

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Der Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von
Intensivpatienten: Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank
zur transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse mittels
PiCCO-System**

Franziska Weikl

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

Doktorin der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel
Prüfende/-r der Dissertation: 1) Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2) Prof. Dr. Hendrik Sager

Die Dissertation wurde am 23.08.2021 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022
angenommen.

*Meinem Ehemann Florian
Meinen Söhnen Luis und Matteo
in Liebe gewidmet.*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung	10
1.1 Vorhofflimmern	12
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie von Vorhofflimmern	12
1.1.2 Einteilung von Vorhofflimmern.....	13
1.1.3 Diagnosekriterien und klinische Symptomatik von Vorhofflimmern	14
1.2 Therapie von Vorhofflimmern	15
1.2.1 Die frequenzregulierende Behandlung	15
1.2.2 Die rhythmuserhaltende Behandlung.....	15
1.2.3 Prävention thromboembolischer Ereignisse.....	16
2 Fragestellung	18
3 Material und Methoden	20
3.1 Studienart.....	20
3.2 Population	20
3.2.1 Patienten	20
3.2.2 Einschlusskriterien.....	21
3.2.3 Ausschlusskriterien.....	21
3.3 Studienablauf.....	21
3.3.1 Erhobene Daten	21
3.3.2 Hämodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin	24
3.3.3 Methoden der Messung des Herzzeitvolumens	25
3.3.4 Das PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output)-System	35
3.3.5 Zielgrößen des hämodynamischen Monitorings.....	37
3.3.6 Versuchsaufbau.....	42
3.3.7 Messungsablauf.....	44
3.4 Statistische Methoden	45

4	Ergebnisse	47
4.1	Patientencharakteristika (deskriptive Statistik)	47
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	47
4.1.2	Spezifische Patientencharakteristika	48
4.2	Bivariable Analysen I - Zusammenhang zwischen biometrischen Parametern von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	49
4.2.1	Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung	50
4.2.2	Zusammenhang zwischen dem Lebensalter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	51
4.2.3	Zusammenhang zwischen der Körpergröße von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	52
4.2.4	Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	53
4.2.5	Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	54
4.3	Bivariable Analysen II - Zusammenhang der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	55
4.3.1	Zusammenhang der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	55
4.3.2	Zusammenhang der Vorlastparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	58
4.3.3	Zusammenhang des Herzindexes und des Schlagvolumenindexes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	61
4.3.4	Zusammenhang der Kontraktilitätsparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	63
4.3.5	Zusammenhang der Lungenparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	66
4.4	ROC-Analyse - Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m².....	69
4.5	Multiple Regressionsanalyse: Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m²	71
5	Diskussion.....	73
5.1	Stellenwert des hämodynamischen Monitorings bei intensivpflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern.....	73
5.2	Patientencharakteristika und Studiendurchführung.....	74
5.3	Ergebnisse.....	75
5.3.1	Einfluss von Vorhofflimmern auf biometrische Parameter	75

5.3.2	Einfluss von Vorhofflimmern auf die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Druck.....	76
5.3.3	Einfluss von Vorhofflimmern auf volumetrische hämodynamische Parameter (Vorlastparameter).....	77
5.3.4	Einfluss von Vorhofflimmern auf den Herzindex und den Schlagvolumenindex.....	79
5.3.5	Einfluss von Vorhofflimmern auf die Kontraktilitätsparameter	80
5.3.6	Einfluss von Vorhofflimmern auf die Lungenparameter	81
5.4	Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² - Bedeutung der hämodynamischen Parameter	83
5.5	Multiple Regressionsanalyse: Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m²	85
5.6	Limitationen und Ausblick	86
6	Zusammenfassung	88
7	Literaturverzeichnis	92
8	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
AF	Vorhofflimmern (engl. atrial fibrillation)
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (engl. acute respiratory distress syndrome)
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve)
BMI	Body-Mass-Index
CFI	Kardialer Funktionsindex (engl. cardiac function index)
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
CPI	Herzleistungsindex (engl. cardiac power index)
CPO	Cardiac Power Output
DK	Druckkontrolliert
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
dPmax	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
DSt	Exponentielle Abfall-und Auswaschzeit (engl. down-slope-time)
DU	Druckunterstützt
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
ESC	European Society of Cardiology
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEF	Globale Auswurffraktion (engl. global ejection fraction)
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HR	Herzrhythmus
HRS	Hepatorenales Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensivstation (engl. intensive care unit)

ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LAA	Linkes Herzohr (engl. left atrial appendage)
LAEDV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MAD/MAP	Mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
MTt	Mittlere Durchgangszeit (engl. mean transit time)
MV	Minutenvolumen
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff
OAK	Orale Antikoagulation
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (engl. pulmonary arterial wedge pressure)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCA	Pulskonturanalyse
PCHI	Pulskonturherzindex
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (engl. positive endexpiratory pressure)
PiCCO	Pulse contour cardiac output
Pmax	Maximaler Beatmungsdruck
Pmittel	Mittlerer Beatmungsdruck
PPV	Pulsdruckvariation (engl. pulse pressure variation)
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonaler vaskulärer Permeabilitätsindex
RAEDV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (engl. receiver operating characteristic)
RR _{diast.}	Riva-Rocci/ diastolischer Blutdruck
RR _{syst.}	Riva-Rocci/ systolischer Blutdruck
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

SA	Spontanatmung
SAPS	Simplified acute physiology score
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom (engl. systemic inflammatory response syndrome)
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation (engl. stroke volume variation)
TD	Thermodilution
TEE	Transösophageale Echokardiographie (engl. transesophageal echocardiography)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
V_{Tidal}	Tidalvolumen
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG: Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie und schmalen Kammerkomplexen	14
Abbildung 2: PiCCO-Protokoll der Intensivstation R3a, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	22
Abbildung 3: Determinanten des Herzzeitvolumens	26
Abbildung 4: Thermodilutionskurve und modifizierte Stewart-Hamilton-Formel	29
Abbildung 5: Blutfluss und Weg des Indikators durch die verschiedenen Kompartimente des Thorax.....	30
Abbildung 6: Mean Transit time (MTt) und Down Slope time (DSt).....	31
Abbildung 7: Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens.....	32
Abbildung 8: Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve	34
Abbildung 9: Röntgen-Aufnahmen des Thorax, bei denen der Schweregrad eines Lungenödems nicht beurteilt werden kann	42
Abbildung 10: PiCCO-Monitor	43
Abbildung 11: Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO-Monitoring-Systems	44
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung	50
Abbildung 13: Zusammenhang des Lebensalters von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	51
Abbildung 14: Zusammenhang der Körpergröße von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	52
Abbildung 15: Zusammenhang des Körpergewichtes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	53
Abbildung 16: Zusammenhang des Body-Mass-Indexes (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	54
Abbildung 17: Zusammenhang der Herzfrequenz (HF) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	56
Abbildung 18: Zusammenhang des mittleren arteriellen Druckes (MAD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	57
Abbildung 19: Zusammenhang des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	59
Abbildung 20: Zusammenhang des zentralvenösen Druckes (ZVD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	60
Abbildung 21: Zusammenhang des Herzindexes (HI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	61

Abbildung 22: Zusammenhang des Schlagvolumenindex (SVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	62
Abbildung 23: Zusammenhang des Cardiac Power Index (CPI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	64
Abbildung 24: Zusammenhang der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dPmax) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	65
Abbildung 25: Zusammenhang des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	67
Abbildung 26: Zusammenhang des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	68
Abbildung 27: ROC-Kurven für die Vorhersage eines Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ mittels Vorhofflimmern, GEDVI, Herzfrequenz und zentralvenösen Druckes	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition von CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score und Punkteverteilung.....	17
Tabelle 2: Beatmungsparameter und BGA-Werte	23
Tabelle 3: Kreislaufparameter	23
Tabelle 4: Diagnosegruppen.....	23
Tabelle 5: PiCCO-Parameter, erhalten durch intermittierende TPTD.....	36
Tabelle 6: PiCCO-Parameter, erhalten durch kontinuierliche Pulskonturanalyse	37
Tabelle 7: Definition der Signifikanzniveaus	46
Tabelle 8: Allgemeine Patientencharakteristika	47
Tabelle 9: Spezifische Patientencharakteristika: Herzrhythmus und ZVK-Lage.....	48
Tabelle 10: Spezifische Patientencharakteristika: Parameter der Hämodynamik (Mittelwert±SD).....	49
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung	50
Tabelle 12: Zusammenhang der Herzfrequenz (HF) und des mittleren arteriellen Druckes (MAD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	57
Tabelle 13: Zusammenhang des GEDVI und des ZVD von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	60
Tabelle 14: Zusammenhang des Herzindex (HI) und des Schlagvolumenindex (SVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus	62
Tabelle 15: Zusammenhang des CPI und der dPmax von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	65
Tabelle 16: Zusammenhang des ELWI und des PVPI von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.....	68
Tabelle 17: ROC-Analyse: Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m ² - Übersicht über die AUC-Werte, p- Werte und 95%-Konfidenzintervalle (KI) der jeweiligen Variablen	70
Tabelle 18: Multiple Regression zu Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m ² - Übersicht über die Regressionskoeffizienten, Wald-Werte und p-Werte der jeweiligen Parameter.....	72

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie auf Intensivstationen und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher, da es bei kritisch kranken Patienten zu hämodynamischer Instabilität und kardiogenem Schock führen kann. Die Prävalenz von Vorhofflimmern auf nicht-kardiologischen Intensivstationen wird mit bis zu 10% angegeben. (Annane et al., 2008; Arrigo, Bettex, & Rudiger, 2014)

Das Risiko für das Neuauftreten von Vorhofflimmern auf Intensivstationen steigt mit dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung, mit dem Auftreten eines systemischen inflammatorischen Response Syndroms (SIRS) sowie mit dem Auftreten einer Sepsis. Ein fortgeschrittenes Patientenalter ist ebenso mit der Entwicklung eines Vorhofflimmerns assoziiert. (Willich & Goette, 2016)

In diversen Studien wurde die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern und das damit verbundene Risiko für neurologische Folgeerscheinungen bereits gut untersucht. Bis dato existierten jedoch keine Daten über den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von Intensivpatienten. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die hämodynamischen Parameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus zu erheben und zu vergleichen sowie die Auswirkungen von Vorhofflimmern „per se“ auf die Herz-Kreislauf-Funktion bei kritisch kranken Patienten zu untersuchen. (Sibley & Muscedere, 2015)

Das hämodynamische Monitoring stellt einen grundlegenden Bestandteil in der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten dar. Es dient der rechtzeitigen Erkennung und Therapie einer eingeschränkten Organdurchblutung. Eine unzureichende Organperfusion finden wir in besonderem Maße während Schockzuständen. Eine frühzeitige Erkennung dieser Schockzustände und eine schnelle Erfassung der zugrundeliegenden Schockform sind von großer Bedeutung. (Huber & Rockmann, 2008)

Bis zu einem Drittel aller Intensivpatienten erleidet einen Schockzustand, dementsprechend betrifft der Schock den kritisch Kranken besonders häufig (Sakr et al., 2006). Meierhenrich et al. zeigten, dass bei Patienten mit septischem Schock Vorhofflimmern eine sehr häufige Komplikation darstellt, die mit einer längeren Verweildauer auf den Intensivstationen (ICU) verbunden ist (Meierhenrich et al., 2010).

Bei Vorliegen eines septischen Schocks ist es daher von zentraler Bedeutung, ob ein Patient zur Stabilisierung von Blutdruck und Herzfrequenz weiteres Volumen benötigt oder schon hypervoläm ist, oder ob ein Patient positiv inotrope oder vasoaktive Substanzen benötigt. Die Komponenten des erweiterten hämodynamischen Monitorings liefern hierbei vor allem zusätzliche Informationen zu Volumenstatus und Herzzeitvolumen (HZV) sowie zu dem Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch. Das übergeordnete Ziel des erweiterten hämodynamischen Monitorings ist dabei immer, eine optimale Perfusion und Oxygenierung aller Gewebe zu gewährleisten.

Generell unterscheidet man ein Basismonitoring von einem erweiterten hämodynamischen Monitoring. Letzteres ist auf einer Intensivstation der Standard zur Beurteilung von Vorlast und Volumenreagibilität. Die Parameter des Basismonitoring sollten bei jedem intensivpflichtigen Patienten routinemäßig unabhängig von der Schwere der Erkrankung erhoben werden. Diese umfassen Atemfrequenz, nicht invasiv abgeleiteter Blutdruckwert, Elektrokardiographie (EKG), Körpertemperatur, Urinproduktion und oxymetrische Sauerstoffsättigung. Verschiedene Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings werden hingegen erhoben, wenn der Informationsgewinn durch das Basismonitoring bezüglich des hämodynamischen Zustands eines Patienten für die Initiierung einer geeigneten Therapie nicht ausreicht. Zur intensivmedizinischen Beurteilung von Patienten mit septischem oder kardiogenem Schock und begleitendem Vorhofflimmern wurde im Rahmen der vorliegenden Studie ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durchgeführt. (Janssens et al., 2016)

Das Ziel dieser Studie war daher die Evaluation des Einflusses von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von kritisch kranken Patienten auf der Grundlage einer prospektiv angelegten Datenbank zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mit Thermodilution und Pulskonturanalyse. Primärer Endpunkt war der Vergleich der hämodynamischen Parameter zwischen Patienten mit Sinusrhythmus (SR) und Patienten mit Vorhofflimmern (AF). Als wichtigste hämodynamische Kenngrößen für ein adäquates Kreislauf-Monitoring wurden Vorlast-, Nachlast- und Kontraktilitätsparameter sowie Herzfrequenz (HF) und Lungenparameter erfasst.

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist durch eine unorganisierte Erregungsausbreitung im Vorhof ohne effektive Vorhofkontraktion charakterisiert und zählt zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen bei kritisch kranken Patienten. Die Frequenz des Vorhofflimmerns liegt zwischen 350 und 600 Schlägen pro Minute. Elektrokardiographisch zeigen sich irreguläre RR- Intervalle und niedrigamplitudige, oszillierende, unregelmäßige Signale ohne erkennbare P-Wellen. Eine große Gefahr stellt die Abnahme des Herzzeitvolumens um 20-25% dar, da durch die unkoordinierten Erregungen aus dem Vorhof nur eine unregelmäßige Überleitung in den Ventrikel erfolgen kann. (Arastéh, 2018; Herold, 2012)

Nach den Pocket Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern 2016 betrifft Vorhofflimmern in Entwicklungsländern jeden vierten Erwachsenen mittleren Alters. Bis zum Jahr 2030 rechnet man in der Europäischen Union pro Jahr mit 120.000 - 215.000 Neuerkrankten. (Kirchhof et al., 2016)

Die mittlere Prävalenz in der Bevölkerung wird mit ca. 1-2% angegeben, wobei genaue Angaben je nach untersuchter Population Unterschiede aufweisen (Go et al., 2001). Auf nicht-kardiologischen Intensivstationen wird die Prävalenz von Vorhofflimmern mit bis zu 10% angegeben (Annane et al., 2008). Eine Zunahme der Prävalenz kann mit steigendem Lebensalter beobachtet werden. Auch zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Männer sind häufiger von Vorhofflimmern betroffen als Frauen. (Benjamin et al., 1998; Go et al., 2001)

Nach Pinger S. und den European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien für Vorhofflimmern erhöhen folgende Ursachen bzw. Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern: Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Vitien, zunehmendes Alter, COPD, ischämischer Apoplex, familiäre Prädisposition und iatrogene Faktoren (Kirchhof et al., 2016; Pinger, 2011).

1.1.2 Einteilung von Vorhofflimmern

Die folgenden Definitionen beruhen auf der ESC-Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 (Kirchhof et al., 2016):

- **Erstmalig diagnostiziertes Vorhofflimmern:**
Jeder Patient, der sich zum ersten Mal mit AF vorstellt, unabhängig von der Dauer der Episode oder den damit verbundenen Symptomen.
- **Paroxysmales Vorhofflimmern:**
Spontan, üblicherweise in 48 Stunden endendes AF. Paroxysmen können teilweise aber bis zu 7 Tage anhalten. Die ESC Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 definiert paroxysmales AF neu und zählt AF, das innerhalb von 7 Tagen durch einen Arzt konvertiert wird, nicht mehr zum persistierenden, sondern zum paroxysmalen AF.
- **Persistierendes Vorhofflimmern:**
Länger als 7 Tage anhaltendes AF.
- **Langanhaltendes, persistierendes Vorhofflimmern:**
Länger als ein Jahr oder länger anhaltendes AF, bevor die Entscheidung zu einer rhythmuserhaltenden Therapie getroffen wird.
- **Permanentes Vorhofflimmern:**
Permanentes AF besteht, wenn das Vorliegen der Herzrhythmusstörung durch den Patienten und den Arzt akzeptiert wird und keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen mehr durchgeführt werden.

1.1.3 Diagnosekriterien und klinische Symptomatik von Vorhofflimmern

Nach der ESC-Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 ist eine Dokumentation von AF im EKG oder in implantierten Geräten für die Diagnosestellung erforderlich (Kirchhof et al., 2016). Folgende Charakteristika für AF werden in der Leitlinie aufgeführt (Kirchhof et al., 2016):

1. Die RR-Abstände variieren im Oberflächen-EKG ohne repetitive Muster.
2. Im EKG existieren keine eindeutig abgrenzbaren P-Wellen.
3. Im Oberflächen-EKG zeigen sich in Größe und Form differierende Flimmerwellen im Sinne einer ungeordneten Vorhofaktivität. Die Zykluslänge der atrialen Erregungen ist üblicherweise variabel und besitzt eine maximale Dauer von 200ms, entsprechend Vorhoffrequenzen von $>300/\text{min}$.

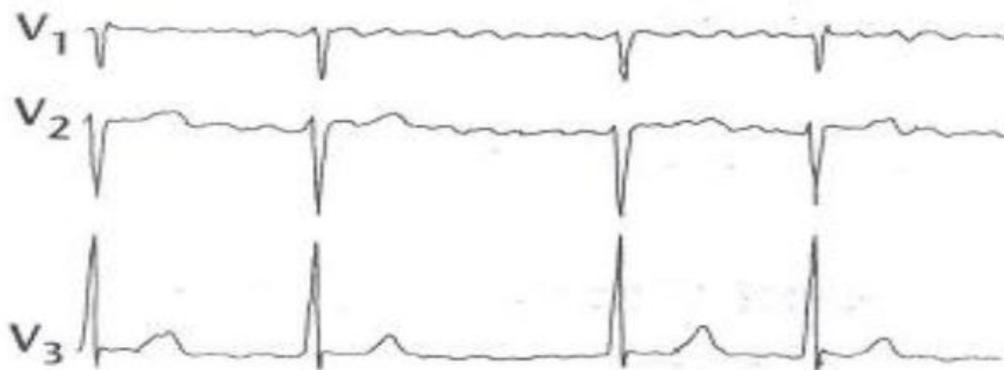


Abbildung 1: EKG: Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie und schmalen Kammerkomplexen (Lederhuber & Lange, 2010)

Vorhofflimmern besitzt eine Vielzahl verschiedener Symptome, die interindividuell sehr unterschiedlich empfunden werden und in Schwere und Form mit vorhandenen Komorbiditäten variieren. Das Spektrum reicht vom Fehlen jeglicher Symptomatik („silent atrial fibrillation“) bis hin zur dekompensierten Herzinsuffizienz. Die häufigsten von Patienten beklagten Symptome sind Palpitationen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Dyspnoe, Schwindel, unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit und (Prä-) Synkopen. (Arastéh, 2018; Herold, 2012)

Das Auftreten von Vorhofflimmern kann mit Komplikationen verbunden sein. Bei Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie kann durch ein kritisches Absinken des Herzzeitvolumens eine Linksherzinsuffizienz oder durch Thrombenbildung im Vorhof ein Apoplex entstehen. Für 20% aller Schlaganfälle ist Vorhofflimmern ursächlich. (Herold, 2012)

1.2 Therapie von Vorhofflimmern

Die Behandlung von Vorhofflimmern stützt sich auf 4 Therapiesäulen: der Antikoagulation, der frequenzregulierenden Behandlung, der rhythmuserhaltenden Behandlung und der Behandlung zugrunde liegender Erkrankungen (Kirchhof et al., 2016).

1.2.1 Die frequenzregulierende Behandlung

Nach der Leitlinie für Vorhofflimmern 2016 zählt die Frequenzkontrolle zu den grundlegenden Therapiesäulen von AF. Das Ziel ist die Symptomverbesserung. Die frequenzregulierende Behandlung kann als Akuttherapie oder auch als Langzeittherapie erfolgen. Pharmakologisch kommen hierbei Beta-Blocker, Digoxin, Calciumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem und Kombinationstherapien zum Einsatz. (Kirchhof et al., 2016)

Der Einsatz von Digitalis zur akuten Frequenzregulation sollte beschränkt werden, da sich Daten zu negativen prognostischen Auswirkungen häufen (Vamos, Erath, & Hohnloser, 2015).

1.2.2 Die rhythmuserhaltende Behandlung

Als Rhythmuskontrolle bezeichnet man den Versuch AF in einen Sinusrhythmus zu konvertieren und diesen in der Folge zu halten. Die Indikation zur rhythmuserhaltenden Therapie ist dann gegeben, wenn trotz Frequenzkontrolle weiterhin AF-assoziierte Symptome auftreten. Sie umfasst die medikamentöse Behandlung mit Antiarrhythmika, die elektrische Kardioversion, die Katheterablation und die chirurgische Ablation. (Kirchhof et al., 2016)

Zur pharmakologischen Kardioversion empfiehlt die ESC-Leitlinie für AF 2016 folgende Antiarrhythmika: Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol und Amiodaron (Kirchhof et al., 2016).

Die elektrische Kardioversion ist nach der ESC-Leitlinie für AF 2016 das Mittel der Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten mit neu aufgetretenem AF. Patienten mit geplanter elektrischer Kardioversion sollten schnellstmöglich eine orale Antikoagulation erhalten und diese danach für mindestens weitere 4 Wochen fortführen. Wichtig ist, dass Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko eine dauerhafte Antikoagulation benötigen. (Kirchhof et al., 2016)

Falls eine frühere Kardioversion angestrebt wird, können intrakardiale Thromben im linken Vorhof alternativ mittels TEE detektiert bzw. ausgeschlossen werden (Klein et al., 2001).

Die AF-Ablation als interventionelle Therapiestrategie zur Kontrolle von AF-assoziierten Symptomen ist der medikamentösen Antiarrhythmika-Therapie überlegen. Es konnte allerdings kein Effekt auf die Langzeitmorbidity und -mortality gezeigt werden. In der aktuellen Leitlinie wird dennoch die Katheterablation als Therapie der Wahl bei rezidivierenden, symptomatischen AF trotz Antiarrhythmika-Therapie empfohlen. (Kirchhof et al., 2016)

1.2.3 Prävention thromboembolischer Ereignisse

Vorhofflimmern ist je nach individuellem Risikoprofil mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) ist für die Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei AF durch zahlreiche Studien belegt. Zur Abschätzung des individuellen thromboembolischen Risikos wird bei AF-Patienten der CHA₂DS₂-VASc-Score empfohlen. (Eckardt et al., 2017)

Tabelle 1 zeigt die Definition des CHA₂DS₂-VASC-Score einschließlich der Punkteverteilung.

CHA₂DS₂-VASC-Score		
Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung (KHK, pAVK, Aortenplaque)	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1: Definition von CHA₂DS₂-VASC-Score und Punkteverteilung, modifiziert nach (Kirchhof et al., 2016)

Für alle Männer mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von ≥2 sowie Frauen mit einem Score ≥3 wird eine OAK empfohlen. Eine individuelle Abwägung einer OAK sollte bei Männern mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 und bei Frauen mit einem Score von 2 erfolgen. Beim Vorliegen einer Niedrigrisikokonstellation (CHA₂DS₂-VASC-Score 0 bei Männern bzw. 1 bei Frauen) ist keine OAK indiziert. (Kirchhof et al., 2016)

Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofs (LAA-Okkluder) stellt für AF-Patienten, bei denen eine Kontraindikation für eine Antikoagulationsbehandlung besteht, eine Möglichkeit der Thromboembolieprophylaxe dar (Kirchhof et al., 2016).

2 Fragestellung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung auf Intensivstationen und geht mit einer erhöhten Letalität und einer hohen Morbidität einher. Kritisch kranke Intensivpatienten (mit hohem Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II oder hohem Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score) haben ein besonders hohes Risiko an einem neuauftretenden Vorhofflimmern zu erkranken. Eine systemische Inflammation (SIRS), eine bestehende Sepsis und ein höheres Patientenalter (>65 Jahre) sind bei kritisch Kranken ebenso mit dem Neuauftreten von Vorhofflimmern assoziiert. (Willich & Goette, 2016)

In diversen Studien wurde die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern und das damit verbundene Risiko für neurologische Folgeerscheinungen bereits gut untersucht. Jedoch existierten keine Daten über den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von kritisch kranken Patienten. Das hämodynamische Monitoring und die damit verbundene Möglichkeit der Beurteilung von Vorlast und Volumenreagibilität stellt einen grundlegenden Bestandteil in der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern dar.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher festzustellen, welchen Einfluss Vorhofflimmern auf die hämodynamischen Parameter von internistischen Intensivpatienten hat. Dafür wurde eine Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank auf Basis eines erweiterten hämodynamischen Monitorings zum Vergleich der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Sinusrhythmus und Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt.

Untersucht wurden hierzu 1067 Patienten, bei denen mittels PiCCO-System insgesamt 19025 transpulmonale Thermodilutionsmessungen (TPTD) erfolgten. Als hämodynamische Kenngrößen wurden die Vorlastparameter (GEDVI, ZVD), die Kontraktilitätsparameter (HI, SVI, dPmax), die Lungenparameter (ELWI, PVPI), der Cardiac Power Index (CPI), die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Druck (MAD) erhoben. Besonderes Augenmerk wurde auf die volumetrischen Vorlast-Parameter gelegt, da diese bei Patienten mit Vorhofflimmern und mit zusätzlichen septischen Schock zur Beurteilung der Vorlast und der Volumenreagibilität von großer Bedeutung sind. Die dynamischen Variabilitäts-bedingten Parameter wie Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) konnten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zur Beurteilung der Volumenreagibilität verwendet werden. Zwingende Voraussetzung (Hauptkriterien) für die dynamischen Parameter sind das

Vorhandensein von Sinusrhythmus sowie von druckkontrollierter Beatmung (Huber et al., 2018; Mair et al., 2017). Diese Kriterien waren nicht bei allen Intensivpatienten gegeben.

