

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Assoziationen des intraabdominellen Druckes zu Nierenfunktion, Lungenfunktion und Hämodynamik bei intensivpflichtigen Erkrankungen

Tobias Benjamin Lenz

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeney

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L.E. Huber
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 29.01.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.08.2019 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

A. <u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	4
B. <u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	6
C. <u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	9
1. <u>EINLEITUNG</u>	13
2. <u>DEFINITIONEN UND AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG</u>	14
2.1 DER INTRAABDOMINELLE DRUCK	14
2.1.1 DER PHYSIOLOGISCHE INTRAABDOMINELLE DRUCK	14
2.1.2 DER ERHÖHTE INTRAABDOMINELLE DRUCK	14
2.1.3 DER ABDOMINELLE PERFUSIONSDRUCK	15
2.1.4 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN / KLINISCHE RELEVANZ	16
2.1.5 PATHOPHYSIOLOGIE DES ERHÖHTEN INTRAABDOMINELLEN DRUCKES	20
2.1.6 THERAPIEKONZEPTE DES ERHÖHTEN INTRAABDOMINELLEN DRUCKES	31
2.1.7 MESSUNG DES INTRAABDOMINELLEN DRUCKES	36
2.2 DAS HÄMODYNAMISCHE MONITORING	40
2.2.1 ZIELE DES HÄMODYNAMISCHEN MONITORINGS	40
2.2.2 METHODEN DES HÄMODYNAMISCHEN MONITORINGS, WICHTIGE HÄMODYNAMISCHE KENNGRÖßEN UND STELLENWERT IHRER SURROGATPARAMETER	41
2.3 MASCHINELLE BEATMUNG UND WICHTIGE PARAMETER	57
3. <u>ZIELE DER STUDIE</u>	60
4. <u>MATERIAL UND METHODEN</u>	62
4.1.1 PATIENTENSELEKTION	62
4.1.2 BASELINE-CHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG	62
4.1.3 INTENSIVMEDIZINISCHES MONITORING	62
4.1.4 BLUTGASANALYSE	65
4.1.5 SCORES	65
4.1.6 HÄMODYNAMISCHE MESSUNGEN	66
4.1.7 BLASENDRUCKMESSUNG	66
4.1.8 DOKUMENTATION UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	67
5. <u>ERGEBNISSE</u>	69
5.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	69

5.2 IAP UND PATIENTENCHARAKTERISTIK	72
5.3 IAP UND LAGERUNG	77
5.4 IAP UND NIERENFUNKTION	82
5.4.1 AKUTES NIERENVERSAGEN	82
5.4.2 NIERENINSUFFIZIENZ	84
5.5 IAP UND LUNGENFUNKTION	87
5.5.1 ARTERIELLE BLUTGASE	87
5.5.2 OXYGENIERUNG	89
5.5.3 BEATMUNG	96
5.5.4 DIE SAUERSTOFFBINDUNGSKURVE IN ABHÄNGIGKEIT DES IAP	104
5.5.5 INTRAPULMONALER RECHT-LINKS-SHUNT	107
5.5.6 EXTRAVASKULÄRER LUNGENWASSER-INDEX	114
5.6 IAP UND HÄMODYNAMIK	118
5.6.1 ZVD	118
5.6.2 WEITERE PARAMETER DER HÄMODYNAMIK UND MAKROZIRKULATION	125
5.6.3 REGRESSIONSMODELLE MIT DEM ZVD ALS ABHÄNGIGE VARIABLE	126
5.7 IAP UND MIKROZIRKULATION	129
5.7.1 KORRELATIONEN UND VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN	129
5.7.2 REGRESSIONSMODELLE MIT DER ZENTRALVENÖSEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG ALS ABHÄNGIGE VARIABLE	131
5.8 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	133
<u>6. DISKUSSION</u>	<u>138</u>
6.1 NIERENFUNKTION	140
6.2 LUNGENFUNKTION	141
6.3 HÄMODYNAMIK	147
6.4 PATIENTENCHARAKTERISTIK UND LAGERUNG	152
6.5 AUSBLICK: MIKROZIRKULATION	154
6.6 STÄRKEN DER STUDIE	156
6.7 LIMITATIONEN DER STUDIE	156
<u>7. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	<u>158</u>
<u>D. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>163</u>
<u>E. DANKSAGUNG</u>	<u>175</u>
<u>F. LEBENSLAUF</u>	<u>176</u>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 DRUCK-VOLUMEN-KURVE DES ABDOMINELLEN KOMPARTIMENTS (NACH (MALBRAIN, DE LAET ET AL. 2013)).....	20
ABBILDUNG 2 IAH UND ACS - THERAPIEALGORITHMUS (ADAPTIERT NACH (KIRKPATRICK, ROBERTS ET AL. 2013)).....	34
ABBILDUNG 3 IAH UND ACS - ABGESTUFTER THERAPIEALGORITHMUS - KONSERVATIVE MASSNAHMEN (ADAPTIERT NACH(VON DELIUS, HUBER ET AL. 2010) UND (KIRKPATRICK, ROBERTS ET AL. 2013))	35
ABBILDUNG 4 INDIKATORDILUTIONSKURVE IN LINEARER UND HALBLOGARITHMISCHER DARSTELLUNG (ADAPTIERT NACH (HENRIKSEN, JENSEN ET AL. 2014)).....	47
ABBILDUNG 5 THERMODILUTIONSKURVE (ADAPTIERT NACH (HUBER AND ROCKMANN 2008))	48
ABBILDUNG 6 INTRATHORAKALES THERMOVOLUMEN (ITTV, GRAU).....	52
ABBILDUNG 7 PULMONALES THERMOVOLUMEN (PTV, GRAU)	52
ABBILDUNG 8 GESAMTENDDIASTOLISCHES VOLUMEN (GEDV, GRAU)	52
ABBILDUNG 9 HISTOGRAMM, VERTEILUNG DER IAP-WERTE (ALLE MESSUNGEN)	70
ABBILDUNG 10 KORRELATION IAP / BMI (PATIENTENMITTELWERTE)	72
ABBILDUNG 11 KORRELATION IAP / APACHE-II-SCORE BEI AUFNAHME	73
ABBILDUNG 12 VERGLEICH DES IAP-MITTELWERTES ZWISCHEN MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN PATIENTEN (ALLE MESSUNGEN).....	74
ABBILDUNG 13 VERTEILUNG DES IAP IN ABH. DER HAUPTDIAGNOSEN (ALLE MESSUNGEN).....	75
ABBILDUNG 14 BOXPLOT-DIAGRAMM ZUR VERTEILUNG DES IAP IN ABH. DER LAGE WÄHREND DER MESSUNG (ALLE MESSUNGEN).....	78
ABBILDUNG 15 VERGLEICH DER LAGEABHÄNGIGEN IAP-MITTELWERTE DER PATIENTEN MIT WECHSEL ZWISCHEN RÜCKENLAGE UND 30°-OHL INNERHALB DES STUDIENZEITRAUMES	81
ABBILDUNG 16 VERGLEICH DER LAGEABHÄNGIGEN IAP-MITTELWERTE DER PATIENTEN MIT WECHSEL ZWISCHEN RÜCKENLAGE UND BAUCLAGE INNERHALB DES STUDIENZEITRAUMES.....	81
ABBILDUNG 17 KORRELATION IAP / GFR (TAG DER STUDIENAUFNAHME, GESAMTKOLLEKTIV).....	85
ABBILDUNG 18 KORRELATION IAP / GFR (TAG DER STUDIENAUFNAHME, GFR <90ML/MIN/1,73QM)	85
ABBILDUNG 19 KORRELATION IAP / GFR (TAG DER STUDIENAUFNAHME, GFR <60ML/MIN/1,73QM)	86
ABBILDUNG 20 KORRELATION IAP / PAO ₂ (PATIENTENMITTELWERTE, GESAMTKOLLEKTIV)	88
ABBILDUNG 21 KORRELATION IAP / SAO ₂ (PATIENTENMITTELWERTE, GESAMTKOLLEKTIV)	88
ABBILDUNG 22 KORRELATION IAP / HOROWITZ-INDEX (PATIENTENMITTELWERTE, GESAMTKOLLEKTIV).....	90
ABBILDUNG 23 HOROWITZ-INDEX IN ABH. DER HAUPTDIAGNOSE (ALLE MESSUNGEN).....	92
ABBILDUNG 24 HOROWITZ-INDEX IN ABH. DER HAUPTDIAGNOSE UND DES PHYSIOLOGISCHEN VS. ERHÖHTEN IAP (ALLE MESSUNGEN).....	92
ABBILDUNG 25 KORRELATION IAP / HOROWITZ-INDEX (PATIENTENMITTELWERTE, SUBGRUPPE SEPSIS)	95
ABBILDUNG 26 KORRELATION IAP / HOROWITZ-INDEX (PATIENTENMITTELWERTE, SUBGRUPPE LEBERZIRRHOSE)	95
ABBILDUNG 27 VERTEILUNG VON MASCHINELLER BEATMUNG UND SPONTANATMUNG SOWIE PHYSIOLOGISCHEM UND ERHÖTEM IAP (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN)	97
ABBILDUNG 28 KORRELATION IAP / P _{MITTEL} (SUBGRUPPE SEPSIS, BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN).....	102
ABBILDUNG 29 KORRELATION IAP / P _{MITTEL} (SUBGRUPPE ARDS/PNEUMONIE/RESP. INSUFFIZIENZ, BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN)	102

ABBILDUNG 30 KORRELATION IAP / P_{MITTEL} (SUBGRUPPE LEBERZIRRHOSE, BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN)	103
ABBILDUNG 31 VERGLEICH DER SAUERSTOFFBINDUNGSKURVE BEI PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN).....	105
ABBILDUNG 32 VERGLEICH DER SAUERSTOFFBINDUNGSKURVE BEI PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (GESAMTKOLLEKTIV ALLE MESSUNGEN).....	105
ABBILDUNG 33 VERGLEICH DER VEREINFACHTEN SAUERSTOFFBINDUNGSKURVE AUS DEM MEDIAN DER SAO_2 - KATEGORIEN IN 5MMHG-SCHRITTEN BEI PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP(GESAMTKOLLEKTIV).....	106
ABBILDUNG 34 HISTOGRAMM INTRAPULMONALER RECHTS-LINKS-SHUNT (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN)	108
ABBILDUNG 35 VERTEILUNG DER INTRAPULMONALEN SHUNT-FRAKTION IN DEN HAUPTDIAGNOSEN (ALLE MESSUNGEN)	110
ABBILDUNG 36 VERTEILUNG DER INTRAPULMONALEN SHUNT-FRAKTION IN DEN HAUPTDIAGNOSEN IN ABH. VON PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (ALLE MESSUNGEN)	111
ABBILDUNG 37 KORRELATION IAP / INTRAPULMONALE SHUNTFRAKTION (SUBGRUPPE LEBERZIRRHOSE, PATIENTENMITTEL)	113
ABBILDUNG 38 KORRELATION IAP / ELWI IM GESAMTKOLLEKTIV (PATIENTENMITTELWERTE).....	114
ABBILDUNG 39 BOXPLOT VERTEILUNG DES ELWI IN DEN DREI HÄUFIGSTEN HAUPTDIAGNOSEN (ALLE MESSUNGEN)	115
ABBILDUNG 40 KORRELATION IAP / ELWI (SUBGRUPPE SEPSIS, PATIENTENMITTELWERTE)	117
ABBILDUNG 41 KORRELATION IAP/ZVD (PATIENTENMITTELWERTE).....	118
ABBILDUNG 42 VERTEILUNG VON ZVK-LAGE UND PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (ALLE MESSUNGEN)	119
ABBILDUNG 43 BOXPLOT-DIAGRAMM, VERGLEICH VERTEILUNG DER ZVD-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VON ZVK-LAGE UND IAP (ALLE MESSUNGEN)	120
ABBILDUNG 44 BOXPLOT-DIAGRAMM, VERGLEICH VERTEILUNG DER ZVD-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VON ZVK-LAGE UND IAP (PATIENTENMITTELWERTE).....	123
ABBILDUNG 45 KORRELATION IAP/ZVD, ZVK IN V. FEMORALIS (PATIENTENMITTELWERTE).....	124
ABBILDUNG 46 KORRELATION $ScvO_2$ / IAP (ALLE MESSUNGEN, GESAMTKOLLEKTIV)	130
ABBILDUNG 47 KORRELATION ANIONENLÜCKE / IAP (ALLE MESSUNGEN, PATIENTEN MIT $pH < 7,35$).....	130

A. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 AUSZUG AUS DEN 2013 WSACS KONSENSDEFINITIONEN (ADAPTIERT NACH (KIRKPATRICK, ROBERTS ET AL. 2013)).....	16
TABELLE 2 INZIDENZ/PRÄVALENZ DES ERHÖHTEN IAP.....	18
TABELLE 3 RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN VON IAH UND ACS (ADAPTIERT NACH (VON DELIUS, HUBER ET AL. 2010, KIRKPATRICK, ROBERTS ET AL. 2013)).....	20
TABELLE 4 EIGENSCHAFTEN EINES IDEALEN HÄMODYNAMISCHEN MONITORINGVERFAHRENS (ADAPTIERT NACH (VINCENT, RHODES ET AL. 2011)).....	41
TABELLE 5 PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	69
TABELLE 6 PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	69
TABELLE 7 VERTEILUNG DER IAP-WERTE (ALLE MESSUNGEN)	70
TABELLE 8 EINTEILUNG IAH/ACS (ALLE MESSUNGEN).....	71
TABELLE 9 EINTEILUNG IAH/ACS (PATIENTENMITTELWERTE ÜBER DEN GESAMTEN STUDIENZEITRAUM)	71
TABELLE 10 VERTEILUNG WICHTIGER BEATMUNGSDRÜCKE (ALLE MESSUNGEN).....	71
TABELLE 11 VERTEILUNG WICHTIGER HÄMODYNAMISCHE PARAMETER (ALLE MESSUNGEN)	71
TABELLE 12 KORRELATIONEN IAP / BMI (PATIENTENMITTELWERTE)	72
TABELLE 13 KORRELATIONEN IAP/APACHE II-SCORE (ERSTE MESSUNG BEI STUDIENAUFNAME, PATIENTENMAXIMUM UND -MITTELWERT).....	73
TABELLE 14 VERGLEICH VON MEDIAN UND MITTELWERTEN DES IAP IN ABHÄNGIGKEIT DES GESCHLECHTS (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTELWERTE).....	74
TABELLE 15 MEDIAN UND MITTELWERT DES IAP IN ABH. DER HAUPTDIAGNOSEN (ALLE MESSUNGEN)	75
TABELLE 16 VERTEILUNG VON PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP AUF DIE DIAGNOSEGRUPPEN (ALLE MESSUNGEN) ..	76
TABELLE 17 VERTEILUNG VON PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP AUF DIE DIAGNOSEGRUPPEN (PATIENTENMITTELWERTE).....	76
TABELLE 18 VERGLEICH VON MITTELWERTEN UND MEDIAN DES IAP IN ABHÄNGIGKEIT DER LAGERUNG (ALLE MESSUNGEN).....	77
TABELLE 19 VERTEILUNG PHYSIOLOGISCHER VS. ERHÖHTER IAP-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT DER LAGERUNG ZUM MESSZEITPUNKT (ALLE MESSUNGEN)	78
TABELLE 20 MANN-WHITNEY-U-TEST VERTEILUNG DES IAP IN RL, BL UND 30°OHL (ALLE MESSUNGEN, NUR PATIENTEN MIT LAGERUNGSWECHSEL).....	79
TABELLE 21 ANZAHL DER PATIENTEN UND MESSUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT DER LAGERUNG ZUM MESSZEITPUNKT (ALLE MESSUNGEN, NUR PATIENTEN MIT LAGERUNGSWECHSEL)	80
TABELLE 22 WILCOXON-VORZEICHENRANGTEST VERTEILUNG DES IAP IN RL, BL, 30°OHL (PATIENTENMITTELWERTE DER MESSUNGEN IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN LAGERUNGEN)	80
TABELLE 23 VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN DER GFR BEI PATIENTEN MIT VS. PATIENTEN OHNE ANV (TAG DES STUDIENEINSCHLUSS, GESAMTKOLLEKTIV).....	83
TABELLE 24 VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN VON MAP, IAP, APP, FG BEI PATIENTEN MIT ANV VS. PATIENTEN OHNE ANV (TAG DES STUDIENEINSCHLUSS, GESAMTKOLLEKTIV).....	83
TABELLE 25 KORRELATION IAP / GFR (TAG DES STUDIENEINSCHLUSS, GESAMTKOLLEKTIV).....	84
TABELLE 26 KORRELATION FG / GFR (TAG DES STUDIENEINSCHLUSS, GESAMTKOLLEKTIV).....	84

TABELLE 27 KORRELATION IAP / PAO ₂ UND SAO ₂ (ALLE MESSUNGEN, GESAMTKOLLEKTIV).....	87
TABELLE 28 KORRELATION IAP / PAO ₂ UND SAO ₂ (PATIENTENMITTELWERTE, GESAMTKOLLEKTIV).....	87
TABELLE 29 KORRELATIONEN DES IAP MIT PARAMETERN DER OXYGENIERUNG (ALLE MESSUNGEN).....	90
TABELLE 30 KORRELATIONEN DES IAP MIT PARAMETERN DER OXYGENIERUNG (PATIENTENMITTELWERTE).....	90
TABELLE 31 VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN DES HOROWITZ-INDEX IN DEN SUBGRUPPEN SEPSIS, LEBERZIRRHOSE UND ARDS/PNEUMONIE/RESPIRATORISCHE INSUFFIZIENZ (ALLE MESSUNGEN, NORMWERTE NACH (RANIERI, RUBENFELD ET AL. 2012)).....	91
TABELLE 32 MANN-WHITNEY-U-TEST VERTEILUNG HOROWITZ-INDEX IN ABH. VON PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (SUBGRUPPENANALYSE, ALLE MESSUNGEN).....	93
TABELLE 33 KORRELATIONEN DES IAP MIT PARAMETERN DER OXYGENIERUNG (SUBGRUPPENANALYSE, ALLE MESSUNGEN)	94
TABELLE 34 KORRELATIONEN DES IAP MIT PARAMETERN DER OXYGENIERUNG (SUBGRUPPENANALYSE, PATIENTENMITTELWERTE).....	94
TABELLE 35 VERTEILUNG PHYSIOLOGISCHER VS. PATHOLOGISCHER IAP-WERTE IN ABH. DER BEATMUNG (ALLE MESSUNGEN).....	97
TABELLE 36 KORRELATION IAP / TIDALVOLUMEN (BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN / PATIENTENMITTELWERTE).....	98
TABELLE 37 VERTEILUNG DER MESSUNGEN BEI SPONTAN ATMENDEN UND MASCHINELL BEATMETEN PATIENTEN INNERHALB DER DREI HÄUFIGSTEN HAUPTDIAGNOSEN.....	98
TABELLE 38 MEDIAN UND MITTELWERT DES P _{MITTEL} IN ABH. VON HAUPTDIAGNOSE UND PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN).....	99
TABELLE 39 MEDIAN UND MITTELWERT DES PEEP IN ABH. VON HAUPTDIAGNOSE UND PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN).....	100
TABELLE 40 MEDIAN UND MITTELWERT DES P _{MAX} IN ABH. VON HAUPTDIAGNOSE UND PHYSIOLOGISCHEM VS. ERHÖHTEM IAP (BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN).....	100
TABELLE 41 SUBGRUPPENANALYSE, KORRELATION VON IAP UND PEEP, P _{MITTEL} BZW. P _{MAX} (BEATMETE PATIENTEN, ALLE MESSUNGEN).....	101
TABELLE 42 SAO ₂ IN ABHÄNGIGKEIT DES PAO ₂ , VERGLEICH PHYSIOLOGISCHER VS. ERHÖHTER IAP (ALLE MESSUNGEN)	106
TABELLE 43 KORRELATIONEN DES INTRAPULMONALEN SHUNT MIT BLUTGASEN UND OXYGENIERUNGSPARAMETERN (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN).....	108
TABELLE 44 KORRELATIONEN DES INTRAPULMONALEN SHUNT MIT BLUTGASEN UND OXYGENIERUNGSPARAMETERN (GESAMTKOLLEKTIV, PATIENTENMITTELWERTE).....	108
TABELLE 45 KORRELATION DES IAP MIT DEM INTRAPULMONALEN SHUNT (GESAMTKOLLEKTIV, PATIENTENMITTELWERTE)	108
TABELLE 46 VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN DER INTRAPULMONALEN SHUNT-FRAKTION IN DEN SUBGRUPPEN SEPSIS, LEBERZIRRHOSE UND ARDS/PNEUMONIE/RESP. INSUFFIZIENZ (ALLE MESSUNGEN, NORMWERTE NACH (RATHGEBER 11.08.2010)).....	110
TABELLE 47 MANN-WHITNEY-U-TEST VERTEILUNG DER INTRAPULMONALEN SHUNTFRAKTION IN DEN KATEGORIEN PHYSIOLOGISCHEN VS. ERHÖHTER IAP (SUBGRUPPENANALYSE, ALLE MESSUNGEN, GESAMTKOLLEKTIV).....	111

