze Linie) zeigt einen deutlich schwächeren overall- Zusammenhang zwischen der SVV_1 und deltaSVV bzw. deltaPPV:

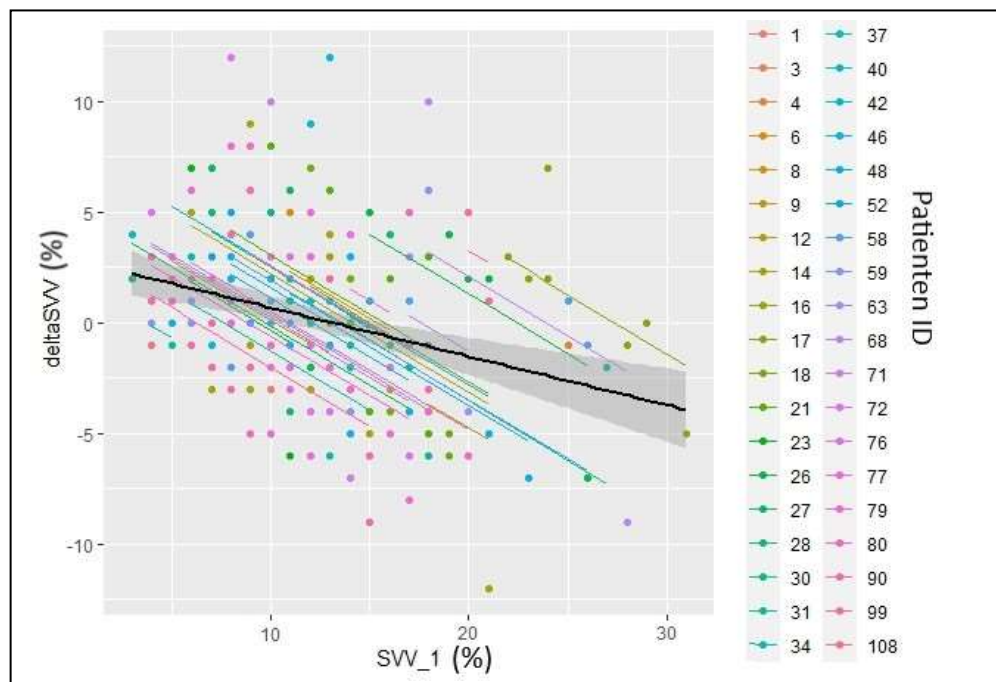


Abbildung 25: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen SVV_1 (DU-Kollektiv)

Der maximale Beatmungsdruck hat im Unterschied zum DK-Kollektiv nicht nur auf deltaPPV, sondern auch auf deltaSVV einen signifikanten Einfluss. Allerdings ist r_m hier positiv, d.h. hohe Maximaldrücke sind im Gegensatz zum DK-Kollektiv im DU-Kollektiv mit großen SVV- bzw. PPV-Änderungen im Sinne einer Zunahme assoziiert.

Die Steigung der schwarzen Anpassungslinie scheint hier allerdings nur minimal von denen der individuellen Regressionslinien abzuweichen. Daraus lässt sich schließen, dass eine *overall*-Korrelationsanalyse einen ähnlich großen Zusammenhang zwischen maximalen Beatmungsdruck und der Höhe von deltaSVV und deltaPPV ermitteln würde:

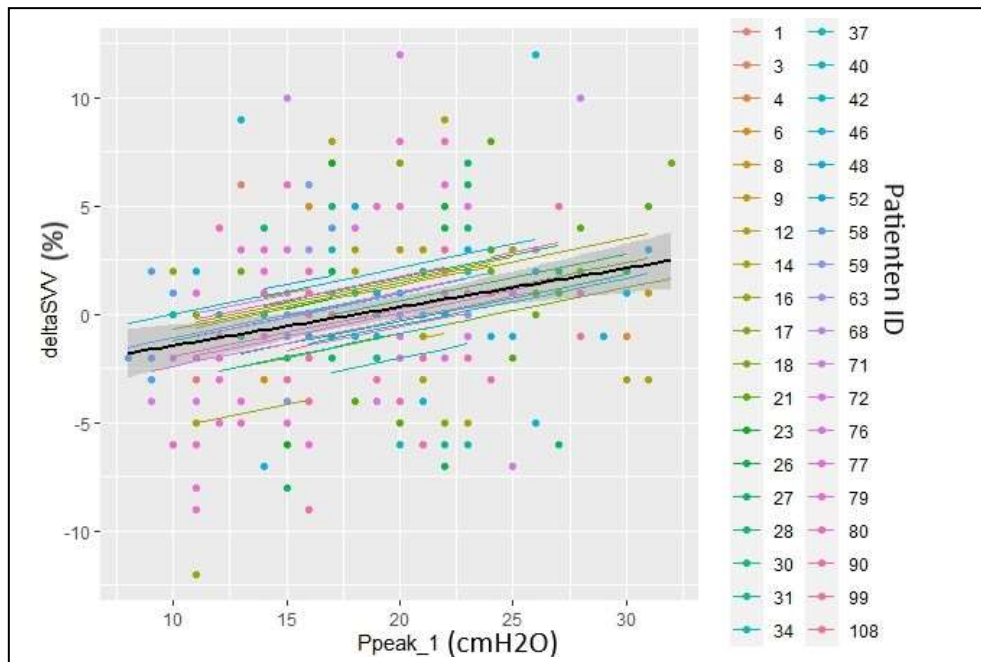


Abbildung 26: Within-subject Korrelation von ΔSVV gegen P_{peak_1} (DU-Kollektiv)

Die Compliance weist ebenfalls eine signifikante Assoziation mit ΔSVV und ΔPPV auf. Je höher die Compliance, desto größer ist somit der Änderungswert von ΔSVV und ΔPPV . Allerdings fällt im Streudiagramm (s. Abbildung 27) auf, dass die Streuung der Messwerte sehr inhomogen ist. So lassen sich pro Compliance-Wert an der X-Achse sehr viele ΔSVV - bzw. ΔPPV -Werte an der Y-Achse zuordnen:

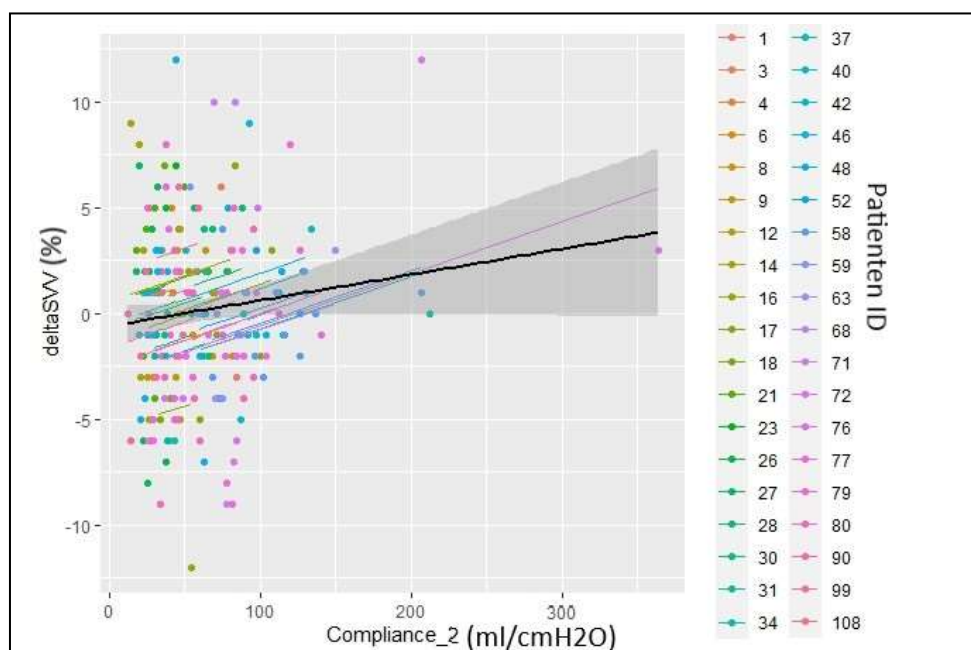


Abbildung 27: Within-subject Korrelation von ΔSVV gegen $Compliance_2$ (DU-Kollektiv)

Die Analyse der Daten als voneinander unabhängige Beobachtungen führt zur einer Unterschätzung des Zusammenhangs zwischen den Variablen, erkennbar an der geringeren Steigung der schwarzen Linie. Die erhebliche Zunahme des 95%- KI (graues Band) lässt sich durch die inhomogen wirkende Verteilung erklären.

Zuletzt sei noch der Zusammenhang zwischen dem Ausgangswertes des mittleren Beatmungsdruckes und deltaSVV bzw. deltaPPV aufgeführt:

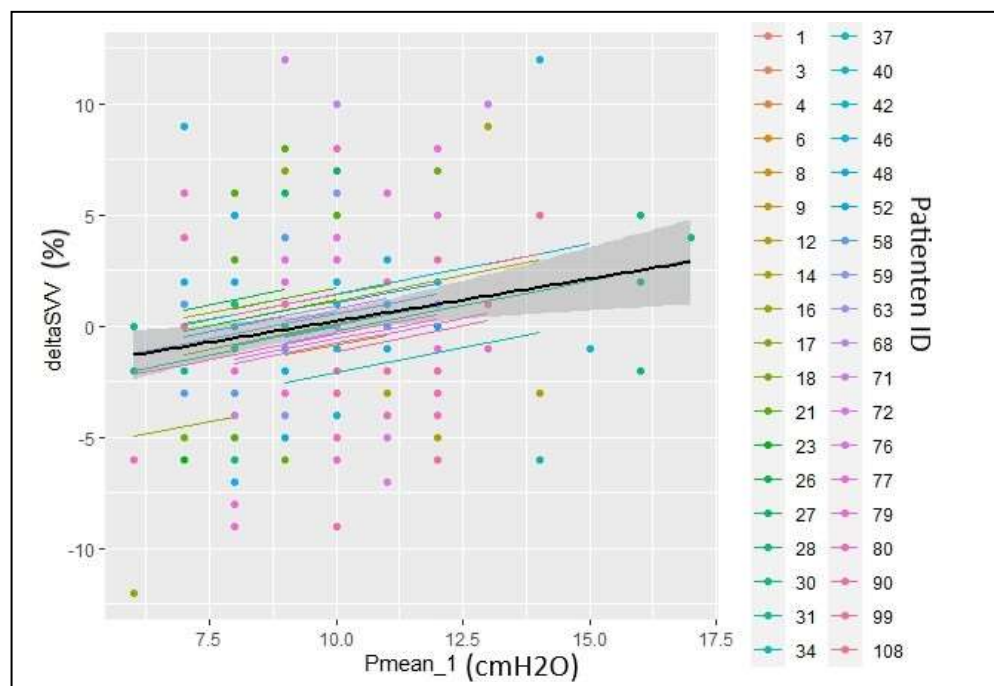


Abbildung 28: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen Pmean_1 (DU-Kollektiv)

Der mittlere Beatmungsdruck der intraindividuellen Korrelation scheint hier nur äußerst gering von der *overall*- Korrelation der Daten abzuweichen. Sowohl die bunten als auch die schwarzen Linien zeigen eine ähnlich große Steigung und mit $r_{rm} = 0,17$ für deltaSVV und $r_{rm} = 0,19$ für deltaPPV liegt hier ein leichter bis mäßiger Effekt nach Cohen (1988) vor. Je größer der mittlere Beatmungsdruck vor Beatmungsumstellung, desto größer sind deltaSVV und deltaPPV.

3.5 Multivariate Analyse: Multiple lineare Regression

Folgende unabhängige Variablen konnten auf Grundlage der signifikanten *within-subject* Korrelationen in die multivariate Analyse zunächst eingeschlossen werden:

- deltaPS
- deltaVT
- deltaVT/PBW
- deltaPpeak
- delta_deltaP
- deltaPmean
- Ppeak_1
- Pmean_1
- Compliance_2
- SVV_1
- deltaAMV (*nur für deltaSVV*)

Die *between-subject* Korrelationsanalyse im DU- Kollektiv zeigte, dass deltaSVV auch mit deltaAMV zusammenhängt, deswegen wurde für dessen Regression auch diese unabhängige Variable einbezogen.

Da sich delta_deltaP aus der Differenz von deltaPpeak und deltaPEEP berechnet und $r_{rm}(\text{delta_deltaP}) = r_{rm}(\text{deltaPpeak})$, ist als deren beider Vertreter ausschließlich deltaPpeak in die multivariate Analyse eingeflossen. Ähnlich verhält es sich bei deltaVT und deltaVT/PBW. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde das indizierte Tidalvolumen verwendet. Bei weiterer Prüfung auf Multikollinearität stellte sich heraus, dass sich deltaPmean, deltaPpeak und deltaPS mit $r > 0,7$ stark beeinflussen. Da deltaPS bei der *within-subject* Korrelation den größten Korrelationskoeffizienten (bei deltaSVV: $r_{rm} = -0,32$ und bei deltaPPV $r_{rm} = -0,37$) der drei unabhängigen Variablen aufwies, wurde dieser in die multiple Regressionsanalyse mit aufgenommen und die anderen beiden gestrichen.

Im ersten Schritt wurde eine einfache lineare Regression mit jeder der unabhängigen Variablen für deltaSVV und deltaPPV gerechnet. Dabei zeigt sich,

dass die Compliance für keine der beiden abhängigen Variablen ein signifikanter Prädiktor ist. Folgende Parameter blieben letztlich nach Ausschluss für deltaSVV und deltaPPV übrig:

- deltaPS
- deltaVT/PBW
- Ppeak_1
- Pmean_1
- SVV_1
- deltaAMV (bei deltaSVV)

Die in SPSS durchgeführte multiple Regressionsanalyse zeigte folgendes Ergebnis für das Kriterium **deltaSVV**:

Koeffizienten			
Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	1,685		1,505
deltaPS	-,223***	-,295***	,056
deltaVT/PBW	-,021	-,008	,181
Ppeak_1	,088	,121	,057
Pmean_1	-,084	-,042	,148
SVV_1	-,199***	-,270***	,044
deltaAMV	,653**	,188**	,208
Modellzusammenfassung			
R ²	,228		
Korrigiertes R ²	,207		
F (df=6; 228)	11,209***		
*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001			

Tabelle 25: Modell der multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium deltaSVV (DU-Kollektiv)

Für die Berechnung von deltaSVV ergibt sich aus dem Modell folgende Formel:

$$\text{deltaSVV}_{\text{berechnet}} = 1,685 - 0,223 \times \text{deltaPS} - 0,199 \times \text{SVV}_1 + 0,635 \times \text{deltaAMV}$$

Formel 11: Berechnung von deltaSVV mittels Regressionsgleichung

Ziel war es, mithilfe des berechneten deltaSVV den SVV- Ausgangswert (SVV_1) vor Beatmungsumstellung zu ermitteln. Dies würde es ermöglichen, den tatsächlichen Wert der Schlagvolumenvarianz zu kennen, der sich nicht wegen eines veränderten Volumenstatus, sondern wegen neuer Beatmungsdrücke und -volumen verändert hatte.