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine statistisch-retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank. Die vorgestellten Daten des Patientenkollektivs wurden im Zeitraum von 06/2011 bis 12/2017 auf der internistisch-gastroenterologischen Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erfasst. Im Fokus der Datenerfassung standen intensivpflichtige Patienten, die neben den standardmäßig eingesetzten intensivmedizinischen Monitoring-Systemen zur Überwachung der Vitalwerte an ein PiCCO-System angeschlossen waren. Zur Datenerhebung wurde das PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion Medical System SE, München verwendet. Dies sind Systeme zur hämodynamischen Überwachung auf Intensivstationen, die klinisch etabliert und weltweit verbreitet sind (Gassanov, Caglayan, Nia, Erdmann, & Er, 2011). Die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO wurde unabhängig von dieser Studie und streng nach medizinischer Notwendigkeit gestellt. Liegedauer, Art und Schwere der Krankheit oder sonstige deskriptive Patientenkriterien hatten keinen Einfluss in die Studie. Die Patienten- und Messdaten wurden anonymisiert in der Datenbank gespeichert.

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Projekt-Nummer: 3049/11s) überprüft und zugelassen.

3.2 Population

3.2.1 Patienten

In die Studie wurden insgesamt 1067 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von 06/2011 bis 12/2017 auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Bei allen Patienten war unabhängig von dieser Studie die Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durch das PiCCO-System gegeben.

3.2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren ein Mindestalter von 18 Jahren sowie ein hämodynamisches Monitoring mittels des PiCCO-Systems bei intensivpflichtigen Patienten. Als Voraussetzung hierfür waren das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters (ZVK), sowie eines peripheren arteriellen Katheters nötig.

Durch diese Einschlusskriterien konnte ein Patientenkollektiv erreicht werden, welches weitestgehend dem klinischen Bild einer internistisch-gastroenterologischen Intensivstation entspricht. 1067 Patienten mit insgesamt 19025 transpulmonalen Thermodilutionsmessungen erfüllten diese Einschlusskriterien.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie waren Patienten mit bekannter Herzklappeninsuffizienz oder bekanntem Links-Rechts-Shunt sowie schwangere Patientinnen.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Erhobene Daten

Bei jedem Patienten der Studie wurden die Ergebnisse aller transpulmonalen Thermodilutionsmessungen, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation durchgeführt wurden, anhand eines standardisierten Formblattes (PiCCO-Protokoll, s. Abbildung 2) dokumentiert.

Zunächst wurden die Patientencharakteristika wie Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und Körpergewicht eingetragen. Neben Datum und Uhrzeit wurden bei jeder TPTD-Messung folgende Parameter notiert: die Lage des zentralen Venenkatheters (V. jugularis, V. femoralis oder V. subclavia), die Herzfrequenz (HF), der Herzrhythmus (HR) (Sinusrhythmus (SR), absolute Arrhythmie (AA) oder Sinusarrhythmie (SA)), der systolische ($RR_{\text{sys.}}$) und diastolische Blutdruck ($RR_{\text{diast.}}$), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), der zentrale Venendruck (ZVD), der Pulskontur-Herzindex vor der Thermodilution ($PCHI_{\text{vor TD}}$), der

periphere Gefäßwiderstandsindex (SVRI), der Index der Linkskontraktilität (dPmax), der globalenddiastolische Volumenindex (GEDVI), die Schlagvolumenvariation (SVV), die Pulsdruckvariation (PPV), der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI), der Schlagvolumenindex (SVI), der Herzindex (HI), die globale Auswurfraction (GEF), der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) und der kardiale Kraftindex (CPI).

Zusätzlich wurde der Atemmodus des Patienten protokolliert, ob eine Spontanatmung (SA), eine druckunterstützte (DU) oder eine druckkontrollierte (DK) Atmung zum Zeitpunkt der Messung vorlag und ob Katecholamine verabreicht wurden.

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

 Klinikum rechts der Isar
 Technische Universität München

Patient: _____ Größe [cm]: _____ Gewicht [kg]: _____ Seite: _____

Datum	Zeit	ZVK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{Tidal}	PCHI	SVRI	dPmax	GEDVI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
		V. jug. V. fem.		SR AA	sys/dia(MAD)	2-10 mmHg	SA, DU DU		vor TD	1700- 2400	1200-2000	600- 800	≤10	≤10	3.0-7.0	40-60 3.0-5.0	25-35	1.0-3.0	0.5-0.7		
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen												
					/ ()																
		Volumengabe <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> reduzieren <input type="checkbox"/> erhöhen					Diuretika/UF <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		Katecholamine <input type="checkbox"/> beibehalten <input type="checkbox"/> ändern: _____												

Erstellt von: PD Dr. Wolfgang Huber M3M_FB_PiCCO-Protokoll ICU 2-11_120430 Seite 1 von 1

Abbildung 2: PiCCO-Protokoll der Intensivstation R3a, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

In die Datenbank, die der vorliegenden Studie zu Grunde liegt, gingen neben dem Inhalt dieses Protokolls, auch Alter und Body-Mass-Index (BMI), sowie bei beatmeten Patienten folgende Beatmungsparameter mit ein: das Tidalvolumen (V_{Tidal}), die Atemfrequenz (AF), das Minutenvolumen (MV), der positiv-endexpiratorische Druck (PEEP), der maximale (Pmax) und der mittlere (Pmittel) Beatmungsdruck, die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂), der Horowitz-Quotient und der Oxygenierungsindex.

Für jede Messung aus der Blutgasanalyse wurden bei beatmeten Patienten der pH-, der pCO₂- und der pO₂-Wert mit in die Datenbank aufgenommen.

Tabelle 2 und 3 zeigen eine Auflistung aller gemessenen Parameter.

Kreislaufparameter	Beatmungsparameter
HF	V _{Tidal}
RR	AF
MAD	MV
ZVD	PEEP
PCHI	P _{max}
SVRI	P _{mittel}
dPmax	FiO ₂
GEDVI	BGA-Werte
SVV	pH
PPV	pCO ₂
ELWI	pO ₂
SVI	
HI	
GEF	
PVPI	
CPI	

Tabelle 2: Beatmungsparameter und BGA-Werte

Tabelle 3: Kreislaufparameter

Zudem erfolgte eine Einteilung der Patienten nach der in Tabelle 4 aufgelisteten sieben Diagnosegruppen. Die jeweilige Diagnose wurde aus den Patientenakten entnommen.

Diagnosegruppen
Sepsis
Leberversagen/ Leberzirrhose/ Hepatorenales Syndrom
Gastrointestinale Blutungen
Pneumonie/ Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)
Kreislaufversagen/ andere kardiale Erkrankungen
Schwere Pankreatitis
Andere Erkrankungen

Tabelle 4: Diagnosegruppen

3.3.2 Häodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin

Häodynamisches Monitoring beschreibt die wiederholte oder kontinuierliche Echtzeiterfassung verschiedener kardiovaskulärer Parameter zur Beurteilung der Kreislaufsituation und der Gewebeoxygenierung, zur Therapiesteuerung sowie zur Prävention von Komplikationen. Es stellt einen grundlegenden Bestandteil in der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten dar. Als erstes ist die klinische Einschätzung eines Patienten durch einen erfahrenen Intensivmediziner von großer Bedeutung. Sie stellt die Voraussetzung für die Entscheidung über ein adäquates Monitoring dar. Die klinische Untersuchung eines Patienten kann beispielsweise mittels Inspektion der Zunge, der Extremitäten und der Halsvenenfüllung, Beurteilung des Hautturgors, pulmonaler Auskultation und Perkussion sowie abdominaler Palpation zur Beurteilung des Volumenstatus beitragen und erste wichtige Anzeichen einer Stauung oder Hypoperfusion liefern. (Janssens, 2000; Janssens et al., 2016)

Das häodynamische Monitoring lässt sich in ein Basismonitoring und in ein erweitertes häodynamisches Monitoring einteilen. Unabhängig von der Schwere der Erkrankung wird bei jedem intensivpflichtigen Patienten routinemäßig ein Basismonitoring durchgeführt. Hierbei werden Herzrhythmus und -frequenz in Form eines kontinuierlichen EKG-Monitorings, nicht invasiv abgeleiteter Blutdruck, Atemfrequenz, oxymetrische Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur gemessen. In die Entscheidung, ob ein erweitertes häodynamisches Monitoring erforderlich ist, fließen die Situation des Patienten und die Anamnese, der Erkrankungsschweregrad, die Laborbefunde und die, durch das Basismonitoring ermittelten Werte, mit ein. Dies ist immer dann der Fall, wenn eine differenzierte Herz-Kreislauf-Diagnostik, eine Abschätzung des Gleichgewichts zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch sowie die Frage nach dem Volumenstatus des Patienten im Vordergrund stehen. Es erfolgt dann auf der Grundlage der Erkenntnisse die Abwägung einer Volumen- oder Flüssigkeitstherapie. (Janssens et al., 2016)

Für das häodynamische Monitoring stehen dem behandelnde Intensivmediziner verschiedene Messverfahren zur Verfügung, die sich in Invasivität und Kontinuität der Datenerfassung unterscheiden. Bei der Indikationsstellung muss stets die Abschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erfolgen, da für invasive Messtechniken die Anlage eines

zentralvenösen, pulmonalarteriellen oder peripher-arteriellen Katheters erforderlich ist. Bei nicht-invasiven Verfahren bleibt die körperliche Integrität des Patienten unberührt.

Zudem werden kontinuierliche von diskontinuierlichen Verfahren unterschieden. Der Pulmonalarterienkatheter (PAK), welcher sich der pulmonalarteriellen Thermodilution (TD) bedient und das weniger invasive PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output-System; PULSION Medical Systems SE, München, DE), das die transpulmonale Thermodilution mit der arteriellen kontinuierlichen Pulskonturanalyse (PCA) vereint, gehören zu den gebräuchlichsten invasiven hämodynamischen Messmethoden. (Hintzenstern, 2006; Janssens, 2000)

In der vorliegenden Dissertation soll nur auf das PiCCO-System, welches in der Studie verwendet wurde, näher eingegangen werden. Die anderen Verfahren sollen der Vollständigkeit halber erwähnt sein.

3.3.3 Methoden der Messung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen (HZV) hat eine zentrale Bedeutung bei der hämodynamischen Überwachung von schwerstkranken Patienten, denn es stellt das Maß für die globale Perfusion des Organismus und die Pumpfunktion des Herzens dar und ist damit Grundlage für eine differenzierte Therapieentscheidung und -überwachung in der Intensivmedizin.

Als Messmethoden für das HZV existieren verschiedenste diskontinuierliche und kontinuierliche Verfahren. Die Farbstoffdilution mit Indozyaningrün, die pulmonalarterielle Thermodilution und die Lithiumdilution zählen zu den diskontinuierlichen Verfahren und beruhen auf der Indikator-dilutionstechnik. Die für die vorliegende Arbeit relevante Methode zur Messung des HZV ist die kardiopulmonale Thermodilution. Demzufolge wird in den folgenden Kapiteln auf diese Methode näher eingegangen.

Bei der kontinuierlichen Bestimmung des HZV sind ultraschallbasierte Verfahren wie die transösophageale Echokardiographie (TEE), die Impedanzkardiographie als nicht-invasive Messmethode, sowie die arterielle Pulskonturanalyse zu nennen. In den folgenden Kapiteln soll lediglich auf die arterielle Pulskonturanalyse eingegangen werden, da das in der vorliegenden Studie verwendete Monitoring-System PiCCO, diese Methode verwendet.

3.3.3.1 Das Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) beschreibt das Blutvolumen, das vom linken Ventrikel pro Minute ausgeworfen wird und wird aus dem Produkt von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) berechnet. Der Normalwert für das HZV bei gesunden Erwachsenen in Ruhe wird zwischen 3 bis 7 Liter pro Minute angegeben, kann aber bei körperlicher Anstrengung durch Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens um ein Vielfaches größer sein.

$$HZV = SV \times HF$$

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]

SV = Schlagvolumen [l]

HF = Herzfrequenz [1/min]

Die wichtigsten Determinanten des Schlagvolumens sind die Vorlast, die Nachlast und die myokardiale Kontraktilität (s. Abbildung 3). Sollte es zu einem Abfall des Schlagvolumens kommen, kann das HZV zeitweise durch eine sympathische Steigerung der Herzfrequenz aufrechterhalten werden. Das auf die Körperoberfläche bezogene SV wird als Schlagvolumenindex (SVI) bezeichnet. Die Herzfrequenz unterliegt einer Regulierung durch das autonome Nervensystem und die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards. (Pulsion Medical Systems SE, 2018; D. Reuter & Goetz, 2005)

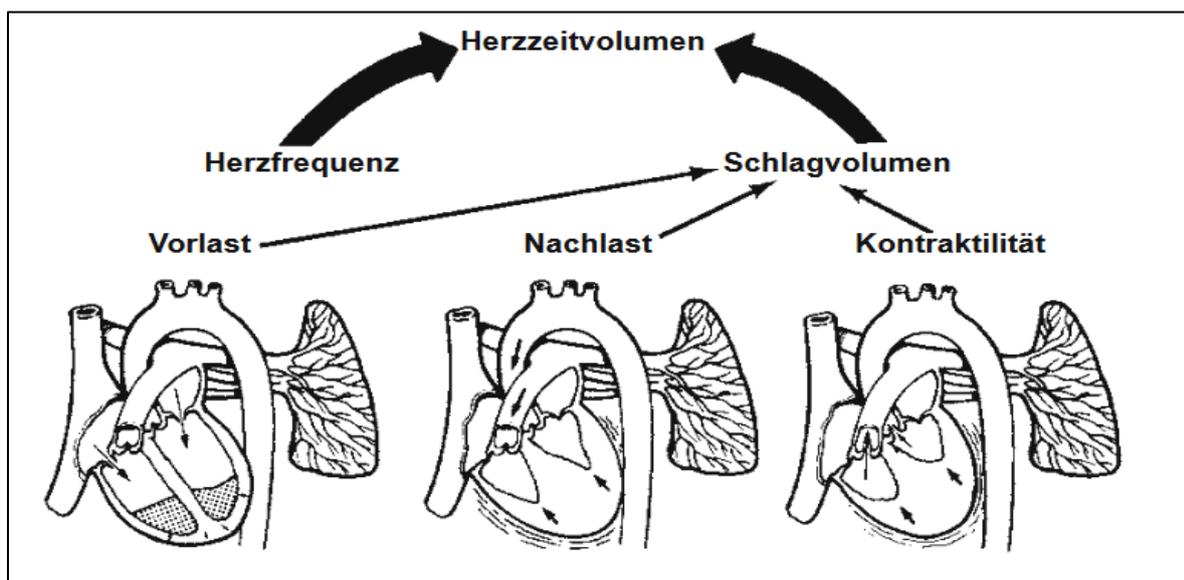


Abbildung 3: Determinanten des Herzzeitvolumens (McGee, Headley, & Frazier, 2009)

Der Herzindex (HI) setzt sich aus dem Produkt aus Schlagvolumenindex und Herzfrequenz zusammen. Er stellt somit das Herzzeitvolumen (HZV) bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) dar und bietet damit eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit. Als Pulskontur-Herzindex wird der kontinuierlich gemessene Herzindex bezeichnet. Normwertige Herzindex-Werte liegen zwischen 2,5 und 4,5 l/min/m² Körperoberfläche.

3.3.3.2 Indikatordilutionsverfahren bzw. Thermodilution

Auf der Grundlage der Indikatordilutionskurven kann das HZV berechnet werden. Bei der Durchführung des Indikatordilutionsverfahren erfolgt die intravaskuläre Applikation einer definierten Menge eines Indikators. Farbstoffe (Indocyaningrün), Gase (Sauerstoff (O₂), Kohlendioxid (CO₂), Edelgase), radioaktive Stoffe, Temperatur (ein Wärme- bzw. Kältebolus wie z.B. eisgekühlte NaCl-Lösung) sowie Stoffe, bei denen die Konzentration mittels elektrochemischer Verfahren bestimmt werden kann (Lithium), können als Indikatoren eingesetzt werden. Ein idealer Indikator sollte sich gleichmäßig im Blut verteilen, darf nicht toxisch sein und darf das Gefäßsystem zwischen Injektionsstelle und Messpunkt nicht verlassen. Er verteilt sich im Blutvolumen und wird darin verdünnt; anschließend wird die Veränderung seiner Konzentration über die Zeit an einem Ort stromabwärts des Kreislaufs gemessen. Die Basis des Indikatordilutionsverfahrens ist die Annahme, dass eine Indikatormenge, die in ein geschlossenes System, wie hier in den vaskulären Raum, injiziert wird, flussabwärts wieder in der gleichen Menge nachweisbar sein sollte. Das HZV kann nun anhand der Verdünnungsgeschwindigkeit bestimmt werden. Durch dieses Verfahren kann eine Momentaufnahme der Herz-Kreislauf-Situation ermittelt werden. (D. Reuter & Goetz, 2005)

Transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO-System

Die Indikatordilution mittels zentralvenöser Injektion eines Kältebolus wird auch als Thermodilution bezeichnet. Diese Methode wird zur Bestimmung des HZV und weiterer hämodynamischer Parameter eingesetzt. Abhängig von der Position des Thermistors unterscheidet man zwei Thermodilutionsverfahren: die pulmonalarterielle Thermodilution und die trans(kardio)pulmonale Thermodilution (TPTD). Auf Letztere soll in diesem

Zusammenhang näher eingegangen werden, da es die für die vorliegende Arbeit relevante Methode zur Messung des HZV ist. Als Messsystem wird im Rahmen dieser Studie das PiCCO-System verwendet, welches die transpulmonale Thermodilution und die Pulsconturanalyse kombiniert. Hierbei wird dem Patienten eine gekühlte Indikatorflüssigkeit (isotonische Kochsalzlösung von 8°C) über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) injiziert. Die Kälte, die in diesem Fall den Indikator darstellt, verteilt sich nun in den Flüssigkeitskompartimenten, die zwischen Injektionsstelle und Messpunkt liegen. Ein arterieller Thermodilutionskatheter, der als Messpunkt dient, misst über einen Thermistor die Temperaturveränderung über die Zeit und ist weiter distal im arteriellen System angebracht. Ein Thermistor ist ein als Temperatursensor verwendeter elektrischer Widerstand. (Pulsion Medical Systems SE, 2018; D. Reuter & Goetz, 2005)

Über den PiCCO-Katheter kann eine Thermodilutionskurve aufgezeichnet werden und über diese, verschiedene Volumenparameter, insbesondere das HZV berechnet werden. Dazu wird nun die Konzentrationsänderung des Indikators, in diesem Fall die Temperaturänderung über die Zeit aufgetragen und in Form einer charakteristischen Konzentrationszeitkurve/Verdünnungskurve visualisiert. Das HZV kann nach der modifizierten Steward-Hamilton-Formel aus der Fläche unter der Kurve berechnet werden. Die Fläche unter der Kurve ist dabei umgekehrt proportional zum HZV (s. Abbildung 4). (Hamilton, Moore, Kinsman, & Spurling, 1932; Stewart, 1897, 1921)

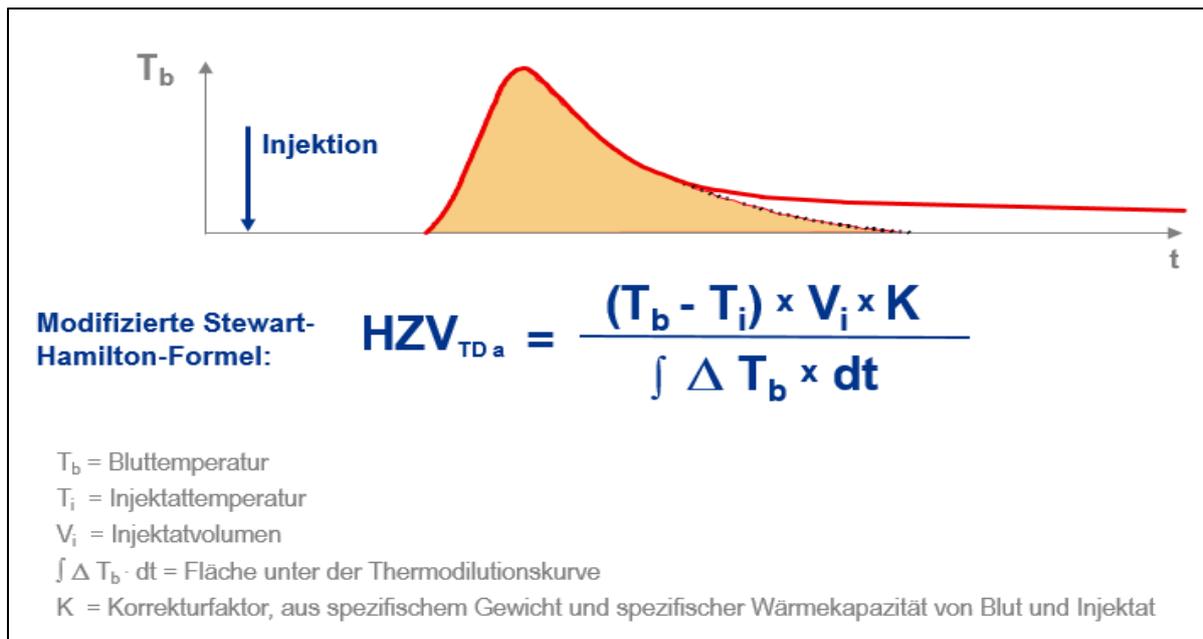


Abbildung 4: Thermodilutionskurve und modifizierte Stewart-Hamilton-Formel, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Aus der Thermodilutionskurve können neben dem HZV auch noch andere Volumenparameter der verschiedenen Kompartimente des Herz-Kreislauf-Systems sowie das extravaskuläre Lungenwasser berechnet werden. Der Indikator gibt nach zentralvenöser Injektion in jedem Kompartiment Wärme ab, dadurch werden die verschiedenen Volumenkompartimente messbar (s. Abbildung 5). Das Injektat fließt durch folgende Kompartimente (Huber & Rockmann, 2008; Sakka, Reuter, & Perel, 2012):

- Rechter Vorhof (Rechtsatriales Enddiastolisches Volumen, RAEDV)
- Rechter Ventrikel (Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen, RVEDV)
- Lungenstrombahn (Pulmonales Blutvolumen, PBV)
- Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW), nimmt am Wärmeaustausch teil, wird aber nicht vom Injektat durchflossen
- Linker Vorhof (Linksatriales Enddiastolisches Volumen, LAEDV)
- Linker Ventrikel (Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen, LVEDV)

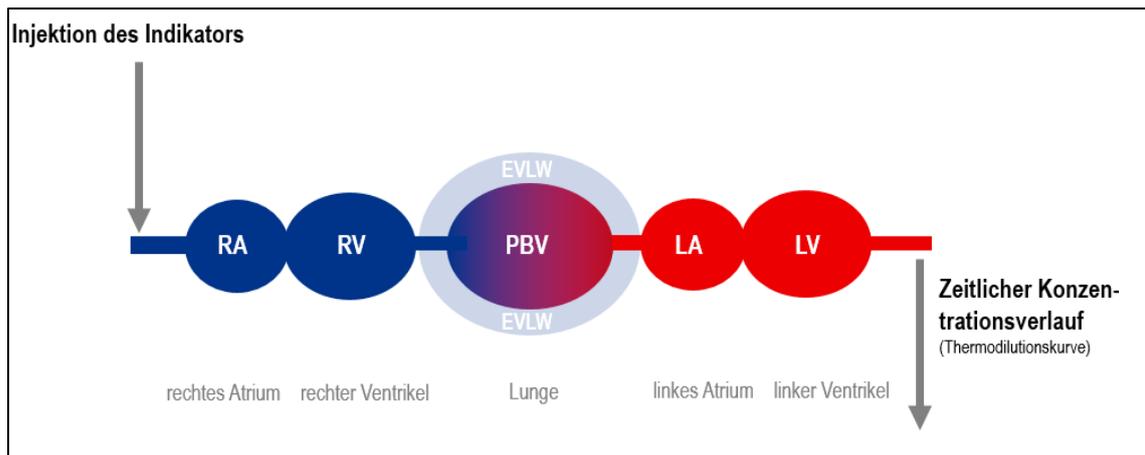


Abbildung 5: Blutfluss und Weg des Indikators durch die verschiedenen Kompartimente des Thorax, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems SE, 2008)

Im Folgenden wird die Zusammensetzung einiger weiterer Gesamtkompartimente dargestellt. Letztere werden für die folgenden Berechnungen benötigt (Pulsion Medical Systems SE, 2008; Rockmann, 2011).