TABELLE 48 KORRELATIONEN INTRAPULMONALER RECHTS-LINKS-SHUNT / IAP IN SUBGRUPPEN NACH DER HAUPTDIAGNOSE (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTELWERTE).....	112
TABELLE 49 KORRELATIONEN ELWI / IAP IM GESAMTKOLLEKTIV (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTEL)	114
TABELLE 50 VERGLEICH ZENTRALER TENDENZEN DES ELWI IN DEN SUBGRUPPEN SEPSIS, LEBERZIRRHOSE UND ARDS/PNEUMONIE/RESP. INSUFF (ALLE MESSUNGEN).....	115
TABELLE 51 KORRELATIONEN IAP / ELWI IN DEN SUBGRUPPEN NACH DER HAUPTDIAGNOSE (ALLE MESSUNGEN / PATIENTENMITTELWERTE)	116
TABELLE 52 KORRELATION IAP/ZVD (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTELWERTE)	118
TABELLE 53 VERGLEICH VON MITTELWERTEN UND MEDIAN DES ZVD IN ABHÄNGIGKEIT VON IAP UND ZVK-LAGE (ALLE MESSUNGEN).....	120
TABELLE 54 VERTEILUNG PATHOLOGISCHER ZVD-WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VON IAP UND ZVK-LAGE (ALLE MESSUNGEN)	121
TABELLE 55 BIVARIATE ASSOZIATIONEN ZVK/IAP IN DEN NACH ZVK-LAGE GEBILDETEN SUBGRUPPEN (ALLE MESSUNGEN).....	121
TABELLE 56 MANN-WHITNEY-U-TEST VERTEILUNG ZVD IN IAP < 12 mmHg UND ≥ 12 mmHg (ALLE MESSUNGEN) ...	122
TABELLE 57 KORRELATIONEN IAP/ZVD IN DEN SUBGRUPPEN ZVK IN V. JUGULARIS/ZVK IN V. FEMORALIS (PATIENTENMITTELWERTE).....	124
TABELLE 58 MANN-WHITNEY-U-TEST VERTEILUNG ZVD IN IAP < 12 mmHg UND ≥ 12 mmHg (PATIENTENMITTELWERTE).....	124
TABELLE 59 KORRELATION IAP / HERZFREQUENZ (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTELWERTE)	125
TABELLE 60 KORRELATIONEN IAP / DIASTOLISCHER BLUTDRUCK (ALLE MESSUNGEN, PATIENTENMITTELWERTE)	125
TABELLE 61 MODELGÜTE MODEL 2, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZVD (GESAMTKOLLEKTIV, PATIENTENMITTELWERTE)	126
TABELLE 62 ERGEBNISTABELLE MODELL 2, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZVD (GESAMTKOLLEKTIV, PATIENTENMITTELWERTE)	126
TABELLE 63 MODELLGÜTE MODELL 3, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZVD (ZVK IN V. JUGULARIS, PATIENTENMITTELWERTE).....	127
TABELLE 64 ERGEBNISTABELLE MODELL 3, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZDV (ZVK IN V. JUGULARIS, PATIENTENMITTELWERTE)	127
TABELLE 65 MODELLGÜTE MODEL 3, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZVD (ZVK IN V. FEMORALIS, PATIENTENMITTELWERTE)	128
TABELLE 66 ERGEBNISTABELLE MODELL 3, ABHÄNGIGE VARIABLE: ZVD (ZVK IN V. FEMORALIS, PATIENTENMITTELWERTE)	128
TABELLE 67 KORRELATIONEN IAP / ZENTRALVENÖSE BLUTGASE UND SAUERSTOFFVERBRAUCH (ALLE MESSUNGEN, GESAMTKOLLEKTIV).....	129
TABELLE 68 KORRELATION IAP / ANIONENLÜCKE (PATIENTEN MIT PH <7,35, ALLE MESSUNGEN)	129
TABELLE 69 MODELGÜTE MODELL 2, ABHÄNGIGE VARIABLE: ScvO ₂ (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN)	132
TABELLE 70 ERGEBNISTABELLE MODELL 2, ABHÄNGIGE VARIABLE: ScvO ₂ (GESAMTKOLLEKTIV, ALLE MESSUNGEN).....	132

B. Abkürzungsverzeichnis

(R)FG	(renaler) Filtrationsgradient
30°-OHL	30°-Oberkörperhochlage
AaDO₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ACS	Abdominelles Kompartmentsyndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANF	Atrialer Natriuretischer Faktor
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health-II-Score
APP	Abdomineller Perfusionsdruck
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BL	Bauchlage
BMI	Body Mass Index
C	Compliance
CaO₂	Arterielle Sauerstoffkonzentration
CcO₂	Pulmonalkapilläre Sauerstoffkonzentration
CO	Cardiac Output / kardiale Auswurfleistung
CO	Kohlenstoffmonoxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CvO₂	Gemischt-venöse Sauerstoffkonzentration
DO₂(I)	Sauerstoffangebot (Index)
dP_{max}	Druckkurvenanstieg des arteriellen Blutdrucks
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser-Index
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GEDV / GEDI	Globales enddiastolisches Volumen / Globaler Enddiastolischer Volumenindex
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	Häufigkeit
Hb	Hämoglobinkonzentration
Hf	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HPS	Hepatopulmonales Syndrom

HZV	Herzzeitvolumen
I:E	Inspiration : Expiration
IAH	Intraabdominelle Hypertonie
IAP	Intra-abdomineller Druck
ICG	Indocyaningrün
ICP	Intrakranieller Druck
INR	International Normalized Ratio
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITP	Intrathorakaler Druck
ITTV	Intrathorakales Thermalvolumen
LAEDV(I)	Linksatriales enddiastolisches Volumen (Index)
LVDA(I)	Left Ventricular End-Diastolic Area (Index)
LVEDV(I)	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (Index)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MDT	Magen-Darm-Trakt
MELD-Score	Model End Stage Liver Disease-Score
MFI	Mikrovaskulärer Flussindex
MV	„Mechanical Ventilation“ / Maschinelle Beatmung
N	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
O₂ER	Sauerstoffextraktionsrate
P	Druck
p	Signifikanz
paCO₂	Arterieller CO ₂ -Partialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
paO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAO₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
paO₂/pAO₂	Arterioalveoläre O ₂ -Ratio
PAOP / PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
P_{ASB}	Inspiratorische Druckunterstützung bei maschinell unterstützter Spontanatmung (ASB = „assisted spontaneous breathing“)
P_{ATM}	Atmosphärischer Druck
PBV	Pulmonales Blutvolumen
pCO₂	CO ₂ -Partialdruck
pcvO₂	Zentralvenöser Sauerstoffpartialdruck

PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
P_{H2O}	Wasserdampfdruck
PiCCO®	Pulse contour cardiac output
P_{insp}	Inspiratorischer Druck
P_{max}	Maximaler Atemwegsdruck
P_{mittel}	Mittlerer Atemwegsdruck
PPV	Pulse Pressure Variation
PTV	Pulmonales Thermalvolumen
Q_s/Q_t	Intrapulmonale Shunt-Fraktion
R	Respirationskoeffizient
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAEDV(I)	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen (Index)
RI	renaler arterieller Resistive Index
RL	Rückenlage
RPP	Renaler Perfusionsdruck
RVEDV(I)	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (Index)
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVP	Renal-venöser Druck
RVR	Renale vaskuläre Resistenz
SA	Spontanatmung
SaO₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
ScO₂	Pulmonalkapilläre Sauerstoffsättigung
ScvO₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SDF	„Sidestream Dark Field“ / Dunkelfeld
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA-Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment-Score
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SvO₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVR(I)	Systemische vaskuläre Resistenz (Index)
SVV	Schlagvolumen-Variation
SVV	Stroke Volume Variation
TEE	Transösophageale Sonographie

TNFα	Tumornekrosefaktor α
V	Volumen
VO₂(I)	Sauerstoffverbrauch (Index)
WSACS	World Society of the Abdominal Compartment Syndrome / the Abdominal Compartment Society
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten intraabdominellen Druck (IAP) und ernstzunehmenden Funktionseinschränkungen vieler Organsysteme wird in zahlreichen Studien deutlich. Neben Funktionseinschränkungen der Bauchorgane wurden Zusammenhänge zum Herz-Kreislauf-System, den Nieren, dem respiratorischen System und sogar dem zentralen Nervensystem (ZNS) beobachtet. (Deeren, Dits et al. 2005, Cheatham and Malbrain 2007, De Laet, Malbrain et al. 2007, P. Pelosi 2007, De Waele, De Laet et al. 2011) Bei kritisch kranken Patienten wurde ein erhöhter IAP darüber hinaus mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. (Malbrain, Chiumello et al. 2004, Malbrain, Chiumello et al. 2005)

Wachsende Aufmerksamkeit auf das Syndrom der intraabdominellen Hypertonie schuf 2004 die Gründung der World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (mittlerweile: WSACS – the Abdominal Compartment Society). Diese Vereinigung hat es sich zum Ziel gesetzt, die Forschung voranzutreiben, wichtige Aufklärungsarbeit zu leisten sowie das Überleben der betroffenen Patienten zu verlängern. (Kirkpatrick, De Waele et al. 2015) Im Rahmen einer internationalen Expertenkonferenz veröffentlichte die WSACS 2006 erstmals Konsensusdefinitionen sowie Therapieempfehlungen, die im Jahr 2013 anhand des aktuellen Forschungsstandes überarbeitet und erweitert wurden. (Malbrain, Cheatham et al. 2006, Cheatham, Malbrain et al. 2007, Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Die Entwicklung zeigt das zunehmende Interesse an diesem noch verhältnismäßig jungen Forschungsgebiet.

Der kleinste gemeinsame Nenner der Therapie nahezu aller intensivpflichtigen Erkrankungen ist die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung der lebenswichtigen Organe mit Sauerstoff. Ein stabiler Kreislauf und eine suffiziente Atmung sind als wichtige Voraussetzungen dafür bei vielen intensivpflichtigen Erkrankungen mehr oder weniger stark beeinträchtigt. Standard eines jeden intensivmedizinischen Therapieregimes sind daher das hämodynamische Monitoring und die Flüssigkeitsbilanzierung sowie Blut- und etwas seltener Atemgasanalysen zur Beurteilung von Kreislaufsituation und Lungenfunktion. (Huber and Rockmann 2008)

Dieser Umstand macht die Betrachtung der Assoziationen des IAP zu Nierenfunktion, Lungenfunktion und Hämodynamik besonders interessant. Das Verständnis der komplexen Zusammenhänge erfordert ein grundlegendes Verständnis der Pathophysiologie des erhöhten IAP, der Methoden des hämodynamischen Monitorings sowie der maschinellen Beatmung und wichtiger respiratorischer Surrogat-Parameter. Der folgende erste Abschnitt gibt einen Überblick über den bisherigen Kenntnisstand und Stand der Forschung sowie darüberhinausgehende Überlegungen zu den theoretischen Hintergründen.

2. Definitionen und aktueller Stand der Forschung

2.1 Der intraabdominelle Druck

2.1.1 Der physiologische intraabdominelle Druck

Der IAP ist definiert als der in der Bauchhöhle vorherrschende Druck im stationären Zustand. Die Compliance der Bauchhöhle ist aufgrund ihrer Begrenzung aus starren und halbstarren Anteilen anfällig für Druckveränderungen. Mögliche Ursachen einer Druckveränderung sind Volumenänderungen der enthaltenen Organe, Flüssigkeitsansammlungen, Raumforderungen sowie Einschränkungen der Compliance, die z. B. durch Verbrennungen, Adipositas, Aszites, einem engen Wundverschluss nach abdominalchirurgischen Eingriffen oder Rückenlage auftreten. (Malbrain, De Laet et al. 2013) Der IAP wird in der Regel in mmHg angegeben und liegt bei gesunden Personen zwischen Werten im atmosphärischen, d. h. um 0mmHg, und Werten im leicht subatmosphärischen Bereich. (Sanchez, Tenofsky et al. 2001) Kritisch erkrankte Patienten weisen derweil IAP Werte zwischen 5 und 7mmHg auf. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Aus solchen Patienten setzt sich das Kollektiv dieser Studie zusammen. Für stark adipöse Patienten scheint eine Erhöhung der Normwerte auf 7 – 14mmHg notwendig. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der direkte Einfluss des intraabdominellen Fettgewebes auf die Bauchdruckmessung. Des Weiteren untersuchen aktuelle Forschungsarbeiten den Einfluss von Beatmungsdrücken, Lagerung, bauchchirurgischen Eingriffen sowie verschiedenen Komorbiditäten auf den IAP. (Sanchez, Tenofsky et al. 2001, Malbrain, Chiumello et al. 2004, De Keulenaer, De Waele et al. 2009) Auf diese und andere Zusammenhänge wird im Verlauf der vorliegenden Arbeit näher eingegangen.

2.1.2 Der erhöhte intraabdominelle Druck

Die intraabdominelle Hypertonie (IAH) ist definiert als anhaltende oder wiederkehrende pathologische Erhöhung des IAP auf Werte ≥ 12 mmHg. Eine Abstufung erfolgt gemäß Tabelle 1 in vier Grade. Bei konstanten Druckerhöhungen auf Werte über 20 mmHg, in Verbindung mit neu aufgetretenem Organversagen, spricht man von einem abdominellen Kompartmentsyndrom (ACS). Je nach Ursache und zeitlichem Verlauf werden drei Formen unterschieden. Das primäre ACS kennzeichnet sich durch akutes oder subakutes Auftreten und einer zugrunde liegenden intraabdominellen Pathologie, wie z. B. einem rupturierten Aortenaneurysma, Verletzungen im Rahmen eines Abdominaltraumas, Hämoperitoneum, akuter Pankreatitis, Lebertransplantation oder retroperitonealer Hämorrhagie. Die meisten Patienten mit primärem ACS sind Patienten nach viszeralchirurgischen Eingriffen oder Traumapatienten. Das sekundäre ACS hat extraabdominelle Ursachen, wie Sepsis, Kapillarlecks, Verbrennungen oder Infundierung großer Mengen Flüssigkeit. Der zeitliche Verlauf ist subakut bis chronisch und betroffen sind meist internistische

Patienten oder Opfer von Verbrennungen. Tritt ein primäres oder sekundäres ACS nach zunächst erfolgreicher Behandlung erneut auf, bezeichnet man dies als rekurrent. Ein rekurrentes ACS ist mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013, Malbrain, De Laet et al. 2013)

2.1.3 Der abdominelle Perfusionsdruck

Die pathophysiologischen Effekte und klinischen Manifestationen der IAH und des ACS sind komplex und betreffen eine Reihe verschiedener Organsysteme. Es ist daher naheliegend, Diagnostik, Prognose und Therapieplanung nicht alleine auf den IAP zu stützen, zumal dessen Normwerte nicht nur zwischen verschiedenen Patienten, sondern auch für den einzelnen Patienten Schwankungen aufweisen, die von zahlreichen Faktoren abhängig sind. Entscheidende Teile des Pathomechanismus des ACS sind die Hypoperfusion und die nachfolgende Ischämie der intra- und retroperitonealen Organe. Als Maß für die Gewebsperfusion dieser Organe dient der abdominelle Perfusionsdruck (APP). Dieser ist definiert als Differenz aus mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP) und dem IAP, d. h. als

$$APP = MAP - IAP$$

In einer retrospektiven Studie untersuchten Cheatham et al. an 144 chirurgischen IAH-Patienten die Vorhersagekraft der APP-Werte für den Erfolg der Volumenersatztherapie und das Überleben von IAH und ACS. In multiplen Regressionsanalysen erwiesen sich der APP und die stündliche Urinausscheidung als überlegen gegenüber etablierten Parametern, wie dem arteriellen pH-Wert, dem Base Excess, dem arteriellen Laktat-Wert sowie dem MAP und dem IAP als eigenständige Parameter. (Cheatham, White et al. 2000) Es scheint sinnvoll, für den APP Werte über 60 mmHg anzustreben, da diese mit einer höheren Überlebensrate von IAH und ACS korrelieren. (Cheatham, White et al. 2000, Walker and Criddle 2003, Malbrain, De Laet et al. 2013)

- Der IAP ist der in der Bauchhöhle vorherrschende Druck im stationären Zustand.
- Der IAP liegt bei kritisch erkrankten Patienten zwischen 5 und 7 mmHg.
- IAH ist definiert als konstante oder wiederkehrende Erhöhung des IAP auf ≥ 12 mmHg.
- ACS ist definiert als konstante Erhöhung des IAP auf > 20 mmHg, verbunden mit neu aufgetretenem Organversagen.
- Beim IAH werden folgende Schweregrade unterschieden:

Grad I:	12-15 mmHg
Grad II:	16-20 mmHg
Grad III:	21-25 mmHg
Grad IV:	> 25 mmHg
- $APP = MAP - IAP$

-
- Primäre IAH und ACS sind Folge von Verletzungen und Erkrankungen des abdomino-pelvinen Kompartiment.
 - Sekundäre IAH und ACS sind Folge von Verletzungen und Erkrankungen deren Ursprung nicht im abdomino-pelvinen Kompartiment liegen.
 - Rekurrente IAH und rekurrentes ACS sind definiert als Wiederauftreten von IAH oder ACS nach vorhergehender operativer oder konservativer Therapie von primärer oder sekundärer IAH bzw. primärer oder sekundärer ACS.

Table 1 Auszug aus den 2013 WSACS Konsensdefinitionen (adaptiert nach (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013))

2.1.4 Epidemiologie und Risikofaktoren / klinische Relevanz

Die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von epidemiologischen Studien zu IAH und ACS ist aus mehreren Gründen erschwert. Zunächst werden IAH und ACS in verschiedenen Studien über verschiedene Grenzwerte definiert. Zudem werden teilweise die Maximalwerte, teilweise die Mittelwerte und teilweise die Minimalwerte des IAP für diese Definitionen herangezogen. Des Weiteren existieren grundsätzlich unterschiedliche Methoden zur Messung des IAP. Nicht zuletzt ist stets zu berücksichtigen, für welche Population anhand einer untersuchten Stichprobe Rückschlüsse gezogen werden können. So ist beispielsweise zu erwarten, dass sich Studienergebnisse, die durch Beobachtung des Gesamtkollektivs eines Allgemeinkrankenhauses entstanden sind von solchen unterscheiden, die auf der Beobachtung des Patientenkollektivs einer Intensivstation beruhen.