Damit man diese Berechnung auch in der Praxis anwenden kann, macht es

(basierend auf der Grundidee $SVV_1 = SVV_2 - \Delta SVV$) Sinn, Formel 11 durch Ausklammern von SVV_1 wie folgt umzuformen:

$$SVV_1 = \frac{1}{0,801} (SVV_2 - 1,685 + 0,223 \times \text{deltaPS} - 0,635 \times \text{deltaAMV})$$

Formel 12: Berechnung von SVV_1

Um den Zusammenhang zwischen der PiCCO®- SVV und der berechneten SVV zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt und einem Streudiagramm visualisiert. Es ergab sich ein hochsignifikanter Pearson Korrelationskoeffizient von $r = ,78$ ($p < 0,001$).

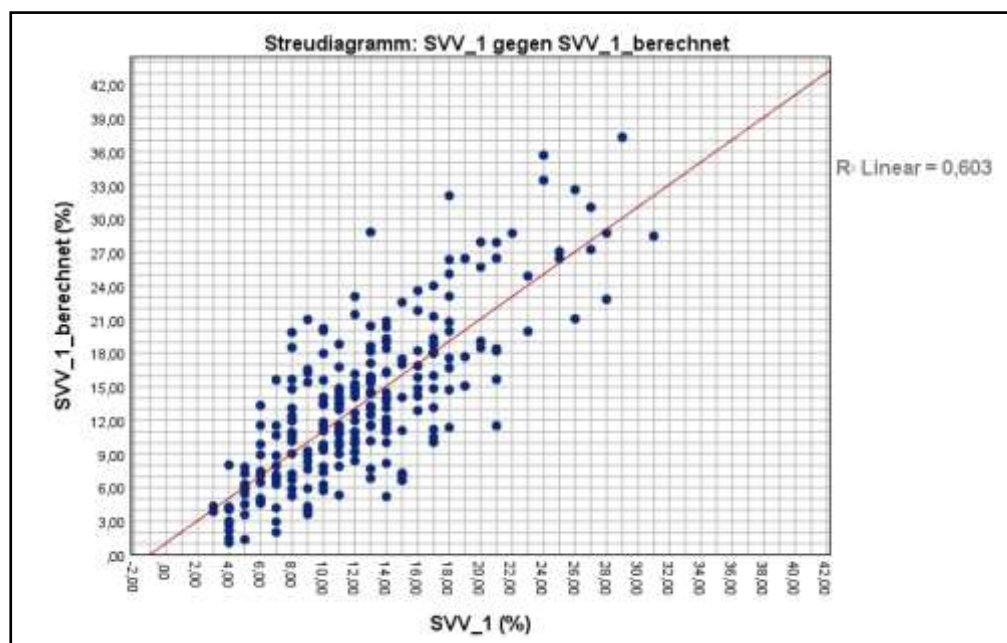


Abbildung 29: Streudiagramm zu deltaSVV_1 gegen $\text{deltaSVV}_1_{\text{berechnet}}$ (DU-Kollektiv)

Das Streudiagramm bestätigt den starken linearen Zusammenhang der beiden Parameter mit einem $R^2 = 0,603$.

Für deltaPPV ergibt sich analog dazu folgendes Modell:

Koeffizienten			
Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
Konstante	,608		1,594
deltaPS	-,189**	-,243**	,059
deltaVT/PBW	-,264	-,096	,190
Ppeak_1	,089	,118	,060
Pmean_1	-,049	-,024	,156
SVV_1	-,146**	-,194**	,047

Modellzusammenfassung			
R ²	,177		
Korrigiertes R ²	,159		
F (df=5; 229)	9,869***		
*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001			

Tabelle 26: Modell der multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium deltaPPV (DU-Kollektiv)

Basierend auf Tabelle 26 lässt sich somit folgende Regressionsgleichung aufstellen:

$$\text{deltaPPV} = 0,608 - 0,189 \times \text{deltaPS} - 0,146 \times \text{SVV}_1$$

Formel 13: Berechnung von deltaPPV mittels Regressionsgleichung

Auch hier wurde überprüft, inwieweit die am Monitor angezeigte PPV₁ mit der berechneten PPV korreliert. Zweiteres ergibt sich analog zu SVV, indem man von PPV₂ Formel 13 subtrahiert:

$$\text{PPV}_1 = \text{PPV}_2 - (0,608 - 0,189 \times \text{deltaPS} - 0,146 \times \text{SVV}_1)$$

Formel 14: Berechnung von PPV₁

Visualisiert wurde der hochsignifikante Pearson Korrelationskoeffizient von $r = ,83$ ($p < 0,01$) in einem Streudiagramm:

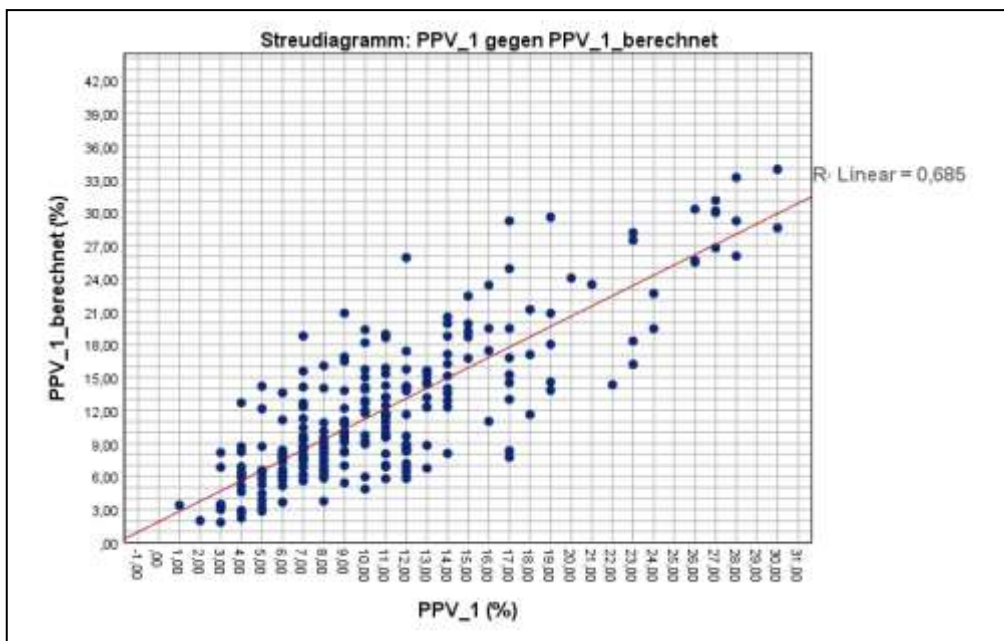


Abbildung 30: Streudiagramm zu deltaPPV₁ gegen deltaPPV_{1_berechnet} (DU-Kollektiv)

Mit einer R² von 0,685 zeigt das Streudiagramm einen starken linearen Zusammenhang zwischen beiden Variablen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Intention der Arbeit war es, den Einfluss der verschiedenen Beatmungsparmeter auf die Volumenreagibilitätsparameter SVV und PPV zu untersuchen und in einer Formel im Sinne einer multiplen Regression zu erfassen. In einigen bisherigen Studien konnten signifikante Korrelationen zwischen Beatmungsdrücken bzw. Tidalvolumen und SVV bzw. PPV gezeigt werden (Kang et al., 2014; Kawazoe et al., 2015; Sakka et al., 2009; Vistisen et al., 2010).

Im Vergleich zu bisherigen Studien wurden in vorliegender Arbeit keine Absolutwerte, sondern Differenzwerte untersucht. Die Betrachtung der Variablen im Sinne von „deltas“ stellt eine neue Herangehensweise an diese Thematik dar und führte zu dem Ziel, die Höhe der SVV- bzw. PPV- Veränderung durch Beatmungsumstellung zu berechnen und somit Rückschlüsse auf die ursprünglichen Werte ziehen zu können.

Es erfolgte die Untersuchung zweier verschiedener Kollektive: druckkontrolliert (DK) und druckunterstützt (DU) beatmete Patienten. Denn, obwohl die kontrolliert mechanische Beatmung einerseits als wichtige Voraussetzung für die Auswertung von SVV und PPV gilt, gibt es andererseits mittlerweile Studien, welche die Verwendung von SVV und PPV bei unterstützter Beatmung bzw. Spontanatmung vorschlagen (Elstad & Walloe, 2015; Hoff et al., 2019; Hoff et al., 2014; Lanspa et al., 2013).

Ein weiterer Unterschied zu Vergleichsstudien stellt die statistische Auswertung dar: Da die Patienten unterschiedlich oft gemessen wurden, wurden in der univariaten Analyse die sog *within-subject*- und die *between-subject-Korrelation* durchgeführt, um Zusammenhänge herauszufinden (Bland & Altman, 1995a, 1995b).

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die signifikanten Korrelationskoeffizienten je nach Analyseart und Beatmungskollektiv geben:

Signifikante Korrelationen		Between-subjects		Within-subject	
		DK-Kollektiv	DU-Kollektiv	DK-Kollektiv	DU-Kollektiv
Beatmungsparameterdifferenzen	deltaSVV	-	pos. mit deltaAMV	-	neg. mit: deltaPS deltaVT deltaVT/PBW delta_deltaP deltaPpeak deltaPmean
	deltaPPV	-	-	-	neg. mit: deltaPS deltaVT deltaVT/PBW delta_deltaP deltaPpeak deltaPmean
Ausgangswerte	deltaSVV	pos. mit GEDI_1	-	nicht durchgeführt	pos. mit: Ppeak_1 Pmean_1 Compliance_2 neg. mit: SVV_1
	deltaPPV	pos. mit GEDI_1	pos. mit Ppeak_1	nicht durchgeführt	pos. mit: Ppeak_1 Pmean_1 Compliance_2 neg. mit: SVV_1

Tabelle 27: Übersicht der Korrelationsanalysen

Im **DK-Kollektiv** zeigte sich, dass es keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Subjekten bzgl. der Beatmungsparameterdifferenzen und deltaSVV bzw. deltaPPV gibt. Lediglich der Ausgangswert des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDI_1) als wichtiger Vorlastparameter zeigte eine positive **between-subject Korrelation** mit der Höhe der Veränderung von SVV und PPV.

Die **within-subject Korrelationsanalyse** zeigte keinen Zusammenhang zwischen deltaSVV bzw. deltaPPV mit den Beatmungsparameterdifferenzen, so dass auf eine fortführende Suche nach Variablen in den Ausgangsparametern für die Regressionsanalyse schließlich verzichtet wurde.

Im **DU-Kollektiv** gab es deutlich mehr Zusammenhänge nachzuweisen. Analysiert man die Differenzwerte der Beatmungsparameter über die **between-**

subject Korrelation, so tendieren Patienten mit hohen deltaSVV Werten dazu, auch hohe deltaAMV-Werte zu haben. Zudem hängt die durchschnittliche deltaPPV eines Subjektes mit der durchschnittlichen Ausgangshöhe des maximalen Beatmungsdruckes (Ppeak_1) zusammen.

Bei der **within-subject** Analyse korrelierten deltaSVV und deltaPPV negativ mit der Höhe der Veränderung im unterstützenden Druck (deltaPS), im Tidalvolumen (deltaVT und deltaVT/PBW), im Spitzendruck (deltaPpeak) und im mittleren Beatmungsdruck (deltaPmean) sowie dem effektiv wirkenden inspiratorischen Druck (delta_deltaP). Bezüglich der Ausgangswerte ließ sich zeigen, dass hohe Werte von Ppeak_1, Pmean_1 und der Compliance mit höheren deltaSVV- und deltaPPV-Werten einhergehen, wohingegen eine große SVV zu Beginn der Untersuchung mit kleinen Veränderungen in SVV bzw. PPV innerhalb des Subjektes assoziiert ist.

Die univariate Analyse diente als Grundlage für die sich anschließende multivariate Analyse. So gelang eine schätzende Berechnung der Ausgangswerte von SVV („SVV_1_berechnet“) und PPV („PPV_1_berechnet“) mittels Regressionsanalyse und darauf basierender Formelherstellung im DU-Kollektiv. Die errechneten Baseline-Werte korrelierten bei $r = ,78$ (SVV) bzw. $r = ,83$ (PPV) ($p < 0,001$) sehr stark mit den tatsächlichen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Korrelationsanalysen im DK-Kollektiv

Es zeigte sich, dass im DK-Kollektiv weder bei der *between-subject* noch bei der *within-subject* Korrelation signifikante Zusammenhänge zwischen den Beatmungsparameterdifferenzen und deltaSVV bzw. deltaPPV erkennbar werden konnten. Dies steht jedoch nicht in Widerspruch zu vorhergehenden Studien. Im Tiermodell konnte Vistisen et al. (2010) eine Erhöhung der PPV bei Erhöhung des Tidalvolumens um 3ml/kg zeigen. Auch die SVV nimmt mit steigendem Tidalvolumen zu (Reuter et al., 2003; Sakka et al., 2009). Eine mögliche Ursache für den fehlenden Zusammenhang in vorliegender Studie könnte in den vergleichsweise geringen Veränderungen des Tidalvolumens liegen, welches hier

im Mittel nur bei $-0,2\text{ml/kg}$ lag (vgl. Tabelle 14). Sowohl Sakka et al. (2009) als auch Reuter et al. (2003) haben mit einer Erhöhung um 4ml/kg bzw. 5ml/kg deutlich größere Veränderungen erzeugt. Möglicherweise reichte das geringe ΔVT unter den sonst vorherrschenden stabilen Bedingungen im DK-Kollektiv nicht aus, um einen Zusammenhang darzustellen (s.u.).