Das intrathorakale Thermodilutionsvolumen (ITTV) setzt sich aus den blutführenden Anteilen und dem extravaskulären Lungenwasser (EVLW) zusammen:

$$ITTV = (RAEDV + RVEDV + LAEDV + LVEDV) + PBV + EVLW$$

Als globales enddiastolisches Volumen (GEDV) wird das gesamte Blutvolumen bezeichnet, das sich in den vier Herzkammern befindet. Das auf die Körperoberfläche bezogene GEDV wird als globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) bezeichnet.

$$GEDV = RAEDV + RVEDV + LAEDV + LVEDV$$

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) besteht aus dem GEDV und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV). Es stellt das Blutvolumen dar, welches sich im gesamten Herzen und in der Lungenstrombahn befindet.

$$ITBV = (RAEDV + RVEDV + LAEDV + LVEDV) + PBV$$

$$ITBV = GEDV + PBV$$

Das ITTV ergibt sich aus der Thermodilutionskurve und dem HZV, da die Indikatorflüssigkeit (eisgekühlte NaCl-Lösung) beim Durchfluss durch alle Kompartimente permanent Kälte abgibt. Zunächst sollte die mittlere Transitzeit (Mean Transit time, MTt) bestimmt werden (s. Abbildung 6). Sie ist die durchschnittliche Zeit, nach der 50 % der Indikatorflüssigkeit an dem arteriellen Thermistor vorbeigeflossen ist. Zwischen dem HZV und der MTt ergibt sich folgender rechnerischer Zusammenhang:

$$ITTV = HZV \times MTt$$

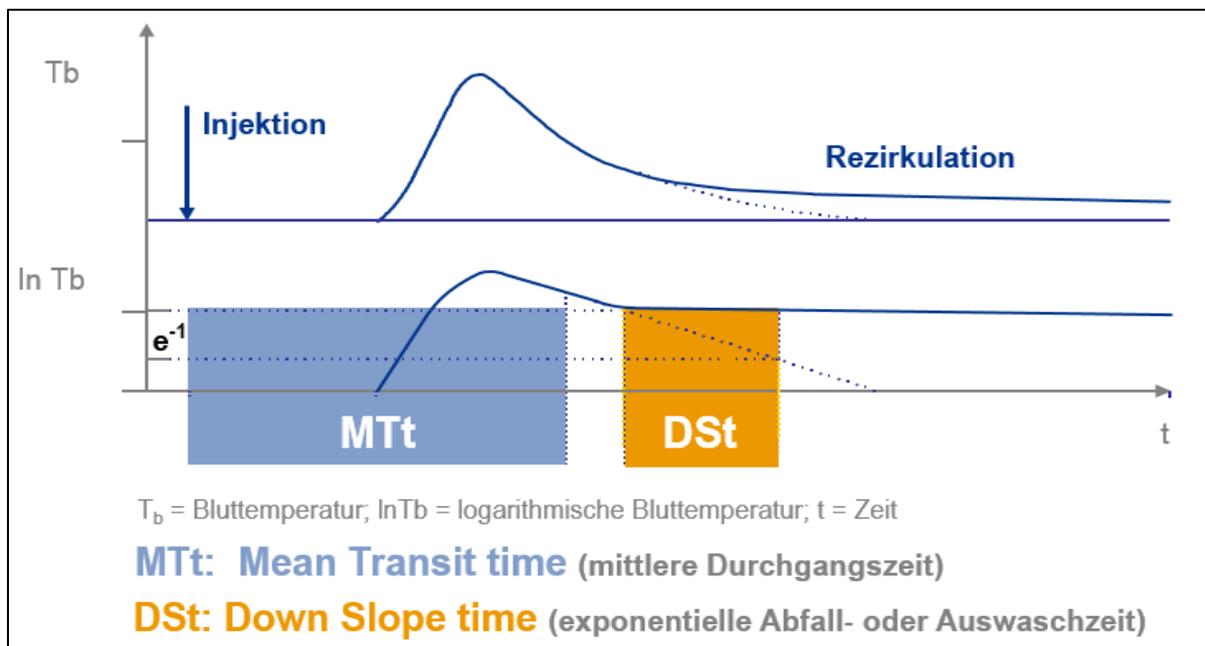


Abbildung 6: Mean Transit time (MTt) und Down Slope time (DSt), modifiziert nach (Pulsion Medical Systems SE, 2008)

Die Lunge ist das größte Volumen innerhalb des ITTV. Dieses große Volumen umfasst Teilvolumina, die wiederum in ihrer Gesamtheit als pulmonales Thermovolumen (PTV) bezeichnet werden. Das PTV kann durch die Down Slope time (DSt) berechnet werden. Die DSt beschreibt die exponentielle Abfallzeit der Thermodilutionskurve (siehe Abbildung 6). Das PTV ergibt sich demnach aus dem Produkt der DSt und des HZV.

Abbildung 7 verbildlicht die Gesamtheit der intrathorakalen Mischkammern und die Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens.

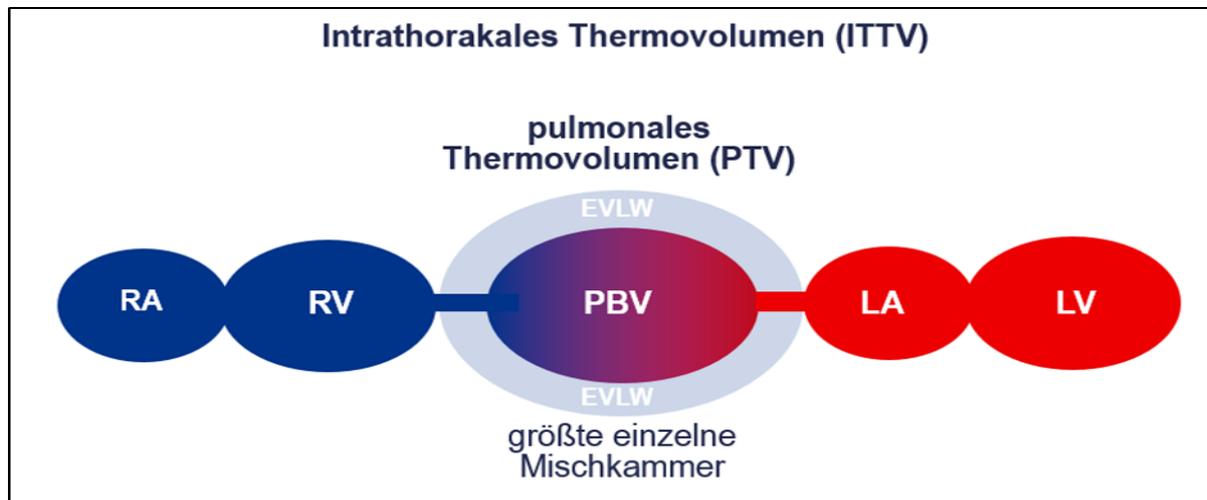


Abbildung 7: Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems SE, 2008)

Um das pulmonale Blutvolumen bestimmen zu können, ist eine Berechnung des pulmonalen Thermovolumens (PTV) notwendig:

$$PTV = HZV \times DSt$$

Nun kann das globale enddiastolische Volumen (GEDV) bestimmt werden. Es entspricht der Differenz von ITTV und PTV und beschreibt den Füllungszustand des Herzens und damit die kardiale Vorlast:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Das pulmonale Blutvolumen des Menschen stellt ca. 25 % des enddiastolischen Blutvolumens dar, demzufolge ergibt sich:

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

Da nun alle notwendigen Parameter bekannt sind, kann im nächsten Schritt das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) berechnet werden:

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

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

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

Jetzt ist es möglich alle relevanten Volumina aus den gemessenen Zeiten und dem Thermodilutionskurvenverlauf zu bestimmen. Von großem klinischem Interesse sind die Parameter GEDV und EVLW. Das GEDV gibt Auskunft über die kardiale Vorlast und dient zudem als Entscheidungshilfe bei Fragen der Volumen- und Flüssigkeitstherapie von Intensivpatienten. Das EVLW wird im klinischen Alltag zur Quantifizierung von Lungenödem herangezogen, welche eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium des Lungengewebes oder den Alveolen darstellt. (Rockmann, 2011)

3.3.3.3 Die arterielle Pulskonturanalyse

Das PiCCO-System (PULSION Medical Systems SE, München, DE), welches im Rahmen der vorliegenden Studie verwendet wurde, kombiniert neben dem diskontinuierlichen Verfahren der Thermodilution auch die Pulskonturanalyse, die die Registrierung kontinuierlicher hämodynamischer Parameter zur Beurteilung von Fluss, Kontraktilität, Nachlast und Volumenreagibilität erlaubt. Die Pulskonturanalyse kann für die Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens das HZV und das linksventrikuläre Schlagvolumen kontinuierlich und in Echtzeit wiedergeben.

Im Jahre 1899 beschrieb der Arzt und Physiologe Otto Frank erstmals die charakteristische arterielle Pulscurve, auf dieser die Methode der Pulskonturanalyse beruht (Frank, 1899). Die sog. Windkesselfunktion stellt die physiologische Grundlage dieser Kurve dar und bezeichnet die Speicherfunktion der Aorta und herznaher Arterien, welche in der Systole das Schlagvolumen durch Dehnung der Wand aufnehmen und daraufhin in der Diastole durch

elastische Entspannung der Gefäßwände wieder abgeben. „Es wird also ein stoßweises Fließen in ein mehr gleichmäßiges verwandelt“. (Frank, 1899)

Das Herz erzeugt eine pulsatorische Strömung, die in eine stationäre Strömung umgewandelt wird. Zudem wird eine Dämpfung der Amplitude des Druckpulses und Strömungspulses erzeugt. (Rettig & Kuschinsky, 2008)

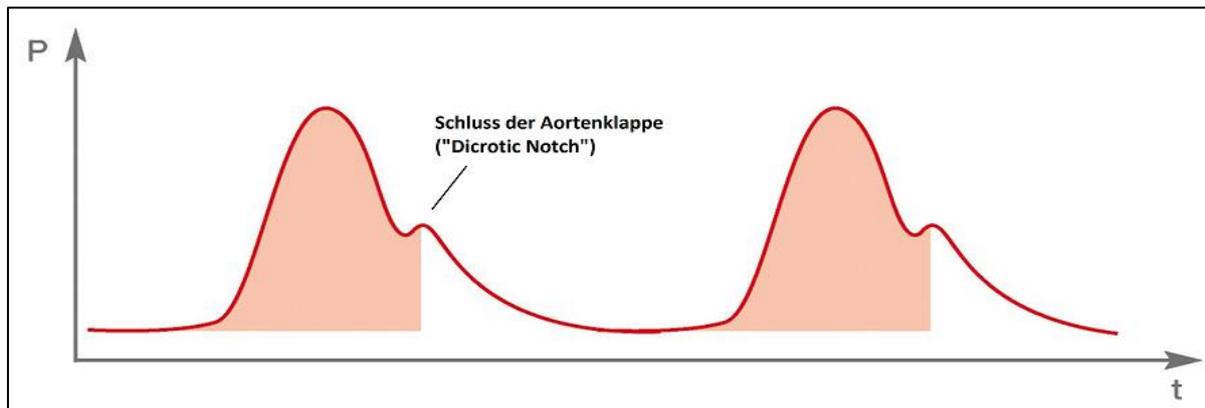


Abbildung 8: Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Das Schlagvolumen wird aus dem Quotienten aus der Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve und der patientenspezifischen Impedanz der Aorta bestimmt und kann anhand der Kontur der arteriellen Pulscurve (s. Abbildung 8) „Herzschlag für Herzschlag“ abgeschätzt werden. Die Fläche unter dem systolischen Abschnitt der arteriellen Druckkurve (in Abbildung 8 rot hinterlegt) ist direkt proportional zum Schlagvolumen. (Wesseling, Jansen, Settels, & Schreuder, 1993)

Die Kalibrierung der kontinuierlichen Pulsconturanalyse wird mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt. Das durch die transpulmonale Thermodilution ermittelte Schlagvolumen kann mit der Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve in Relation gesetzt werden. Regelmäßige Kalibrierungen erlauben eine exakte Bestimmung des HZV. (Gödje et al., 2002; Zöllner et al., 2000)

3.3.4 Das PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output)-System

Bei dem PiCCO-System (PULSION Medical Systems SE, München, DE) handelt es sich um ein Messgerät, welches die transpulmonale Thermodilution und die arterielle Pulskonturanalyse als zwei Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitorings kombiniert. Es misst, die in Tabelle 5 und 6 aufgelisteten Parameter bettseitig und in Echtzeit. In den letzten Jahren hat sich das PiCCO-System zu einem weit verbreiteten Standardverfahren in der hämodynamischen Überwachung intensivpflichtiger Patienten neben dem Pulmonalkatheter etabliert. Die Überwachung mittels PiCCO-System sollte vor allem bei hämodynamischer Instabilität und unklarem Volumenstatus sowie zur Therapiesteuerung angewendet werden. Die Indikation zur Überwachung mittels eines PiCCO-Monitors ist insbesondere bei Patienten mit Sepsis oder Multiorganversagen, bei Patienten mit kardiogenen, septischen oder traumatischen Schock und bei Patienten mit ARDS, schweren Verbrennungen sowie bei Pankreatitis-Patienten gegeben. Es kommt ebenso zur intraoperativen Überwachung von Hochrisikopatienten in der Chirurgie, sowie in der Notfallmedizin zur schnellen Überprüfung des hämodynamischen Gesamtzustandes eines Patienten zum Einsatz. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Um das PiCCO-System anwenden zu können, sind grundsätzlich zwei Zugänge notwendig. Der Patient benötigt einen möglichst mehrlumigen zentralen Venenkatheter (V. jugularis bzw. V. subclavia), bei diesem ein Injektat-Temperatur-Sensor zwischengeschaltet wird, welcher wiederum die Temperatur der Indikatorflüssigkeit zum Injektionszeitpunkt erfasst. Ein Arterienkatheter (A. femoralis) stellt den zweiten benötigten Zugang dar, für diesen wird ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter (Pulsiocath, PULSION Medical Systems SE, München, DE) verwendet, der ebenfalls eine Thermistorsonde trägt.

Das PiCCO-System weist eine geringere Invasivität auf, verglichen mit anderen Verfahren, wie z.B. dem PAK. Ein zentraler Venenkatheter ist bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation zur Applikation von Medikamenten ohnehin oft obligat. Auch der arterielle Katheter ist häufig zur invasiven Blutdruckmessung schon vorhanden. (Bellomo & Uchino, 2003; Rockmann, 2011)

Als Komplikationen bei der Katheteranlage können Gefäßperforationen, Hämatome, in seltenen Fällen Pneumothoraces, Luftembolien, Nervenschädigungen, Herztamponaden und bei längerer Liegedauer Infektionen auftreten (Gassanov, Caglayan, Nia, Erdmann, & Er, 2010).

Eine Limitation für den Einsatz des PiCCO besteht bei Patienten mit intrakardialen Shunts, intraaortaler Ballonpumpe (IABP), signifikanter Aorteninsuffizienz, peripheren Gefäßerkrankungen und ausgeprägten kardialen Rhythmusstörungen.

In den Tabellen 5 und 6 sind die, mittels transpulmonaler Thermodilution und arterieller Pulskonturanalyse, erhobenen Parameter aufgelistet (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Parameter	Abkürzung	Normwerte	Einheit
Herzindex	HI	3-5	l/min/m ²
Globaler enddiastolischer Volumenindex	GEDVI	680-800	ml/m ²
Extravaskulärer Lungenwasserindex	ELWI	3,0-7,0	ml/kg
Globale Ejektionsfraktion	GEF	25-35	%
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI	1,0-3,0	-
Kardialer Funktionsindex	CFI	4,5-6,5	1/min
Intrathorakaler Blutvolumenindex	ITBI	850-1000	ml/m ²

Tabelle 5: PiCCO-Parameter, erhalten durch intermittierende TPTD, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems 2018)

Um mit der Durchführung der TPTD beginnen zu können, müssen einmalig Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten in das System eingegeben werden. Danach erfolgen unmittelbar drei Messungen hintereinander, von denen dann der Mittelwert (MW) gebildet wird. Als Ergebnis wird eine Thermodilutionskurve auf dem Monitor angezeigt. Zur Bestimmung des HZV wird die Fläche unter der Thermodilutionskurve verwendet (s. Kapitel 3.3.3.2) (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Parameter	Abkürzung	Normwerte	Einheit
Pulskontur-Herzeitvolumen	PCHZV	3-5	l/min
Schlagvolumenindex	SVI	40-60	ml/m ²
Systemisch vaskulärer Widerstandsindex	SVRI	1700-2400	dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²
Schlagvolumenvariation	SVV	≤10	%
Pulsdruckvariation	PPV	≤10	%
Linksventrikuläre Kontraktilität	dPmax	-/-	mmHg/s
Cardiac Power Index	CPI	0,5-0,7	W/m ²
Herzfrequenz	HF	60-100	min ⁻¹
Mittlerer arterieller Blutdruck	MAD	70-90	mmHg

Tabelle 6: PiCCO-Parameter, erhalten durch kontinuierliche Pulskonturanalyse, modifiziert nach (Pulsion Medical Systems 2018)

Bei der Pulskonturanalyse sollte regelmäßig (alle 8 Stunden) eine Rekalibrierung erfolgen. Dafür verwendet der PiCCO die TPTD als Referenzverfahren (Pulsion Medical Systems SE, 2018). Es wird außerdem der ZVD in mmHg kontinuierlich gemessen.

3.3.5 Zielgrößen des hämodynamischen Monitorings

Das HZV und dessen wichtigste Einflussfaktoren (Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität) sind zentrale Größen der Herz-Kreislauf-Funktion. In den letzten Jahren hielten immer mehr Methoden Einzug in den klinischen Alltag, die es ermöglichen, diese verschiedenen hämodynamischen Parameter zu erfassen. (Huber & Rockmann, 2008)

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über einige etablierte hämodynamische Kenngrößen. Besonderes Augenmerk liegt auf dem PiCCO-System, das im Rahmen der vorliegenden Studie verwendet wurde, sowie auf den Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse.

3.3.5.1 Vorlastparameter

Die Einschätzung und Steuerung der Vorlast ist besonders wichtig für eine adäquate Flüssigkeitstherapie bei kritisch kranken Patienten. Die Therapie basiert auf dem physiologischen Zusammenhang zwischen Vorlast und HZV, bekannt als Frank-Starling-Mechanismus. Dieser beschreibt den Zusammenhang zwischen der enddiastolischen myokardialen Wandspannung der Ventrikel und dem Schlagvolumen. Die kardiale Vorlast (preload) ist ein Maß für die Vordehnung der myokardialen Sarkomere während der Diastole. Bis zu einem gewissen Grad kann eine stärkere Vordehnung des Herzmuskels die kardiale Auswurfleistung und damit das HZV erhöhen. Wird jedoch eine bestimmte Wandspannung bzw. Vorlast überschritten, reagiert das Herz mit Abnahme des Schlagvolumens, das HZV steigert sich nicht mehr. Die Vorlast umfasst als quantitatives Maß für das zentrale Blutvolumen, das Volumen der venösen Kapazitätsgefäße, der Lungenstrombahn und der vier Herzbinnenräume. Für eine Vorhersage der Volumenreagibilität des Patienten ist die Ermittlung der Vorlast elementar. Die Parameter, welche die Vorlast indirekt widerspiegeln, werden in druckbasierte, volumetrische und auf der Variabilität des Schlagvolumens oder des Pulsdrucks basierende Verfahren unterteilt. (Huber & Rockmann, 2008; D. A. Reuter, Goetz, & Peter, 2003)

In der vorliegenden Dissertation soll besonders auf die volumetrischen Vorlast-Parameter eingegangen werden, da diesen Parametern im klinischen Alltag eine große Bedeutung bei der Steuerung der Volumentherapie zukommen.

Druckbasierte Parameter

Unter den druckbasierten Parametern sind der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (Pulmonary Arterial Wedge Pressure, PAWP) als Surrogatparameter für die Vorlast zu nennen. Während der ZVD im Idealfall dem Druck im rechten Vorhof entspricht, beschreibt der PAWP den Druck im linken Vorhof. Die PAWP-Messung erfolgt über einen Pulmonalarterienkatheter (PAK), der nach seinen Entwicklern als „Swan-Ganz-Katheter“ benannt ist. (Huber & Rockmann, 2008; Swan et al., 1970)

Insbesondere der ZVD ist ein häufig verwendeter Parameter zur Überwachung und Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes eines Patienten auf der Intensivstation. Einige Studien konnten

zeigen, dass der ZVD den volumetrischen Parametern und den Variabilitäten unterlegen war. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass Füllungsdrücke einer Vielzahl von Einflussfaktoren unterliegen, z.B. führten intrathorakale und intraabdominelle Druckerhöhungen zu einem erhöhten ZVD (z.B. durch Beatmung oder Aszites). Weitere Störfaktoren waren extrakardial, kardial und technisch bedingt. Demnach sagen die Druckparameter ZVD und PAWP die Volumenreagibilität am schlechtesten voraus. (Huber & Rockmann, 2008; Janssens et al., 2016)

Volumetrische Parameter

Durch das PiCCO-System können zwei volumetrische Vorlast-Parameter gemessen werden: Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Das GEDV beschreibt das gesamte Blutvolumen aller vier Herzbinnenräume in der Diastole, ist also das gesamtenddiastolische Volumen bezogen auf die Körperoberfläche (GEDVI). Der GEDVI gehört zu den wichtigsten Vorlastparametern und dient damit entscheidend zur Beurteilung der Volumenreagibilität des Patienten. Das ITBV, der zweite Vorlastparameter, beinhaltet zusätzlich das in der Lungenstrombahn befindliche Blut, das pulmonale Blutvolumen (PBV). (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2008)

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass GEDV und ITBV den druckbasierten Parametern überlegen sind und für die kardiale Vorlast als gute Surrogatparameter dienen (Huber et al., 2018). Folglich wurde in der vorliegenden Arbeit besonders auf den GEDVI eingegangen, da er einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Volumenreagibilität bei Patienten mit Vorhofflimmern darstellt.

Dynamische Parameter, „Variabilitäten“

Die dritte Parameterkategorie umfasst die Variabilitäten (SVV, PPV), welche mittels der Pulsdruckkurve bestimmt werden. Mittels der Schlagvolumenvariation (SVV) und der Pulsdruckvariation (PPV) wird die Volumenreagibilität eines Patienten beschrieben, also ob eine Steigerung der Vorlast zu einer Steigerung des Schlagvolumens führt. Der intrathorakale Überdruck während der Inspirationsphase hat bei beatmeten Patienten eine Erhöhung der linksventrikulären Vorlast zur Folge. Bei volumenreagiblen Patienten erhöht sich

infolgedessen das Schlagvolumen bzw. der Pulsdruck. In zahlreichen Studien war die SVV ein geeigneter Parameter zur Einschätzung der Volumenreagibilität bei mechanisch beatmeten Patienten. Da sowohl Volumenmangel als auch Volumenüberladung mit einem schlechten Outcome des Patienten assoziiert sind, ist eine angepasste Flüssigkeitszufuhr essentiell für die Behandlung von Patienten auf der Intensivstation. Ein Nachteil der Variabilitäten ist, dass sie nur bei Vorliegen von Sinusrhythmus und kontrollierter Beatmung eingesetzt werden können (Huber et al., 2018; Mair et al., 2017). Eine Vielzahl von Studien zeigte, dass die für die Anwendung der Variabilitätsparameter notwendigen Grundvoraussetzungen besonders bei nicht-operativen Intensivpatienten häufig nicht vorliegen. Insbesondere sei auf die hohe Rate von Patienten mit Vorhofflimmern besonders im internistischen Patientengut verwiesen. (Huber & Rockmann, 2008)

Infolgedessen wurden in der vorliegenden Studie keine Variabilitätsparameter betrachtet.

3.3.5.2 Kontraktilitätsparameter

Die kardiale Kontraktilität (Inotropie) stellt neben Vorlast und Nachlast einen weiteren Parameter der kardiogenen Pumpleistung dar, der zum SV und damit zur Beeinflussung des HZV direkt beiträgt. Sie beschreibt die Fähigkeit der Herzmuskelfasern, sich unabhängig von Vor- und Nachlast zu kontrahieren und ist messbar als maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit des Myokards (Herold, 2012). Diese Geschwindigkeit des Druckerstiegs des arteriellen Blutdrucks (dPmax) ist mit der PiCCO-Technologie durch Pulsconturanalyse bestimmbar und stellt einen Surrogatparameter zur Abschätzung der kardialen Kontraktilität dar. Je steiler der Anstieg, desto größer ist die kardiale Kontraktilität im linken Ventrikel. Die dPmax ist von der individuellen Compliance der Aorta des Patienten abhängig. Aus diesem Grund empfiehlt Pulsion Medical Systems zur Beurteilung jedoch vor allem eine Betrachtung des Trendverlaufs. (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

3.3.5.3 Nachlastparameter

Als weiterer wichtiger hämodynamischer Parameter folgt auf die Vorlast und Kontraktilität, die Nachlast (afterload). Letztere beschreibt die Wandspannung, die in der Systole im linken Ventrikel aufgebaut wird. Sie wird stark vom arteriellen Blutdruck beeinflusst. Je höher die Nachlast, desto höher der Widerstand gegen den der Herzmuskel pumpen muss. Folglich sinkt das Schlagvolumen bei erhöhter Nachlast und steigt bei einer Senkung. (Schmidt, Lang, & Heckmann, 2011)

Im klinischen Alltag verwendet man den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) zur Beurteilung der Wandspannung. Somit gilt der systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) als Surrogatparameter für die Nachlast beim PiCCO-System. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

3.3.5.4 Lungenfunktionsparameter

Für das Volumenstatus-Assessment ist neben dem GEDV auch das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) von großem Interesse. Der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) bezeichnet das extravaskuläre Lungenwasser, bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten. Mit dem ELWI wird das Flüssigkeitsvolumen außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes im Interstitium und in den Alveolen erfasst. Daher hat sich der ELWI zusätzlich als solider Parameter zur Identifikation eines Lungenödems erwiesen. Letzteres stellt eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium des Lungengewebes oder in den Alveolen dar. (Huber & Rockmann, 2008)

Die Diagnose eines Lungenödems mittels ELWI ist verglichen zur Diagnose mittels Röntgen-Thorax spezifischer (s. Abbildung 9).



Abbildung 9: Röntgen-Aufnahmen des Thorax, bei denen der Schweregrad eines Lungenödems nicht beurteilt werden kann (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Um das Lungenwasser zum pulmonalen Blutvolumen (PBV) in Beziehung zu setzen, wurde der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) eingeführt.

$$PVPI = EVLW / PBV$$

Er erlaubt eine Differenzierung zwischen einem kardial-bedingten Lungenödem und einem Permeabilitätslungenödem, bei Letzterem steht die Entzündungsursache im Vordergrund. Ein PVPI zwischen 1 und 3 weist auf ein kardiogenes Lungenödem hin, während Werte über 3 ein Permeabilitätslungenödem vermuten lassen. (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

3.3.6 Versuchsaufbau

Unabhängig von der Studie bestand die Indikation zur hämodynamischen Überwachung mittels des PiCCO-Systems bei den analysierten Intensivpatienten. Für die TPTD-Messungen wurde das PiCCO-Modell der Firma Pulsion Medical Systems München auf der internistischen Intensivstation verwendet.



