

Technische Universität München

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

Klinisch-experimentelle Studie zum extravaskulären Lungenwasser (EVLW) in übergewichtigen Patienten: Korrelation des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) mit Oxygenierungsmarkern in Abhängigkeit von der gewählten Indizierung des EVLW

Josef Höllthaler

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Diese Dissertation wurde am 11.03.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.07.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Indikatordilutionsverfahren	9
1.1.1	Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Thermodilution	9
1.1.2	Doppelindikatorverfahren und Mean transit time	11
1.1.3	Down slope time	14
1.1.4	Volumetrische Parameter: GEDV und ITBV	15
1.2	Extravaskuläres Lungenwasser und Lungenödem	17
1.3	Acute respiratory distress syndrome	19
1.4	Arterielle Pulskonturanalyse	21
1.5	Adipositas	23
1.5.1	Epidemiologie	23
1.5.2	Auswirkungen von Adipositas auf der Intensivstation	26
1.5.3	Einteilung nach BMI	27
2	Fragestellung	29

3	Patienten, Material und Methoden.....	32
3.1	Studienart.....	32
3.2	Population	32
3.3	Studienablauf	34
3.3.1	Versuchsaufbau	34
3.3.2	Messungsablauf.....	35
3.4	Statistische Auswertung	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Patientencharakteristika.....	37
4.2	Statistische Verteilung des BMI.....	41
4.3	Beatmungsparameter und ELWI.....	42
4.4	Indizierung des Extravaskulären Lungenwassers.....	45
4.4.1	Verteilung des ELWI entsprechend der Indizierung	45
4.4.2	Verteilung der Patienten entsprechend der Indizierung	46
4.5	Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m ²	49
4.5.1	Korrelation des ELWI	49
4.5.1.1	Korrelation mit PaO ₂ /FiO ₂	49
4.5.1.2	Korrelation mit dem Oxygenationsindex	53

4.5.2	Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen.....	56
4.5.2.1	Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität.....	56
4.5.2.2	Analyse der ROC-Kurve	62
4.6	Patienten mit BMI \geq 25 und $<$ 30 kg/m²	66
4.6.1	Korrelation des ELWI	66
4.6.1.1	Korrelation mit PaO ₂ /FiO ₂	66
4.6.1.2	Korrelation mit Oxygenationsindex	70
4.6.2	Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen.....	73
4.6.2.1	Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität.....	73
4.6.2.2	Analyse der ROC-Kurve	76
4.7	Patienten mit BMI \geq 18,5 und $<$ 25 kg/m² (Kontrollgruppe)....	77
4.7.1	Korrelationen des ELWI	77
4.7.1.1	Korrelation mit PaO ₂ /FiO ₂	77
4.7.1.2	Korrelation mit Oxygenationsindex	80
4.7.2	Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen.....	83
4.7.2.1	Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität.....	83
4.7.2.2	Analyse der ROC-Kurve	85
4.8	ELWIpred als Prognoseparameter für die Mortalität.....	86
4.9	Indizierung des EVLW mit Hilfe des PBW	88
5	Diskussion	90
5.1	Klinische Bedeutung des EVLW	93
5.1.1	Nachweis eines Lungenödems	93
5.1.2	Diagnostik eines ARDS.....	94

5.2	Indizierung des EVLW	96
5.3	Korrelationen mit funktionellen Beatmungsparametern	98
5.4	Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI.....	100
5.5	ELWI als Leitfaden in der Flüssigkeitstherapie	104
5.6	Prognostischer Wert des ELWI.....	105
5.7	Limitationen der Studie	106
6	Zusammenfassung	108
7	Literaturverzeichnis	110
8	Danksagung.....	123

Abkürzungsverzeichnis

<i>ActBW</i>	Actual body weight (tatsächliches Körpergewicht)
<i>AdjBW</i>	Adjusted body weight (angepasstes Körpergewicht)
<i>ALI</i>	Acute lung injury
<i>ARDS</i>	Acute respiratory distress syndrome
<i>BMI</i>	Body Mass Index
<i>BW</i>	Body weight (Körpergewicht)
<i>CO₂</i>	Kohlenstoffdioxid
<i>DSt</i>	Down slope time
<i>ELWI</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index
<i>ELWlact</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem „actual body weight“
<i>ELWladj</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem „adjusted body weight“
<i>ELWlideal</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem „ideal body weight“
<i>ELWlpred</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem „predicted body weight“
<i>EVLW</i>	Extravaskuläres Lungenwasser
<i>FiO₂</i>	Sauerstoffkonzentration
<i>GEDI</i>	Globalenddiastolischer Volumen Index
<i>GEDV</i>	Globalenddiastolisches Volumen
<i>HR</i>	Herzfrequenz
<i>HZV</i>	Herzzeitvolumen
<i>IBW</i>	Ideal body weight (ideales Körpergewicht)
<i>ICG</i>	Indozyaningrün
<i>ITBI</i>	Intrathorakaler Blutvolumen Index
<i>ITBV</i>	Intrathorakales Blutvolumen
<i>ITTV</i>	Intrathorakales Thermovolumen
<i>LA</i>	Linkes Atrium
<i>LV</i>	Linker Ventrikel
<i>MAP</i>	Mean arterial pressure
<i>MTt</i>	Mean transit time
<i>OI</i>	Oxygenationsindex
<i>PAK</i>	Pulmonalarterienkatheter
<i>PaCO₂</i>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
<i>PaO₂</i>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
<i>Paw</i>	Mean airway pressure (Mittlerer Atemwegsdruck)
<i>PBV</i>	Pulmonales Blutvolumen
<i>PBW</i>	Predicted body weight (erwartetes Körpergewicht)

<i>PCWP</i>	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
<i>PEEP</i>	Positiv endexpiratorischer Druck
<i>PPV</i>	Pulse Pressure Variation
<i>PTV</i>	Pulmonales Thermovolumen
<i>RA</i>	Rechtes Atrium
<i>RV</i>	Rechter Ventrikel
<i>SD</i>	Standardabweichung
<i>SV</i>	Schlagvolumen
<i>SVV</i>	Stroke Volume Variation
<i>ZVD</i>	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

Als in den 70iger Jahren des 20. Jahrhunderts mit der Einführung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) ein hämodynamisches Monitoring bei intensivüberwachten Patienten zur Verfügung stand, hat sich dieses seither als ein Eckpfeiler in der Intensivmedizin etabliert. Vor allem während der letzten Dekade ist eine Vielzahl von neuen Parametern und Methoden hinzugekommen. Eine dieser neuen Methoden, die in der Intensivmedizin Verwendung findet, ist das *transkardiopulmonale* Indikatordilutionsverfahren. Es dient als Alternative zum PAK und wird immer häufiger eingesetzt. Ähnlich wie bei der Messung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels PAK beruht dieses Verfahren auf der Injektion eines löslichen Indikators und der Erfassung des Konzentrationskurvenverlaufs „flussabwärts“. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass der Indikatorkonzentrationsverlauf nicht *pulmonalarteriell*, sondern *transkardiopulmonal* (d.h. hinter Lunge und Herz) im arteriellen Gefäßsystem aufgezeichnet wird. Dies ermöglicht nicht nur die Ermittlung des HZV sondern auch weiterer kardiorespiratorischer Parameter, anhand derer Erkenntnisse über die Organfunktion von Herz und Lunge sowie über die Vor- und Nachlast gewonnen werden können.

Im Allgemeinen lassen sich diese hämodynamischen Parameter in drei verschiedene Gruppen einteilen. Zum einen gibt es Größen, die vom *Druck* abhängig sind, wie der zentrale Venendruck (ZVD) oder „Pulmonary Capillary Wedge Pressure“ (PCWP). Zum anderen existieren *dynamische* Parameter, wie die „Pulse Pressure Variation“ (PPV) und die „Stroke Volume Variation“ (SVV). Mit ihnen lassen sich Aussagen darüber treffen, wie Drücke oder Volumina in Bezug auf die Zeit und den Beatmungsdruck variieren. Die dritte Gruppe stellen Parameter dar, die auf *Volumina* basieren. Zu ihnen gehören das globalenddiastolische Volumen (GEDV) oder das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW). Eine Gemeinsamkeit dieser auf Volumen oder auf Fläche basierenden Kenngrößen ist, dass sie *indiziert* werden müssen um sie zwischen den Individuen vergleichbar zu machen. Dies geschieht meist mittels Körperoberfläche oder aktuellem Körpergewicht.

Gerade in einer Gesellschaft, in der der Anteil an übergewichtigen Patienten rapide ansteigt, stellt sich nun die Frage, ob das *aktuelle* Körpergewicht für die Indizierung immer die verlässlichsten Werte liefert oder ob es nicht besser ist, als Grundlage für die Indizierung Korrekturformeln für das Körpergewicht zu verwenden (WIRTH 2008).

Bevor aber nun auf diese Thematik genauer eingegangen wird, werden die theoretischen Grundlagen, die als Voraussetzung für die Berechnung der hämodynamischen Parameter - speziell des EVLW - dienen, genauer dargestellt.

1.1 Indikatordilutionsverfahren

Indikatordilutionsverfahren stellen indirekte Verfahren zur Fluss- und Volumenmessung dar. Die Grundidee basiert darauf, dass eine Indikatormenge, die in den vaskulären Raum injiziert wird und sich dort schnell verdünnt, stromabwärts in gleicher Menge wieder erscheinen muss. Je nachdem wie schnell bzw. wie langsam diese Verdünnung stattfindet, kann man auf die Höhe des Blutflusses schließen und somit das Herzvolumen pro Zeit errechnen.

1.1.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Thermodilution

Es gibt verschiedene Methoden das HZV zu bestimmen - eine davon ist die Thermodilution. Dieses Prinzip macht man sich seit langem beim PAK zu Nutze. Dabei wird der PAK, in dem eine Thermistorsonde integriert ist, über das rechte Atrium sowie den rechten Ventrikel bis in eine Pulmonalarterie vorgeschoben. In dieser Position plziert wird über den Katheter ein Indikator-Bolus injiziert und distal davon detektiert. Als Indikator wird „Kälte“ (kalte Kochsalz- oder Glukoselösung) verwendet. Dieses Verfahren bezeichnet man als Thermodilution.

Als weniger invasive Methode verwendet man heute oftmals das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems, München). Hier wird die Thermodilution *transkardiopulmonal* durchgeführt. Im Vergleich zum PAK wird dabei der Kältebolus über einen gewöhnlichen zentralen Venenkatheter eingespritzt. Nach Injektion dieses Indikators und der Passage durch das kardiopulmonale System misst der Thermistor die Temperaturveränderungen im arteriellen Gefäßsystem und nicht wie beim PAK in der Pulmonalarterie. Dazu ist die Anlage eines arteriellen Katheters, der neben der Druck- auch eine Temperaturmessung ermöglicht, erforderlich. Dieser wird meist in der Arteria femoralis (Temperaturfühler liegend in Arteria iliaca) plziert. Wird der Temperaturverlauf über die Zeit aufgetragen, erhält man den charakteristischen

Einleitung - Indikatorverdünnungsverfahren

Verlauf einer Konzentrationszeitkurve. Aus der Form der Thermodilutionskurve kann das HZV errechnet werden. So ist die Fläche unter der Thermodilutionskurve indirekt proportional zum HZV, d.h. bei hohem HZV ist die Fläche klein und umgekehrt.

Im Vergleich zur Messung des HZV über den *PAK* erscheint die *transkardiopulmonale* Thermodilutionskurve zeitlich später, die Temperaturveränderungen sind weniger ausgeprägt und bestehen über einen längeren Zeitraum.

Zur Veranschaulichung dieses Prinzips dient folgende Abbildung.

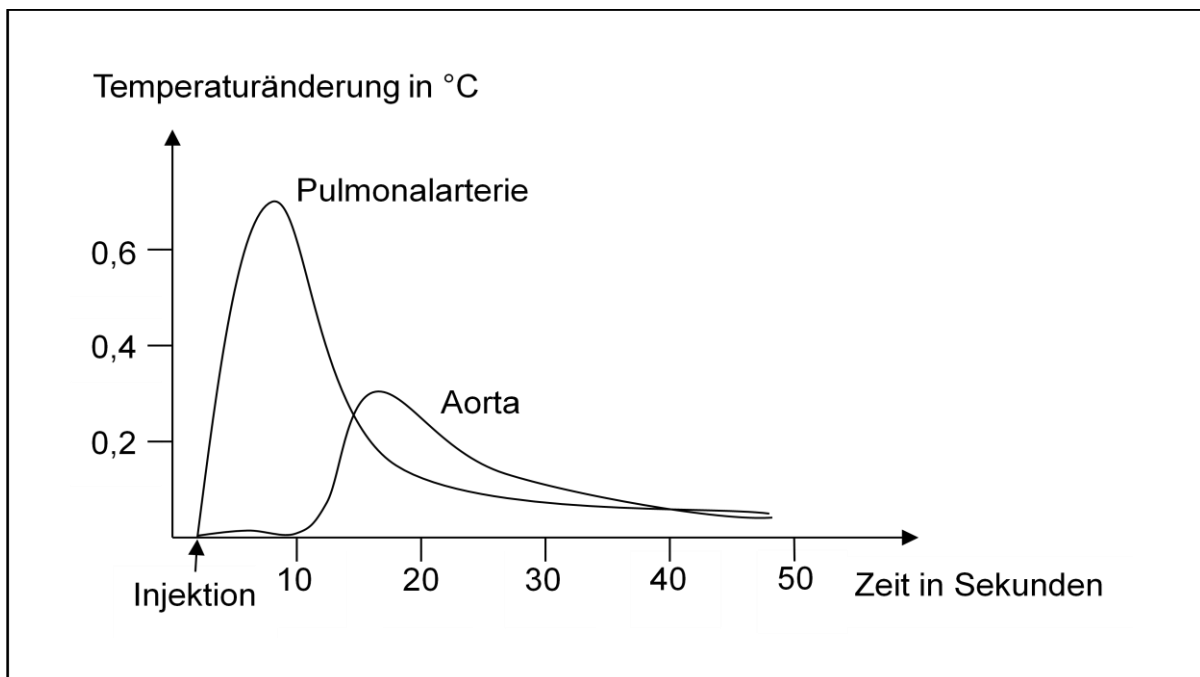


Abbildung 1: Vergleich der pulmonalen und der transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve

Die Grundlage für die Berechnung des HZV ist für beide Methoden gleich. So wird das HZV mittels des *Stewart-Hamilton Verfahrens* aus der Fläche unter der transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve berechnet (STEWART 1951).

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_b dt}$$

T_b = Bluttemperatur

T_i = Injektionstemperatur

V_i = Injektatvolumen

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

K = Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wasserkapazität von Blut und Injektat

1.1.2 Doppelindikatorverfahren und Mean transit time

Ein zusätzlicher und vollständig anderer Ansatz bei den transkardiopulmonalen Indikator dilutionsverfahren besteht darin, die sogenannte mittlere Durchgangszeit (mean transit time, MTt) des Indikators zu bestimmen. Dies ermöglicht weitere Informationen zur Vorlast und zum Flüssigkeitsstatus der Lunge zu erhalten.

In diesem Fall wird nicht nur der Blutfluss gemessen, sondern auch die Zeit, in welcher der Fluss stattfindet. Die MTt beschreibt den Zeitpunkt, an dem die Hälfte des Indikators den Messpunkt passiert hat und kann aus der Indikator dilutionskurve ermittelt werden.

Welchen zusätzlichen Nutzen man aus dem Gewinn der MTt ziehen kann, soll im Folgenden beschrieben werden.

Zwei Größen bestimmen die MTt, zum einen das Verteilungsvolumen des Indikators und zum anderen der Blutfluss (Herzzeitvolumen). Da nun MTt und HZV bekannt sind, lässt sich das Verteilungsvolumen des Indikators errechnen.

$$V_{\text{Indikator}} = HZV \times MTt$$

Das heißt, je kleiner das Verteilungsvolumen und je größer der Fluss sind, um so schneller wird der Indikator am Messort zu erfassen sein und umgekehrt.

Einleitung - Indikator dilutionsverfahren

Zur Bestimmung des Verteilungsvolumens spielt aber neben der MTt auch die Wahl des Indikators eine entscheidende Rolle. Stewart und Kinsman haben die Eigenschaften eines idealen Indikators aufgestellt: stabil, nicht toxisch, einheitlich, komplett verteilt bevor er am Erfassungsort ankommt und beschränkt auf das intravasculäre Kompartiment (STEWART 1951; KINSMAN 1929). Obwohl der Farbstoff Indozyaningrün (ICG) nicht alle Kriterien vollständig erfüllt, wurde er über Jahrzehnte als Standardindikator akzeptiert (SIVAK 1986). So bindet ICG rasch und komplett an Plasmaproteine und verweilt daher lange im intravasculären Raum.

Im Gegensatz dazu verteilt sich eine kalte Kochsalzlösung, wie sie bei der Messung des HZV verwendet wird, durch Wärmediffusion und –konvektion schnell und vollständig im Intra- und Extravasculärraum. Dies führt dazu, dass man aufgrund des identischen Flusses unterschiedliche MTt ableiten kann und sich somit je nach Wahl des Indikators verschiedene Verteilungsvolumina berechnen lassen.

Dieses Prinzip macht man sich bei dem Doppelindikatorverfahren zu Nutze. Dieses Thermo-Farbstoffdilutionsverfahren beruht auf der simultanen Injektion eines diffusiblen (kalte Kochsalzlösung) und eines nichtdiffusiblen (ICG) Indikators.

Zur Veranschaulichung der Thematik werden im Folgenden die Verteilungsräume, die der Indikator auf seinen Weg stromabwärts passiert, in verschiedene Kompartimente aufgeteilt. Dabei stellt das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) die Summe dieser Kompartimente dar und entspricht dem Verteilungsraum für die kalte Kochsalzlösung.

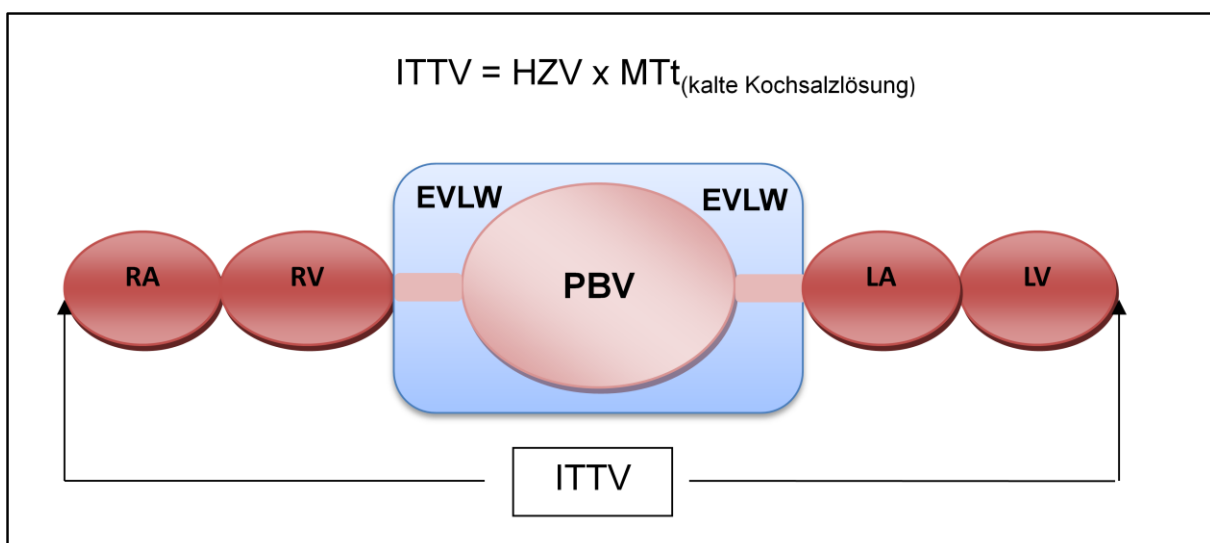


Abbildung 2: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des ITTV

Einleitung - Indikatordilutionsverfahren

Dagegen bestimmt die Messung des Indikators ICG den Verteilungsraum für das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) (vgl. Abbildung 3).

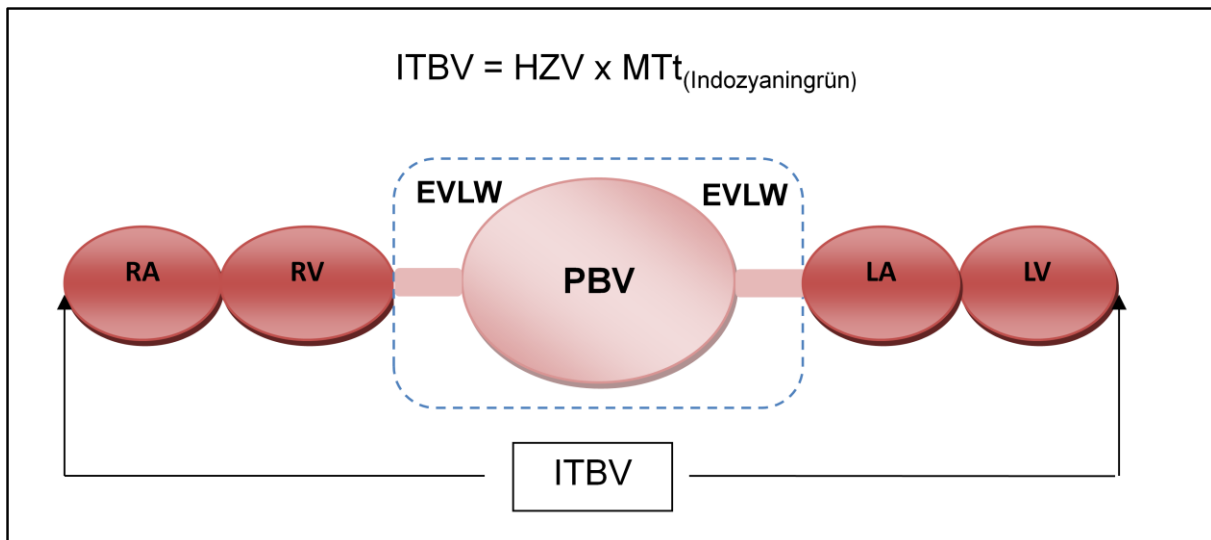


Abbildung 3: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des ITBV

Aus den beiden Abbildungen wird ersichtlich, dass sich aus der Differenz von ITTV und ITBV ein weiterer wichtiger Parameter errechnen lässt, das EVLW.

Als Alternative das ITBV über die „mean transit time Methode“ zu messen, verwendet man heute zu Tage in der klinischen Routine ausschließlich die alleinige Thermodilution, da sie im Vergleich zum klassischen Doppelindikatorverfahren weniger aufwendig, kostengünstiger und risikoärmer ist.

Dafür ist allerdings die Einführung eines neuen Begriffes nötig, der Down slope time (DSt).

1.1.3 Down slope time

Die dafür zu Grunde liegende Theorie wurde erstmals von Newman beschrieben (NEWMAN 1951). Dabei wird das ITBV während ein und derselben Injektion von kalter Kochsalzlösung abgeschätzt. Der Ansatz besteht darin, dass in einer in Reihe geschalteten Kompartimenten mit identischem Fluss das größte Kompartiment, in diesem Fall das pulmonale Thermovolumen (PTV), maßgeblich die Kurvencharakteristik bestimmt. Bei der DSt handelt es sich nun um den Zeitraum, in dem der Verlauf der Thermodilutionskurve bei logarithmischer Skalierung linear abfällt (vgl. Abbildung 4).

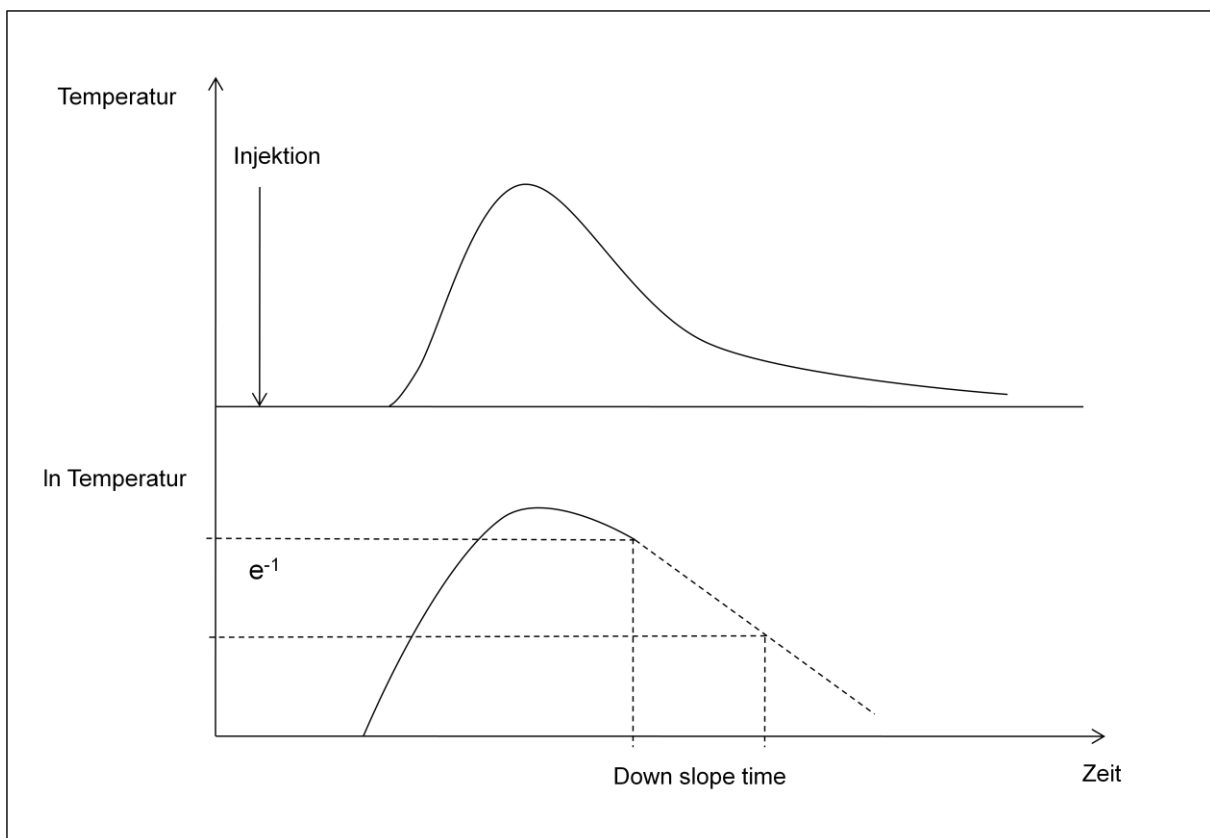


Abbildung 4: Verlauf der Thermodilutionskurve (absolut/logarithmisch)

Da auch in diesem Fall der Fluss (Herzzeitvolumen) identisch ist, kann mit der Kenntnis der DSt das pulmonale Thermovolumen wie folgt berechnet werden:

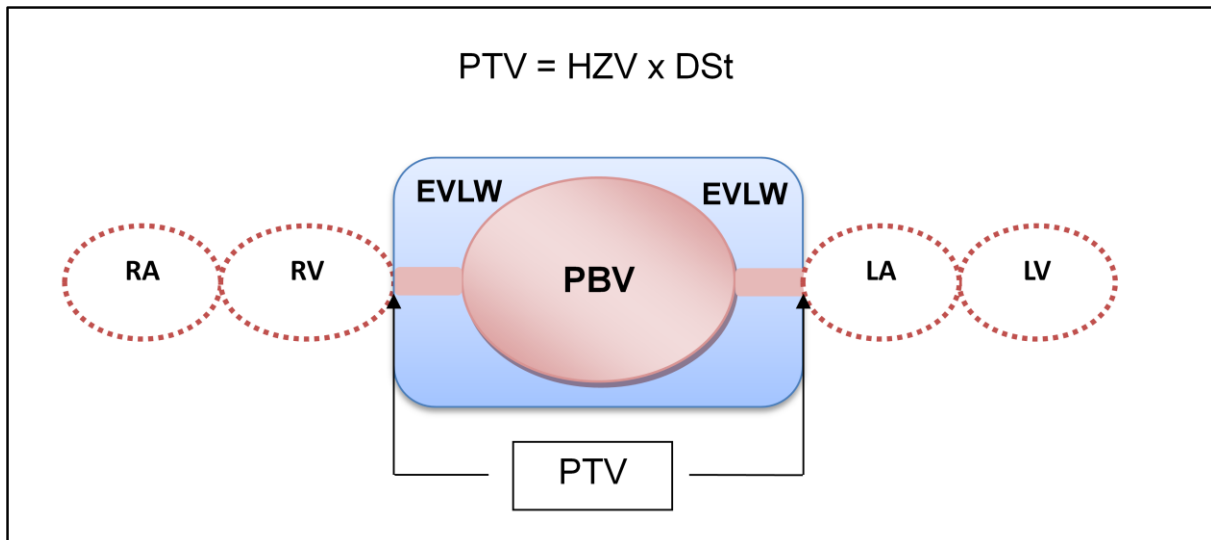


Abbildung 5: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des PTV

1.1.4 Volumetrische Parameter: GEDV und ITBV

Um nun das ITBV mittels der alleinigen Thermodilutionsmessung berechnen zu können, ist die Einführung eines weiteren Volumenparameters, das globalenddiastolische Volumen, nötig. Das GEDV ist die Summe des Blutvolumens aller vier Herzkammern zum Zeitpunkt der Enddiastole und berechnet sich durch die Subtraktion des PTV vom ITTV:

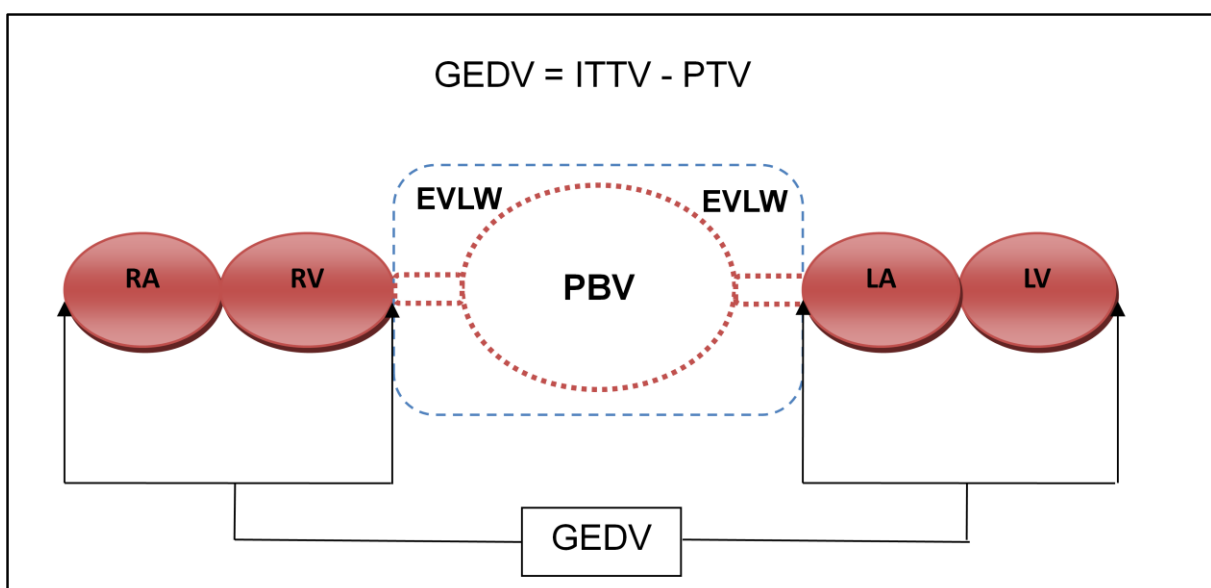


Abbildung 6: Schematische Darstellung der einzelnen Kompartimente des GEDV

Einleitung - Indikator-dilutionsverfahren

Um nun Rückschlüsse auf die Flüssigkeitssituation der Lunge zu schließen, ist es unerlässlich auch das intrathorakale Blutvolumen zu bestimmen. Sakka et al. hat nun in einer großen Patientenpopulation gezeigt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem ITBV und dem GEDV besteht und sich diese Korrelation durch folgende Formel beschreiben lässt: $ITBV = 1,25 \times GEDV - 28,4 \text{ ml}$ (SAKKA 2000). Das ITBV entspricht demnach dem gesamt enddiastolischen Blutvolumen inklusive dem Blut, welches sich in der Lungenstrombahn befindet.

Somit ist es nun möglich durch ein alleiniges „Kälte-Injektat“ genaue Aussagen über die Vorlast, das EVLW und das HZV zu treffen. Und für den Patienten bringt es den Vorteil, dass auf die Injektion eines Farbstoffes verzichtet werden kann, und dadurch eine potentielle allergische Reaktion verhindert wird.

1.2 Extravaskuläres Lungenwasser und Lungenödem

Ein weiterer Volumenparameter, der sich durch die alleinige Thermodilution errechnen lässt, ist das EVLW.

Es entspricht der Differenz zwischen dem ITTV und dem ITBV:

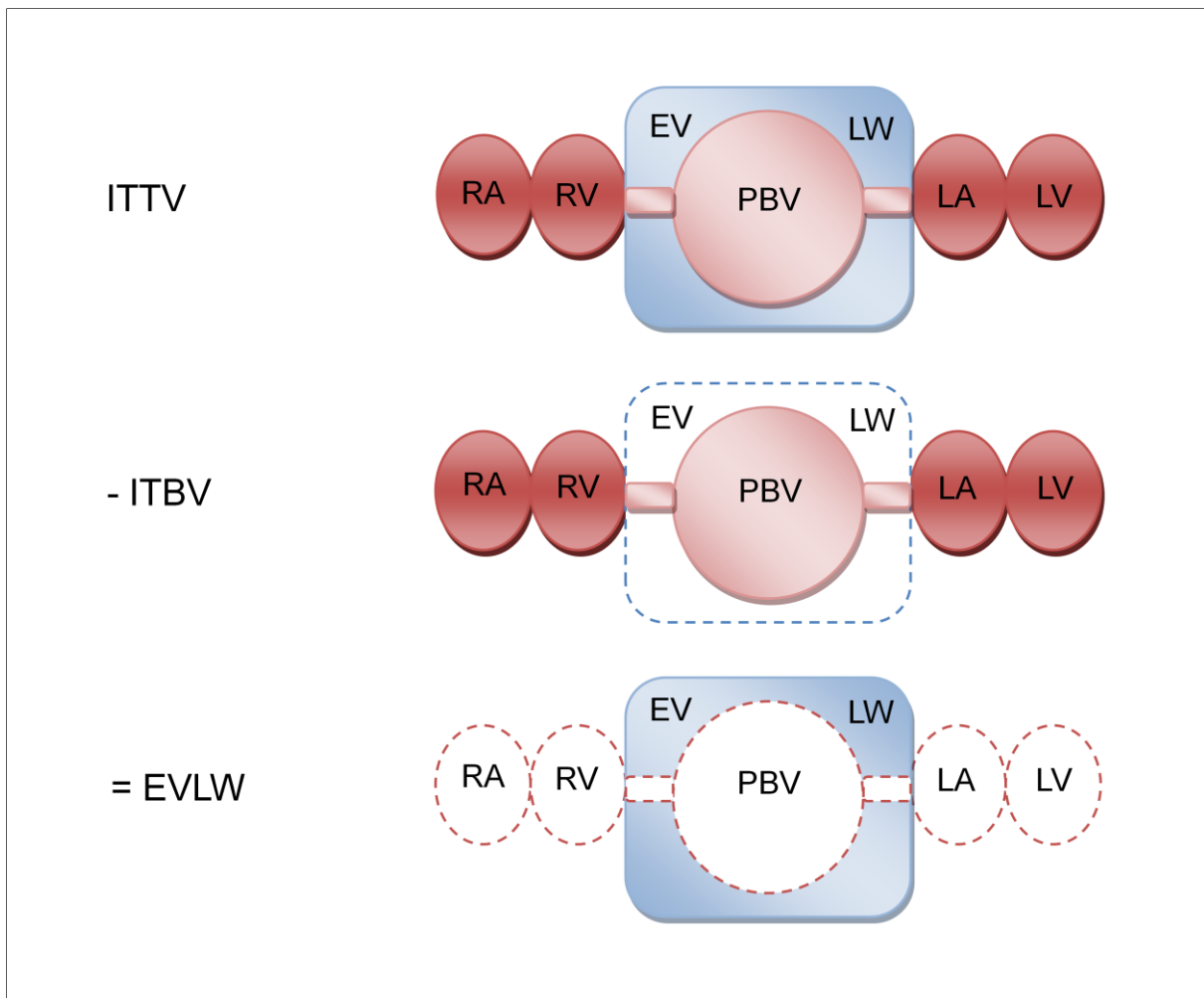


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Berechnung des EVLW

Das klinische Referenzverfahren zur Bestimmung des EVLW stellt das transkardiopulmonale Doppelindikatordilutionsverfahren dar.