Die Erwartung einer Korrelation zwischen ΔP_{peak} und ΔSVV bzw. ΔPPV fußt auf Beobachtungen im Tiermodell als auch am Menschen, bei denen die Absolutwerte der SVV stiegen, sobald sich die absoluten Spitzendrücke erhöhten (Kang et al., 2014; Kawazoe et al., 2015). Da die Lungencompliance eine entscheidende Rolle für die Herz-Lungen-Kreislauf-Interaktion darstellt wäre es denkbar, dass mit einem Mittelwert von nur ca. $40\text{ml/cmH}_2\text{O}$ im DK-Kollektiv (vgl. Tabelle 9) eine verminderte intrathorakale Druckübertragung stattfand (Chapin et al., 1979; Klinger, 1996; Vieillard-Baron et al., 2016), so dass die ohnehin auch nur sehr geringen Veränderungen der Beatmungsdrücke (vgl. Tabelle 14) keine signifikante Auswirkung auf die Hämodynamik hatten. Aufgrund einer verminderten Hemmung des venösen Rückstroms durch die mechanische Beatmung kommt es zu geringeren Auswirkungen auf die Hämodynamik mit ebenso kleineren Schwankungen in Schlagvolumen und Pulsdruck. Diese Annahme geht konform mit der Tatsache, dass die Compliance im DK-Kollektiv im Durchschnitt nur ungefähr $2/3$ so groß ist wie im DU-Kollektiv und dementsprechend also weniger Druck übertragen wurde. Andererseits bleibt die Frage offen, ob die verminderte Lungencompliance die deutlich höheren ΔP -Werte ($17,07\text{ cmH}_2\text{O}$ im DK-Kollektiv vs. $11,20\text{cmH}_2\text{O}$ im DU-Kollektiv) dementsprechend „kompensiert“, dass sich diese nicht über die intrathorakalen Druckverhältnisse auf SVV und PPV auswirken würden.

Zudem sollte man im Hinterkopf behalten, dass in der deskriptiven Statistik die Daten aller Messungen einfließen; ungeachtet der Tatsache, dass manche Patienten häufiger gemessen wurden als andere. Dies könnte zu einer Verzerrung der Mittelwerte – hier der mittleren Compliance – führen. Mit Blick auf Tabelle 9 und Tabelle 11 fällt außerdem eine hohe Standardabweichung um die Mittelwerte der Compliance auf, was auf eine breite Streuung der Werte hinweist. Inwiefern der MW sich also als adäquates statistisches Modell dieser Daten eignet, ist aufgrund dieser breiten Streuung kritisch zu betrachten (Field, 2009, pp. 31-61).

Die positive Korrelation des GEDI_1 mit deltaSVV und deltaPPV steht im Gegensatz zu folgenden Annahmen: Charron et al. (2006) untersuchte den Zusammenhang zwischen VT und PPV, wobei er die Patienten in „responder“ und „non-responder“ einteilte. Neben der Tatsache, dass sich die PPV bei Erhöhung von VT ebenfalls erhöht, fällt in seiner schematischen Darstellung der Ergebnisse die größere Steigung des Graphen bei „respondern“ auf (vgl. Abb. 4, Charron et al., 2006). Dies lässt Grund zur Annahme, dass deltaPPV bei VT-Erhöhung in volumenreagiblen Patienten größer ausfällt als bei „non-respondern“. Kawazoe et al. (2015) bestätigte dieser Vermutung ebenfalls im Tiermodell, in dem der stärkere Effekt von Ppeak auf SVV bei hypovolämen Zustand postuliert wird.

Da der GEDI als Vorlastparameter letztlich auch den intravasalen Flüssigkeitsstatus des Patienten widerspiegelt, wurde die Hypothese einer negativen Korrelation zwischen GEDI und deltaSVV bzw. deltaPPV aufgestellt. Die Vermutung war, dass volumenreagible Patienten mit dementsprechend niedrigem GEDI auf eine Beatmungsumstellung mit größeren Veränderungen in SVV und PPV reagieren würden. Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es keine weiteren Studien, die diese Diskrepanz erklären könnten.

Allerdings könnte die Tatsache, dass überwiegend „non-responder“ mit SVV_1 und PPV_1 < 10% im DK-Kollektiv vertreten waren (vgl. Tabelle 10) ein weiterer Grund für fehlende Korrelationen zwischen Beatmungsparametern und deltaSVV bzw. deltaPPV sein. Es wäre demnach möglich, dass die durch Beatmungsumstellung erzeugten deltaSVV- und deltaPPV-Werte aufgrund des im Mittel nicht volumenreagiblen Kollektivs zu gering ausfielen (vgl. Abb. 4, Charron et al., 2006), um sie statistisch auszuwerten.

Dass im DK-Kollektiv keine Korrelationen gezeigt werden konnten, suggeriert die Stabilität von SVV und PPV bei Beatmungsumstellungen im kontrollierten Beatmungsmodus. Diese Annahme wird durch die Gegenüberstellung von deltaSVV und deltaPPV im DK- vs. DU-Kollektiv gestützt. Im Mann-Whitney-U-Test konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven bewiesen werden, allerdings fallen in den Boxplot-Diagrammen (vgl. Abbildung 15 und 16) Quartile im DK-Kollektiv geringer aus als im DU-Kollektiv, was auf eine geringere Veränderung von SVV und PPV im DK-Kollektiv hinweisen könnte.

Die fehlende Beeinflussung durch Beatmungsparameterveränderungen bei druckkontrolliert beatmeten Patienten in dieser Studie geht schließlich konform mit dem zwingenden Vorliegen einer kontrollierten Beatmung als Voraussetzung der zuverlässigen Anwendung von SVV und PPV (Heenen et al., 2006; Huber et al., 2018; Perner & Faber, 2006; Yang & Du, 2014).

4.2.2 Diskussion der Korrelationsanalysen im DU Kollektiv

Die vielen Zusammenhänge im DU Kollektiv wiederum weisen auf die Notwendigkeit der Beachtung von Einflüssen der Beatmungsschwankungen bei der Verwendung von SVV und PPV hin.

Innerhalb der Subjekte zeigte sich eine negative Korrelation von Δ SVV bzw. Δ PPV mit Δ VT, Δ VT/PBW, Δ Ppeak, Δ PS, Δ Δ P, Δ Pmean sowie SVV₁. Eine positive *within-subject* Korrelation mit Ppeak₁, Pmean₁ und der Compliance wurde ebenfalls bewiesen. Für Δ SVV wurde eine positive *between-subject* Korrelation mit Δ AMV und für Δ PPV mit Ppeak₁ gezeigt.

Der Zusammenhang zwischen dem Tidalvolumen und den Volumenreagibilitätsparemtern steht im Einklang mit vorherigen Studien, die die Ausgangswerte der jeweiligen Variablen untersuchen haben.: Sowohl SVV als auch PPV stiegen dabei durch eine Erhöhung des Tidalvolumens an (Kim & Pinsky, 2008; Reuter et al., 2003; Sakka et al., 2009). Da jedoch in vorliegender Studie Differenzen untersucht wurden, ergibt sich eine nur eingeschränkte bis unmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die negative Korrelation der „deltas“ steht dabei in keinerlei Widerspruch zu den bisherigen Ergebnissen vorangegangener Studien, welche sich mit den Absolutwerten beschäftigten. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine neue Herangehensweise an die Thematik, um die Beeinflussung der Beatmung erfassen zu können.

Überraschenderweise konnte demgegenüber eine positive Korrelation von Δ SVV mit Δ AMV gezeigt werden. Da sich das Atemminutenvolumen aus dem Produkt von Tidalvolumen und Atemfrequenz berechnet, wäre eine ebenfalls negative Korrelation zu erwarten. Die Verwendung von Mittelwerten der jeweiligen Individuen in der *between-subject* Korrelation könnte zu diesem

abweichenden Ergebnis führen: Es wäre denkbar, dass eine Beeinflussung durch die Atemfrequenz das Tidalvolumen bei Verwendung der Mittelwerte deutlich überwiegt, welche in der Korrelation innerhalb der Subjekte bei Verwendung der einzelnen Werte jedes Individuums ggf. nicht so stark ins Gewicht fällt. Im Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass eine Steigerung der Atemfrequenz zu einer Steigerung der PPV führt (Kim & Pinsky, 2008).

Die positive Korrelation mit Beatmungsdrücken wie Ppeak und Pmean wird bei Reuter et al. (2003) explizit verneint. Ein Grund für die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen der negativen Korrelation mit den Beatmungsdruckdifferenzen (ΔPS , $\Delta \Delta P$, ΔP_{mean} , ΔP_{peak}) könnte die Compliance sein. Die Compliance wird bei Reuter et al. nicht aufgeführt wohingegen sie im DU-Kollektiv der hier vorliegenden Studie aber mit durchschnittlich 60ml/cmH₂O intensivmedizinisch betrachtet hohe Werte beträgt. Dementsprechend wurde vermutlich ein erheblicher Anteil des Atemwegsdruckes auf Pleura und Perikard übertragen (Chapin et al., 1979; Klinger, 1996; Vieillard-Baron et al., 2016), so dass von einer relevanten Interaktion mit der Hämodynamik auszugehen ist. Dass bei großen Compliancewerten auch mit großen ΔSVV - und ΔPPV -Werten gerechnet werden kann, konnte in vorliegender Studie anhand einer signifikanten *within-subject* Korrelation gezeigt werden. Die Rolle der Compliance für die Volumenreagibilitätsparameter wurde zuvor in einer Studie von Monnet et al. (2012) bewiesen: Die PPV ist demnach bei einer Compliance < 30ml/cmH₂O nicht mehr anwendbar.

Während bei Reuter et al. die fehlende Korrelation zwischen Ppeak bzw. Pmean und SVV vielmehr ein Nebenerkenntnis war, wurde der Zusammenhang zwischen dem Maximaldruck und SVV in einer Studie von Kang et al. (2014) an 30 pädiatrischen Patienten nach herzchirurgischen Eingriff explizit untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Ppeak auch die SVV zunimmt. Interessanterweise konnte auch Kawazoe et al. (2015) die Korrelation zwischen SVV und Ppeak im Tiermodell bestätigen.

Auch hier sei noch einmal darauf hingewiesen, dass aufgrund der Betrachtung von Differenzwerten anstelle von Ausgangswerten die negative Korrelation nicht im Widerspruch zu bisherigen Studienergebnisse steht, da die Fragestellung durch Analyse der „deltas“ lediglich auf anderem Wege beantwortet wird.

In oben genannter Studie fiel auf, dass der Effekt von Ppeak auf SVV in hypovolämen Zustand größer ist (Kawazoe et al., 2015). Die Volumenreagibilität selbst scheint also ebenfalls einen Einfluss auf die Herz-Lungen-Kreislauf Interaktion zu haben. Patienten, die einen intravasalen Flüssigkeitsmangel aufweisen tendieren dazu, einen stärkeren Zusammenhang zwischen den Beatmungsdrücken und SVV bzw. PPV aufzuweisen (Charron et al., 2006; Kawazoe et al., 2015). Dementsprechend wurde in vorliegender Studie davon ausgegangen, dass volumenreagible Patienten (SVV>10%) auch hohe deltaSVV und deltaPPV Werte – im Sinne einer positiven Korrelation – aufweisen müssten. Das Gegenteil war jedoch der Fall: Innerhalb eines Subjektes sind hohe SVV_1 Werte mit kleinen Veränderungen in SVV und PPV assoziiert. Dies steht zwar in Einklang mit der positiven Korrelation des GEDI_1 im DK-Kollektiv, würde jedoch bedeuten, dass vor allem *nicht*-volumenreagible Patienten eine Interaktion zwischen Beatmung und Hämodynamik aufzuweisen scheinen. Auch Reuter et al. (2003) stellte fest, dass sich die Korrelation zwischen SVV und VT *nach* Volumengabe im Vergleich zum Zeitpunkt *vor* Volumengabe verstärkte und steht somit wiederum im Einklang mit unseren Analysen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse all dieser Studien zeigt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen diesbezüglich auf.

Die positive Korrelation mit Ppeak_1 und Pmean_1 passt nicht nur zu vorhergehenden Studienergebnissen (Kang et al., 2014; Kawazoe et al., 2015) sondern steht auch in keinerlei Widerspruch zur negativen Korrelation mit den Beatmungsdruckdifferenzen (deltaPmean und deltaPpeak). Es besagt letztlich, dass bei hohen Ausgangswerten im Beatmungsdruck auch mit großen deltaSVV und deltaPPV Werten zu rechnen ist. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die hohe Beatmungsdrücke benötigen pulmonal schwere Erkrankungen aufweisen, sodass man höchstwahrscheinlich in diesem Kollektiv lediglich geringe und schrittweise Veränderungen in den Beatmungseinstellungen vorgenommen hat. Dementsprechend ist bei diesen Personen von kleinen deltaPmean und deltaPpeak-Werte auszugehen, die mit großen deltaSVV bzw. deltaPPV-Werten assoziiert sind.

Zudem lässt sich diese Korrelation auch über die Tatsache erklären, dass im Tiermodell bereits ein Zusammenhang zwischen AF und PPV gezeigt werden

konnte (Kim & Pinsky, 2008). Nach jetzigem Kenntnisstand gibt es bisher keine weiteren Studien, die sich mit dem Einfluss der AF und des I:E Verhältnis auf SVV und PPV beschäftigen. Die folgenden Annahmen sind dementsprechend rein hypothetischer Natur: Je länger der maximale Beatmungsdruck (P_{peak}) gehalten wird, desto höher ist auch P_{mean} und desto länger findet – bei adäquater Übertragung auf P_{pl} – ein verringerter venöser Rückstrom statt. Ein konstant hoher P_{mean} kann darauf hinweisen, dass sich die Expirationszeit zugunsten der Inspirationszeit deutlich verkürzt und somit die adäquate Füllung des Herzens dauerhaft nicht mehr gewährleistet ist. Die Vorlast würde sich verringern, was sich in einem verminderten GEDI im Sinne eines hypovolämen Zustands widerspiegeln würde. Da es Hinweise darauf gibt, dass hypovoläme Patienten stärkere Zusammenhänge mit den Beatmungsdrücken aufweisen (Charron et al., 2006; Kawazoe et al., 2015), können also mit hohen Maximal- und Mitteldruckwerte durchaus auch hohe deltaSVV und deltaPPV-Werte assoziiert sein.

4.2.3 Diskussion der multiplen Regressionsanalyse

Im Anschluss an die univariate Analyse wurde im DU-Kollektiv eine multivariate Analyse durchgeführt. Im DK Kollektiv zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen deltaSVV bzw. deltaPPV mit den Beatmungsparameterdifferenzen. Da diese aber den Fokus dieser Arbeit zur Ermittlung der Formel darstellten, wurde im DK-Kollektiv keine weitere Analyse im Sinne einer multiplen Regression mehr durchgeführt.

Die Formel, mit der man auf SVV₁ und PPV₁ Werte nach einer Beatmungsumstellung zurückrechnen kann, soll helfen den ursprünglichen Volumenstatus eines Patienten vor Beatmungsumstellung zu erfassen. Da das Tidalvolumen und der Maximaldruck wichtige Einflussfaktoren zu sein scheinen (Kang et al., 2014; Kawazoe et al., 2015; Reuter et al., 2003; Sakka et al., 2009), war es von besonderem Interesse, die Beatmungsparameterdifferenzen in die Formel einfließen zu lassen. Obwohl in der univariaten Analyse durchaus starke Zusammenhänge gezeigt werden konnten, ließen sich die Prädiktoren für die multivariate Analyse auf lediglich zwei bzw. drei unabhängige Variablen kürzen: SVV₁, deltaPS und deltaAMV. Ein korrigiertes $R^2 = ,207$ (deltaSVV₁_berechnet) bzw.