Während das Gesamtkollektiv eines Allgemeinkrankenhauses nur eine sehr geringe Prävalenz erwarten lässt, fanden Malbrain et al. 2004 in einer 1-Tages-Punktprävalenz-Studie unter 97

Patienten in 13 verschiedenen Intensivstationen lediglich bei 41,2 % einen IAP im Normbereich. 58,8 % wiesen mit einem IAP > 12 mmHg eine IAH auf. Ein ACS mit IAP-Werten > 20 mmHg sowie Organversagen in mindestens einem Organsystem zeigten 8,2 % der Patienten. (Malbrain, Chiumello et al. 2004) Zur Definition von IAH und ACS wurde in diesem Fall der Maximalwert von 4 IAP-Messungen in einem Abstand von 6 h verwendet. Verwendet man stattdessen den Mittelwert der Messungen innerhalb der 24 h Studiendauer zur Diagnose der IAH, so sinkt die Prävalenz auf 23,7 %. Auch wenn es aus klinischer Sicht nicht sinnvoll ist, die Diagnose in Frage zu stellen, weil der Tagesmittelwert den Grenzwert nicht überschreitet, veranschaulicht dieser Prävalenzunterschied doch die erhebliche tägliche Schwankung, der die IAP-Werte unterworfen sind. Mehrmals täglich wiederholte Messungen und die Beobachtung des Verlaufs der Werte scheinen essentiell, um Diagnose und Therapie nicht auf Momentaufnahmen stützen zu müssen. Von den untersuchten Risikofaktoren stellte sich in dieser Studie nur der BMI als signifikant mit der IAH assoziiert heraus. An der Grenze zu statistischer Signifikanz befanden sich Volumenersatz- und Transfusionstherapie. (Malbrain, Chiumello et al. 2004)

Im Rahmen einer weiteren multizentrischen epidemiologischen Studie von Malbrain et al. wurden bei 265 Patienten aus 14 verschiedenen Intensivstationen am Tag der Aufnahme je zwei IAP-Messungen durchgeführt. In dieser Studie wurde die IAH bei einem Mittelwert der beiden Messungen von ≥ 12 mmHg diagnostiziert. Die ACS Diagnose erfolgte analog bei einem mittleren IAP von ≥ 20 mmHg und Organversagen in mindestens einem Organsystem. Auf Grundlage dieser Definitionen ergab sich eine IAH-Prävalenz von 32,1 % sowie eine ACS-Prävalenz von 4,2 %. Nicht die IAH bei der Aufnahme, aber die Entwicklung von IAH, stellte sich als unabhängiger Prädiktor für Mortalität heraus. Prädiktoren für die IAH-Entwicklung waren wiederum der Zustand nach abdominalchirurgischen Operationen oder Volumengabe sowie Ileus und Leberfunktionsstörungen bei Aufnahme. Patienten mit IAH bei Aufnahme wiesen während des Aufenthaltes höhere SOFA-Score Werte auf. (Malbrain, Chiumello et al. 2005)

Santa-Teresa et al. liefern ein Beispiel für eine Studie, in der IAH und ACS über die minimalen IAP-Werte definiert sind. Eingeschlossen wurden Patienten einer internistischen Intensivstation, bei denen mindestens zwei Risikofaktoren unterschiedlicher Kategorien für die Entwicklung eines erhöhten IAP vorlagen. Der IAP wurde über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation alle 8 h gemessen und IAH diagnostiziert, sofern der niedrigste von drei aufeinanderfolgenden IAP-Werten 12 mmHg oder mehr betrug. Von 151 Patienten wiesen 87 mehr als zwei kategorisierte Risikofaktoren für eine IAH auf, von denen wiederum 59 eine IAH entwickelten. Dies entspricht einer kumulativen Inzidenz von 67,8 %. Keiner der Patienten entwickelte ACS. Innerhalb der Risikogruppe (mehr als zwei Risikofaktoren) waren SOFA-Score bei Aufnahme, Adipositas und die Anzahl der Risikofaktoren während des Aufenthaltes auf der Intensivstation unab-

hängige Prädiktoren für die Entwicklung von IAH. Die IAH selbst stellte sich als unabhängiger Prädiktor für Mortalität heraus. Bei den Patienten mit IAH waren ein Alter ≥ 65 Jahre, die Anzahl der Risikofaktoren während des Aufenthalts sowie eine erfolglose Therapie der IAH Prädiktoren für Mortalität. (Santa-Teresa, Muñoz et al. 2012) Die IAP-Messungen erfolgten in allen drei Studien intravesikal nach der modifizierten Kron-Methode. (Kron 1989, Cheatham and Safcsak 1998, Malbrain 2004) Diese wird in einem späteren Abschnitt der Arbeit genauer beschrieben.

(Malbrain, Chiumello et al. 2004)	41,2 % IAP < 12 mmHg 58,8 % IAP \geq 12 mmHg 8,2 % ACS	Maximalwert aus 4 Messungen im Abstand von 6 h 97 Patienten, 13 Intensivstationen
(Malbrain, Chiumello et al. 2005)	67,9 % IAP < 12 mmHg 32,1 % IAP \geq 12 mmHg 4,2 % ACS	Mittelwert aus zwei Messungen am Tag der Aufnahme 265 Patienten, 14 Intensivstationen
(Santa-Teresa, Muñoz et al. 2012)	32,2 % IAP < 12 mmHg 67,8 % IAP \geq 12 mmHg 0 % ACS	Niedrigster von 3 aufeinander folgenden Werten \geq 12 mmHg 87 Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren für IAH, eine Intensivstation

Tabelle 2 Inzidenz/Prävalenz des erhöhten IAP

Aufgrund der zuvor genannten Probleme ist es nur eingeschränkt möglich, allgemein gültige Aussagen zur Epidemiologie der IAH zu treffen. Dennoch wird anhand der Studienlage deutlich, dass die IAH in einem Kollektiv von Intensivpatienten verschiedener Disziplinen häufig auftritt. Jede der drei vorgestellten Studien kommt zu dem Schluss, dass es vor diesem Hintergrund und angesichts der zahlreichen negativen Auswirkungen des erhöhten IAP auf fast alle Organsysteme sinnvoll ist, den IAP der Patienten möglichst bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation zu messen und entsprechende Risikofaktoren zu evaluieren. (Malbrain, Chiumello et al. 2004, Malbrain, Chiumello et al. 2005, Santa-Teresa, Muñoz et al. 2012)

Die Risikofaktoren sind in einer Liste der WSACS anhand der zugrunde liegenden Pathomechanismen in fünf verschiedene Kategorien unterteilt (Tabelle 3). Diese Liste entstand unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sowie klinischer Beobachtungen und pathophysiologischer Überlegungen (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013).

In Verbindung mit verminderter Compliance der Bauchwand

- Akute respiratorische Insuffizienz, insbesondere in Verbindung mit einem erhöhten intrathorakalen Druck
- Abdominelle Chirurgie / Laparotomie mit primärem Faszienverschluss
- Ausgedehnte Verbrennungen
- schwere Traumata
- Bauchlage

In Verbindung mit einer Zunahme intraluminaler Volumina

- Gastroparese
- Ileus
- Pseudoobstruktion des Kolons
- Volvulus

In Verbindung mit einer Zunahme intrakavitärer Volumina

- Akute Pankreatitis
- Distendiertes Abdomen
- Intraabdominelle Infektion / Intraabdomineller Abszess
- Intraabdominelle oder retroperitoneale Tumore
- Aszites/Leberfunktionseinschränkungen
- Laparoskopie mit hohem Druck
- Hämoperitoneum / Pneumoperitoneum
- Peritonealdialyse

In Verbindung mit einem Kapillarleck oder Volumengabe

- Azidose (pH < 7,2)
- Hypotension
- Hypothermie (< 33 °C)
- Koagulopathie (Thrombozyten < 55.000/m³ oder PTT > 2x des oberen Normwertes oder INR > 1,5)
- Massentransfusion (> 10 Erythrozytenkonzentrate/24 h)
- Sepsis
- Oligurie
- Zustand nach Notfalllaparotomie
- Volumengabe > 5 l in 24 h
- Ausgedehnte Verbrennungen/schwere Traumata
- IAH, intrabdominelle Hypertension; ACS, abdominelles Kompartmentsyndrom

Varia

- Alter
- Bakteriämie

- Koagulopathie
- Oberkörperhochlage
- Mechanische Beatmung
- Adipositas / erhöhter BMI
- PEEP > 10 mmHg
- Peritonitis
- Pneumonie
- Sepsis
- Schock oder Hypotension

Tabelle 3 Risikofaktoren für das Auftreten von IAH und ACS (adaptiert nach (von Delius, Huber et al. 2010, Kirkpatrick, Roberts et al. 2013))

2.1.5 Pathophysiologie des erhöhten intraabdominellen Druckes

Nach bisherigen Erkenntnissen ist der IAP im Wesentlichen abhängig vom intraabdominellen Volumen und der Dehnbarkeit des Abdomens, also seiner Compliance. Die abdominelle Compliance lässt sich graphisch anhand einer Kurve veranschaulichen (Abbildung 1). Der erste, annähernd lineare Teil beschreibt den physiologischen Normalzustand bei geringem intraabdominellen Volumen. In diesem Zustand führt eine Volumenzunahme nur zu geringen Anstiegen des IAP und die Gefahr, eine IAH zu entwickeln, ist verhältnismäßig gering. Die Kurve ähnelt jedoch der einer Exponentialfunktion. Erreicht das intraabdominelle Volumen einen bestimmten kritischen Punkt, beschleunigt sich das Wachstum extrem. Bereits kleine Änderungen des intraabdominellen Volumens ziehen dann erhebliche Schwankungen des IAP nach sich. Dies gilt sowohl für Patienten mit normaler abdomineller Compliance (offene Kreise) als auch für Patienten mit herabgesetzter abdomineller Compliance, verursacht z. B. durch Verbrennungen, Narben oder Kompression von außen durch zu enge Bandagen (geschlossene Vierecke).

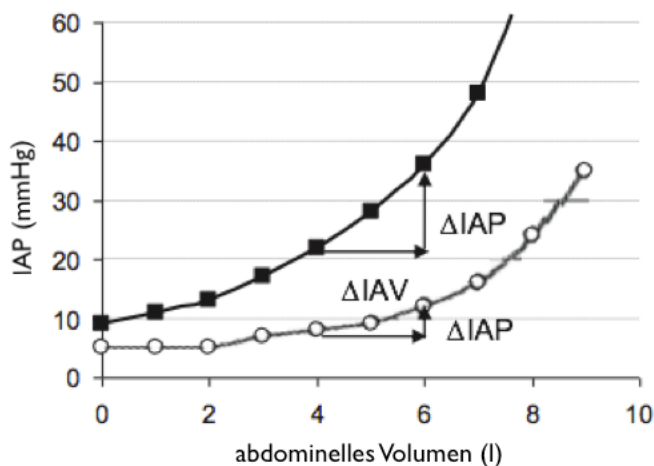


Abbildung 1 Druck-Volumen-Kurve des abdominellen Kompartiments (nach (Malbrain, De Laet et al. 2013))

Zustände, die das intraabdominelle Volumen steigern oder die abdominelle Compliance senken, sowie die Kombination von beidem, erhöhen demnach die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von IAH und ACS. (Malbrain, De Laet et al. 2013) Dies wurde bereits durch die Kategorisierung der Risikofaktoren im vorherigen Abschnitt verdeutlicht und kann durch Betrachtung der Druck-Volumen-Kurve des abdominalen Kompartimentes bestätigt werden.

Über die Bewegungen des Zwerchfells scheint der IAP zudem zu einem gewissen Grad in den Thorax übertragen zu werden und beeinflusst damit auch den intrathorakalen Druck (ITP) sowie die im Thorax befindlichen Organe. (Ridings, Bloomfield et al. 1995, Cheatham and Malbrain 2007, De Laet and Malbrain 2007, Malbrain and De Laet 2009, Wauters, Claus et al. 2012) Der ITP wird dem Modell zufolge wiederum, unter anderem durch die druckbedingte Obstruktion des zerebralen venösen Rückstroms, bis ins zentrale Nervensystem fortgeleitet und kann so zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP) führen. (Josephs, Este-McDonald et al. 1994, Bloomfield, Dalton et al. 1995, Citerio, Vascotto et al. 2001, Malbrain and Wilmer 2007) Die Druckveränderungen in den verschiedenen anatomischen Kompartimenten können im Zusammenspiel mit evtl. bestehenden Komorbiditäten zu Funktionseinschränkungen bis hin zum Versagen einzelner oder mehrere Organe führen. (Cheatham 2009)

Eine Druckerhöhung in mindestens zwei anatomischen Kompartimenten wird gemäß der WSACS Konsensusdefinitionen als Polykompartmentsyndrom bezeichnet. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Ebenfalls ist der Einfluss einer Druckerhöhung auf einige Parameter des hämodynamischen Monitorings von klinischer Relevanz, insbesondere in Bezug auf die Bestimmung des Volumenstatus der Patienten. Dieser Einfluss wird in einem späteren Teil der Arbeit detailliert erläutert.

Die Wirkung des erhöhten IAP manifestiert sich in den Organsystemen auf unterschiedliche Art und Weise. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung bezüglich dieser Auswirkungen. Der Fokus wird hierbei auf diejenigen Bereiche gelegt, die für die vorliegende Studie bedeutsam sind. Für detailliertere Informationen zu den pathophysiologischen Vorgängen in den jeweiligen Organsystemen sei auf Studien verwiesen, die sich speziell mit diesem Thema befassen. In Anbetracht der Fragestellung der vorliegenden Studie sind speziell die pathophysiologischen Auswirkungen des erhöhten IAP auf das renale, das kardiovaskuläre und das respiratorische System von Interesse.

2.1.5.1 Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Die Wirkung des IAP auf das kardiovaskuläre System ist primär mechanischer Natur. Durch den Anstieg des IAP und des ITP sinkt der venöse Rückstrom zum Herzen und damit die Auswurfleistung. Dieser Zusammenhang zwischen kardialer Füllung und Auswurfleistung ist als Frank-Starling-Mechanismus bekannt. Die bisherigen Erkenntnisse zu diesem Zusammenhang entstammen mehrheitlich Tierexperimenten. Dort lässt sich der Effekt bereits ab IAP-Werten von nur 10 mmHg beobachten. (Richardson and Trinkle 1976, Ridings, Bloomfield et al. 1995) Eine vorbestehende Hypovolämie verstärkt den Zusammenhang zusätzlich, wohingegen Hypervolämie gepaart mit erhöhtem IAP und somit ebenfalls erhöhten ITP sogar mit einer Steigerung des venösen Rückstroms verbunden ist. Als weitere direkte Auswirkung des erhöhten ITP ist eine Kompression des Herzens und eine damit verbundene Reduktion von Compliance und Kontraktilität denkbar. (Kashtan, Green et al. 1981)

Darüber hinaus gibt es Hinweise sowohl auf eine Steigerung des systemischen als auch des pulmonalen Gefäßwiderstands durch Kompression von Aorta und pulmonalen Gefäßen, resultierend in einer Steigerung der Nachlast. Vorlast- und Nachlaststeigerung gleichen sich in Abwesenheit kardialer Komorbiditäten aus, sodass der MAP konstant bleibt. Bei Patienten mit bereits bestehenden Defiziten im Bereich der Kontraktilität oder Hypovolämie sind die Folgen der erhöhten Nachlast unter Umständen gravierender. Als therapeutische Maßnahme scheint in diesen Fällen eine Vorlaststeigerung mittels Volumengabe geeignet, da diese sich protektiv auf den reduzierten venösen Rückstrom und damit auch auf die erhöhte Nachlast auswirkt. Im fortgeschrittenen Stadium oder bei ACS ist jedoch die chirurgische abdominelle Dekompression das Mittel der Wahl. Durch den erhöhten IAP wird zudem der venöse Rückfluss aus der unteren Extremität erschwert, sodass periphere Ödeme und tiefe Beinvenenthrombosen auftreten können. Durch Senkung des IAP normalisiert sich der venöse Rückstrom zwar wieder, vereinzelt wurde jedoch von anschließenden Lungenembolien berichtet. (Cheatham and Malbrain 2007, Cheatham 2009)

Im Widerspruch zu den geschilderten hämodynamischen Auswirkungen des erhöhten IAP stehen die entsprechenden Werte einiger traditioneller Parameter des hämodynamischen Monitorings. Trotz der tatsächlich reduzierten Vorlast steigen bei IAH Surrogatmarker des kardialen Füllungsdrucks, wie zentralvenöser Druck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP), und erwecken so den Eindruck einer erhöhten Vorlast. Die Ursache dieses Effekts ist möglicherweise die Messmethode: Trotz des hämodynamisch wirksamen Druckgradienten zwischen Thorax und Vena cava inferior, respektive Thorax und Pulmonalarterien, werden beide Drücke in Bezug zum atmosphärischen Druck gemessen. Die gemessenen Werte sind also die Summe aus dem tatsächlichen ZVD bzw. PAOP und dem ITP. Während letzterer bei Patienten

ohne IAH näherungsweise dem atmosphärischen Druck entspricht, ist die Messung bei Patienten mit IAH oder ACS durch den erhöhten ITP verzerrt. Ein Konzept zur Vorbeugung entsprechender Fehleinschätzungen des Volumenstatus von Patienten mit IAH ist die Verwendung transmuraler Füllungsdrücke. (Cheatham and Malbrain 2007, Cheatham 2009) Diese ergeben sich aus der Differenz der herkömmlichen Drücke und dem ITP, der gemäß dem Anteil der postulierten abdomino-thorakalen Transmission von im Mittel 50 % näherungsweise als die Hälfte des IAP in die Berechnungsvorschrift eingeht: (Malbrain and De Laet 2009)

$$ZVD_{tm} = ZVD - 0,5 \times IAP$$
$$PAOP_{tm} = PAOP - 0,5 \times IAP$$

Ebenso ist die Verwendung volumenbasierter Vorlastparameter, wie dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen (RVEDV), dem globalen enddiastolischen Volumen (GEDV) oder der Schlagvolumen-Variation (SVV), empfehlenswert. Diese Parameter zeigten sich in mehreren Studien überlegen gegenüber den herkömmlichen druckbasierten Parametern zur Bestimmung des Volumenstatus und bewiesen zudem eine geringe Störanfälligkeit gegenüber intrathorakalen Druckänderungen. (Cheatham and Malbrain 2007, Cheatham 2009, Wauters, Claus et al. 2012) Für genauere Informationen sei auf die späteren Kapitel der vorliegenden Arbeit verwiesen.

2.1.5.2 Auswirkungen auf das respiratorische System

Bisherigen Erkenntnissen zufolge, führt ein erhöhter IAP unter bestimmten Voraussetzungen zu einer kranialen Verschiebung des Zwerchfells und damit zu einem Anstieg des ITP. (Wauters, Claus et al. 2012) Die wichtigsten respiratorischen Veränderungen, die damit einhergehen, lassen sich im Wesentlichen über zwei Mechanismen erklären: Der erhöhte ITP kann einerseits zu Veränderungen von Brustwand-Compliance und -mechanik und andererseits zur Kompression von Lungengewebe und der pulmonalen Blut- und Lymphgefäße führen. Trotz konstanter pulmonaler Compliance bei Abwesenheit von pulmonalen Komorbiditäten, hat die verringerte Brustwand-Compliance eine verringerte respiratorische Gesamtcompliance zur Folge. (Pelosi, Quintel et al. 2007, Malbrain and De Laet 2009)

Die Kompression des Lungengewebes beginnt bei IAP Werten von 16-30 mmHg und ist bei Vorliegen von Hypotonie und/oder hämorrhagischem Schock verstärkt. (Obeid, Saba et al. 1995, Simon, Friedlander et al. 1997) Eine mögliche Folge der Kompression ist die Ausbildung von Atelektasen, vor allem in den kaudalen Lungenanteilen sowie die Verringerung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und weiterer Lungenvolumina. Zusätzlich wird der Sauerstofftrans-

port in die pulmonalen Kapillaren gestört und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis entsprechend verschlechtert, was gleichbedeutend mit einer erhöhten intrapulmonalen Shunt-Fraktion ist. Die Kompression der pulmonalen Kapillaren und die damit verbundene Vergrößerung des alveolären Totraumes sowie die bereits erwähnte Verschlechterung der Compliance sorgen für eine weitere Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Im Zusammenspiel führt dies zu arterieller Hypoxämie und Hyperkapnie. In Kombination mit einer reduzierten kardialen Compliance droht aufgrund der Kompression des pulmonalen Parenchyms und der zugehörigen Blutgefäße eine pulmonale Hypertension. Darüber gibt es Hinweise auf ein erheblich gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines Lungenödems bei erhöhtem IAP, begleitet von Kapillarlecks und massiver Volumenersatztherapie (Quintel, Pelosi et al. 2004, Cheatham 2009, Malbrain and De Laet 2009) Eine Studie von Phillip et al. untersuchte 50 Patienten einer Intensivstation vor und nach Parazentese und mit Ablassen von im Median 5,99 l Aszites unter anderem hinsichtlich respiratorischer Parameter. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung nach Parazentese, gemessen am Horowitz-Index. Auch wenn in dieser Studie keine IAP-Messung durchgeführt wurde, nehmen die Autoren an, dass die beobachteten Effekte auf eine Senkung des IAP durch die Parazentese zurückzuführen sind. (Phillip, Huber et al. 2014)

Durch histologische Untersuchungen im Rahmen eines Tierexperimentes an Ratten beobachteten Rezende-Neto et al. bei einem IAP von 20 mmHg über 90 Minuten neben der Bildung von Atelektasen und der Einwanderung von Entzündungszellen auch die Ausbildung eines alveolären Ödems. (Rezende-Neto, Moore et al. 2002) Erklärungsansätze für den Zusammenhang zwischen erhöhtem IAP und der Entwicklung von Lungenödemem liefern Quintel et al. in einer tierexperimentellen Studie an Schweinen. Gezeigt wurde, dass eine IAP-Erhöhung auf umgerechnet circa 15 mmHg bei Tieren mit durch Ölsäure vorgeschädigten Lungen eine deutliche Zunahme des durch die Schädigung bereits bestehenden Lungenödems zur Folge hat. Die Schädigung der Lunge durch Ölsäure bei physiologischem IAP hatte eine weniger als halb so ausgeprägte Ödembildung verursacht. Eine Erhöhung des IAP bei nicht vorgeschädigter Lunge löste keine Ödembildung aus. (Quintel, Pelosi et al. 2004) Im Vergleich zur erstgenannten Studie wurde die Ödembildung allerdings nicht durch histopathologische Untersuchungen, sondern durch CT-basierte Berechnungen nachgewiesen. Die Ursache der Entstehung des Lungenödems bei erhöhtem IAP scheint zum einen in der Erhöhung der kardialen Füllungsdrücke und der pulmonalkapillären Drücke, in Verbindung mit der erhöhten Permeabilität der verletzten Lunge, zu liegen. Zum anderen reduziert die Druckerhöhung den Lymphabfluss sowie den Blutabfluss in den pulmonalen und pleuralen Kapillaren und verhindert damit den Abtransport des Ödems. (Quintel, Pelosi et al. 2004, Pelosi, Quintel et al. 2007)

IAH und ACS sind Syndrome, die vorrangig bei kritisch kranken Patienten auftreten. Ein wichtiges Charakteristikum kritisch kranker Patienten ist das häufig parallele Vorliegen mehrerer Komorbiditäten. Dies erfordert nicht nur eine besondere Umsicht und die Beachtung des vorrangig betroffenen Organsystems, sondern die Beachtung aller Organsysteme sowie die Kenntnis ihrer Wechselwirkungen. Als Beispiel ist das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zu nennen.