Abbildung 10: PiCCO-Monitor (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Die PiCCO-Technologie kombiniert zum hämodynamischen Monitoring intensivpflichtiger Patienten die transpulmonale Thermodilution mit der kontinuierlichen arteriellen Pulsconturanalyse. Beide Methoden wurden bereits in den vorderen Kapiteln beschrieben. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurde bei jedem Patienten für die Verwendung des PiCCO-Systems ein zentraler Venenkatheter (ZVK) und ein spezieller arterieller PiCCO-Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH) gelegt. Die Anlage des ZVKs erfolgte vorzugsweise in die V. jugularis interna bzw. in die V. subclavia. Der arterielle Thermodilutionskatheter kam in der Regel in der A. femoralis im Bereich der Leiste zu liegen. Der Anschluss des Thermosensors des ZVKs und des arteriellen Katheters erfolgte nach Platzierung der Katheter über die jeweiligen Verbindungskabel (ZVK: Injektattemperatur-Sensorgehäuse und Injektat-Sensorkabel; arterieller Thermodilutionskatheter: Temperaturverbindungskabel) an den bettseitigen PiCCO-Monitor (s. Abbildung 10). Der arterielle Thermodilutionskatheter wurde zusätzlich mit einem Einweg-Druckaufnehmer, welcher am Kopfende des Patientenbettes auf Herzhöhe angebracht wurde, verbunden. Sämtliche Lumina und 3-Wege-Hähne konnten nun mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (NaCl-Lösung) gespült werden. Über ein Adapterkabel wurde die gemessene arterielle Druckkurve an den regulären Patientenmonitor weitergeleitet. Über diesen erfolgte die kontinuierliche Anzeige von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, ZVD, Körpertemperatur und das EKG des Patienten. Nach Anschluss aller Komponenten, konnte der PiCCO-Monitor eingeschaltet und die Patientendaten, wie Name, Geschlecht, Körpergröße, -gewicht und Lage des ZVKs, eingegeben werden.

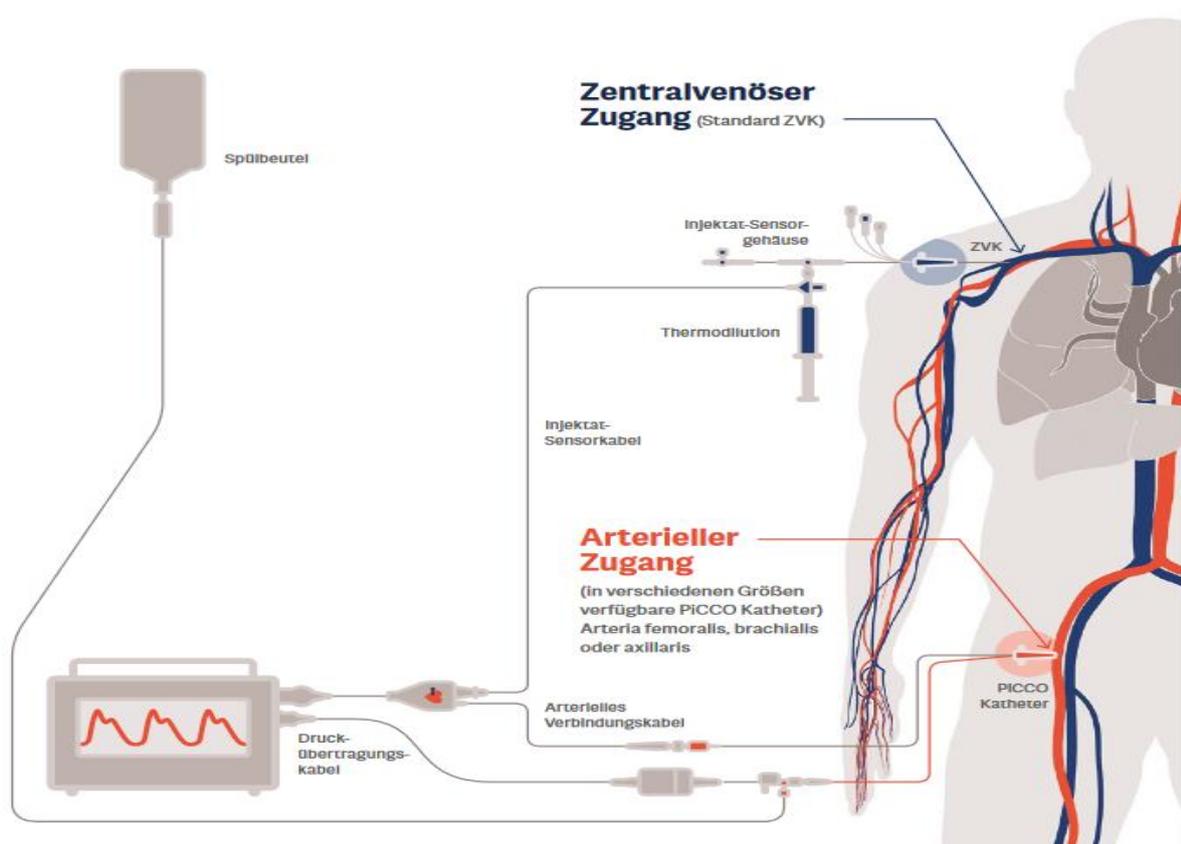


Abbildung 11: Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO-Monitoring-Systems (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

3.3.7 Messungsablauf

Jede PiCCO-Messung wurde nach einem auf der Station standardisierten Vorgehen an horizontal liegenden Patienten durchgeführt. Während dem Ablauf einer Messung durften keine weiteren Infusionen oder Injektionen verabreicht werden und die Lage der Messfühler durfte nicht verändert werden.

Als erstes wurde bei stabiler Druckanzeige auf dem PiCCO-Monitor, die zur Kalibrierung vorgesehene Nulltaste gedrückt. Im Anschluss musste der aktuell gemessene ZVD eingegeben werden.

Eine TPTD-Messung bestand aus drei bis fünf Einzelmessungen innerhalb maximal zehn Minuten, welche am PiCCO-Monitor jeweils in Form einer Thermodilutionskurve dargestellt wurden und aus denen ein Mittelwert gebildet wurde. Bei einer Einzelmessung erfolgte eine schnelle (<7s) und gleichmäßige Injektion 4°C kalter 0,9-%iger NaCl-Lösung über den ZVK durch das Injektat-Sensorgehäuse. Die Mittelwerte der Messwerte wurden am PiCCO-Monitor

abgelesen und in ein standardisiertes Formblatt (PiCCO-Protokoll, s. Abbildung 2) eingetragen. Direkt im Anschluss an die Thermodilution wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt und pH, pCO₂ sowie pO₂ notiert. Als zusätzliche Parameter bei beatmeten Patienten wurden das Tidalvolumen (TD), die Atemfrequenz (AF), das Minutenvolumen (MV), der positive endexpiratorische Druck (PEEP), der maximale Beatmungsdruck (P_{max}) und die inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO₂) protokolliert.

3.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden zunächst in Microsoft® Excel (in der aktuellen Version) übertragen und gespeichert. Dazu zählten sämtliche auf dem PiCCO-Protokoll aufgezeichneten Daten, die Diagnosen, die errechneten Prognose-Scores und Daten aus den Beatmungsprotokollen. Der Name des Patienten wurde durch eine Patientenummer anonymisiert und im Folgenden mit der verschlüsselten Patientenummer gearbeitet. Zur Datenauswertung wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics®25 der Firma IBM für Windows verwendet. Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft® Word in der aktuellen Version.

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf Eingabefehler, Extremwerte und Ausreißer untersucht. Absolute und relative Häufigkeiten (%) wurden für einzelne Merkmalsausprägungen kategorialer Daten berechnet. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) ermittelt. Bei Nichterfüllung der Voraussetzungen für den t-Tests (Voraussetzung einer Normalverteilung) wurde der Wilcoxon-Test für unabhängige Parameter verwendet und Zusammenhänge der Parameter mit Boxplots verbildlicht. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von ≤0,05 (signifikant) verwendet.

Um die prognostischen Eigenschaften des Herzindexes, von Vorhofflimmern sowie weiterer hämodynamischer Parameter miteinander vergleichen zu können, wurde eine ROC-Statistik (Receiver-Operating-Characteristic) durchgeführt. Durch ROC-Kurven können die statistischen Kenngrößen Sensitivität und Spezifität, mit deren Hilfe untersucht wird, ob ein bestimmtes quantitatives Merkmal ein bestimmtes Ereignis vorhersagen kann, visuell dargestellt werden.

Bei den ROC-Kurven wird auf der y-Achse die Sensitivität (richtig positiv) angegeben, wohingegen auf der x-Achse die falsch positiven Werte (1-Spezifität) zur Darstellung kommen. Idealerweise steigt die ROC-Kurve zunächst steil an und geht erst spät in x-Richtung. Die AUC (engl.: „Area Under the Curve“) einer ROC-Kurve gilt als Maß zur Bewertung der Qualität eines Tests. Sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, eine gute Vorhersagekraft der Parameter ist ab einem Wert von 0,75 gegeben. Je größer die AUC der entstehenden Kurve ist bzw. je größer die Abweichung von der Diagonalen (Bezugslinie), desto höher ist die Qualität des Klassifikators. Ein Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ wurde als Endpunkt bestimmt.

Der Zusammenhang zwischen einer (abhängigen) Variablen auf der einen Seite und mehreren (unabhängigen) Variablen auf der anderen Seite wurde anhand einer multiplen Regressionsanalyse aufgezeigt. Der bestmögliche Schätzwert für die jeweils abhängige Variable kann mithilfe der Regressionsgleichung aus den Werten der unabhängigen Variablen berechnet werden. Anhand der multiplen Regressionsanalyse wurde in der vorliegenden Studie überprüft, in welcher Gewichtung, die in dem Patientenkollektiv gemessenen unabhängigen Variablen (=Prädiktoren) mit dem Kriterium des Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ korrelieren.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Die jeweiligen p-Werte, die Rückschlüsse auf das Signifikanzniveau erlauben, sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Signifikanzniveau	Ergebnis
$p < 0,05$	signifikant
$p < 0,01$	sehr signifikant
$p < 0,001$	hochsignifikant

Tabelle 7: Definition der Signifikanzniveaus

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika (deskriptive Statistik)

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bestand aus intensivpflichtigen Patienten, die auf der Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München versorgt wurden. Auf dieser Station werden internistische Notfälle und insbesondere Patienten mit gastroenterologischen Krankheitsbildern behandelt. Es wurden 1067 zum Teil schwerstkranke, intensivpflichtige Patienten untersucht.

Die Geschlechterverteilung ergab im Gesamtkollektiv 61% männliche und 39% weibliche Patienten, wobei das durchschnittliche Alter bei 61 Jahren lag. Bei den 1067 Patienten wurden 19025 transpulmonale Thermodilutionsmessungen durchgeführt. Unter den Krankheitsursachen war die Sepsis mit einem Anteil von 30% die häufigste Diagnose, gefolgt von Leberzirrhose/ hepatorenalen Syndrom (26%), ARDS (10%), GI-Blutungen (7%) und Kreislaufversagen/ anderen kardialen Erkrankungen (7%). Einen wesentlich geringeren Anteil bildeten Patienten mit schwerer Pankreatitis (3%); sonstige Krankheitsursachen lagen bei insgesamt 17%.

Die allgemeinen Patientencharakteristika sind in Tabelle 8 aufgelistet.

		Häufigkeit/ Mittelwert \pm SD/ %
Patientenzahl		1067
Anzahl TPTD-Messungen		19025
Geschlecht		651 Männer (61%), 416 Frauen (39%)
Alter	Sinusrhythmus	61 \pm 13 Jahre (n=9270)
	Vorhofflimmern	69 \pm 9 Jahre (n=1766)
Diagnosegruppen	Sepsis	30,4% (n=2523)
	Leberzirrhose/ HRS	26,2% (n=2172)
	ARDS/ Pneumonie	9,7% (n=801)
	Kreislaufversagen	6,6% (n=551)
	GI-Blutung	7,3% (n=606)
	Schwere Pankreatitis	2,8% (n=232)
	Sonstige Erkrankungen	17% (n=1411)

Tabelle 8: Allgemeine Patientencharakteristika

4.1.2 Spezifische Patientencharakteristika

Das Gesamtkollektiv bestand aus 1067 Patienten, bei denen im Zeitraum von 06/2011 bis 12/2017 insgesamt 19025 transpulmonale Thermodilutionsmessungen durchgeführt wurden.

Für eine genauere Beschreibung des Patientenkollektivs sind in Tabelle 9 zunächst allgemeine Angaben bezüglich relevanter Bedingungen bei der hämodynamischen Evaluierung und Messung (Herzrhythmus, ZVK-Lage) aufgeführt. Die Analyse der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern wurde auf Patienten mit jugulären oder subclaviculären zentralvenösen Katheter (ZVK) beschränkt, da die femorale ZVK Indikator-Injektion zu einer Überschätzung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) geführt hätte (Saugel et al., 2010).

Tabelle 9 zeigt, dass Vorhofflimmern bei 2925 (15,4%) und Sinusrhythmus bei 15653 (84%) der transpulmonalen Thermodilutionsmessungen dokumentiert wurden. Von den 11297 (59,4%) transpulmonalen Thermodilutionsmessungen bei Patienten mit jugulären oder subclaviculären ZVK wurden 1771 (15,7%) unter Vorhofflimmern und 9306 (82,7%) unter Sinusrhythmus durchgeführt.

Die speziellen, mit dem PiCCO-Gerät erfassten, hämodynamischen Parameter aus den jeweiligen Messungen unter Vorhofflimmern und unter Sinusrhythmus sind in Tabelle 10 dargestellt.

	Häufigkeit/ %
Messungen: gesamt	19025
Sinusrhythmus	15653 (84%)
Vorhofflimmern	2925 (15,4%)
Messungen: Patientenkollektiv mit jugul. oder subclav. ZVK	11297 (59,4%)
Sinusrhythmus	9306 (82,7%)
Vorhofflimmern	1771 (15,7%)

Tabelle 9: Spezifische Patientencharakteristika: Herzrhythmus und ZVK-Lage

Parameter	Kollektiv SR	Kollektiv AF
HF (bpm)	91±18 (n=7012)	100±21 (n=1433)
ZVD (mmHg)	15±7 (n=6923)	17±6 (n=1427)
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	1398±651 (n=9151)	1744±782 (n=1744)
MAD (mmHg)	83±15 (n=5662)	82±13 (n=1201)
GEDVI (ml/m ²)	816±188 (n=9199)	914±210 (n=1744)
ELWI (ml/kg)	11±5 (n=9129)	12±5 (n=1735)
SVI (ml/min)	49±16 (n=8959)	35±13 (n=1691)
HI (l/min/m ²)	4,4±1,4 (n=9232)	3,3±1,2 (n=1743)
dPmax (mmHg/s)	1446±596 (n=8974)	1392±523 (n=1716)
PVPI	2,1±1,1 (n=532)	2,1±0,9 (n=116)
CPI (W/m ²)	0,81±0,3 (n=420)	0,6±0,23 (n=41)

Tabelle 10: Spezifische Patientencharakteristika: Parameter der Hämodynamik (Mittelwert±SD)

4.2 Bivariable Analysen I - Zusammenhang zwischen biometrischen Parametern von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Zunächst wurde der Zusammenhang der jeweiligen biometrischen Parameter wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und von Patienten mit Sinusrhythmus untersucht. Auf den Abbildungen 12 bis 16 werden die Zusammenhänge in Boxplot-Diagrammen und Histogrammen dargestellt.

4.2.1 Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung

In der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob Vorhofflimmern bei männlichen oder weiblichen Intensivpatienten häufiger auftrat. Die Häufigkeitsverteilung zeigt Abbildung 12.

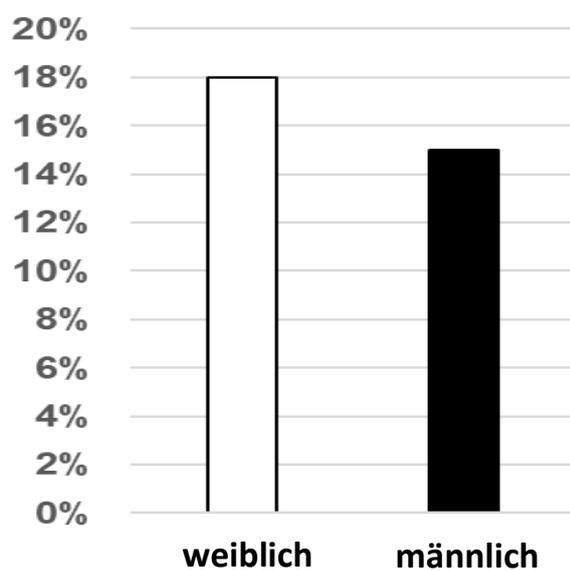


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung

Es wird deutlich, dass Messungen unter Vorhofflimmern häufiger bei weiblichen Patienten auftraten, verglichen zu männlichen Patienten ($p < 0,001$).

	AF in %	p-Wert
männliche Patienten	15	$p < 0,001$
weibliche Patienten	18	$p < 0,001$

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Geschlechterverteilung

4.2.2 Zusammenhang zwischen dem Lebensalter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

In der Abbildung 13 wurde der Zusammenhang des Lebensalters von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus untersucht.

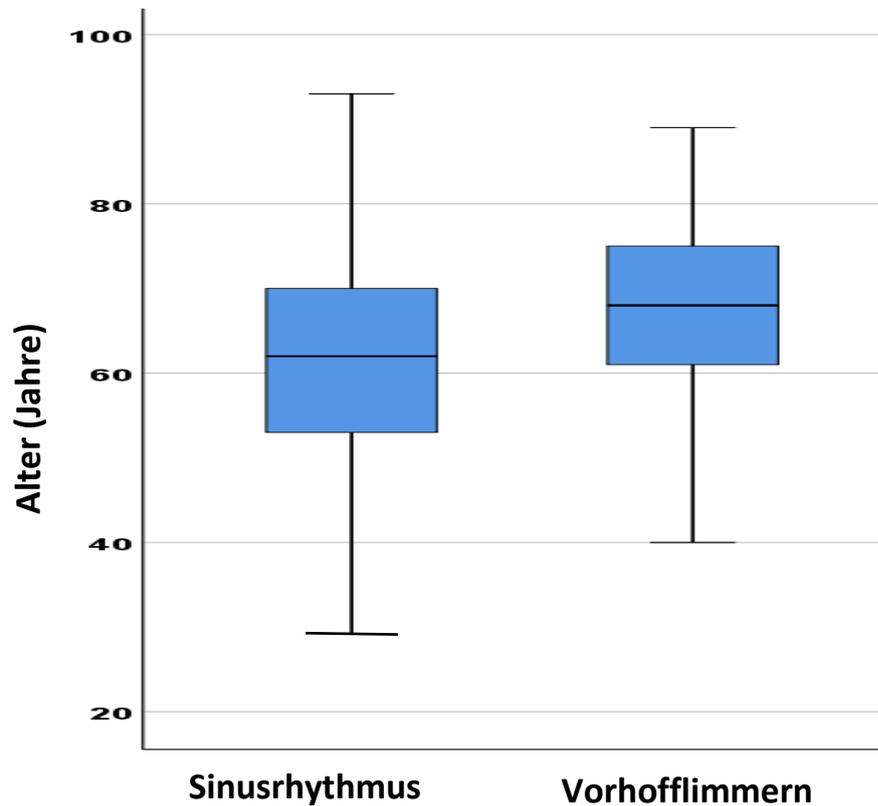


Abbildung 13: Zusammenhang des Lebensalters von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Abbildung 13 verdeutlicht, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein höheres Lebensalter aufwiesen als Patienten mit Sinusrhythmus (69 ± 9 vs. 61 ± 13 Jahre; $p < 0,001$).

4.2.3 Zusammenhang zwischen der Körpergröße von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang der Körpergröße von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus geprüft. Diesen Zusammenhang zeigt Abbildung 14.

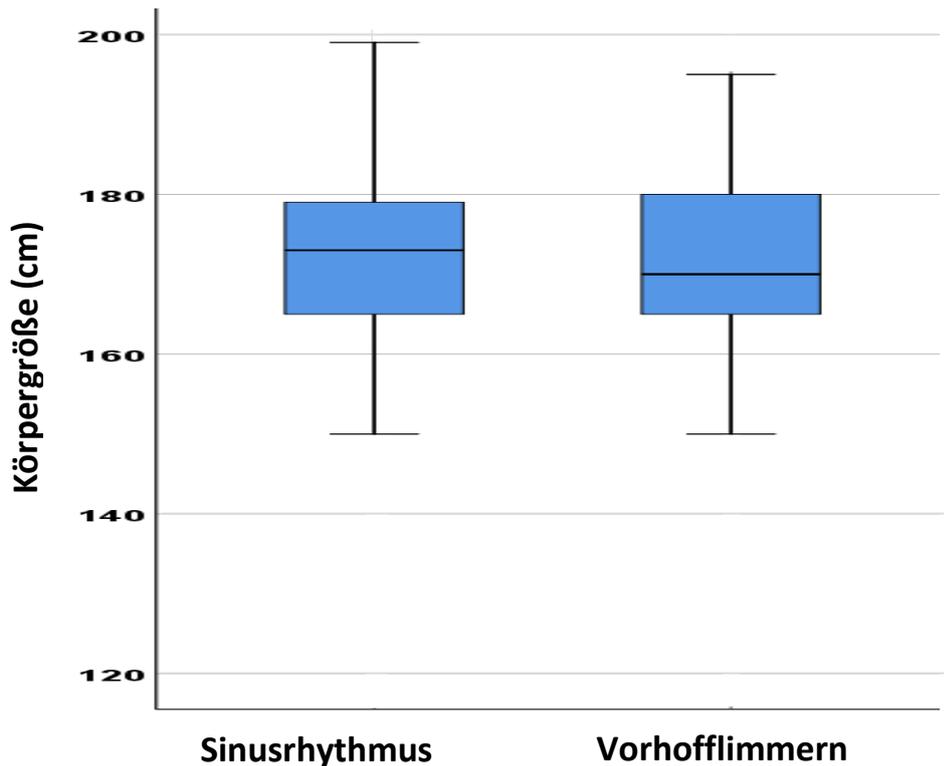


Abbildung 14: Zusammenhang der Körpergröße von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Bezüglich der Körpergröße konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern kleiner waren als Patienten mit Sinusrhythmus (171 ± 10 vs. 173 ± 8 cm; $p < 0,001$).

4.2.4 Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Abbildung 15 verdeutlicht den Zusammenhang des Körpergewichtes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

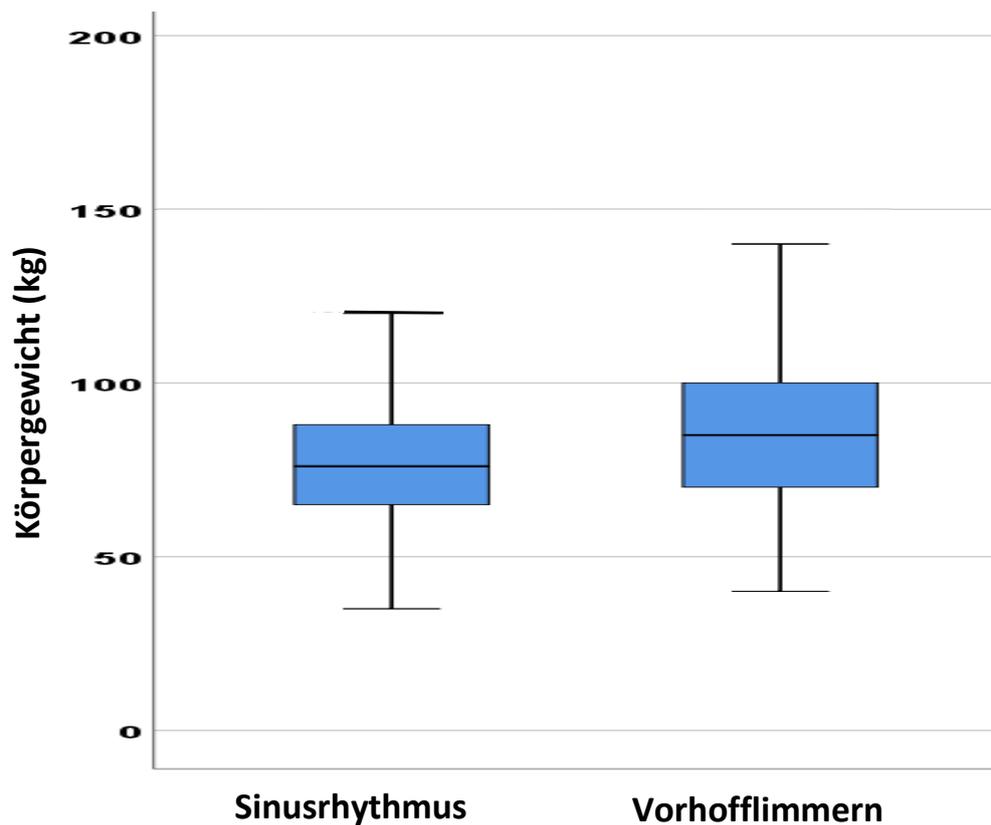


Abbildung 15: Zusammenhang des Körpergewichtes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Bei der Betrachtung des Körpergewichtes hatten Patienten mit Vorhofflimmern ein höheres Gewicht als Patienten mit Sinusrhythmus (91 ± 28 vs. 80 ± 25 kg; $p < 0,001$).

4.2.5 Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang des Body-Mass-Indexes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus untersucht und in Abbildung 16 dargestellt.