$R^2 = ,159$ (deltaPPV_1_berechnet) zeigen hier jedoch, dass es durchaus lohnend ist, nach besseren Prädiktoren zu forschen. Einerseits korrelieren die berechneten Werte zwar sehr stark ($r = ,78$; $p < 0,001$ bzw. $r = ,83$; $p < 0,001$) mit den tatsächlichen. Andererseits werden in beiden Modellen mehr als 79% der Varianz der abhängigen Variablen durch noch nicht erfasste Faktoren erklärt (Field, 2009, pp. 197-264).

Die *overall*-Korrelation stimmte in den Streudiagrammen zum Großteil mit der *within-subject* Korrelation überein, demzufolge dürfte die Regressionsanalyse mit dem Gesamtdatensatz nicht zu einer allzu starken Verzerrung führen. Die einzige Unterschätzung wäre bezüglich SVV_1 denkbar. Hier könnte man generell Abhilfe schaffen, indem man in zukünftigen Studiendesigns jeden Patienten gleich häufig misst.

Als weiterhin problematisch in der multiple Regressionsanalyse zeigte sich die Tatsache, dass SVV_1 für die Berechnung von deltaSVV und deltaPPV als hochsignifikanter Prädiktor ($p < 0,01$) eine entscheidende Rolle zu spielen scheint und deswegen in den hier vorliegenden Formeln auch nicht gestrichen wurde. Für die Berechnung von SVV_1 stellt dies kein Problem dar, denn durch Ausklammern und Umstellen kann man die Gleichung nach SVV_1 auflösen (vgl. Formel 12). Allerdings ist dieser Schritt bei der Berechnung von PPV_1 nicht möglich. Rein rechnerisch betrachtet, scheint die Formel sich zwar gut anwenden zu lassen. Im klinischen Alltag ist dies jedoch nicht praktikabel, denn wenn man PPV_1 nicht kennt und sie deswegen mithilfe von Formel 13 berechnen möchte, so hat man mit allerhöchster Wahrscheinlichkeit auch SVV_1 vor Beatmungsumstellung nicht am Monitor abgelesen. Insofern ist diese Möglichkeit der Berechnung in der Praxis wohl eher weniger sinnvoll. Nichtsdestotrotz kann man anhand der vorliegenden Formel einschätzen, inwiefern sich eine Änderung der Beatmungsparameter auf die Volumenreagibilitätsparameter auswirken wird.

4.3 Diskussion der Methoden und limitierende Faktoren

4.3.1 Diskussion der statistischen Methoden

Die größte Herausforderung der statistischen Auswertung stellte die Tatsache dar, dass die Patienten unterschiedlich oft gemessen wurden. Um diesem Umstand gerecht zu werden, näherte man sich der Korrelationsanalyse auf zweierlei Art: Einerseits wurde die Korrelation zwischen den Subjekten und andererseits die Korrelation innerhalb der Subjekte untersucht. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile und brachten unterschiedliche Ergebnisse zum Vorschein. Die *between-subject* Korrelation bezieht jede Testperson in die Analyse ein, so dass alle untersuchten Individuen in der Auswertung vertreten sind. Allerdings werden die ursprünglich sehr großen Fallzahlen von $n=235$ (DU-Kollektiv) und $n=90$ (DK-Kollektiv) auf die untersuchte Patientenanzahl von $n=38$ bzw. $n=43$ reduziert, da von jeder Testperson nur ein Wert einfließt: der individuelle Mittelwert. (Bland & Altman, 1995b)

Bei der *within-subject* Korrelation floss dagegen jede Messung in die Auswertung ein, sodass keine Reduktion der Fallzahl stattfand. Jedoch gab es bei Patienten mit nur einer Messung nicht die Möglichkeit, eine Regressionsgeraden zu ziehen, sodass die Patienten mit nur einer Messung im Streudiagramm nicht analysiert werden konnten. (Bland & Altman, 1995a)

In Zukunft macht es somit Sinn, ein Studiendesign zu wählen, bei dem entweder jeden Patienten gleich oft oder nur einmal gemessen wird. Dies erhöht zwar den Aufwand der Patientenrekrutierung, resultiert aber wahrscheinlich in einer aussagekräftigeren und besser durchführbaren Statistik. Zudem wird dadurch verhindert, dass Patienten durch Mehrfachmessungen die Ergebnisse verzerren. Es ist nicht bewiesen, dass zeitnahe vorangegangene TPTDs die nachfolgende TPTD unbeeinflusst lassen. Insbesondere, wenn Patienten mehrmals hintereinander gemessen wurden, ist eine Flüssigkeitszufuhr von jeweils mind. 45ml 0,9%NaCl pro Kalibrierung im vorliegenden Studiendesign durchaus als potenzieller Störfaktor für SVV und PPV im Hinterkopf zu behalten.

Da die *overall*-Korrelation im Streudiagramm des DU-Kollektivs lediglich bei SVV_1 und Compliance_2 von der *within-subject* Korrelation abwich, wurde die multiple Regressionsanalyse so durchgeführt, als wären die Daten alle

unabhängig voneinander – ungeachtet der Tatsache der Mehrfachmessungen pro Patient. Dies kann möglicherweise zu Verzerrungen der Regressionsmodelle führen. Zudem liegt der Variationskoeffizient der beiden errechneten Modelle bei jeweils unter 30%, sodass durchaus noch weitere unabhängige Variablen untersucht werden müssen, die mehr Varianz von Δ SVV und Δ PPV erklären können und somit eine bessere Annäherung der Schätzwerte an die tatsächlichen Werte darstellen (Field, 2009, pp. 197-264).

Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergab sich durch die Tatsache, dass keine Absolutwerte, sondern Differenzwerte betrachtet wurden. Zudem wurden nach jetzigem Kenntnisstand nur Studien mit univariaten Analysen durchgeführt, anstatt den Einfluss mehrerer unabhängige Variablen gleichzeitig herauszufinden. Aufgrund der neuen Herangehensweise lieferten die Ergebnisse aus vorherigen Untersuchungen eine lediglich grobe Orientierungshilfe.

4.3.2 Diskussion des Messablaufs und der Patientencharakteristika sowie der Ausgangswerte

Um möglichst genaue hämodynamische Daten zu erheben, wurde vor und nach einer Beatmungsumstellung eine TPTD zur Kalibrierung des PiCCO[®]-Gerätes durchgeführt. Falls Einzelwerte des durch die TPTD ermittelten HI zu weit streuten (Δ HI > 0,5 l/min/m²), oder als fragwürdig vom Gerät deklariert wurden, mussten die betreffenden Messungen gestrichen und wiederholt werden. Es wurde explizit darauf geachtet, dass am PiCCO[®]-Monitor die korrekte Injektionsstelle (femoral oder jugulär) eingestellt war, um die Richtigkeit der erhobenen Parameter zu gewährleisten (Saugel et al., 2010).

Es wurde allerdings nicht darauf geachtet, stets den gleichen Injektionsschenkel des ZVK zu benutzen, um die TPTD durchzuführen. Dementsprechend wäre es denkbar, dass aufgrund unterschiedlich großer Lumen die Werte der TPTD einen Bias aufweisen. Vom Hersteller selbst wird das distale Lumen des ZVK präferiert (Pulsion Medical Systems SE, 2013).

Eine weitere Verzerrung der Werte kann zustande kommen, wenn man den

Oberkörper nicht auf 0° flachstellt. Dies war aufgrund klinischer Umstände nicht immer möglich, sodass die TPTD teilweise bei max. 30° hohen Oberkörper durchgeführt werden musste. Dies könnte zur Folge gehabt haben, dass die SVV möglicherweise falsch hoch gemessen wurde (Yu et al., 2012).

Durch die Einbeziehung von druckunterstützt beatmeten Patienten in die Studie, wurde eines der wesentlichen Hauptkriterien (kontrollierte Beatmung) nicht erfüllt, welches laut Datenlage Voraussetzung für die Verwendung von SVV und PPV ist (u.a. Heenen et al., 2006; Huber et al., 2018; Perner & Faber, 2006; Yang & Du, 2014). Andererseits ist diese Tatsache mittlerweile aber auch schon von Studien widerlegt worden (Elstad & Walloe, 2015; Hoff et al., 2019; Hoff et al., 2014; Lanspa et al., 2013). Inwieweit die hier vorliegenden Ergebnisse bei druckunterstützter Beatmung also repräsentativ und verwertbar sind, bleibt kritisch zu betrachten und die Tatsache der druckunterstützten Beatmung sollte im Hinterkopf behalten werden. Da viele moderne Beatmungsgeräte dem Patienten heutzutage erlauben, während jedem eingestellten Modus selbst Atemzüge zu tätigen, ist es definitiv sinnvoll, die Anwendbarkeit von SVV und PPV bei unterstützender Beatmung weiter zu untersuchen und zu prüfen.

Da ein Sinusrhythmus bei 82,22% (DK-Kollektiv) und bei 89,79% (DU-Kollektiv) der Messungen vorlag, ist davon auszugehen, dass dieses Kriterium lediglich zu einer geringen Verzerrung der Gesamtdaten führen könnte.

75,65% waren während der Messung im DK-Kollektiv unter dem Einfluss von Noradrenalin. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Noradrenalinosis die PPV und SVV verkleinert und somit ein mögliches Volumendefizit durch den Vasopressoreinsatz maskiert werden könnte (Charron et al., 2006; Nourira et al., 2005; Sakka et al., 2009). Dies könnte mitunter ein Grund für die deutlich geringeren SVV- und PPV-Werte im DK-Kollektiv sein. Da im DU-Kollektiv lediglich 40% der Messungen unter Vasopressor stattfanden, wurden die Werte hier möglicherweise nicht wie im DK-Kollektiv falsch-niedrig erhoben.

Auffällig ist zudem, dass der GEDI als Vorlastparameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beatmungsgruppen aufweist. Somit scheint die Vorlast als mögliche Erklärung für die unterschiedlichen SVV- und PPV-

Werte auszuscheiden. Es legt die Vermutung nahe, dass Abweichungen der Volumenreagibilitätsparameter im DK- vom DU-Kollektiv nicht durch unterschiedlich große Vorlast hervorgerufen werden, sondern durch andere unabhängige Variablen und Cofounder.

Obwohl die SVV und PPV Ausgangswerte im Durchschnitt im DK-Kollektiv geringer als im DU-Kollektiv sind, konnte bzgl. der deltaSVV- und deltaPPV-Mittelwerte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Das könnte bedeuten, dass der Beatmungsmodus keinen Einfluss auf die Höhe von deltaSVV und deltaPPV hat. Im Boxplot (vgl. Abbildung 15 und 16) wird allerdings ersichtlich, dass die SVV im druckkontrollierten Modus ein vergleichsweise stabiler Parameter gegenüber Beatmungsumstellungen zu sein scheint, da sich nur 25% der deltaWerte über 1% bzw. -1% befindet. Trotz dessen, dass sich deltaSVV und deltaPPV laut Mann-Whitney-U-Test in den beiden Gruppen nicht signifikant unterscheiden, konnten in den Korrelationsanalysen des DK-Kollektivs andere Ergebnisse erhoben werden als im DU-Kollektiv. Dies unterstützt die Annahme, dass sich Mittelwerte hier aufgrund der breiten Streuung der Ergebnisse nicht für aussagekräftigen Analysen eignen (Field, 2009, pp. 31-61).

4.3.3 Weitere Limitationen und Ausblick

Es handelt sich um eine monozentrische Studie, weswegen die Übertragbarkeit auf andere Intensivstationen fraglich ist.

Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen einer Arbeitsgruppe mit vier verschiedenen Untersuchern. Um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, wurde zwar ein Protokoll zum Messablauf erstellt, in dem u.a. feste Zeiträume zur Datenerhebung festgelegt wurden (vgl. 6.2). Nichtsdestotrotz sind untersucherabhängige Messabweichungen zu bedenken.

Hinzukommend haben Veränderungen an der Beatmungsmaschine teilweise auch zu Änderungen im Blutdruck geführt, sodass teilweise die Noradrenalin-dosis angepasst werden musste. Da diese Veränderungen nicht in die Analyse einfließen, aber Vasopressoren vermutlich einen signifikanten Einfluss auf SVV und PPV haben (Nouira et al., 2005; Perner & Faber, 2006; Sakka et al., 2009), könnte dies eine Verzerrung der Daten zur Folge haben.

In zukünftigen Studiendesigns sollte man auf deutlich größere Fallzahlen und nur einmalige bzw. gleich häufige Messungen der Testpersonen achten, um den Bias der Daten zu verringern und repräsentativere Werte zu ermitteln. Zudem wäre eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben.

Es wäre lohnenswert, sowohl Compliance als auch Atemfrequenz und I:E Verhältnisse in künftige Analyse zu beachten, da es bereits erste Hinweise auf deren Relevanz für SVV und PPV gibt (Kim & Pinsky, 2008; Monnet et al., 2012). Da heutzutage die Minderheit der Intensivpatienten druckkontrolliert beatmet wird (Huber et al., 2018), erscheint es durchaus sinnvoll deren Anwendbarkeit auf andere Beatmungsmodi zu erweitern, indem man weitere Studien hierzu durchführt.

Die Hypothese, durch forcierte Atemmanöver ausreichend große intrathorakale Druckschwankungen für aussagekräftige SVV- und PPV-Werte bei spontanatmenden Patienten zu erzeugen, konnte nicht ausreichend belegt werden (Soubrier et al., 2007).

Erste Ansätze zur Behebung des Problems der limitierten Anwendung stellen z.B. eine Indexierung von SVV und PPV auf Ppeak und VT dar (Kawazoe et al., 2015; Vistisen et al., 2010).

Myatra et al. (2017) ermittelte zudem durch ROC-Kurven, dass eine absolute Steigerung von SVV und PPV um 3,5% bzw. 2,5% bei einer Erhöhung von VT = 6ml/kg auf VT = 8ml/kg Volumenreagibilität anzeigt. Grundlage der Studie war die Hypothese, dass bei einem Tidalvolumen unter 8ml/kg keine zuverlässige Verwendung von PPV zur Flüssigkeitstherapie gewährleisten werden kann (De Backer et al., 2005; Muller et al., 2010; Reuter et al., 2003). Diese und weitere Studien zeigen, dass auch in Zukunft das erweiterte hämodynamische Monitoring zum Volumenmanagement auf Intensivstationen nicht ungeachtet der vorherrschenden intrathorakalen Drücke interpretiert werden sollte

Die Forschungen zum erweiterten hämodynamischen Monitoring haben noch lange kein Ende erreicht. Es gilt vor allem, die Anwendbarkeit auf Intensivstationen zu verbessern, damit man das Volumenmanagement schwerstkranker Patienten weiter optimieren kann.