Die Mehrzahl der Interventionsstudien, die sich mit den Auswirkungen von IAH auf das respiratorische System beschäftigen, beschränken sich auf deren Untersuchung in Bezug zu ARDS und mechanischer Beatmung. Regli et al. untersuchten in einer Reihe von Tierexperimenten die Auswirkungen von mechanischer Beatmung und im Speziellen des PEEP auf die Lungenfunktion an Schweinen mit experimentell hergestellter IAH. Die erste Studie zeigte einen Abfall der funktionellen Residualkapazität und eine Verschlechterung des paO_2 bei IAH II° (18 ± 2 mmHg) im Vergleich zu physiologischen IAP-Werten. Der im Anschluss schrittweise von 3,7 auf 11 mmHg angehobene PEEP führte zu einem teilweisen Wiederanstieg der FRC bei IAH II°, konnte jedoch bei IAH IV° (26 ± 2 mmHg) den FRC-Abfall nicht mehr umkehren. In beiden Fällen führte das Anheben des PEEP nicht zur Verbesserung des paO_2 , gleichzeitig aber zu einer Verschlechterung der kardialen Auswurfleistung und des Sauerstoffangebots. Bei Baseline-PEEP von 3,5 mmHg hatte die Erhöhung des IAP keinen Einfluss auf Auswurfleistung und DO_2 . Interessanterweise zeigten sich Unterschiede im Einfluss des PEEP auf die kardialen Auswurfleistung zwischen moderater IAP-Erhöhung (IAH II°) und starker IAP-Erhöhung (IAH IV°). Der CO-Abfall durch PEEP-Erhöhung fiel bei IAH II° deutlich geringer aus als bei IAH IV°. Die Autoren führen dieses Phänomen auf einen protektiven Effekt moderat erhöhter IAP-Werte und damit vermehrtem venösem Rückstrom zum rechten Herzen gegenüber vermindertem venösem Rückstrom bei stärker erhöhten IAP-Werten zurück. Die Erhöhung des PEEP war mit keiner weiteren Erhöhung des IAP assoziiert. (Regli, Hockings et al. 2010) In einer Folgestudie wurde der PEEP schrittweise erhöht bis er dem jeweiligen IAP-Niveau entsprach. Auch in dieser Studie zeigte sich eine Verringerung der Lungenvolumina und Verschlechterung des paO_2 durch IAH. Der PEEP konnte wie schon in der vorhergehenden Studie zwar das end-expiratorische Lungenvolumen wieder anheben, nicht jedoch den paO_2 verbessern und führte zu einer Verringerung der kardialen Auswurfleistung. (Regli, Chakera et al. 2012) Im Rahmen der dritten Studie wurde der Einfluss von IAH und PEEP auf die Lungenfunktion bei vorgeschädigter Lunge untersucht. In diesem Setting fand sich analog zu den vorhergehenden Studien ebenfalls eine Verringerung des end-expiratorischen Lungenvolumens und eine Verschlechterung der Oxygenierung sowie ein Anstieg der Shunt- und Totraum-Fraktion. In Kontrast zu den Ergebnissen der Studien an Schweinen mit gesunden Lungen, zeigte sich in der letzten Studie eine Verbesserung sowohl der Lungenvolumina als auch der Oxygenierung sowie eine Verringerung von Shunt- und Totraum-Fraktion. Auch in diesem Setting führte eine Erhöhung des PEEP zur Erniedrigung der kardialen

Auswurfleistung. Die Autoren postulieren, dass der Einfluss des erhöhten IAP, unabhängig vom Zustand der Lunge, zu einer Erhöhung der Brustwand-Elastance (und damit Verringerung der Compliance) führt, der durch Applikation eines hohen PEEP entgegengewirkt werden kann. (Regli, Mahendran et al. 2012)

Das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ wird demnach in zwei Formen unterteilt. Beim pulmonalen ARDS liegt die Ursache in einer „direkten“ Schädigung des Lungengewebes, z. B. durch Inhalation von Rauch oder Aspiration von Mageninhalt. Ein extrapulmonales ARDS entsteht derweil durch eine Schädigung der Lunge durch Entzündungsmediatoren (im Sinne eines SIRS) in Folge einer extrapulmonalen Pathologie, z. B. einer abdominellen Sepsis oder eines Traumas. (Pelosi, D'Onofrio et al. 2003) Der Zusammenhang zwischen ARDS und erhöhtem IAP kann wie folgt erläutert werden: Der erhöhte IAP gilt als Hauptgrund für die Veränderungen in der Brustwandmechanik und damit für die Verminderung der Brustwand-Compliance bei Patienten mit extrapulmonalem ARDS. (Malbrain, Deeren et al. 2005) Entsprechend kann ein primäres ACS die Grundlage für die Entwicklung eines sekundären ARDS darstellen, welches infolgedessen als sekundäres ARDS bei IAH-/ACS-Patienten und von einigen Autoren sogar als eigene Entität bezeichnet wird. Diese Patienten benötigen ein anderes Beatmungsregime und eine angepasste Therapie im Vergleich zu Patienten mit rein pulmonalem ARDS. (Malbrain 2004, Pelosi, Quintel et al. 2007) Diese Aufteilung der Elastance des gesamten respiratorischen Systems in Lungen- und Brustwand-Elastance nahmen schon Gattinoni et al. vor und zeigten, dass Patienten mit pulmonalem ARDS im Vergleich zu Patienten mit extrapulmonalem ARDS anders auf Erhöhungen des PEEP reagieren. Die Patienten mit extrapulmonalem ARDS hatten einen dreimal höheren IAP als Patienten mit pulmonalem ARDS und es fand sich eine starke signifikante Korrelation zwischen IAP und Brustwand-Elastizität. In Analogie zu den Ergebnissen von Regli et al. fanden sich bei den beiden genannten ARDS-Etiologien gegensätzliche Effekte. Patienten mit pulmonalem ARDS reagierten auf PEEP-Erhöhung mit einer Zunahme der Elastance des respiratorischen Systems aufgrund einer Zunahme der Lungen-Elastance, während Patienten mit extrapulmonalem ARDS mit einer Abnahme der Elastance aufgrund einer Abnahme sowohl von Lungen- als auch von Brustwand-Elastance reagierten. (Gattinoni, Pelosi et al. 1998, Pelosi, D'Onofrio et al. 2003) Im Gegensatz dazu Studien fanden Krebs et al. in einer prospektiven Pilotstudie, die 20 ARDS-Patienten nach dem Vorliegen von IAH in zwei Gruppen aufteilte und deren Lungenfunktion und Hämodynamik für verschiedene PEEP-Level untersuchte, keine der oben genannten Unterschiede in der Wirkung des PEEP auf die Atemmechanik von Patienten mit und ohne IAH. Allerdings wurden zwischen Patienten mit physiologischem und Patienten mit erhöhtem IAP auch unabhängig des angewandten PEEP auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gasaustausch, Atemmechanik und hämodynamischer Parameter gefunden. (Krebs, Pelosi et al. 2009)

In Bezug auf die Lagerung der Patienten scheint es ebenfalls Unterschiede zwischen den verschiedenen Ätiologien des ARDS zu geben zu geben. Da die Hypoxie beim extrapulmonalem ARDS insbesondere durch Lungenkollaps, Atelektasenbildung und erhöhtem IAP verursacht ist, lässt die Bauchlagerung, verbunden mit Umverteilung der kollabierten Lungenanteile und Änderungen im transpulmonalen Druck, einen stärker ausgeprägten Effekt als beim rein pulmonalen ARDS erwarten. (Pelosi, D'Onofrio et al. 2003) Bei adipösen Patienten muss jedoch zusätzlich der oftmals chronisch angehobene IAP berücksichtigt werden. Während die Bauchlagerung bei Patienten mit normalem Ausgangs-IAP nur moderate Erhöhungen desselben zur Folge hat, ist bei adipösen Patienten mit chronisch erhöhtem IAP dafür Sorge zu tragen, dass das Abdomen frei hängen kann. Einer weiteren Erhöhung und ihrer potentiellen negativen Auswirkungen wird damit vorgebeugt. Ebenso kann eine aufrechte Lagerung adipöser Patienten den IAP auf kritische Werte erhöhen und ist daher zu vermeiden. Stattdessen scheint eine umgekehrte Trendelenburg-Lagerung vorteilhaft. Über die Konsequenzen für die Lagerung bei ARDS hinaus fanden Pelosi et al. Auswirkungen IAP-abhängiger Veränderungen von Lungen- und Brustwandmechanik bei adipösen Patienten auf Allgemeinanästhesien und auf post-operative pulmonale Komplikationen. (Pelosi, Croci et al. 1996, Pelosi, Croci et al. 1997, Pelosi, Tubiolo et al. 1998, Pelosi, Quintel et al. 2007)

In der Zusammenschau bestehen außerdem interessante wechselseitige Zusammenhänge zwischen Beatmung, erhöhtem IAP und Hämodynamik. Der Einfluss der angelegten Beatmungsdrücke variiert mit den IAP-abhängigen Veränderungen der Brustwandmechanik. Derselbe Beatmungsdruck führt bei Patienten mit geringer Brustwand-Compliance zu höherem Pleuradruck, welcher wiederum positiv mit dem IAP korreliert. Die Änderungen des Pleuradrucks beeinflussen den venösen Rückstrom zum Herzen sowie den resultierenden Füllungsdruck und die Auswurfleistung des Herzens. Bei guter Brustwand-Compliance und erniedrigter Lungen-Compliance führen hohe Beatmungsdrücke derweil zu hohen transpulmonalen Drücken, verbunden mit erhöhtem Risiko für pulmonale Barotraumen. Der IAP kann demnach als wichtiges und leicht zu erhebendes Hilfsmittel bei der Abschätzung von Änderungen der Brustwandmechanik dienen und sollte sowohl bei IAH- und ACS-Patienten als auch bei Patienten mit Adipositas sowie aller Formen des ARDS bei der Interpretation der respiratorischen Mechanik und ihrer Effekte auf andere Organsysteme eine Rolle spielen. (Pelosi, Quintel et al. 2007)

2.1.5.3 Auswirkungen auf Niere und Bauchorgane

Die Funktionseinschränkungen im Bereich der Bauchorgane sind gemäß dem aktuellen Stand der Forschung zu einem großen Teil auf die durch den IAP verursachten „mechanischen“ Ein-

schränkungen im Bereich des arteriellen Blutflusses, des venösen Rückstroms und der Mikrozirkulation zurückzuführen. (Malbrain, De Laet et al. 2013) Am deutlichsten wird der Zusammenhang bei den Nieren, die das am frühesten in Mitleidenschaft gezogene System zu sein scheinen. (Sugrue 2005, De Laet, Malbrain et al. 2007) Im Falle der IAH-verursachten Funktionseinschränkungen der Niere wird eine multifaktorielle Genese vermutet. Die Mehrzahl der Faktoren scheint jedoch, mehr oder weniger direkt, mit dem renalen Blutfluss verbunden. So gibt es Hinweise auf eine Erniedrigung sowohl der kardialen Auswurfleistung (CO) als auch des renalen Perfusionsdrucks (RPP), der äquivalent zum APP als

$$RPP = MAP - IAP$$

definiert ist, bei IAH oder ACS in Abhängigkeit des erhöhten IAP. Folglich hat der IAP auch Einfluss auf den Filtrationsgradienten (FG). Der FG beschreibt den Druckgradienten zwischen den glomerulären Kapillaren und dem Bowman'schen Raum und ergibt sich aus der Differenz von glomerulärem Filtrationsdruck und Druck im proximalen Tubulus. Bei physiologischem IAP ist der FG daher mit dem RPP gleichzusetzen ($FG = MAP - IAP$). Nimmt der IAP jedoch pathologische Werte an, nähert sich der Druck im proximalen Tubulus dem des IAP und es gilt die Formel:

$$FG = MAP - 2 \times IAP$$

Dies veranschaulicht die Empfindlichkeit der Nieren gegenüber IAH und ACS. Darüber hinaus zeigen Studien einen Einfluss von IAH auf den renal-venösen Blutfluss. Erhöhter IAP führt durch Erhöhung des renal-venösen Drucks (RVP) zu vermindertem renal-venösen Blutfluss und damit zu verminderter Perfusion der Nierenrinde. Die direkte Kompression scheint für die Entstehung IAH-abhängiger Nierenschädigungen ebenfalls eine, wenn auch untergeordnete Rolle zu spielen. (De Laet, Malbrain et al. 2007, De Waele, De Laet et al. 2011)

In einer Studie an 8 anästhesierten Schweinen zeigten Kirkpatrick et al. einen starken positiven linearen Zusammenhang zwischen steigendem intraabdominellen Druck und dem, mittels Doppler-Sonographie bestimmten, renalen arteriellen Resistive Index (RI) als mögliches Maß für den renalen Blutfluss. (Kirkpatrick, Colistro et al. 2007) Eine ähnliche tierexperimentelle Studie untersuchte den renalen Blutfluss und die renale Mikrozirkulation mit Hilfe von Ultraschall-Durchflussmessern und Sidestream Dark Field (SDF)-Mikroskopie. Mit steigendem IAP verringerte sich sowohl der arterielle als auch der venöse renale Blutfluss signifikant. Des Weiteren verhielt sich der renal-venöse Druck analog zum IAP, während RPP (bzw. APP) sowie RFG (bzw. FG), trotz gleichzeitig steigendem MAP, mit steigendem IAP fielen. Der Anstieg der SVR erreichte keine statistische Signifikanz, wohingegen die Renale Vaskuläre Resistance (RVR) mit steigendem IAP signifikant zunahm. Anhand der SDF-Bilder wurde der mikrovaskuläre Flussindex

(MFI) bestimmt, dessen signifikante Verschlechterung bei erhöhtem IAP auf eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation schließen ließ. Der RFG (bzw. FG) korrelierte sowohl signifikant mit dem renalen arteriellen Blutfluss als auch mit dem MFI. Die Urinausscheidung fiel mit steigendem IAP signifikant und erholte sich nach chirurgischer Dekompression am Ende der Messungen nicht. (Wauters, Claus et al. 2009) Auch die im Abschnitt zum abdominellen Perfusionsdruck bereits genannte klinische Studie unterstreicht diese Zusammenhänge. Die Studie begleitete über über 25 Monate 144 chirurgische Patienten, die aufgrund von IAH intensivstationär behandelt werden mussten. Die stündliche Urinausscheidung und der APP erwiesen sich als aussagekräftigste Prädiktoren für das Überleben dieser Patienten. (Cheatham, White et al. 2000)

Aufgrund ihrer Wirkung auf die Autoregulation des renalen Blutflusses ist scheinbar auch hormonellen Veränderungen ein Effekt zuzuschreiben. Diese untersuchten Bloomfield et al. im Rahmen einer tierexperimentellen Studie an Schweinen. Neben einem Anstieg des renalen venösen Druckes und einem Abfall der Urinausscheidung, wurden nach Anhebung des IAP auf 25 mmHg erhöhte Plasma-Renin- und Aldosteron-Spiegel gemessen, während der ANF-Wert sich zu keinem Zeitpunkt veränderte. (Bloomfield, Blocher et al. 1997, De Laet, Malbrain et al. 2007)

Die Kombination der beschriebenen Pathomechanismen kann schlussendlich zu verminderter Urinproduktion und Sepsis führen. In Zusammenschau tierexperimenteller Studien, chirurgischer Fallberichte sowie Studien innerhalb selektiver Kollektive ergeben sich deutliche Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Diurese durch erhöhten IAP. (Bradley and Bradley 1947, Harman, Kron et al. 1982, Richards, Scovill et al. 1983) Umgekehrt lieferten ähnlich konzipierte Studien Hinweise auf eine signifikante Verbesserung der Diurese durch medikamentöses, interventionelles oder chirurgisches Absenken des IAP. (Cade, Wagemaker et al. 1987, Platell, Hall et al. 1990, Mullens, Abrahams et al. 2008) In einer klinischen Interventionsstudie von Umgelter et al. mit 12 an Leberzirrhose erkrankten Patienten und hepatorenalem Syndrom, bei denen aufgrund großer Mengen Aszites eine Parazentese notwendig war, zeigte sich postinterventionell ein Abfall des IAP und des renalen Resistive Index sowie ein Anstieg der Kreatinin-Clearance und der Urinausscheidung. (Umgelter, Huber et al. 2009) Bei Normovolämie scheint ab einem IAP von ca. 15 mmHg das Risiko einer Oligurie, ab einem IAP von 30 mmHg das Risiko einer Anurie zu drohen. Bei Hypovolämie können bereits noch geringere Werte entsprechende Auswirkungen haben. Weitere potentielle Folgen sind eine prärenale Azotämie, der Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin aufgrund sinkender Kreatinin-Clearance und ein gestörtes Elektrolyt-Gleichgewicht in Blut und Urin. (De Laet, Malbrain et al. 2007, Cheatham 2009, Malbrain and De Laet 2009)

Neben der Niere werden bei IAH durch den verminderten APP auch die restlichen Bauchorgane in Mitleidenschaft gezogen. Bereits ab einem IAP von nur 10 mmHg kann es zu Defiziten im mesenterialen Blutfluss kommen. Mit Ausnahme der Nebennieren zeigten Studien in allen intra- und retroperitonealen Organen eingeschränkten Blutfluss als Folge von erhöhtem IAP. Auch dieser Zusammenhang wurde durch Zustände, die mit Hypovolämie oder Hämorrhagie einhergehen, verstärkt. (Caldwell and Ricotta 1987, Cheatham 2009) Weiterhin wird neben dem arteriellen auch der venöse Blutfluss der Bauchorgane beeinflusst. Kommt es durch die Behinderung des venösen Blutabflusses zu intestinalen Ödemen, die ihrerseits die IAH und damit auch die venöse Hypertension weiter verstärken, mündet dies in einem Teufelskreis. Die Perfusionsdefizite reichen bis in die Schleimhäute der Verdauungsorgane, wo sie ab IAP-Werten von 20 mmHg zu abnormalen, erniedrigten intramukosalen pH-Werten in Magen und Darm führen können. (Diebel, Dulchavsky et al. 1992, Sugrue, Jones et al. 1996, Malbrain, Deeren et al. 2005, Cheatham 2009) Als weitere Konsequenz des verminderten mukosalen Blutflusses droht eine erhöhte intestinale Permeabilität und in Folge derer eine bakterielle Translokation, d. h. die Passage der Darmwand durch Darmbakterien. Die bakterielle Translokation kann im weiteren Verlauf zu SIRS, Sepsis und schließlich Multiorganversagen beitragen. (Diebel, Dulchavsky et al. 1997, Malbrain, Deeren et al. 2005, Cheatham 2009)