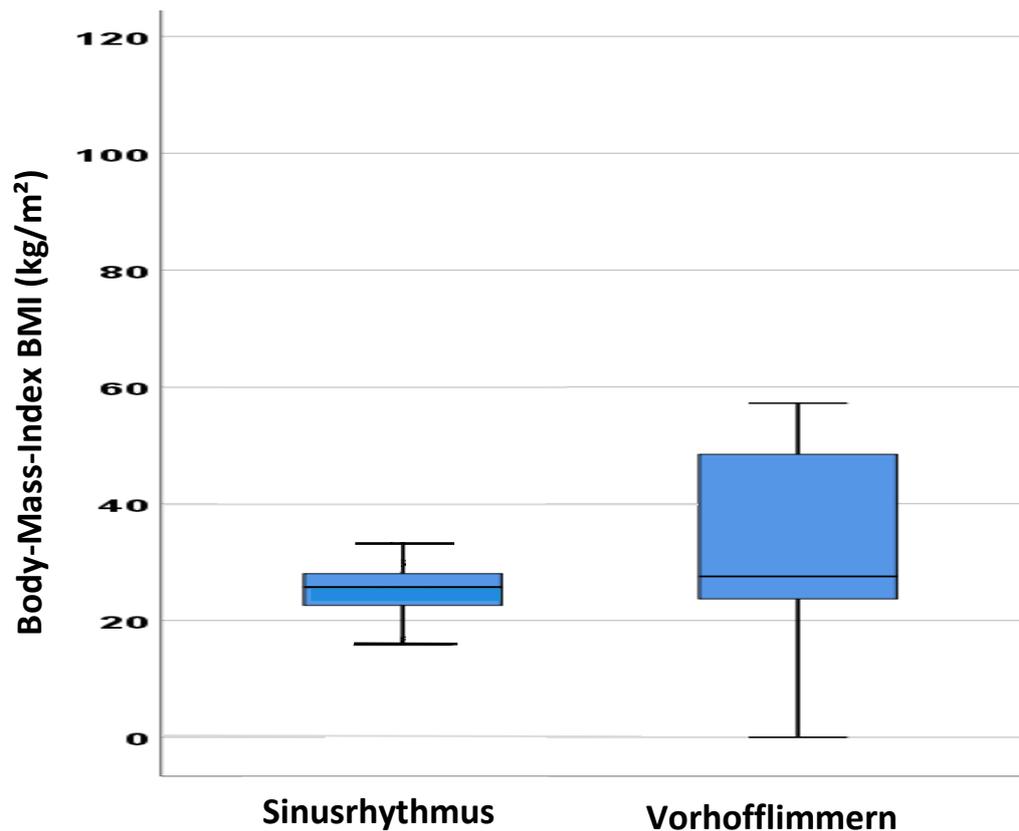


Abbildung 16: Zusammenhang des Body-Mass-Indexes (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Abbildung 16 zeigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern einen höheren Body-Mass-Index (BMI) aufwiesen, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (33 ± 13 vs. 26 ± 7 kg/m²; $p < 0,001$).

Die biometrischen Variablen (Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

4.3 Bivariable Analysen II - Zusammenhang der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Zentrale Größen der Herz-Kreislauf-Funktion stellen das Herzzeitvolumen und dessen wichtigste Einflussfaktoren (Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität) dar. In der vorliegenden Dissertation wurde daher der Zusammenhang der genannten hämodynamischen Einflussfaktoren, einschließlich der Lungenparameter von Intensivpatienten mit Vorhofflimmern und mit Sinusrhythmus untersucht und verglichen. Die Zusammenhänge der hämodynamischen Parameter sind auf den Abbildungen 17 bis 26 in Boxplot-Diagrammen dargestellt.

4.3.1 Zusammenhang der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Die Herzfrequenz gibt die Anzahl der Kontraktionen des Herzens pro Minute an. Aus dem Produkt der Herzfrequenz (HF) und des Schlagvolumens (SV) lässt sich das Herzzeitvolumen (HZV) berechnen. Es stellt ein Maß für die globale Perfusion des Organismus und die Pumpfunktion des Herzens dar und ist eine wichtige Größe zur Beurteilung des Herz- und Kreislaufsystems. (D. Reuter & Goetz, 2005; Rex, de Waal, & Buhre, 2010)

Der mittlere arterielle Druck (MAD) gilt als Surrogatparameter für den Blutfluss und die Gewebepfusion. Arithmetisch berechnet wird der MAD aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck. Für eine ausreichende Gewebepfusion muss der MAD mindestens 60mmHg betragen. Er ist abhängig von dem Herzzeitvolumen und von dem peripheren Widerstand. (Magder, 2014)

Den Zusammenhang der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus zeigen die Abbildungen 17 und 18.

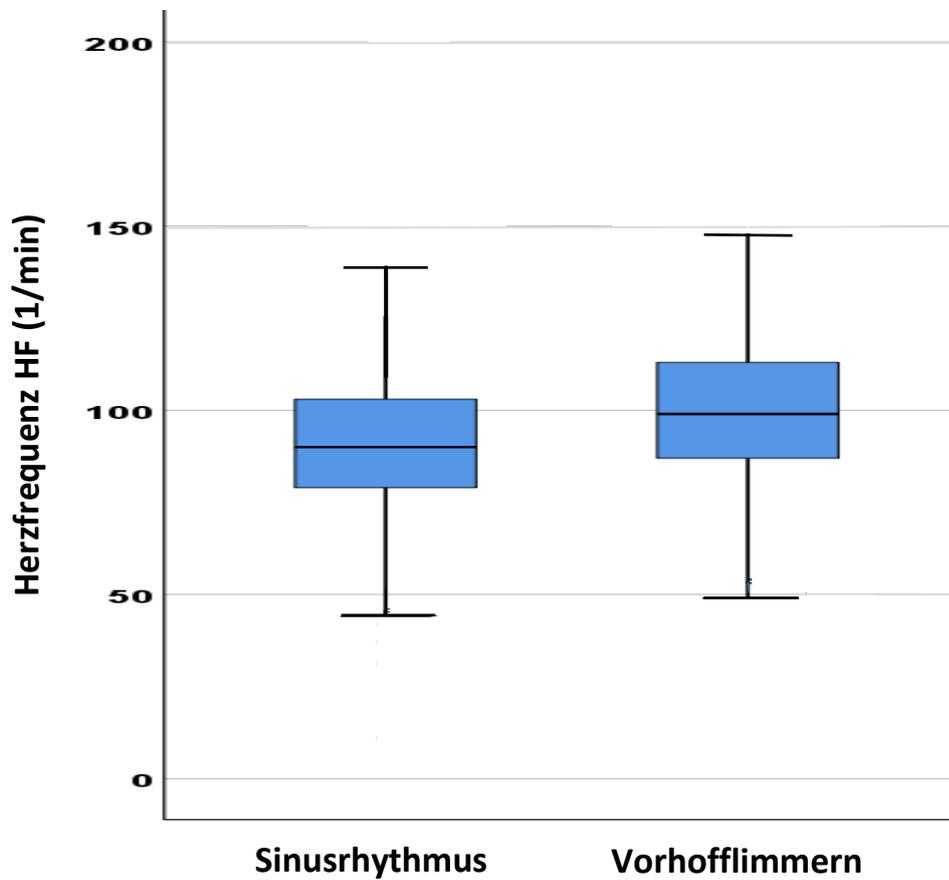


Abbildung 17: Zusammenhang der Herzfrequenz (HF) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Abbildung 17 verdeutlicht, dass Patienten mit Vorhofflimmern eine höhere Herzfrequenz aufwiesen, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (100 ± 21 vs. 91 ± 18 /min; $p < 0,001$).

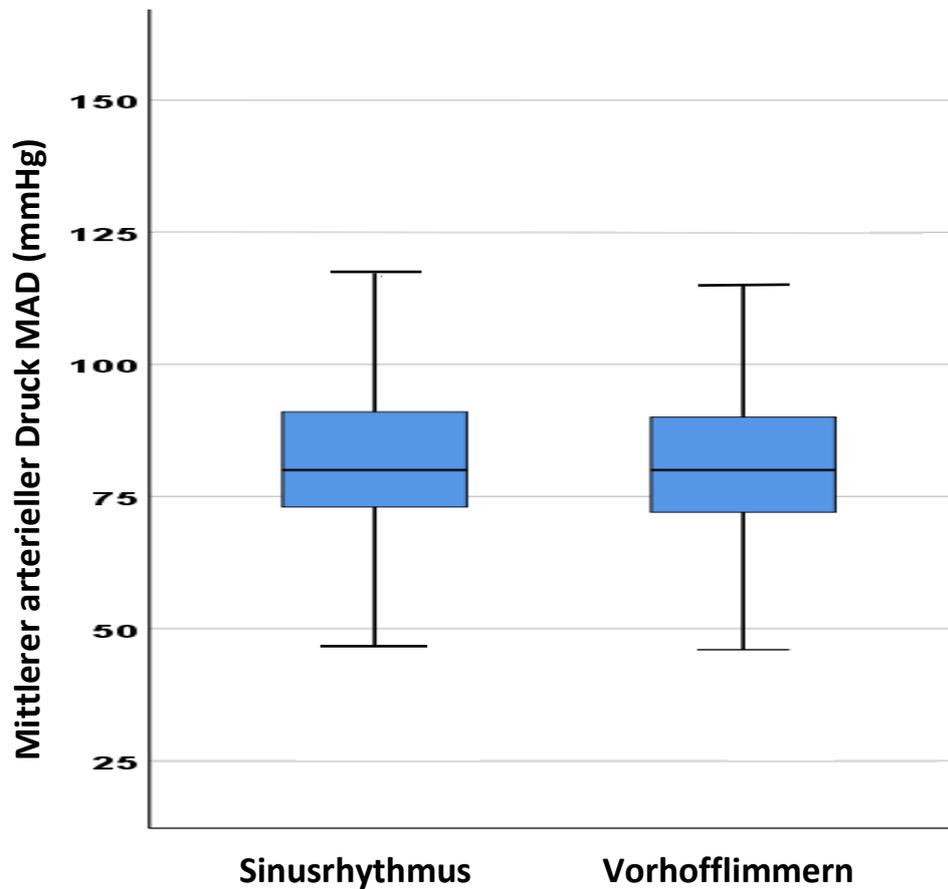


Abbildung 18: Zusammenhang des mittleren arteriellen Druckes (MAD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Der mittlere arterielle Druck (MAD) war hingegen geringfügig niedriger bei Messungen unter Vorhofflimmern, verglichen zu Messungen unter Sinusrhythmus (82 ± 13 vs. 83 ± 15 mmHg; $p=0,039$).

Tabelle 12 zeigt den Zusammenhang der Herzfrequenz (HF) und des mittleren arteriellen Druckes (MAD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

	p-Wert
HF	$p < 0,001$
MAD	$p = 0,039$

Tabelle 12: Zusammenhang der Herzfrequenz (HF) und des mittleren arteriellen Druckes (MAD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

4.3.2 Zusammenhang der Vorlastparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Im klinischen Alltag ist besonders die Einschätzung und Steuerung der Vorlast für eine adäquate Volumetherapie elementar. Die Vorlast hat großen Einfluss auf das hämodynamische Gleichgewicht des Patienten, denn sie unterliegt bei Volumenverlusten oder -verschiebungen besonders rapiden und ausgeprägten Veränderungen. Da man den genauen Wert der Vorlast nicht in vivo messen kann, hat sich im klinischen Alltag näherungsweise der enddiastolische Druck oder das enddiastolische Volumen zur Beschreibung der Vorlast etabliert. Diese Parameter werden in druckbasierte und volumetrische Einflussfaktoren unterteilt. (Huber & Rockmann, 2008)

Beim PiCCO -System stehen zwei volumetrische Vorlast-Parameter zur Verfügung: Der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). In der vorliegenden Arbeit wurde das ITBV nicht betrachtet. Der GEDVI, also das gesamtenddiastolische Volumen bezogen auf die Körperoberfläche, ist ein Maß für die Füllungsvolumina des ganzen Herzens. Er stellt einen der wichtigsten Vorlastparameter dar, der zur Vorhersage der Volumenreagibilität des Patienten dient und stand daher in der vorliegenden Arbeit besonders im Vordergrund. (Huber & Rockmann, 2008; Sakka et al., 2000)

Zu den druckbasierten Parametern zählt der zentrale Venendruck (ZVD). Er beschreibt den Blutdruck im rechten Vorhof und sollte daher gut mit der Vorlast des Herzens korrelieren. Im klinischen Alltag wird der ZVD als Surrogatparameter für die Vorlast verwendet und dient zur Überwachung und Steuerung des Flüssigkeitshaushalts eines Patienten. (Huber & Rockmann, 2008; McIntyre, Hébert, Fergusson, Cook, & Aziz, 2007)

Es konnte jedoch in etlichen neueren Studien gezeigt werden, dass die volumetrischen Parameter, wie der vom PiCCO-System gemessene GEDVI oder ITBVI, zur Vorlastbeurteilung den Druckparametern überlegen waren. (Huber & Rockmann, 2008; Janssens et al., 2016; Marik, Baram, & Vahid, 2008)

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) und des zentralen Venendruckes (ZVD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus untersucht und in den Abbildungen 19 und 20 dargestellt.

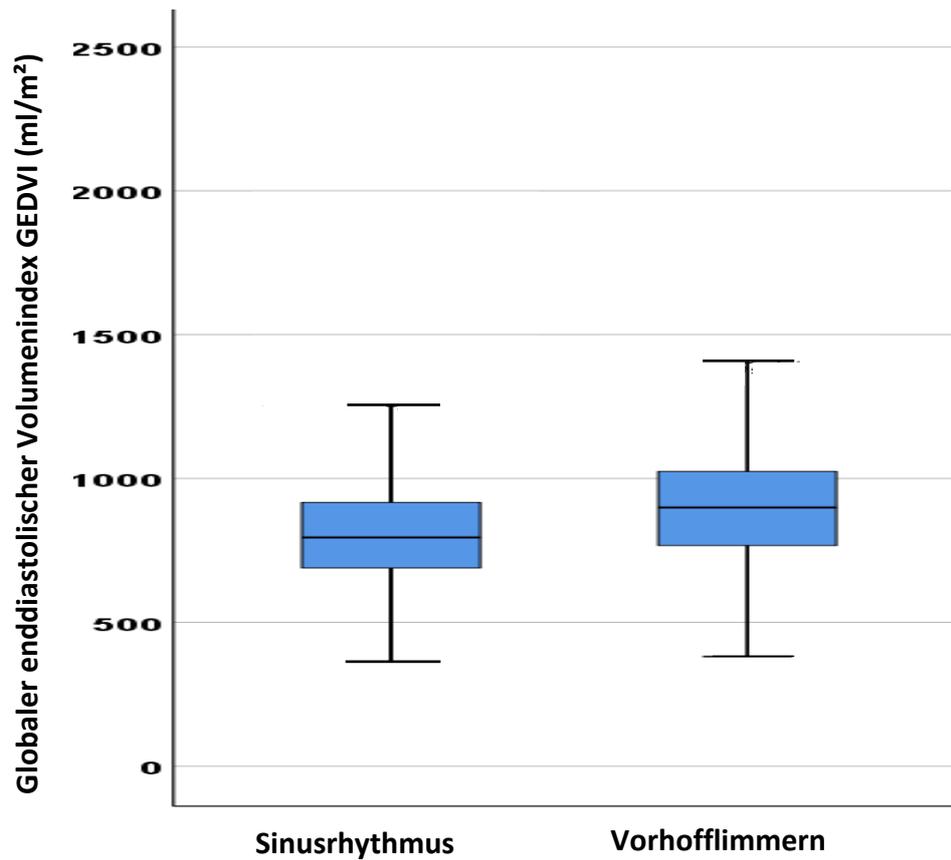


Abbildung 19: Zusammenhang des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Die Betrachtung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) ergab bei Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich höhere Werte als bei Patienten mit Sinusrhythmus (914 ± 210 vs. $816 \pm 188 \text{ ml/m}^2$; $p < 0,001$).

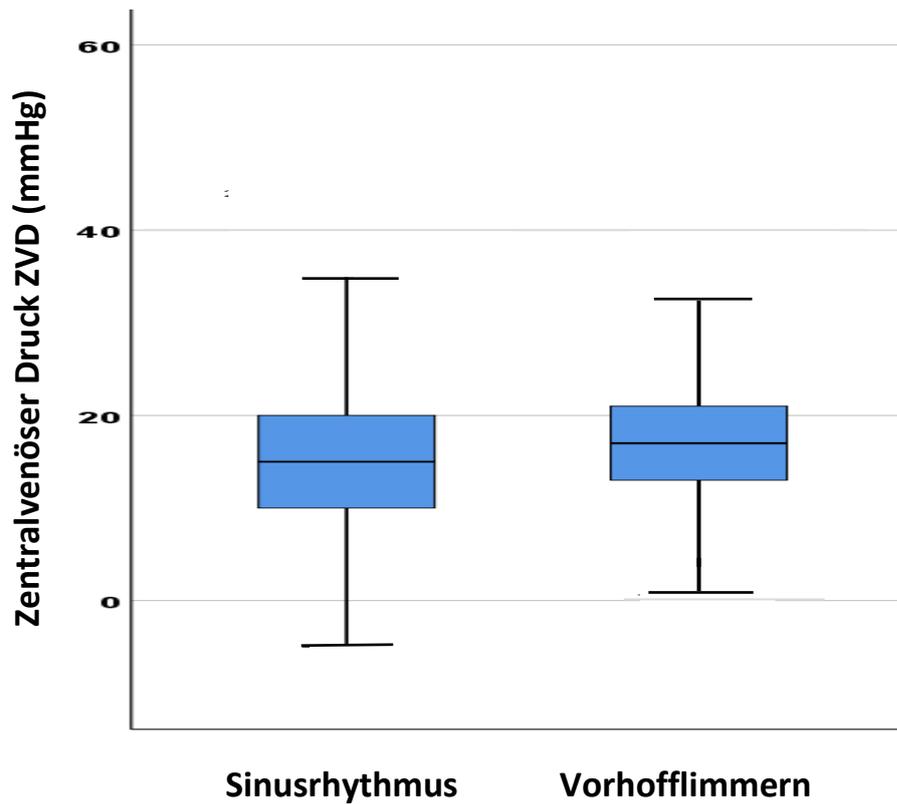


Abbildung 20: Zusammenhang des zentralvenösen Druckes (ZVD) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Beim Vergleich der zentralvenösen Drücke fiel auf, dass diese bei Patienten mit Vorhofflimmern über denen von Patienten mit Sinusrhythmus lagen (17 ± 6 vs. 15 ± 7 mmHg; $p < 0,001$).

Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang des GEDVI und des ZVD von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

	p-Wert
GEDVI	$p < 0,001$
ZVD	$p < 0,001$

Tabelle 13: Zusammenhang des GEDVI und des ZVD von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

4.3.3 Zusammenhang des Herzindexes und des Schlagvolumenindex von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Der Herzindex (HI) ist das pro Minute gepumpte Blutvolumen, indiziert auf die Körperoberfläche und verkörpert den globalen Blutfluss. Da er von mehreren Faktoren beeinflusst wird, ermöglicht seine alleinige Kenntnis keine therapeutische Entscheidung. In erster Linie ist er das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Der Schlagvolumenindex (SVI) ist das pro Schlag gepumpte Blutvolumen, indiziert auf die Körperoberfläche (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang des Herzindexes (HI) und des Schlagvolumenindex (SVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus untersucht und in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt.

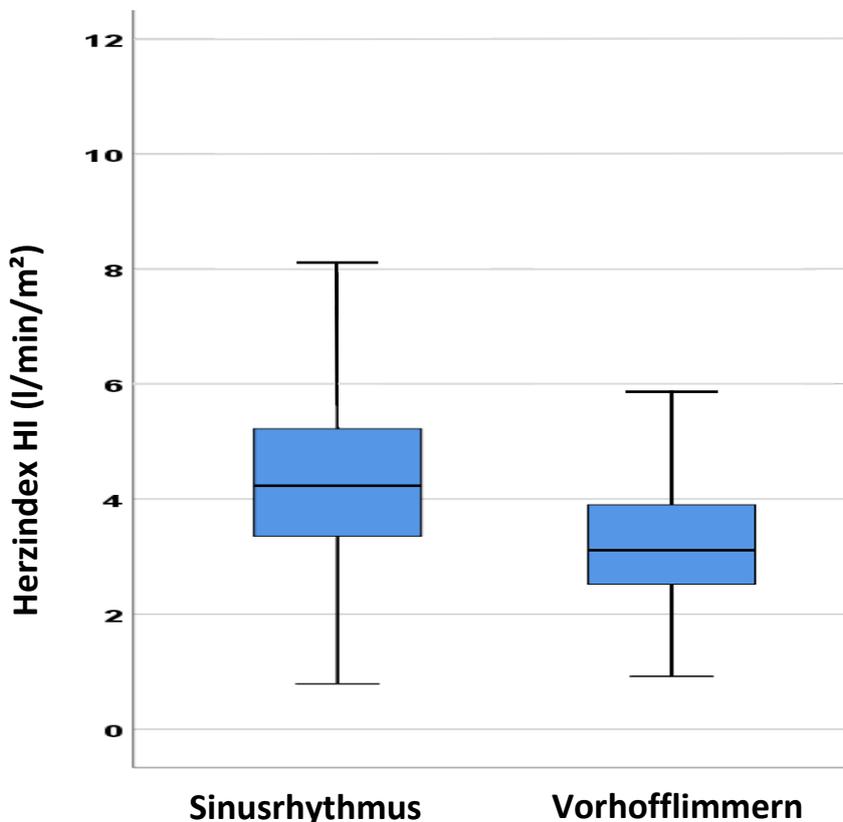


Abbildung 21: Zusammenhang des Herzindexes (HI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Die Ergebnisse zeigen, dass der Herzindex (HI) bei Messungen unter Vorhofflimmern wesentlich niedrigere Werte aufwies als bei Messungen unter Sinusrhythmus ($3,3 \pm 1,2$ vs. $4,4 \pm 1,4$ l/min/m²; $p < 0,001$).

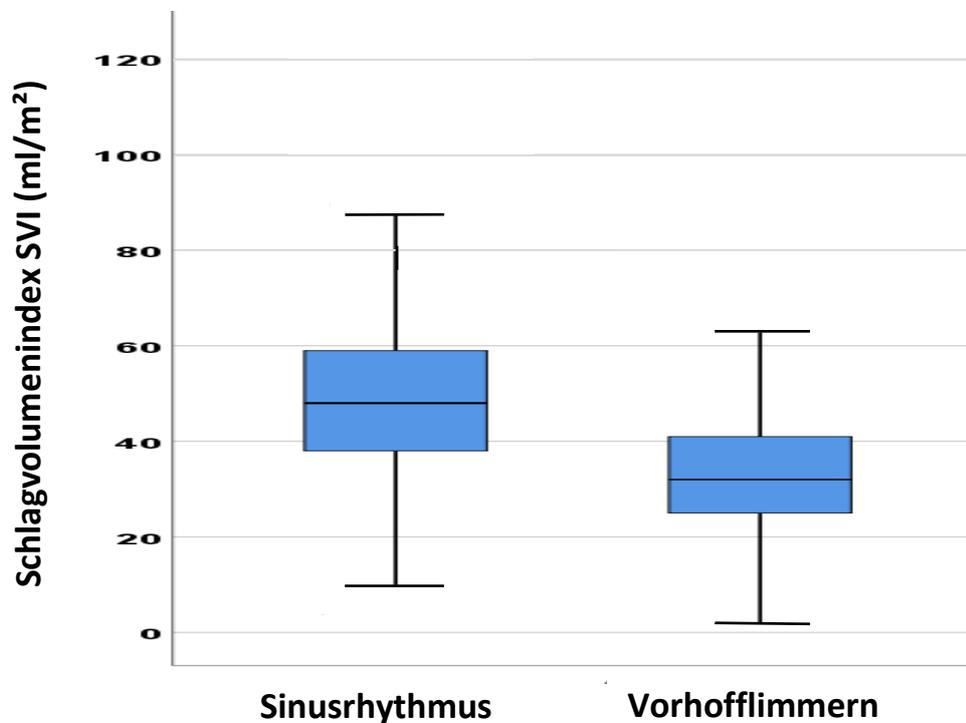


Abbildung 22: Zusammenhang des Schlagvolumenindex (SVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Der Schlagvolumenindex (SVI) war bei Messungen unter Vorhofflimmern niedriger, verglichen zu Messungen unter Sinusrhythmus (35 ± 13 vs. 49 ± 16 ml/m²; $p < 0,001$).

Tabelle 14 zeigt den Zusammenhang des Herzindexes und des Schlagvolumenindexes von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

	p-Wert
HI	$p < 0,001$
SVI	$p < 0,001$

Tabelle 14: Zusammenhang des Herzindexes (HI) und des Schlagvolumenindexes (SVI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

4.3.4 Zusammenhang der Kontraktilitätsparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Als Surrogatparameter zur Bewertung bzw. Schätzung der Kontraktilität wird der Cardiac Power Index (CPI) herangezogen. Der CPI bezeichnet die Kraft hinter dem Auswurf des linksventrikulären Herzzeitvolumen (HZV) und ist ein starker unabhängiger Mortalitätsprädiktor bei kardiogenem Schock. (Fincke et al., 2004; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Ein weiteres Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität ist die dPmax, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit. Sie wird aus der Steilheit des Druckanstiegs bei der Pulskonturanalyse ermittelt und stellt einen Trendparameter dar. (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang der Kontraktilitätsparameter (CPI, dPmax) bei Patienten mit Vorhofflimmern und bei Patienten mit Sinusrhythmus untersucht und in den Abbildungen 23 und 24 bildlich dargestellt.