5 Zusammenfassung

Erweitertes hämodynamisches Monitoring spielt heutzutage eine wichtige Rolle auf Intensivstationen. Insbesondere die Volumenreagibilitätsparameter *Schlagvolumenvarianz* (SVV) und *Pulsdruckvarianz* (PPV) sind bei der Therapieentscheidung zum Flüssigkeitsmanagement von schwerstkranken Patienten bedeutend. Sie sollen bei der Einschätzung helfen, ob ein Patient von einer Flüssigkeitstherapie im Sinne einer Schlagvolumenerhöhung profitieren würde. Ihre Anwendbarkeit wird durch die geringe Prävalenz ihrer Hauptbedingungen Sinusrhythmus und kontrollierte mechanische Beatmung erheblich eingeschränkt (Huber et al., 2018).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Interaktion von SVV und PPV mit Parametern der mechanischen Beatmung zu untersuchen. Um abschließend eine Formel zu erstellen, die es ermöglicht einen Schätzwert für die Ausgangswerte von SVV bzw. PPV in Zusammenhang mit der Beatmungsumstellung zu berechnen, wurden zudem noch weitere unabhängige Variablen und deren Einfluss analysiert.

Es wurden zwei verschiedene Kollektive getrennt voneinander untersucht: an 38 druckunterstützt (DU) und 43 druckkontrolliert (DK) beatmeten Patienten wurden insgesamt 235 bzw. 90 Messungen durchgeführt. Eine Messung umfasste dabei eine transpulmonale Thermodilution (TPTD) vor und nach einer Umstellung von Beatmungsdrücken am Beatmungsgerät. Die Höhe der Beatmungsdruckveränderung basierte auf klinischer Indikation nach einer Blutgasanalyse oder einem Weaning Protokoll, demnach gab es keine zuvor definierten, einheitlichen Druckveränderungen. In der statistischen Auswertung wurden jeweils die Differenzwerte (Variable nach Umstellung – Variable vor Umstellung) verwendet und als „delta“ bezeichnet. Um der Tatsache der Mehrfachmessungen pro Testperson gerecht zu werden, wurde sich der Korrelationsanalyse auf zweierlei Art genähert: Es wurde die Korrelation innerhalb der Subjekte (*within-subject*) und zwischen den Subjekten (*between-subject*) untersucht (Bland & Altman, 1995a, 1995b). Für die Erstellung einer Formel wandte man eine multiple Regressionsanalyse an.

Überraschenderweise konnten vorherige Studienergebnisse (Kang et al., 2014;

Kawazoe et al., 2015; Sakka et al., 2009; Vistisen et al., 2010) eines Zusammenhangs zwischen Beatmungsparametern und SVV bzw. PPV im **DK-Kollektiv** nicht bestätigt werden. Es konnte jedoch eine positive Korrelation mit dem GEDI als wichtiger Vorlastparameter gezeigt werden.

Im **DU-Kollektiv** hingegen zeigten sich signifikante negative Korrelationen innerhalb der Subjekte zwischen deltaSVV bzw. deltaPPV und Veränderungen im unterstützenden Druck (deltaPS), im Tidalvolumen (deltaVT), im Spitzendruck (deltaPpeak), im mittleren Druck (deltaPmean) und im effizient vorhandenen inspiratorischen Druck ($\text{delta_deltaP} = P_{\text{peak}} - P_{\text{EEP}}$). Zusätzlich scheinen als Ausgangsparameter innerhalb der Subjekte auch die Compliance, Ppeak_1, Pmean_1 und SVV_1 einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der SVV- und PPV-Änderung bei druckunterstützter Beatmung zu haben. Zwischen den Subjekten konnte eine positive Korrelation zwischen deltaSVV und dem Atemminutenvolumen (deltaAMV) sowie zwischen deltaPPV und Ppeak_1 gezeigt werden.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde durch eine multivariate Analyse eine Regressionsgleichung für deltaSVV und deltaPPV im DU-Kollektiv erstellt.

Diese erlaubt es, die Höhe der durch die Beatmungsumstellung bedingten Veränderung in SVV und PPV zu berechnen und somit Rückschlüsse auf die Ausgangswerte SVV_1 bzw. PPV_1 zu ziehen. Obwohl die berechneten mit den tatsächlichen Werten stark korrelieren, ergibt sich in beiden Modellen lediglich ein korrigiertes $R^2 < 0,25$, sodass mehr als 75% der Varianz in deltaSVV und deltaPPV durch nicht in das Modell einfließende Variablen erklärt werden muss.

Um die Volumenreagibilität von Patienten in Zukunft besser einschätzen zu können und auch die Anwendbarkeit von SVV und PPV zu erweitern, wäre es denkbar, eine Indexierung dieser Parameter auf Beatmungsdrücke und -volumen anzustreben, wie es bereits in Studien erprobt wurde (Kawazoe et al., 2015; Vistisen et al., 2010). Dies würde es ermöglichen, den Einfluss der intrathorakalen Druckschwankungen auf SVV und PPV adäquat in die Beurteilung der Werte einzubeziehen, um somit den intravasalen Flüssigkeitszustand des Patienten noch besser abschätzen zu können.

6 Anhang

6.1 Streudiagramme der Innersubjekt-Korrelationen

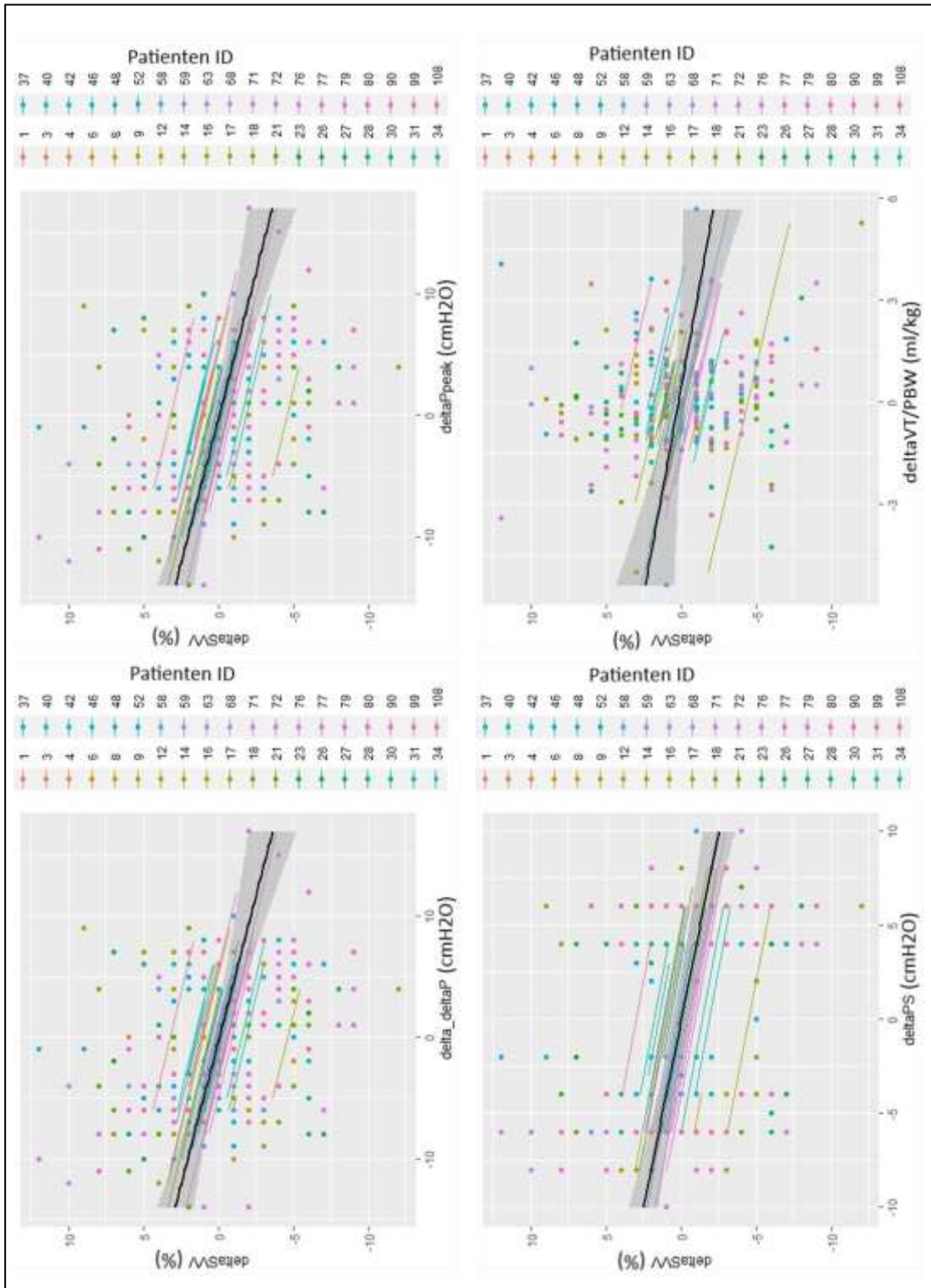


Abbildung 31: Within-subject Korrelation von ΔSW gegen $\Delta Peak$, $\Delta VT/PBW$, $\Delta_{\Delta} P$ und ΔPS (DU-Kollektiv)

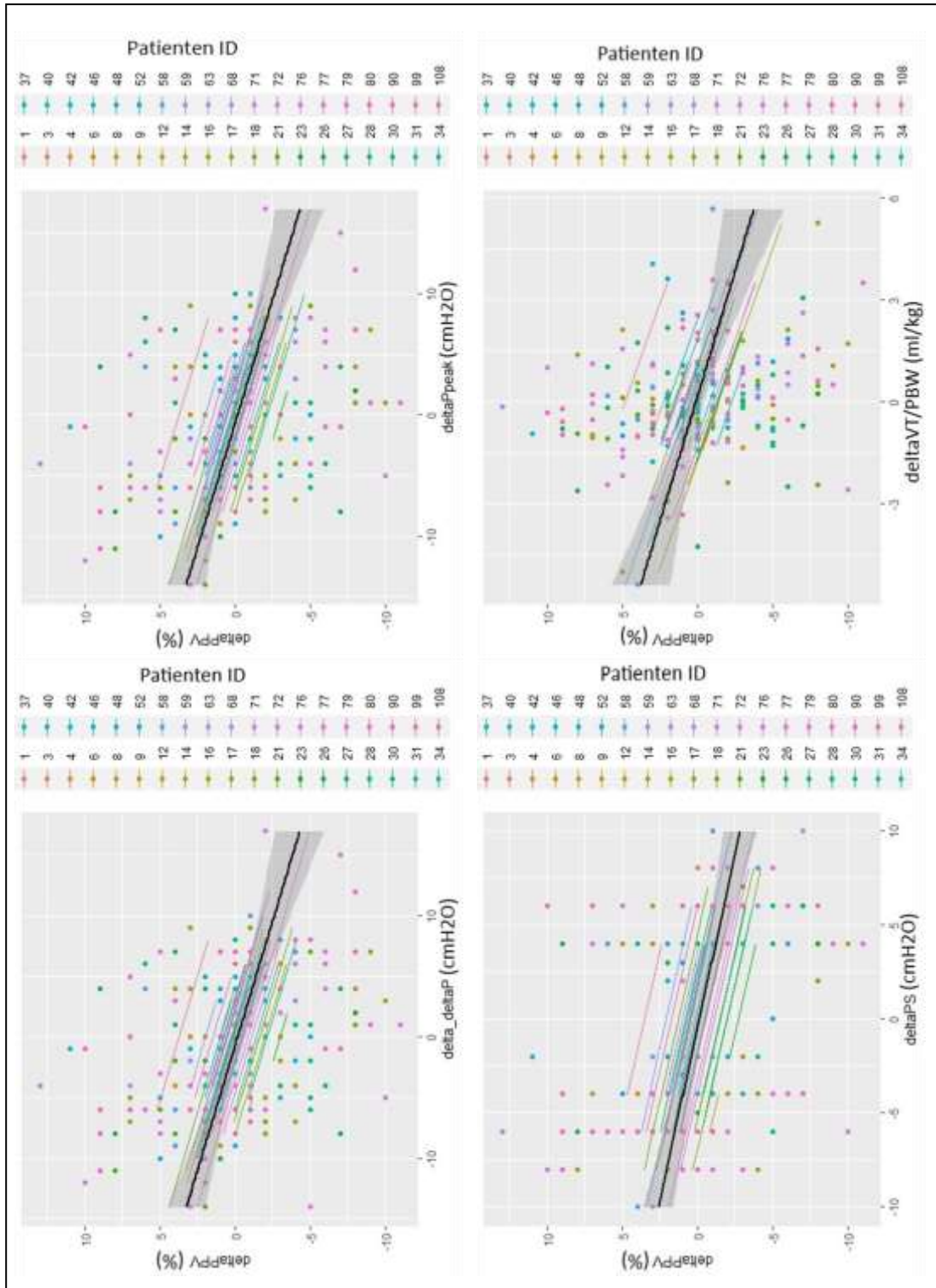


Abbildung 32: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaBeatmungsparameter (DU-Kollektiv)