Die Kausalkette, die zur Entstehung dieser gefürchteten Komplikationen von IAH und ACS führt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine mögliche Erklärung ist eine zweizeitige Genese, beginnend z. B. mit einem abdominellen Trauma oder einem Reperfusionsschaden mit moderater, der Heilung noch zuträglicher systemischer Entzündungsreaktion. Die Kombination mit einem erhöhten IAP und seinen Folgeerscheinungen, wie intestinaler Ischämie mit bakterieller Translokation und Zytokin-Freisetzung würde dann in einer übersteigerten Immunreaktion und im schlimmsten Fall im Multiorganversagen gipfeln. (Rezende-Neto, Moore et al. 2002, Walker and Criddle 2003, Malbrain, Deeren et al. 2005, Malbrain and De Laet 2009)

Bezüglich der Leber betrifft der eingeschränkte Blutfluss sowohl die Portalvene als auch den arteriellen Blutzufuhr und den venösen Abfluss sowie die Mikrozirkulation. Gleichzeitig kann IAH einen verstärkten Blutfluss über die Kollateralkreisläufe verursachen. Die denkbaren Auswirkungen betreffen unter anderem die Leberfunktion und umfassen eine verminderte Laktat-Clearance und Veränderungen in der Funktion der hepatischen Mitochondrien und des Glukosestoffwechsels. Auch eine veränderte Metabolisierung von Medikamenten durch gestörte Funktion von Cytochrom P45-Enzymen scheint möglich. Messbar sind diese Veränderungen unter anderem mittels Indocyaningrün-Clearance (LIMON®, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland). Bei Indocyaningrün handelt es sich um einen Marker für Leberfunktion und -perfusion,

für den eine, wenn auch schwache, negative Korrelation mit dem IAP gefunden wurde. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Ösophagusvarizen kann ein erhöhter IAP, vermutlich unter anderem über den erhöhten Blutfluss in den Kollateralkreisläufen, zu erhöhtem Druck in den Varizen, erhöhter Wandspannung sowie Vergrößerung von Radius und Volumen führen und so deren Rupturrisiko erhöhen. (Diebel, Wilson et al. 1992, Malbrain, Deeren et al. 2005, Cheatham 2009, Malbrain and De Laet 2009)

Der Zusammenhang zwischen IAP, ITP und ICP wurde zu Beginn des Abschnitts bereits in groben Zügen erläutert. Die folgende Beschreibung des Tierexperiments an Schweinen von Bloomfield et al. soll zur weiteren Verdeutlichung dienen. Die Tiere wurden hierbei auf zwei Gruppen aufgeteilt. In beiden Gruppen wurde der IAP mit Hilfe eines Ballons auf 25 mmHg angehoben. In der Kontrollgruppe waren daraufhin Anstiege von Pleuradruck, ZVD, PAOP und ICP zu beobachten. Zudem fielen der Herzindex (HI) sowie der zerebrale Perfusionsdruck (CPP). In der zweiten Gruppe wurden noch vor Erzeugung der IAH Sterno-, Pleuro- und Perikardiotomien durchgeführt. In dieser Gruppe blieben alle oben genannten Effekte des erhöhten IAP, bis auf den verminderten HI, aus. Die Erhöhung des ICP als Folge von erhöhtem IAP scheint also über eine Erhöhung des ITP zu erfolgen. Diese Drucktransmission zwischen den Kompartimenten liefert zum einen eine mögliche Erklärung für idiopathische intrakranielle Hypertension bei Adipositas-Patienten mit chronisch erhöhtem IAP und zum anderen eine mögliche Erklärung für neurologische Symptome von Polytrauma-Patienten ohne Neurotrauma. Außerdem gibt der Zusammenhang Anlass, die Indikation für Laparoskopien bei Patienten mit Risiko für intrakranielle Hypertension oder Patienten mit neurologischen Pathologien zurückhaltend zu stellen und regelmäßige IAP-Messungen zu erwägen. (Bloomfield, Ridings et al. 1997, Malbrain, Deeren et al. 2005)

2.1.6 Therapiekonzepte des erhöhten intraabdominellen Druckes

Im Jahr 2013 veröffentlichte die WSACS neben den aktualisierten Definitionen auch aktualisierte Therapierichtlinien für IAH und ACS. Abbildung 2 und Abbildung 3 veranschaulichen diese in Form von Flussdiagrammen.

Erster wichtiger Bestandteil des IAH-Managements ist das IAP-Monitoring. Dies gilt sowohl in Bezug auf die prophylaktische Messung bei entsprechenden Risikopatienten als auch bei Patienten, die bereits durch IAP-Werte ≥ 12 mmHg aufgefallen sind. Empfohlen werden Messungen alle 4 bis 6 Stunden oder ein kontinuierliches Monitoring. (De Waele, De Laet et al. 2011) Darüber hinaus enthält der Algorithmus sowohl konservative als auch chirurgische Therapiemaßnahmen. Die konservative Therapie beruht auf zwei Hauptprinzipien. Einerseits umfasst sie Maßnahmen zur IAP-Senkung, die sich gegen die jeweilige Ursache der IAH richten, andererseits

ist eine für IAH und ACS optimierte allgemeine Intensivtherapie vorgesehen. Grundsätzlich sollten sich die konservativen Maßnahmen zur IAP-Senkung immer gegen die vorliegende IAH-Ursache richten, was eine entsprechende Kenntnis der individuellen Pathogenese erfordert. Die typischen IAH-Ursachen lassen sich drei verschiedenen pathogenetischen Mechanismen zuordnen. Zunächst kann die IAP-Erhöhung auf ein vergrößertes intraabdominelles Volumen durch solide Raumforderungen, wie Tumoren, oder freie Flüssigkeiten, wie Blut oder Aszites, zurückgehen. Weiterhin stellt auch eine Vergrößerung der Bauchorgane durch Zunahme deren intraluminaler Inhalte, z. B. bei Vorliegen eines Ileus, eine mögliche Ursache dar. Nicht zuletzt kann auch eine Verschlechterung der abdominalen Wand-Compliance, z. B. durch Verbrennungen oder erhöhten Bauchmuskeltonus, verursacht durch Schmerz oder Anspannung, der Grund für die IAP-Erhöhung sein. Die drei Mechanismen können zudem in Kombination auftreten.

Die pathogenetischen Mechanismen und die zugehörigen therapeutischen Maßnahmen finden sich in den ersten drei Säulen der Darstellung des Therapiealgorithmus in Abbildung 3 wieder. Allgemein unterstützende Therapiemaßnahmen zielen insbesondere auf den Flüssigkeitshaushalt und der damit verbundenen Organperfusion sowie Organfunktion ab. So kann z. B. die bei Intensivpatienten häufig notwendige intensive Infusionstherapie bei vulnerablen Patienten ein entscheidender Faktor in der IAH-Entstehung sein. Die Herausforderung für den behandelnden Arzt ist es, eine Balance zwischen Kreislaufstabilisation und ausreichender Organperfusion auf der einen Seite und einer, der IAH angepassten, Infusionstherapie auf der anderen Seite zu finden. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die im vorherigen Abschnitt erläuterten Auswirkungen des erhöhten IAP auf die Hämodynamik, speziell die Vorlast-Parameter und ihre IAH-abhängigen Veränderungen. Diesen Therapiebestandteilen tragen die vierte und die fünfte Säule des Algorithmus Rechnung. Die Anpassung des Beatmungsregimes an den erhöhten IAP stellt einen weiteren wichtigen Bestandteil der supportiven Therapie dar.

Verfehlen die konservativen Maßnahmen zu IAP-Senkung ihre Wirkung und entwickeln sich aufgrund der IAH schnell fortschreitende Organversagen oder ein ACS, so sollte, zusätzlich zur Fortführung der ursächlichen Therapie, frühzeitig eine chirurgische Dekompression mit anschließendem offenen Abdomen in Betracht gezogen werden. Die konkreten therapeutischen Maßnahmen sind auch hier den Abbildungen zu entnehmen. Ihre Anwendung erfolgt stufenweise bis der IAP des Patienten wieder sinkt. (De Waele, De Laet et al. 2011, Malbrain, De Laet et al. 2013) Da es sich bei IAH und ACS um Syndrome handelt, über deren einzelne Therapieelemente in einigen Teilen der Ärzteschaft noch unvollständiges Wissen herrscht und Studien zum klinischen „Outcome“ fehlen, ist die Evidenz für Teile des dargestellten Therapiealgorithmus noch immer schwach. (De Waele, De Laet et al. 2011, Malbrain, De Laet et al. 2013, Wise, Roberts et al. 2014, Wise, Roberts et al. 2015) Eine prospektive Studie von Cheatham und Safcsak, die von

2002 bis 2007 478 Patienten beobachtete, welche aufgrund von IAH oder ACS chirurgisch behandelt werden mussten, zeigte jedoch, dass der Einsatz eines kontinuierlich aktualisierten spezifischen Therapiealgorithmus das Überleben von IAH- und ACS-Patienten signifikant verbessert. Der im Januar 2005 von der WSACS in seiner ersten Form veröffentlichte Therapiealgorithmus wurde im Verlauf der Studie für die Behandlung der eingeschlossenen Patienten übernommen. (Cheatham and Safcsak 2010)

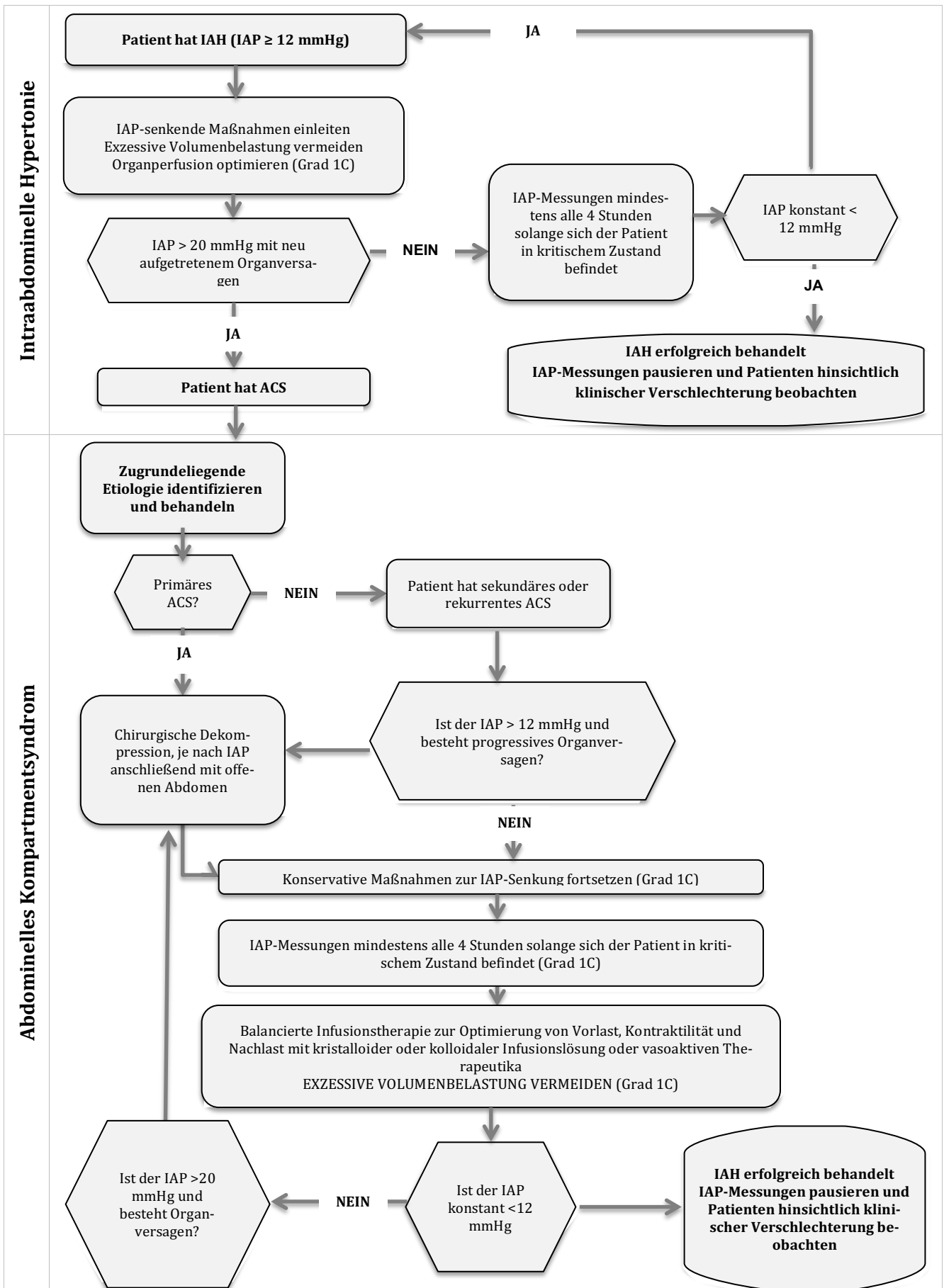


Abbildung 2 IAH und ACS - Therapiealgorithmus (adaptiert nach (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013))

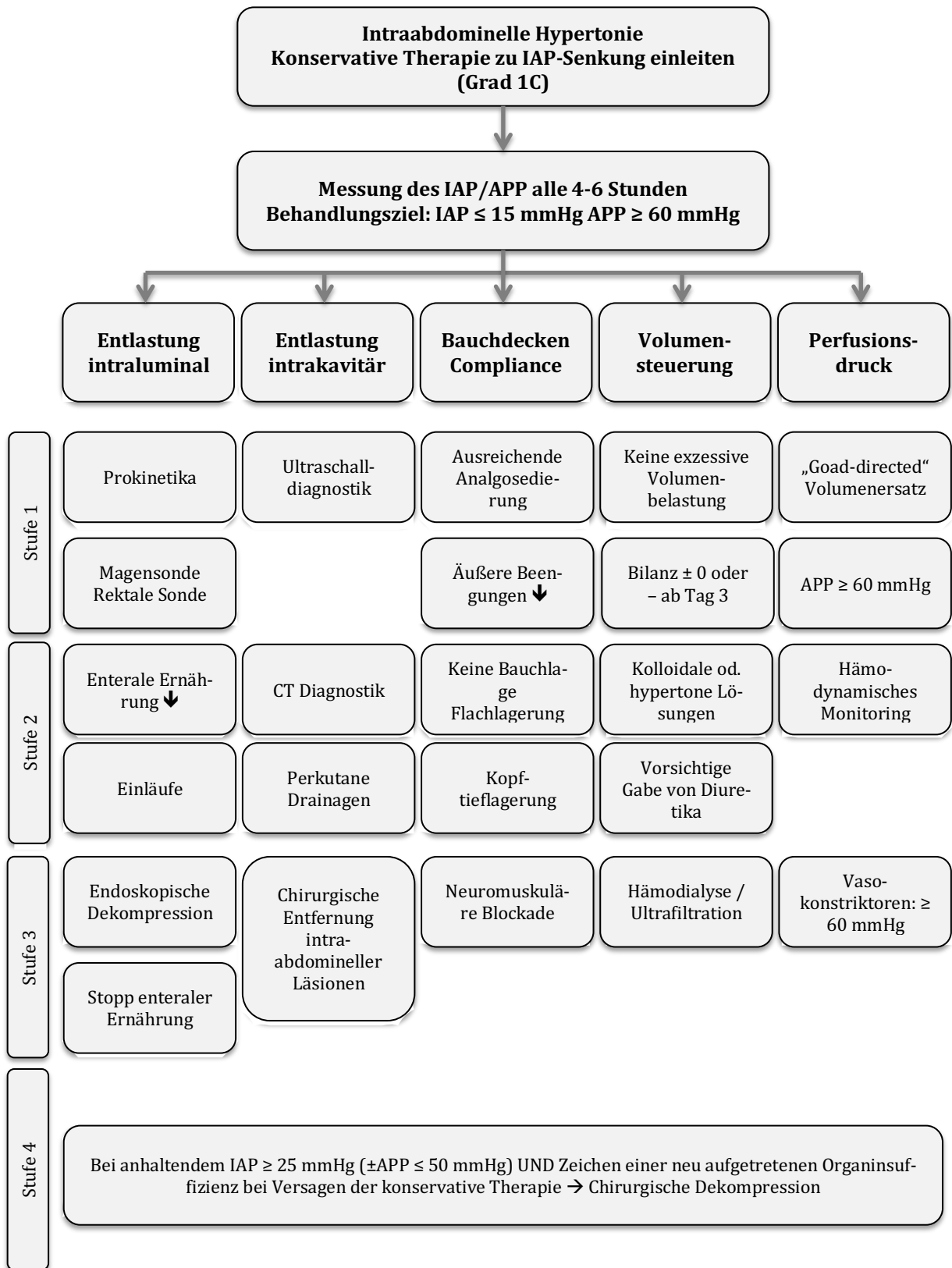


Abbildung 3 IAH und ACS - abgestufter Therapiealgorithmus - konservative Maßnahmen (adaptiert nach(von Delius, Huber et al. 2010) und (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013))

2.1.7 Messung des intraabdominellen Druckes

2.1.7.1 Notwendigkeit der IAP Messung

Im Rahmen einer Studie von Sugrue et al. aus dem Jahr 2002, haben Ärzte einer Intensivstation anhand der Spannung des Abdomens bei der Morgensvisite versucht, den IAP in eine der drei Kategorien „normal“ (< 18 mmHg), „erhöht“ (18-25 mmHg) und „deutlich erhöht“ (> 25 mmHg) einzuordnen. Im Anschluss wurde der IAP via Blasenkatether gemäß der modifizierten Kron-Methode gemessen. Der positive prädiktive Wert, also der Anteil der Patienten, denen klinisch ein erhöhter IAP zugeordnet wurde und die tatsächlich einen messbar erhöhten Wert aufwiesen, betrug 45,6 %. Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung lagen bei 60,9 %, beziehungsweise 80,5 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass die behandelnden Ärzte einen Patienten mit erhöhtem IAP ohne Messung auch als solchen erkannten, lag folglich bei etwa 50 %. (Sugrue, Bauman et al. 2002) Eine vergleichbare Studie von Kirkpatrick et al. aus dem Jahr 2000 lieferte ähnliche Ergebnisse. (Kirkpatrick, Brenneman et al. 2000) Darüber hinaus schlug auch der Versuch, mit dem Bauchumfang eine nicht-invasive IAP-Screening-Methode zu etablieren, fehl. Malbrain et al. kamen in einer entsprechenden Studie zur gleichen Schlussfolgerung wie ihre Vorgänger: Angesichts der erheblichen Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität von IAH und ACS und der schlechten klinischen Abschätzbarkeit des IAP ist seine exakte Messung unerlässlich. (Malbrain, De Laet et al. 2009) Mit dem intravesikalen Druck steht derweil ein kostengünstig und leicht zu erhebender, reproduzierbarer sowie allgemein akzeptierter und validierter Surrogat-Parameter für den IAP zur Verfügung, welcher aus diesen Gründen in den Konsensusdefinitionen und Therapierichtlinien von der WSCAS als Goldstandard empfohlen wird. (Balogh, De Waele et al. 2007, Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Bei kritisch kranken Patienten oder Traumapatienten empfiehlt die WSACS alle 4 bis 6 Stunden eine IAP-Messung, sobald ein beliebiger bekannter Risikofaktor für IAH oder ACS oder ein erhöhter IAP vorliegt. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) In einem aktuellen Review führender WSCAS-Mitglieder wird zudem eine generelle Nullmessung bei Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren empfohlen. (Sugrue, De Waele et al. 2015)

2.1.7.2 Messung des intravesikalen Drucks

Aktuelle Verfahren zur Messung des Blasendrucks basieren auf einer Idee von Kron et al. und wurden in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert. Das grundsätzliche Prinzip blieb dabei jedoch unverändert. (Kron 1989, Cheatham and Safcsak 1998, Malbrain 2004, Sugrue, De Waele et al. 2015) Da sich die Blase im Kompartiment befindet, dessen Druck gemessen werden soll, und die Blasenwand sehr dehnbar ist, kann sie nach Instillation einer geringen Menge Flüssigkeit den im Abdomen herrschenden Druck aufnehmen und weiterleiten. Die Messung erfolgt über den Blasenkatheter, der über verschiedenen Systeme mit einem

Druckabnehmer verbunden werden kann. (von Delius, Huber et al. 2010) Um eine reproduzierbare Messung zu gewährleisten, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein. Der gemessene Wert sollte in mmHg angegeben werden, die Messung sollte in Rückenlage sowie in End-Expirationsstellung und in Abwesenheit von abdominellen Muskelkontraktionen erfolgen, und der Druckabnehmer ist auf Höhe der Crista Illiaca in der mittleren Axillarlinie zu positionieren. Der Druck ist dann 30-60 s nach Instillation von nicht mehr als 25 ml NaCl abzulesen. Für die ungehinderte Druckübertragung ist sicherzustellen, dass sich keine Luftblasen im Schlauch befinden. (von Delius, Huber et al. 2010, Sugrue, De Waele et al. 2015) Eine detaillierte Erklärung des Messverfahrens, das im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung kam, folgt im Abschnitt zu Material und Methoden.