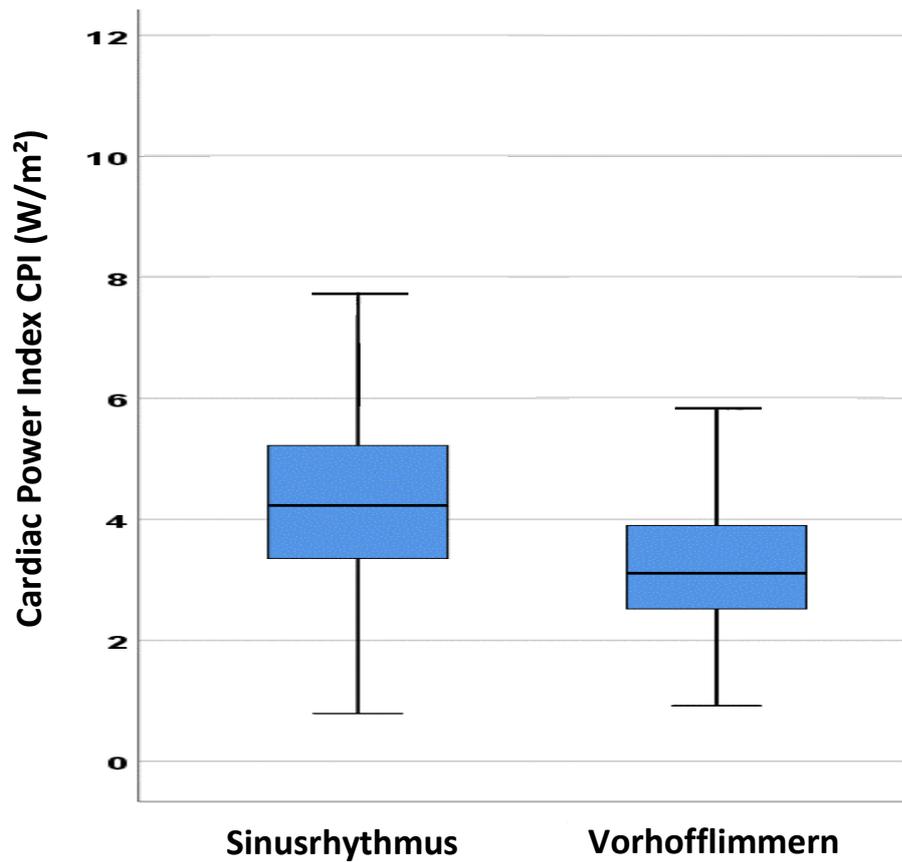


Abbildung 23: Zusammenhang des Cardiac Power Indexes (CPI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Die Kontraktilität war unter Vorhofflimmern mittelgradig eingeschränkt. Der Cardiac Power Index (CPI) wies bei Patienten mit Vorhofflimmern niedrigere Werte auf, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus ($0,60 \pm 0,23$ vs. $0,81 \pm 0,30 \text{ W/m}^2$; $p=0,331$), demzufolge war die allgemeine kardiale Leistungsfähigkeit, gemessen am CPI, bei Patienten mit Vorhofflimmern um 26% reduziert.

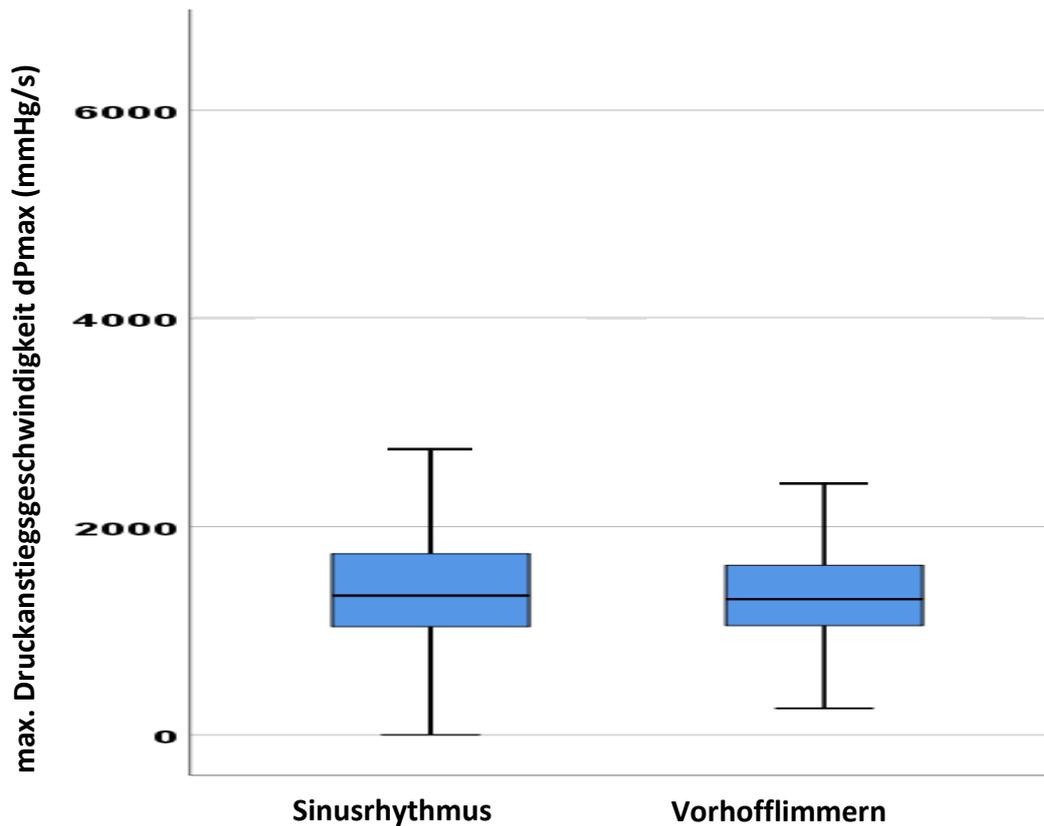


Abbildung 24: Zusammenhang der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Bei der Betrachtung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax) fiel ebenso eine Einschränkung der Kontraktilität unter Vorhofflimmern auf. Die dPmax war bei Patienten mit Vorhofflimmern niedriger, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (1392 ± 523 vs. 1446 ± 596 mmHg/s; $p=0,007$).

Tabelle 15 zeigt den Zusammenhang des CPI und der dPmax von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

	p-Wert
CPI	$p=0,331$
dPmax	$p=0,007$

Tabelle 15: Zusammenhang des CPI und der dPmax von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

4.3.5 Zusammenhang der Lungenparameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Zusätzlich wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang der Lungenparameter (ELWI, PVPI), die auf Intensivstationen zur Steuerung der Volumentherapie herangezogen werden, bei Patienten mit Vorhofflimmern und bei Patienten mit Sinusrhythmus untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 25 und 26 visuell dargestellt.

Der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) beinhaltet den intrazellulären, interstitiellen und intraalveolären Wassergehalt der Lunge und dient der Quantifizierung eines Lungenödems. Er kann zudem zur Beurteilung und Steuerung der Flüssigkeitstherapie und zur Abschätzung der Prognose von hämodynamisch instabilen Patienten eingesetzt werden. (F. Michard, 2007; Pulsion Medical Systems SE, 2018; Sakka, Klein, Reinhart, & Meier-Hellmann, 2002)

Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) hilft dabei, die Ursache für ein erhöhtes Lungenwasser herauszufinden und setzt das Lungenwasser (EVLW) zum pulmonalen Blutvolumen (PBV) in Beziehung. Er erlaubt eine Differenzierung zwischen einem kardialbedingten Lungenödem und einem Permeabilitätslungenödem. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

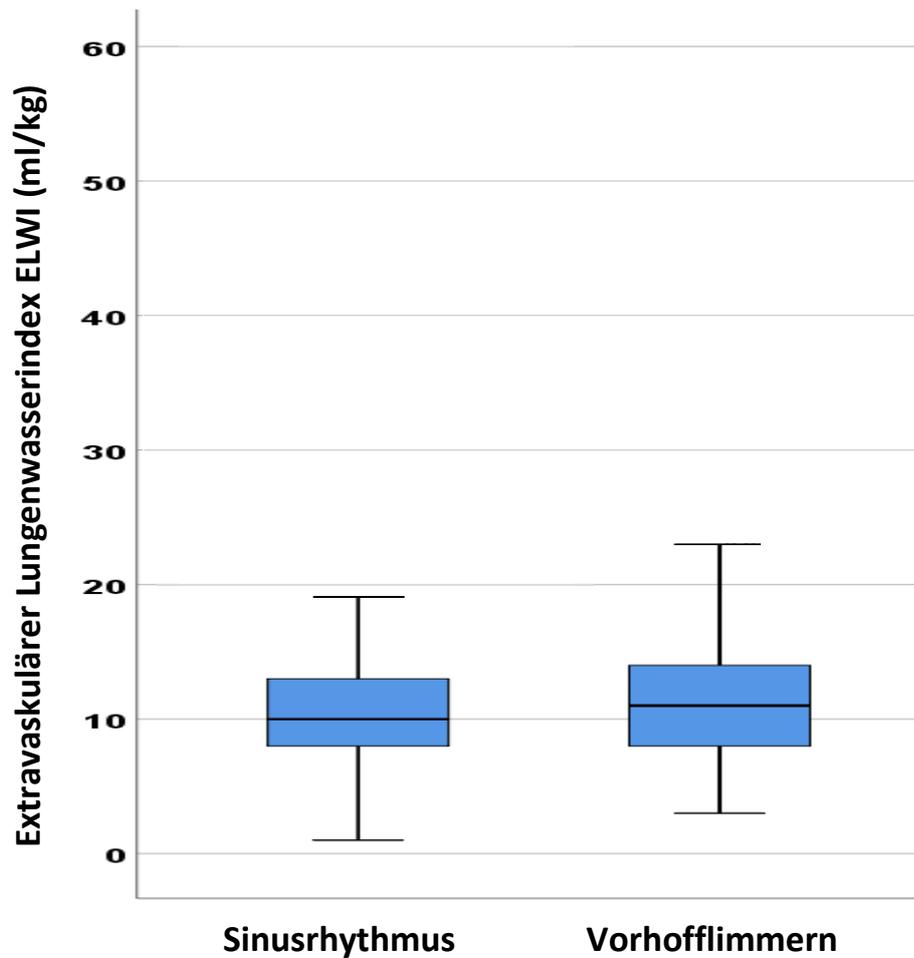


Abbildung 25: Zusammenhang des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Bei der Betrachtung der Abbildung 25 wird deutlich, dass der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) bei Patienten mit Vorhofflimmern geringfügig erhöht war, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (12 ± 5 vs. 11 ± 5 ml/kg; $p < 0,001$).

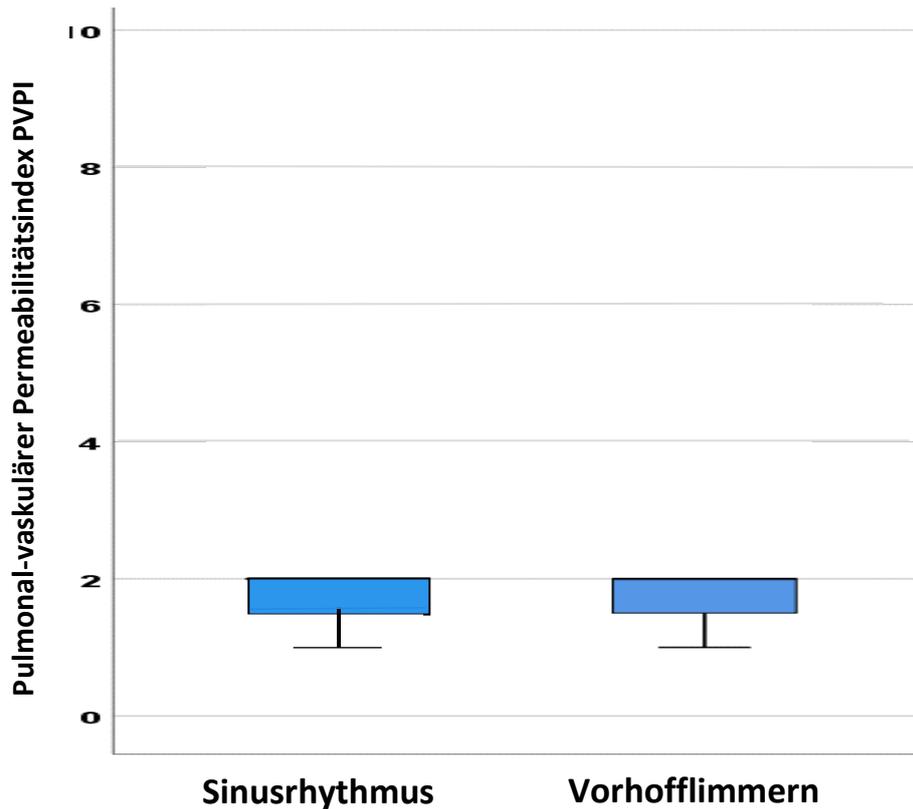


Abbildung 26: Zusammenhang des pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI) von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

Im Gegensatz dazu war der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) bei Messungen mit Vorhofflimmern und Sinusrhythmus vergleichbar ($2,1 \pm 0,9$ vs. $2,1 \pm 1$; $p=0,987$).

Tabelle 16 zeigt den Zusammenhang des ELWI und des PVPI von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus.

	p-Wert
ELWI	$p < 0,001$
PVPI	$p = 0,987$

Tabelle 16: Zusammenhang des ELWI und des PVPI von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus

4.4 ROC-Analyse - Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mittels einer ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristic) untersucht, wie gut Vorhofflimmern, die Herzfrequenz, der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und der zentralvenöse Druck (ZVD) dafür geeignet sind, einen Herzindex (engl. „Cardiac Index“) $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ vorherzusagen. Als Grenzwert wurde ein $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ gewählt, da es sich bei diesem Wert um die untere Grenze des Normbereichs handelt.

Im Rahmen der ROC-Analyse wurden die statistischen Kenngrößen Sensitivität und Spezifität, mit deren Hilfe untersucht wird, ob ein bestimmter Parameter (Vorhofflimmern, Herzfrequenz, GEDVI, ZVD) ein bestimmtes Ereignis ($HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$) vorhersagen kann, visuell dargestellt. Auf der x-Achse wurden 1-Spezifität (falsch positive Werte) und auf der y-Achse die Sensitivität (richtig positive Werte) aufgetragen. Zudem wurden die Flächen unter den Kurven AUC (engl.: „Area Under the Curve“) berechnet. Die AUC einer ROC-Kurve dient als Maßzahl für die Güte des Tests und kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je höher der Wert der AUC ist, desto besser ist die Vorhersagekraft der jeweiligen Parameter (s. Kapitel 3.4). (Hilgers, Heussen, & Stanzel, 2019)

In der ROC-Analyse hatte Vorhofflimmern eine ROC-AUC von 0,639 ($p < 0,001$; KI=0,617-0,660), die Herzfrequenz eine ROC-AUC von 0,532 ($p = 0,002$; KI=0,445-0,490), der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) eine ROC-AUC von 0,621 ($p < 0,001$; KI=0,360-0,399) und der zentralvenöse Druck eine ROC-AUC von 0,515 ($p < 0,149$; KI=0,495-0,535).

Somit erwiesen sich Vorhofflimmern ($p < 0,001$), eine niedrige Herzfrequenz ($p = 0,002$) und ein niedriger globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) ($p < 0,001$) als prädiktiv bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$. Der zentralvenöse Druck zeigte bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ keine Signifikanz ($p = 0,149$). Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der ROC-Analyse folgende Aussagen zu: Die größte Vorhersagekraft bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ wies Vorhofflimmern auf. Es folgten ein niedriger GEDVI und eine niedrige Herzfrequenz; beide Parameter prognostizierten zusätzlich einen Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$.

In Abbildung 27 werden die ROC-Kurven für Vorhofflimmern, für die Herzfrequenz und den GEDVI sowie für den ZVD zusammen mit einer Bezugslinie dargestellt. Eine Übersicht über die AUC- und p-Werte sowie über die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) zeigt Tabelle 17.

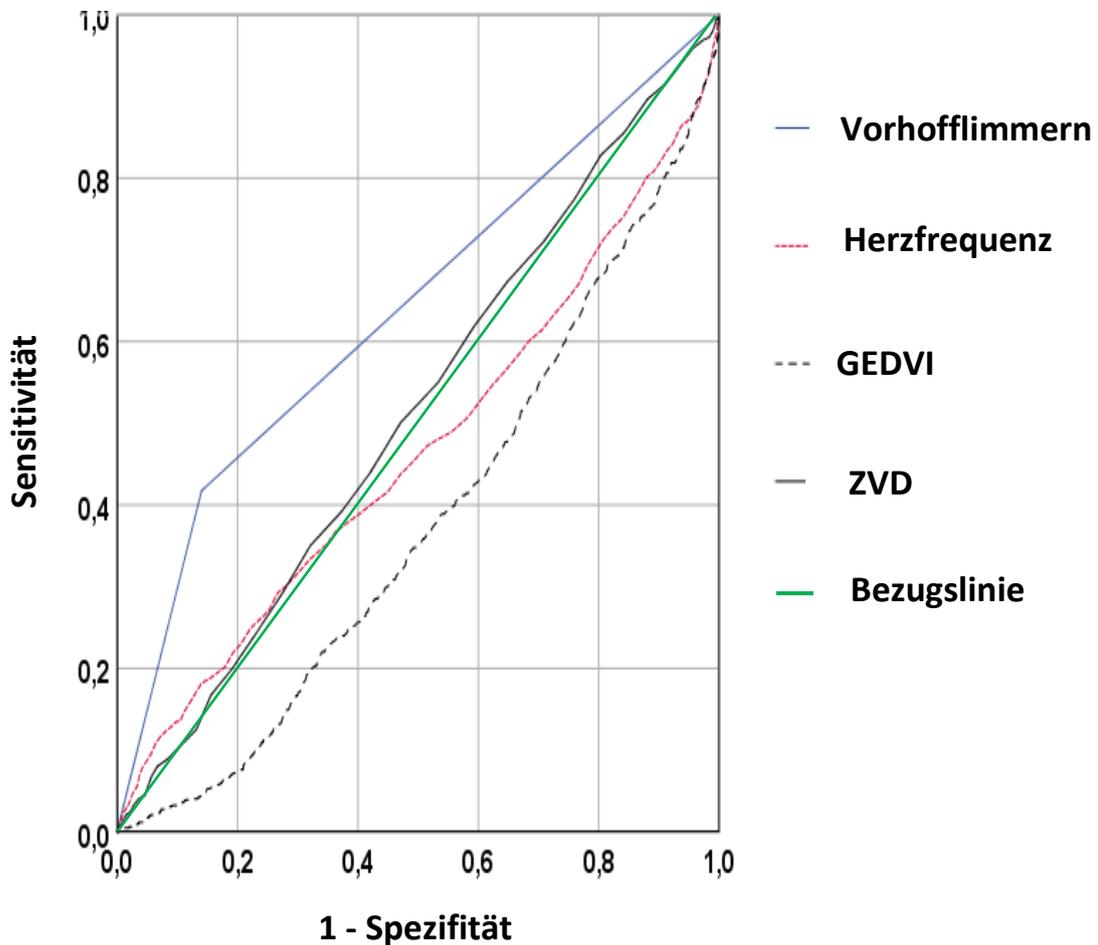


Abbildung 27: ROC-Kurven für die Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ mittels Vorhofflimmern, GEDVI, Herzfrequenz und zentralvenösen Druckes

Variablen	AUC	p-Wert	95%-Konfidenzintervall
Vorhofflimmern	0,639	< 0,001	0,617-0,660
Herzfrequenz	0,532	= 0,002	0,445-0,490
GEDVI	0,621	< 0,001	0,360-0,399
ZVD	0,515	= 0,149	0,495-0,535

Tabelle 17: ROC-Analyse: Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ - Übersicht über die AUC-Werte, p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle (KI) der jeweiligen Variablen

4.5 Multiple Regressionsanalyse: Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m²

Anhand der multiplen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen einer (abhängigen) Variablen auf der einen Seite und mehreren (unabhängigen) Variablen auf der anderen Seite untersucht. Der bestmögliche Schätzwert für die jeweils abhängige Variable konnte mithilfe der Regressionsgleichung aus den Werten der unabhängigen Variablen berechnet werden (s. Kapitel 3.4).

Zur Frage, welche Faktoren aus der Hämodynamik eine unabhängige Vorhersage bezüglich eines Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² machen können, wurden drei hämodynamische Variablen einer multiplen Regressionsanalyse unterzogen. Dabei wurden die unabhängigen Variablen Vorhofflimmern, der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und die Herzfrequenz gegen die abhängige Variable Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² getestet. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass mehrere Parameter gemeinsam einen höheren Erklärungsgehalt in Bezug auf den Herzindex haben als ein Parameter allein.

In diesem Rahmen wurden die Regressionskoeffizienten (β) auf Signifikanz geprüft. Dabei wurde für jeden der Regressionskoeffizienten ein Wald-Test durchgeführt. Im Folgenden wird die Berechnung der Wald-Teststatistik aufgezeigt:

$$Wald = \frac{\beta}{SE}$$

β = Regressionskoeffizient der Variablen
(s. Tabelle 20)

SE = Standardfehler von β (s. Tabelle 20)

Die Ergebnisse der Wald-Tests sind in Tabelle 18 aufgelistet.

Unter den erklärenden Variablen waren Vorhofflimmern ($p < 0,001$; Wald=570), die Herzfrequenz ($p < 0,001$; Wald=66) und der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) ($p < 0,001$; Wald=293) signifikant. Die größte Signifikanz bezüglich eines Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² wies Vorhofflimmern ($p < 0,001$; Wald=570) auf.

Zusammenfassend lassen sich auf der Grundlage der Ergebnisse der Wald-Tests folgende Aussagen treffen: Eine niedrige Herzfrequenz ($p < 0,001$; Wald=66), ein niedriger globaler

enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) ($p < 0,001$; Wald=293) und Vorhofflimmern ($p < 0,001$, Wald=570) sind unabhängig mit einem Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² assoziiert. Eine Übersicht über die jeweiligen Regressionskoeffizienten, die Wald-Werte sowie über die p-Werte der jeweiligen erklärenden Variablen sind in Tabelle 18 dargestellt.

	Regressions- koeffizient β	Standard- fehler (SE)	Wald- Werte	p-Werte	Exp(B)
GEDVI	-0,004	0,000	292,5	p<0,001	0,996
Vorhofflimmern	2,108	0,088	569,5	p<0,001	8,233
Herzfrequenz	-0,016	0,002	66,0	p<0,001	0,984
Konstante	0,130	0,258	0,255	p=0,614	1,139

Tabelle 18: Multiple Regression zu Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² - Übersicht über die Regressionskoeffizienten, Wald-Werte und p-Werte der jeweiligen Parameter

5 Diskussion

5.1 Stellenwert des hämodynamischen Monitorings bei intensivpflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung auf Intensivstationen und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Bei kritisch kranken Patienten kann Vorhofflimmern zu hämodynamischer Instabilität und kardiogenem Schock führen. (Arrigo et al., 2014)

Das Risiko für das Neuauftreten von Vorhofflimmern bei Intensivpatienten steigt mit dem Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung (APACHE II-Score ≥ 20), mit dem Auftreten einer systemischen Inflammation (SIRS) und mit der Diagnose einer Sepsis. Zudem kann ein fortgeschrittenes Alter (>65 Jahre) zur Entwicklung von Vorhofflimmern beitragen. (Sibley & Muscedere, 2015; Willich & Goette, 2016; Yoshida, Fujii, Uchino, & Takinami, 2015)

In diversen Studien wurde die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern und das damit verbundene Risiko für neurologische Folgeerscheinungen bereits gut untersucht. Es existierten bis dato jedoch keine Daten über den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von Intensivpatienten. (Annane et al., 2008)

Ziel der vorliegenden Studie war es festzustellen, welchen Einfluss Vorhofflimmern auf die hämodynamischen Parameter von internistischen Intensivpatienten hat. Daher wurde eine Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank auf Basis eines erweiterten hämodynamischen Monitorings zum Vergleich der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Sinusrhythmus und Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt. Anhand der Bestimmung der vier Hauptdeterminanten der kardiovaskulären Funktion wie der Vorlast, der Kontraktilität, der Herzfrequenz und der Nachlast wurde der Einfluss von Vorhofflimmern auf die genannten Parameter untersucht. Zudem wurden die Lungenparameter erfasst und ausgewertet.

Im klinischen Alltag kommen der Einschätzung und Steuerung der Vorlast bei intensivpflichtigen Patienten mit Vorhofflimmern eine besondere Bedeutung zu. Die Vorlast unterliegt bei Volumenverlusten oder -verschiebungen besonders rapiden und ausgeprägten Veränderungen und hat daher enormen Einfluss auf das hämodynamische Gleichgewicht des

Patienten. Generell ist die Bestimmung des Volumenstatus anhand der Vorlast bei jeglichen Formen des Schocks (hypovolämischer, kardiogener, septischer, anaphylaktischer oder neurogener Schock) ein wichtiges Ziel. (Huber & Rockmann, 2008)

Meierhenrich et al. konnten zeigen, dass häufig Patienten im septischen Schock Vorhofflimmern entwickeln und dass, intensivpflichtige Patienten mit Vorhofflimmern generell einen veränderten Volumenstatus haben (Meierhenrich et al., 2010).

Daher waren im Rahmen der vorliegenden Studie die volumetrischen Vorlast-Parameter, insbesondere der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) von besonderer Bedeutung, da dieser zur Einschätzung der Volumenreagibilität des Intensivpatienten dient. Der GEDVI wies bei Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich höhere Werte auf, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus.

Im Folgenden wird der Einfluss von Vorhofflimmern auf unsere untersuchten hämodynamischen Parameter diskutiert.

5.2 Patientencharakteristika und Studiendurchführung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 1067 Patienten auf der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar/ München untersucht. Die transpulmonalen Thermodilutionsmessungen erfolgten nicht im Rahmen der Studie, sondern aufgrund medizinischer Indikation; zudem hatten die Patienten sehr unterschiedlich lange Liegedauern auf der Intensivstation und wiesen daher verschiedene Anzahlen an TPTD-Messungen auf. Die Geschlechterverteilung ergab im Gesamtkollektiv 61% männliche und 39% weibliche Patienten.