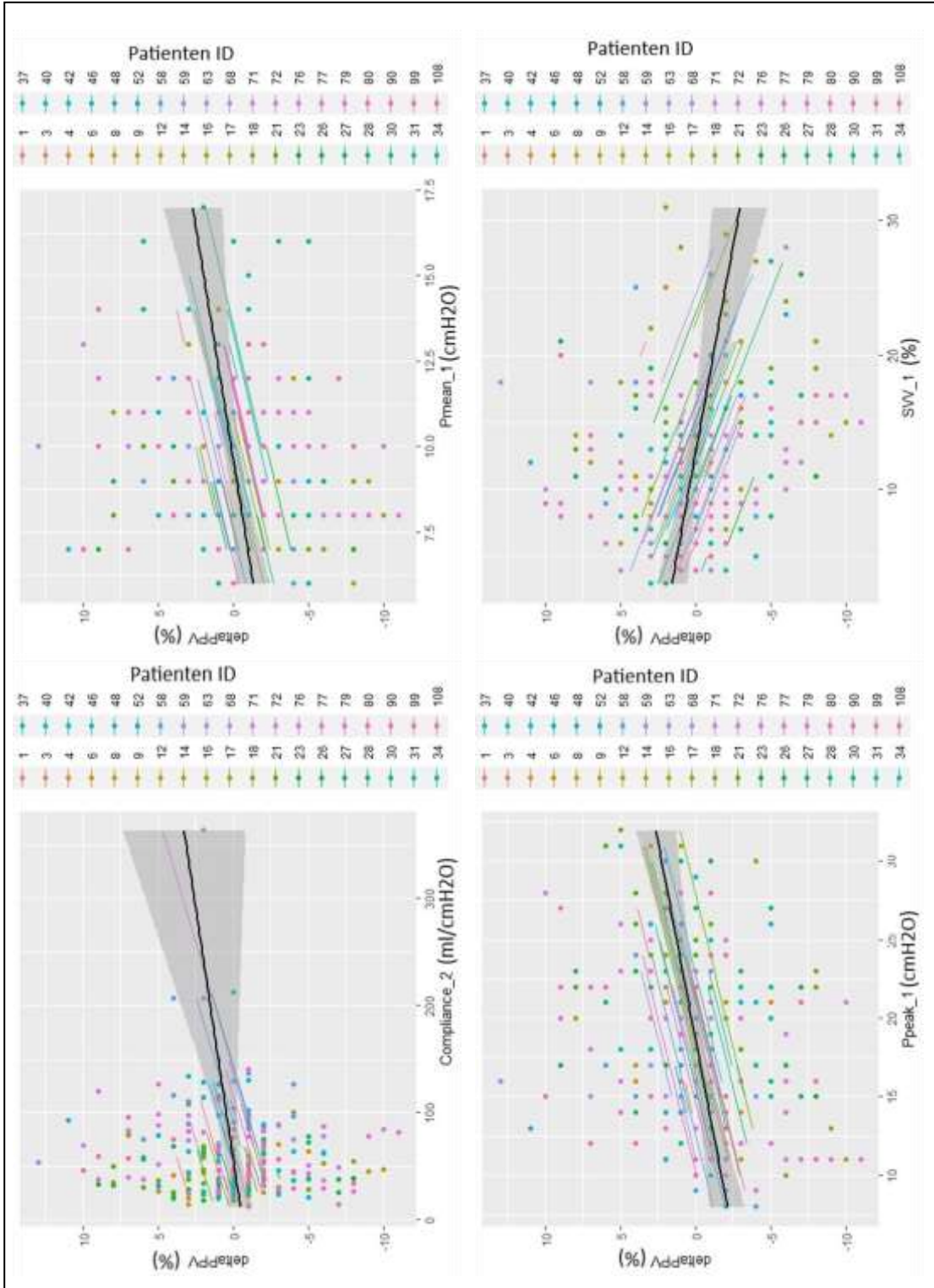


Abbildung 33: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen Ausgangswerte (DU-Kollektiv)

6.2 Messablauf

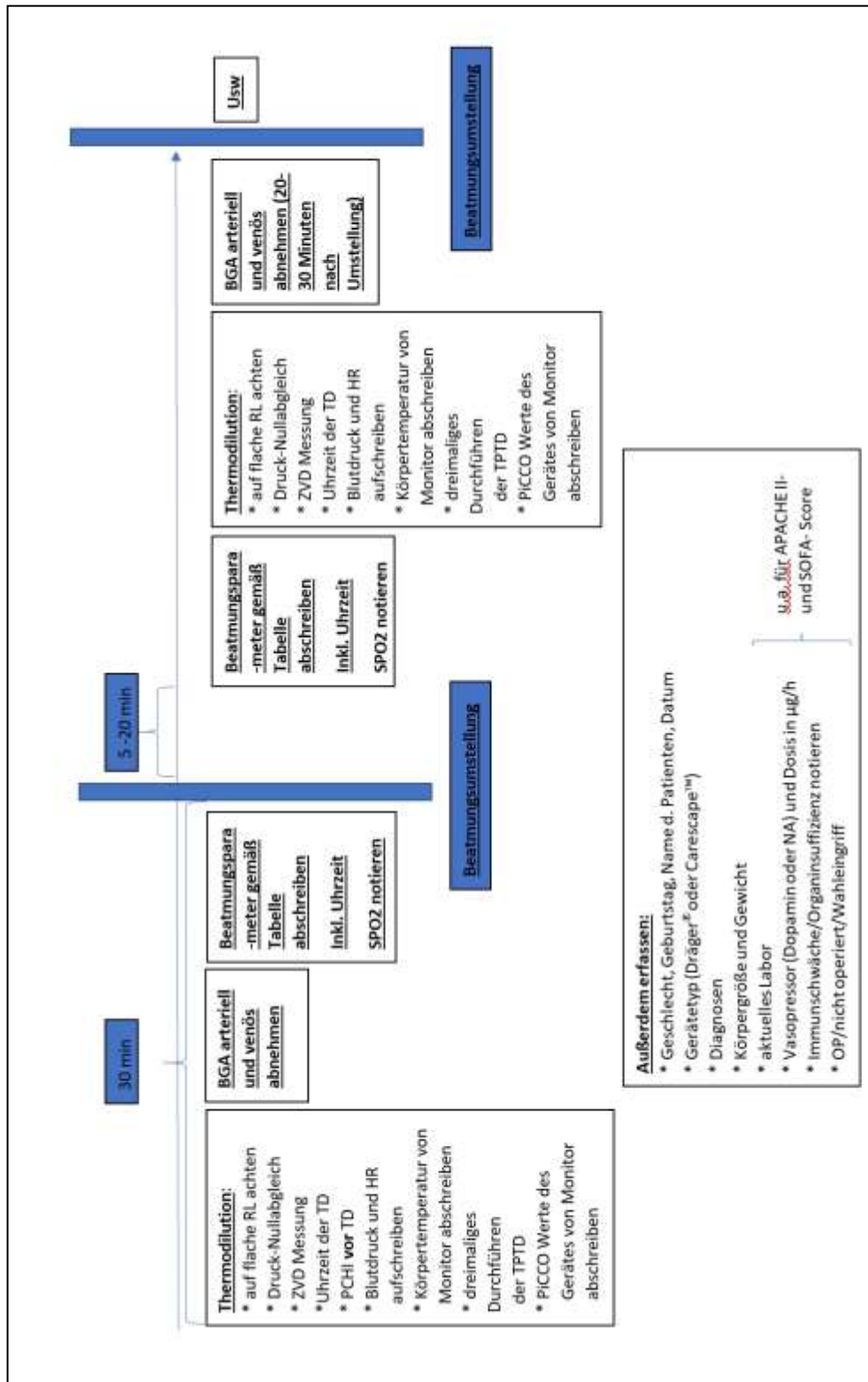


Abbildung 34: Messablauf der Studie

		TPTD Einzelmessungen (mind. 3 Injektionen)											
Patient													
Thermodilution- Nr.													
Datum/Zeit													
HI													
GEDI													
ELWI													
dT													
Tinj.													
HF													
MAP													

Tabelle 30: Tabelle zur Studie, Teil III

Name											
Patienten Einwilligung (j/n)											
Geburtsdatum											
Gewicht											
Körpergröße											
Körpertemperatur											
Für APACHE II Score und SOFA Score											
Immunschwäche											
Ja /Nein											
Nicht operiert											
Ja/ Nein											
Notfall-OP											
Ja/ Nein											
Wahleingriff											
Ja/ Nein											
Organschwäche betreffen folgende(s) Organ(e) (Diagnosen):											
Leber:											
Kardiovaskulär:											
Atmung:											
Nieren:											
Labor- Datum:											
Krea											
Bilirubin											
Thrombozyten											
Leukozyten											
Laktat											
Glasgow Coma Scale											

Tabelle 31: Tabelle zur Studie, Teil IV

6.4 Scores

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE				LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41°	39°-40°	110-129	38.5°-39.9°	36°-38.4°	34°-35.9°	32°-33.9°	30°-31.9°	≤ 29.9°
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130-159	110-129	70-109	70-109	50-69	30-49	10-29	≤ 49
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140-179	110-139	70-109	70-109	55-69	40-54	25-39	≤ 39
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35-49	25-34	15-24	15-24	10-11	5-9	0-4	≤ 4
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350-499	200-349	150-199	100-149	75-99	50-69	25-49	≤ 49
a. P/FiO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349	150-199	100-149	75-99	50-69	25-49	≤ 49
b. F/FiO ₂ < 0.5 record only PaO ₂	≥ 500	350-499	200-349	150-199	100-149	75-99	50-69	25-49	≤ 49
ARTERIAL pH	≥ 7.4	7.35-7.49	7.35-7.49	7.35-7.49	7.35-7.49	7.25-7.32	7.15-7.24	7.05-7.14	≤ 7.15
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	130-149	130-149	120-129	111-119	101-109	≤ 110
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6-9	5.5-5.9	3.5-3.4	3.5-3.4	2.5-2.9	1.5-1.9	0.5-0.9	≤ 2.3
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9	0.6-1.4	0.6-1.4	< 0.6	< 0.6	< 0.6	< 0.6
HEMATOCRIT (%)	≥ 60	50-59	46-49	30-45.9	30-45.9	20-29.9	15-19.9	10-14.9	≤ 10
WHITE BLOOD COUNT (leuk/mm ³)	≥ 40	20-39.9	15-19.9	3-14.9	3-14.9	1-2.9	0-1.9	0-1.9	< 1
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS	≥ 40	20-39.9	15-19.9	3-14.9	3-14.9	1-2.9	0-1.9	0-1.9	< 1
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points Serum HCO ₃ (venous mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 32	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	≤ 15

B AGE POINTS: Assign points to age as follows:

AGE (yrs)	Points
0-4	0
5-14	1
15-44	2
45-64	3
65-74	4
≥ 75	5

C CHRONIC HEALTH POINTS: If the patient has a history of severe organ-system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- or
- b. for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS
 Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:
LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy.
CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.
RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.
RENAL: Requiring chronic dialysis.
IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

APACHE II SCORE

Sum of **A** + **B** + **C** + **D**

A APS points _____

B Age points _____

C Chronic Health points _____

Total APACHE II _____

Abbildung 35: APACHE II Score (Knaus 1985, S. 820)

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	<400	<300	<200 — with respiratory support —	<100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (<204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	<6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or < 500 ml/day	>5.0 (>440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Abbildung 36: SOFA Score (Vincent 1996, S. 708)

Glasgow Coma Scale		
Verhalten	Reaktion	Punkte
Augenöffnen	spontan	4
	auf Ansprache	3
	auf Schmerz	2
	kein	1
Beste verbale Kommunikation	orientiert	5
	desorientiert	4
	Wortsalat	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Beste motorische Antwort	befolgt Aufforderung	6
	gezielt auf Schmerzreiz	5
	ungezielt auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1

Tabelle 32: Glasgow Coma Scale (in Anlehnung an Teasdale et al., 1974)

7 Verzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienübersicht der PiCCO-Arbeitsgruppe	9
Abbildung 2: Volumenreagibilität anhand der Frank-Starling Kurve (Huber & Rockmann 2008)	12
Abbildung 3: Pulsdruckkurve (Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 8)	13
Abbildung 4: Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems SE 2018, S.10).....	14
Abbildung 5: Schematischer Aufbau des PiCCO® -Systems (Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 6)	16
Abbildung 6: Übersicht der PiCCO® -Parameter (in Anlehnung an Lütje 2017 und Pulsion Medical Systems SE 2013) (Grüne Schrift: kontinuierliche Ermittlung mittels PCA, rote Schrift: diskontinuierliche Ermittlung mittels TPTD, schwarze Schrift: Ermittlung sowohl mittels PCA als auch TPTD)	19
Abbildung 7: Schlagvolumen-Variation und Pulsdruck-Variation (Pulsion Medical Systems SE 2018, S. 18)	20
Abbildung 8: Druckänderung in der Lunge während Ruheatmung (Gekle 2015, S. 288)	22
Abbildung 9: Lungenvolumina und -kapazitäten bei einem 70kg schweren Mann (Pape 2014, S. 313)	27
Abbildung 10: Schematische Darstellung der ESPVR (Sagawa 1981).....	30
Abbildung 11: Diagnosegruppen des DK-Kollektivs	42
Abbildung 12: Diagnosegruppen des DU-Kollektivs	43
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Baseline-SVV in DK- vs. DU-Kollektiv.....	51
Abbildung 14: Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Baseline-PPV in DK- vs. DU-Kollektiv.....	51
Abbildung 15: Boxplot- Diagramm zur Darstellung von deltaSVV in DK- vs. DU-Kollektiv.....	55
Abbildung 16: Boxplot Diagramm zur Darstellung von deltaPPV in DK- vs. DU-Kollektiv.....	55
Abbildung 17: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaSVV gegen Mittelwerte der Subjekte von deltaAMV (DU-Kollektiv)	58

Abbildung 18: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaSVV gegen Mittelwerte der Subjekte von GEDI_1 (DK-Kollektiv)	60
Abbildung 19: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaPPV gegen Mittelwerte der Subjekte von GEDI_1 (DK-Kollektiv)	60
Abbildung 20: Streudiagramm zu Mittelwerte der Subjekte von deltaPPV gegen Mittelwerte der Subjekte von Ppeak_1 (DU-Kollektiv)	62
Abbildung 21: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen deltaPmean (DU-Kollektiv)	67
Abbildung 22: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen deltaVT (DU-Kollektiv)	67
Abbildung 23: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaPmean (DU-Kollektiv)	68
Abbildung 24: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaVT (DU-Kollektiv)	68
Abbildung 25: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen SVV_1 (DU-Kollektiv)	72
Abbildung 26: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen Ppeak_1 (DU-Kollektiv)	73
Abbildung 27: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen Compliance_2 (DU-Kollektiv)	73
Abbildung 28: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen Pmean_1 (DU-Kollektiv)	74
Abbildung 29: Streudiagramm zu deltaSVV_1 gegen deltaSVV_1_berechnet (DU-Kollektiv)	77
Abbildung 30: Streudiagramm zu deltaPPV_1 gegen deltaPPV_1_berechnet (DU-Kollektiv)	78
Abbildung 31: Within-subject Korrelation von deltaSVV gegen deltaBeatmungsparameter (DU-Kollektiv)	96
Abbildung 32: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen deltaBeatmungsparameter (DU-Kollektiv)	97
Abbildung 33: Within-subject Korrelation von deltaPPV gegen Ausgangswerte (DU-Kollektiv)	98
Abbildung 34: Messablauf der Studie	99
Abbildung 35: APACHE II Score (Knaus 1985, S. 820)	104
Abbildung 36: SOFA Score (Vincent 1996, S. 708)	105