2.1.7.3 Fehlerquellen und Einflussfaktoren

Während die genannten Vorteile dem Blasendruck als Surrogat für den IAP den Status als Goldstandard eingebracht haben, sind auch eine Reihe möglicher Fehlerquellen sowie alternative Messmethoden zu erwähnen. Einen signifikanten Einfluss auf den Wert des IAP hat die Lagerung. Für Oberkörperhochlagerungen von 15° sowie von 30° wurden IAP-Änderungen von durchschnittlich 1,5 mmHg bzw. 3,7 mmHg beobachtet. (Cheatham, De Waele et al. 2009) Des Weiteren ist die exakte Positionierung des Druckwandlers von Bedeutung. Eine prospektive Studie von De Waele et al. verglich IAP-Werte, die mit Positionierung des Druckwandlers in der mittleren Axillarlinie gemessen wurden, mit IAP-Werten, die mit dem Druckwandler auf Höhe der Symphysis Pubis sowie auf Höhe der phlebostatischen Achse gemessen wurden. Alle Messungen wurden in Rückenlage durchgeführt. Die erstgenannte Position wird von der WSCAS als Standard angegeben. Diese IAP-Werte wiesen klinisch signifikante Unterschiede auf, was einerseits für die Beibehaltung der mittleren Axillarlinie als Referenzpunkt der standardisierten IAP-Messung spricht und andererseits die Wichtigkeit der exakten Positionierung des Druckwandlers verdeutlicht. (De Waele, De Laet et al. 2008) Beide Studien veranschaulichen die Bedeutung eines standardisierten Verfahrens zur IAP-Messung für den Erhalt klinisch belastbarer Werte sowie die Gewährleistung von Reproduzierbarkeit. (Sugrue, De Waele et al. 2015)

2.1.7.4 Weitere Messmethoden

Beim Patienten in Rückenlage kann das Abdomen vereinfacht als flüssigkeitsgefüllter, nicht komprimierbarer Raum angesehen werden. Für Druckmessungen ist daher die Anwendung des Gesetzes von Pascal zulässig. Der Druck ist demnach an jeder Stelle dieses abgeschlossenen Raumes gleich groß. Der IAP kann also aus allen Bereichen des Abdomens abgeleitet werden, was weitere Methoden zur IAP-Messung ermöglicht.

Die vielversprechendste Alternative zum intravesikalen Druck ist der intragastrale Druck. Laparoskopie-Studien haben gute Korrelationen zwischen Magendruck und Blasendruck gezeigt, wobei ersterer via Ballonkatheter und letzterer standardisiert gemessen wurde. Vorteil entsprechender Verfahren ist, dass die mit Luft (anstatt mit NaCl) gefüllten Messsysteme weniger stör anfällig sind und nicht durch ungenaue oder falsche Position des Druckwandlers beeinflusst werden. Des Weiteren bieten sie eine der vergleichsweise einfachsten Möglichkeiten zur kontinuierlichen IAP-Messung. Nicht zuletzt eröffnet die Messung des Magendrucks eine alternative Route zur IAP-Messung, falls eine Messung über die Blase, z. B. durch Verletzungen der Blase, Beckenhämatome oder neurogener Blasenfunktionsstörungen, nicht möglich ist. Nachteile sind eine noch geringere Validierung im Vergleich zum Blasendruck sowie mögliche Interferenz mit künstlicher Ernährung via Magensonde und der Magenperistaltik. (Malbrain 2004, Balogh, De Waele et al. 2007, Sugrue, De Waele et al. 2015)

Wie bereits angedeutet, sind auch kontinuierliche IAP-Messungen intravesikal möglich. Das Verfahren nach Balogh et al. misst den IAP über einen 3-Wege-Blasenkatheter, dessen Spülungs-Port über einen 2-Wege-Hahn mit einer mit 4 ml/h laufenden NaCl-Infusion sowie einem Druckwandler verbunden ist. Zur Validierung wurde der IAP beim selben Patienten direkt im Anschluss an die kontinuierliche Messung intermittierend gemessen und die erhobenen Werte verglichen. 75 % der Messungen ergaben den exakt gleichen Wert, 21 % eine Abweichung von 1 mmHg und 4 % eine Abweichung von 2 mmHg. Größere Abweichungen wurden nicht gemessen. Trotz dieser guten Übereinstimmung steht die endgültige Validierung mittels multizentrischer Studien noch aus. (Balogh, De Waele et al. 2007)

In Bezug auf die kontinuierliche IAP-Messung, lässt sich angesichts der noch unvollständigen Validierung noch keine Aussage über die Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber dem anderen treffen. Möglich ist jedoch eine Aussage über die Überlegenheit der kontinuierlichen gegenüber der intermittierenden Messung. Die, gemäß WSACS-Standard durchgeführten intravesikalen IAP-Messungen sind intermittierender Natur und spiegeln daher nicht den realen täglichen Verlauf bei Intensivpatienten wieder, der wie andere physiologische Parameter Schwankungen unterworfen ist. Sowohl atemabhängige IAP-Schwankungen, anhand derer sich Aussagen zur abdominalen Compliance treffen lassen, als auch direkte Auswirkungen therapeutischer Maßnahmen sind durch kontinuierliche IAP-Messverfahren deutlich besser zu erfassen. Des Weiteren erlaubt das kontinuierliche Monitoring zuverlässigere Aussagen über den APP, der im Anfangsteil dieser Arbeit, als dem IAP an klinischer Aussagekraft möglicherweise überlegener Parameter vorgestellt wurde. Die Berechnung dieses potentiell sehr aussagekräftigen Parameters aus gleichermaßen kontinuierlich gemessenem IAP und MAP könnte zukünftig eine belastbarere Methode zur Beschreibung und Vorhersage von IAH und ACS liefern.

Ebenso ist die Verwendung des APP als „resuscitation endpoint“ denkbar und auch das Verständnis der interkompartimentellen Drucktransmissionen und somit die Beurteilung von Beatmungsauswirkungen oder Atemarbeit, z. B. von COPD-Patienten, könnte sich verbessern. Einziger Nachteil der kontinuierlichen gegenüber der intermittierenden IAP-Messung scheint bisher der höhere Preis zu sein. Angesichts der zahlreichen Vorteile und des zu erwartenden erheblichen Informationsgewinns, sollte dieser bei IAH-Patienten mit Risikofaktoren für weiteres Fortschreiten jedoch in Kauf genommen werden. (Balogh, De Waele et al. 2007, Sugrue, De Waele et al. 2015) Weitere Möglichkeiten zur IAP-Messung bieten möglicherweise Vena Cava Inferior, Uterus, Vagina oder Rektum sowie die direkte intraperitoneale Messung. Der Einsatz dieser Möglichkeiten ist im Bereich der Intensivmedizin und zur Beurteilung von IAH und ACS jedoch nicht üblich. (Balogh, De Waele et al. 2007, von Delius, Huber et al. 2010, Sugrue, De Waele et al. 2015)

2.2 Das hämodynamische Monitoring

2.2.1 Ziele des hämodynamischen Monitorings

Übergeordnetes Ziel des hämodynamischen Monitorings ist die Überwachung der Funktion des Herz-Kreislauf-Systems. Durch Erfassung dynamischer Interaktionen der verschiedenen hämodynamischen Parameter und ihrer Reaktionen auf Störungen sollen kardiovaskuläre Insuffizienzen, inklusive ihrer Ursachen, so frühzeitig wie möglich erkannt und differenziert sowie deren Reaktion auf therapeutische Maßnahmen überwacht werden.

Am Ende der pathophysiologischen Auswirkungen der kardiovaskulären Insuffizienz steht die unzureichende Organperfusion und die damit verbundene Minderversorgung des Gewebes mit der zur Aufrechterhaltung seines Stoffwechsels notwendigen Menge Sauerstoff. Diese gilt es im Idealfall zu verhindern. Dem Intensivmediziner stehen dafür verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, deren Einsatz er bei jedem Patienten individuell und sorgfältig abwägen muss. Im intensivmedizinischen Setting sind die ersten und grundlegenden Maßnahmen der kreislaufunterstützenden Therapie die Zufuhr oder der Entzug von Flüssigkeit sowie die Gabe von Katecholaminen und/oder anderen Kreislauf- und Gefäß-wirksamen Medikamenten. Für die Entscheidung, welche Therapie im Einzelfall notwendig ist, muss der behandelnde Arzt eine Reihe von Fragen beantworten. Das hämodynamische Monitoring stellt hierbei ein wichtiges Hilfsmittel dar. So gilt es einerseits, eventuell kompensierte, klinisch noch nicht manifeste Schockzustände frühzeitig zu erkennen und andererseits, kompensierte und klinisch bereits manifeste Schockzustände anhand ihrer unterschiedlichen Genese voneinander abzugrenzen. Es ist wichtig zu erfassen, ob der Patient von einer Volumengabe profitieren würde oder nicht, d. h. ob er „Volumen-reagibel“ ist. Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit IAH und ACS von entscheidender Bedeutung, da hier, wie in vorhergehenden Abschnitten bereits im Detail erläutert, eine unnötige Volumenbelastung unbedingt zu vermeiden ist. Das Augenmerk bei der Wahl der kreislaufwirksamen Medikation sollte sich auf Veränderungen des arteriellen Gefäßtonus, allgemeinen Veränderungen des Gefäßtonus und Veränderungen von Parametern der kardialen Leistungsfähigkeit richten. Zur Beantwortung dieser und weiterer Fragen stehen dem Kliniker verschiedene Verfahren des hämodynamischen Monitorings zur Verfügung, die unterschiedliche Surrogatparameter für die wichtigsten hämodynamischen Kenngrößen Vorlast, Kontraktilität, Herzfrequenz und Nachlast erfassen. Die folgenden Abschnitte liefern sowohl einen kurzen Überblick über die am häufigsten verwendeten Verfahren und die, in Bezug auf die vorliegende Studie wichtigsten Parameter und deren Stellenwert und Aussagekraft, gegliedert nach den jeweils beschriebenen hämodynamischen Kenngrößen.

Die unterschiedlichen Methoden des hämodynamischen Monitorings stellen, nicht nur im Bereich der Intensivmedizin, ein wichtiges und wirkungsvolles Werkzeug dar. Voraussetzung ist jedoch stets die Betrachtung der Parameter im Kontext der klinischen Symptomatik der Patienten. Auch wenn viele hämodynamische Pathologien klinisch schwer zu erfassen sind, erhöht die Kenntnis des klinischen Kontextes, analog zu den meisten anderen Testverfahren, erheblich die Vortestwahrscheinlichkeit und damit auch Sensitivität und Spezifität des verwendeten Monitoringverfahrens. Im Umkehrschluss folgt, dass die einzelnen Parameter ohne den zugehörigen klinischen Zusammenhang einen Großteil ihrer Aussagekraft verlieren. (Pinsky 2007, Huber and Rockmann 2008, Pinsky 2014)

2.2.2 Methoden des hämodynamischen Monitorings, wichtige hämodynamische Kenngrößen und Stellenwert ihrer Surrogatparameter

Der Stellenwert des hämodynamischen Monitorings und vor allem die Wahl der richtigen Parameter für die Diagnosestellung sowie die Wahl und Überwachung entsprechender Therapiemaßnahmen, insbesondere Volumenersatztherapie und Kreislaufunterstützung, ist umstritten. Aus diesem Grund hielten in den letzten Jahren immer mehr Methoden Einzug in den klinischen Alltag, die es ermöglichen, kontinuierlich verschiedene Parameter der Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz zu erfassen. (Huber and Rockmann 2008) Die stetig wachsende Vielfalt an unterschiedlichen Verfahren bietet dem Kliniker die Möglichkeit, das für seine Patienten und den mit deren Diagnosen verbundenen Problemen und Fragestellungen beste Verfahren auszuwählen und einzusetzen. Bei der Auswahl sollten sowohl Vorteile als auch Nachteile und Limitationen bekannt sein und berücksichtigt werden. Eigenschaften eines idealen hämodynamischen Monitoringverfahrens sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

- Erlaubt Messung aller relevanter Parameter
- Gewährleistet ausreichende Genauigkeit und Reproduzierbarkeit
- Misst im klinischen Kontext interpretierbare Daten, an denen eine Therapie ausgerichtet werden kann
- Ist benutzerfreundlich
- Ist leicht erhältlich
- Ist untersucherunabhängig
- Hat eine kurze Antwortzeit
- Ist so wenig invasiv und so schonend für den Patienten wie möglich
- Ist kosteneffektiv

Tabelle 4 Eigenschaften eines idealen hämodynamischen Monitoringverfahrens (adaptiert nach (Vincent, Rhodes et al. 2011))

Ein Verfahren, das alle diese Eigenschaften aufweist, existiert bis heute noch nicht. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über einige der etablierten Messverfahren und Systeme, gegliedert nach den hämodynamischen Kenngrößen, zu deren Beschreibung sie Parameter liefern. Besonderes Augenmerk liegt auf dem PiCCO®-System („Pulse Contour Cardiac Output“, Pulsion Medical Systems, München), das im Rahmen dieser Studie genutzt wurde, sowie auf den Prinzipien der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse. Die Mehrzahl der gängigen Verfahren misst Parameter, die Informationen über die Makrozirkulation liefern. Die Mikro-zirkulation liefert derweil einige zusätzliche Information zur Abschätzung des Versorgungsgrads des Gewebes mit Sauerstoff, dem finalen Ziel der Hämodynamik. (Huber and Rockmann 2008)

2.2.2.1 Vorlast

Eine der ersten und dringendsten Maßnahmen bei der Aufnahme von Patienten mit dekompensiertem Kreislauf ist die intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Die Therapie basiert auf dem physiologischen Zusammenhang zwischen Vorlast und Herzzeitvolumen (HZV), bekannt als Frank-Starling-Mechanismus. Die Vorlast ist definiert als diastolische muskuläre Wandspannung der Herzkammern und beschreibt damit die Vordehnung des Myokards. Bis zu einem gewissen Grad erhöht eine stärkere Vordehnung des Herzmuskels seine Kontraktionskraft, folglich also die kardiale Auswurfleistung und damit das Herzzeitvolumen. Ist jedoch eine bestimmte Wandspannung erreicht, steigert sich das Herzzeitvolumens mit weiterer Zunahme der Vordehnung nicht mehr. Die initiale Flüssigkeitszufuhr nutzt diesen Mechanismus, indem versucht wird, die Vorlast und damit die Wandspannung der Herzkammern durch eine Steigerung des intravasalen Volumens zu erhöhen und so eine Steigerung des Herzzeitvolumens herbeizuführen. Dies gelingt, sofern die Vorlast des Patienten, z. B. durch eine Sepsis oder einen hypovolämischen Schock, tatsächlich verringert ist.

Wie im ersten Teil dieser Arbeit zum erhöhten IAP erwähnt, gibt es jedoch Zustände die eine niedrige Vorlast vortäuschen, obwohl sich der Patient jenseits des Punktes befindet, bis zu dem eine Erhöhung der Vorlast zur Steigerung des Herzzeitvolumens führt. (Huber and Rockmann 2008) Während die klinische Einschätzung des Volumenstatus und die Entscheidung zur Flüssigkeitszufuhr in der Anfangsphase des Schocks noch verhältnismäßig leichtfällt, ist eine Einschätzung des Volumenstatus, insbesondere des intravasalen Raumes, bei Intensivpatienten zu einem späteren Zeitpunkt extrem schwierig. Hinzu kommt nicht nur, dass ein erheblicher Teil der hämodynamisch instabilen Patienten einer Intensivstation auf Volumengabe nicht mit der gewünschten Zunahme des HZV reagieren, sondern auch, dass es Patientengruppen gibt, bei denen eine exzessive Volumenbelastung verheerende Folgen haben kann. Dies gilt z. B. bei IAH

und ACS, aber auch bei einem septischen Schock, einem ARDS oder bei Patienten mit Zustand nach bereits erfolgter Infusion großer Mengen Flüssigkeit. (Guerin, Monnet et al. 2013)

Der erläuterte Zusammenhang verdeutlicht, dass die Aussagekraft der Parameter, die moderne Monitoring-Systeme messen und berechnen können, stets ins Bezug auf ihre Fähigkeit, pathophysiologische Vorgänge adäquat zu beschreiben sowie den potentiellen Erfolg therapeutischer Maßnahmen vorherzusagen, beurteilt werden muss. Bei der Auswahl des richtigen Verfahrens ist daher immer zu bedenken, dass nicht das Monitoring das „Outcome“ der Patienten verbessert, sondern die Therapie, die aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse erfolgt. (Vincent, Rhodes et al. 2011) Im konkreten Fall der Vorlastbestimmung ist für den behandelnden Arzt nicht der tatsächliche Betrag der Vorlast interessant. Vielmehr muss er sich anhand der Surrogatmarker ein Bild vom Flüssigkeitshaushalt seines Patienten machen und die Frage beantworten, ob dieser von einer Flüssigkeitszufuhr profitieren würde, d. h. ob er „Volumen-reagibel“ ist oder nicht. Dieser Anforderung, der Vorhersage der „Volumenreagibilität“, besonders unter den speziellen Bedingungen, die vital-bedrohliche Erkrankungen mit sich bringen, müssen sich die verschiedenen Vorlastparameter also stellen. Die zur Vorlastabschätzung verfügbaren Parameter lassen sich in drei Gruppen gliedern, die gemeinsame Vor- und Nachteile aufweisen. Die Unterteilung erfolgt anhand ihrer physikalischen Qualitäten in Drücke, Volumina und Variabilitäten.