Tierexperimentell konnte durch postmortale Gravimetrie eine gute Korrelation zwischen tatsächlichem und mittels der Doppelindikatordilution gemessenem EVLW über weite Bereiche nachgewiesen werden (KATZENELSON 2004; ROSSI 2006; KIROV 2004). Gemäß Patrioni korreliert dieses Verfahren auch gut mit Lungenödemen, die quantitativ mittels Computertomografie des Thorax erfasst

Einleitung - Extravaskuläres Lungenwasser und Lungenödem

wurden (PATRONITI 2005). Seit den 90iger Jahren des letzten Jahrhunderts wird das EVLW im Rahmen der alleinigen transpulmonalen Thermodilution ermittelt, da es einfacher und mit weniger Komplikationen behaftet zu realisieren ist. Die Richtigkeit dieses Ansatzes wird durch tierexperimentell gewonnene und klinische Daten belegt (SAKKA 2000; NEUMANN 1999).

Die klinische Bedeutung das EVLW zu bestimmen, liegt nun in der Quantifizierung eines Lungenödems, wobei die oben beschriebene Technik bewiesen hat, dass sie hoch sensitiv ist und bereits kleine Variationen des EVLW (10 - 20%) erfasst werden können (FERNANDEZ-MONDEJAR 2003).

Unter dem Begriff Lungenödem versteht man eine Zunahme des extravaskulären Flüssigkeitsgehalts der Lunge mit einer Verteilung in die interstitiellen und/oder alveolären Kompartimente. Unter Normalbedingung beträgt das extravasale Lungenwasser 4 ± 1 ml/kgKG, wobei eine kontinuierliche Extravasation in das Lungeninterstitium und eine Drainage über die Lunge stattfindet (ABDULLA 2007). Der Grund hierfür ist, dass bei intakten Kapillarwänden in geringem Umfang seröse Flüssigkeit in das interstitielle Gewebe austritt, da der nach außen gerichtete hydrostatische Druck in den Gefäßen (5-8 mmHg) gegenüber dem nach innen gerichteten kolloidosmotischen Druck (etwa 25 mmHg) gering ist.

Bei Patienten, die sich in einem kritischen Zustand befinden, ist dieses Gleichgewicht jedoch häufig gestört und es sammelt sich vermehrt Flüssigkeit im interstitiellen Raum der Lunge an, was wiederum zu einer respiratorischen Insuffizienz und einem daraus resultierenden kritischen hypoxischen Zustand führen kann.

Im Wesentlichen führen pathogenetisch zwei unterschiedliche Mechanismen zur Akkumulation von Flüssigkeit im Interstitium des Lungengewebes. Zum einen kann durch den Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Lungenkapillaren der Wassergehalt der Lunge steigen. Die Ursachen hierfür sind typischerweise die Linksherzinsuffizienz und die Überwässerung des Patienten. In diesem Zusammenhang ist die Rede von einem kardialen Lungenödem. Zum anderen kann eine Zunahme der pulmonalen Kapillarpermeabilität zu einer Erhöhung des extravaskulären Lungenwassers führen. In diesem Fall spricht man von einem sogenannten akuten Atemnotsyndrom bzw. acute respiratory distress syndrome (ARDS).

1.3 Acute respiratory distress syndrome

Unter dem Begriff des akuten Atemnotsyndroms werden alle Lungenödeme, die keine kardiale Ursache haben zusammengefasst (GEROK 2007). In der modernen Intensivmedizin stellt das ARDS die häufigste Indikation zur Beatmung dar (ESTEBAN 2002) und tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von ca. 90 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf (LEWANDOWSKI 1995). Auch heute noch muss mit einer Sterblichkeit zwischen 30 und 50% gerechnet werden (KOPP 2002). Das ARDS ist ein akut auftretendes, rasch progredient verlaufendes Krankheitsbild, das auf dem Boden verschiedener auslösender Ursachen zu einer schweren Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches führt.

Grundsätzlich wird in der Pathogenese des ARDS zwischen direkter und indirekter Schädigung der Lunge unterschieden.

Ursachen eines ARDS	
<i>Direkte Auslöser</i>	<ul style="list-style-type: none">- diffus ausbreitende pulmonale Infektion (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen)- Aspiration von Mageninhalt- Lungenkontusion- Inhalation toxischer Gase
<i>Indirekte Auslöser</i>	<ul style="list-style-type: none">- Sepsis- SIRS (systemic inflammatory response syndrome)- Blutungsschock mit Massentransfusion- Disseminierte intravasale Gerinnung- Polytraumen- Pankreatitis- Embolien (Fruchtwasser, Fett)

Tabelle 1: Ätiologie des ARDS (KUHLEN 2008)

Einleitung - Acute respiratory distress syndrome

Definitionsgemäß werden entsprechend der Ausprägung der Oxygenierungsstörung zwei Schweregrade des akuten Lungenversagens unterschieden:

	ALI-Kriterien Acute lung injury	ARDS-Kriterien Acute respiratory distress syndrome
<i>Verlauf</i>	Akuter Beginn	Akuter Beginn
<i>Oxygenation</i>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$
<i>Röntgenthorax</i>	Bilaterale Infiltrate	Bilaterale Infiltrate
<i>PCWP</i>	Linksherzversagen entweder klinisch oder durch PCWP < 18 mmHg ausgeschlossen	Linksherzversagen entweder klinisch oder durch PCWP < 18 mmHg ausgeschlossen

Tabelle 2: Definition des ALI/ARDS (ARTIGAS 1998; BERNARD 1994)

Im Krankheitsverlauf werden eine *exsudative Frühphase* und eine *proliferative-fibrosierende Spätphase* unterschieden. Die exsudative Phase kennzeichnen prä- und postkapilläre Vasokonstriktion und Mikroembolisationen, die zum Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands führen. Darüber hinaus findet sich eine Störung der kapillarendothelialen Schrankenfunktion, aus der eine erhöhte Permeabilität resultiert. Folge dieser beiden Erscheinungen ist die Ausbildung eines proteinreichen Ödems in der Lunge. Zudem kann es durch Einbeziehung des alveolären Kompartiments zu einer schweren Störung der Surfactantfunktion kommen, die mit einer Abnahme der Compliance und Atelektasenbildung assoziiert ist. In der Spätphase führt dann die zunehmende Mesenchymproliferation zu einem Verlust der Alveolarräume und einer daraus resultierenden Hyperkapnie bzw. Hypoxämie.

Häufige Komplikationen im Verlauf eines ARDS sind die sekundäre Pneumonie sowie Barotraumata, die unter der Respiratortherapie entstehen können.

In Bezug auf das Flüssigkeitsmanagement steht man vor allem vor zwei Problemen. Zum einen besteht in der Lunge häufig ein ausgeprägtes Kapillarleck, was wiederum zu einer Oxygenierungsstörung führt. Diese kann zum Teil durch eine Negativbilanzierung mittels medikamentöser Dehydratation oder kontinuierlicher Hämofiltration verbessert werden (KUHLEN 2002). Auf der anderen Seite ist aber ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes, einen intravasalen Volumenmangel zu verhindern, um Hypoperfusionsschäden anderer Organsysteme vorzubeugen. Mit einer solchen Strategie konnte eine Verkürzung des Intensivaufenthaltes belegt werden (WIEDEMANN 2006; GOEPFERT 2007).

Aufgrund der Schwere dieses Krankheitsbildes sowie der daraus resultierenden Komplikationen ist leicht ersichtlich, wie wichtig es ist in diesem Zusammenhang, durch gezielte und engmaschige hämodynamische Diagnostik mittels des PiCCO-Systems die Flüssigkeitszufuhr zu steuern.

1.4 Arterielle Pulskonturanalyse

Da die Messmethodik nach dem PiCCO-System eine entscheidende Rolle in der Datenerhebung für diese Studie darstellt, wird hier kurz das zweite Prinzip auf dem dieses System basiert – die arterielle Pulskonturanalyse – dargestellt.

Bei dem Thermodilutionsverfahren muss bei jeder Messung ein Indikator verabreicht werden. Sie dient somit nicht zur kontinuierlichen Erfassung des HZV. Dies ermöglicht erst die arterielle Pulskonturanalyse, basierend auf der Windkesseltheorie, die erstmals von dem deutschen Physiologen Otto Frank beschrieben wurde (FRANK 1899).

Dabei werden Aorta und die proximalen Arterien als eine Kammer (Windkessel) angesehen, die während der Systole des Herzens mit dem Schlagvolumen (SV) gefüllt und während Systole und Diastole wieder entleert wird.

Auf der Basis dieses Modells und in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz beschreibt die Pulskonturanalyse eine Beziehung zwischen dem arteriellem Druck und dem arteriellem Fluss, der vom Gesamtwiderstand bestimmt wird. Das SV kann demnach aus dem Druck als treibende Kraft für den Fluss während der Systole (A_{Sys}) und der charakteristischen Impedanz (Z_{Ao}) bestimmt werden.

$$SV = \frac{A_{Sys}}{Z_{Ao}}$$

Da sich aber diese einfache Beziehung für den menschlichen Körper als unzureichend erwies, wurde dieses erste Modell mehrfach modifiziert. Warner konnte 1935 zeigen, dass man gute Ergebnisse für das HZV_{PC} mit der Pulskonturanalyse

Einleitung - Arterielle Pulskonturanalyse

erhält, wenn eine einmalige Kalibrierung mit einer Indikatorverdünnungsmethode, wie zum Beispiel der Thermodilution, erfolgt (WARNER 1953).

Das aktuelle Verfahren ist eine Weiterentwicklung des von Wesseling und seinen Mitarbeitern in den 80iger und 90iger Jahren entwickelten Modells (WESSLING 1983; 1993). Es berücksichtigt die druckabhängigen Änderungen des Aortenquerschnitts, indem der arterielle Mitteldruck (MAP) in die Rechnung aufgenommen wird. Außerdem werden die Reflektionen der peripheren Gefäße durch Miteinbeziehung der Herzfrequenz (HR) ausgeglichen. Zusätzlich wird die Impedanz der Aorta altersentsprechend (a,b,c,d) korrigiert.

$$HZV_{Pc} = HR \times SV = HR \times \frac{A_{Sys}}{Z_{Ao}}$$

wobei für Z_{Ao} gilt:

$$Z_{Ao} = \frac{a}{b} - (c \times MAP) + (d \times HR)$$

Durch Korrekturfaktoren ist es nun möglich, die in peripheren Arterien abgeleitete Druckkurve (z.B. aus der Arteria femoralis) zur Berechnung heranziehen zu können. Folglich ermittelt die Pulskonturanalyse das HZV über eine indirekte Methode, indem sie das HZV anhand eines Modells aus der Druckpulsation berechnet.

Nach einmaliger Kalibrierung ermöglicht sie die kontinuierliche Anzeige des HZV. Als Referenzmethode wird hierbei meist auf die transkardiopulmonale Thermodilution zurückgegriffen.

1.5 Adipositas

1.5.1 Epidemiologie

In der westlichen Gesellschaft und vor allem in den USA steigt die Anzahl übergewichtiger Menschen stetig (ODGEN 2006). Abbildung 8 und 9 verdeutlichen diese Entwicklung. Zudem ist zu erkennen, dass durch die Anpassung an den westlichen Lebensstil, Länder in Asien, wie China und Indien, mehr und mehr mit dem Problem der Adipositas konfrontiert sein werden.

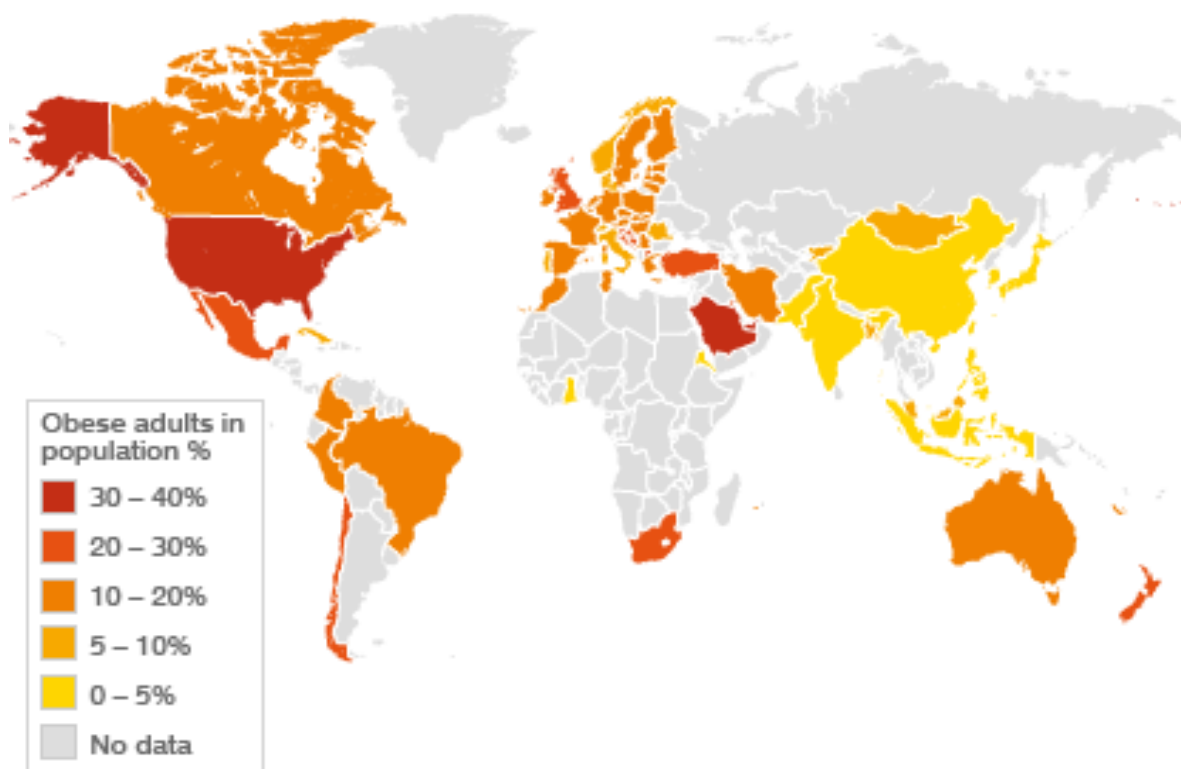


Abbildung 8: Prozentualer Anteil adipöser Menschen – global (WHO 2005)

Einleitung - Adipositas

Laut einem Bericht der World Health Organisation ist ein Ende dieser Entwicklung im Moment nicht in Sicht (Abbildung 9). So wird der Anteil an übergewichtigen/ adipösen (Einteilung s. Seite 25) Menschen bis zum Jahr 2015 auf über 2 Milliarden/ 0,5 Milliarden Menschen anwachsen (WHO 2005).

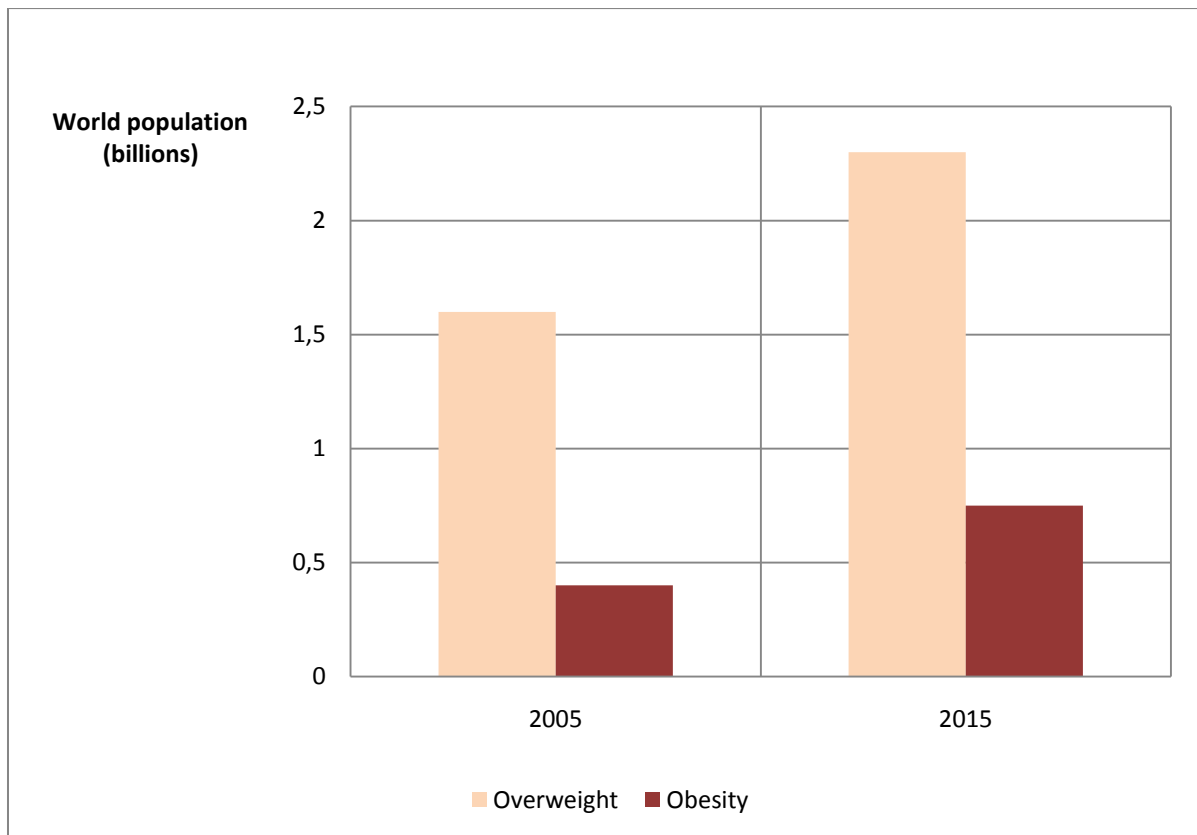


Abbildung 9: *Prognose der Zahl (in Milliarden) übergewichtiger/adipöser Menschen im Jahr 2015 – global (WHO 2005)*

Auch Deutschland bildet hier keine Ausnahme. Die epidemiologischen Daten der letzten Jahre und Jahrzehnte legen nahe, dass wir zeitversetzt zu den USA, wo ein immer größerer Anteil der Bevölkerung an Adipositas leidet, eine ähnliche Entwicklung durchmachen. Demnach hat gerade in den Jahren von 1985 und 2002 der Anteil der Bevölkerung, die an einer hochgradigen Adipositas leiden deutlich zugenommen (HELMERT 2004). Hinzu kommt, dass auch immer mehr Kinder und Jugendliche übergewichtig bzw. adipös sind und sich somit auch in Zukunft die Problematik verschärfen wird.

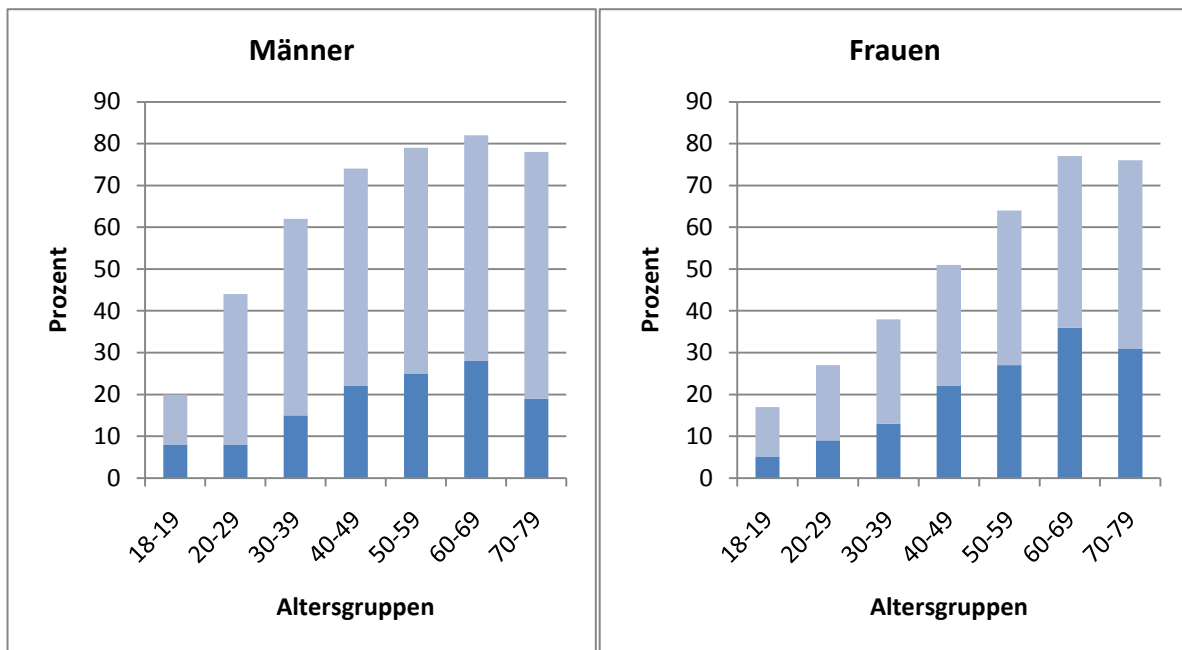


Abbildung 10: Anteil der Männer und Frauen mit Übergewicht ■ bzw. Adipositas ■ in der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland (BENECKE 2003)

Obige Abbildung verdeutlicht, dass in der Altersgruppe von 60-69 der Anteil an übergewichtigen bzw. adipösen Menschen gegenüber anderer Altersgruppen am größten ist. Dies wiederum ist speziell für das Patientenkollektiv dieser Studie von Bedeutung, da hier der Mittelwert des Alters bei 64,1 Jahren lag (siehe unten).

Zu ähnlichen Ergebnissen zur Epidemiologie der Adipositas in Deutschland kommt eine weitere Studie von Bergmann und Mensink (BERGMANN 1999). Demnach besteht bei 54% der deutschen Frauen und 66% der Männer zwischen 18 und 79 Jahren ein Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²). Ein BMI von über 30 kg/m² war bei 22% der Frauen und 19% der Männer feststellbar und ein Prozent der Bevölkerung leidet an einer morbidem Adipositas (BMI > 40 kg/m²).

Die gesundheitlichen Konsequenzen für den Einzelnen und die Folgen für das Gesundheitswesen sind vielfältig und bedürfen einer spezifischen Betrachtung. So darf die körpermaassozierten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken nicht linear betrachtet werden, da bei hochgradiger Adipositas die Risiken meist deutlich erhöht sind (LENZ 2009). Wohingegen die Tatsache, dass Übergewicht (BMI: 25 - 29,9 kg/m²) gegenüber dem sogenannten Normalgewicht (BMI: \geq 18,5 - 24,9 kg/m²) mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sei, zur Zeit heftig diskutiert wird und spezifiziert werden muss (WHITLOCK 2009).

1.5.2 Auswirkungen von Adipositas auf der Intensivstation

Eine ähnliche Entwicklung vollzieht sich auch auf der Intensivstation. Hier steigt die Zahl an übergewichtigen Patienten ebenso an (SAKR 2008). Wie Bercault in einer Studie darstellte, ist Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor frühzeitig auf einer Intensivstation zu versterben und sollte daher als eine ernsthafte Komorbidität betrachtet werden (BERCAULT 2004). Zudem weisen mehrere Studien darauf hin, dass mit steigender Adipositas die Mortalitätsrate zunimmt (SJÖSTRÖM 2004; 2007; TREMBLAY 2003; MARIK 1998; RAY 1983).

Dass diese Problematik zur Zeit allerdings kontrovers diskutiert wird, zeigt die Tatsache, dass einige Studien zu anderen Ergebnissen gekommen sind. So konnten Sakr et al. in ihrer SOAP-Studie 2008 keinen signifikante Einfluss des BMI auf die Mortalität von Patienten einer Intensivstation feststellen (SAKR 2008). Auch eine weiter zurückliegende Studie von 2004 zeigte, dass der BMI nur eine minimale Auswirkung auf das Outcome von 2148 Patienten, die auf einer Intensivstation eingewiesen wurden, hatte (RAY 2005). Zu ähnlichen Resultaten kamen auch zahlreiche weitere Studien, die entweder einen Rückgang von Mortalität und Morbidität bei adipösen Patienten nachwiesen (TREMBLAY 2003; GARROUSTE-ORGEAS 2004; MARIK 2006; ALBAN 2006; O'BRIEN 2006; ALDAWOOD 2006) oder keine Assoziation zur Adipositas feststellen konnten (O'BRIEN 2004; GALANOS 1997; PEAKE 2006; MORRIS 2007).

Es gibt also widersprüchliche Aussagen, wie groß der direkte Einfluss eines erhöhten BMI auf den Krankheitsverlauf ist.

Was allerdings in diesem Zusammenhang nicht außer Acht gelassen werden darf, ist die Tatsache, dass bei adipösen Patienten viele verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle spielen. So fordert die Behandlung übergewichtiger Patienten unter anderem die Anpassung der *Medikamentendosis*, da dort die Verteilung, der Metabolismus, die Proteinbindung und die Clearance vieler Arzneimittel modifiziert sind (SALAZAR 1988; STOKHOLM 1980). Außerdem ist die mechanische Beatmung erschwert, da die Fettleibigkeit zu einer Reduzierung der Lungencompliance und zu einem erhöhten Widerstand der Luftwege führt (PELOSI 1996; GOULENOK 2004). Das Risiko an einer Ventilator-assoziierten *Pneumonie* zu erkranken ist ebenso erhöht, wenn auch nur bei Patienten mit morbider Adipositas (VAUGHAN). Des weiteren nimmt die Häufigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare

Herzkrankheit und der Bluthochdruck, und die Prävalenz für Diabetes mellitus II zu. (TREMBLAY 2003; MARIK 2003; RAY 1983).

Neben dieser Zunahme für verschiedene Erkrankungen, müssen aber auch praktische Aspekte berücksichtigt werden, wie die häufigeren Komplikationen bei medizinischen Eingriffen, wie die Intubation und der Anlage von intravasalen Kathetern (BERCAULT 2004; VARON 2001).

Um nun die Behandlung „dicker“ Patienten zu verbessern, ist es wichtig durch ein geeignetes Maß dieses Patientengut zu spezifizieren. Dies führt uns zur Einteilung der Adipositas durch den Body Mass Index (BMI).

1.5.3 Einteilung nach BMI

Ein Übergewicht kann nun durch verschiedene Messmethoden bestimmt werden. Nachdem über längere Zeit der Broca Index üblich war (Normalgewicht in kg = Größe in cm minus 100), hat sich inzwischen der BMI international etabliert (WHO 2004), da er leicht und exakt zu bestimmen ist und bei sehr großen bzw. sehr kleinen Menschen genauer mit der Gesamtfettmenge übereinstimmt als der Broca Index. Der BMI ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter.

$$BMI = \frac{\text{Gewicht}(kg)}{\text{Größe}(m)^2}$$

Klassifikation des BMI	
Bezeichnung	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 3: *Klassifikation des BMI (WHO 1998)*

Der BMI korreliert mit der Körperfettmasse zu 95% und gilt daher als das beste indirekte Maß zur Bestimmung der Körperfettmasse (BENECKE 2003).

Einleitung - Adipositas

Auch in unserer Studie verwendeten wir zur Einteilung in normalgewichtige, übergewichtige und adipöse Patienten den BMI gemäß der Klassifikation wie in Tabelle 3 beschrieben.

2 Fragestellung

Eine herausragende Rolle beim hämodynamischen Monitoring spielen die volumetrischen Parameter. Zu ihnen zählen das GEDV, das ITBV und das EVLW. Um Aussagen über die kardiale Vorlast, die Funktion des Herzens und einer Flüssigkeitsansammlung in der Lunge zu treffen, sind diese intrathorakalen Volumina von entscheidender Bedeutung. Sie dienen nicht nur der Diagnostik, sondern bieten vor allem bei der richtigen Einstellung des Flüssigkeitshaushaltes beim schwerstkranken Intensivpatienten eine Entscheidungshilfe.

Jedoch müssen die Volumenparameter im Gegensatz zu anderen Bestimmungsgrößen des hämodynamischen Monitorings gemäß ihrem Körpergewicht bzw. ihrer Körperoberfläche indiziert werden, um sie untereinander vergleichbar zu machen. Gerade in einer Zeit, in der der Anteil an übergewichtigen Patienten stark zunimmt (ODGEN 2006), stellt sich nun die Frage ob die Indizierung dieser Parameter mit dem tatsächlichen Körpergewicht (ActBW) immer die aussagekräftigsten Werte liefert. Neben dem ActBW stehen nämlich auch verschiedene Korrekturformeln für das Gewicht zur Verfügung.

	Korrekturformel
	Männer
Ideal BW	$(\text{Größe} - 100) \times 0,9$
Predicted BW	$50 + 0,91 \times (\text{Größe} - 152,4)$
Adjusted BW	$(\text{ideal}_{\text{male}} \text{ BW} + (\text{actual BW} - \text{ideal}_{\text{male}} \text{ BW})) \times 0,4$
	Frauen
Ideal BW	$(\text{Größe} - 100) \times 0,85$
Predicted BW	$45,5 + 0,91 \times (\text{Größe} - 152,4)$
Adjusted BW	$(\text{ideal}_{\text{female}} \text{ BW} + (\text{actual BW} - \text{ideal}_{\text{female}} \text{ BW})) \times 0,4$

Tabelle 4: Korrekturformeln für das Körpergewicht (NETWORK, Acute Respiratory Distress Syndrome 2000; SCHWARTZ 1978; DEVINE 1974; ERSTAD 2004)

Das im Anschluss dargestellte Beispiel eines Patienten verdeutlicht die Problematik. Beutler und Kollegen von der Harvard Medical School in Boston berichteten 2004 von einem 220 kg schweren Patienten auf ihrer Intensivstation (BEUTLER 2004). Da der Kreislauf des Patienten aufgrund einer schweren Sepsis instabil war, wurde er

Fragestellung

häodynamisch überwacht. In diesem Rahmen wurden der ELWI und der GEDI bestimmt.

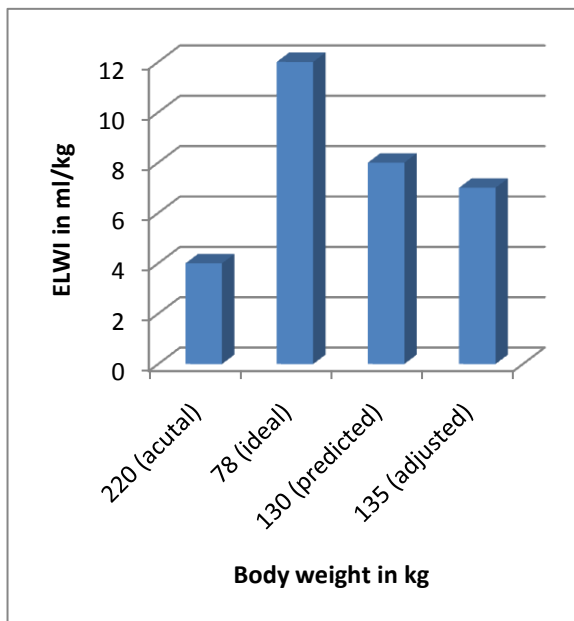


Abbildung 11 (BEUTLER 2004):
ELWI-Werte je nach Indizierung

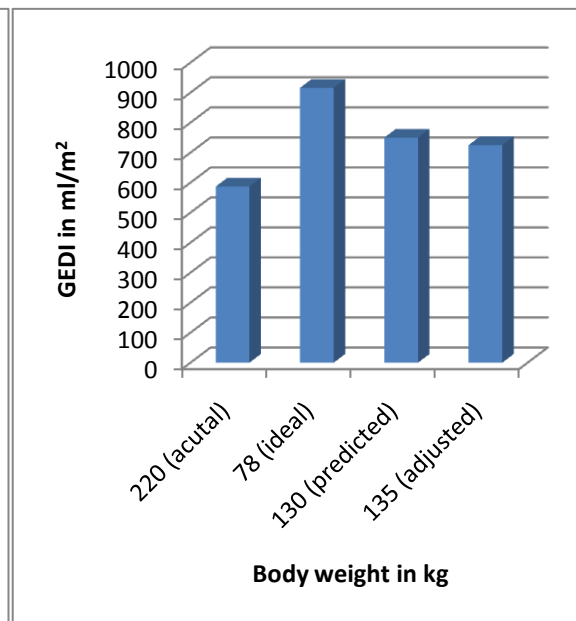


Abbildung 12 (BEUTLER 2004):
GEDI-Werte je nach Indizierung

Aus den oben angeführten Abbildungen wird deutlich, dass sich der ELWI bzw. der GEDI je nach Indizierung entsprechend der verwendeten Korrekturformel für das Körpergewicht stark voneinander unterscheiden. Legt man das ActBW für die Indizierung zu Grunde wäre das EVLW des Patienten im Normbereich (ELWI: 3,0-7,0 ml/kg), indiziert man jedoch mit dem IBW des Patienten, liegt ein ausgeprägtes Lungenödem vor und seine Lungenfunktion und somit die Oxygenierung des Blutes wären mit hoher Wahrscheinlichkeit stark eingeschränkt. Ähnliches gilt für den GEDV. Auch hier fällt der Patient aufgrund der unterschiedlichen Indizierung aus dem Normbereich (GEDI: 680-800 ml/m²) heraus. Somit würden sich für den Patienten zwei voneinander völlig verschieden Behandlungsschemata ergeben.

Aus diesem Grund war das Ziel dieser prospektiven Studie zum einen die Korrelation des ELWI mit den funktionalen Lungenparametern, die sich zum Teil aus der Blutgasanalyse ablesen lassen, zu untersuchen. Zum anderen sollte beobachtet werden, ob gegebenenfalls eine Indizierung mit Hilfe einer Gewichtskorrekturformel wertvollere Daten zum EVLW liefert, als eine Indizierung mit ActBW.

Da es unseres Wissens nach zur oben geschilderten Problematik bisher kaum aussagekräftige Studien gibt, lag der zweite Schwerpunkt dieser Dissertation darin,

Fragestellung

den prädiktive Wert von Volumenparameter genauer zu betrachten und zwar speziell in Bezug auf die unterschiedliche Indizierung bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienart

Die klinische Relevanz des hämodynamischen Monitoring bei schwerstkranken Patienten ist unumstritten. Speziell die Bedeutung und die Aussagekraft der Volumenparameter, insbesondere auch des EVLW, ist in zahlreichen Studien belegt worden.