7.2 Formelverzeichnis

Formel 1: Herzzeitvolumen (HZV) (SV=Schlagvolumen, HF= Herzfrequenz).....	2
Formel 2: Transmuraler Druck (P _{tm}).....	4
Formel 3 zur Errechnung des HZV durch PCA (cal = patientenspezifischer Kalibrationsfaktor durch TPTD ermittelt; P(t)/SVR = Fläche unter der Druckkurve; C(p) = Compliance; dP/dt = Form der Druckkurve).....	13
Formel 4: Stewart-Hamilton Gleichung (T _b =Bluttemperatur; T _i =Injektionstemperatur; V _i =Injektatvolumen; $\int \Delta T_b x dt$ =Fläche unter der Thermodilutionskurve; K=Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat).....	15
Formel 5: Schlagvolumen-Variation (SVV= Schlagvolumenvariation; SV=Schlagvolumen).....	20
Formel 6: Pulsdruck-Variation (PPV=Pulsdruckvariation; PP=Pulsdruck)	20
Formel 7: Predicted Body Weight (PBW)	28
Formel 8: Hagen-Poiseuille- Gesetz (V= Volumen; t= Zeit; r=Radius des Gefäßabschnittes; ΔP =Druckdifferenz zwischen beiden Enden des betrachteten Gefäßabschnittes; η = Viskosität; l=Länge des Gefäßabschnittes)	32
Formel 9: Korrelationskoeffizient der within-subject correlation (Bland&Altman 1995a)	39
Formel 10: Näherungsweise Berechnung der Compliance (V _T =Tidalvolumen, P _{peak} =Spitzendruck, PEEP=positive end-expiratory pressure)	44
Formel 11: Berechnung von deltaSVV mittels Regressionsgleichung	76
Formel 12: Berechnung von SVV_1	77
Formel 13: Berechnung von deltaPPV mittels Regressionsgleichung	78
Formel 14: Berechnung von PPV_1	78

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häodynamische Kenngrößen und Ihre Surrogatmarker (Huber & Rockmann 2008)	4
Tabelle 2: Einstellgrößen bei druckkontrollierter Beatmung (in Anlehnung an Oczenski&Andel 2006, S. 181)	24
Tabelle 3: Patientencharakteristika DK-Kollektiv	41
Tabelle 4: Patientencharakteristika DU-Kollektiv	43
Tabelle 5: Wilcoxon-Test zum Vergleich der errechneten und abgelesenen Compliancewerte vor Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)	45
Tabelle 6: Wilcoxon-Test zum Vergleich der errechneten und abgelesenen Compliancewerte nach Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)	45
Tabelle 7: Zusammenfassung des Wilcoxon-Tests aus SPSS zum Vergleich der Compliancewerte vor und nach Beatmungsumstellung (DU-Kollektiv)	46
Tabelle 8: Zusammenfassung des Wilcoxon-Tests aus SPSS zum Vergleich der Compliancewerte vor und nach Beatmungsumstellung (DK-Kollektiv)	46
Tabelle 9: Übersicht über die Baseline-Beatmungsparameter im DK-Kollektiv.....	47
Tabelle 10: Übersicht über die Baseline-Häodynamikparameter im DK-Kollektiv	48
Tabelle 11: Übersicht über die Baseline-Beatmungsparameter im DU-Kollektiv ...	48
Tabelle 12: Übersicht über die Baseline-Häodynamikparameter im DU-Kollektiv	49
Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von Baseline-SVV, -PPV und-GEDI zwischen DK- und DU-Kollektiv	50
Tabelle 14: Übersicht über die relevanten Differenzwerte in Beatmung und Häodynamik	53
Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von deltaSVV und deltaPPV zwischen DK- und DU-Kollektiv	54
Tabelle 16: "Between-subject" Korrelation der Beatmungsparameterdifferenzen im DK- Kollektiv nach Spearman Rho	57
Tabelle 17: "Between-subject" Korrelation der Beatmungsparameterdifferenzen im DU- Kollektiv nach Spearman Rho	58
Tabelle 18: "Between-subject" Korrelation der Ausgangswerte im DK-Kollektiv nach Spearman Rho	59
Tabelle 19: "Between-subject" Korrelation der Ausgangswerte im DU-Kollektiv nach Spearman Rho	61

Tabelle 20: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Beatmungsparameterdifferenzen im DK-Kollektiv	64
Tabelle 21: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Beatmungsparameterdifferenzen im DU-Kollektiv	66
Tabelle 22: Within-subject-Korrelationskoeffizienten der Beatmungsparameterdifferenzen im DU-Kollektiv	66
Tabelle 23: ANCOVA für deltaSVV und deltaPPV mit Baseline-Werten im DU- Kollektiv	71
Tabelle 24: Within-subject-Korrelationskoeffizienten der Ausgangswerte im DU- Kollektiv	71
Tabelle 25: Modell der multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium deltaSVV (DU-Kollektiv)	76
Tabelle 26: Modell der multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium deltaPPV (DU-Kollektiv)	78
Tabelle 27: Übersicht der Korrelationsanalysen	80
Tabelle 28: Tabelle zur Studie, Teil I	100
Tabelle 29: Tabelle zur Studie, Teil II	101
Tabelle 30: Tabelle zur Studie, Teil III	102
Tabelle 31: Tabelle zur Studie, Teil IV	103
Tabelle 32: Glasgow Coma Scale (in Anlehnung an Teasdale et al., 1974)	106

7.4 Literaturverzeichnis

Abdulla, W. (2007). *Interdisziplinäre Intensivmedizin*. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.

Adamzik, M., Bauer, A., Bein, T., Benk, C., Bock, E., Boeken, U., . . . Wrigge, H. (2017). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>, aufgerufen am 22.2.2020

Alviar, C. L., Miller, P. E., McAreavey, D., Katz, J. N., Lee, B., Moriyama, B., . . . Worki, A. C. C. C. C. (2018). Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(13), 1532-1553. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.074

Amato, M. B. P., Barbas, C. S. V., Medeiros, D. M., Magaldi, R. B., Schettino, G. D. P., Lorenzi, G., . . . Carvalho, C. R. R. (1998). Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, *338*(6), 347-354. doi:10.1056/nejm199802053380602

Bakdash, J. Z., & Marusich, L. R. (2017). Repeated Measures Correlation. *Frontiers in Psychology*, *8*, 13. doi:10.3389/fpsyg.2017.00456

Baum, M., Benzer, H., Putensen, C., Koller, W., & Putz, G. (1989). Biphase positive airway pressure (BIPAP)-a new form of augmented ventilation. *Anaesthetist*, *38*(9), 452-458.

Bein, T., & Pfeifer, M. (2010). *Intensivbuch Lunge*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Benes, J., Zatloukal, J., Kletecka, J., Simanova, A., Haidingerova, L., & Pradl, R. (2014). Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J Clin Monit Comput*, *28*(3), 225-231. doi:10.1007/s10877-013-9524-8

Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995a). Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part1-correlation within subjects. *British Medical Journal*, *310*(6977), 446-446. doi:10.1136/bmj.310.6977.446

Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995b). Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2-Correlation between subjects. *British Medical Journal*, *310*(6980), 633. doi:10.1136/bmj.310.6980.633

Brinker, J. A., Weiss, J. L., Lappe, D. L., Rabson, J. L., Summer, W. R., Permutt, S., & Weisfeldt, M. L. (1980). Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*, *61*(3), 626-633. doi:10.1161/01.Cir.61.3.626

Brower, R. G., Lanken, P. N., MacIntyre, N., Matthay, M. A., Morris, A., Ancukiewicz, M., . . . Natl Heart Lung Blood Inst, A. C. (2004). Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, *351*(4), 327-336.

- Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., Wheeler, A., . . . Acute Resp Distress Syndrome, N. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301-1308.
- Burchardi, H. (2008). *Die Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer.
- 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(2), 231-241. doi:10.1097/ALN.0b013e318225b80a
- Chacko, B., Peter, J. V., Tharyan, P., John, G., & Jeyaseelan, L. (2015). Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1), 54. doi:10.1002/14651858.CD008807.pub2
- Chapin, J. C., Downs, J. B., Douglas, M. E., Murphy, E. J., & Ruiz, B. C. (1979). Lung expansion, airway pressure transmission, and positive end-expiratory pressure. *Archives of Surgery*, 114(10), 1193-1197. doi:10.1001/archsurg.1979.01370340099017
- Charron, C., Fessenmeyer, C., Cosson, C., Mazoit, J. X., Hebert, J. L., Benhamou, D., & Edouard, A. R. (2006). The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg*, 102(5), 1511-1517. doi:10.1213/01.ane.0000209015.21418.f4
- Chaves, R. C. D., Correa, T. D., Neto, A. S., Bravim, B. D., Cordioli, R. L., Moreira, F. T., . . . de Assuncao, M. S. C. (2018). Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature. *Annals of Intensive Care*, 8, 10. doi:10.1186/s13613-018-0365-y
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New York: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Cournand, A., Motley, H. L., Werko, L., & Richards, D. W. (1948). Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *American Journal of Physiology*, 152(1), 162-174. doi:10.1152/ajplegacy.1947.152.1.162
- Crottogini, A. J., Willshaw, P., Barra, J. G., Breitbart, G. J., & Pichel, R. H. (1988). End-systolic pressure-volume relationships in dogs during ventilation with PEEP. *American Journal of Physiology*, 254(4), H664-H670. doi:10.1152/ajpheart.1988.254.4.H664
- Davidson, S. M., Kannangara, D. O., Pretty, C. G., Kamoi, S., Pironet, A., Desaive, T., & Chase, J. G. (2015). Modelling of the nonlinear end-systolic pressure-volume relation and volume-at-zero-pressure in porcine experiments. Conference Poster. In *37th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (2016/01/07 ed., Vol. 2015, pp. 6544-6547). Milan.

- Davidson, S. M., Pretty, C., Kamoi, S., Balmer, J., Desai, T., & Chase, J. G. (2017). Real-Time, Minimally Invasive, Beat-to-Beat Estimation of End-Systolic Volume Using a Modified End-Systolic Pressure-Volume Relation. *Ifac Papersonline*, 50(1), 5456-5461. doi:10.1016/j.ifacol.2017.08.1082
- 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 Medicine*, 31(4), 517-523. doi:10.1007/s00134-005-2586-4
- Elstad, M., & Walloe, L. (2015). Heart rate variability and stroke volume variability to detect central hypovolemia during spontaneous breathing and supported ventilation in young, healthy volunteers. *Physiological Measurement*, 36(4), 671-681. doi:10.1088/0967-3334/36/4/671
- Esteban, A., Anzueto, A., Frutos, F., Alia, I., Brochard, L., Stewart, T. E., . . . Mechanical Ventilation International Study, G. (2002). Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, 287(3), 345-355. doi:10.1001/jama.287.3.345
- Falke, K. J., Laver, M. B., Kumar, A., Pontoppo, H., Leith, D. E., & Geffin, B. (1972). Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung-disease. *Journal of Clinical Investigation*, 51(9), 2315-2323. doi:10.1172/jci107042
- Fegler, G. (1954). Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermo-dilution method. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 39(3), 153-164. doi:10.1113/expphysiol.1954.sp001067
- Feihl, F., & Broccard, A. (2009). Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Medicine*, 35(1), 45-54. doi:10.1007/s00134-008-1297-z
- Fernandez-Mondejar, E., Guerrero-Lopez, F., & Colmenero, M. (2007). How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Opin Crit Care*, 13(1), 79-83. doi:10.1097/MCC.0b013e328011459b
- Fessler, H. E., Brower, R. G., Wise, R. A., & Permutt, S. (1991). Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *American Review of Respiratory Disease*, 143(1), 19-24. doi:10.1164/ajrccm/143.1.19
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (3 ed.). Los Angeles: SAGE.
- Frank, O. (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie*, 37, 483-526.
- Futier, E., Constantin, J. M., Paugam-Burtz, C., Pascal, J., Eurin, M., Neuschwander, A., . . . Grp, I. S. (2013). A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 428-437. doi:10.1056/NEJMoa1301082
- Garnero, A. J., Abbona, H., Gordo-Vidal, F., Hermosa-Gelbard, C., & Semicycuc. (2013). Pressure versus volume controlled modes in invasive mechanical ventilation. *Medicina Intensiva*, 37(4), 292-298. doi:10.1016/j.medin.2012.10.007

- GE-Healthcare. (2015). Carescape R860 Referenzhandbuch Softwareversion 10. In. Freiburg: GE Medical Systems Information Technologies GmbH.
- Gekle, M. (2015). *Taschenlehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Grace, M. P., & Greenbaum, D. M. (1982). Cardiac-performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Critical Care Medicine*, *10*(6), 358-360. doi:10.1097/00003246-198206000-00002
- Hedderich, J., & Sachs, L. (2018). *Angewandte Statistik*. Berlin: Springer Spektrum.
- 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*(4), R102. doi:10.1186/cc4970
- Hess, D. R. (2005). Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respiratory Care*, *50*(2), 166-186.
- Hintzenstern, U. v., & Sakka, S. G. (2013). *Praxisbuch invasive hämodynamisches Monitoring*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Hoff, I. E., Hisdal, J., Landsverk, S. A., Røislien, J., Kirkebøen, K. A., & Høiseth, L. (2019). Respiratory variations in pulse pressure and photoplethysmographic waveform amplitude during positive expiratory pressure and continuous positive airway pressure in a model of progressive hypovolemia. *PLoS One*, *14*(9), e0223071. doi:10.1371/journal.pone.0223071
- Hoff, I. E., Høiseth, L. Ø., Hisdal, J., Røislien, J., Landsverk, S. A., & Kirkebøen, K. A. (2014). Respiratory Variations in Pulse Pressure Reflect Central Hypovolemia during Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Critical Care Research and Practice*, *2014*, 712728. doi:10.1155/2014/712728
- Huber, W., Mair, S., Gotz, S. Q., Tschirdewahn, J., Frank, J., Hollthaler, J., . . . Saugel, B. (2017). A systematic database-derived approach to improve indexation of transpulmonary thermodilution-derived global end-diastolic volume. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *31*(1), 143-151. doi:10.1007/s10877-016-9833-9
- 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. *Journal of Zhejiang University-Science B*, *19*(7), 515-524. doi:10.1631/jzus.B1700243
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *45*(6), 337-359. doi:10.1007/s00390-008-0894-y
- Jacob, R., & Weigand, K. H. (1966). Die endsystolische Druck-Volumenbeziehung als Grundlage einer Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels in situ. *Pflugers Archiv Fur Die Gesamte Physiologie Des Menschen Und Der Tiere*, *289*(1), 37-49. doi:10.1007/bf00417642

Janssens, U., Jung, C., Hennersdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., . . . Simonis, G. (2016). Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, *10*(3), 149-169. doi:10.1007/s12181-016-0060-x

Jardin, F., Farcot, J. C., Boisante, L., Curien, N., Margairaz, A., & Bourdarias, J. P. (1981). Influence of positive end-expiratory pressure on left-ventricular performance. *New England Journal of Medicine*, *304*(7), 387-392. doi:10.1056/nejm198102123040703

Jardin, F., Farcot, J. C., Gueret, P., Prost, J. F., Ozier, Y., & Bourdarias, J. P. (1983). Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*, *68*(2), 266-274. doi:10.1161/01.Cir.68.2.266

Jellinek, H., Krenn, H., Oczenski, W., Veit, F., Schwarz, S., & Fitzgerald, R. D. (2000). Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *Journal of Applied Physiology*, *88*(3), 926-932.