Es handelte sich um ein schwerstkrankes, multimorbides Patientengut. Die häufigsten Diagnosen waren Sepsis und Leberzirrhose/ hepatorenales Syndrom.

In der vorliegenden Studie wurde als hämodynamische Messmethode das PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output-System) verwendet, das zwei Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitorings - die transpulmonale Thermodilution mit der arteriellen kontinuierlichen Pulsconturanalyse - verbindet (s. Kapitel 3.3.3.2 und 3.3.3.3).

Bei dem Gesamtkollektiv, bestehend aus 1067 Patienten wurden insgesamt 19025 transpulmonale Thermodilutionsmessungen durchgeführt. Die Analyse der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern wurde auf Patienten mit jugulären oder subclaviculären ZVK beschränkt. Die femorale ZVK Indikator-Injektion hätte zu einer Überschätzung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) geführt (Huber et al., 2016).

Vorhofflimmern wurde bei 2925 (15,4%) und Sinusrhythmus bei 15653 (84%) der transpulmonalen Thermodilutionsmessungen dokumentiert. Von den 11297 transpulmonalen Thermodilutionsmessungen bei Patienten mit jugulären oder subclaviculären ZVK wurden 1771 (15,1%) bei Vorhofflimmern und 9306 (82,7%) bei Sinusrhythmus durchgeführt. Annane et al. gaben in einer großen, prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie eine Inzidenz von Arrhythmien auf nicht-kardiologischen Intensivstationen von etwa 10% an. Vorhofflimmern war die häufigste Form der Arrhythmie bei dieser Studie. (Annane et al., 2008)

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Einfluss von Vorhofflimmern auf biometrische Parameter

Zunächst wurden die biometrischen Parameter wie Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) von Patienten mit Vorhofflimmern und von Patienten mit Sinusrhythmus bestimmt.

Dabei konnte im Rahmen der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Vorhofflimmern bei weiblichen Intensivpatienten häufiger auftrat als bei männlichen Patienten (18% vs. 15%). Westerman et al. fanden ein Lebenszeitrisiko für Vorhofflimmern von 36% bei Männern und 30% bei Frauen, wobei die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Männern und Frauen im Alter von über 75 Jahren höher war, bei Frauen aufgrund ihrer steigenden Lebenserwartung (Westerman & Wenger, 2019).

In Übereinstimmung mit Resultaten anderer Autoren hatten Patienten mit Vorhofflimmern ein höheres Lebensalter als Patienten mit Sinusrhythmus. Moss et al. bestätigten ein fortgeschrittenes Lebensalter bei kritisch kranken Patienten als stärksten Prädiktor für neu

auftretendes Vorhofflimmern, neben weiteren Erkrankungen wie Sepsis und akutes respiratorisches Versagen (Moss et al., 2017).

Zudem waren im Rahmen der vorliegenden Studie Patienten mit Vorhofflimmern kleiner und wiesen ein höheres Körpergewicht auf. Demzufolge resultierte daraus ein höherer Body-Mass-Index (BMI) für Patienten mit Vorhofflimmern. Diese These konnte von Bedford et al. in einer Übersichtsarbeit zu Risikofaktoren für neu auftretendes Vorhofflimmern auf Intensivstationen bestätigt werden. Ein hoher Body-Mass-Index (BMI) bei Intensivpatienten war auch hier ein Risikofaktor für das Neuauftreten von Vorhofflimmern. (Bedford, Harford, Petrinic, Young, & Watkinson, 2019)

5.3.2 Einfluss von Vorhofflimmern auf die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Druck

Der mittlere arterielle Druck (MAD) gilt als Surrogatparameter für den Blutfluss und die Gewebepfusion. Arithmetisch berechnet wird der MAD aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck. Er ist abhängig von dem Herzzeitvolumen und von dem peripheren Widerstand und für eine ausreichende Gewebepfusion sollte der MAD mindestens 60mmHg betragen. Die Herzfrequenz wiederum gibt die Anzahl der Kontraktionen des Herzens pro Minute an. (Wilhelm, Larsen, Pargger, Ziegeler, & Mertzluft, 2011)

In der vorliegenden Studie erwies sich die Sepsis als häufigste Diagnose. In Übereinstimmung mit früheren Publikationen identifizierten Seguin et al. die Sepsis und den septischen Schock als Risikofaktoren für die Entwicklung eines neu auftretenden Vorhofflimmerns (Seguin, Signouret, Laviolle, Branger, & Mallédant, 2004).

Nach Arrigo et al. beträgt die Inzidenz von neu auftretendem Vorhofflimmern bei kritisch kranken Patienten 6-20%. In der Untergruppe der Patienten mit Sepsis korrelierte die Inzidenz von neu auftretendem Vorhofflimmern mit dem Schweregrad der Sepsis; bei bis zur Hälfte der Patienten mit septischen Schock trat Vorhofflimmern auf. AF führte nach Arrigo et al. bei den Intensivpatienten im Rahmen des septischen Schockes zu einer Hypotonie mit einem mittleren arteriellen Druck <65mmHg und nachfolgender Gewebhypoxie sowie zu Organdysfunktionen. Hohe Herzfrequenzen und die sekundäre Steigerung des

enddiastolischen Ventrikeldruckes erhöhten den myokardialen Sauerstoffbedarf. Infolgedessen kann eine akute myokardiale Ischämie entstehen. (Arrigo et al., 2014)

Daher wurde auch in der vorliegenden Studie der Einfluss von Vorhofflimmern auf die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Druck untersucht. Unsere Messwerte bestätigten die Ergebnisse aus der Übersichtsarbeit von Arrigo et al. Patienten mit Vorhofflimmern wiesen eine höhere Herzfrequenz (100 ± 21 vs. 91 ± 18 /min; $p < 0,001$) und niedrigere arterielle Mitteldrücke (82 ± 13 vs. 83 ± 15 mmHg; $p = 0,039$) auf, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus.

5.3.3 Einfluss von Vorhofflimmern auf volumetrische hämodynamische Parameter (Vorlastparameter)

Wie in Kapitel 5.3.2 beschrieben, stellt das Neuauftreten von Vorhofflimmern eine häufige Komplikation des septischen Schocks bei intensivpflichtigen Patienten dar (Meierhenrich et al., 2010).

Bei fast allen Schockformen kommt es zu einem intravasalen Volumenmangel, der eine arterielle Hypotension zu Folge hat und schließlich zu einer Minderperfusion von Geweben führt. Im (septischen) Schock hat daher die Wiederherstellung des normalen Blutdrucks und der O₂-Versorgung der Gewebe eine große Bedeutung. Infolgedessen sollte eine Beurteilung des Volumenstatus des Patienten erfolgen. Dies ist meist allein durch die klinische Betrachtung von Hautturgor, Blutdruck, Puls und Urinausscheidung sowie Laborergebnissen nicht möglich. Ein wichtiges Ziel des hämodynamischen Monitorings bei Patienten im Schockzustand ist daher die korrekte Einschätzung des Volumenstatus anhand der Vorlastparameter. Dem Arzt ist es so möglich, eine adäquate Volumentherapie vorzunehmen und einen Mangel als auch einen Überschuss an Volumen zu vermeiden. (Boyd, Forbes, Nakada, Walley, & Russell, 2011; Guyton, 1967; Guyton, Richardson, & Langston, 1964; Payen et al., 2008; Wiedemann et al., 2006)

Zu denen im Rahmen der vorliegenden Studie untersuchten Vorlastparametern zählten der zentrale Venendruck (ZVD) und der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI). Der GEDVI, also das gesamtenddiastolische Volumen bezogen auf die Körperoberfläche, ist ein

Maß für die Füllungsvolumina des gesamten Herzens. Der Normbereich wird zwischen 680-800ml/m² Körperoberfläche angegeben. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Bei der Auswertung der Vorlastparameter konnte anhand unserer Messergebnisse ein starker Anstieg des GEDVI in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern verzeichnet werden (914±210 vs. 816±188ml/m²; p<0,001). Die GEDVI-Werte von Patienten mit Sinusrhythmus lagen im Normbereich. Die klinische Bedeutung des GEDVI als Vorlastparameter ist durch viele Studien in der Vergangenheit beschrieben worden. Im Jahr 2003 konnten Michard et al. bei Patienten mit septischen Schock zeigen, dass der GEDVI auch bei diesem Krankheitsbild einen Indikator für die kardiale Vorlast darstellt. Durch kolloidale Volumengabe konnte eine Erhöhung des GEDVI bei Patienten mit septischen Schock beobachtet werden. Nach der Gabe von Dobutamin hingegen, konnte keine signifikante Erhöhung des GEDVI verzeichnet werden. (F. Michard et al., 2003)

Der GEDVI kann infolgedessen auch bei Patienten mit Vorhofflimmern als ein praktisch relevanter Prädiktor für die Volumenreagibilität (Volume Responsiveness) eingesetzt werden. Nach Trof et al. hatte etwa die Hälfte der Patienten mit Sepsis-induzierter Hypotonie eine systolische kardiale Dysfunktion und ein Anstieg des GEDVI führte zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsreagibilität (Trof, Danad, & Groeneveld, 2013). Ein Anstieg des GEDVI zur Aufrechterhaltung der Volumenreagibilität konnte auch im Rahmen der vorliegenden Studie unter Vorhofflimmern beobachtet werden.

Der zentralvenöse Druck (ZVD) ist ein zusätzlicher Parameter zur Beurteilung der Vorlast und war bei Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich höher als bei Patienten mit Sinusrhythmus (17±6 vs. 15±7mmHg; p<0,001). Er entspricht im Idealfall dem Druck im rechten Vorhof, welcher vom venösen Rückstrom zum rechten Herzen verursacht wird. Allerdings unterliegt der ZVD beim beatmeten Patienten einer Vielzahl von Einflussfaktoren; diese setzen die Beurteilbarkeit der Volumenreagibilität mithilfe des ZVD herab. So führten intrathorakale und intraabdominelle Druckerhöhungen, z.B. durch Beatmung oder Aszites zu einem erhöhten ZVD. (Huber & Rockmann, 2008)

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass der GEDVI den druckbasierten Parametern wie dem ZVD überlegen war (Huber et al., 2008; Sakka, Bredle, Reinhart, & Meier-Hellmann, 1999; Weyland & Grune, 2009). Daher konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit Vorhofflimmern kein großer Einfluss auf den ZVD zugeschrieben werden.

5.3.4 Einfluss von Vorhofflimmern auf den Herzindex und den Schlagvolumenindex

Der Herzindex ist die Blutmenge, die vom Herzen pro Minute gepumpt wird, indiziert auf die Körperoberfläche. Er beschreibt den globalen Blutfluss und setzt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz zusammen. Die Abnahme des Herzindexes stellt ein deutliches Alarmsignal dar, da aber mehrere Faktoren auf ihn Einfluss nehmen, kann man durch seine alleinige Kenntnis keine therapeutische Entscheidung treffen. Die wichtigsten Determinanten des Schlagvolumens sind wiederum die Vorlast, die Nachlast und die Kontraktilität. Das durch Thermodilution ermittelte Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche beschreibt den Schlagvolumenindex (SVI). (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Als normwertig werden Herzindex-Werte zwischen 3-5 l/min/m² und SVI-Werte zwischen 40-60ml/m² angesehen (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Nach unseren Messergebnissen wies der Herzindex (HI) bei Patienten mit Vorhofflimmern niedrigere Werte und damit eine Beeinträchtigung auf, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus ($3,3 \pm 1,2$ vs. $4,4 \pm 1,4$ l/min/m²; $p < 0,001$). Der Schlagvolumenindex (SVI) war in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Sinusrhythmus niedriger (35 ± 13 vs. 49 ± 16 ml/m²; $p < 0,001$). Pozzoli et al. konnten in einer Studie zum Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen, dass Vorhofflimmern mit einer Reduktion des Herzindexes und insgesamt mit einer Verschlechterung der Hämodynamik assoziiert war (Pozzoli et al., 1998). Bedford et al. konstatierte ebenso in einer Studie über Risikofaktoren für neu auftretendes Vorhofflimmern eine Reduktion des Herzindexes unter Vorhofflimmern (Bedford et al., 2019).

5.3.5 Einfluss von Vorhofflimmern auf die Kontraktilitätsparameter

Der kardiogene Schock ist durch ein Pumpversagen des Herzens charakterisiert, welches rhythmogene Ursachen wie Vorhofflimmern sowie myokardiale und mechanische Ursachen haben kann. Im Rahmen dessen kommt es zur Abnahme des koronaren Blutflusses, zur myokardialen Ischämie und zu einer sinkenden Kontraktilität. (Herold, 2012)

Fincke et al. identifizierten den Cardiac Power Index (CPI) als den stärksten unabhängigen Prädiktor für die Krankenhaus-Mortalität von Patienten mit kardiogenen Schock (Fincke et al., 2004).

Der CPI gilt als Surrogatparameter zur Bewertung bzw. Schätzung der Kontraktilität und stellt die Leistung des linken ventrikulären Herzzeitvolumens in Watt dar. Er ist das Produkt aus Druck (MAD) und Fluss (HZV). Als normwertig werden CPI-Werte zwischen 0,5-0,7W/m² angesehen. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Ein weiterer Kontraktilitätsparameter ist die linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax), die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit des Myokards in mmHg/s. Sie kann aus der Steilheit des Druckanstiegs bei der Pulskonturanalyse bestimmt werden und gibt an, wie schnell der Aortendruck während der Systole ansteigt. Je steiler der Anstieg, desto größer ist die kardiale Kontraktilität im linken Ventrikel. Im klinischen Bereich kann die dPmax als Kontraktilitätsparameter bei der Steuerung der Gabe von positiv inotropen und kardiovaskulären Medikamenten helfen. (Huber & Rockmann, 2008; Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Kontraktilitätsparameter des Myokards bei Messungen unter Vorhofflimmern beeinträchtigt waren. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax) wies bei Patienten mit Vorhofflimmern niedrigere Werte auf, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (1392±523 vs. 1446±596mmHg/s; p=0,007). Da bei der Literaturrecherche für die vorliegende Arbeit keine bestehenden Daten zum Einfluss von Vorhofflimmern auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax) gefunden wurden, war es nicht möglich einen Vergleich mit den vorliegenden Daten aus unserer Studie zu ziehen.

Zudem konnte die Beeinträchtigung der Kontraktilität anhand der Abnahme des Cardiac Power Indexes (CPI) von Patienten mit Vorhofflimmern bestätigt werden (0,6±0,23 vs.

$0,81 \pm 0,3 \text{ W/m}^2$; $p=0,331$); die allgemeine kardiale Leistungsfähigkeit, gemessen am CPI, war demnach um 26% reduziert.

Ein CPI-Wert unter $0,5 \text{ W/m}^2$ kennzeichnet einen kardiogenen Schock. Zusätzlich korreliert der CPI-Wert eng mit der Prognose im kardiogenen Schock. (Janssens et al., 2016)

Der gemessene CPI-Wert von $0,6 \text{ W/m}^2$ unter Vorhofflimmern liegt demnach in der vorliegenden Studie an der unteren Grenze zum Übergang in einen kardiogenen Schock.

Fincke et al. konstatierten ebenso, dass der CPI das stärkste hämodynamische Korrelat für das Outcome von Patienten mit kardiogenem Schock darstellt. Der Cardiac Power Output (CPO), der CPI, das HZV, der HI, der SVI und der MAD sowie weitere Faktoren waren mit der Krankenhausmortalität assoziiert. (Fincke et al., 2004)

5.3.6 Einfluss von Vorhofflimmern auf die Lungenparameter

Eine häufige Komplikation des septischen Schocks stellt bei intensivpflichtigen Patienten das Neuauftreten von Vorhofflimmern dar (Seguin et al., 2004). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden bei 1067 Intensivpatienten die Erkrankung Sepsis mit 30% am häufigsten diagnostiziert. Bei der Sepsis kommt es zu einer erhöhten kapillären Permeabilität, die sich in der Lunge als veränderte alveolar-kapilläre Barrierefunktion manifestiert und zu einer Akkumulation von extravaskulärem Lungenwasser (EVLW) führen kann (Martin, Eaton, Mealer, & Moss, 2005).

Das EVLW wird bezogen auf das Körpergewicht des Patienten als extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI) mit dem PiCCO-Gerät bettseitig gemessen. Mit dem ELWI wird das Flüssigkeitsvolumen außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes im Interstitium und in den Alveolen erfasst. Daher hat sich der ELWI für den Kliniker als solider Parameter zur Quantifizierung eines Lungenödems erwiesen. (Martin et al., 2005; F. Michard, 2007)

Für den gesunden Erwachsenen werden ELWI-Werte zwischen 3-7ml/kg als normwertig angesehen (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Martin et al. beschrieben, dass die Mehrheit der Patienten mit der Diagnose Sepsis erhöhte Mengen an EVLW aufweisen (Martin et al., 2005). Im Rahmen der Betrachtung unserer

Ergebnisse ergaben sich bei Messungen unter Vorhofflimmern ebenso erhöhte ELWI-Werte, verglichen zu Messungen unter Sinusrhythmus (12 ± 5 vs. 11 ± 5 ml/kg; $p < 0,001$). Nach Martin et al. kann die Messung von EVLW zur Risikostratifizierung von Patienten mit schwerer Sepsis und zur Verbesserung des Patientenmanagements dienen (Martin et al., 2005). Demzufolge kann diese Vorgehensweise auch auf Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlicher schwerer Sepsis bzw. zusätzlichen septischen Schock übertragen werden. Nach Eisenberg et al. ist der ELWI aber nicht nur zur Quantifizierung eines Lungenödems und der Einschätzung des Schweregrades eines ARDS geeignet, er korreliert auch mit der Anzahl der Beatmungs- und Intensivtage, sowie der Mortalität (Eisenberg, Hansbrough, Anderson, & Schuster, 1987). Hohe EVLW-Werte korrelieren nach Martin et. al invers mit dem Überleben der Patienten (Martin et al., 2005).

Die Kenntnis des ELWI bei der Überwachung einer adäquaten Flüssigkeitstherapie von kritisch Kranken ist äußerst wichtig. Mit seiner Hilfe kann ein Übertreten von Flüssigkeit ins Lungeninterstitium, schon vor einer verminderten Oxygenierung des Blutes detektiert werden. (Bindels, van der Hoeven, & Meinders, 1999; F. Michard, 2007)

Daher ist die Betrachtung der ELWI-Werte bei Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlicher diagnostizierter Sepsis oder einem zusätzlichen septischen Schock zur Überwachung der Volumentherapie von großer Bedeutung.

Als weiterer Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) bestimmt. Er wurde eingeführt, um das Lungenwasser zum pulmonalen Blutvolumen in Beziehung zu setzen.

$$PVPI = EVLW/PBV$$

Der PVPI hilft dabei, die Ursache für ein erhöhtes Lungenwasser herauszufinden und erlaubt eine Differenzierung zwischen einem kardiogenen Lungenödem und einem Permeabilitätslungenödem. Ein PVPI zwischen 1 und 3 weist auf ein kardial-bedingtes Lungenödem hin, während Werte über 3 ein Permeabilitätslungenödem, z.B. bei Vorliegen einer Sepsis oder eines septischen Schocks, vermuten lassen. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) war in beiden Gruppen, bei Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus vergleichbar ($2,1 \pm 0,9$ vs. $2,1 \pm 1,1$; $p=0,987$). Der PVPI hat ebenso, wie der ELWI in der Therapie eines kardialen oder septischen Schocks eine große Bedeutung (Pulsion Medical Systems SE, 2018). Da Patienten mit Vorhofflimmern sowie auch Patienten mit Sinusrhythmus in der vorliegenden Studie vergleichbare PVPI-Werte von 2,1 aufweisen, lassen diese PVPI-Werte mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein stauungs- oder kardial bedingtes Lungenödem schließen. Eher hätte man PVPI-Werte über 3 erwartet, da mit 30% die Diagnose „Sepsis“ am häufigsten in unserem Patientengut auftrat.

Hohe PVPI-Werte weisen laut Pulsion Medical Systems auf ein Permeabilitätslungenödem durch inflammatorische Prozesse hin, die im Rahmen einer Sepsis oder eines septischen Schockes auftreten. Eine Differenzierung des Lungenödems vorzunehmen, ist im klinischen Alltag wichtig, da die jeweiligen Therapieansätze völlig unterschiedlich sind. Während bei einem permeabilitätsbedingten Lungenödem die Behandlung der Entzündungsursache im Vordergrund steht, wird bei einem kardiogenen Lungenödem eine negative Volumenbilanz angestrebt. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

5.4 Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² - Bedeutung der hämodynamischen Parameter

Zur Vorhersage eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, bei der für jeden Parameter-Wert die Sensitivität auf der y-Achse gegen 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen wurde. Dabei galt die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve=AUC) als Maß für die Vorhersagekraft eines Parameters. Je größer die AUC, desto besser die Vorhersagekraft des untersuchten Parameters bezüglich eines klinisch relevanten Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m².

Einer der wichtigsten Parameter des hämodynamischen Monitorings ist das HZV bzw., der häufiger im klinischen Alltag verwendete Herzindex (HI). Das HZV ist das Blutvolumen, das vom linken Ventrikel pro Minute ausgeworfen wird, es setzt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz zusammen; bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten beschreibt es den Herzindex. Da das HZV sowohl von der Vorlast, der Kontraktilität

des Herzens und auch der Nachlast abhängt, vereint es mehrere Organsysteme. So ist es nicht verwunderlich, dass diese Zusammenhänge in den erhobenen Daten bestätigt wurden. Zu dem GEDVI als Vorlastparameter, zur Herzfrequenz, als auch zu Vorhofflimmern wies der Herzindex signifikante Beziehungen auf. Interessant ist aber auch, dass der Herzindex zu dem ZVD in keiner nachweisbaren Beziehung stand, was auf eine schlechte Vorlastvorhersagbarkeit des ZVD hindeutet. (Huber & Rockmann, 2008; Janssens et al., 2016)

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde mittels einer ROC-Analyse untersucht, wie gut die Parameter Vorhofflimmern, Herzfrequenz, globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) und zentralvenöser Druck (ZVD) dafür geeignet sind, einen Herzindex (engl. „Cardiac Index“) $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ vorherzusagen. Als Grenzwert wurde ein $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ gewählt, weil es sich bei diesem Wert, um die untere Grenze des Normbereichs handelt.

Vorhofflimmern (ROC-AUC=0,639; $p < 0,001$), eine niedrige Herzfrequenz (ROC-AUC=0,532; $p = 0,002$) und ein niedriger globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) (ROC-AUC=0,621; $p < 0,001$) zeigten sich als prädiktiv bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$. Der zentralvenöse Druck (ZVD) ergab bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ keine Signifikanz (ROC-AUC=0,515; $p = 0,149$). Die Ergebnisse der ROC-Analyse lassen folgende Aussagen zu: Während keine Vorhersagekraft des ZVD bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ nachgewiesen werden konnte, ergab sich eine signifikante Korrelation und Vorhersagekraft in Bezug auf einen Herzindex $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ mit Vorhofflimmern, einer niedrigen Herzfrequenz und einem niedrigen GEDVI. Als stärkster Prädiktor bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ erwies sich Vorhofflimmern.

Zentrale Bedeutung für die Therapiekontrolle und -anpassung kommt dem Herzindex bei Patienten im kardiogenen Schock zu. Zeichen des Vorwärtsversagens beim kardiogenen Schock zeigten sich nach Diepen van et al. in einer akuten signifikanten Minderung des Herzindexes (HI). Daher ist seine Kenntnis bei der Überwachung im kardiogenen Schock äußerst hilfreich und wird auch in den Leitlinien empfohlen. (Diepen van et al., 2017)

Nach Arrigo et al. führte Vorhofflimmern bei kritischen kranken Patienten ebenso zu hämodynamischer Instabilität und kardiogenem Schock. Demzufolge kommt auch nach Arrigo

et al. der Überwachung des Herzindex im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings bei Patienten mit Vorhofflimmern eine große Bedeutung zu. (Arrigo et al., 2014)

5.5 Multiple Regressionsanalyse: Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m²

Zur Frage, welche Faktoren aus der Hämodynamik eine unabhängige Vorhersage bezüglich eines Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² machen können, wurden gewisse hämodynamische Variablen einer multiplen Regressionsanalyse unterzogen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die unabhängigen Variablen Vorhofflimmern, der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und die Herzfrequenz gegen die abhängige Variable Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² getestet.

Unter den erklärenden Variablen erwiesen sich Vorhofflimmern ($p < 0,001$; Wald=570), die Herzfrequenz ($p < 0,001$; Wald=66) und der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) ($p < 0,001$; Wald=293) als signifikant. Die größte Signifikanz bezüglich eines Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² hatte Vorhofflimmern ($p < 0,001$; Wald=570).

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse lassen folgende Aussagen zu: Eine niedrige Herzfrequenz, ein niedriger globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) und Vorhofflimmern sind unabhängig mit einem Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² assoziiert. Demzufolge sollte bei der Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern nur eine mäßige Absenkung der Herzfrequenz erfolgen. Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, dass niedrige Herzfrequenzen mit einem niedrigen Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² assoziiert sind. Ritter et al. verglichen den Herzindex und andere hämodynamische Variablen von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock und untersuchten ihre Beziehung zur Mortalität auf der Intensivstation. Sie konstatierten, dass ein niedriger Herzindex eine höhere Sterblichkeit von kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock prognostiziert. (Ritter, Rudiger, & Maggiorini, 2008)

Daher kann diese These auf Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichem diagnostizierten septischen Schock übertragen werden.