Bei dieser Arbeit galt das Interesse jenen Patienten, die als übergewichtig oder adipös gelten. Die Zielsetzung war es herauszufinden, welche Indizierung bei diesen Patienten dem ELWI die höchste Korrelation mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bzw. dem OI verleiht.

Dazu wurde im Rahmen dieser Dissertation im Zeitraum vom Sommer 2005 bis Ende 2009 auf der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München eine prospektive Studie durchgeführt. Bei den Patienten wurden mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und Blutgasanalyse hämodynamische und funktionelle Parameter ermittelt, die auf die Lungenfunktion schließen lassen. Die für die Thermodilution zur Verfügung stehende Messapparatur, PiCCOplus, stammt von Pulsion Medical Systems München und ist ein weltweit eingesetztes Gerät für das hämodynamische Monitoring auf Intensivstationen.

3.2 Population

In dieser klinisch-prospektiven Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen, die unabhängig von dieser Studie intensivmedizinischer Überwachung bedurften. Davon gehörten 20 Patienten der Kontrollgruppe an und wiesen einen BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m^2 auf. Sie zählten somit zu den normalgewichtigen Patienten. Die anderen 30 Patienten waren übergewichtig bzw. adipös und hatten einen BMI von 25 kg/m^2 oder mehr.

Beim Patientenkollektiv handelte es sich meist um multimorbide Patienten, die einer intensivmedizinischen Überwachung bedurften.

Einschlusskriterien für die Studie:

- Betrachtet wurden ausschließlich schwerstkranke Patienten, die einen APACHE II Score von > 10 aufwiesen.
- Die Patienten mussten hämodynamisch überwacht werden und sowohl über einen zentralen Venenkatheter als auch über einen arteriellen Zugang verfügen.
- Die Indikation zum hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO war unabhängig von der Studie gegeben.
- Die Patienten der Kontrollgruppe mussten einen BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m^2 aufweisen.
- Die übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mussten einen BMI von 25 kg/m^2 und mehr aufweisen.
- Es wurden nur Patienten mit druckkontrollierter oder druckunterstützter Beatmung eingeschlossen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten, die einen BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen.
- Patienten, die nicht druckunterstützt bzw. druckkontrolliert beatmet wurden.
- Patienten, bei denen eine Herzklappeninsuffizienz oder ein Links-Recht-Shunt bekannt war.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Versuchsaufbau

Bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation wurde in der Femoralarterie ein arterieller Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH PV2015L20) platziert.

Anschließend wurde der Thermofühler des ZVKs und des arteriellen Katheters an den bettseitigen Monitor für transpulmonale Thermodilution und arterielle Pulskonturanalyse (PiCCOplus Pulsion Medical Systems AG, München) angeschlossen. Das Lumen des arteriellen Katheters wurde über eine Druckleitung mit dem Druckaufnehmer (PiCCO Monitoring Kit PV8115) des PiCCO-Gerätes verbunden und mit 0,9%iger Kochsalzlösung durchspült. Der Druckaufnehmer befand sich an einer Haltevorrichtung am Kopfende des Patientenbettes auf Höhe des Herzens. Beim Durchspülen der Druckleitung und beim Anschließen an die 3-Wege-Hähne wurde genau darauf geachtet, dass sich keine Luftblasen im System befanden.

Über ein Verbindungskabel (AUX Adapterkabel PC81200) konnte die arterielle Druckkurve des PiCCOplus-Gerätes zusätzlich an den Bettmonitor weitergeleitet werden und somit kontinuierlich angezeigt werden. Von diesem Monitor konnte der Blutdruck, die Herzfrequenz, der ZVD, die Sauerstoffsättigung, die Körpertemperatur und das EKG abgelesen werden.

Vor jeder Messung wurde ein Nullabgleich mit der Umgebung durchgeführt. Dabei wurde der Druckaufnehmer zur Atmosphäre hin geöffnet. Sobald die Druckanzeige stabil war, konnte die Nulltaste auf dem PiCCOplus Monitor gedrückt werden. Dieser Vorgang musste am bettseitigen Monitor ebenfalls durchgeführt werden. Anschließend wurde der Druckaufnehmer zur Atmosphäre hin wieder geschlossen.

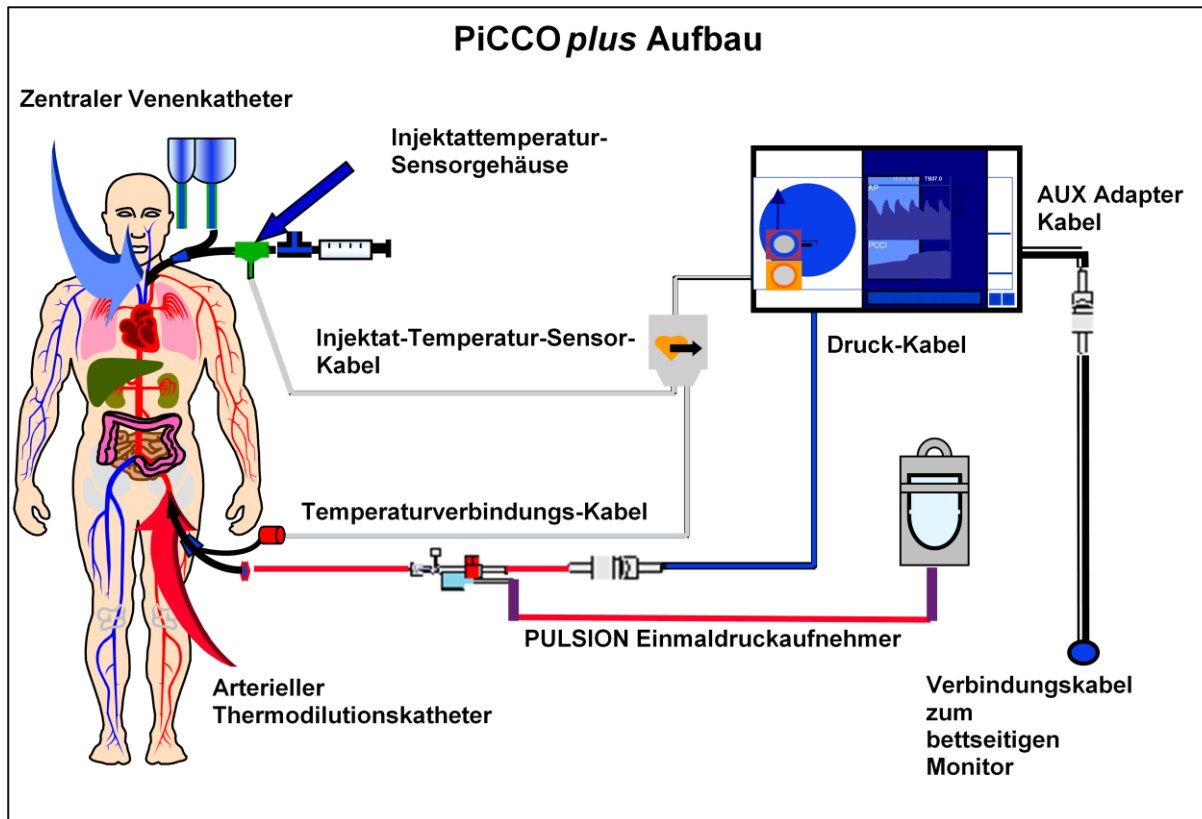


Abbildung 13: Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO-Monitoring-Systems

3.3.2 Messungsablauf

Vor jeder Messung wurde das Injektat für die Thermodilutionsmessung vorbereitet. Gemäß Herstellerempfehlung wurde dabei eine 15 ml eisgekühlte 0,9%ige Kochsalzlösung verwendet. Die Durchschnittstemperatur des Injektats lag bei 4 - 6 Grad Celsius.

Nach dem Drücken der Start-Taste unter dem Thermodilutionsmenu auf dem Monitor des PiCCOplus-Gerätes und der Meldung stabil, konnte die Messung ausgeführt werden. Dafür wurde die Einwegspritze an den 3-Wege-Hahn, der mit dem distalen Lumen des ZVKs verbunden war, angeschlossen.

Bei jeder Injektion wurde darauf geachtet, dass der Bolus gleichmäßig und in weniger als fünf Sekunden verabreicht wurde.

Diese Thermodilutionsmessungen wurden dreimal wiederholt. Anschließend konnten die gemittelten Messwerte ausgedruckt werden. Dabei wurde darauf geachtet, dass

die nächste Injektion erst dann durchgeführt wurde, wenn der PiCCOplus Monitor „stabil“ anzeigte. Der Injektionszeitpunkt wurde zufällig über den Atemzyklus gewählt.

Zusätzlich zur Thermodilutionsmessung wurde auch eine Blutgasanalyse zur Bestimmung von PaO₂ und PaCO₂ durchgeführt.

Zeitgleich wurden am Beatmungsgerät folgenden Werte notiert: FiO₂, Paw und PEEP. Zudem wurde darauf geachtet welcher Beatmungsmodus vorlag. Das Zeitfenster zwischen der Thermodilutionsmessung und der Bestimmung der Beatmungsparameter wurde auf eine Stunde begrenzt.

3.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und die frei zugängliche Programmiersprache und Statistik-Software R.

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen metrischen Meßgrößen zu quantifizieren wurden die Korrelationen mittels der Statistik-Software R errechnet. Für die Analyse von signifikanten Unterschieden zwischen den Ergebnissen, wurde die Randhomogenitäts-Analyse verwendet. Im Rahmen der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve konnte eine Grenzwertoptimierung durchgeführt werden.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 50 Patienten 696 Thermodilutionsmessungen durchgeführt. Jede dieser Thermodilutionsmessung bestand aus drei Einzelmessungen.

Für die weitere Analyse der Daten wurden die 50 Patienten entsprechend BMI in drei Gruppen eingeteilt. Diese Aufteilung fand gemäß der offiziellen Klassifikation nach dem BMI statt.

So gingen in die erste Gruppe alle Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein, was definitionsgemäß einer Adipositas entspricht. Dabei handelte es sich um 15 Patienten mit insgesamt 263 Messungen.

In der zweiten Gruppe befanden sich die Patienten mit einem BMI ≥ 25 und < 30 kg/m². Diese Patienten sind als „übergewichtig“ einzustufen. Hier gingen 15 Patienten mit insgesamt 166 Messungen ein.

Die dritte und letzte Gruppe diente als Kontrollgruppe und bestand aus Patienten, die ein normales Körpergewicht aufwiesen. Der BMI lag zwischen $\geq 18,5$ und < 25 kg/m². Die Kontrollgruppe zählte 20 Patienten mit insgesamt 267 Messungen.

4.1 Patientencharakteristika

Beim Patientenkollektiv handelte es sich um schwerkranke Patienten, die intensivmedizinischer Überwachung bedurften. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München über eine eigene Intensivstation (2/11) verfügt, die spezialisiert ist für internistische Notfälle und in besonderem Maße gastroenterologische Fälle betreut.

Die Schwere der Erkrankung wurde mittels APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) erfasst. Dies ist ein Scoringssystem, das auf Intensivstationen verwendet wird, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten vorherzusagen. Bei diesem Verfahren werden 12 Akutparameter mit Alterspunkten und Punkten für chronische Vorerkrankung addiert. Zu den Akutparametern zählen u.a. Temperatur, arterieller Mittlerdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Oxygenierung. Maximal können 71 Punkte vergeben werden, wobei bei einer Punkteanzahl zwischen 25 und 30 die Letalitätsrate bereits bei über 50% liegt. Der durchschnittliche APACHE II Score lag beim Gesamtkollektiv bei 24,9 Punkten.

Ergebnisse - Patientencharakteristika

Am Ende der Tabellen 5 bis 8 sind die jeweiligen Beatmungsmodi angeführt. Um den Oxygenationsindex (OI) als objektives Maß der Beatmungssituation verwenden zu können, wurden in allen Gruppen nur Patienten mit druckunterstützter oder druckkontrollierter Beatmung eingeschlossen.

Die übrigen Patientencharakteristika der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 5 bis 8 aufgeführt.

Patientencharakteristika: Gesamtkollektiv	
<i>Geschlecht</i>	22 weiblich, 28 männlich
<i>Alter</i>	64,1 ± 14,8
<i>Gewicht</i>	82,0 ± 23,5
<i>Größe</i>	169,6 ± 10,1
<i>BMI</i>	28,3 ± 6,7
<i>APACHE II Score</i>	24,9 ± 9,8
<i>Krankheitsursache</i>	21 Sepsis
	11 Pneumonie
	7 Leberzirrhose
	4 Pankreatitis
	7 Andere Erkrankungen
<i>Beatmungsmodus</i>	Druckkontrollierte Beatmung 23
	Druckunterstützte Beatmung 27

Tabelle 5: *Patientencharakteristika: Gesamtkollektiv*

Ergebnisse - Patientencharakteristika

Patientencharakteristika: Patienten mit BMI \geq 18,5 und $<$ 25 (Kontrollgruppe)	
<i>Geschlecht</i>	6 weiblich, 14 männlich
<i>Alter</i>	67,6 \pm 14,3
<i>Gewicht</i>	63,9 \pm 9,2
<i>Größe</i>	168,7 \pm 9,0
<i>BMI</i>	22,0 \pm 1,9
<i>APACHE II Score</i>	25,7 \pm 8,6
<i>Krankheitsursache</i>	11 Sepsis
	3 Pneumonie
	3 Leberzirrhose
	1 Pankreatitis
	2 Andere Erkrankungen
<i>Beatmungsmodus</i>	Druckkontrollierte Beatmung 8
	Druckunterstützte Beatmung 12

Tabelle 6: *Patientencharakteristika: Kontrollgruppe*

Patientencharakteristika: Patienten mit BMI \geq 25 und $<$ 30	
<i>Geschlecht</i>	7 weiblich, 8 männlich
<i>Alter</i>	62,5 \pm 18,7
<i>Gewicht</i>	78,7 \pm 12,2
<i>Größe</i>	172,0 \pm 13,0
<i>BMI</i>	27,4 \pm 1,3
<i>APACHE II Score</i>	23,2 \pm 7,8
<i>Krankheitsursache</i>	3 Sepsis
	3 Pneumonie
	3 Leberzirrhose
	2 Pankreatitis
	4 Andere Erkrankungen
<i>Beatmungsmodus</i>	Druckkontrollierte Beatmung 7
	Druckunterstützte Beatmung 8

Tabelle 7: *Patientencharakteristika: übergewichtige Patienten*

Patientencharakteristika: Patienten mit BMI \geq 30	
<i>Geschlecht</i>	9 weiblich, 6 männlich
<i>Alter</i>	63,3 \pm 11,2
<i>Gewicht</i>	105,1 \pm 29,2
<i>Größe</i>	169,0 \pm 8,9
<i>BMI</i>	35,9 \pm 6,3
<i>APACHE II Score</i>	24,6 \pm 9,2
<i>Krankheitsursache</i>	7 Sepsis
	5 Pneumonie
	1 Leberzirrhose
	1 Pankreatitis
	1 Andere Erkrankungen
<i>Beatmungsmodus</i>	Druckkontrollierte Beatmung 8
	Druckunterstützte Beatmung 7

Tabelle 8: *Patientencharakteristika: adipöse Patienten*

Die Patientengruppen waren bezüglich der Basis-Charakteristika Alter, Geschlecht, APACHE II Score und Epidemiologie der Erkrankung vergleichbar.

Die häufigste Krankheitsursache war die *Sepsis*, gefolgt von der *Pneumonie*, der *Leberzirrhose* und der *Pankreatitis*. Seltenerer Erkrankungen, wie das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und das hepatozelluläre Karzinom wurden unter andere Erkrankungen zusammengefasst.

Bezüglich der Beatmungsmodi wurden die Patienten häufiger druckunterstützt als druckkontrolliert beatmet. Wobei hier anzufügen ist, dass bei ein und demselben Patienten zwischen den verschiedenen Beatmungsmodi oftmals während des Aufenthalts auf der Intensivstation gewechselt wurde. Aus Gründen der besseren Übersicht wurde in diesen Fällen die Anzahl der jeweiligen Beatmungstage für jeden Modus getrennt addiert. Die größte Summe des entsprechenden Beatmungsmodus ging jeweils in die Patientencharakteristik mit ein.

4.2 Statistische Verteilung des BMI

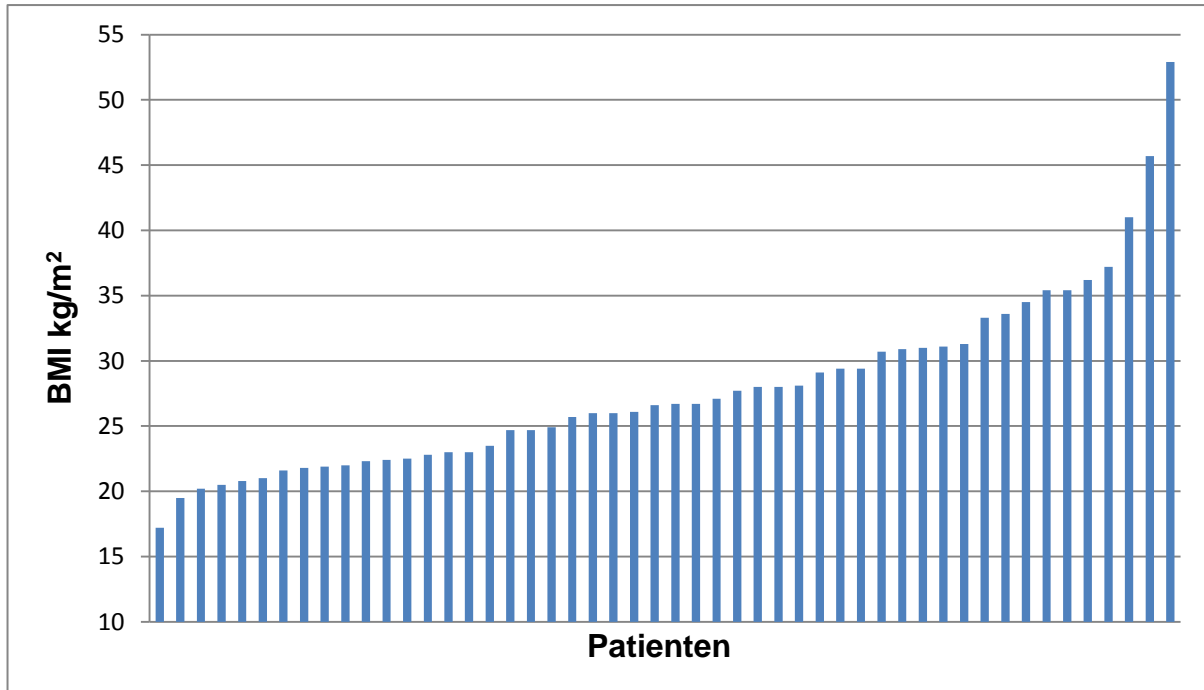


Abbildung 14: Statistische Verteilung des Patientenkollektivs gemäß dem individuellen BMI

Die obige Abbildung verdeutlicht die Gewichtsverteilung des Gesamtkollektivs und die Zuordnung in die drei verschiedenen Untersuchungsgruppen.

In der ersten Gruppe („Adipositas“) befanden sich die Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Diese Gruppe setzte sich zusammen aus 15 Patienten mit einem BMI zwischen 30,7 und 52,9 kg/m².

Die zweite Gruppe („Übergewicht“ - BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²) bestand ebenfalls aus 15 Patienten, wobei der Patient mit dem niedrigsten Wert einen BMI von 25,7 kg/m² aufwies und der mit dem höchsten Wert einen BMI von 29,8 kg/m².

Als Kontrollgruppe (BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m²) dienten 20 Patienten. Der Patient mit dem geringsten Körpergewicht wies einen BMI von 18,5 kg/m² auf. Der höchste Wert in dieser Gruppe betrug 24,9 kg/m².

Patienten mit Untergewicht wurden nicht in die Studie mit aufgenommen.

4.3 Beatmungsparameter und ELWI

Wie in der Einleitung erwähnt kommt, dem EVLW bzw. ELWI eine besondere Stellung zu. In der unten stehenden Tabelle wird das EVLW als absoluter Wert angegeben und anschließend gemäß den verschiedenen Korrekturformeln für das Körpergewicht indiziert. Als funktionelle Marker wurden Blutgaswerte und Beatmungsparameter herangezogen, da sie eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung der Lungenfunktion spielen.

<i>Parameter</i>	Gesamtkollektiv		Patienten: BMI ≥ 30	
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Median</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>Median</i>
EVLW (absolut)	716 ± 362,6	637,0	783,3 ± 468,7	660,0
ELWlact	8,9 ± 3,8	8,0	7,4 ± 3,0	6,0
ELWlpred	11,3 ± 5,1	9,8	12,3 ± 6,3	10,6
ELWlideal	11,7 ± 5,3	10,2	12,7 ± 6,5	10,9
ELWladj	10,2 ± 4,1	9,2	9,8 ± 4,3	9,2
PaO ₂ (mmHg)	93,1 ± 20,7	90,9	95,4 ± 22,1	96,0
FiO ₂	0,47 ± 0,16	0,45	0,46 ± 0,16	0,40
Paw (cm H ₂ O)	13,5 ± 4,4	13,0	14,7 ± 5,0	13,0
PEEP (cm H ₂ O)	8,6 ± 3,0	8,0	9,1 ± 3,0	8,0
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	221,0 ± 79,9	211,5	232,3 ± 88,8	225,0
OI	7,6 ± 5,9	5,9	8,3 ± 7,5	6,2

Tabelle 9: EVLW indiziert mit den Gewichtskorrekturformeln und Beatmungsparameter (Gesamtkollektiv/adipöse Patienten)

Parameter	Patienten: BMI > 25 und ≤ 30		Patienten: BMI > 18,5 und ≤ 25	
	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median
EVLW (absolut)	618,4 ± 270,3	560,0	711,0 ± 265,9	700,0
ELWlact	7,7 ± 3,1	7,0	11,2 ± 3,7	11,0
ELWlpred	9,7 ± 4,4	8,3	11,3 ± 4,0	10,9
ELWlideal	10,1 ± 4,5	8,6	11,7 ± 4,1	11,4
ELWladj	8,9 ± 3,8	7,6	11,5 ± 3,9	11,3
PaO ₂ (mmHg)	86,8 ± 16,6	83,7	94,8 ± 20,7	91,6
FiO ₂	0,51 ± 0,17	0,50	0,44 ± 0,14	0,40
Paw (cm H ₂ O)	13,5 ± 4,4	13,0	12,4 ± 3,4	12,0
PEEP (cm H ₂ O)	8,9 ± 3,3	8,0	7,9 ± 2,6	8,0
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	187,9 ± 70,5	170,7	230,0 ± 70,0	226,0
OI	8,8 ± 5,8	7,7	6,2 ± 3,5	5,1

Tabelle 10: EVLW indiziert mit den Gewichtskorrekturformeln und Beatmungsparameter (Kontrollgruppe/übergewichtige Patienten)

Erläuterung der Tabellen 9 und 10

ELWI: Der Normalwert des ELWI liegt zwischen 3,0-7,0 ml/kg.

PaO₂: Hierbei handelt es sich um den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Sein Referenzbereich liegt zwischen 71 und 104 mmHg. Die Sauerstoffdissoziationskurve beschreibt den Zusammenhang zwischen Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die Körpertemperatur, der Kohlenstoffdioxidpartialdruck, die Konzentration des 2,3-Diphosphoglycerat sowie der pH-Wert mit berücksichtigt werden, da die Änderung dieser Parameter für eine Verschiebung der Dissoziationskurve verantwortlich sind.

FiO₂: Diese Abkürzung beschreibt die Sauerstoffkonzentration. Sie kann am Beatmungsgerät eingestellt werden und beträgt zwischen 21%, was der Sauerstoffkonzentration der Atmosphäre entspricht, und 100%. Hier gilt es aber die toxische Sauerstoffwirkung zu beachten, die bei einer Langzeitbeatmung mit FiO₂ > 0,6 auftritt.

Paw: Hierbei handelt es sich um den gemittelten Atemwegsdruck, welcher bei druckkontrollierter Beatmung höher liegt als bei druckunterstützter Beatmung. Somit führt ein hoher Atemwegsdruck zu einer Verschlechterung des OI.

Ergebnisse - Beatmungsparameter und ELWI

PEEP: Der positive endexpiratorische Druck bezeichnet einen künstlich in der Lunge erzeugten positiven Druck, der nach Abschluss der Expiration bestehen bleibt. Der Sinn besteht darin, einen Kollaps der Lungenbläschen und Alveolen zu verhindern und dadurch die Sauerstoffsättigung des Blutes zu verbessern.

PaO₂/FiO₂: Der Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der zugeführten Sauerstoffkonzentration beschreibt die Lungenfunktion und ist beispielsweise beim akuten Atemnotsyndrom stark vermindert.

OI: Im Gegensatz zum Quotienten aus PaO₂ und FiO₂, bezieht der OI den mittleren Beatmungsdruck mit ein und bildet somit einen weiteren Parameter zur Beschreibung der Lungenfunktion, der den zur Oxygenierung erforderlichen Beatmungsaufwand besser beschreibt als der PaO₂ oder FiO₂ alleine.

Bei unterschiedlicher Indizierung des EVLW fällt auf, dass bei der adipösen Patientengruppe, der Mittelwert des ELWlact von 7,4 auf 12,3 (ELWlpred)/ 12,7 (ELWlideal)/ 9,8 (ELWladj) ansteigt. Dies entspricht bei einer Indizierung mit dem IBW einer Erhöhung des ELWlact von 71%.

Bei der Kontrollgruppe variieren die Mittelwerte für die Indizierung des EVLW zwischen 11,2 (ELWlact), 11,3 (ELWlpred), 11,5 (ELWladj) und 11,7 (ELWlideal). Hier führt eine Indizierung mit dem IBW gegenüber einer Indizierung mit dem ActBW zu einer Veränderung des ELWI von 4,4%.

Die Beatmungsparameter differieren zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen nur gering. Für das *Gesamtkollektiv* betragen die Mittelwerte und Standardabweichungen von PaO₂: 93,1 ± 20,7; FiO₂: 0,47 ± 0,16; PaO₂/FiO₂: 221,0 ± 79,9; Paw: 13,5 ± 4,4; PEEP: 8,6 ± 3,0 und OI: 7,6 ± 5,9.

Gruppe "Adipositas": PaO₂: 95,4 ± 22,1; FiO₂: 0,46 ± 0,16; PaO₂/FiO₂: 232,3 ± 88,8; Paw: 14,7 ± 5,0; PEEP: 9,1 ± 3,0; OI: 8,3 ± 7,5

Gruppe "Übergewicht": PaO₂: 86,8 ± 16,6; FiO₂: 0,51 ± 0,17; PaO₂/FiO₂: 187,9 ± 70,5; Paw: 13,5 ± 4,4; PEEP: 8,9 ± 3,3; OI: 8,8 ± 5,8

Kontrollgruppe: PaO₂: 94,8 ± 20,7; FiO₂: 0,44 ± 0,14; PaO₂/FiO₂: 230,0 ± 70,0; Paw: 12,4 ± 3,4; PEEP: 7,9 ± 2,6; OI 6,2 ± 3,5

4.4 Indizierung des Extravaskulären Lungenwassers

4.4.1 Verteilung des ELWI entsprechend der Indizierung

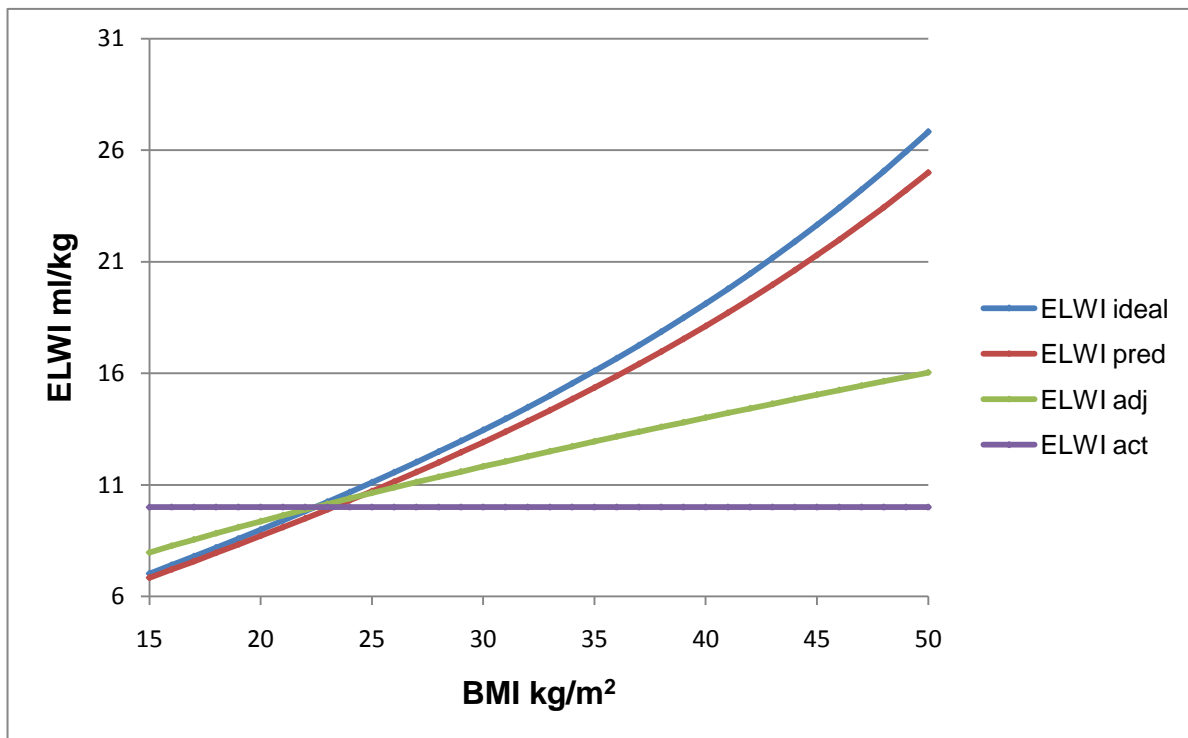


Abbildung 15: Veränderung des ELWI je nach Indizierung bei Änderung des BMI

Abbildung 15 dient der Veranschaulichung der unterschiedlichen Indizierung des EVLW. Bei einem konstanten Ausgangswert des ELWI (10 ml/kg), indiziert mit dem ActBW, wird deutlich, dass je nach Indizierung die Werte von einander abweichen. Diese Divergenz ist umso ausgeprägter, je höher der BMI ist.

Des Weiteren ist zu erkennen, dass die Indizierung mit dem IBW die größte Abweichung gegenüber der mit dem ABW hervorruft. Etwas geringer fällt die Differenz bei der Indizierung mit PBW und am geringsten bei der Indizierung mit dem AdjBW aus.

4.4.2 Verteilung der Patienten entsprechend der Indizierung

Die unten angeführten Tabellen stellen die prozentuale Verteilung des ELWI in verschiedenen Kategorien abhängig von seiner Indizierung dar. Dabei wurden drei Kategorien von ELWI-Werten unterschieden. Die erste Kategorie betrachtet die prozentuale Verteilung des ELWI bis zu einem Wert von 7 ml/kg und entspricht den Patienten, die Normalwerte aufweisen und damit kein erhöhtes Lungenwasser haben.

Bei der zweiten Kategorie ist der ELWI leicht erhöht und befindet sich zwischen 7 und einschließlich 9,9 ml/kg. Die Lungenfunktion ist bei diesen Patienten aber meist noch nicht so eingeschränkt, dass es zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes kommt.

Die dritte Kategorie stellt mit ELWI-Werten ≥ 10 ml/kg den Patientenanteil dar, bei dem ein Lungenödem vorliegt. Mit ansteigenden Werten ist die Lungenfunktion mehr und mehr eingeschränkt und es kommt ohne Unterstützung der Beatmung (BiPAP, druckunterstützte bzw. druckkontrollierte Beatmung) zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes und zu einer Retention von CO_2 . Zudem ist das Risiko an einer Pneumonie zu erkranken für den Patienten erhöht.

Gesamtkollektiv

	ActBW	PBW	IBW	AdjBW
ELWI < 7 ml/kg	46%	16%	13%	24%
ELWI 7-9,9 ml/kg	18%	37%	34%	35%
ELWI ≥ 10 ml/kg	36%	47%	53%	41%

Tabelle 11: Prozentuale Verteilung des ELWI je nach Indizierung (Gesamtkollektiv)

Patienten: BMI \geq 30 kg/m²

	ActBW	PBW	IBW	AdjBW
ELWI < 7 ml/kg	51%	16%	14%	30%
ELWI 7-9,9 ml/kg	33%	31%	24%	32%
ELWI \geq 10 ml/kg	16%	53%	62%	38%

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung des ELWI je nach Indizierung (adipöse Patientengruppe)

Patienten: BMI \geq 25 und < 30 kg/m²

	ActBW	PBW	IBW	AdjBW
ELWI < 7 ml/kg	44%	17%	34%	17%
ELWI 7-9,9 ml/kg	44%	57%	46%	56%
ELWI \geq 10 ml/kg	12%	26%	20%	27%

Tabelle 13: Prozentuale Verteilung des ELWI je nach Indizierung (übergewichtige Patientengruppe)

Patienten: BMI \geq 18,5 und < 25 kg/m²

	ActBW	PBW	IBW	AdjBW
ELWI < 7 ml/kg	5%	14%	10%	10%
ELWI 7-9,9 ml/kg	41%	30%	30%	30%
ELWI \geq 10 ml/kg	54%	56%	60%	60%

Tabelle 14: Prozentuale Verteilung des ELWI je nach Indizierung (Kontrollgruppe)

Aus diesen Tabellen wird deutlich, wie unterschiedlich die Verteilung des ELWI ausfallen kann, je nachdem welches Körpergewicht für die Indizierung verwendet

Ergebnisse - Indizierung des Extravaskulären Lungenwassers

wird. Dies gilt vor allem für Patienten, die einen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ aufweisen. Hier steigt der Anteil von Patienten, die sich in einem kritischen Zustand in Bezug auf den ELWI befinden, von 16% (indiziert mit dem ActBW) auf 62% (indiziert mit dem IBW). Somit weisen durch eine veränderte Indizierung beinahe mehr als viermal so viele Patienten kritische ELWI-Werte auf.

Bei der zweiten Patientengruppe (BMI ≥ 25 und $< 30 \text{ kg/m}^2$) fällt diese Differenz wesentlich geringer aus. Hier sind es noch 15% der Patienten, wenn man die Indizierung gemäß dem ActBW und mit dem AdjBW vergleicht.

Betrachtet man die Kontrollgruppe so fällt die gewählte Indizierung kaum mehr ins Gewicht. Der Unterschied zwischen den Patienten mit kritischen ELWI-Werten beträgt 6% bei einer Indizierung mit dem ActBW im Vergleich zur Indizierung mit dem IBW bzw. AdjBW.

4.5 Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

Gemäß der Haupt-Fragestellung der Studie sollen zunächst Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² analysiert werden.