Johnston, W. E., Vintenjohansen, J., Santamore, W. P., Case, L. D., & Little, W. C. (1989). Mechanism of reduced cardiac-output during positive end-expiratory pressure in the dog. *American Review of Respiratory Disease*, *140*(5), 1257-1264. doi:10.1164/ajrccm/140.5.1257

Jozwiak, M., Silva, S., Persichini, R., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., . . . Monnet, X. (2013). Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, *41*(2), 472-480. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab377

Kallet, R. H., & Branson, R. D. (2007). Respiratory controversies in the critical care setting. Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO2 tables provide the best evidence-based guide to balancing PEEP and FIO2 settings in adults? *Respiratory Care*, *52*(4), 461-475; discussion 475-467.

Kang, W. S., Kim, J. Y., Woo, N. S., & Yoon, T. G. (2014). The influence of different mechanical ventilator settings of peak inspiratory pressure on stroke volume variation in pediatric cardiac surgery patients. *Korean J Anesthesiol*, *66*(5), 358-363. doi:10.4097/kjae.2014.66.5.358

Kawazoe, Y., Nakashima, T., Iseri, T., Yonetani, C., Ueda, K., Fujimoto, Y., & Kato, S. (2015). The impact of inspiratory pressure on stroke volume variation and the evaluation of indexing stroke volume variation to inspiratory pressure under various preload conditions in experimental animals. *J Anesth*, *29*(4), 515-521. doi:10.1007/s00540-015-1995-y

Kern, J. W., & Shoemaker, W. C. (2002). Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Critical Care Medicine*, *30*(8), 1686-1692. doi:10.1097/00003246-200208000-00002

Kim, H. K., & Pinsky, M. R. (2008). Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Critical Care Medicine*, *36*(10), 2858-2862. doi:10.1097/CCM.0b013e3181865aea

- Klinger, J. R. (1996). Hemodynamics and positive end-expiratory pressure in critically ill patients. *Crit Care Clin*, 12(4), 841-864. doi:10.1016/s0749-0704(05)70282-7
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE-II - a severity of disease classification-system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829. doi:10.1097/00003246-198510000-00009
- Kushimoto, S., Taira, Y., Kitazawa, Y., Okuchi, K., Sakamoto, T., Ishikura, H., . . . Pi, C. C. O. P. E. S. G. (2012). The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 16(6), 15. doi:10.1186/cc11898
- 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(2), 155-160. doi:10.1097/SHK.0b013e31827f1c6a
- Luecke, T., & Pelosi, P. (2005). Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care*, 9(6), 607-621. doi:10.1186/cc3877
- Luecke, T., Pelosi, P., & Quintel, M. (2007). Haemodynamic effects of mechanical ventilation. *Anaesthetist*, 56(12), 1242-1251. doi:10.1007/s00101-007-1274-x
- 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 Medicine*, 30(1), 119-126. doi:10.1007/s00134-003-1993-7
- Lütje, S. (2017). *Prospektive klinische Studie zur Abschätzung des Herzindex anhand von Körperoberflächentemperaturen, mikrozirkulatorischen Parametern und biometrischen Daten unter Verwendung des PiCCO®-Systems*. (Dr.med). Technische Universität München, München.
- Mahmood, S. S., & Pinsky, M. R. (2018). Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med*, 6(18), 349. doi:10.21037/atm.2018.04.29
- Mair, S., Tschirdewahn, J., Gotz, S., Frank, J., Phillip, V., Henschel, B., . . . Huber, W. (2016). Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(6), 1177-1187. doi:10.1007/s10877-016-9951-4
- Marino, P. L., & Sutin, K. M. (2008). *Das ICU-Buch*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Massumi, R. A., Mason, D. T., Vera, Z., Zelis, R., Otero, J., & Amsterdam, E. A. (1973). Reversed pulsus paradoxus. *New England Journal of Medicine*, 289(24), 1272-1275. doi:10.1056/nejm197312132892403
- Mathru, M., Rao, T. L. K., Eletr, A. A., & Pifarre, R. (1982). Hemodynamic-response to changes in ventilatory patterns in patients with normal and poor left-ventricular

reserve. *Critical Care Medicine*, 10(7), 423-426. doi:10.1097/00003246-198207000-00001

McIntyre, R. W., Laws, A. K., & Ramachandran, P. R. (1969). Positive expiratory pressure plateau - Improved gas exchange during mechanical ventilation. *Canadian Anaesthetists Society Journal*, 16(6), 477-486. doi:10.1007/bf03004541

Michard, F., Alaya, S., Zarka, W., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2003). Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 124(5), 1900-1908. doi:10.1378/chest.124.5.1900

Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., . . . Teboul, J. L. (2000). Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 134-138. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9903035

Monnet, X., Anguel, N., Osman, D., Hamzaoui, O., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Medicine*, 33(3), 448-453. doi:10.1007/s00134-006-0498-6

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. *Critical Care Medicine*, 40(1), 152-157. doi:10.1097/CCM.0b013e31822f08d7

Monnet, X., Marik, P. E., & Teboul, J. L. (2016). Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*, 6(1), 111. doi:10.1186/s13613-016-0216-7

Morgan, B. C., Martin, W. E., Hornbein, T. F., Crawford, E. W., & Guntheroth, W. G. (1966). Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology*, 27(5), 584-590. doi:10.1097/00000542-196609000-00009

Muller, L., Louart, G., Bousquet, P. J., Candela, D., Zoric, L., de La Coussaye, J. E., . . . Lefrant, J. Y. (2010). The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med*, 36(3), 496-503. doi:10.1007/s00134-009-1686-y

Myatra, S. N., Prabu, N. R., Divatia, J. V., Monnet, X., Kulkarni, A. P., & Teboul, J. L. (2017). The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Critical Care Medicine*, 45(3), 415-421. doi:10.1097/CCM.0000000000002183

Nanas, S., & Magder, S. (1992). Adaptions of the peripheral-circulation to PEEP. *American Review of Respiratory Disease*, 146(3), 688-693. doi:10.1164/ajrccm/146.3.688

Nouira, S., Elatrous, S., Dimassi, S., Besbes, L., Boukef, R., Mohamed, B., & Abroug, F. (2005). Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*, 33(10), 2339-2343. doi:10.1097/01.Ccm.0000182801.48137.13

- Oczenski, W., & Andel, H. (2006). *Atmen - Atemhilfen*. Stuttgart; New York: Thieme.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.
- Permutt, S., & Riley, R. L. (1963). Hemodynamics of collapsible vessels with tone - vascular waterfall. *Journal of Applied Physiology*, 18(5), 924-&.
- Perner, A., & Faber, T. (2006). Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(9), 1068-1073. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.01120.x
- Pinsky, M. R. (1984). Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *Journal of Applied Physiology*, 56(3), 765-771.
- Pinsky, M. R. (1997). The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: An evolving story. *Intensive Care Medicine*, 23(5), 493-503. doi:10.1007/s001340050364
- Pinsky, M. R. (2005). Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*, 128(5), 592S-597S. doi:10.1378/chest.128.5_suppl_2.592S
- Pschyrembel. (2017). Predicted Body Weight (PBW). Retrieved from <https://www.pschyrembel.de/Predicted%20Body%20Weight/K013C>, aufgerufen am 22.2.2020
- Pulsion Medical Systems SE. (2013). Operator's Manual and Product Information. In. Feldkirchen, Germany: Pulsion Medical Systmes SE.
- Pulsion Medical Systems SE. (2018). PiCCO Technologie Hämodynamische Monitoring auf höchstem Niveau. Retrieved from https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technology-brochure-de_r07-screen.pdf, aufgerufen am 19.3.20
- Reuter, D. A., Bayerlein, J., Goepfert, M. S. G., 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 Medicine*, 29(3), 476-480. doi:10.1007/s00134-003-1649-7
- Rittner, F., & Döring, M. (2007). Kurven und Loops in der Beatmung. In. Lübeck: DrägerwerkAG.
- Rockmann, F., & Siebig, S. (2011). *Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin* (2nd ed.). Berlin: Med.-Wiss. Verl.-Ges.
- Roussos, C., & Koutsoukou, A. (2003). Respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 22, 3S-14S. doi:10.1183/09031936.03.00038503
- Sagawa, K. (1981). The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle - definition, modifications and clinical use. *Circulation*, 63(6), 1223-1227. doi:10.1161/01.Cir.63.6.1223

Sahetya, S. K., Goligher, E. C., & Brower, R. G. (2017). FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(11), 1429-1438. doi:10.1164/rccm.201610-2035C1

Sakka, S. G., Becher, L., Kozieras, J., & van Hout, N. (2009). Effects of changes in blood pressure and airway pressures on parameters of fluid responsiveness. *European Journal of Anaesthesiology*, 26(4), 322-327. doi:10.1097/EJA.0b013e32831ac31b

Sakka, S. G., Klein, M., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 122(6), 2080-2086. doi:10.1378/chest.122.6.2080

Sakr, Y., Reinhart, K., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Moreno, R., Ranieri, V. M., . . . Payen, D. (2006). Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Critical Care Medicine*, 34(3), 589-597. doi:10.1097/01.Ccm.0000201896.45809.E3

Saugel, B., Reese, P. C., Wagner, J. Y., Buerke, M., Huber, W., Kluge, S., & Prondzinsky, R. (2018). Advanced hemodynamic monitoring in intensive care medicine : A German web-based survey study. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 113(3), 192-201. doi:10.1007/s00063-017-0302-0

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(4), 402-410. doi:10.1016/j.jcrc.2010.11.001

Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2010). Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care*, 14(3). doi:10.1186/cc9030

Schonhofer, B., & Kohler, D. (1994). Ventilatory insufficiency and hypercapnic compensation resulting from a chronically impaired respiratory pump - physiology, pathophysiology and therapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 119(36), 1209-1214. doi:10.1055/s-2008-1058824

Silbernagl, S., Despopoulos, A., & Draguhn, A. (2018). *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.

Soubrier, S., Saulnier, F., Hubert, H., Delour, P., Lenci, H., Onimus, T., . . . Durocher, A. (2007). Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med*, 33(7), 1117-1124. doi:10.1007/s00134-007-0644-9

Stewart, G. N. (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22(3), 159-183. doi:10.1113/jphysiol.1897.sp000684

Suga, H., Sagawa, K., & Shoukas, A. A. (1973). Load independence of instantaneous pressure-volume ratio of canine left ventricle and effects of

- epinephrine and heart-rate on ratio. *Circulation Research*, 32(3), 314-322. doi:10.1161/01.Res.32.3.314
- Suter, P. M., Fairley, H. B., & Isenberg, M. D. (1975). Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *New England Journal of Medicine*, 292(6), 284-289. doi:10.1056/nejm197502062920604
- Tagami, T., & Ong, M. E. H. (2018). Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care*, 24(3), 209-215. doi:10.1097/mcc.0000000000000503
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0
- Vieillard-Baron, A., Augarde, R., Prin, S., Page, B., Beauchet, A., & Jardin, F. (2001). Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology*, 95(5), 1083-1088. doi:10.1097/00000542-200111000-00010
- Vieillard-Baron, A., Matthay, M., Teboul, J. L., Bein, T., Schultz, M., Magder, S., & Marini, J. J. (2016). Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, 42(5), 739-749. doi:10.1007/s00134-016-4326-3
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., DeMendonca, A., Bruining, H., . . . Thijs, L. G. (1996). The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710. doi:10.1007/bf01709751
- Viquerat, C. E., Righetti, A., & Suter, P. M. (1983). Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory-distress syndrome ventilated with PEEP. *Chest*, 83(3), 509-514. doi:10.1378/chest.83.3.509
- Vistisen, S. T., Koefoed-Nielsen, J., & Larsson, A. (2010). Should dynamic parameters for prediction of fluid responsiveness be indexed to the tidal volume? *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(2), 191-198. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02114.x
- WHO. (2019). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/875272781>, aufgerufen am 25.02.2020
- Yang, X., & Du, B. (2014). Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 18(6), 650. doi:10.1186/s13054-014-0650-6
- Yu, D. H., Chai, W., Sun, X. D., Yao, L. N., Gao, C. J., & Zhao, H. (2012). The effect of body position changes on stroke volume variation in 66 mechanically ventilated patients with sepsis. *Journal of Critical Care*, 27(4), 6. doi:10.1016/j.jcrc.2012.02.009
- Zhang, Z., Lu, B., & Ni, H. (2012). Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature. *J Crit Care*, 27(4), 420.e421-428. doi:10.1016/j.jcrc.2011.09.006

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. M. Schmid, Leiter der II. Medizinischen Klinik, dass ich meine Doktorarbeit in seiner Abteilung erstellen durfte.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, der allzu plötzlich und überraschend von uns ging. Mit ihm verliert das Klinikum rechts der Isar der TU München nicht nur einen über die Maßen engagierten Oberarzt, sondern auch einen leidenschaftlichen intensivmedizinischen Forscher und Doktorvater.

PD Dr. med. Tobias Lahmer klärte sich dazu bereit, die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen und fortzuführen, wofür ich ihm unglaublich dankbar bin.

Zudem möchte ich mich bei den Patienten der Intensivstation R3a bedanken, ohne deren Einwilligung in die Verwendung ihrer hämodynamischen Daten diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre. Ebenso danke ich den Pflegerinnen und Pflegern der Station R3a für Ihre Unterstützung. Mein besonderer Dank geht hierbei an Juro Jurkic, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und durch den ich gelernt habe, mich auf der Intensivstation zurechtzufinden. Für unsere entstandene Freundschaft bin ich sehr dankbar.

Ich möchte mich weiterhin bei Oliver Chaudry für seine Hilfe bei meinen statistischen Herausforderungen bedanken. Seine unermüdliche Geduld bei all meinen Fragen war nicht selbstverständlich.

Dir, liebe Kathi, danke ich ganz besonders. Nicht erst seit der gemeinsamen Beschäftigung in dieser Arbeitsgruppe, sondern schon seit Beginn des Studiums bist du meine Wegbegleiterin, an die ich mich in jeder Lebenslage wenden kann.

Lieber Domi, ich möchte auch dir für deine endlose Geduld und Hilfe danken, ohne die ich dieses Studium nicht so gemeistert hätte.

Mein größter Dank geht an meine Familie. Durch eure bedingungslose Unterstützung und euren Rückhalt wurde mir das Medizinstudium erst ermöglicht. Euer unerschütterliches Vertrauen sorgt dafür, dass ich an meine Ziele glauben und meinen Lebensweg gehen kann.