Druckbasierte Parameter

Unter den druckbasierten Parametern sind der Zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (Pulmonary Arterial Wedge Pressure, PAWP/PAOP) am weitesten verbreitet. Auf Intensivstationen, auf denen die überwiegende Mehrheit der Patienten mit zentralen Venenkathetern versorgt ist, lässt sich der ZVD über ebendiese schnell und ohne großen Aufwand messen. Die positive Korrelation zwischen der Menge des intravasalen Volumens und dem venösen Rückstrom zum rechten Herzen und damit dessen diastolischer Füllung lässt den ZVD zur Einschätzung der Vorlast als geeignet erscheinen. Im Idealzustand ist dies durchaus zutreffend und der ZVD ein verlässlicher Marker zur Bestimmung der kardialen Vorlast. Das intensivmedizinische Patientengut bietet diese idealen Bedingungen jedoch nur selten. So gibt es eine Reihe von Störgrößen, welche die Aussagekraft des ZVD in diesem Kollektiv erheblich schmälern. Zunächst ist der ZVD als Druck anfällig für Störungen durch andere Drücke. Wie zuvor erwähnt, führen erhöhter IAP und/oder erhöhter ITP infolge der Gleichsetzung des ITP mit dem atmosphärischen Druck im Zuge des Nullabgleichs zu einer Zunahme des ZVD, ohne dass tatsächlich eine erhöhte Vorlast vorliegt. Darüber hinaus können eine Reihe kardialer Pathologien den ZVD beeinflussen, die nicht direkt mit der Vorlast in Zusammenhang stehen. Als dritte Störgröße ist die technische Fehlerquote seitens der Untersucher zu nennen. Ähnlich der IAP-Messung haben die Position des Druckabnehmers und die Lagerung des Patienten einen nicht

unerheblichen Einfluss auf die gemessenen ZVD-Werte. Beispiele für physiologische und pathophysiologische Vorgänge, die Erhöhungen der Drücke in Abdomen und Thorax zur Folge haben, liefert der erste Abschnitt. Hier sei nochmals an Krankheiten wie Sepsis, Pankreatitis und Leberzirrhose sowie an die maschinelle Überdruckbeatmung erinnert, die häufige Auslöser dieser Vorgänge sind. Kardiale Pathologien mit Einfluss auf den ZVD sind unter anderem Trikuspidalvalvulopathie, Einschränkungen der Compliance des rechten Ventrikels, pulmonale Hypertonie, Lungenembolie und Rhythmusstörungen. Die Betrachtung der zahlreichen Confounder des ZVD und ihrer Prävalenz im intensivmedizinischen Patientenkollektiv verdeutlicht, dass der ZVD sowohl als Maß für die Vorlast als auch als Maß der „Volumenreagibilität“ nur sehr eingeschränkt geeignet ist. Soweit möglich sollte dementsprechend auf verlässlichere Alternativen zurückgegriffen werden. (Huber and Rockmann 2008, Guerin, Monnet et al. 2013)

Der zweite Druck, der zur Vorlastabschätzung eingesetzt wird, ist der PAWP. Die PAWP-Messung erfolgt über einen Pulmonalarterienkatheter, der nach seinen Entwicklern als „Swan-Ganz-Katheter“ benannt ist. Dieser mehrlumige Ballonkatheter wird über eine zentrale Vene zunächst in den rechten Vorhof geschoben. Dort wird der Ballon teilweise aufgeblasen und in eine der Pulmonalarterien gespült, die er, ganz aufgeblasen, im Sinne eines Keils verschließt. Über eines der Lumen ist der Katheter mit einem Druckwandler verbunden, der den Druck distal des Ballons misst. (Swan, Ganz et al. 1970) Der so gemessene Druck entspricht der Annahme zufolge dem Druck im linken Vorhof und kann somit als Maß für den Rückstrom zum linken Vorhof dienen. In Analogie zum ZVD, der die Vorlast anhand des Rückstroms zum rechten Vorhof abschätzen soll, wird die Vorlastabschätzung mit dem PAWP und dem linken Vorhof versucht. Da es sich jedoch ebenfalls um einen Druck handelt, dessen Messung unweit der Messung des ZVD und nach einem ähnlichen Prinzip erfolgt, ist es nicht verwunderlich, dass der PAWP hinsichtlich der Tauglichkeit als Vorlastparameter die gleichen Schwächen aufweist. Darüber hinaus ist die PAWP-Messung invasiver und daher mit größerem Risiko verbunden. (Huber and Rockmann 2008) Mehrere aktuelle Studien haben gezeigt, dass, unter den verfügbaren Vorlastparametern, weder ZVD noch PAWP die Volumen-Reagibilität in ausreichend genauem Maß vorhersagen können. (Kumar, Anel et al. 2004, Osman, Ridel et al. 2007, Huber and Rockmann 2008, Guerin, Monnet et al. 2013)

Flächen und Volumina

Die Untauglichkeit der druckbasierten Vorlastparameter zur Vorhersage der Volumen-Reagibilität wird demnach immer deutlicher. Die entstandene Lücke müssen andere Parameter füllen. Ein im klinischen Alltag bereits etabliertes und im intensivmedizinischen Setting bettseitig anwendbares Verfahren ist die Echokardiographie. Bei den echokardiographisch bestimmbareren Vorlastparametern handelt es sich um Flächen und Volumina der verschiedenen Herzbin-

nenräume. Am ehesten zur Vorlastabschätzung geeignet, sind die Volumina der Herzkammern, definiert als diastolische muskuläre Wandspannung der Ventrikel, bzw. entsprechende Flächen, die einen Rückschluss auf diese Volumina erlauben. Der wohl aussagekräftigste dieser Parameter ist die „Left Ventricular End-Diastolic Area“ bzw. ihr in Relation zur Körperoberfläche indexierter Wert (LVEDAI). Der LVEDAI wird mittels TEE und planimetrischer Berechnungen ermittelt und beschreibt die Querschnittsfläche des linken Ventrikels am Ende der Diastole. Als solche kann der LVEDAI unter anderem als Maß für den venösen Rückstrom zum linken Herzen und damit für die Vorlast und den Volumenstatus dienen. (Huber and Rockmann 2008)

Zahlreiche Studien bestätigen diesen Zusammenhang. So zeigten beispielsweise Kumar et al. 2004 bei freiwilligen gesunden Probanden, dass weder die Anfangswerte von ZVD und PAOP, noch die Veränderungen nach Infusion von 3 l NaCl, mit den echokardiographisch bestimmten Anfangswerten bzw. den entsprechenden Verlaufswerten von RVEDVI im Falle des ZVD und LVEDVI im Falle des PAOP signifikant korrelierten. Passend dazu wurden auch keine Korrelationen zwischen Anfangs- und Differenzwerten nach NaCl-Infusion von ZVD respektive PAOP mit den Anfangs- und Differenzwerten des Herzindex (HI) und des Schlagvolumen-Index (SVI) gefunden. Deutliche Korrelationen zeigten sich hingegen zwischen den echokardiographisch erhobenen end-diastolischen Volumina und dem initialen SVI sowie der Veränderungen des SVI als Antwort auf die Volumengabe. (Kumar, Anel et al. 2004) Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Scheuren et al. für mechanisch beatmete Patienten mit septischem Schock. Auch in diesem Patientenkollektiv zeigte sich keine Korrelation zwischen ZVD und SVI oder HI, während signifikante Korrelationen zwischen LVEDAI und SVI sowie zwischen LVEDAI und HI gemessen wurden. Darüber hinaus zeigte sich der LVEDAI imstande, therapiebedingte Veränderungen von SVI und HI vorherzusagen. (Scheuren, Wente et al. 2009)

Aufgrund dieser und anderer Daten erscheint eine Verwendung echokardiographisch bestimmter Volumina und Flächen als Vorlastparameter sinnvoll. Die Echokardiographie dient als bildgebendes Verfahren allgemein zur Darstellung von z. B. der Herzkammern, der Herzklappen oder des Perikards und bietet damit, zusätzlich zu ihrer offensichtlich guten Eignung zur Vorhersage einer HZV-Steigerung als Antwort auf Volumengabe die Möglichkeit, weitere Erkenntnisse zur Herzfunktion zu erlangen. Die Verwendungsmöglichkeiten der Echokardiographie im Rahmen der HZV-Messung werden im weiteren Verlauf dieses Abschnitts thematisiert. Trotz der Vorteile des Verfahrens haben andere Methoden jedoch einen höheren Stellenwert bei der Bestimmung des Volumenstatus. Gründe dafür sind die eingeschränkte Verfügbarkeit der technischen Geräte an manchen Kliniken, die Untersucherabhängigkeit sowie der personelle Aufwand, den das Verfahren mit sich bringt. (Huber and Rockmann 2008, Joosten, Alexander et al. 2015)

Thermodilution

Eine weitere Möglichkeit, die Volumina der Herzbinnenräume zu bestimmen, ist die Thermodilution. Dieses Verfahren beruht auf dem Prinzip der sog. „Steward-Hamilton-Indikator-dilutionstechnik“, benannt nach zwei Forschern, die an der Entwicklung der Thermodilution entscheidend beteiligt waren. (Henriksen, Jensen et al. 2014) Steward publizierte 1897 die Idee, die kardiale Auswurfleistung mit Hilfe eines Indikators und dem Grad seiner Verdünnung während der Passage des Herzens zu messen. Zu diesem Zweck injizierte er Hunden eine NaCl-Lösung in den rechten oder linken Ventrikel und maß anschließend in einer, aus einer peripheren Arterie entnommenen, Blutprobe die Konzentration des dort ankommenden NaCl. Anhand der infundierten Menge und der Konzentration im peripheren Blut nach Passage des Herzens berechnete er das zur Verdünnung notwendige Blutvolumen. Unter Berücksichtigung der Zeit, die der Indikator für die Passage benötigte, konnte er letztlich das HZV abschätzen. (Stewart 1897)

In den späten 1920er Jahren entwickelte Hamilton dieses Prinzip weiter. Er injizierte einen Indikatorbolus mit bekannter Konzentration eines Farbstoffes in die Vena jugularis freiwilliger Probanden. Im Anschluss entnahm er sekundlich Blutproben aus deren Arteria radialis und bestimmte mittels Kalorimetrie die jeweiligen Indikatorkonzentrationen. So ließ sich sowohl der Zeitpunkt des ersten Auftretens von Indikatorsubstanz in der A. radialis als auch der Zeitpunkt maximaler Konzentration sowie der Zeitpunkt eines zweiten Gipfels bestimmen. Letzterer wurde interpretiert als nach einmaliger, vollständiger Passage des gesamten Kreislaufs zum zweiten Mal peripher ankommender Indikatorbolus und folglich als Ende der ersten Zirkulation erfasst. Anhand der Blutproben, die zwischen dem ersten Auftreten des Indikators bis zum Beginn der Re-Zirkulation gesammelt wurden, wurde die durchschnittliche Konzentration des Indikators im peripheren Blut während dieser ersten Passage des Bolus durch die A. radialis bestimmt und nach dem Prinzip von Stewart das zur Verdünnung erforderliche Blutvolumen berechnet. Der Bezug zur Zeit, die der Indikator für die Passage benötigte, ergab schließlich das HZV. Hamiltons Weiterentwicklung ist im Vergleich zur ursprünglichen Methode von Stewart beim Menschen anwendbar. Zudem führt sie zu einer deutlich exakteren Bestimmung der Ankunft des Indikators am Ort der Messung sowie des Beginns der Re-Zirkulation und bietet die Möglichkeit, den Konzentrationsverlauf in Form von Dilutionskurven darzustellen (Abbildung 4).

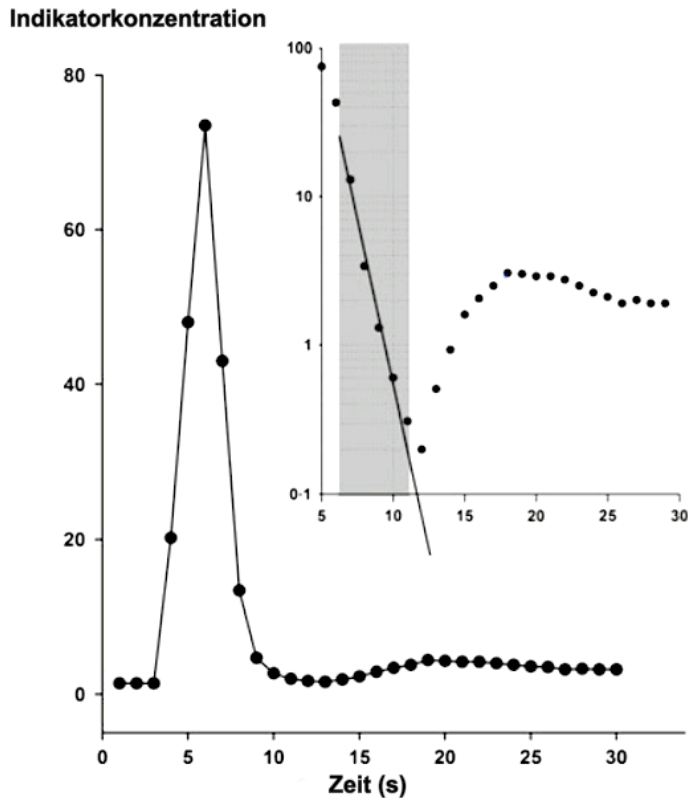


Abbildung 4 Indikatordilutionskurve in linearer und halblogarithmischer Darstellung (adaptiert nach (Henriksen, Jensen et al. 2014))

Mathematisch wird das Grundprinzip der Indikatordilution für das HZV durch die „Steward-Hamilton-Formel“

$$F = \frac{60 \times I}{C \times T}$$

beschrieben. I bezeichnet hierbei die injizierte Farbstoffmenge in mg, C die durchschnittliche Konzentration in mg/l während der ersten Zirkulation, T die Dauer der ersten Zirkulation in Sekunden und F das Herzminutenvolumen.

Beschreibt man das Produkt aus durchschnittlicher Indikatorkonzentration und Dauer der ersten Zirkulation als Integral der Konzentration nach der Zeit (in Minuten), so ergibt sich

$$HZV = \frac{I}{\int c(t) \Delta t}$$

als Formel für das HZV. (Hamilton, Moore et al. 1928, Moore, Kinsman et al. 1929) Die Dilutionskurven, die Einführung fortschrittlicher Indikatoren und Techniken der Katheterisierung von

Herzbinnenräumen und Gefäßen sowie zunehmend leistungsstärkere Computer sorgten für eine rasante Weiterentwicklung der Stewart-Hamilton-Technik. Die Zahl der Anwendungsgebiete nahm entsprechend zu.

In den Jahren 1953 und 1954 führte Fegler den thermalen Indikator als Ersatz für die bis dahin vornehmlich verwendeten Farbstoffe ein und legte damit den Grundstein für die Entwicklung der Thermodilution. (Fegler 1954) Nachdem mehrere tierexperimentelle Studien die Verlässlichkeit des Verfahrens bestätigten, wurde es um 1970 zuerst von Branthwaite und Bradley und kurze Zeit später von Swan und Ganz, den Erfindern des Pulmonalarterienkatheters, erstmals an Patienten angewendet und durch Vergleiche mit bereits etablierten Verfahren validiert. (Ganz, Donoso et al. 1971) Inzwischen hat sich die Thermodilution weltweit als Verfahren des hämodynamischen Monitorings etabliert. Hierbei fungiert kaltes physiologisches NaCl als Indikator, dessen „Verdünnung“ als Änderung der Bluttemperatur mittels Thermosensoren am Ort der Injektion und in der Peripherie gemessen wird. Analog zu den Indikator-dilutionskurven früherer Verfahren dienen die resultierenden Temperaturkurven als Grundlage für die Berechnung des Herzzeitvolumens nach dem Stewart-Hamilton-Prinzip sowie einiger weiterer hämodynamischer Parameter. (Henriksen, Jensen et al. 2014)

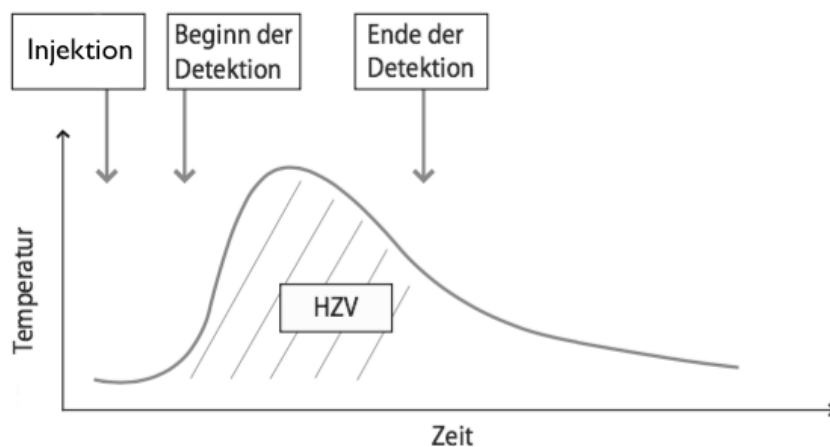


Abbildung 5 Thermodilutionskurve (adaptiert nach (Huber and Rockmann 2008))

Die Stewart-Hamilton-Formel kann auf die Thermodilutionskurven angewendet werden, indem die Indikatorkonzentration durch die Temperaturänderung des Blutes (T_B) bzw. die eingesetzte Gesamtmenge durch die Differenz der Temperaturänderungen von Blut und Indikator ($T_B - T_I$) ersetzt werden. Zudem ist die Hinzunahme einer Konstante (k) erforderlich, die vom Injektatvolumen und von physikalischen Eigenschaften von Katheter und Injektat abhängig ist. Die klassi-

sche Stewart-Hamilton-Formel für die Thermodilution ergibt sich dann als: (Hofkens, Verrijcken et al. 2015)

$$HZV = \frac{k \times (T_B - T_i)}{\int \Delta T_B \times dt}$$

Zur Bestimmung der Volumina der Herzbinnenräume kann die Thermodilution auf mehrere Arten angewendet werden. Mittels spezieller „fast response“ Pulmonalarterienkatheter (PAK) ist z. B. der RVEDVI bestimmbar. Als Indikator kommt auch hier kaltes NaCl zum Einsatz. Injektionsort ist der rechte Vorhof, die Detektion der Temperaturänderung erfolgt in der Pulmonalarterie. Durch schnell reagierende Thermistoren lässt sich die Temperaturänderung bei jedem Herzschlag, und damit die Menge des vom rechten Herzen ausgeworfenen Indikators sowie die Menge des verbliebenen Anteils, erfassen. Aus diesen Werten wird anschließend auf die rechtsventrikuläre Ejektions- und Residualfraktion geschlossen. Das Schlagvolumen wird durch die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) geteilt und so das RVEDV berechnet.

$$\frac{SV}{RVEF} = RVEDV$$

In Hinblick auf die Verlässlichkeit bei der Bestimmung der Volumenreagibilität ordnet die Studienlage das beschriebene Verfahren als überlegen gegenüber dem ZVD und dem PAWP ein. Zudem zeichnet es sich durch eine breite Anwendbarkeit bei Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen aus. (Dennis, Menawat et al. 1992, Diebel, Wilson et al. 1992, Diebel, Wilson et al. 1994, Diebel, Myers et al. 1997, Cheatham, Safcsak et al. 1999, Siniscalchi, Pavesi et al. 2005) Gegen einen routinemäßigen Einsatz spricht jedoch die, durch den PAK bedingte Invasivität sowie die begrenzte Verweildauer. Weiterhin sind sowohl Software als auch Hardware im Vergleich zu anderen Verfahren kostenintensiver. Störanfälligkeit besteht bei Vorhofflimmern und deutlichen Tachykardien. (Maruschak and Schauble 1985) Als mögliche Indikationen für hämodynamisches Monitoring mittels „fast response“ PAK bleiben Erkrankungen, deren Therapie entscheidend von der rechtsventrikulären Funktion abhängig sind, und deren Diagnostik und Therapie Informationen über die pulmonale Hämodynamik erfordern. (Huber and Rockmann 2008)

Trotz Nachteilen und eingeschränkter Anwendbarkeit demonstriert der „fast response“ PAK das große Potential der Thermodilution für das hämodynamische Monitoring. Einige der angeführten Schwachstellen können umgangen werden, indem statt des Pulmonalarterienkatheters Zugänge genutzt werden, die bei der Mehrzahl der Intensivpatienten ohnehin vorhanden sind. Die

Injektion des gekühlten NaCl erfolgt dann über den ZVK und die Messung der Temperaturänderung über den arteriellen Zugang, es handelt sich also um eine transpulmonale Thermodilution. Das Injektat passiert hierbei Vorhof und Ventrikel des rechten Herzens, die Lunge, sowie Vorhof und Ventrikel des linken Herzens und die Aorta, ehe es am zweiten Thermosensor ankommt. Das Funktionsprinzip der Thermodilution mittels PAK bleibt unverändert. Lediglich die Thermodilutionskurven unterscheiden sich dahingehend, dass die Kurve bei der transpulmonalen Variante etwas später nach Injektion beginnt, ein niedrigeres Maximum aufweist, und mit einem längeren und flacheren Abfall auf die Anfangstemperatur endet. Außerdem beschreibt das transpulmonale Verfahren vorrangig die linksventrikuläre Funktion. (Sakka, Reuter et al. 2012) Ein weiterer bedeutender Vorteil gegenüber der Messung mittels PAK liegt darin, dass anhand der transpulmonalen Thermodilutionskurven über eine Reihe von Berechnungen auf das Volumen der Räume geschlossen werden kann, die der Indikator auf dem Weg vom Injektionsort zum arteriellen Thermistor passiert hat. (Huber and Rockmann 2008)