4.5.1 Korrelation des ELWI

4.5.1.1 Korrelation mit PaO₂/FiO₂

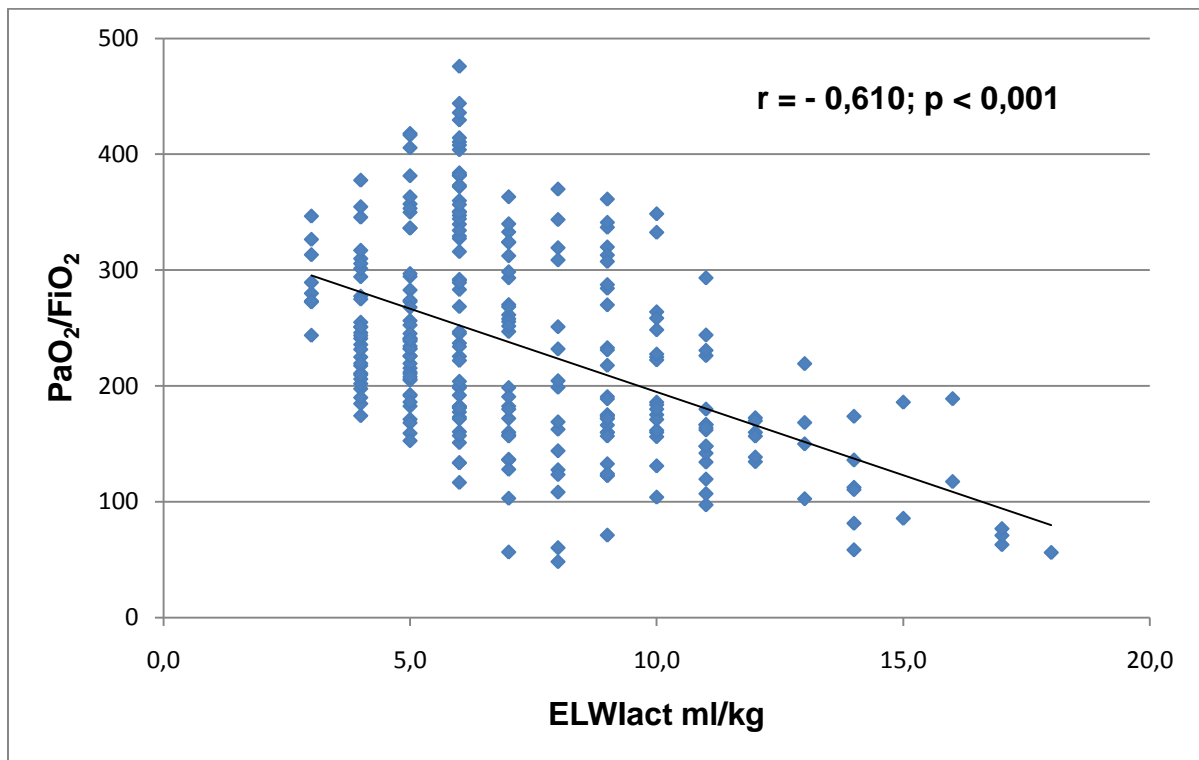


Abbildung 16: Korrelation des ELWlact mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

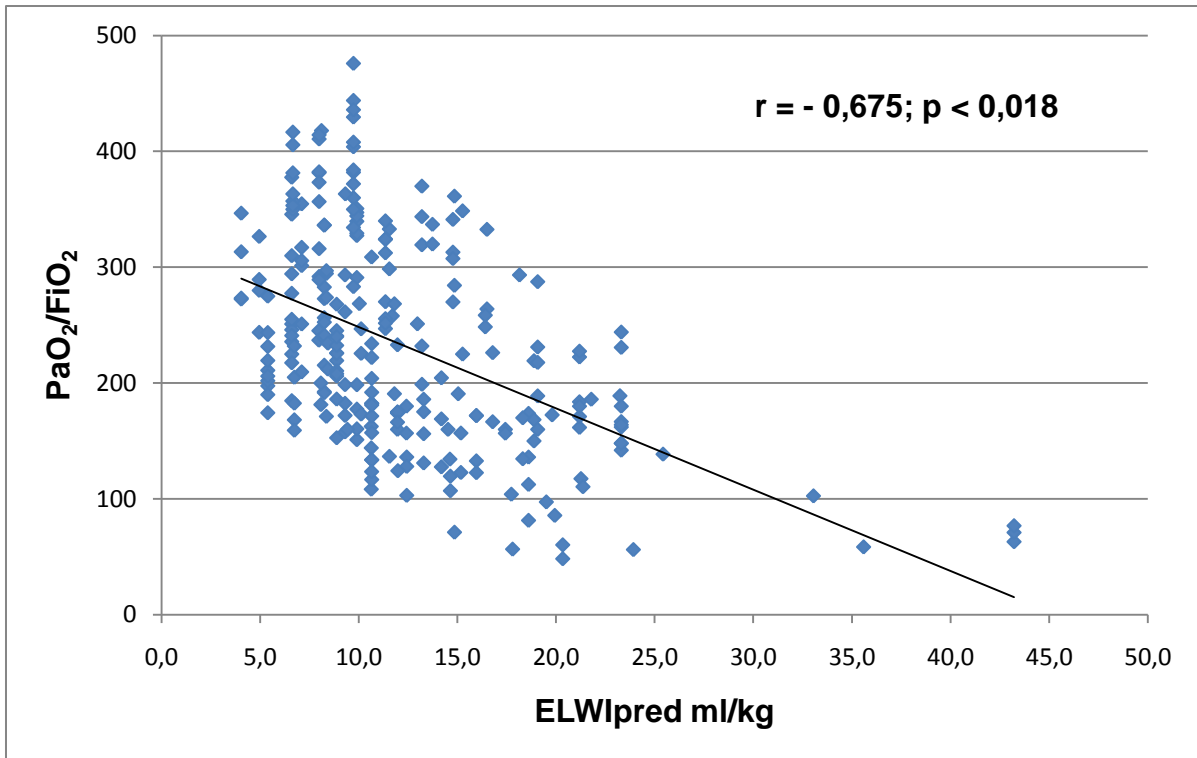


Abbildung 17: Korrelation des ELWpred mit PaO₂/FiO₂

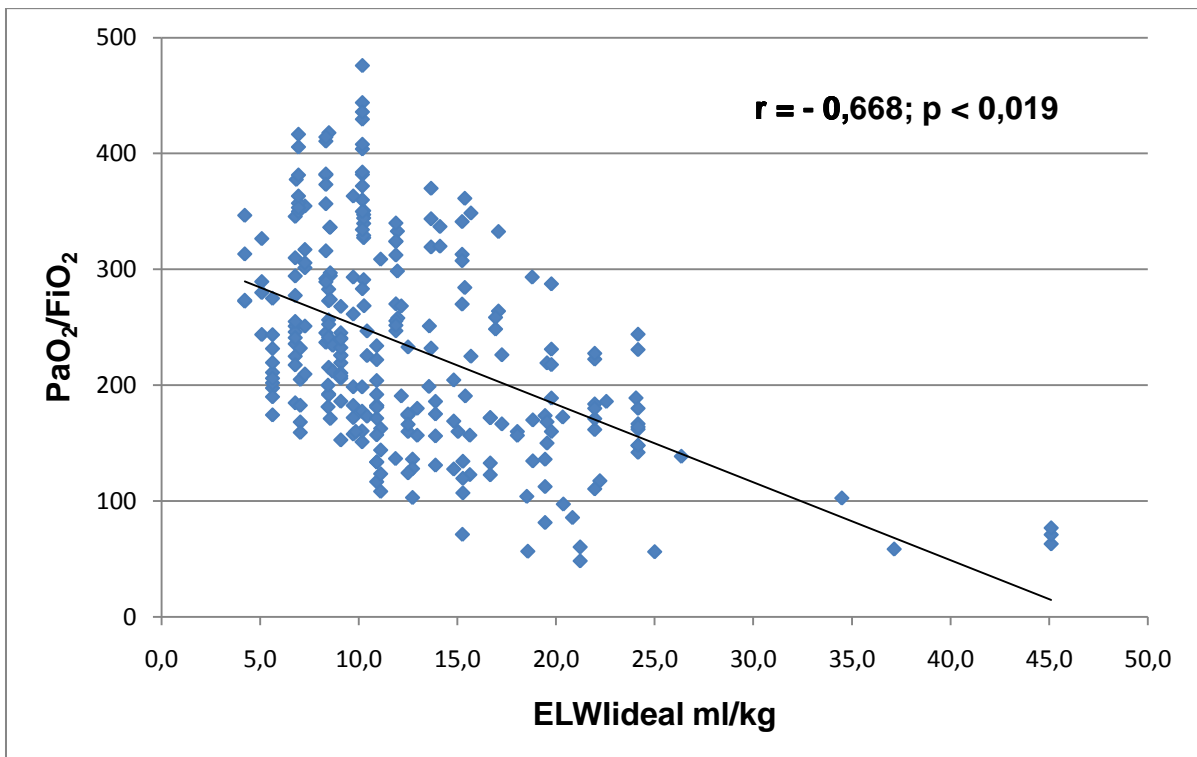


Abbildung 18: Korrelation des ELWideal mit PaO₂/FiO₂

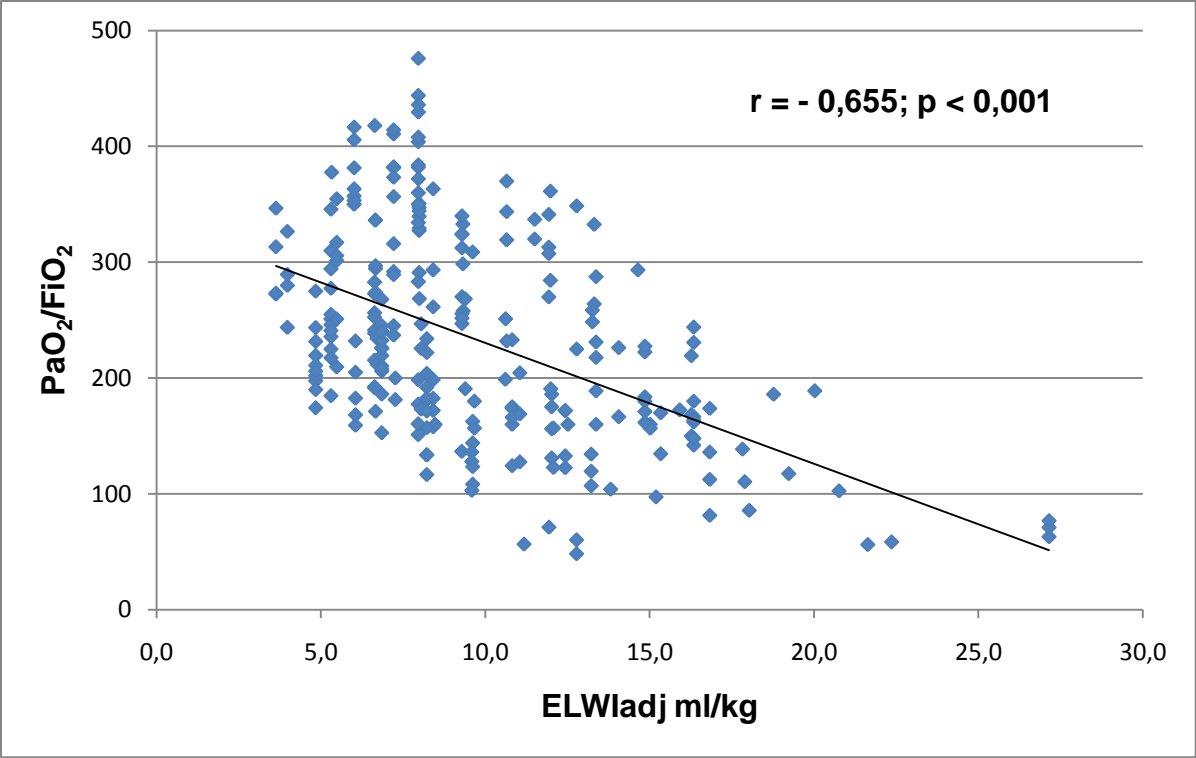


Abbildung 19: Korrelation des ELWladj mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI \geq 30 kg/m²

	R_{partial} (ELWI vs PaO₂/FiO₂)	p-Wert
ELWlact	-0,610	< 0,001
ELWlpred	-0,675	0,018
ELWlideal	-0,668	0,019
ELWladj	-0,655	< 0,001
EVLW in ml	-0,625	0,050

Tabelle 15: Korrelation von ELWI entsprechend der Indizierung und PaO₂/FiO₂

Die Tabelle 15 zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen dem ELWI und dem Quotienten aus PaO₂ und FiO₂. Diese Korrelation ist signifikant für alle ELWI unabhängig deren Indizierung. Auch der absolute Wert des EVLW in ml korreliert signifikant mit PaO₂/FiO₂.

Die höchste Korrelation ergibt sich für ELWI indiziert mit dem PBW; die geringste Korrelation erhält man gemäß der Indizierung mit dem ActBW.

4.5.1.2 Korrelation mit dem Oxygenationsindex

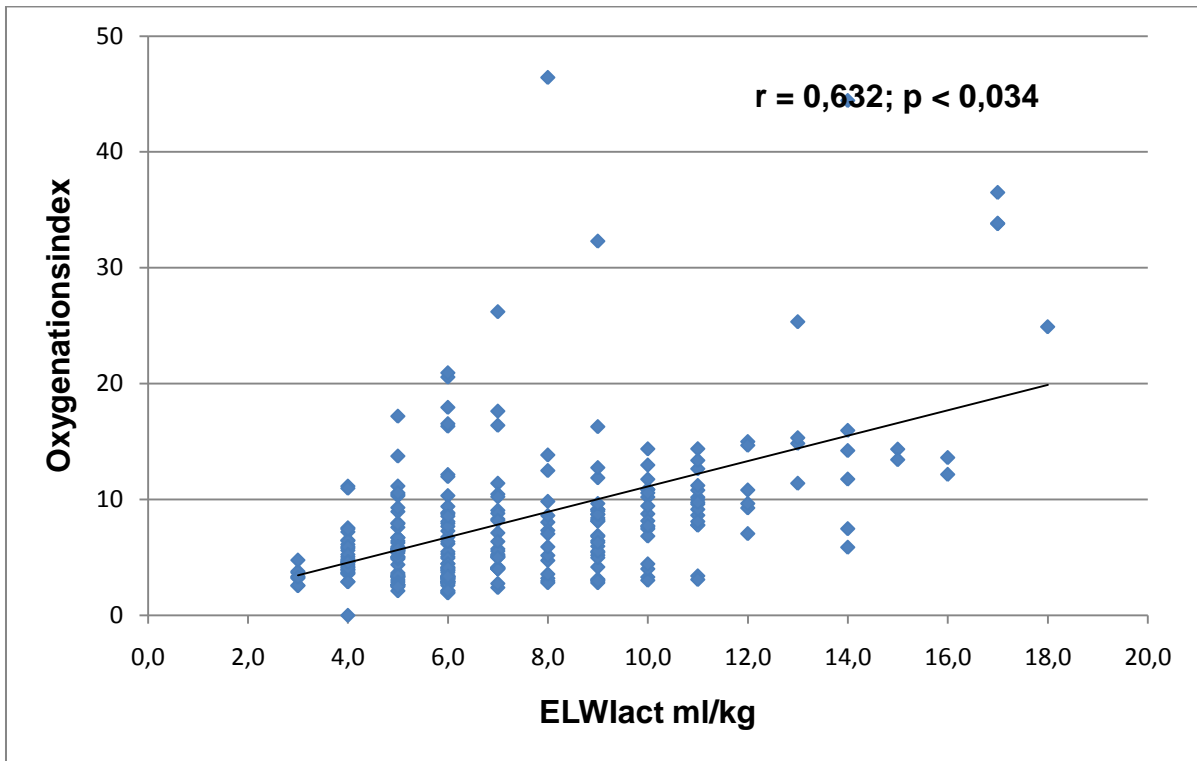


Abbildung 20: Korrelation des ELWlact mit dem OI

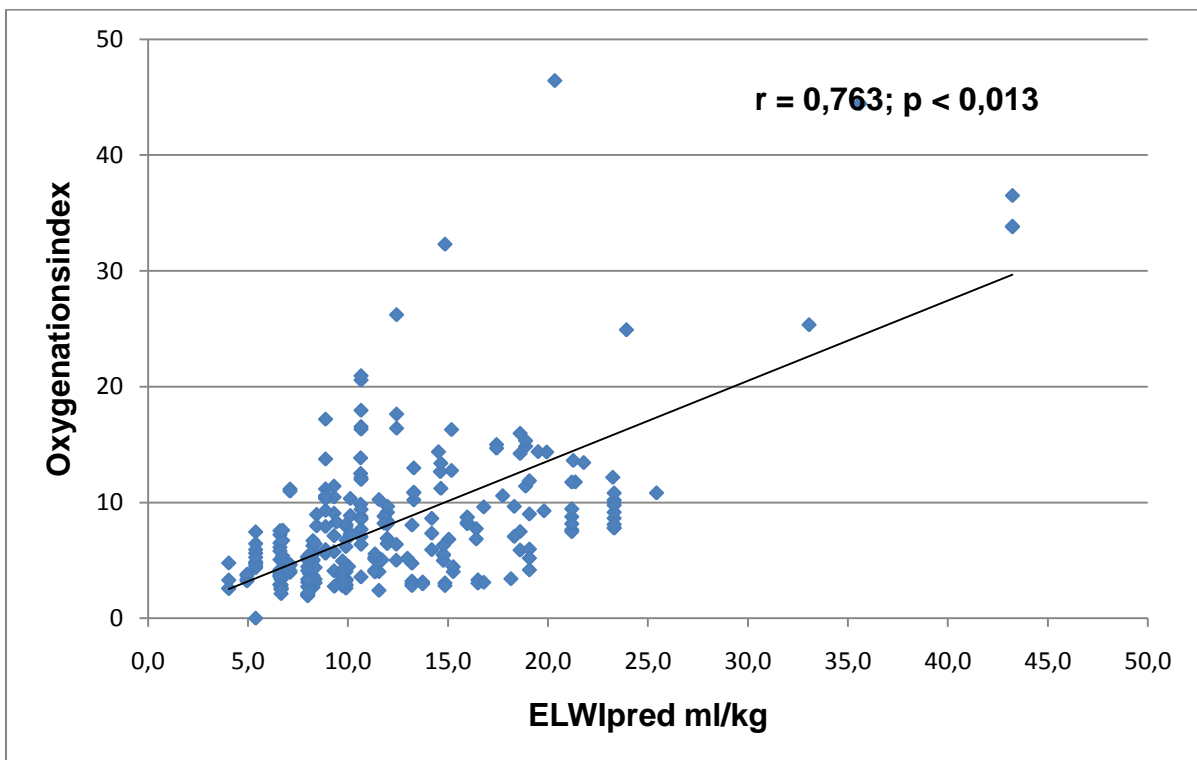


Abbildung 21: Korrelation des ELWlpred mit dem OI

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

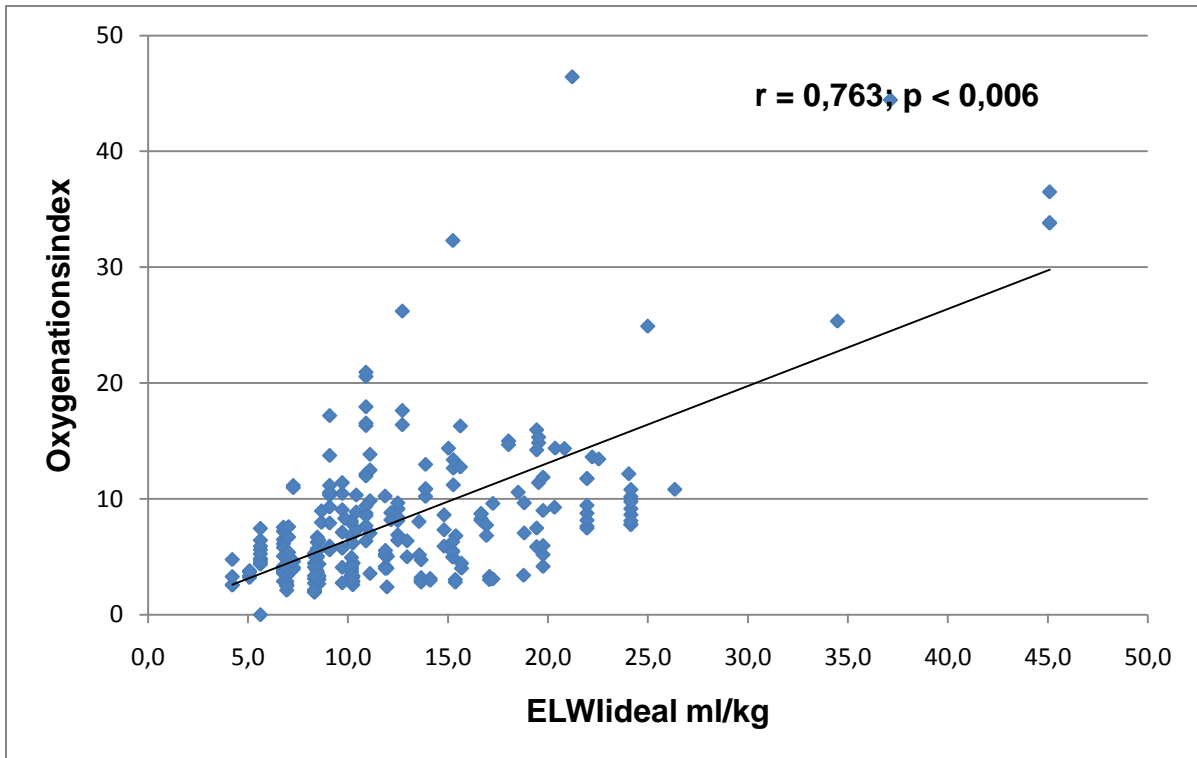


Abbildung 22: Korrelation des ELWideal mit dem OI

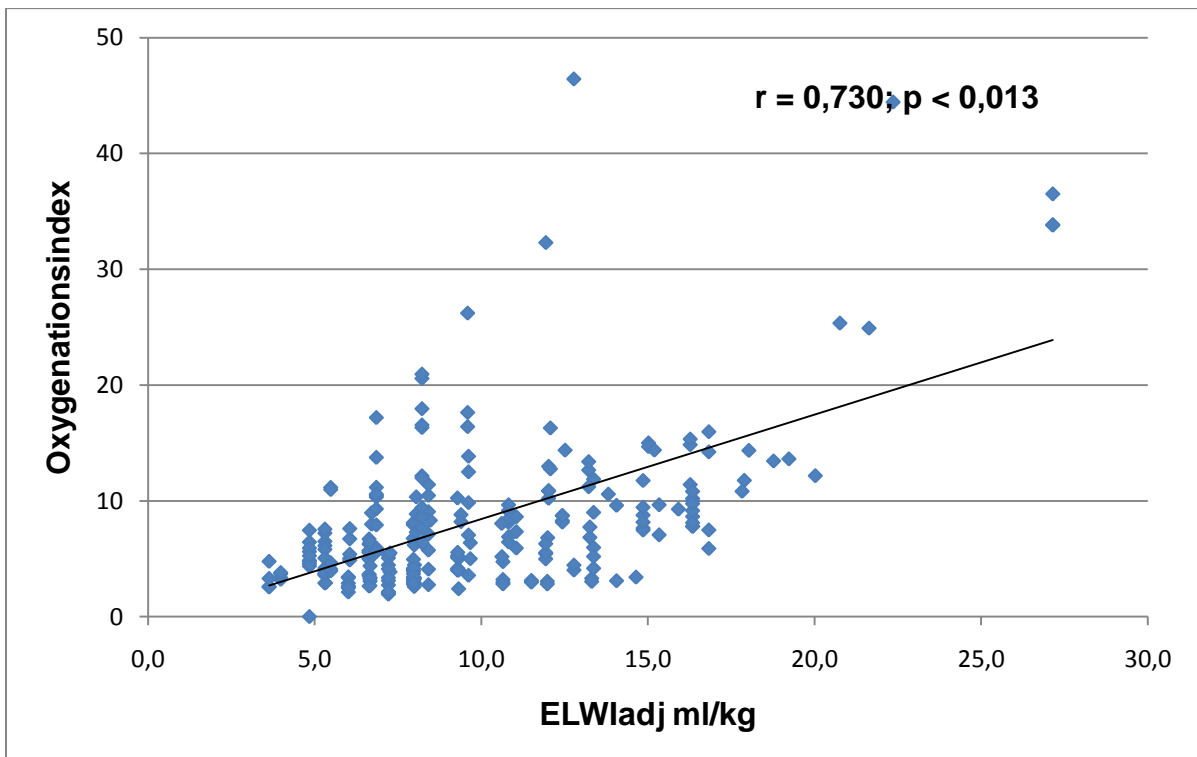


Abbildung 23: Korrelation des ELWadj mit dem OI

	R_{partial} (ELWI vs OI)	p-Wert
ELWlact	0,632	0,034
ELWlpred	0,763	0,013
ELWlideal	0,763	0,006
ELWladj	0,730	0,013
EVLW in ml	0,758	0,020

Tabelle 16: Korrelation von ELWI entsprechend der Indizierung und OI

Bei der Korrelation des ELWI mit dem OI zeigt sich ein signifikant positiver Zusammenhang. Dieser tritt auch beim absoluten Wert des EVLW in ml auf. Die höchste Korrelation ergibt sich für die Indizierung mit dem PBW; die geringste Korrelation zeigt sich bei der Indizierung mit dem ActBW.

Zusammenfassung

Festzuhalten ist, dass sowohl $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ als auch der OI signifikant mit dem ELWI indiziert mit ActBW, PBW, IBW und AdjBW korrelieren. Auch der absolute Wert des EVLW korreliert signifikant mit den beiden Parametern. Des Weiteren zeigt sich, dass die Korrelationskoeffizienten bezüglich des OI für alle Indizierungen höher sind, als mit dem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Die höchste Korrelation für den Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 und dem OI werden beide Male für die Indizierung des EVLW mit dem PBW beobachtet.

Die geringste Korrelation findet sich für beide Parameter bei der Indizierung des EVLW mit dem ActBW.

Die Differenz zwischen der höchsten und der niedrigsten Korrelation beträgt für $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 0,065 ($R_{\text{ELWlpred}} - R_{\text{ELWlact}}$) und für OI: 0,131 ($R_{\text{ELWlpred}} - R_{\text{ELWlact}}$).

Somit zeigt die Analyse der Patientendaten mit BMI \geq 30 kg/m², dass OI tendenziell besser mit dem ELWI korreliert als $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Zudem zeigt sich, dass die Verwendung der Korrekturformel zur Berechnung des PBW tendenziell wertvollere Daten, insbesondere für den OI, liefert als die Indizierung mit dem ActBW.

4.5.2 Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen

4.5.2.1 Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität

Im klinischen Alltag steht unter den statistischen Kenngrößen häufig die Sensitivität im Vordergrund. Daneben sind folgende statistische Kenngrößen relevant:

Definition:

Fehlerfreiheit: $Richtig-Positive + Richtig-Negative$

Sensitivität: $\frac{Richtig-Positive}{Richtig-Positive + Falsch-Negative}$

Spezifität: $\frac{Richtig-Negative}{Richtig-Negative + Falsch-Positive}$

Positiv-prädiktiver Wert: $\frac{Richtig-Positive}{Richtig-Positive + Falsch-Positive}$

Negativ-prädiktiver Wert: $\frac{Richtig-Negative}{Richtig-Negative + Falsch-Negative}$

Da die Volumetherapie eine wesentliche therapeutische Maßnahme der Intensivtherapie darstellt, ist es von großer klinischer Bedeutung, frühe Zeichen einer Überwässerung im Sinne eines Lungenödems festzustellen. Dieses wird um so wahrscheinlicher, je höher das EVLW ist. Wie bereits in der Einleitung beschrieben nimmt mit zunehmenden ELWI die *Compliance* der Lunge ab, was zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führt und bei Überschreiten bestimmter Grenzen mit einem geringeren Überleben verbunden ist (MARTIN 2005). So wurde von Sakka et al. festgestellt, dass das EVLW ein signifikanter Prognosefaktor für die Mortalität ist (SAKKA 2002).

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

ELWI-Werte bis 7 ml/kg sind sicher normal. Allerdings ist die Lungenfunktion häufig bis zu Werten von 10 ml/kg nicht beeinträchtigt. Daher ist allgemein akzeptiert, dass bei einem ELWI ≥ 10 ml/kg der Patient den Normalwert sicher überschritten hat und die oben genannten Komplikationen immer wahrscheinlicher werden. Aus diesem Grund wurde bei der folgenden Analyse der Daten ein Cut-off-Wert von ELWI ≥ 10 ml/kg gewählt.

Acute respiratory distress syndrome

Eine wesentliche Definitionsgröße des ARDS ist der Quotient aus PaO₂ und FiO₂. Liegt ein ARDS vor, so ist PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg.

Für einen Cut off Wert des ELWI von ≥ 10 ml/kg ergeben sich in der Vorhersage eines PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg für Fehlerfreiheit, Sensitivität, Spezifität, positiven-prädiktiven Wert und negativen-prädiktiven Wert nachfolgende Werte:

	ELWIact	ELWIpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,643	0,726	0,658	0,703
Sensitivität	0,277	0,793	0,829	0,604
Spezifität	0,962	0,671	0,539	0,796
Positiv-prädiktiver Wert	0,878	0,638	0,568	0,684
Negativ-prädiktiver Wert	0,577	0,816	0,812	0,733

Tabelle 17: *Klinische Bedeutung des ELWI (≥ 10 ml/kg) in Bezug auf das ARDS*

Die Sensitivität für den ELWI, indiziert mit den verschiedenen Korrekturformeln für das Körpergewicht, variiert zwischen 60,4% (ELWladj) und 82,9% (ELWlideal). Dagegen beträgt die Sensitivität, indiziert mit dem ActBW, lediglich 27,7%. Somit fällt die Vorhersagefähigkeit des EVLW in Bezug auf die Sensitivität von ARDS mit der Indizierung mit dem IBW um ca. 50% höher aus.

Für die Spezifität des ELWI ergeben sich, indiziert mit den Korrekturformeln, Werte zwischen 67,1% (ELWIpred) und 79,6% (ELWladj). Für die Indizierung mit dem ActBW berechnet sich die Spezifität auf 96,2%. Trotz dieser hohen Spezifität ergibt

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

sich aus der Summe aus Sensitivität und Spezifität für die Indizierung mit dem ActBW lediglich ein Wert von 1,239.

Bei den Summen aus Sensitivität und Spezifität für die Indizierung mit den Korrekturformeln ergeben sich: 1,464 (ELWIpred), 1,368 (ELWlideal) und 1,400 (ELWladj).

Da der Anspruch an einen möglichst validen klinischen Parameter ist, sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität aufzuweisen, liefert die Indizierung mit dem PBW die aussagekräftigsten Daten in Bezug auf ein ARDS.

Neben Sensitivität und Spezifität ist aber auch die *Fehlerfreiheit* von Bedeutung. Sie gibt an, in wie viel Prozent der Fälle die Indizierung des EVLW bei einem Cut Off Wert von 10 ml/kg die richtige Aussage darüber trifft, ob ein ARDS vorliegt oder nicht. Den höchsten Prozentsatz erhält man für die Indizierung mit dem PBW (72,6%), den niedrigsten bei der Indizierung mit dem ActBW (64,3%). Dieser Unterschied wurde mit der Rand-Homogenitätsanalyse statistisch untersucht. Dabei ergibt sich ein p-Wert von 0,039. Die Differenz ist somit signifikant. Verwendet man die beiden anderen Korrekturformeln und vergleicht sie mit dem ActBW so beträgt der p-Wert 0,733 (ELWlideal) und 0,059 (ELWladj). Dies bedeutet, dass hier der Unterschied nicht signifikant nachgewiesen werden konnte.

Acute lung injury

Auch bei der Diagnose der Acute lung injury geht der Quotient aus PaO₂ und FiO₂ als Definitionsgröße mit ein. Hier beträgt der Grenzwert für PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg. Bei demselben Cut off Wert für ELWI ≥ 10 ml/kg ergeben sich je nach Indizierung folgende Werte für Fehlerfreiheit, Sensitivität, Spezifität, positiven-prädiktiven Wert und negativen-prädiktiven Wert:

	ELWlact	ELWlpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,392	0,635	0,586	0,517
Sensitivität	0,205	0,605	0,635	0,435
Spezifität	1,000	0,730	0,444	0,825
Positiv-prädiktiver Wert	1,000	0,877	0,784	0,888
Negativ-prädiktiver Wert	0,284	0,368	0,277	0,315

Tabelle 18: *Klinische Bedeutung des ELWI (≥ 10 ml/kg) in Bezug auf das ALI*

Die Sensitivität für ELWI indiziert mit den Korrekturformeln variiert zwischen 43,5% (ELWladj) und 63,5% (ELWlideal). Dagegen beträgt die Sensitivität indiziert mit dem ActBW lediglich 20,5%.

Für die Spezifität des ELWI ergeben sich, indiziert mit den Korrekturformeln, Werte zwischen 44,4% (ELWlpred) und 82,5% (ELWladj). Für die Indizierung mit dem ActBW berechnet sich die Spezifität auf 100%.

Auch hier liefert die Indizierung mit dem PBW einen Wert von 1,335 und somit die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität. Allerdings ist festzuhalten, dass dieser Wert für das ALI im Vergleich zum ARDS niedriger ausfällt.

Ein ähnliches Ergebnis erhält man bei genauerer Analyse der Fehlerfreiheit. Sie fällt für das PBW mit 63,5% am größten aus, am geringsten ist der Wert für das ActBW mit 39,2%. Auch bezüglich der ALI-Definition wurde mit Hilfe der Rand-Homogenitätsanalyse untersucht, ob bei Indizierung gemäß einer Korrekturformel das ALI besser vorherzusagen ist als bei Verwendung des ActBW. Hierbei fanden sich gegenüber dem ActBW für alle Korrekturformeln signifikant bessere Vorhersagewerte:

Ergebnisse - Patienten mit BMI \geq 30 kg/m²

ELWIpred: p-Wert < 0,001

ELWlideal: p-Wert < 0,001

ELWladj: p-Wert < 0,001

Die Fehlerfreiheit ist somit für alle Indizierungen mit den Korrekturformeln signifikant unterschiedlich zur Indizierung mit dem ActBW.

Oxygenationsindex

Für den OI ist in der Literatur kein einheitlicher Grenzwert für ARDS oder ALI beschrieben. Aus klinischer Sicht sind aber Werte des OI > 10 als kritisch zu betrachten. Somit erfolgte die Berechnung von Fehlerfreiheit, Sensitivität, Spezifität, positiven-prädiktiven Wert und negativen-prädiktiven Wert für einen Grenzwert für OI > 10. Der Cut off Wert für ELWI beträgt \geq 10 ml/kg.

	ELWlact	ELWIpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,556	0,761	0,677	0,639
Sensitivität	0,413	0,841	0,841	0,619
Spezifität	0,825	0,573	0,455	0,705
Positiv-prädiktiver Wert	0,634	0,384	0,327	0,398
Negativ-prädiktiver Wert	0,833	0,919	0,901	0,855

Tabelle 19: *Klinische Bedeutung des ELWI (\geq 10 ml/kg) in Bezug auf einen OI-Grenzwert > 10*

Die Sensitivität für ELWI, indiziert mit den Korrekturformeln, variiert zwischen 61,9% (ELWladj) und 84,1% (ELWIpred/ELWlideal). Dagegen beträgt die Sensitivität indiziert mit dem ActBW nur 41,3%.

Für die Spezifität des ELWI ergeben sich, indiziert mit den Korrekturformeln, Werte zwischen 45,5% (ELWlideal) und 70,5% (ELWladj). Für die Indizierung mit dem ActBW berechnet sich die Spezifität auf 82,5%.

Die Werte für die Summe aus Sensitivität und Spezifität betragen: 1,338 (ELWlact), 1,414 (ELWIpred), 1,296 (ELWlideal) und 1,324 (ELWladj). Somit wird der höchste Wert auch hier für die Indizierung mit dem PBW erreicht.