5.6 Limitationen und Ausblick

Im Folgenden werden die Limitationen der Studie aufgezeigt. Zum einem ist die Dokumentation nicht lückenlos, da die Daten über mehrere Jahre von verschiedenen Untersuchern erhoben und dokumentiert wurden und zum anderen wurden leider nicht alle notwendigen Daten für jeden Patienten erfasst. Zudem können Fehlmessungen aufgrund patientenabhängiger und technischer Gegebenheiten vorliegen. Da die Patienten verschieden lange Liegedauern auf der Intensivstation aufwiesen, konnte nicht bei jedem Intensivpatienten die gleiche Anzahl an TPTD-Messungen durchgeführt werden. Weiterhin ist anzumerken, dass die vorliegende Studie monozentrisch auf einer internistischen Intensivstation mit sehr heterogenem Patientengut erhoben wurde. Mit einer sehr hohen Patientenzahl von 1067 handelt es sich dabei jedoch mit um eine der größten Datenbanken, die bisher zum Thema des Einflusses von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von kritisch kranken Patienten publiziert wurde. Aufgrund der vorliegenden Limitationen wurden sämtliche Daten vor der Auswertung auf mögliche Ausreißer geprüft und ggf. korrigiert sowie auf Plausibilität untersucht.

Zusätzliche Limitationen ergeben sich aus den erhobenen Vorlastparameter, die zur optimalen Steuerung einer Volumentherapie bei kritisch kranken Patienten eingesetzt werden. In der vorliegenden Studie wurden lediglich die statischen Vorlastparameter wie die kardialen Füllungsdrücke (ZVD, PAWP) und Füllungsvolumina (GEDV, ITBV) gemessen. Die dynamischen Vorlastparameter (SVV, PPV), die ebenso zur Beurteilung der Volumenreagibilität verwendet werden, wurden in die Studie nicht miteinbezogen. (Frédéric Michard, Teboul, & Richard, 2003; Pinsky, 2002)

Es konnte jedoch in den letzten Jahren in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die Variabilitäten wie die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) den statischen Vorlastparametern (Drücke oder Volumina) überlegen sind, da sie mit größerer Sicherheit zwischen Respondern und Non-Respondern auf Flüssigkeitsgabe diskriminieren (Bendjelid & Romand, 2003; Benington, Ferris, & Nirmalan, 2009; Hofer & Cannesson, 2011; Preisman, Kogan, Berkenstadt, & Perel, 2005).

Man muss allerdings beachten, dass für die Anwendung der Variabilitäten SVV und PPV das Vorhandensein von Sinusrhythmus und druckkontrollierter Beatmung als zwingende

Voraussetzung gilt. Daher konnte der Einfluss von Vorhofflimmern auf die hämodynamischen Parameter SVV und PPV in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen der dynamischen Parameter (SVV, PPV) und der Unzuverlässigkeit der druckabhängigen Größen (ZVD, PAWP) (s. Kapitel 3.3.5.1), kam daher in der vorliegenden Arbeit dem globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) bezüglich der Beurteilung von kardialer Vorlast und Volumenreagibilität bei kritisch kranken Patienten mit Vorhofflimmern eine übergeordnete Bedeutung zu.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von kritisch kranken Patienten zu untersuchen. Dazu wurden die hämodynamischen Parameter von Intensivpatienten unter Vorhofflimmern und die hämodynamischen Parameter von Intensivpatienten unter Sinusrhythmus erhoben und ausgewertet. In einer Folgestudie sollten die vorhandenen Daten noch weiter verifiziert werden, indem der Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von den Intensivpatienten untersucht wird, welche zwischen der Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern und einem Sinusrhythmus wechselten.

6 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie auf Intensivstationen und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Die Prävalenz von AF auf nicht-kardiologischen Intensivstationen wird mit bis zu 10% angegeben (Annane et al., 2008). In diversen Studien wurde die Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern und das damit verbundene Risiko für neurologische Folgeerscheinungen bereits gut untersucht. Jedoch existierten bis dato noch keine Daten über den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Hämodynamik von kritisch kranken Patienten. Das hämodynamische Monitoring und die damit verbundene Möglichkeit der Beurteilung von Vorlast und Volumenreagibilität stellt einen grundlegenden Bestandteil in der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern dar.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher festzustellen, welchen Einfluss Vorhofflimmern auf die hämodynamischen Parameter von internistischen Intensivpatienten hat. Dafür wurde eine Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank auf Basis eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit transpulmonaler Thermodilution (TPTD) und Pulskonturanalyse (PCA) (PiCCO; Pulsion; München) durchgeführt. Die Studie wurde monozentrisch auf einer internistischen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. Primärer Endpunkt war der Vergleich der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus. Die Analyse wurde auf Patienten mit jugulären und subclaviculären zentralen Venenkatheter (ZVK) beschränkt. Die femorale ZVK Indikatorinjektion hätte zu einer Überschätzung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) geführt (Saugel et al., 2010).

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie wurden an 1067 internistischen Intensivpatienten 19025 Thermodilutionsmessungen mittels PiCCO-Systems durchgeführt. Vorhofflimmern wurden bei 2925 (15,4%) und Sinusrhythmus bei 15653 (82,3%) der transpulmonalen Thermodilutionsmessungen dokumentiert. Von den 11297 transpulmonalen Thermodilutionsmessungen bei Patienten mit jugulären oder subclaviculären zentralen Venenkatheter (ZVK) wurden 1771 (15,7%) transpulmonale Thermodilutionsmessungen bei Vorhofflimmern und 9306 (82,7%) bei Sinusrhythmus durchgeführt.

Die Geschlechterverteilung ergab im Gesamtkollektiv 61% männliche und 39% weibliche Patienten, wobei das durchschnittliche Alter bei 61 Jahren lag. Unter den Krankheitsursachen war die Sepsis mit einem Anteil von 30% die häufigste Diagnose, gefolgt von Leberzirrhose/hepatorenenalen Syndrom (26%), ARDS (10%), GI-Blutungen (7%) und Kreislaufversagen/anderen kardialen Erkrankungen (7%). Einen wesentlich geringeren Anteil bildeten Patienten mit schwerer Pankreatitis (3%); sonstige Krankheitsursachen lagen bei insgesamt 17%.

Die biometrischen Daten der Intensivpatienten ergaben folgende Ergebnisse: Messungen unter Vorhofflimmern waren bei Frauen häufiger als bei Männern (18% vs. 15%; $p < 0,001$). Patienten mit Vorhofflimmern hatten ein höheres Lebensalter (69 ± 9 vs. 61 ± 13 Jahre; $p < 0,001$), waren kleiner (171 ± 10 vs. 173 ± 8 cm; $p < 0,001$) und hatten ein höheres Körpergewicht (91 ± 28 vs. 80 ± 25 kg; $p < 0,001$), sowie demzufolge einen höheren Body-Mass-Index (BMI) (33 ± 13 vs. 26 ± 7 kg/m²; $p < 0,001$), verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus.

Bei der Betrachtung der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus bestanden teilweise signifikante Unterschiede. Patienten mit Vorhofflimmern wiesen eine höhere Herzfrequenz (100 ± 21 vs. 91 ± 18 /min; $p < 0,001$) auf, hingegen aber einen niedrigeren mittleren arteriellen Druck (MAD), verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (82 ± 13 vs. 83 ± 15 mmHg; $p = 0,039$). Von großer Bedeutung ist die Erhöhung des volumetrischen Vorlastparameters - des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI), die bei Messungen unter Vorhofflimmern auftrat. Der GEDVI war bei Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich höher, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (914 ± 210 vs. 816 ± 188 ml/m²; $p < 0,001$). Zudem wurden höhere Werte bei den zentralen Venendrücken (ZVD) als zusätzliche Vorlastparameter unter Vorhofflimmern beobachtet (17 ± 6 vs. 15 ± 7 mmHg; $p < 0,001$).

Während der Herzindex (HI) bei Messungen unter Vorhofflimmern moderat erniedrigt war ($3,3 \pm 1,2$ vs. $4,4 \pm 1,4$ l/min/m²; $p < 0,001$), zeigte der Schlagvolumenindex (SVI) unter Vorhofflimmern eine starke Abnahme, verglichen zu Messungen unter Sinusrhythmus (35 ± 13 vs. 49 ± 16 ml/m²; $p < 0,001$).

Die Kontraktilität war unter Vorhofflimmern stärker beeinträchtigt. Dies verdeutlichte ein niedriger Cardiac Power Index (CPI) ($0,60 \pm 0,23$ vs. $0,81 \pm 0,3$ W/m²) und eine niedrige maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmax) unter Vorhofflimmern, verglichen zu Messungen unter

Sinusrhythmus (1392 ± 523 vs. 1446 ± 596 mmHg/s; $p=0,007$). Die allgemeine kardiale Leistungsfähigkeit, gemessen am CPI, war demnach unter Vorhofflimmern um 26% reduziert.

Die Lungenparameter, die bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen zur Steuerung der Volumentherapie herangezogen werden, wiesen folgende Ergebnisse auf: Der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) war bei Patienten mit Vorhofflimmern geringfügig höher, verglichen zu Patienten mit Sinusrhythmus (12 ± 5 vs. 11 ± 5 ml/kg; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu war der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) bei Messungen unter Vorhofflimmern und unter Sinusrhythmus vergleichbar ($2,1 \pm 0,9$ vs. $2,1 \pm 1$; $p=0,987$).

Zudem wurde im Rahmen einer ROC-Analyse untersucht, wie gut Vorhofflimmern, die Herzfrequenz, der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) und der zentralvenöse Druck (ZVD) dafür geeignet sind, einen Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² vorherzusagen. Vorhofflimmern, ein niedriger GEDVI und eine niedrige Herzfrequenz prognostizierten einen niedrigen Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m². Als stärkster Prädiktor bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² erwies sich Vorhofflimmern. Der ZVD war bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² nicht signifikant.

Zur Frage, welche Parameter aus der Hämodynamik im Rahmen der vorliegenden Studie eine unabhängige Vorhersage bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m² machen können, wurden die Variablen Vorhofflimmern, der GEDVI und die Herzfrequenz einer multiplen Regressionsanalyse unterzogen. Eine niedrige Herzfrequenz, ein niedriger GEDVI und das Auftreten von Vorhofflimmern waren unabhängig mit einem Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² assoziiert.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie folgende Aussagen zu: Vorhofflimmern führte zu einer moderaten Reduktion des Schlagvolumenindex (SVI) und des Herzindex (HI). Die Herzfrequenz und der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) wiesen unter Vorhofflimmern erhöhte Werte auf. Die Herzleistung bzw. der Prognoseparameter der myokardialen Kontraktilität, gemessen am Cardiac Power Index (CPI) war unter Vorhofflimmern um 26% reduziert. Zudem waren Vorhofflimmern, eine niedrige Herzfrequenz und ein niedriger GEDVI prädiktiv bezüglich eines Herzindexes $HI \leq 2,5$ l/min/m². Der zentralvenöse Druck (ZVD) prognostizierte keinen Herzindex

$HI \leq 2,5$ l/min/m². In der multiplen Regressionsanalyse waren Vorhofflimmern, eine niedrige Herzfrequenz und ein niedriger GEDVI unabhängig mit einem Herzindex $HI \leq 2,5$ l/min/m² assoziiert.

7 Literaturverzeichnis

- Annane, D., Sebille, V., Duboc, D., Le Heuzey, J. Y., Sadoul, N., Bouvier, E., & Bellissant, E. (2008). Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, *178*(1), 20-25. doi:10.1164/rccm.200701-031OC
- Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T. (2018). *Innere Medizin* (Vol. 4. überarbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Arrigo, M., Bettex, D., & Rudiger, A. (2014). Management of atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract*, *2014*, 840615. doi:10.1155/2014/840615
- Bedford, J. P., Harford, M., Petrinic, T., Young, J. D., & Watkinson, P. J. (2019). Risk factors for new-onset atrial fibrillation on the general adult ICU: A systematic review. *Journal of Critical Care*, *53*, 169-175. doi:10.1016/j.jcrc.2019.06.015
- Bellomo, R., & Uchino, S. (2003). Cardiovascular monitoring tools: use and misuse. *Curr Opin Crit Care*, *9*(3), 225-229. doi:10.1097/00075198-200306000-00010
- Bendjelid, K., & Romand, J. A. (2003). Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med*, *29*(3), 352-360. doi:10.1007/s00134-002-1615-9
- Benington, S., Ferris, P., & Nirmalan, M. (2009). Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol*, *26*(11), 893-905. doi:10.1097/EJA.0b013e3283308e50
- Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., & Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *98*(10), 946-952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
- Bindels, A. J., van der Hoeven, J. G., & Meinders, A. E. (1999). Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation. *Am J Cardiol*, *84*(10), 1158-1163. doi:10.1016/s0002-9149(99)00527-5
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, *39*(2), 259-265. doi:10.1097/CCM.0b013e3181feeb15
- Diepen van, S., Katz, J. N., Albert, N. M., Henry, T. D., Jacobs, A. K., Kapur, N. K., Kilic, A., Menon, V., Ohman, M. E., Sweitzer, N. K., Thiele, H., Washam, J. B., & Cohen, M. G. (2017). Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *136*(16), 232-268. doi:10.1161/CIR.0000000000000525
- Eckardt, L., Deneke, T., Diener, H. C., Hindricks, G., Hoffmeister, H. M., Hohnloser, S. H., Kirchhof, P., & Stellbrink, C. (2017). Kommentar zu den 2016 Leitlinien der

- Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Der Kardiologe*, 11(3), 193-204. doi:10.1007/s12181-017-0141-5
- Eisenberg, P. R., Hansbrough, J. R., Anderson, D., & Schuster, D. P. (1987). A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis*, 136(3), 662-668. doi:10.1164/ajrccm/136.3.662
- Fincke, R., Hochman, J. S., Lowe, A. M., Menon, V., Slater, J. N., Webb, J. G., LeJemtel, T. H., & Cotter, G. (2004). Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol*, 44(2), 340-348. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.060
- Frank, O. (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie*, (37), 438.
- Gassanov, N., Caglayan, E., Nia, A., Erdmann, E., & Er, F. (2010). Der PiCCO-Katheter. *Dtsch Med Wochenschr*, 135(46), 2311-2314. doi:10.1055/s-0030-1267517
- Gassanov, N., Caglayan, E., Nia, A., Erdmann, E., & Er, F. (2011). Hemodynamic monitoring in the intensive care unit: pulmonary artery catheter versus PiCCO. *Dtsch Med Wochenschr*, 136(8), 376-380. doi:10.1055/s-0031-1272539
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*, 285(18), 2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370
- Gödje, O., Höke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med*, 30(1), 52-58. doi:10.1097/00003246-200201000-00008
- Guyton, A. C. (1967). Regulation of cardiac output. *N Engl J Med*, 277(15), 805-812. doi:10.1056/nejm196710122771509
- Guyton, A. C., Richardson, T. Q., & Langston, J. B. (1964). Regulation of cardiac output and venous return. *Clin Anesth*, 3, 1-34.
- Hamilton, W. F., Moore, J. M., Kinsman, J. M., & Spurling, R. G. (1932). Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am. J. Physiol.*, 99, 534-551.
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin 2013*. Köln: Herold, Gerd.
- Hilgers, R.-D., Heussen, N., & Stanzel, S. (2019). ROC-Kurve. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 2080). Berlin, Heidelberg: Springer
- Hintzenstern, U. v. (2006). *Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse*. In: *Praxisbuch Invasives Hämodynamisches Monitoring, Hintzenstern, U. v. und Sakka, S. G.* (Vol. 2). München: Elsevier, Urban & Fischer

- Hofer, C. K., & Cannesson, M. (2011). Monitoring fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, *49*(2), 59-65. doi:10.1016/j.aat.2011.05.001
- 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. *J Zhejiang Univ Sci B*, *19*(7), 515-524. doi:10.1631/jzus.B1700243
- Huber, W., Phillip, V., Höllthaler, J., Schultheiss, C., Saugel, B., & Schmid, R. M. (2016). Femoral indicator injection for transpulmonary thermodilution using the EV1000/VolumeView®: do the same criteria apply as for the PiCCO®? *J Zhejiang Univ Sci B*, *17*(7), 561-567. doi:10.1631/jzus.B1500244
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *45*(6), 337-359. doi:10.1007/s00390-008-0894-y
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., & Schmid, R. M. (2008). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, *36*(8), 2348-2354. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809928
- Janssens, U. (2000). Häodynamisches Monitoring. *Der Internist*, *41*(10), 995-1018. doi:10.1007/s001080050660
- Janssens, U., Jung, C., Hennersdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Ebel, H., Graf, T., Thiele, H., Kelm, M., & Simonis, G. (2016). Empfehlungen zum häodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, *10*(3), 149-169. doi:10.1007/s12181-016-0060-x
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Baron Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deftereos, S., Dobrev, D., Ferro, J. M., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S. H., Kolh, P., Lip, G. Y. H., Manolis, A., McMurray, J., Ponikowski, P., Rosenhek, R., Ruschitzka, F., Savelieva, I., Sharma, S., Suwalski, P., Tamargo, J. L., Taylor, C. J., Van Gelder, I. C., Voors, A. A., Windecker, S., Zamorano, J. L., & Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, *50*(5), 1-88. doi:10.1093/ejcts/ezw313
- Klein, A. L., Grimm, R. A., Murray, R. D., Apperson-Hansen, C., Asinger, R. W., Black, I. W., Davidoff, R., Erbel, R., Halperin, J. L., Orsinelli, D. A., Porter, T. R., & Stoddard, M. F. (2001). Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *344*(19), 1411-1420. doi:10.1056/nejm200105103441901

- Lederhuber, H. C., & Lange, V. (2010). *Basics Kardiologie*. München: Elsevier
- Magder, S. A. (2014). The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Crit Care Med*, 42(5), 1241-1251. doi:10.1097/ccm.0000000000000324
- Mair, S., Tschirdewahn, J., Götz, S., Frank, J., Phillip, V., Henschel, B., Schultheiss, C., Mayr, U., Noe, S., Treiber, M., Schmid, R. M., Saugel, B., & Huber, W. (2017). Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study. *J Clin Monit Comput*, 31(6), 1177-1187. doi:10.1007/s10877-016-9951-4
- Marik, P. E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134(1), 172-178. doi:10.1378/chest.07-2331
- Martin, G. S., Eaton, S., Mealer, M., & Moss, M. (2005). Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Critical Care*, 9-9(2), 74-82. doi:10.1186/cc3025
- McGee, W. T., Headley, J. M., & Frazier, J. A. (2009). *Kurzanleitung zum Hämodynamischen Management*.
- McIntyre, L. A., Hébert, P. C., Fergusson, D., Cook, D. J., & Aziz, A. (2007). A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care*, 11(4), 74-74. doi:10.1186/cc5962
- Meierhenrich, R., Steinhilber, E., Eggermann, C., Weiss, M., Voglic, S., Bögelein, D., Gauss, A., Georgieff, M., & Stahl, W. (2010). Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Critical Care*, 14(3), 108-108. doi:10.1186/cc9057
- Michard, F. (2007). Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls. *Crit Care Med*, 35(4), 1186-1192. doi:10.1097/01.Ccm.0000259539.49339.66
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., 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., Teboul, J.-L., & Richard, C. (2003). Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter? *Intensive Care Medicine*, 29(9), 1613-1613. doi:10.1007/s00134-003-1886-9
- Moss, T. J., Calland, J. F., Enfield, K. B., Gomez-Manjarres, D. C., Ruminski, C., DiMarco, J. P., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2017). New-Onset Atrial Fibrillation in the Critically Ill. *Crit Care Med*, 45(5), 790-797. doi:10.1097/ccm.0000000000002325

- Payen, D., de Pont, A. C., Sakr, Y., Spies, C., Reinhart, K., & Vincent, J. L. (2008). A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*, *12*(3), 74-74. doi:10.1186/cc6916
- Pinger, S. (2011). *Repetitorium Kardiologie. Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
- Pinsky, M. R. (2002). Functional Hemodynamic Monitoring. *Intensive Care Med*, *28*(4), 386-388. doi:10.1007/s00134-002-1229-2
- Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., Pinna, G. D., Cobelli, F., & Tavazzi, L. (1998). Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, *32*(1), 197-204. doi:10.1016/s0735-1097(98)00221-6
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, *95*(6), 746-755. doi:10.1093/bja/aei262
- Pulsion Medical Systems SE. (2008). PiCCO-Technologie. Intelligentes Diagnose- und Therapiemanagement. Zukunftsweisendes Monitoring zum Wohle des Patienten. Retrieved from <https://www.yumpu.com/de/document/read/40263796/picco-technologie-pulsion-medical-systems-se>.
- Pulsion Medical Systems SE. (2018). PiCCO Technologie: Hämodynamisches Monitoring auf höchstem Niveau. Retrieved from https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technologie-brochure-de_r07-screen.pdf.
- Rettig, R., & Kuschinsky, W. (2008). *Kreislauf*. In: *Physiologie*, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R., 5. Auflage: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier, 414-450.
- Reuter, D., & Goetz, A. (2005). Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesthetist*, *54*, 1135-1153. doi:10.1007/s00101-005-0924-0
- Reuter, D. A., Goetz, A. E., & Peter, K. (2003). Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anaesthetist*, *52*(11), 1005-1007, 1010-1003. doi:10.1007/s00101-003-0600-1
- Rex, S., de Waal, E. E. C., & Buhre, W. (2010). Perioperatives hämodynamisches Monitoring. *Anästh Intensivmed*, *51*, 160-177.
- Ritter, S., Rudiger, A., & Maggiorini, M. (2008). Low cardiac function index predicts ICU mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care*, *12*(Suppl 2), 410-410. doi:10.1186/cc6631
- Rockmann, F. (2011). *Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin. 2. Auflage*: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Online verfügbar unter <http://www.amazon.de/Taschenbuch-Monitoring-Intensivmedizin-Felix->

[Rockmann/dp/3941468561%3FSubscriptionId%3DAKIAJEOIHAJER6RL7KQQ%26tag%3Dws%26linkCode%3Dxm2%26camp%3D2025%26creative%3D165953%26creativeASIN%3D3941468561.](https://doi.org/10.1016/S0883-9441(99)90018-7)

- Sakka, S. G., Bredle, D. L., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (1999). Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care, 14*(2), 78-83. doi:10.1016/S0883-9441(99)90018-7
- 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
- Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of Clinical Monitoring and Computing, 26*(5), 347-353. doi:10.1007/s10877-012-9378-5
- Sakka, S. G., Rühl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med, 26*(2), 180-187. doi:10.1007/s001340050043
- Sakr, Y., Reinhart, K., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Moreno, R., Ranieri, V. M., De Backer, D., & Payen, D. (2006). Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med, 34*(3), 589-597. doi:10.1097/01.Ccm.0000201896.45809.E3
- 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), 95-95. doi:10.1186/cc9030
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2011). *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Seguin, P., Signouret, T., Laviolle, B., Branger, B., & Mallédant, Y. (2004). Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med, 32*(3), 722-726. doi:10.1097/01.ccm.0000114579.56430.e0
- Sibley, S., & Muscedere, J. (2015). New-onset atrial fibrillation in critically ill patients. *Canadian respiratory journal, 22*(3), 179-182. doi:10.1155/2015/394961
- 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
- Stewart, G. N. (1921). The output of the heart in dogs. *American Journal of Physiology-Legacy Content, 57*(1), 27-50. doi:10.1152/ajplegacy.1921.57.1.27
- Swan, H. J. C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped

- Catheter. *New England Journal of Medicine*, 283(9), 447-451. doi:10.1056/nejm197008272830902
- Trof, R. J., Danad, I., & Groeneveld, A. J. (2013). Global end-diastolic volume increases to maintain fluid responsiveness in sepsis-induced systolic dysfunction. *BMC Anesthesiol*, 13, 12-12. doi:10.1186/1471-2253-13-12
- Vamos, M., Erath, J. W., & Hohnloser, S. H. (2015). Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European heart journal*, 36(28), 1831-1838. doi:10.1093/eurheartj/ehv143
- Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* (1985), 74(5), 2566-2573. doi:10.1152/jappl.1993.74.5.2566
- Westerman, S., & Wenger, N. (2019). Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*, 15(2), 136-144. doi:10.2174/1573403X15666181205110624
- Weyland, A., & Grune, F. (2009). Cardiac preload and central venous pressure. *Anaesthesist*, 58(5), 506-512. doi:10.1007/s00101-009-1530-3
- Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Hayden, D., deBoisblanc, B., Connors, A. F., Jr., Hite, R. D., & Harabin, A. L. (2006). Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 354(24), 2564-2575. doi:10.1056/NEJMoa062200
- Wilhelm, W., Larsen, R., Pargger, H., Ziegeler, S., & Mertzlufft, F. (2011). *Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter*. In: Burchardi H., Larsen R., Marx G., Muhl E., Schölmerich J. (eds.) *Die Intensivmedizin* (pp. 147-179). Berlin, Heidelberg: Springer
- Willich, T., & Goette, A. (2016). The patient with new-onset atrial fibrillation in the ICU – What to do? *Der Klinikarzt*, 32(06), 291-299.
- Yoshida, T., Fujii, T., Uchino, S., & Takinami, M. (2015). Epidemiology, prevention, and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: a systematic review. *J Intensive Care*, 3(1), 19-19. doi:10.1186/s40560-015-0085-4
- Zöllner, C., Haller, M., Weis, M., Mörstedt, K., Lamm, P., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2000). Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14(2), 125-129. doi:10.1016/s1053-0770(00)90003-x

8 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar, danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Meinen aufrichtigen Dank möchte ich meinem viel zu früh verstorbenen Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine ausgezeichnete Betreuung während der Datenerhebung und der Datenanalyse sowie für seine professionellen Ratschläge und Anregungen aussprechen. Prof. Hubers Tod traf mich schwer, seine freundliche, engagierte und humorvolle Art wird mir immer in Erinnerung bleiben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Lahmer für die vorbildliche Betreuung der Dissertation nach Prof. Hubers Tod, für das in mich gesetzte Vertrauen und die Ermutigung zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Auch den Patientinnen und Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, soll an dieser Stelle sehr gedankt werden.

Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern und meinen Brüdern für deren Rückhalt und Zuspruch. Im Besonderen danke ich meinen lieben Eltern dafür, dass sie mir nach meinem abgeschlossenen Pharmaziestudium noch das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mich in jeder erdenklichen Weise unterstützt haben.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinem Mann Flo, der Liebe meines Lebens, für seine beständige Liebe und seine unermüdliche Geduld und Unterstützung während meines Medizinstudiums sowie während der Erstellung der vorliegenden Promotion und meinen wundervollen Söhnen Luis und Matteo. Euch möchte ich diese Dissertation widmen.