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

Bei einem Grenzwert für OI > 10 liegen die Werte für die Fehlerfreiheit zwischen 76,1% (ELWIpred) und 55,6% (ELWIact). Auch hier wurde mit Hilfe der Rand-Homogenitätsanalyse berechnet, ob der Unterschied zur Indizierung mit dem ActBW signifikant ist. Folgende p-Werte wurden ermittelt:

ELWIpred: p-Wert $< 0,001$

ELWIideal: p-Wert $< 0,001$

ELWladj: p-Wert $< 0,004$

Die Fehlerfreiheit ist somit für alle Indizierungen mit den Korrekturformeln signifikant unterschiedlich zur Indizierung mit dem ActBW.

4.5.2.2 Analyse der ROC-Kurve

Eine zusätzliche Methode Sensitivität und Spezifität zu analysieren ist die Auswertung der Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve. Sie dient der Grenzwertoptimierung, d.h. man ermittelt für jeden möglichen Grenzwert die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen und errechnet die jeweils zugehörige Sensitivität und Spezifität. Angewendet auf diese Studie bedeutet dies, dass wir keinen Cut off Wert für das EVLW festlegen, sondern für jede Indizierung den Grenzwert aus der Kurve ablesen können, der die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität liefert.

Acute respiratory distress syndrome

In Abbildung 24 wird die ROC-Kurve für das ARDS dargestellt. Sie demonstriert, dass für die Indizierung mit dem PBW die Fläche unter der Kurve am größten wird ($0,788 \pm 0,028$). Somit liefert diese Indizierung des EVLW die validesten Werte, die Sensitivität bzw. Spezifität für das ARDS vorherzusagen.

Dagegen fällt die Fläche für die Indizierung mit dem ActBW am geringsten aus ($0,710 \pm 0,032$).

In Tabelle 20 sind die Flächenwerte für die restlichen Indizierungen aufgelistet (EVLW in ml $0,763 \pm 0,030$; ELW_{ideal} $0,782 \pm 0,029$; ELW_{adj} $0,782 \pm 0,029$). Unabhängig von der Indizierung sind alle Ergebnisse gegenüber der Winkelhalbierenden signifikant.

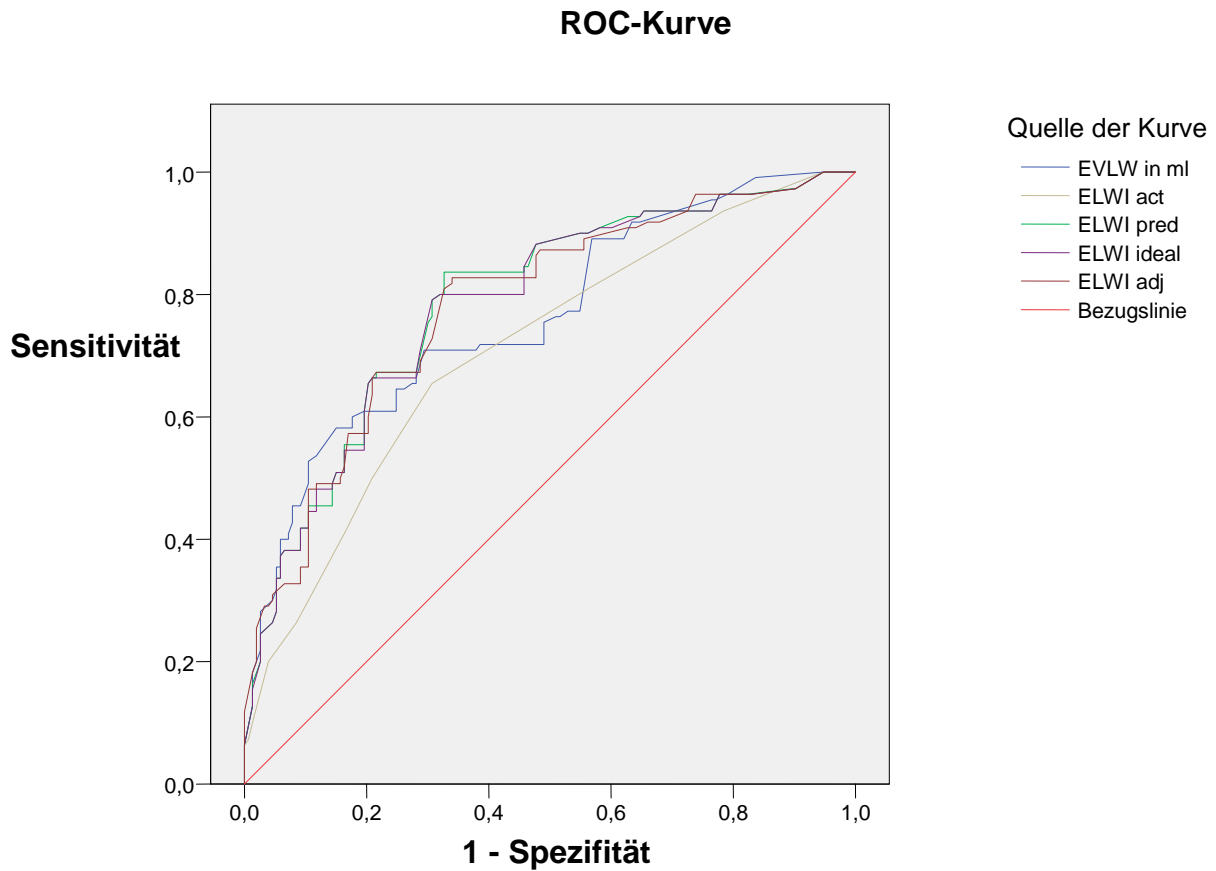


Abbildung 24: ROC-Kurven zur Vorhersage eines „ARDS $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg“ durch den ELWI gemäß verschiedener Indizierungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standard fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Obergrenze	Untergrenze
EVLW in ml	,763	,030	,000	,704	,822
ELWI act	,710	,032	,000	,647	,773
ELWI pred	,788	,028	,000	,732	,843
ELWI ideal	,782	,029	,000	,726	,839
ELWI adj	,782	,029	,000	,726	,838

Tabelle 20: Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage eines „ARDS $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg“ durch den ELWI entsprechend der angegebenen Indizierung

Oxygenationsindex

ROC-Kurve

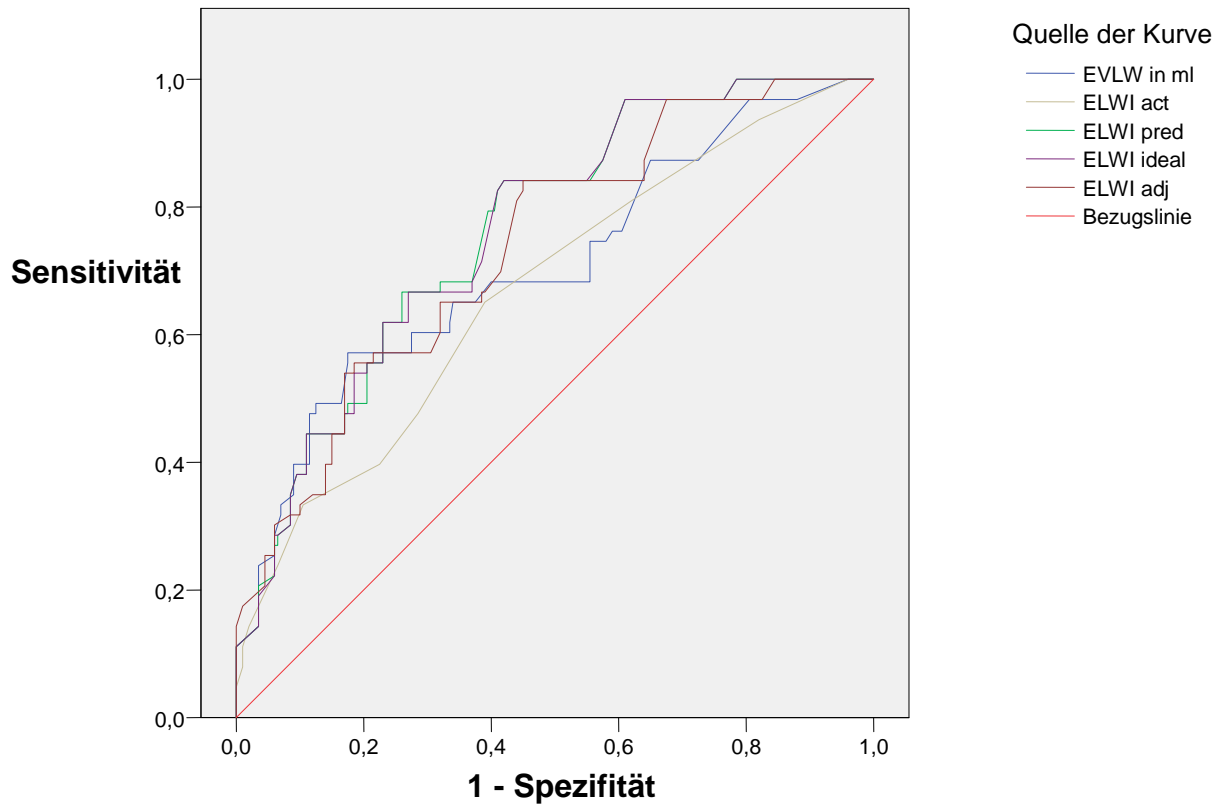


Abbildung 25: ROC-Kurven zur Vorhersage eines OI-Grenzwertes > 10 durch den ELWI gemäß verschiedener Indizierungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standard fehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Obergrenze	Untergrenze
EVLW in ml	,707	,040	,000	,629	,784
ELWI act	,669	,039	,000	,592	,746
ELWI pred	,763	,032	,000	,700	,826
ELWI ideal	,762	,032	,000	,699	,825
ELWI adj	,738	,035	,000	,670	,806

Tabelle 21: Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage eines OI-Grenzwertes > 10 durch den ELWI entsprechend der angegebenen Indizierung

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m²

In Abbildung 25 und Tabelle 21 werden analog zum ARDS die ROC-Kurven zur Vorhersage eines OI > 10 dargestellt. Wie bei der Analyse des ARDS zeigt sich, dass die Indizierung mit dem PBW die größte Fläche unter der ROC-Kurve liefert ($0,763 \pm 0,032$). Der kleinste Wert wird für die Indizierung mit dem ActBW beobachtet ($0,669 \pm 0,039$).

Die restlichen Werte für die Fläche der ROC-Kurven können aus Tabelle 21 entnommen werden.

4.6 Patienten mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die bei den „fettsüchtigen“ Patienten mit BMI ≥ 30 kg/m² gefundenen Gesetzmäßigkeiten auch für Patienten mit einer mäßigen Adipositas, d.h. mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m² gelten.

4.6.1 Korrelation des ELWI

4.6.1.1 Korrelation mit PaO₂/FiO₂

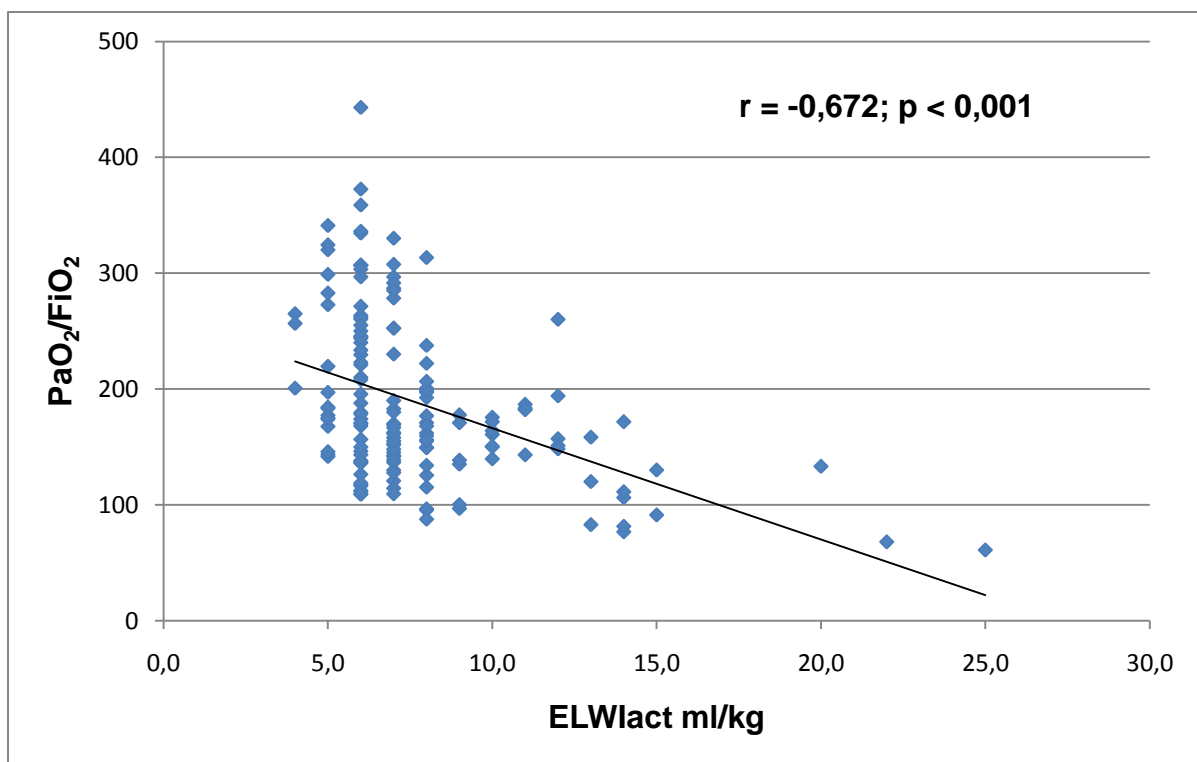


Abbildung 26: Korrelation von ELWIact mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²

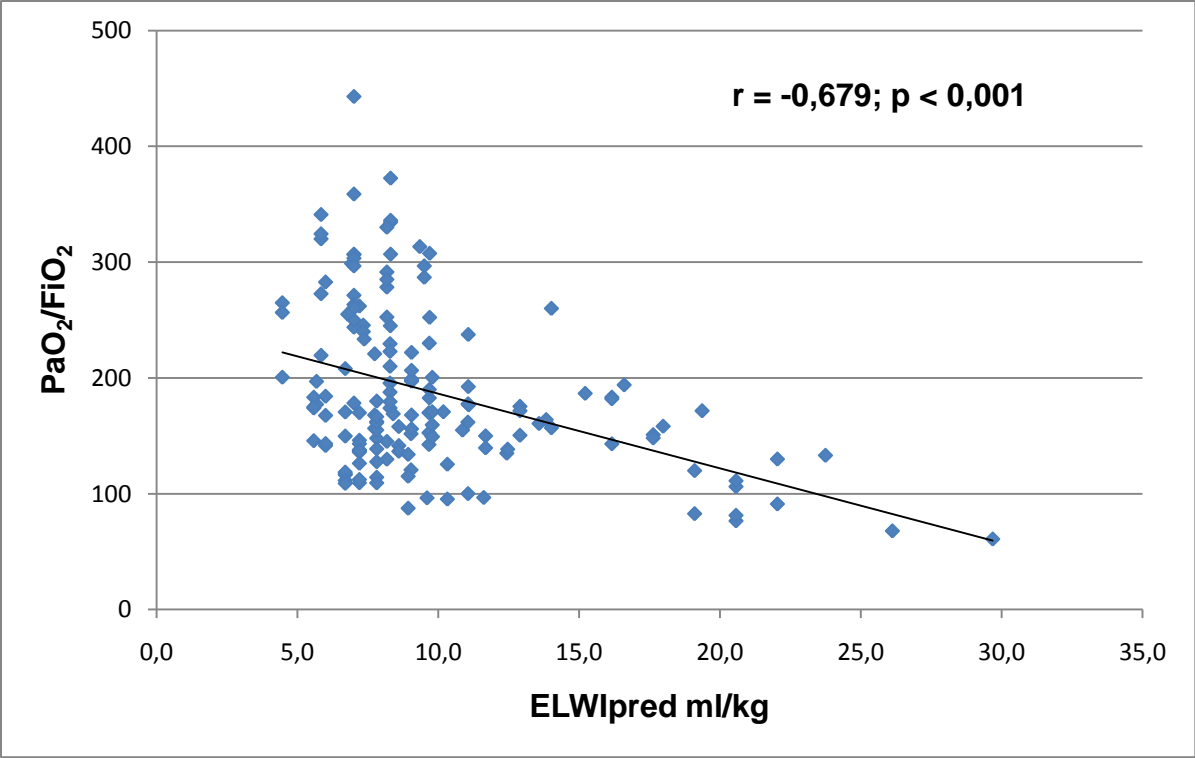


Abbildung 27: Korrelation von ELWpred mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

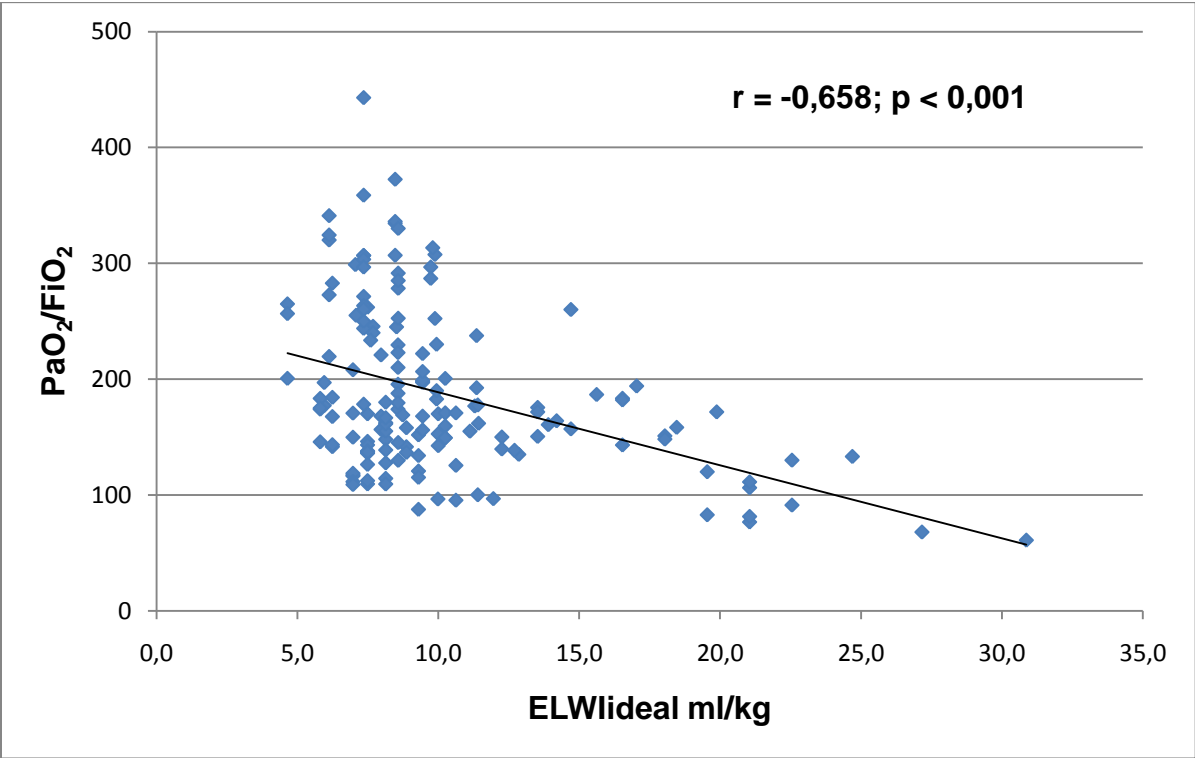


Abbildung 28: Korrelation von ELWideal mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

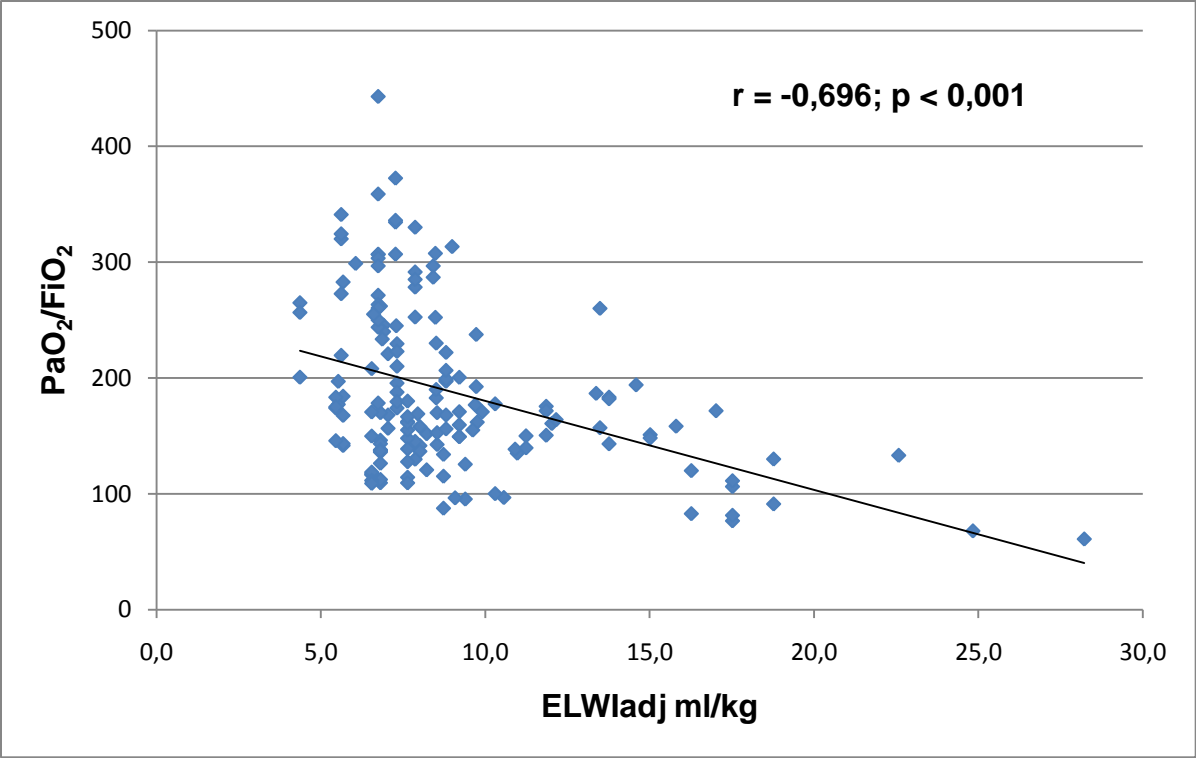


Abbildung 29: Korrelation des ELWladj mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²

	R_{partial} (ELWI vs PaO₂/FiO₂)	p-Wert
ELWlact	-0,672	< 0,001
ELWlpred	-0,679	< 0,001
ELWlideal	-0,658	< 0,001
ELWladj	-0,696	< 0,001
EVLW in ml	-0.650	< 0,001

Tabelle 22: Korrelation von ELWI entsprechend der Indizierung und PaO₂/FiO₂

Auch bei der zweiten Patientengruppe mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² zeigt sich ein negativer, signifikanter Zusammenhang zwischen dem ELWI und dem PaO₂/FiO₂. Dieser Zusammenhang gilt sowohl für die Indizierung mit dem ActBW bzw. dessen Korrekturformeln, als auch für den absoluten Wert des EVLW.

Die höchste Korrelation findet sich für ELWI indiziert mit dem AdjBW; die geringste Korrelation erhält man bei Verwendung des absoluten Wertes des EVLW.

4.6.1.2 Korrelation mit Oxygenationsindex

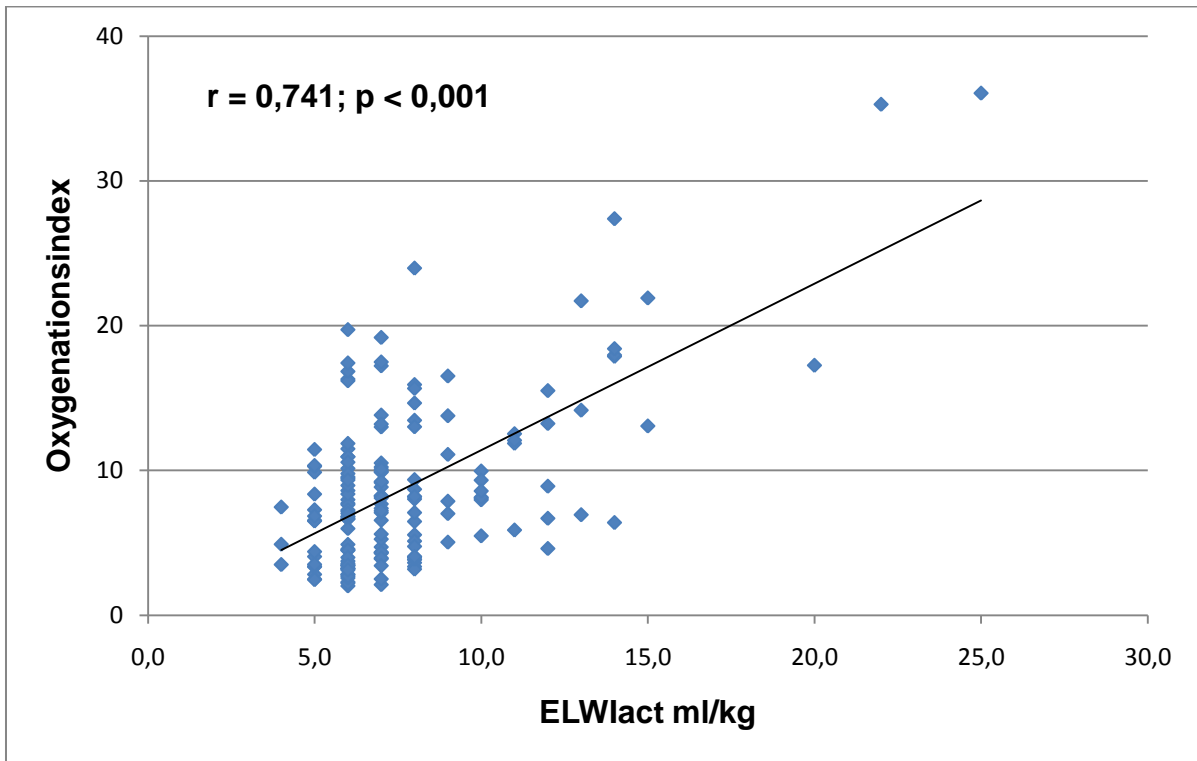


Abbildung 30: Korrelation des ELWlact mit dem OI

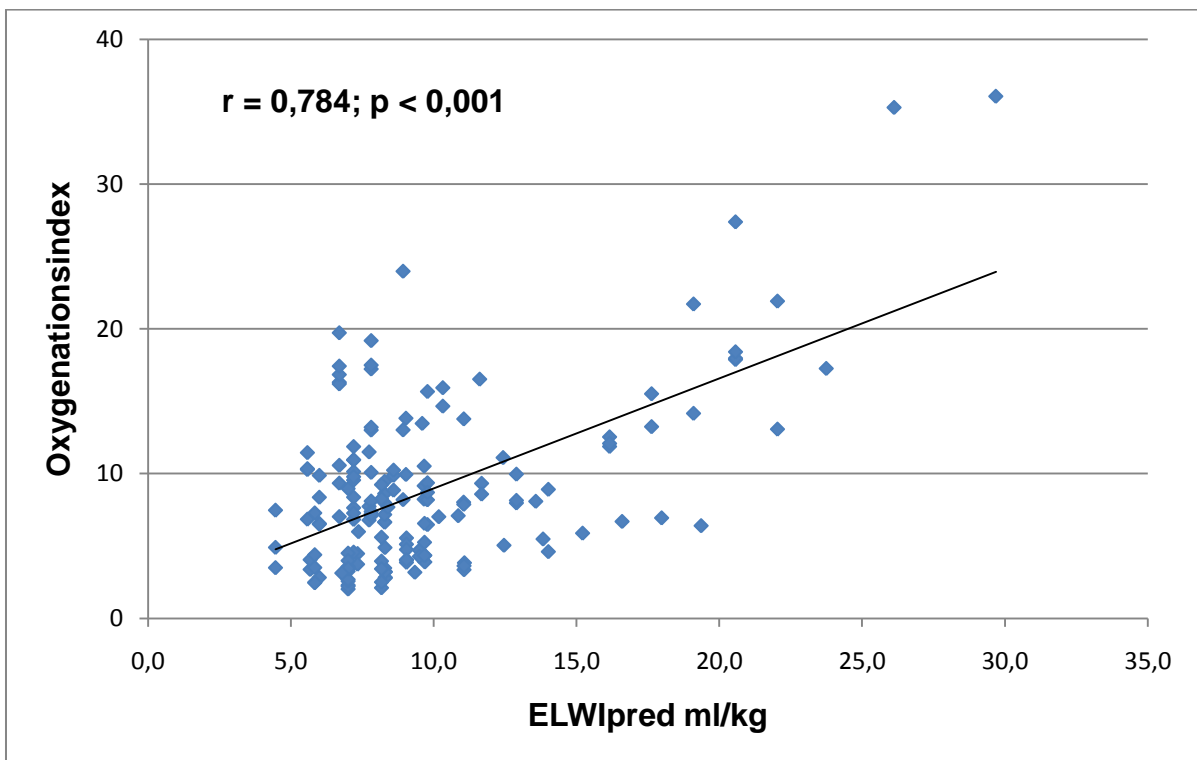


Abbildung 31: Korrelation des ELWlpred mit dem OI

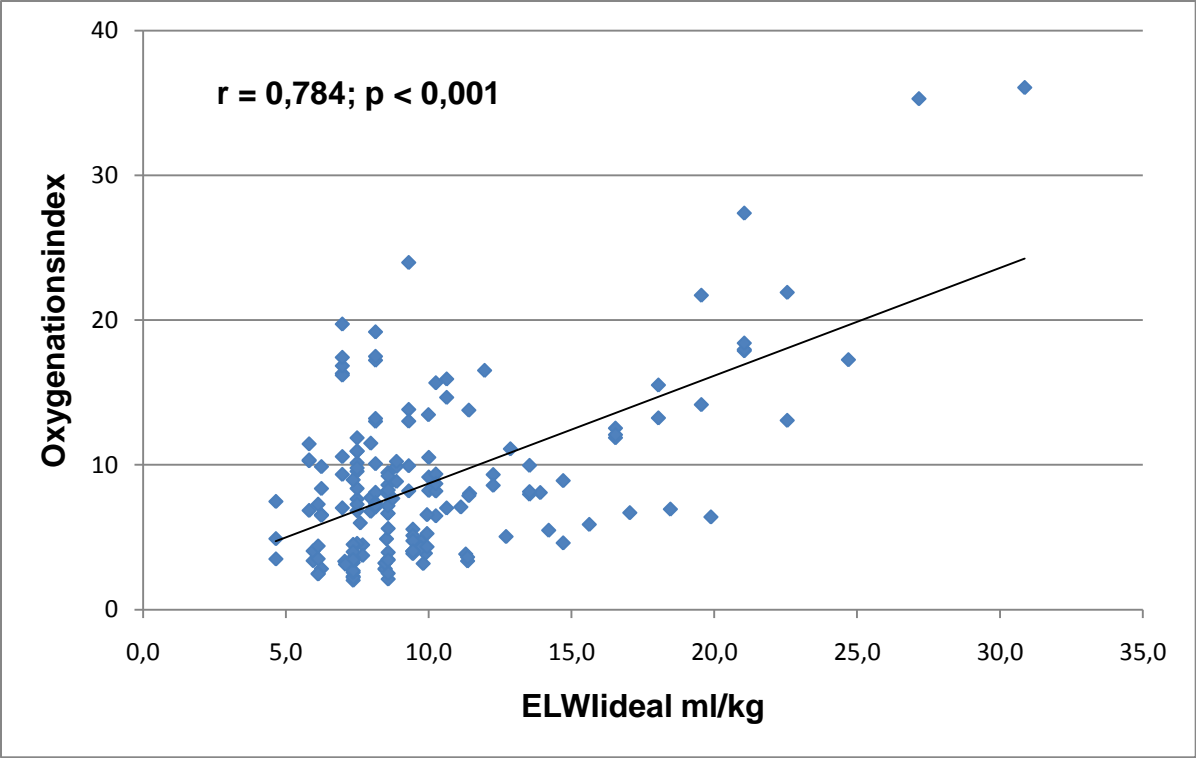


Abbildung 32: Korrelation des ELWideal mit dem OI

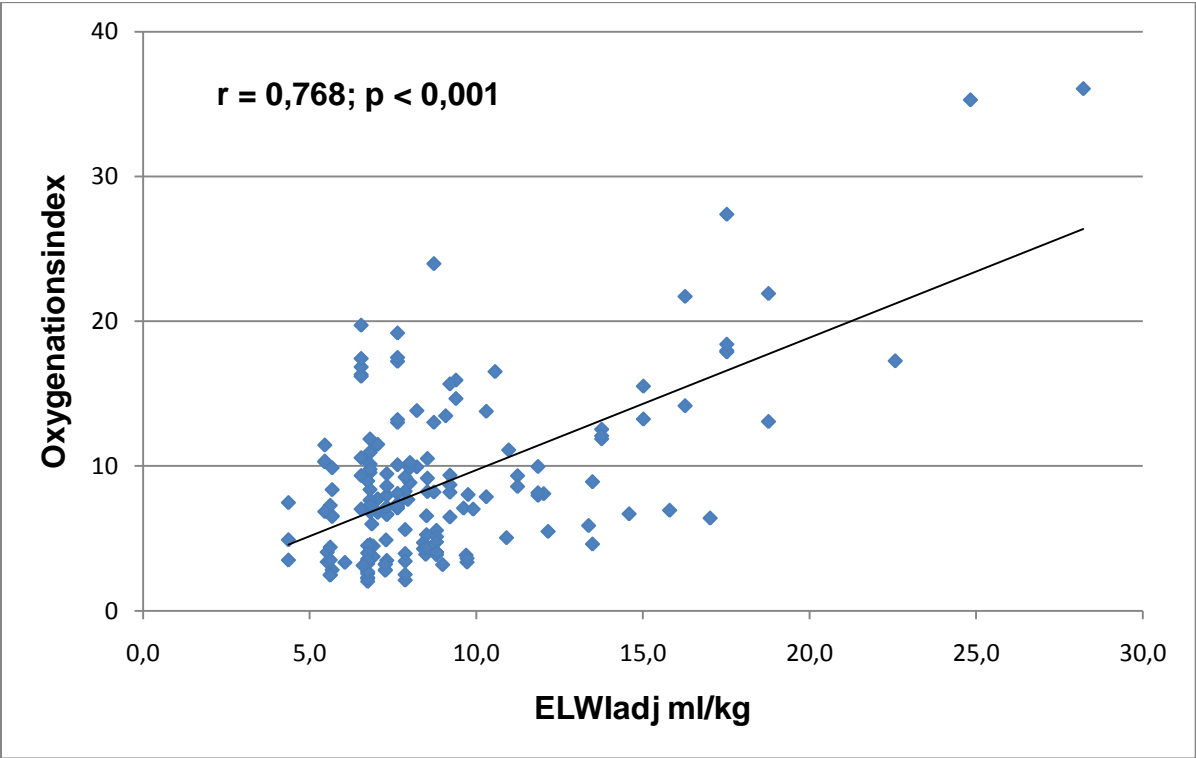


Abbildung 33: Korrelation des ELWladj mit dem OI

	R_{partial} (ELWI vs OI)	p-Wert
ELWlact	0,741	< 0,001
ELWlpred	0,784	< 0,001
ELWlideal	0,784	< 0,001
ELWladj	0,768	< 0,001
EVLW in ml	0,758	< 0,001

Tabelle 23: Korrelation von ELWI entsprechend der Indizierung und OI

Bei der Korrelation des ELWI mit dem OI zeigt sich auch für die Patientengruppe mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m² ein signifikant positiver Zusammenhang. Dieser wird auch bei Verwendung des absoluten Wert des EVLW in ml gefunden. Die höchsten Korrelationskoeffizienten ergeben sich für die Indizierung des ELWI mit dem PBW und dem IBW (jeweils $r = 0,784$). Die geringste Korrelation zeigt sich bei der Indizierung mit dem ActBW.

Zusammenfassung

Wie bei der Gruppe aus adipösen Patienten, korreliert sowohl PaO₂/FiO₂ als auch der OI in der Patientengruppe BMI ≥ 25 und < 30 kg/m² signifikant mit dem EVLW unabhängig von der Indizierung. Dies gilt auch für den absoluten Wert des EVLW. Zudem finden sich auch hier höhere Korrelationskoeffizienten mit dem OI als mit dem PaO₂/FiO₂.

Allerdings ist im Vergleich zur Gruppe mit BMI ≥ 30 kg/m² die Spannbreite der Differenzen zwischen der höchsten und der niedrigsten Korrelation für beide funktionellen Parameter (PaO₂/FiO₂ und OI) wesentlich kleiner:

PaO₂/FiO₂: 0,046 (R_{ELWladj} - R_{EVLWabsolut})

OI: 0,043 (R_{ELWlpred} - R_{ELWlact})

Dies weist darauf hin, dass die Verwendung einer Korrekturformel zur Berechnung des Körpergewichts bei einem BMI ≥ 30 kg/m² noch sinnvoller ist.

4.6.2 Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen

Die Analyse der Daten der übergewichtigen Patienten findet nach dem gleichem Prinzip statt wie bei der adipösen Patientengruppe.

4.6.2.1 Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität

Zuerst werden in einer Tabelle Fehlerfreiheit, Sensitivität, Spezifität, positiver-prädiktiver Wert und negativer-prädiktiver Wert dargestellt. Unter der Voraussetzung eines Cut off Wertes von ELWI ≥ 10 ml/kg zeigt sich auch hier, dass abhängig von der Indizierung verschiedene Werte für die Fehlerfreiheit bzw. für die Summe aus Sensitivität und Spezifität resultieren.

Acute respiratory distress syndrome

Vorhersage eines "PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg" durch einen ELWI ≥ 10 ml/kg

	ELWI_{act}	ELWI_{pred}	ELWI_{ideal}	ELWI_{adj}
Fehlerfreiheit	0,488	0,556	0,593	0,519
Sensitivität	0,191	0,364	0,383	0,287
Spezifität	0,982	0,965	0,942	0,981
Positiv-prädiktiver Wert	0,955	0,952	0,936	0,971
Negativ-prädiktiver Wert	0,386	0,440	0,408	0,383

Tabelle 24: Vorhersage eines "PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg" durch einen ELWI ≥ 10 ml/kg in Abhängigkeit von der Indizierung

Auch hier ergeben sich erhebliche Unterschiede für Sensitivität und Spezifität je nach verwendeter Indizierung. Allerdings fallen die Differenzen bei dieser Patientengruppe wesentlich geringer aus. So beträgt die höchste Sensitivität (indiziert mit dem IBW) 38% und die geringste Sensitivität (indiziert mit dem ActBW) 19%. Dies entspricht einer relativ geringen Differenz von 19%. Bei der Spezifität fällt der Unterschied

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²

zwischen den jeweiligen Indizierungen mit 3% (höchste Spezifität - 98% - für die Indizierung mit dem ActBW bzw. AdjBW und 94% Spezifität für die Indizierung mit dem IBW) noch wesentlich geringer aus.

Die Summe aus Sensitivität und Spezifität variiert zwischen folgenden Grenzen: 1,173 (ELWlact), 1,329 (ELWlpred), 1,325 (ELWlideal) und 1,268 (ELWladj).

Die größte Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Vorhersage, ob ein ARDS vorliegt, erhält man für die Indizierung mit dem IBW (59,3%).

Die Unterschiede zwischen der Indizierung mit dem ActBW und den Korrekturformeln wurden ebenfalls mit Hilfe der Rand-Homogenitätsanalyse untersucht. Sie sind mit den p-Werten 0,002 (ELWlpred), $p < 0,001$ (ELWlideal) und $p = 0,039$ (ELWladj), wie bei der adipösen Patientengruppe, alle signifikant.

Acute lung injury

Vorhersage eines " $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg" durch einen $\text{ELWI} \geq 10$ ml/kg

	ELWlact	ELWlpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,271	0,351	0,401	0,302
Sensitivität	0,150	0,286	0,309	0,224
Spezifität	1,000	1,000	1,000	1,000
Positiv-prädiktiver Wert	1,000	1,000	1,000	1,000
Negativ-prädiktiver Wert	0,138	0,160	0,125	0,113

Tabelle 25: Vorhersage eines " $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg" durch einen $\text{ELWI} \geq 10$ ml/kg (ALI)

Beim ALI ist die Sensitivität mit 15% (indiziert mit dem ActBW) besonders niedrig. Die Indizierung mit dem IBW liefert mit 31% einen geringfügig besseren Wert.

Für alle Indizierungen resultiert dagegen eine Spezifität von 100%. Die Summe aus Sensitivität und Spezifität beträgt folgende Werte: 1,150 (ELWlact), 1,286 (ELWlpred), 1,309 (ELWlideal) und 1,224 (ELWladj).

Ergebnisse - Patienten mit BMI ≥ 25 und < 30 kg/m²

Die Fehlerfreiheit variiert zwischen 40,1% (ELWlideal) und 27,1% (ELWlact). Die Treffgenauigkeit fällt somit für das ALI schlechter aus, als für das ARDS. Trotzdem ist auch hier die Indizierung des EVLW mit Hilfe einer Korrekturformel von Vorteil. Die Differenz zur Indizierung mit dem ActBW ist mit $p < 0,001$ (ELWlpred), $p < 0,001$ (ELWlideal) und $p = 0,025$ (ELWladj) signifikant.

Oxygenationsindex

Vorhersage eines "OI > 10 " durch einen ELWI ≥ 10 ml/kg

	ELWlact	ELWlpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,722	0,704	0,679	0,722
Sensitivität	0,130	0,449	0,469	0,408
Spezifität	0,864	0,831	0,797	0,881
Positiv-prädiktiver Wert	0,727	0,524	0,489	0,588
Negativ-prädiktiver Wert	0,262	0,784	0,783	0,782

Tabelle 26: Vorhersage eines "PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg" durch einen ELWI ≥ 10 ml/kg abhängig von der Indizierung

Die Sensitivität für die Vorhersage eines ALI durch einen ELWI ≥ 10 ml/kg ist bei der Indizierung gemäß dem ActBW mit 13% am niedrigsten. Die Daten für die Indizierungen mit den Korrekturformeln für das Körpergewicht variieren zwischen 41% (ELWladj) und 47% (ELWlideal).

Die geringste Spezifität wird für die Indizierung mit dem IBW (79%) gefunden, die höchste für die Indizierung mit dem AdjBW (88%).

Die Summen aus Sensitivität und Spezifität ergeben folgende Werte: 0,994 (ELWlact), 1,280 (ELWlpred), 1,266 (ELWlideal) und 1,289 (ELWladj).

Die Fehlerfreiheit weist für einen Grenzwert für OI > 10 für alle Indizierungen die höchsten Werte in dieser Patientengruppe auf. Allerdings sind die Unterschiede zwischen der Indizierung mittels der Korrekturformeln und dem ActBW für alle Werte nicht signifikant: $p = 0,405$ (ELWlpred), $p = 0,127$ (ELWlideal) und $p = 0,655$ (ELWladj).

4.6.2.2 Analyse der ROC-Kurve

	ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg)	OI > 10
EVLW in ml	0,854	0,734
ELWI act	0,736	0,672
ELWI pred	0,695	0,625
ELWI ideal	0,701	0,627
ELWI adj	0,722	0,643

Tabelle 27: Flächen der ROC-Kurven des ELWI entsprechend der Indizierung in der Vorhersage „ARDS $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg“ bzw. „OI-Grenzwert > 10 “

Bei genauerer Betrachtung der Flächen für die ROC-Kurven wird deutlich, dass für die Patientengruppe mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² ohne Indizierung des EVLW die Fläche unter der ROC-Kurve mit 0,854 am größten ist. Dies bedeutet, dass keine Indizierung des EVLW zu einer Verbesserung von Sensitivität und Spezifität bezüglich eines ARDS führt. Die geringste Aussagekraft findet sich bei der Indizierung mit dem PBW (Fläche: 0,695).

Ähnlich wie beim ARDS bzw. „ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg“ ist auch für bezüglich „OI > 10 “ die Fläche unter der ROC-Kurve ohne Indizierung – absoluter Wert des EVLW in ml – am höchsten (0,734). Die kleinste Fläche ergibt sich auch hier für die Indizierung mit dem PBW.

Ergebnisse - Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

4.7 Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

Im folgenden werden zu Vergleichszwecken die Ergebnisse für 20 normalgewichtige Patienten dargestellt.

4.7.1 Korrelationen des ELWI

4.7.1.1 Korrelation mit PaO₂/FiO₂

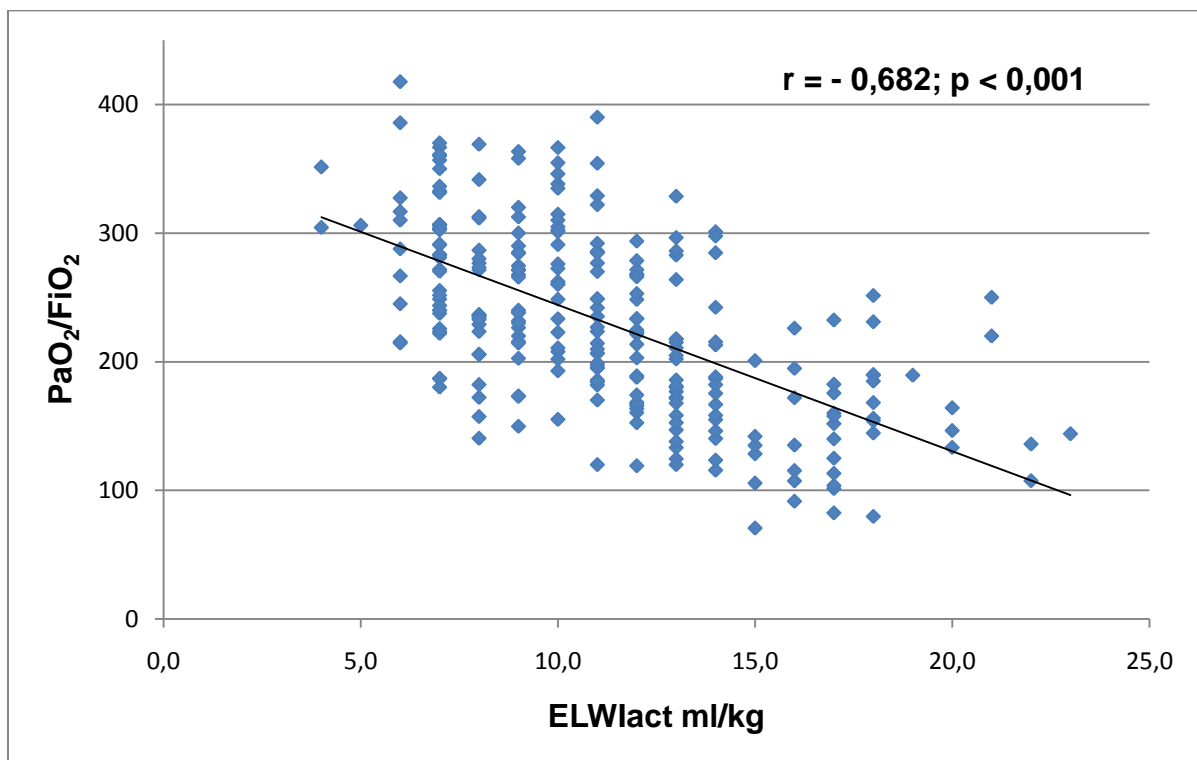


Abbildung 34: Korrelation des ELWlact mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

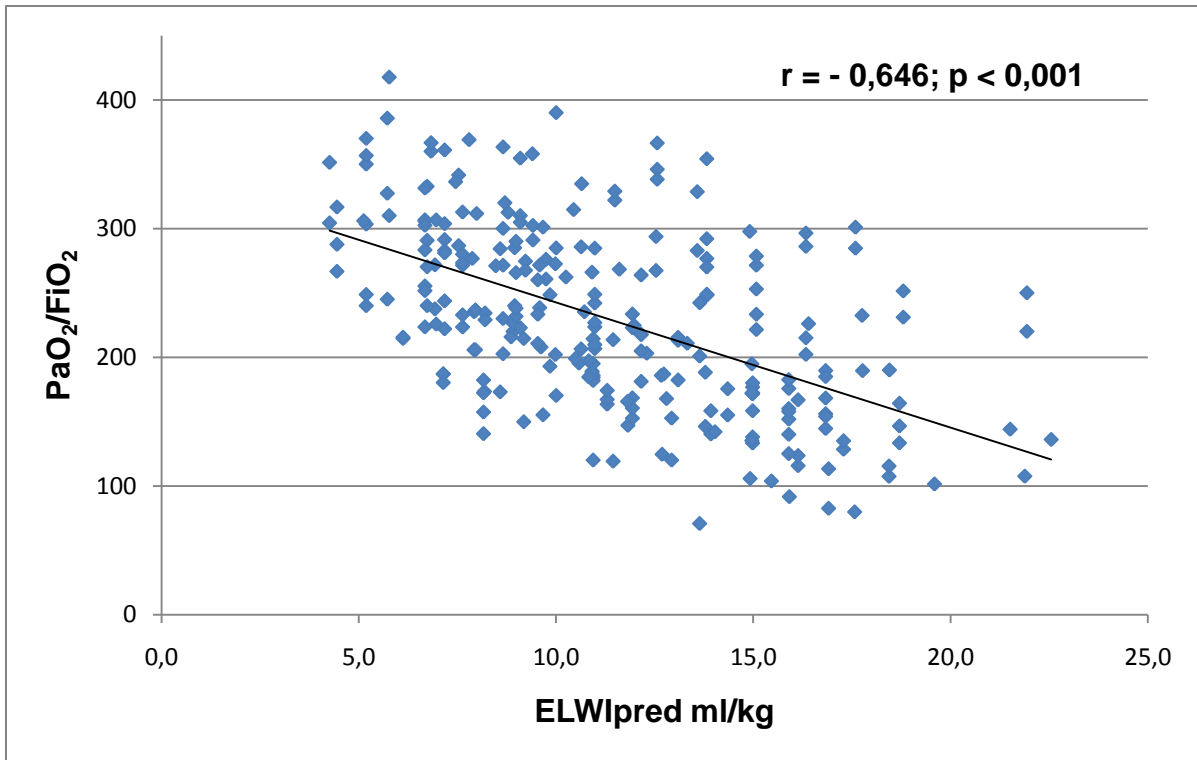


Abbildung 35: Korrelation des ELWpred mit PaO₂/FiO₂

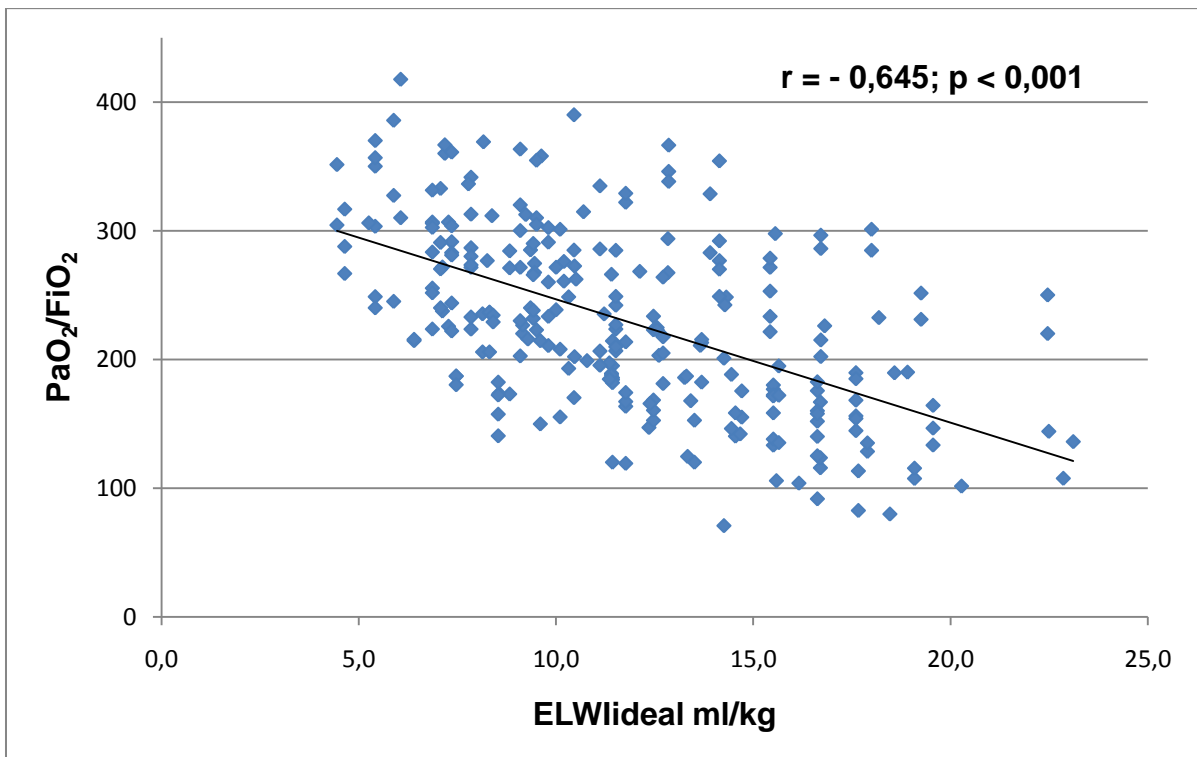


Abbildung 36: Korrelation des ELWideal mit PaO₂/FiO₂

Ergebnisse - Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

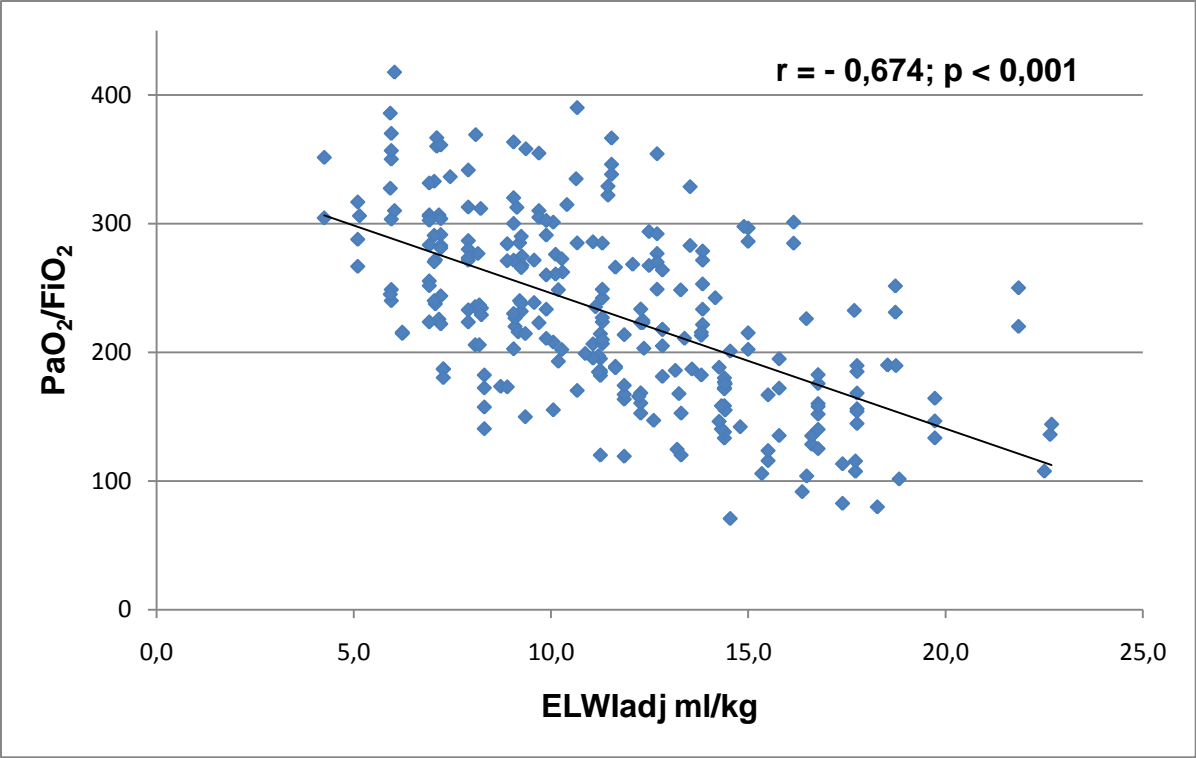


Abbildung 37: Korrelation des ELWladj mit PaO₂/FiO₂

4.7.1.2 Korrelation mit Oxygenationsindex

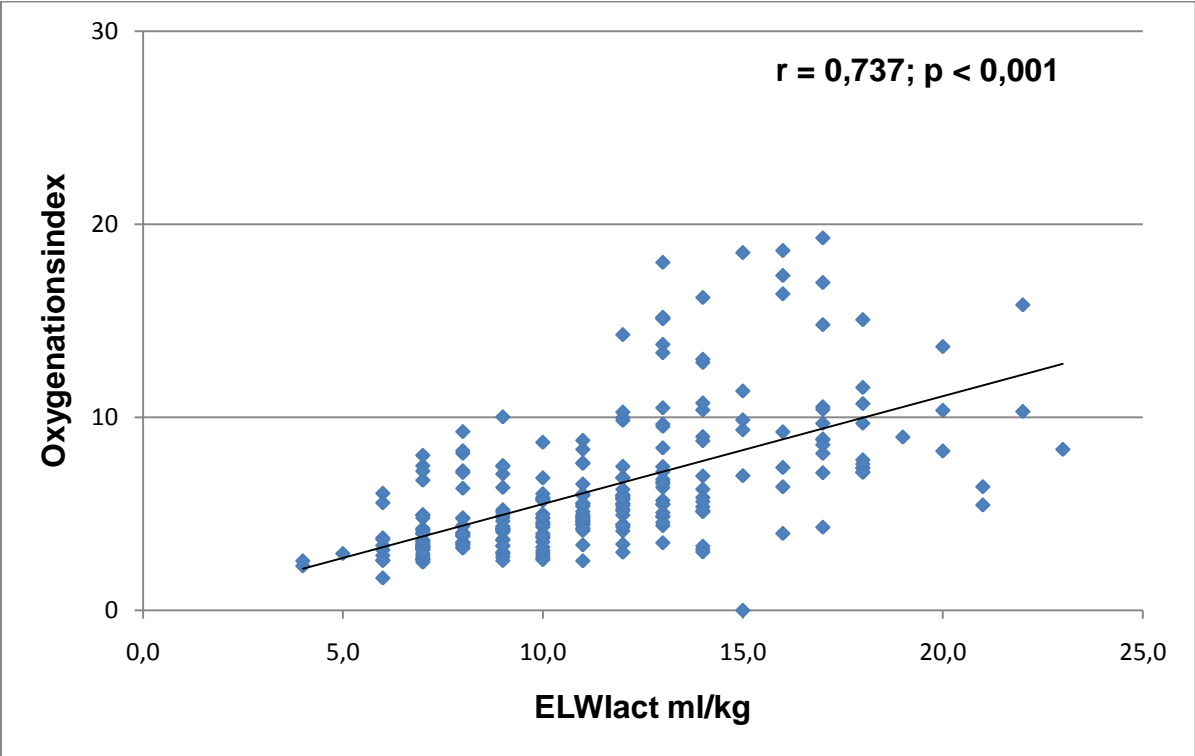


Abbildung 38: Korrelation des ELWlact mit dem OI

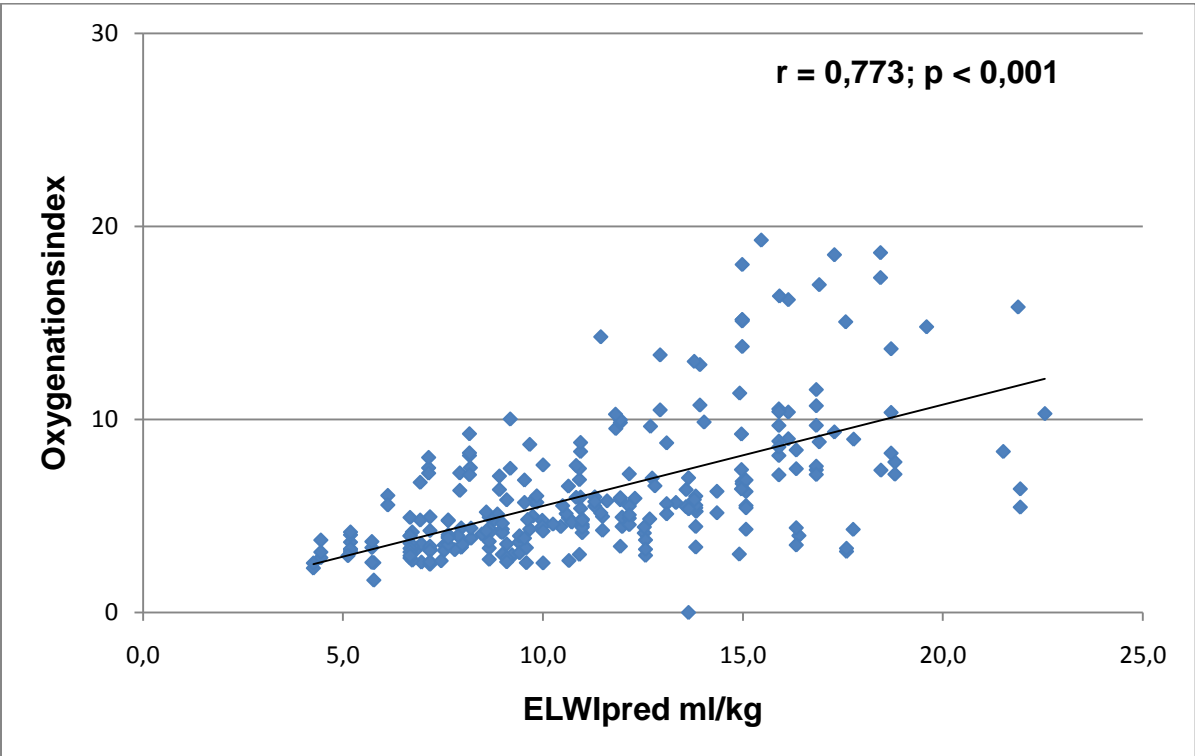


Abbildung 39: Korrelation des ELWlpred mit dem OI

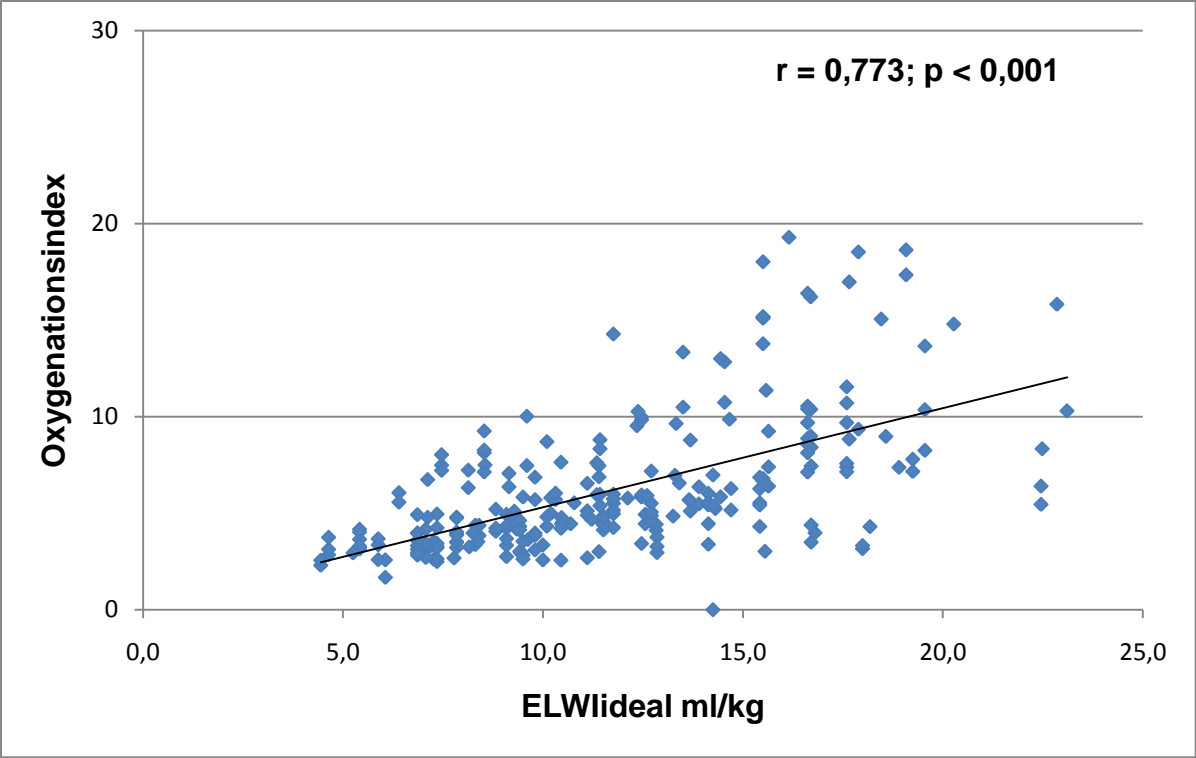


Abbildung 40: Korrelation des ELWideal mit dem OI

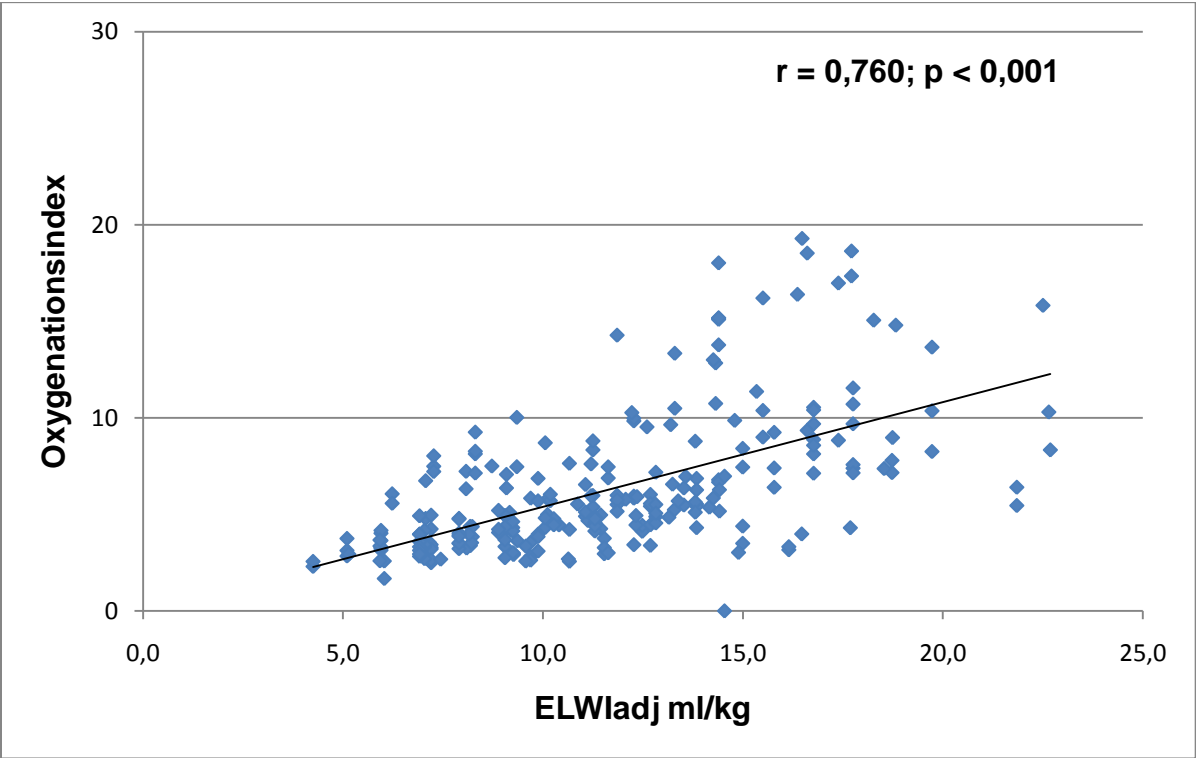


Abbildung 41: Korrelation des ELWladj mit dem OI

Ergebnisse - Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

	PaO ₂ /FiO ₂		OI	
	R _{partial}	p-Wert	R _{partial}	p-Wert
ELWI_{act}	-0,682	< 0,001	0,737	< 0,001
ELWI_{pred}	-0,646	< 0,001	0,773	< 0,001
ELWI_{ideal}	-0,645	< 0,001	0,773	< 0,001
ELWI_{adj}	-0,674	< 0,001	0,760	< 0,001
EVLW in ml	-0,615	< 0,001	0,772	< 0,001

Tabelle 28: Korrelationen des ELWI entsprechend der Indizierung mit PaO₂/FiO₂ bzw. mit dem OI

Betrachtet man die Korrelationen aus PaO₂/FiO₂ und OI mit dem ELWI bzw. dem EVLW so fällt auch in der Kontrollgruppe auf, dass OI tendenziell besser mit dem ELWI bzw. EVLW korreliert als PaO₂/FiO₂.

Dabei ergibt sich der höchste Wert für PaO₂/FiO₂ für die Indizierung mit dem ActBW (-0,682), der niedrigste Wert für den absoluten Wert des EVLW (-0,615).

Anders verhält es sich beim OI. Hier liefern die Indizierungen mit dem PBW bzw. IBW (0,773) den höchsten Wert. Den niedrigsten Wert erhält man bei der Indizierung mit dem ActBW.

Auch in der Kontrollgruppe gilt sowohl für die Korrelation des EVLW - unabhängig davon ob bzw. mit welcher Korrekturformel indiziert wird - mit dem PaO₂/FiO₂ als auch für die Korrelation mit OI, dass sie signifikant sind (p < 0,001).

4.7.2 Vorhersagefähigkeit von EVLW bei Lungenerkrankungen

4.7.2.1 Fehlerfreiheit/Sensitivität/Spezifität

Acute respiratory distress syndrome

Vorhersage eines PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg durch einen ELWI > 10 ml/kg

	ELWlact	ELWlpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,652	0,684	0,658	0,665
Sensitivität	0,874	0,872	0,894	0,894
Spezifität	0,649	0,609	0,568	0,568
Positiv-prädiktiver Wert	0,585	0,554	0,535	0,535
Negativ-prädiktiver Wert	0,901	0,896	0,906	0,906

Tabelle 29: *Klinische Bedeutung des ELWI (≥ 10 ml/kg) in Bezug auf ein ARDS*

Acute lung injury

Vorhersage eines PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg durch einen ELWI > 10 ml/kg

	ELWlact	ELWlpred	ELWlideal	ELWladj
Fehlerfreiheit	0,677	0,647	0,680	0,673
Sensitivität	0,630	0,634	0,671	0,671
Spezifität	0,872	0,766	0,745	0,745
Positiv-prädiktiver Wert	0,958	0,926	0,924	0,924
Negativ-prädiktiver Wert	0,339	0,313	0,330	0,330

Tabelle 30: *Klinische Bedeutung des ELWI (≥ 10 ml/kg) in Bezug auf ein ALI*

Ergebnisse - Patienten mit BMI $\geq 18,5$ und < 25 kg/m² (Kontrollgruppe; n=20)

Oxygenationsindex

Vorhersage eines „OI > 10 “ durch einen ELWI > 10 ml/kg

	ELWI _{act}	ELWI _{pred}	ELWI _{ideal}	ELWI _{adj}
Fehlerfreiheit	0,488	0,535	0,494	0,506
Sensitivität	0,886	0,970	0,969	0,969
Spezifität	0,519	0,496	0,455	0,455
Positiv-prädiktiver Wert	0,218	0,216	0,197	0,197
Negativ-prädiktiver Wert	0,968	0,991	0,991	0,991

Tabelle 31: *Klinische Bedeutung des ELWI (≥ 10 ml/kg) in Bezug auf einen OI-Grenzwert > 10*

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist für die Gruppe der normalgewichtigen Patienten in Bezug auf Fehlerfreiheit, Sensitivität, Spezifität, positiven-prädiktiven Wert und negativen prädiktiven Wert festzuhalten, dass die Unterschiede zwischen den errechneten Werten je nach Indizierung wesentlich geringer variieren als in den adipösen bzw. übergewichtigen Patientengruppen.

Betreff Fehlerfreiheit ein ARDS durch „ELWI >10 ml/kg“ zu diagnostizieren finden sich für keine andere Indizierung signifikante Unterschiede gegenüber der Indizierung nach dem ActBW: $p = 0,052$ (ELWI_{pred}), $p = 0,243$ (ELWI_{ideal}), $p = 0,113$ (ELWI_{adj}).

Auch bezüglich Vorhersage eines ALI bzw. des „OI > 10 “ zeigt sich, dass sich die Fehlerfreiheiten bei unterschiedlicher Indizierung nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt man bezüglich Sensitivität und Spezifität. Sie unterscheiden sich kaum in Abhängigkeit von der jeweiligen Indizierung.

Somit kann festgehalten werden, dass der Einfluss der verwendeten Indizierung bei der Normalgewichtigen - wie zu erwarten - klinisch kaum relevant ist.

4.7.2.2 Analyse der ROC-Kurve

	ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg)	OI > 10
EVLW in ml	0,828	0,858
ELWI act	0,834	0,863
ELWI pred	0,796	0,865
ELWI ideal	0,803	0,869
ELWI adj	0,820	0,870

Tabelle 32: Flächen der ROC-Kurven des ELWI entsprechend der Indizierung in der Vorhersage „ARDS $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg“ bzw. „OI-Grenzwert > 10 “

Für das ARDS reichen die Werte für die Flächen unter den ROC-Kurven von 0,796 (ELWIpred) bis 0,834 (ELWIact). Auffallend dabei ist, dass sich in diesem Fall die größte Fläche für die Indizierung mit dem ActBW errechnet.

Beim OI kommt man zu einem anderen Ergebnis. Hier variieren die Flächen zwischen 0,858 (EVLW in ml) und 0,870 (ELWIadj). Hier liefert die Indizierung mit dem AdjBW die größte Fläche unter der Kurve.

Bei normalgewichtigen Patienten ergibt sich bei ROC-Flächen von ungefähr 0,8 unabhängig von der Indizierung eine sehr hohe Vorhersagekraft des ELWI bezüglich ARDS, ALI und OI > 10).

Dabei fallen die Differenzen zwischen den Indizierungen sehr gering aus, weshalb die Verwendung einer Korrekturformel keinen wesentlichen Vorteil bringt.

Somit zeigt sich in der Kontrollgruppe in Bezug auf die Analyse der ROC-Kurve, dass der Einfluss unterschiedlicher Indizierungen wesentlich geringer ist, als in den Gruppen mit übergewichtigen bzw. adipösen Patienten.

4.8 ELWIpred als Prognoseparameter für die Mortalität

In der klinischen Praxis sind Aussagen zur Vorhersage der Mortalität von herausragender Bedeutung. Deshalb wurde untersucht, ob verschiedene Indizierungen des EVLW einen Einfluss auf die prognostische Genauigkeit bezüglich der Mortalität haben. Dieser Analyse lagen ausschließlich die Daten der adipösen Patientengruppe (BMI > 30 kg/m²) zu Grunde.

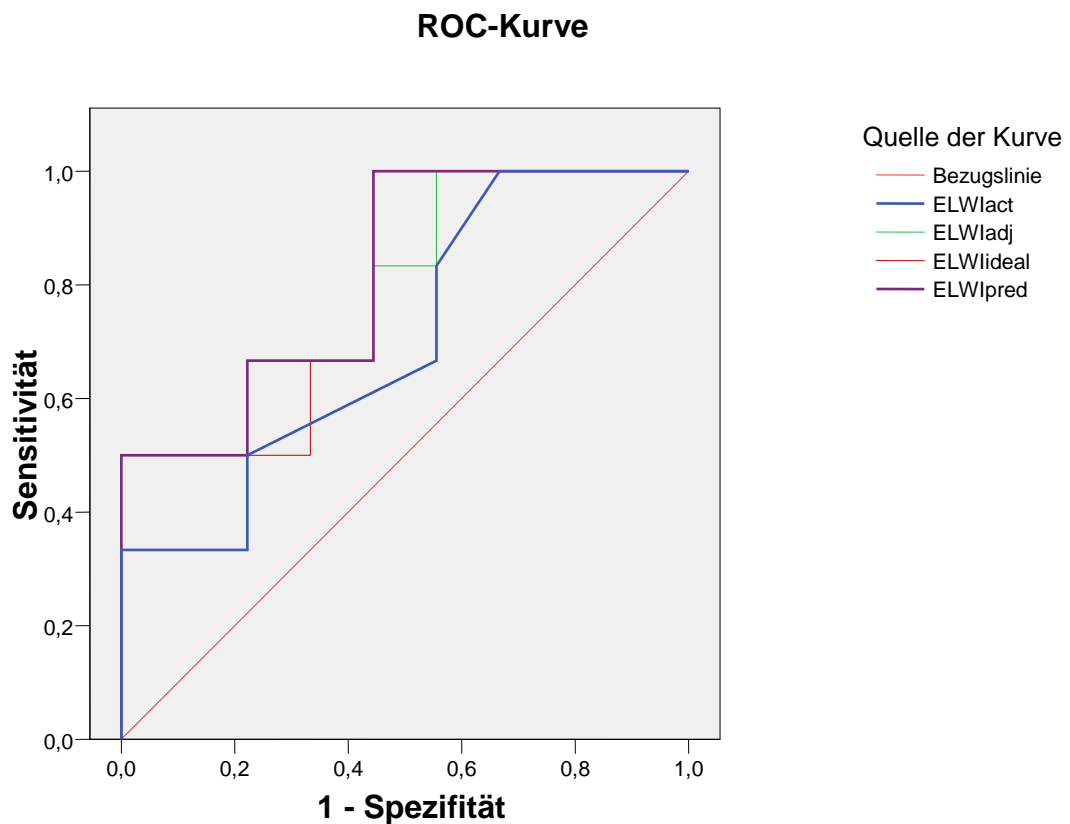


Abbildung 42: ROC-Kurven für die Vorhersage der Mortalität bei adipöser Patientengruppe

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler(a)	Asymptotische Signifikanz(b)	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Obergrenze	Untergrenze
ELWlact	,704	,139	,195	,430	,977
ELWlpred	,815	,114	,045	,592	1,038
ELWlideal	,796	,120	,059	,561	1,031
ELWladj	,759	,127	,099	,511	1,008

Tabelle 33: Flächen der ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität bei adipöser Patientengruppe

In der obigen Abbildung/Tabelle wurde mit Hilfe der ROC-Analyse gezeigt, dass die Indizierung mit dem PBW die Vorhersagekraft des EVLW in Bezug auf die Mortalität gegenüber der Indizierung mit dem ActBW erheblich steigert (ELWlact: $0,704 \pm 0,139$; ELWlpred $0,815 \pm 0,114$). Auch die Indizierung mit dem IBW bzw. AdjBW waren der Indizierung nach dem ActBW überlegen (ELWlideal $0,796 \pm 0,120$; ELWladj $0,759 \pm 0,127$).

Ausschließlich für die Indizierung mit dem PBW war die ROC-Kurve signifikant prädiktiv ($p = 0,045$) bezüglich der Mortalität. Diese Tatsache trifft weder für die Indizierung gemäß dem ActBW ($p = 0,195$) noch für die Verwendung der Korrekturformeln für IBW ($p = 0,059$) und AdjBW ($p = 0,099$) zu. Aus diesem Grund scheint die Verwendung des PBW gegenüber den anderen Korrekturformeln am sinnvollsten.

4.9 Indizierung des EVLW mit Hilfe des PBW

Die Analyse der Patientendaten und deren Aufteilung in verschiedene Subgruppen erbrachte eine Vielzahl von Auswertungen. Die folgende Abbildung dient dazu einen Überblick und eine abschließende Wertung zu geben.

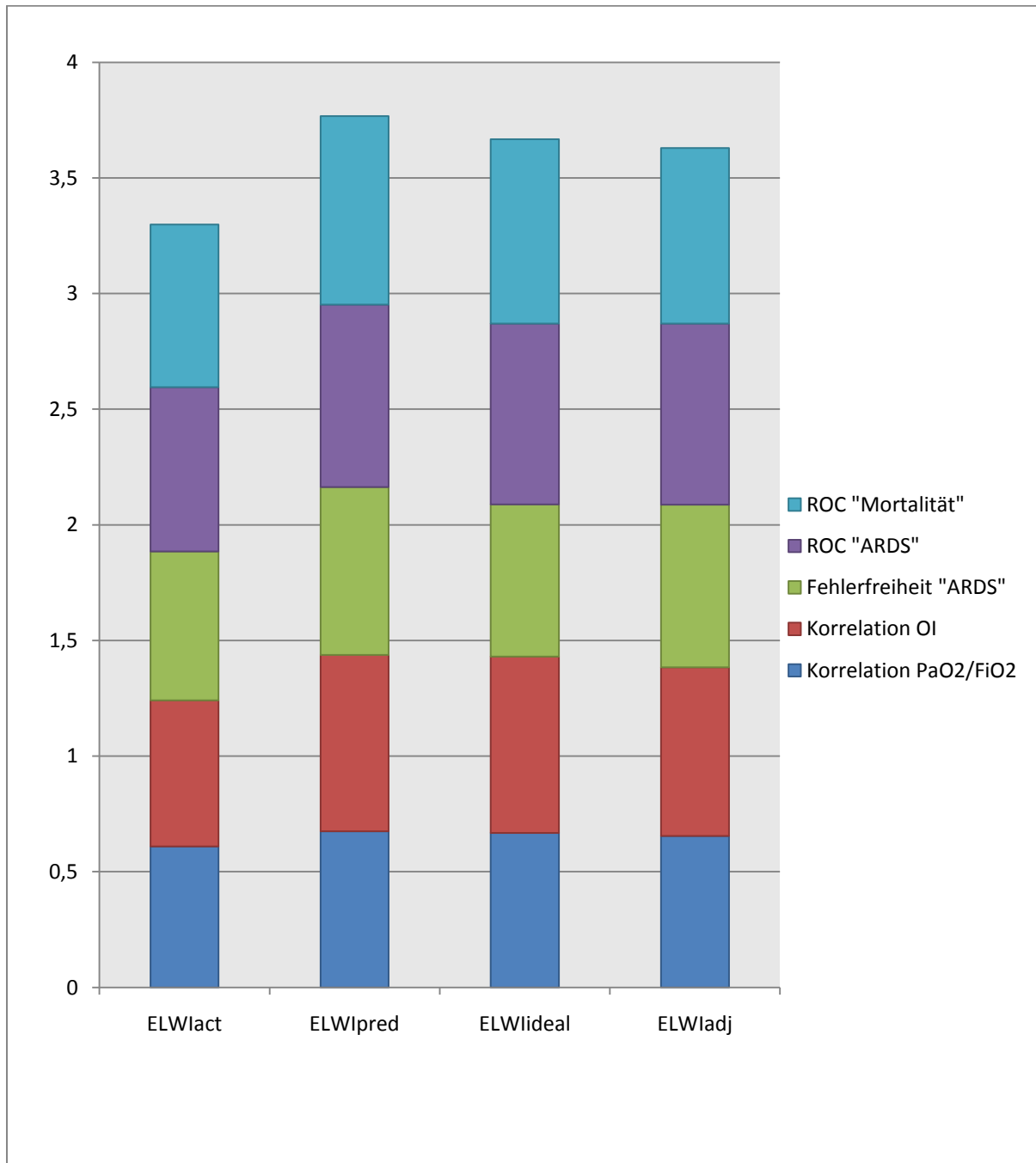


Abbildung 43: Kumulative Werte (ROC „Mortalität“, ROC „ARDS“, Fehlerfreiheit „ARDS“, Korrelation OI, Korrelation PaO₂/FiO₂) für die Indizierung des EVLW

Ergebnisse - Indizierung des EVLW mit Hilfe des PBW

In der obigen Abbildung flossen nur die Ergebnisse mit ein, die sich aus der Analyse der adipösen Studiengruppe ergab.

In dieser Gruppe konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung des PBW für die Indizierung des EVLW in allen fünf Auswertungen jeweils die besten Werte lieferte. Dies gilt für die Korrelationen von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bzw. OI mit dem EVLW, die Fehlerfreiheit bzw. die Fläche unter der ROC-Kurve im Rahmen der Diagnostik eines ARDS sowie für die Fläche unter der ROC-Kurve für die Prädiktion der Mortalität.

Noch deutlicher wird der Unterschied zu den anderen Indizierungen, wenn man diese Werte nicht nur separat betrachtet, sondern sie addiert. So erreicht die Indizierung mit dem PBW einen kumulativen Wert von 3,767. Dagegen beträgt die Summe aus Korrelationen, Fehlerfreiheit und Fläche unter den ROC-Kurven für das ActBW lediglich 3,299.

Somit ist aus der obigen Abbildung ersichtlich, dass für die Indizierung des EVLW bei adipösen Patienten, das PBW am geeignetsten ist. Des Weiteren wird deutlich, dass die Verwendung der Gewichtskorrekturformeln AdjBW und IBW ebenfalls die klinische Situation des Patienten besser widerspiegeln als das ActBW. In der Summe unserer Daten scheint es am sinnvollsten, für die Indizierung des EVLW dem PBW gegenüber den anderen Gewichtskorrekturformeln den Vorzug zu geben.

Als Fazit kann somit festgehalten werden, dass bei adipösen Patienten die Indizierung des EVLW mit dem PBW nicht nur in der Einzelbetrachtung von Korrelation, Fehlerfreiheit und ROC-Analyse sondern auch in der Summe besser abschneidet als das ActBW und damit zu einer besseren Einschätzung des klinischen Zustandes des Patients führt. Aus diesem Grund sollte in Zukunft bei Patienten mit einem $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ für die Indizierung des EVLW das PBW verwendet werden.

5 Diskussion

Das hämodynamische Monitoring ist wesentlicher Bestandteil von Überwachung und Therapiesteuerung in der Intensivmedizin. Generell können die Parameter des *hämodynamischen Monitorings* in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Zum einen gibt es die klassischen *Druck-basierten Parameter*, die den Füllungsdruck widerspiegeln, wie der seit langem bekannte ZVD oder der PCWP, der mittels PAK gemessen wird. Allerdings ist die Relevanz der Füllungsdrücke als Maß der kardialen Vorlast und als Prädiktor der Ansprechrate bei Volumengabe („volume responsiveness“) seit längerem umstritten. So korrelieren weder die absolute Höhe noch die Veränderung des ZVD mit dem SV bzw. dessen Änderungen (KUMAR 2004). Auch der PCWP bzw. dessen Veränderungen zeigen keine Korrelation mit dem Herzindex. (KUMAR 2004). Als Beleg mag die FACCT-Studie des ARDS-Network gelten (WIEDEMANN 2008). Sie zeigte, dass es keinen Unterschied im Outcome von ARDS-Patienten mit ZVD-gesteuertem Flüssigkeitsmanagement und solchen mit am PCWP orientierter Volumentherapie gibt. Allein aus der Höhe der Füllungsdrücke, die vielen Einflussfaktoren unterliegen, ist somit keine valide Aussage über die Volumenreagibilität möglich (GOEPFERT 2007).

Die zweite Gruppe stellen die *volumetrischen Parametern* dar. Die wichtigsten Vertreter sind das GEDV, das ITBV und das EVLW. Sie erlauben eine direkte Messung des kardialen Füllungsvolumens bzw. des extravaskulären Lungenwassers. In Bezug auf die Einschätzung von Vorlast, Volumenreagibilität und Korrelation mit dem kardialen Auswurf waren GEDV bzw. ITBV dem ZVD bzw. dem PCWP in mehreren Studien überlegen (MICHARD 2003; REUTER 2002; RENNER 2007; KOZIERAS 2007). Durch gleichzeitige Erfassung von Volumen-Depletion über den GEDV und Risiken einer überschießenden Volumenzufuhr (EVLW) kann beim multimorbiden Intensivpatienten die Volumenzufuhr besser gesteuert und die Gefahr einer Überwässerung vermutlich vermindert werden.

Die dritte Gruppe stellen die sog. *dynamischen Parameter* dar. Zu ihnen zählen die SVV und die PPV. Sie sind im engeren Sinne keine Vorlastparameter, sondern Parameter der Volumenreagibilität des Herzens. Sie geben also Auskunft darüber, ob das Herz mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Volumenzufuhr mit einer Erhöhung des kardialen Auswurfs reagieren wird oder nicht, d.h. ob zur Erhöhung des HZV eine Volumengabe sinnvoll ist. So weist die SVV zur Abschätzung der Volumenreagibilität

Diskussion

eine wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität auf als der ZVD (BERKENSTADT 2001). In einigen Studien war die SVV auch dem GEDI zur Einschätzung der Volumenreagibilität überlegen (REUTER 2002).

Allerdings besteht bei der Anwendung von SVV und PPV eine ganz wesentliche Einschränkung. SVV und PPV können nur dann als Parameter der Volumenreagibilität herangezogen werden, wenn Änderungen des SV ausschließlich durch Änderungen des venösen Rückstroms durch regelmäßige kontrollierte Beatmungszyklen ausgelöst werden und keine sonstigen Schwankungen im SV auftreten. Daher sind SVV und PPV nur bei Patienten verwertbar, die keine kardialen Arrhythmien aufweisen und druckkontrolliert beatmet werden, also keine Spontanatmung mehr haben.

Während die dynamischen Parameter im operativen Szenario einen erheblichen diagnostischen Fortschritt darstellen, ist ihre Anwendbarkeit v.a. bei internistischen Intensivpatienten eingeschränkt. Bis zu einem Drittel dieser Patienten leidet an Vorhofflimmern oder anderen Arrhythmien (GOODMAN 2007; ANNANE 2008). Zudem sehen die modernen Beatmungsrichtlinien eine möglichst frühzeitige Umstellung auf unterstützte bzw. Spontanatmungs-Modi vor. Aufgrund dieser Einschränkungen bei den *dynamischen* Parametern wird den *statischen* Volumenparameter wie GEDV(I) und ITBV(I) auf der Intensivstation eine herausragende Stellung eingeräumt.

Ein Parameter, der zu den statischen Volumenparametern gerechnet wird, ist das EVLW, das den Wassergehalt der Lunge außerhalb der Blutgefäße charakterisiert. Das EVLW setzt sich also aus dem interstitiellem und dem intrazellulären Wasser des Lungengewebes zusammen. Dieser Parameter wird bezogen auf das Körpergewicht des Patienten indiziert. Dadurch erhält man den „ELWI“ in ml/kg. Die Normwerte liegen im Bereich von 3,0 - 7,0 ml/kg. Bis vor kurzem wurde das EVLW ausschließlich auf das ActBW indiziert. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass die Indizierung nach dem ActBW eine potentielle Fehlerquelle darstellt, da die Größe der Lunge nicht parallel zum Körpergewicht ansteigt, sondern vielmehr mit Geschlecht und Größe assoziiert ist (PHILLIPS 2008).

Gerade in einer Gesellschaft, in der der Anteil an übergewichtigen Patienten laufend zunimmt – allen voran in den USA und Europa – (ODGEN 2006), spielt eine adäquate Indizierung hämodynamischer Parameter eine immer größere Rolle.

Diskussion

In der vorliegenden klinisch-prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die adäquate Indizierung des EVLW einen entscheidenden Einfluss auf die Korrelation von funktionellen Parametern sowie auf die Vorhersagefähigkeit von Fehlerfreiheit und Sensitivität/ Spezifität von ARDS bzw. ALI hat.

5.1 Klinische Bedeutung des EVLW

Die Bestimmung des EVLW durch die Thermodilutionsmessung kann für eine Reihe von klinischen Fragestellungen Antworten liefern. Bevor darauf aber detaillierter eingegangen wird, müssen die Genauigkeit der Messung des EVLW und somit die Quantifizierung eines Lungenödems diskutiert werden.

5.1.1 Nachweis eines Lungenödems

Zeigt ein Patient die gesamte klinische Symptomatik mit Zyanose, schwerer Hypoxie, Rasselgeräusche über der Lunge und typische Veränderungen im Röntgenbild des Thorax, so kann ein Lungenödem meist leicht diagnostiziert werden. Dagegen ist es wesentlich schwieriger, kleine extravaskuläre Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge frühzeitig zu detektieren. So zeigten experimentelle Studien, dass radiologische Anzeichen, die für ein Lungenödem sprechen, erst bei einem Anstieg des EVLW um mindestens 35% vorliegen (SNASHALL 1981). Im Gegensatz dazu bewies die transpulmonäre Thermodilution mit Hilfe der Injektion eines Kältebolus als Indikator eine hohe Sensitivität und erfasste bereits kleine Anstiege des EVLW von 10 - 20% (FERNANDEZ-MONDEJAR 2007). Die Sensitivität gegenüber Änderungen des extravaskulären Lungenwassers war damit relativ hoch. Beispielsweise zeigte eine experimentelle Studie an Schweinen, dass bereits eine intratracheale Verabreichung von 50 ml Kochsalzlösung erfasst wird, sowohl in einer gesunden Lunge als auch in einer ödematösen (FERNANDEZ-MONDEJAR 2003).

Bei der *radiologischen* Quantifizierung eines Lungenödems kommt hinzu, dass die Beurteilungen der Röntgenthoraxbilder häufig subjektiven Schwankungen unterliegen und zum Teil stark von der jeweiligen Erfahrung des behandelnden Arztes abhängig sind („Inter-Observer-Variabilität“; RUBENFELD 1999). Trotz der Einführung verschiedener Befundungsschemata zur Reduktion der Subjektivität der Interpretationen bleibt die radiologische Treffsicherheit weiter unbefriedigend.

Obwohl fortschrittliche bildgebende Verfahren wie die Computertomographie eine größere Sensitivität besitzen (SCILLIA 1999), ergibt sich hierbei das Problem, dass allein aus praktischen Gesichtspunkten deren Durchführung bei einem intensivüberwachten Patienten bisweilen äußerst aufwendig ist. Somit bietet die

Messung des EVLW, mit Hilfe der transkardiopulmonalen Thermodilution, eine praktikable und genaue Methode zur Erfassung eines Lungenödems.

Ein weiterer Vorteil besteht auch gegenüber dem PAK. Während eine durch *hydrostatischen Druckanstieg* bedingte Zunahme des EVLW mit dem PAK detektiert werden kann, verändert sich der PCWP bei einer *permeabilitätsbedingten* Zunahme des EVLW nach Untersuchungen von Sakka nicht (SAKKA 1999).

Dagegen ist die Messung des EVLW mit Hilfe der PiCCO-Technologie in der Lage, zwischen einem *kardiogen* bedingtem Lungenödem und einem Lungenödem auf dem Boden einer *entzündlichen Permeabilitätsstörung* zu unterscheiden. Grundlage dafür ist ein nicht linearer Zusammenhang von EVLW und ITBV.

Das Verhältnis von EVLW und GEDI ist signifikant höher im Falle eines Lungenödems basierend auf einer Permeabilitätsstörung (KATZENELSON 2004). Somit ist es möglich, die Ursache eines Lungenödems frühzeitig zu diagnostizieren.

Die Erfassung der Ursachen eines Lungenödems ist wesentlicher Bestandteil der Diagnostik eines ARDS/ALI. Dabei steht typischerweise ein proteinreiches Ödem im Vordergrund, das aus einer Störung der alveolär-kapillären Barriere resultiert (WARE 2000; ANDERSON 1992; BACHOFEN 1977; TATE 1983).

5.1.2 Diagnostik eines ARDS

Seit der Erstbeschreibung des ARDS durch Ashbaugh in Jahre 1967, sind viele Versuche unternommen worden, das akute Atemnotsyndrom in einer Weise zu definieren, dass es die Patienten sowohl identifiziert, als auch adäquat charakterisiert (ASHBAUGH 1967). Eine auf große Resonanz gestoßene Definition wurde von Murray im Jahr 1988 vorgeschlagen (MURRAY 1983). In ihr fließen die Oxygenierung, der positive endexpiratorische Druck (PEEP), radiologische Veränderungen und die Compliance der Lunge mit ein. Seit 1994 basiert die Definition des ARDS auf den Kriterien der American European Consensus Conference (AECC) (BERNARD 1994). Diese beinhalten einen Grenzwert für den Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 von < 200 mmHg, das Auftreten von bilateralen Infiltraten in der Röntgen-Thorax-Aufnahme und den Ausschluss eines Linksherzversagens, entweder klinisch oder durch einen PCWP unter 18 mmHg.

Diskussion - Klinische Bedeutung des EVLW

Allerdings bleibt das ARDS ein heterogenes klinisches Syndrom und die oben beschriebenen Definitionen werden wegen ihrer unzureichenden Sensitivität und Spezifität fortlaufend diskutiert (RUBENFELD 2005; DOYLE 1995; ZILBERBERG 1998).

Eine vor kurzem durchgeführte Studie unterstreicht diese Problematik. So wurde an Patienten post mortem festgestellt, dass die Spezifität der AECC Kriterien bei 84% liegt und die Sensitivität nur bei 75% (ESTEBAN 2004).

Da die pathologischen Veränderungen beim ARDS/ALI zu einer Erhöhung des EVLW führen, kann nun die Quantifizierung des EVLW mit einem ARDS/ALI in Bezug gesetzt werden.

So zeigten Kuskov et al., dass die Messung des EVLW als ein Indikator für die Prognose und den Schweregrad einer Sepsis-induzierten ALI dient (KUZKOV 2006). Zuvor hatte auch schon Sakka et al. nachgewiesen, dass das EVLW mit der Mortalität von intensivpflichtigen Patienten korreliert (SAKKA 2002).

Allerdings bleibt anzumerken, dass in einer Reihe von Studien zwischen 21 und 35% der Patienten mit klinisch nachgewiesenen ARDS ein normales EVLW aufwiesen (MARTIN 2005; KUZKOV 2006; GROENVELD 2006; PATRONITI).

5.2 Indizierung des EVLW

Das EVLW wurde in der Vergangenheit immer bezogen auf das ActBW indiziert. Allerdings ist diese Methode auch theoretisch angreifbar, da die Lungengröße eines Erwachsenen nicht mit dem Körpergewicht zunimmt, sondern sich vielmehr an Geschlecht und Größe orientiert (CRAPO 1981, 1982).

Dies legt nahe, dass die Indizierung des EVLW gemäß dem ActBW das Lungenwasser in adipösen Patienten unterschätzt.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass sich der ELWI bei einem BMI von beispielsweise 40 kg/m^2 bei einer Indizierung gemäß PBW gegenüber einer Indizierung gemäß ActBW annähernd verdoppelt.

In der Patientengruppe mit $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ stieg der Mittelwert \pm Standardabweichung des ELWI (indiziert mit ActBW) von $7,4 \pm 3,0 \text{ ml/kg}$ auf $12,3 \pm 6,3 \text{ ml/kg}$ (indiziert mit PBW). Auch zeigen unsere Daten, dass in dieser Patientengruppe der Anteil mit kritischem ELWI-Wert ($\geq 10 \text{ ml/kg}$) von 16% (ELWI ActBW) auf 53% (ELWI PBW) signifikant anstieg.

Die beiden anderen Korrekturformeln für das Gewicht (IBW und AdjBW) zeigen ähnliche Ergebnisse, wobei die Änderungen mit der Indizierung mit dem IBW noch stärker ausfallen als bei der Indizierung mit dem PBW. Bei der Indizierung mit dem AdjBW sind die Differenzen zur Indizierung mit dem ActBW am geringsten. Aber auch hier haben sich Mittelwert \pm Standardabweichung des ELWI (indiziert mit AdjBW) auf $9,8 \pm 4,3 \text{ ml/kg}$ erhöht und der Anteil an Patienten, der einen kritischen ELWI-Wert ($\geq 10 \text{ ml/kg}$) aufwies, lag mit 38% gegenüber 16% (ELWI ActBW) mehr als doppelt so hoch.

Auch bei der zweiten Untersuchungsgruppe, bestehend aus den übergewichtigen Patienten (BMI von ≥ 25 und $< 30 \text{ kg/m}^2$), war der Einfluss der jeweiligen Indizierung erkennbar. Zwar waren die Unterschiede zu den adipösen Patienten geringer, doch mit einem Anstieg der kritischen ELWI-Werte ($\geq 10 \text{ ml/kg}$) von 12% (ActBW) auf 26% (PBW), bestand bei mehr als doppelt soviel Patienten der Verdacht auf ein ausgeprägtes Lungenödem.

Die theoretisch basierte Abbildung 15 macht bereits deutlich, dass die Auswirkung der Indizierung in der Patientengruppe mit BMI von $25 - 30 \text{ kg/m}^2$ geringer sein muss als bei den Patienten mit $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$.

Diskussion - Indizierung des EVLW

Somit konnten wir in unserer Studie zeigen, dass sich in der Patientengruppe mit BMI von 25 – 30 kg/m² der Anteil an Patienten mit einem ELWI \geq 10 ml/kg in Abhängigkeit von der jeweiligen Indizierung kaum unterschied (54% (ActBW), 56% (PBW), 60% (IBW) und 60% (AdjBW)).

Um den Einfluss der Indizierung funktionell zu quantifizieren, haben wir die jeweiligen ELWI-Werte mit Parametern der Lungenfunktion wie mit PaO₂/FiO₂ und OI korreliert.

5.3 Korrelationen mit funktionellen Beatmungsparametern

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen PaO_2/FiO_2 und dem ELWI besteht. Diese Korrelation ist so robust, dass sie letztlich auch bei „sub-optimaler“ Indizierung der adipösen Patienten signifikant bleibt. Dieses Ergebnis entspricht auch vorangegangenen Studien, die zu ähnlichen Resultaten gekommen sind (KUZKOV 2006; MARTIN 2005; NIRMALAN 2004; SZAKMANY 2004). Allerdings wurden diese Studien nicht mit selektioniert adipösen Patienten durchgeführt.

Allerdings variiert diese Korrelation je nach Studie zwischen den Werten von $-0,4$ und $-0,6$, was auf den ersten Blick bedeutet, dass der Grad der Korrelation im mittleren Bereich liegt. Hält man sich jedoch die pathophysiologische Komplexizität des ARDS und die multiplen Faktoren, die den PaO_2/FiO_2 beeinflussen vor Augen, ist dieser Korrelationskoeffizient hoch.

Um die respiratorische Situation noch besser als allein mit dem PaO_2/FiO_2 zu charakterisieren, wird bisweilen der OI herangezogen (GRAF 2005). Zusätzlich zum PaO_2/FiO_2 -Quotienten, bindet dieser den Paw mit ein und wird durch folgende Formel berechnet:

$$OI = \frac{Paw \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$$

In einer Studie wurde gezeigt, dass der ELWI mit dem OI noch stärker korreliert als mit dem Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 (GRAF 2005). Dieser verdeutlicht, wie wichtig es ist, den mean airway pressure (Paw) in die Beurteilung des Oxygenationszustandes des Patienten mit einfließen zu lassen.

Auch unsere Studie konnte dieses Ergebnis bekräftigen. So variierten die Korrelationswerte je nach Indizierung in der Patientengruppe mit einem $BMI \geq 30$ kg/m^2 zwischen $r = 0,63$ und $r = 0,76$, bei der Patientengruppe mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 zwischen $r = 0,74$ und $r = 0,78$ und bei der Kontrollgruppe (BMI zwischen $18,5$ und 25 kg/m^2) zwischen $r = 0,73$ und $r = 0,77$. Somit waren in jeder Patientengruppe die Korrelationen von ELWI mit dem OI tendenziell stärker ausgeprägt als die Korrelationen von ELWI mit dem Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 .

Diskussion - Korrelationen mit funktionellen Beatmungsparametern

In die Untersuchung gingen auch die Unterschiede zwischen den Korrelationen der jeweiligen Indizierung ein und derselben Patientengruppe mit ein. So konnte in der Patientengruppe ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) die höchste Korrelation für die Indizierung des ELWI mit dem PBW festgestellt werden. Dies gilt sowohl für den Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 als auch für den OI. Am schlechtesten korrelierte jeweils der ELWI indiziert mit dem ActBW. Diese Differenz war in unserer Studie allerdings nicht signifikant. Trotzdem kann aus diesen Ergebnissen eine Tendenz abgelesen werden, die dafür spricht, dass die Indizierung mit dem PBW dem tatsächlich vorhandenen EVLW am nächsten kommt.

Wie zu erwarten, konnten wir feststellen, dass diese Differenzen zwischen den Korrelationen, basierend auf den jeweiligen Indizierungen, umso geringer ausfiel, je niedriger der BMI war. So waren die Unterschiede in der Untersuchungsgruppe, bestehend aus übergewichtigen Patienten, im Vergleich zu den adipösen Patienten geringer ausgeprägt. Allerdings konnte in dieser Patientengruppe keine eindeutige Aussage bezüglich der besten Korrekturformel getroffen werden. So zeigte sich bei der Korrelation des ELWI mit dem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, dass der höchste Wert ($r = 0,696$) für die Indizierung mit dem AdjBW gefunden wurde. Außerdem lieferte auch die Indizierung mit dem PBW eine höhere Korrelation als das ActBW. Daher kann davon ausgegangen werden, dass auch bei übergewichtigen Patienten die Verwendung einer Korrekturformel für die Indizierung sinnvoll ist.

Dagegen konnten wir bei der Kontrollgruppe beobachten, dass die Indizierung mit dem ActBW am besten mit dem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ korrelierte. Diese Differenz war aber nicht signifikant. Dieses Ergebnis legt verständlicherweise nahe, dass bei normalgewichtigen Patienten Korrekturformeln entbehrlich wären.

Zukünftige Studien sollen zeigen, in wie weit bei untergewichtigen Patienten ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) die Korrelation des ELWI mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ und OI verbessert werden kann.

Diskussion - Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI

5.4 Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI

Wie oben beschrieben ist das ARDS/ALI ein sehr heterogenes klinisches Syndrom, welches auf den vier Kriterien basiert:

- 1) akuter Beginn
- 2) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient < 200 mmHg
- 3) Auftreten von bilateralen Infiltraten in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
- 4) Ausschluss eines Linksherzversagens entweder klinisch oder durch einen PCWP unter 18 mmHg

Ein wesentliches pathologisches Kennzeichen für ein ARDS ist die Entwicklung eines Lungenödems, welches als EVLW quantifiziert werden kann. Allerdings zeigten verschiedene Studien, dass 21 - 35% der Patienten mit klinisch nachgewiesenen ARDS ein normales EVLW aufwiesen (MARTIN 2005; KUZKOV 2006; GROENVELD 2006; PATRONITI).

Dies verwundert nicht, da außer dem Lungenödem u.a. Atelektasen zur Gasaustauschstörung führen. Zur Abgrenzung solcher Varianten des ARDS liefert das ELWI wertvolle differenzialtherapeutische Ansätze.

Darum ist es wichtig, dass die Indizierung des EVLW mit Hilfe einer Korrekturformel möglichst akkurate Daten bezüglich der Lungenfunktion beim ARDS liefert.

So konnten wir bei den adipösen Patienten zeigen, dass durch die Indizierung mit dem PBW die Fehlerfreiheit für ein ARDS-Hauptkriterium ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg), von 64% (ELW_{lact}) auf 73% (ELW_{pred}) gesteigert werden konnte. Diese Differenz wurde mit Hilfe der Rand-Homogenitätsanalyse als statistisch signifikant nachgewiesen. Verbesserungen wurden auch durch die Indizierung mit dem IBW (66%) und dem AdjBW (70%) erzielt.

Ähnliches konnten wir auch für Sensitivität und Spezifität zeigen. So stieg die Sensitivität deutlich von 28% (ELW_{lact}) auf 79% (ELW_{pred}) an. Auch die Summe aus Sensitivität und Spezifität war für die Indizierung mit dem PBW am höchsten. Nimmt man nun die ROC-Kurve genauer in Betracht, so war die Fläche unter der Kurve für die Indizierung mit dem PBW am größten (0,788) und am kleinsten für die Indizierung mit dem ActBW (0,710).

Diskussion - Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI

In der Summe deutet dies alles darauf hin, dass bei ARDS-Patienten mit Adipositas die beste Aussage des ELWI bei Indizierung gemäß PBW erzielt werden kann.

Auch Phillips et al. analysierten in einer Studie den unterschiedlichen Vorhersagewert des EVLW abhängig von seiner Indizierung (PHILLIPS 2008). Dabei legte er den Fokus auf die Mortalität und unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Mit Hilfe einer ROC-Kurve konnte er zeigen, dass ELWIpred besser zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterschied als ELWIact. Die Ergebnisse dieser Studie wurden allerdings limitiert durch eine sehr kleine Patientenzahl ($n = 19$) und die Beschränkung, dass nur Patienten, deren ARDS in Zusammenhang mit einer Sepsis stand, eingeschlossen wurden. Eine weitere Limitation dieser Studie war, dass es sich nicht ausschließlich um adipöse Patienten handelte. So betrug der Mittelwert des BMI dieser Patienten $26,1 \text{ kg/m}^2$, wohingegen in unserer Studie die adipöse Patientengruppe einen Mittelwert des BMI von $35,9 \text{ kg/m}^2$ aufwies. In diesem Punkt differenziert unsere Studie zwischen übergewichtigen und adipösen Patienten und kommt zu dem Ergebnis, dass der Einfluss der Indizierung bei Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2 gegenüber adipösen Patienten vergleichsweise gering ausfällt. Insgesamt untermauern die Daten von Phillips unsere Aussage, dass auch die Verwendung des PBW die Vorhersagefähigkeit des EVLW in Bezug auf die Mortalität signifikant verbesserte.

In diesem Zusammenhang stehen auch die Ergebnisse von Berkowitz et al. Diese Studie, die das EVLW in 30 Patienten mit einem ARDS und 14 Patienten ohne ARDS untersuchte, zeigte, dass die Indizierung des EVLW mit unterschiedlichen Gewichtskorrekturformeln Einfluss auf die Klassifizierung von Patienten bezüglich ARDS hat (BERKOWITZ 2008). Allerdings war auch in dieser Studie die Patientenzahl gering, zumal Patienten mit ARDS im Durchschnitt $13,5 \text{ kg}$ schwerer und damit fast 20% mehr wogen als Patienten, die kein ARDS aufwiesen.

Eine weitere Studie, die in diesem Kontext steht, wurde kürzlich (Januar 2010) von Craig et al. in Critical Care Medicine publiziert. Ebenso wie Phillips konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass bei Vorliegen eines ARDS/ALI EVLW, indiziert mit dem PBW, das Outcome der Patienten besser prognostiziert als EVLW indiziert mit dem ActBW (CRAIG 2010). Zusätzlich zu den oben genannten Ansätzen konnten wir die Bedeutung der korrekten Indizierung auch in Bezug auf die Korrelation mit funktionellen Parametern wie beispielsweise dem OI zeigen. Im Gegensatz zu unserer Studie, wo das durchschnittliche Körpergewicht bei $105,1 \text{ kg}$ lag, betrug

Diskussion - Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI

dieses beim Patientenkollektiv der Craig Studie 72,4 kg und nur acht Patienten waren mit einem BMI ≥ 30 kg/m² als adipös einzustufen. So konnten wir in unserer Studie demonstrieren, dass die Korrelationen des ELWIpred zu dem Quotienten aus PaO₂ und FiO₂ (ELWIlact: r = - 0,61; ELWIpred: r = - 0,68) bzw. zu OI ELWIlact: r = - 0,63; ELWIpred: r = - 0,76) eindeutig besser ausfielen, als die Korrelationen des ELWIlact.

Bei der Untersuchungsgruppe bestehend aus übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 25 – 29,9 kg/m²), zeigte sich ebenfalls, dass durch die Verwendung einer Korrekturformel die Fehlerfreiheit, ein ARDS richtig zu diagnostizieren, verbessert wird. Allerdings lieferte hier die Indizierung mit dem IBW mit 59% einen noch höheren Wert. Der niedrigste Wert wurde wieder für die Indizierung mit dem ActBW gefunden (49%). Auch hier war die Differenz statistisch signifikant.

In Bezug auf Sensitivität und Spezifität für das ARDS ergab sich ein ähnliches Bild. Die Verwendung des PBW lieferte auch hier die größte Summe aus Sensitivität und Spezifität.

Mit derselben Methodik wurden auch die Vorhersage eines ALI (entsprechend dem Grenzwert für den Quotienten aus PaO₂ und FiO₂ < 300 mmHg) und das Überschreiten eines kritischen OI-Grenzwertes („OI > 10“) analysiert. Die Untersuchung in Bezug auf Fehlerfreiheit, Sensitivität und Spezifität zeigten ähnliche Ergebnisse. So lieferte auch hier das PBW die höchsten Werte und zeigte damit eine Verbesserung des ELWI als Prognosefaktor.

Entsprechend der gegenüber dem ARDS geänderten Zielkriterien beim ALI waren Fehlerfreiheit und Sensitivität generell niedriger. Auch hier wurde eine Verbesserung der Fehlerfreiheit von 39% (ActBW) auf 64% (PBW) und der Sensitivität von 21% (ActBW) auf 61% (PBW) erzielt. Diese Verbesserung ist zwar beachtlich, doch damit liefert das EVLW für den Kliniker immer noch keine ausreichende Sensitivität bezüglich eines ALI. Dies könnte sich allerdings auf den gewählten Cut-off Wert für das ELWI von ≥ 10 ml/kg zurückführen lassen.

Bisher gibt es keinen allgemein akzeptierten Konsens über den Normalwert bzw. über einen erhöhten ELWI-Wert. So gibt es Studien, die ELWI-Werte < 7 ml/kg als normal betrachten (MITCHEL 1992; KUZKOV 2006; GROENVELD 2006; EFFROS 2008; SCHUSTER 1997). In unserer Studie, so wie in zahlreichen anderen Studien, benutzten wir einen Cut-off Wert für den ELWI von ≥ 10 ml/kg (MARTIN 2005;

Diskussion - Indizierung mit PBW verbessert die Aussagekraft des ELWI bei ARDS/ALI

SAKKA 2002; ELINGS 1982; FERNANDEZ-MONDEJAR 2003; KATZENELSON 2004; HOLM 2002).

Während es für den $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ definierte Grenzwerte für ARDS und ALI gibt, liegt für den OI keine Konsensus-Definition eines kritischen Wertes vor. Der in unserer Studie angenommene Grenzwert „OI > 10“ führte für das ARDS in Bezug auf Fehlerfreiheit, Sensitivität und Spezifität zu ähnlichen Ergebnissen wie „ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ “. So zeigte sich für die fehlerfreie Vorhersage eines ARDS gemäß den Kriterien der AECC ein Wert von 76% (PBW) und für die Sensitivität ein Wert von 84% (PBW).

Betrachtet man nun die Untersuchungsgruppe aus normalgewichtigen Patienten, so zeigten sich erwartungsgemäß andere Ergebnisse. Hier war der Einfluss der verwendeten Indizierung in Bezug auf Sensitivität und Spezifität relativ gering. So schwankte die Sensitivität für ein ARDS zwischen 87,4% (ActBW) und 89,4% (IBW/AdjBW). Für das PBW betrug die Sensitivität 87,2%. Ähnliches zeichnete sich auch für die Fehlerfreiheit ab.

Dies zeigt aber zugleich, dass bei normalgewichtigen Patienten die Verwendung einer Korrekturformel, zum Beispiel des PBW, für die Indizierung vergleichbar gute Werte liefert als das ActBW. Somit könnte auch bei normalgewichtigen Patienten ein und dieselbe Gewichtsformel (PBW) für die Indizierung benutzt werden.

Dennoch geht aus unseren Untersuchungen hervor, dass der Gebrauch der Korrekturformeln für die Indizierung des ELWI vor allem dann sinnvoll ist, wenn es sich um adipöse bzw. übergewichtige Patienten handelt. Hier wird eine Verbesserung der Quantifizierung des EVLW erzielt, was für eine optimierte Flüssigkeitstherapie bei dieser Population essentiell ist.

5.5 ELWI als Leitfaden in der Flüssigkeitstherapie

Im Rahmen des Flüssigkeitsmanagement spielt die möglichst exakte Quantifizierung des EVLW eine entscheidende Rolle. Dieser Punkt gewinnt dadurch weiter an Bedeutung, wenn man sich vor Augen führt, dass auf einer Intensivstation nahezu jeder Patient über Ernährung, Medikamente und Flüssigkeitsgabe eine zum Teil hochvolumige Flüssigkeitszufuhr erhält.

In unserer Studie konnte demonstriert werden, dass bei adipösen Patienten die gewählte Indizierung einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe des gemessenen EVLW hat.

Das Hauptziel des Flüssigkeitsmanagements liegt in der Aufrechterhaltung der Gewebepfusion, wobei zu gleich darauf geachtet werden muss, dass die Patienten kein Lungenödem durch zu viel Flüssigkeitsgabe entwickeln. Dagegen kann eine restriktive Flüssigkeitstherapie einerseits den PaO_2 und die Lungenmechanik verbessern, andererseits aber eine hämodynamische Instabilität auslösen oder wesentlich verschlechtern. Der Balanceakt zwischen diesen beiden Zielsetzungen bedeutet meist einen schmalen Grat zwischen Volumensubstitution bzw. Entwässerung sowie Behandlung mit vasoaktiven und/oder inotropen Medikamenten. Da es bisher keine wissenschaftliche Belege dafür gibt, die die generelle Überlegenheit einer Flüssigkeits-restriktiven oder liberalen Therapie belegen, basiert die Flüssigkeitstherapie meist auf der Interpretation einer Vielzahl physiologischer Parameter (SHAH 2005; VINCENT 2004). Unsere Studie demonstriert, wie wichtig in diesem Zusammenhang die Einbeziehung des ELWI ist, da er unter anderem mit dem Quotient aus PaO_2 und FiO_2 und dem OI in einem Ausmaß korreliert, das vermutlich von keinem anderen Einzelparameter erreicht wird.

Die Daten von Mitchel et al. weisen darauf hin, dass der Gebrauch des ELWI als Entscheidungshilfe bei der Flüssigkeitstherapie die Prognose von Patienten mit Lungenödem verbessert (MITCHEL 1992). Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass bei übergewichtigen Patienten ebenfalls die korrekte Interpretation des ELWI und somit eine richtige Quantifizierung des Lungenödems die Prognose verbessern kann.

5.6 Prognostischer Wert des ELWI

Bereits in früheren Untersuchungen an Intensivpatienten konnten Eisenberg et al. einen Zusammenhang zwischen ELWI und *Letalität* zeigen (EISENBERG 1987). Dieser Sachverhalt wurde anschließend von Sturm (STURM 1990) bestätigt. In einer neueren, retrospektiven Studie von Sakka et al. erwies sich ein erhöhter ELWI als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Prognose bei Intensivpatienten (SAKKA 2002). Während Patienten mit einem ELWI von < 10 ml/kg eine Letalität von 33% aufwiesen, war ein ELWI von > 15 ml/kg mit einer Letalität von 67% assoziiert. Kuzkov et al. verfolgten, in ihrer vor kurzem durchgeführten Studie, den Verlauf des ELWI in 38 Patienten, die an einer durch ALI ausgelösten Sepsis litten (KUZKOV 2006). Obwohl die Messungen des ELWI am Tag 1 die Überlebenden von den nicht Überlebenden nicht trennten, verringerte sich anschließend der ELWI bei den Überlebenden und erhöhte sich bei den nicht Überlebenden. Zusätzlich wurde am Tag 3 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen aus Überlebenden und nicht Überlebenden festgestellt.

Auch in Bezug auf die *Lungenfunktion* kann man mit Hilfe des ELWI eine Prognose abgeben. So fanden Sato et al. in einer Untersuchung an 23 Patienten nach Ösophagektomie eine positive Korrelation zwischen einem Anstieg des ELWI und einer Verschlechterung der Oxygenierung bzw. pulmonalen Komplikationen (SATO 2007). Da es sich meist um Patienten einer Intensivstation handelt, ist in diesem Zusammenhang auch der Einfluss der mechanische Beatmung von Bedeutung. So konnten Zeravik et al. zeigen, dass eine Ventilation mit hoher Frequenz (High Frequency Oscillation) wesentlich effizienter bei Patienten war, die ein erhöhtes ELWI (> 15 ml/kg) aufwiesen. Dagegen tolerierten Patienten mit einem leicht erhöhten bzw. normalen ELWI (< 11 ml/kg) eine druckunterstützte Beatmung besser (ZERVARIK 1989; MICHARD 2005).

5.7 Limitationen der Studie

An dieser Stelle soll auf Limitationen unserer Studie eingegangen werden.

Die Vor- und Nachteile der Messung des EVLW mittels der transkardiopulmonalen Thermodilution durch alleinige Injektion eines Kältebolus wurde in vorangegangenen Studien eingehend diskutiert.

Ein Vorteil ist die sehr genaue Quantifizierung eines Lungenödems und das Nachweisen kleiner Zu- bzw. Abnahmen des EVLW (SAKKA 2000; PATRONITI 2005; FERNANDEZ-MONDEJAR). Jedoch gibt es gewisse pathologische Konstellationen bei denen die Exaktheit der Messung abnimmt.

So finden sich nach Michard falsch erniedrigte Werte bei der Obstruktion von Lungengefäßen, fokalen Lungenschäden und der Resektion von Lungenarealen (MICHARD 2003). Bei größeren pulmonalen Perfusionsausfällen (Makroembolien) wird der ELWI ebenfalls erniedrigt gemessen, da hier der Indikator „Kälte“ bei der Thermodilution nicht alle Lungenareale erreicht.

Zudem ist die exakte Bestimmung des EVLW auch von der Beziehung zwischen GEDV und ITBV abhängig. Kommt es hier zu Veränderungen, verfälscht dies auch die Aussage des ELWI. Allerdings konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass weder pulmonaler Bluthochdruck noch das HZV oder der Volumenstatus einen signifikanten Einfluss ausüben (MICHARD 2005; NIRMALAN 2004, 2005).

Zu diskutieren ist ferner, dass es keinen allgemein akzeptierten Konsens über den Normalwert des ELWI gibt. Es ist bisher strittig, ob man bereits bei Werten > 7 ml/kg (KUZKOV 2006; GROENVELD 2006; EISENBERG 1987) von einem erhöhten ELWI spricht oder diese Grenze erst bei > 10 ml/kg (MARTIN 2005; ELINGS 1982; FERNANDEZ-MONDEJAR 2003; KATZENELSON 2004) festlegt. Bei unserer Studie haben wir uns für einen Grenzwert für den ELWI von ≥ 10 ml/kg entschieden. Dies führte dazu, dass wir für das ARDS eine Fehlerfreiheit in der Vorhersage in 73% der Fälle erreichten. Für das ALI lag dieser Wert nur bei 64%. Außerdem sind bisher in der Literatur keine Grenzwerte für den OI beschrieben. Aus der klinischen Erfahrung heraus wurde dieser bei „OI > 10 “ festgelegt. Unsere Studie zeigt, dass dieser Wert vergleichbar ist mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von < 200 mmHg.

Diskussion - Limitationen der Studie

Eine mögliche Limitation unserer Studie ist die Bestimmung des Körpergewichts. Da alle Patienten intensivpflichtig waren und die Verwendung einer Gewichtswaage sehr aufwendig gewesen wäre, wurde das Gewicht aus der Befragung des Patienten bzw. seiner Angehörigen ermittelt. Konnten hieraus keine Erkenntnisse gewonnen werden, wurde bei der zu verlegenden Station bzw. Krankenhaus recherchiert und gegebenenfalls der aktuellste Wert aus dem Krankenblatt übernommen. Dieses Vorgehen entspricht aber am ehesten den praktischen Realitäten im Klinikalltag.

Bei der Gewichtsbestimmung erwies sich auch die Tatsache problematisch, dass sich das Gewicht des Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation verändern konnte. Gründe hierfür sind Wassereinlagerungen in den Beinen oder Aszites. Allerdings muss man sich vor Augen führen, dass vor allem in der Untersuchungsgruppe mit den adipösen Patienten das durchschnittliche Körpergewicht 105,1 kg betrug. Somit würden Ödeme- bzw. Asziteseinlagerungen von beispielsweise 5 Liter weniger als 5% des Gesamtgewichts betragen, was nur einen sehr geringen Einfluss auf die Indizierung hätte.

In Bezug auf den BMI muss festgehalten werden, dass dieses Maß keine Aussage über den Körperfettgehalt trifft. Somit wird nicht zwischen muskulär dystrophen und krafttrainierten Personen unterschieden, was wiederum Einfluss auf die Größe der Lunge und somit auf das vom Körper tolerierbare EVLW nehmen könnte. Es ist auch zu erwähnen, dass keine andere Messmethode, wie die Taille-Hüft Relation, welche als Maß für den viszeralen Fettanteil dient, in unserer Studie berücksichtigt wurde.

Jedoch korreliert der BMI zu 95% mit der Körperfettmasse und gilt daher als das beste Maß zur Bestimmung der Körperfettmasse (BENECKE 2003). Außerdem ist diese Klassifikation international etabliert und wird in großen Umfang verwendet.

In der Summe entspricht unser Vorgehen also der klinischen Praktikabilität.

6 Zusammenfassung

Durch die zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der westlichen Welt, steht die Medizin vor einer Reihe von neuen Herausforderungen. Zum einen ist die Fettleibigkeit mit einer Reihe von Folgekrankheiten vergesellschaftet. Die Liste hierfür ist lang und reicht von der Affektion des kardiovaskulären Systems, wie Hypertonie und koronare Herzkrankheit, über das metabolische Syndrom und des Diabetes mellitus II bis zum erhöhten Risiko für Neoplasien, wie Mamma- und Leberzellkarzinome. Zum anderen sollte in diesem Zusammenhang jedoch nicht vergessen werden, dass auch die medizinische Versorgung und das diagnostische Vorgehen bei adipösen Patienten bestimmter Anpassungen bedarf. Im Hinblick auf die Behandlung dieser Patienten auf einer Intensivstation spielen die Veränderungen, die sich beim hämodynamischen Monitoring ergeben und die daraus resultierenden Therapieänderungen eine entscheidende Rolle.

So konnte mit unserer Studie belegt werden, dass die Verwendung von Korrekturformeln für das Gewicht, allen voran das PBW, zu einer besseren Aussage des EVLW führt. Dies gilt allerdings nur für Patienten die übergewichtig sind bzw. an einer Adipositas leiden. Bei dieser Population konnte demonstriert werden, dass aufgrund der Indizierung mit dem ActBW das ELWI häufig sehr stark unterschätzt wird.

Unsere Hypothese wurde durch verschiedene Untersuchungen untermauert. So konnten wir zeigen, dass das EVLW, indiziert mit dem PBW, tendenziell besser mit funktionellen Parametern, wie dem Quotienten aus PaO_2 und FiO_2 und OI, korreliert als der $\text{ELWI}_{\text{lact}}$. Auffallend in Bezug auf die durchgeführten Korrelationen war auch die Tatsache, dass der OI besser mit dem EVLW korreliert als der Quotient aus PaO_2 und FiO_2 .

Unabhängig von der Indizierung des EVLW mag dies ein Hinweis sein, dass der OI die Lungenfunktion besser widerspiegelt als der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Weiter konnte gezeigt werden, dass sich durch die Indizierung mit dem PBW die Fähigkeit des ELWI ein ARDS vorherzusagen deutlich verbessert.

Die in Anbetracht der Komplexität des ARDS hohen Korrelationskoeffizienten des ELWI mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ und $\text{OI} > 10$ zeigen, dass das ELWI unter allen hämodynamischen Parametern diesbezüglich die größte Aussagekraft hat.

Zusammenfassung

Daher sollte der ELWI Grundlage des hämodynamischen Monitorings beim ARDS sein. Als wesentliches Ergebnis unserer Studie sollte bei adipösen Patienten der ELWI nach dem PBW indiziert werden.

7 Literaturverzeichnis

Abdulla, W. 2007. Maschinelle Beatmung. [Hrsg.] Abdulla W. *Interdisziplinäre Intensivmedizin*. München und Jena : Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2007, Bd. 3, S. 133-165.

Alban RF, Lyass S, Margulies DR, Shabot MM. 2006. Obesity does not affect mortality after trauma. *Am Surg* . 2006, 72, S. 966-969.

Aldawood A, Arabi Y, Dabbagh O. 2006. Association of obesity with increased mortality in the critically ill patient. *Anästh Intensive Care*. 2006, 34, S. 629-633.

Anderson WR, Thielen K. 1992. Correlative study of adult respiratory distress syndrom by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. 1992, 16, S. 615-628.

Annane D, Seville V, Duboc D, Le Heuzey JY, Sadoul N, Bouvier E, Bellissant E. 2008. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, 178, S. 1-2.

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. 1998. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 157, 1998, 4 Pt 1, S. 1332-1347.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. 1967. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet*. 1967, 2, S. 319-323.

Bachofen M, Weibel ER. 1977. Alterations of gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis*. 1977, 116, S. 589-615.

Benecke A, Vogel H. 2003. Übergewicht und Adipositas. [Hrsg.] Robert Koch Institut. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2003, 16.

Bercault N, Boulain T, Kuteifan K. 2004. Obesity related excess mortality rate in an adult intensive care unit: A risk adjusted matched cohort study. *Crit Care Med* . 2004, 32, S. 998-1003.

Bergmann KE, Mensink GB. 1999 Dec. Anthropometric data and obesity. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 1999 Dec, 61, S. 115-120.

Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. 2001. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*. 2001, 92(4), S. 984-989.

Berkowitz D, Danai, P, Eaton S, Moss M, Martin G. 2008. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008, 36, S. 1803-1809.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 149, 1994, 3 Pt 1, S. 818-824.

Beutler S, Schmidt U, Michard F. 2004. Hemodynamic Monitoring in Obese Patients: A Big Issue. *Crit Care Med*. 32, 2004, S. 1981.

Craig T, Duffy M, Shyamsundar M, McDowell C, McLaughlin B, Elborn JS, McAuley DF. 2010. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010, 38.

Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. 1981. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1981, 123, S. 659-664.

Crapo RO. 1982. Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982, 18, S. 893-899.

Devine, BJ. 1974. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 8, 1974, S. 650-655.

Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Mattay MA. 1995. Identification of patients with acute lung injury: Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, 152, S. 1818-1824.

Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, Casaburi R. 2008. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: Basic assumptions and observations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008, 294, S. 1023-1031.

Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. 1987. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis.* 1987, 136, S. 662-668.

Elings VB, Lewis FR. 1982. A single indicator technique to estimate extravascular lung water. *J Surg Res.* 1982, 33, S. 375-385.

Erstad, BL. 2004. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med.* 2004, 30, S. 18-32.

Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ. 2002. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 287, 2002, 3, S. 345-355.

Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, Alía I, Gordo F, Ríos F. 2004. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004, 141, S. 440-445.

Fernandez-Mondejar E, Castano-Perez J, Rivera-Fernandez R, Colmenero-Ruiz M, Manzano F, Pérez-Villares J, de la Chica R. 2003. Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care.* 2003, 18, S. 1420-1424.

Fernandez-Mondejar E, Guerrero-Lopez F, Colmenero M. 2007. How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Crit Care.* 2007, 13, S. 79-83.

Frank, O. 1899. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z.Biol.* 1899, 37, S. 483-526.

Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS, Winchell MT, Fulkerson WJ, Harrell FE Jr, Teno JM, Layde P, Connors AF Jr, Phillips RS, Wenger NS. 1997. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. *Crit Care Med.* 1997, 25, S. 1962-1968.

Garrouste-Orgeas M, Troche G, Azoulay E, Caubel A, de Lassence A, Cheval C, Montesino L, Thuong M, Vincent F, Cohen Y, Timsit JF. 2004. Body mass index: An additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2004, 30, S. 437-443.

Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. 2007. Acute respiratory distress syndrome. *Die Innere Medizin Referenzwerk für den Facharzt.* Stuttgart : Schattauer, 2007.

Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007, 33, S. 96-103.

Goodman S, Shirov T, Weissman C. 2007. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg.* 2007, 104, S. 880-886.

Goulenok C, Monchi M, Chiche JD. 2004. Influence of overweight on ICU mortality: A prospective study. *Chest.* 2004, 125, S. 1441-1445.

Graf J, Tomicic V, Aguilera P, Espinoza M, Canals C. 2005. Relationship between extravascular lung water and oxygenation indices in patients with acute respiratory failure. *Critical Care.* 2005, 9, S. 99.

Groenveld AB, Verheij J. 2006. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2006, 32, S. 1315-1321.

Helmert U, Strube H. 2004. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland. *Gesundheitswesen.* 2004, 66, S. 409-415.

Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. 2002. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: Clinical implications. *Chest.* 2002, 121, S. 1956-1962.

Katzenelson R, Prel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. 2004. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004, 37, S. 1550-4.

Kinsman J, Moore J, Hamilton W. 1929. Studies on the circulation: I. Injection method: physical and mathematical considerations. *Am J Physiol.* 1929, 89, S. 322-330.

Kirov MY, Kuzdov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. 2004. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care Med.* 2004, 8, S. 451-8.

Kopp R, Kuhlen R, Max M, Rossaint R. 2002. Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002, 28, S. 244-255.

Kozieras J, Thuemer O, Sakka, SG. 2007. Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007, 33, S. 1619-1623.

Kuhlen, R. 2008. Akutes Lungenversagen. [Hrsg.] Larsen, Kuhlen, Jauch, Schölmerich Burchardi. *Die Intensivmedizin.* Heidelberg : Springer Verlag, 2008, S. 476-480.

Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. 2004. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004, 32, S. 691-699.

Kuzkov V, Kirov M, Sovershaev M, Kulkin V, Suberov E, Waerhaug K, Bjertnaes L. 2006. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006, 36, S. 1647-53.

Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. 2009. Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter. *Deutsches Ärzteblatt.* 2009, 40, S. 641-648.

Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A Falke KJ. 1995. Incidence, severity and mortality of acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Bd. 151, 4, S. 1121-1125.

Marik P, Doyle H, Varon J. 2003. Is obesity protective during critical illness? *Crit Care Shock.* 2003, 6, S. 156-162.

Marik P, Varon J. 1998. The obese patient in the ICU. *Chest.* 1998, 113, S. 492-498.

Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. 2005. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2005, 9, S. 74-82.

Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. 2003. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest.* 2003, 124(5), S. 1900-1908.

Michard F, Schachtrupp A, Toens C. 2005. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Care Crit Med.* 2005, 33, S. 1243-7.

Mitchel JP, Schuller D, Calandrino FS Schuster DP. 1992. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992, 145, S. 990-998.

Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD, Hudson LD, Caldwell E, Steinberg KP. 2007. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung injury. *Chest.* 2007, 131, S. 342-348.

Murray JF, Mathay MA, Luce JM, Flick MR. 1988. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988, 138, S. 720-723.

Network, Acute Respiratory Distress Syndrome. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrom. *N Engl J Med.* 2000, 342, S. 1301-1308.

Neumann, P. 1999. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double vs single indicator dilution technique. *Intensive Care Med.* 1999, 25, S. 216-219.

Newman E, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. 1951. The dye dilution method for describing the central circulation: an analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation.* 1951, 4, S. 735-746.

Nirmalan M, Niranjan M, Willard T, Edwards JD, Little RA, Dark PM. 2004. Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using thermal dilution in pigs with acute lung injury and haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2004, 93, S. 546-551.

Nirmalan M, Willard TM, Edwards DJ, Little RA, Dark PM. 2005. Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using the single transpulmonary thermal dilution technique in hypovolemic shock. *Anesthesiology.* 2005, 103, S. 805-812.

O'Brien JM, Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S. 2006. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006, 34, S. 738-744.

O'Brien JM, Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM. 2004. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2004, 140, S. 338-345.

Odgen CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. 2006. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006, 295, S. 1549-1555.

Patroniti N, Bellani G, Maggioni E, Manfio A, Marcora B, Pesenti A. 2005. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005, 33, S. 2547-54.

Peake SL, Morna JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ. 2006. The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: A prospective study. *Crit Care Med.* 2006, 34, S. 2929-2939.

Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Vicardi P, Gattinoni L. 1996. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest.* 1996, 109, S. 144-151.

Phillips C, Chesnutt M, Smith M. 2007. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted bodyweight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med.* 2007, 36, S. 69-73.

Ray D, Matchett S, Baker K, Wasser T, Young M. 2005. The Effect of Body Mass Index on Patient Outcomes in a Medical ICU. *Chest.* 2005, 127 (6), S. 2125-2131.

Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, Bein B. 2007. Global End-Diastolic Volume as a Variable of Fluid Responsiveness During Acute Changing Loading Conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007, 21, S. 650-654.

Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE. 2002. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002, 16, S. 191-195.

Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE. 2002. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2002, 28, S. 392-398.

Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E, Oldner A. 2006. Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med.* 2006, 34, S. 1437-1443.

Rubinfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. 1999. Interobserver variability in applying a radiograph definition for ARDS. *Chest.* 1999, 116, S. 1347-1353.

Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. 2005. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005, 353, S. 1685-1983.

Sakka S, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, Mcluckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2000. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Medicine.* 2000, 26, S. 180-7.

Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2002. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002, 122, S. 2080-2086.

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999, 25, S. 843-846.

Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, Artigas A, Reinhart K, Vincent JL. 2008. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008, 34, S. 1999-2009.

Salazar DE, Corcoran GB. 1988. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients. *Am J Med.* 1988, 84, S. 1053-1060.

Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, Okuyama M, Hayashi K, Nakae H, Tajimi K, Ogawa J. 2007. Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res.* 2007, 39, S. 7-13.

Schuster, DP. 1997. Identifying patients with ARDS: Time for a different approach. *Intensive Care med.* 1997, 23, S. 1197-1203.

Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA, Ho M, Pasculle AW. 1978. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis.* 1978, 138, S. 499-505.

Scillia P, Delcroix M, Lejeune P Mélot C, Struyven J, Naeije R, Gevenois PA. 1999. Hydrostatic pulmonary edema: evaluation with thin-section CT in dogs. *Radiology.* 1999, 211, S. 161-168.

Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. 2005. Impact of pulmonary artery catheter in critically ill patients. Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005, 294, S. 1664-1670.

Sivak ED, Wiedemann HP. 1986. Clinical measurement of extravascular lung water. *Crit Care Clin*. 1986, 2, S. 511-526.

Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. 2004. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004, 351, S. 2683-2696.

Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM. 2007. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007, 357, S. 741-752.

Snashall PD, Keyes SJ, Morgan BM, McAnulty RJ, Mitchell-Heggs PF, McIvor JM, Howlett KA. 1981. The radiographic detection of acute pulmonary edema. A comparison of radiographic appearances, densitometry and lung water in dogs. *Br J Radiol*. 1981, 54, S. 277-288.

Stewart, G. 1951. The pulmonary circulation firme, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart. *Am J Physiol*. 1951, 58, S. 20-44.

Stokholm KH Brochner-Mortensen J, Hoilund-Carlsen PF. 1980. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical funktion in obese women. *Int J Obes*. 1980, 4, S. 57-63.

Sturm, JA. 1990. Development and significance of lung water measurement in clinical and experimental practice. [Hrsg.] Pfeiffer UJ Lewis FR. *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Berlin : Springer, 1990.

Szakmany T, Heigl P, Molnar Z. 2004. Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis? *Anaesth Intensive Care*. 2004, 32(2), S. 196-201.

Tate RM, Repine JE. 1983. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1983, 128, S. 552-559.

Tremblay A, Bandi V. 2003. Impact of body mass on outcomes following critical care. *Chest*. 2003, 123, S. 1202-1207.

Varon J, Marik P. 2001. Management of the obese critically ill patient. . *Crit Care Clin*. 2001, 17, S. 187-200.

Vaughan RW, Conahan TJ III. Part I: cardiopulmonary consequences of morbid obesity. *Life Sci*. 26, S. 2119-2127.

Vincent JL, Gerlach H. 2004. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence based review. *Crit Care Med*. 2004, 32, S. 451-454.

Ware LB, Matthay MA. 2000. The acute respiratory distress syndrom. *N Engl J Med*. 2000, 342, S. 1334-1349.

Warner HR. 1953. Quantitations of beat to beat changes in stroke volume for the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol*. 1953, 5, S. 495-507.

Wesseling KH, Wit B, Weber AP, Smith N. 1983. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv. cardiovasc. Phys*. 1983, 5, S. 16-52.

Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a non linear three element model. *J Appl Physiol*. 1993, 74, S. 2566-2573.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009, 373, S. 1083-1096.

WHO. 2005. Global Obesity Forecast. 2005.

— **2005.** The global obesity problem. 2005.

— **1998.** *WHO report obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity.* Genf : s.n., 1998.

WHO, expert consultation. 2004. Appropriate body mass index for Asian populations and its implication for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004, S. 157-163.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. 2006. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006, Bd. 354, 21, S. 2564-2575.

Wiedemann HP. 2008. A perspective on the fluids and catheters treatment trial (FACTT). Fluid restriction is superior in acute lung injury and ARDS. *Cleve Clin J Med*. 75, 2008, 1, S. 42-48.

Wirth A. 2008. Epidemiologie. *Adipositas*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2008, S. 39-60.

Zeravik J, Pfeiffer UJ. 1989. Efficacy of high frequency ventilation combined with volume controlled ventilation in dependency of extravascular lung water. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989, 33, S. 568-574.

Zevarik J, Borg U, Pfeiffer UJ. 1990. Efficacy of pressure support ventilation dependent on extravascular lung water. *Chest*. 1990, 97, S. 1412-1419.

Literaturverzeichnis

Zilberberg M, Epstein S. 1998. Acute lung injury in the medical ICU: Comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, 157, S. 1159-1164.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Huber, der mich immer mit großem Engagement unterstützt und mir viele fachliche Anregungen gegeben hat. Besonders betonen möchte ich, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mit seiner ganzen Begeisterung die Arbeit betreute.

Mein weiterer Dank gilt besonders dem Ärzte- und Pflegeteam der Station 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar unter Prof. Schmid, die die Arbeit tatkräftig unterstützten und sie durch ihre aktive Mithilfe erst ermöglichten.

Herrn Dipl.-Stat. Tibor Schuster des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikum rechts der Isar danke ich sehr herzlich für die hervorragende Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten.

Besonders danke ich Kathrin, die mich mit viel Geduld fortwährend motivierte und mir bei der Lösung auftretender Probleme immer tatkräftig zur Seite stand.

Und schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich während meiner ganzen Zeit immer unterstützten. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.