Für das Volumenstatus-Assessment sind das GEDV und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) von Interesse. Die Grundlage zur Bestimmung dieser Volumina bilden zwei physikalische Gesetzmäßigkeiten. Zunächst wird ein weiteres Mal das Stewart-Hamilton-Prinzip bemüht, um das HZV aus Indikatormenge sowie durchschnittlicher Konzentration und Passagezeit des Indikators zu berechnen. Zudem kann durch einfache Umformung der Stewart-Hamilton-Gleichung aus HZV und durchschnittlicher Passagezeit („mean transit time“) auch das an der Verdünnung bzw. am Temperaturaustausch beteiligte Volumen berechnet werden. Als zweite Gesetzmäßigkeit dient ein 1951 von Newman gefundener Zusammenhang zwischen den Dilutionskurven von Indikatoren, die mehrere hintereinander geschaltete Flüssigkeitskammern passieren, und den Volumina dieser Kammern. Der Zusammenhang besteht darin, dass der Temperaturabfall in derjenigen Kammer am steilsten ist, die unter allen am Temperaturaustausch beteiligten Kammern das größte Volumen aufweist. Newman beschreibt anhand seiner Experimente eine Möglichkeit, das Volumen der größten Kammer anhand des abfallenden Teils der Dilutionskurve zu bestimmen. (Newman, Merrell et al. 1951, Maddison, Best et al. 2007)

Ein Gerät, das beide Prinzipien zur Anwendung bringt ist der PiCCO®. Betrachtet man die Binnenräume, die ein Indikator auf dem Weg vom venösen in das arterielle System durchfließt, ist das intrathorakale Thermalvolumen (ITTV) das gesamte am Temperaturaustausch beteiligte Volumen, während das pulmonale Thermalvolumen (PTV) das Volumen der größten Kammer ist. ITTV und PTV können über die folgenden zwei Formeln berechnet werden:

$$ITTV = HZV \times \text{mean transit time}$$

$$PTV = HZV \times \text{downslope time}$$

Die sog. „downslope time“ wird anhand der Dilutionskurve mit der Temperaturänderung in logarithmischer und der Zeit in linearer Skalierung bestimmt. In dieser semilogarithmischen Darstellung ergibt sich für den abfallenden Teil ein annähernd linearer Verlauf. Dem oben genannten Prinzip zufolge lässt sich darüber also der größte der Flüssigkeitsräume beschreiben. Die „downslope time“ ist als diejenige Zeit definiert, die für den Abfall der Temperatur auf dem linearen Teil der Kurve von 85 % auf 45 % des Maximalwerts benötigt wird. (Huber and Rockmann 2008, PULSION Medical Systems SE 2014) Das GEDV lässt sich nun einfach berechnen als:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Der Temperaturaustausch thermaler Indikatoren beschränkt sich nicht nur auf das Blut, sondern findet auch mit der extravaskulären Flüssigkeit statt, welche die Gefäße umgibt. Im Falle der transpulmonalen Thermodilution erfolgt der Austausch also zusätzlich zu den Herzbinnenräumen und dem Lungenkreislauf auch mit dem EVLW. Mit dem PTV wird demnach nicht nur das pulmonale Blutvolumen (PBV), sondern auch das EVLW gemessen: (Huber and Rockmann 2008)

$$EVLW = PTV - PBV$$

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

An dieser Stelle wird nun der annähernd konstante Zusammenhang zwischen intrathorakalem Blutvolumen (ITBV) und GEDV berücksichtigt, der experimentell gefunden und über klinische Studien formell gemäß folgender Formel validiert wurde: (Sakka, Ruhl et al. 2000, Sakka, Reuter et al. 2012)

$$ITBV = 1.25 \times GEDV (= PBV + GEDV)$$

Für das Verhältnis zwischen PBV und GEDV ergibt sich damit $PBV = 0.25 \times GEDV$ und eingesetzt in die obige Formel folgt für das EVLW:

$$\begin{aligned} EVLW &= ITTV - (GEDV + 0.25 \times GEDV) \\ &= ITTV - 1.25 \times GEDV \end{aligned}$$

Das EVLW lässt sich also aus den beiden durch transpulmonale Thermodilution gemessenen Volumina ITTV und PTV bzw. GEDV berechnen. (Huber and Rockmann 2008) Eine andere Methode zur Messung von EVLW und ITBV ist die Doppelindikatormethode. Hierbei kommen zeit-

gleich ein thermaler Indikator sowie ein Farbstoff, dessen Verdünnung sich auf den intravaskulären Raum beschränkt, zum Einsatz. Mit Hilfe des thermalen Indikators wird wie zuvor beschrieben das ITTV gemessen. Der Farbstoff dient derweil zur Messung des ITBV, da an dessen Austausch nur die Herzbinnenräume und das PBV beteiligt sind. Das EVLW ergibt aus deren Differenz. Dieses Verfahren verzichtet auf die oben angeführte, ggf. mit Ungenauigkeiten verbundene Annahme über das Verhältnis zwischen ITBV und GEDV und ermöglicht so eine exakte Bestimmung von ITBV und EVLW. In der Praxis ist es jedoch mit unverhältnismäßig mehr technischem Aufwand verbunden als die zuvor beschriebene Mono-Indikatortechnik mit thermalem Indikator. In Validierungsstudien haben sich beide Verfahren als gleichermaßen verlässlich erwiesen. (Sakka, Ruhl et al. 2000, Maddison, Best et al. 2007, Huber and Rockmann 2008, Brown, Liu et al. 2009, Sakka, Reuter et al. 2012) Analog zu den mittels Echokardiographie und PAK bestimmten Volumina scheinen auch die durch transpulmonale Thermodilution bestimmten Volumina den kardialen Füllungsdrücken in Bezug auf die Vorhersage eines HVZ-Anstieges durch Volumengabe überlegen. (Huber and Schmid 2007, Huber and Rockmann 2008, Huber, Umgelter et al. 2008) Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Binnenräume von Herz und Lunge, welche bei der transpulmonalen Thermodilution wie oben beschrieben durchlaufen werden.

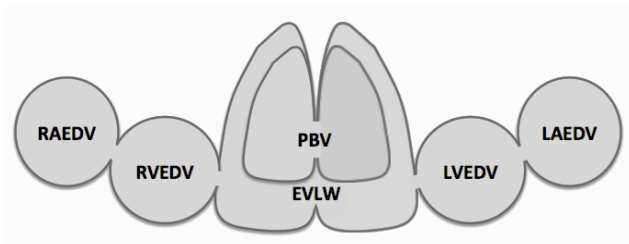


Abbildung 6 Intrathorakales Thermovolumen (ITTV, grau)

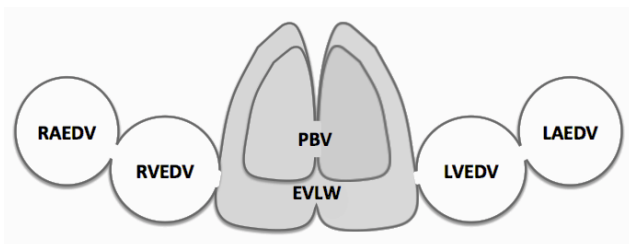


Abbildung 7 Pulmonales Thermovolumen (PTV, grau)

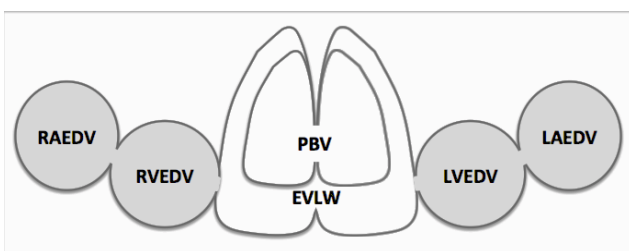


Abbildung 8 Gesamtdiastolisches Volumen (GEDV, grau)

Dynamische Parameter und Variabilitäten

Als nächster Schritt im Bereich des hämodynamischen Monitorings zur Vorlasteinschätzung werden, ausgehend von der Thermodilution, die sog. dynamischen Parameter und Variabilitäten betrachtet. Diese Gruppe von Parametern kann mit verschiedenen Geräten, u. a. auch mit dem PiCCO®, bestimmt werden. Ziel der Bestimmung ist wie zuvor die Vorhersage des Erfolgs einer Volumentherapie. Das Grundprinzip der Messung aller Parameter dieser Kategorie ist die dynamische Erfassung des Ausmaßes von Änderungen des Schlagvolumens oder seiner Surrogatparameter als Reaktion auf Änderungen des venösen Rückstroms. Darüber soll die Position des Patienten auf der Frank-Starling-Kurve möglichst genau bestimmt und letztlich vorhergesagt werden, ob eine Volumengabe die gewünschte Steigerung des HZV zur Folge hätte. Sowohl zur Änderung des venösen Rückstroms als auch zur Messung seiner Auswirkungen stehen verschiedenen Möglichkeiten zu Verfügung. (Huber and Rockmann 2008, Marik, Monnet et al. 2011, Pinsky 2012)

Der PiCCO® ermöglicht die Messung der beatmungsinduzierten Variabilitäten von Schlagvolumen und Blutdruck, bezeichnet als „Stroke Volume Variation“ (SVV) bzw. „Pulse Pressure Variation“ (PPV). Mittels Pulskonturanalyse wird kontinuierlich erfasst, in welchem Ausmaß die durch mechanische Überdruckbeatmung verursachten Änderungen des venösen Rückstroms sich auf Blutdruck und Schlagvolumen auswirken, um so auf die Volumenreagibilität zu schließen. Je größer die atemabhängigen Schwankungen der beiden Parameter ausfallen, desto geringer ist die Vorlast. Der Patient befindet sich damit auf dem ansteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve. Schwankungen von 12-13 % haben eine gute Vorhersagekraft der Volumenreagibilität gezeigt. (Huber and Rockmann 2008, Marik, Monnet et al. 2011) Schon die physiologische Grundlage der Parameter legt jedoch einige Störfaktoren nahe. So sind SVV und PPV nicht nur von den beatmungsinduzierten intrathorakalen Druckänderungen und deren Auswirkungen auf den venösen Rückstrom abhängig, sondern auch von intrathorakalen Druckänderungen anderer Ursache sowie von der Höhe des Tidalvolumens, der Brustwandcompliance und der Kontraktilität. Die oben genannten Grenzwerte besitzen beispielsweise nur bei Beatmung mit einem Tidalvolumen von mindestens 8 ml/kg Gültigkeit. (Pinsky 2012) Des Weiteren führen spontane Atembewegungen und kardiale Arrhythmien zu Fehlinterpretationen der Werte. Der Einsatz ist daher auf ein Kollektiv aus Patienten mit Sinusrhythmus beschränkt, die mit mindestens 8 ml/kg Tidalvolumen mechanisch beatmet werden.

Angesichts der relativen Seltenheit dieser Kombination im Patientengut internistischer Intensivstationen, aus dem sich auch das Kollektiv der vorliegenden Studie rekrutiert, ist die Anwendbarkeit von SVV und PPV zur Vorlastabschätzung erheblich eingeschränkt. (Mair, Huber et al. 2017, Huber, Mayr et al. 2018) Dies gilt sowohl allgemein als auch im Vergleich zu den durch

Thermodilution bestimmten Volumina. Ein möglicher Verbesserungsansatz in Hinblick auf die Abhängigkeit der Variabilitäten von Drücken und Zugvolumina des jeweiligen Beatmungsregimes liegt in der Bestimmung der Variabilitäten während vorübergehender Beatmung unter standardisierten Bedingungen. (Huber and Rockmann 2008) Andere dynamische Verfahren zur Vorlastabschätzung arbeiten nach demselben Prinzip. An die Stelle des Schlagvolumens bzw. des Blutdrucks als Variablen treten z. B. die echokardiographisch bestimmten Durchmesser von Vena cava inferior und Aorta oder die aortale Flussgeschwindigkeit. An die Stelle der beatmungsinduzierten Vorlaständerungen als Einflussgröße treten derweil z. B. die Infusion geringer Volumina im Sinne einer „fluid challenge“, das „passive leg raising“ im Sinne einer Autotransfusion, die Unterbrechung der Beatmung nach der Expiration, um eine Erhöhung des venösen Rückstroms zu begünstigen, oder das Valsalva-Manöver mit dem gegenteiligen Ziel. (Huber and Rockmann 2008, Monge Garcia, Gil Cano et al. 2009, Marik, Monnet et al. 2011)

Unter Berücksichtigung aller erwähnten Vorlastparameter scheinen die druckbasierten Parameter am wenigsten verlässlich zu sein. In Bezug auf Flächen und Volumina sowie Variabilitäten lässt sich noch keine eindeutige Aussage treffen. In Kollektiven, die den störungsfreien Einsatz der Variabilitäten zulassen, zeigen diese sich bei der Vorhersage der Volumenreagibilität leicht im Vorteil gegenüber den Volumina und Flächen. (Preisman, Kogan et al. 2005) Volumina und Flächen sind dagegen weniger stör anfällig und lassen sich bei einem breiteren Patientenkollektiv anwenden. Verfahren, die mit möglichst wenig Invasivität und technischem Aufwand kosteneffektiv Vertreter dieser beiden Gruppen von Vorlastparametern messen, haben demnach vermutlich den größten Stellenwert. (Huber and Rockmann 2008)

2.2.2.2 Kontraktilität

Neben der Vorlast und der damit in Zusammenhang stehenden Volumenreagibilität stellt die kardiale Kontraktilität eine weitere wichtige Komponente des hämodynamischen Monitorings dar. Als entscheidende Determinante der kardialen Auswurfleistung dient die kardiale Kontraktilität sowohl zur Beurteilung des Kreislaufzustandes des Patienten als auch zur Überprüfung therapeutischer Maßnahmen. Einer der diesbezüglich aussagekräftigsten Parameter ist das Herzzeitvolumen (HZV). Die Formel

$$HZV = SV \times Hf$$

zur Berechnung des HZV verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dieser zentralen Triebkraft der Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und der kardialen Kontraktilität.

Wie die Vorlastabschätzung ist auch die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels unterschiedlicher Methoden und Technologien möglich. Eine dieser Methoden ist die transpulmonale Thermodilution, die im Abschnitt zur Vorlastbestimmung bereits im Detail beschrieben wurde. Ergänzt durch das Verfahren der Pulskonturanalyse ist nicht nur die einmalige Bestimmung des HZV, sondern auch sein kontinuierliches Monitoring möglich. Vereinfacht dargestellt folgt die HZV-Messung mit Hilfe der Pulskonturanalyse folgendem Prinzip: Das während der Systole durch den Kreislauf gepumpte Blutvolumen erzeugt einen von der systemischen vaskulären Resistenz (SVR) und arterieller Compliance abhängigen Druck, den arteriellen Blutdruck. Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen SV, SVR, arterieller Compliance und Blutdruck sowie einiger patientenspezifischer biometrischer Daten ist anhand der Pulskontur der arteriellen Blutdruckkurve, bei bekanntem SVR und bekannter arterieller Compliance, eine kontinuierliche Berechnung des SV und damit des HZV möglich.

Eine Reihe von Monitoringverfahren macht sich dieses Prinzip zur kontinuierlichen HZV-Messung zu Nutze. So nutzt beispielsweise das PiCCO®-System die Thermodilution zur intermittierenden Bestimmung von SV und SVR. Aus den resultierenden Werten wird im nächsten Schritt anhand der Wellenform der arteriellen Blutdruckkurve die arterielle Compliance abgeleitet. Die Ergänzung durch patientenspezifische Faktoren liefert einen durch transpulmonale Thermodilution kalibrierbaren Algorithmus zur kontinuierlichen HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse. (Huber and Rockmann 2008, Montenij, de Waal et al. 2011) Eine weniger etablierte Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens ist das Fick'sche Prinzip. Hierbei dient ein Gas als Indikator, anhand dessen Konzentration im Blut, vor und nach Passage der Lunge, und des während der Passage in die Lunge diffundierten Anteils das HZV berechnet werden kann. Ebenso weniger etabliert sind sonographische Methoden, in deren Rahmen das HZV aus aortalem Durchmesser und der Fließgeschwindigkeit des Blutes während der Systole abgeleitet wird. (Huber and Rockmann 2008)

Ein weiterer Surrogatparameter zur Abschätzung der kardialen Kontraktilität ist die Geschwindigkeit des Druckkurvenanstiegs des arteriellen Blutdrucks (dP_{\max}), die ebenfalls mit der PiCCO®-Technologie durch Pulskonturanalyse bestimmbar ist. Je schneller, respektive steiler der Druckkurvenanstieg, desto höher ist die Kontraktilität des linken Ventrikels. Aufgrund der zusätzlichen Abhängigkeit des Parameters von der individuellen Compliance der Aorta empfiehlt Pulsion Medical Systems zur Beurteilung jedoch vor allem eine Betrachtung des Trendverlaufs. (PULSION Medical Systems SE 2014) Hierzu passen auch die Ergebnisse einer Studie von De Hert et al aus dem Jahr 2006, die zeigte, dass die peripher gemessene dP_{\max} Änderungen der linksventrikulären Kontraktilität zwar adäquat wiedergibt, der tatsächliche Wert jedoch unterschätzt wird. (De Hert, Robert et al. 2006) Zudem zeigten sich bezüglich der Reproduzierbarkeit

der Messungen Einschränkungen in der Aussagekraft des Parameters, sodass zur endgültigen Beurteilung des klinischen Nutzens die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten sind. (Huber and Rockmann 2008)

2.2.2.3 Nachlast

Als weiterer wichtiger hämodynamischer Parameter folgt auf die Vorlast und Kontraktilität die Nachlast. In physiologischem Sinne bezeichnet die Nachlast die vom enddiastolischen Druck in Aorta bzw. Pulmonalarterien abhängige Wandspannung des Myokards, die zu dessen Überwindung erforderlich ist. Der geläufigste Parameter zur Abschätzung der Nachlast ist der systemvaskuläre Widerstand (SVR), als derjenige Widerstand, den das Herz während der Systole überwinden muss, um einen Blutfluss zu erzeugen. Der SVR wird gemäß

$$SVR = \frac{MAP - ZVD}{HZV} \times 80$$

berechnet, wobei der Faktor 80 der Anpassung der Einheiten geschuldet ist.

Eine klinische Anwendung des SVR oder seines auf die Körperoberfläche des Patienten indexierten Wertes SVRI erfolgt in Situationen, die typischerweise einen relevanten Abfall oder Anstieg erwarten lassen. So führen beispielsweise die hämodynamischen Auswirkungen eines anaphylaktischen Schocks, d. h. periphere Vasodilatation, Blutdruckabfall und reaktiver Anstieg der Herzfrequenz und damit des HZV, gemäß obiger Formel zu einem Abfall des SVR. Ähnliches gilt für den septischen Schock. Bei einem kardiogenen Schock ist hingegen ein Anstieg des SVR zu erwarten, der seinen Ursprung in einem primär kardial bedingten Abfall des HZV nimmt und eine reaktive periphere Vasokonstriktion zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks, also eine Steigerung des SVR, zur Folge hat. Zudem kommt der SVR zur Überprüfung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen zum Einsatz. Ein Beispiel hierfür ist die Gabe von Katecholaminen in Schocksituationen zur Aufrechterhaltung eines suffizienten arteriellen Blutdrucks. (Huber and Rockmann 2008)

Einen Zusammenhang, der speziell im Rahmen dieser Studie von Interesse ist, zeigten von Delius et al. in einer tierexperimentellen Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von IAP-Erhöhungen bei Gastroskopen. Ein wesentliches Ergebnis war eine signifikante Korrelation zwischen Erhöhungen des SVR und damit der Nachlast und Erhöhungen des IAP im Zuge der Gastroskopen. (von Delius, Huber et al. 2007) Für Details zu diesem Zusammenhang und seinen klinischen Konsequenzen sei auf die Originalstudie sowie auf die Abschnitte zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und deren Diskussion verwiesen.

2.3 Maschinelle Beatmung und wichtige Parameter

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über einen weiteren wichtigen Eckpfeiler der intensivmedizinischen Therapie: die maschinelle Beatmung. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Vorstellung derjenigen Beatmungsformen, die beim Patientenkollektiv dieser Studie angewandt wurden. Darüber hinaus werden wichtige Beatmungsparameter erläutert. Die Bandbreite reicht von Spontanatmung mit oder ohne Sauerstoffzufuhr in unterschiedlichen Konzentrationen über maschinell unterstützte Spontanatmung bis hin zur vollständig kontrollierten Beatmung. Bei der Spontanatmung wird die gesamte Atemarbeit noch vom Patienten geleistet. Sauerstoffzufuhr dient lediglich der Unterstützung durch Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion FiO_2 . Eine maschinelle Beatmung kann auf viele verschiedene Arten erfolgen. Auf eine detaillierte Auflistung wird an dieser Stelle verzichtet. Ein zusammenfassender Überblick über die grundlegenden Funktionsweisen erscheint für das Verständnis der folgenden Abschnitte ausreichend und dem Rahmen der Arbeit angemessen.

Die maschinell unterstützte Spontanatmung ist die variable und individuell angepasste maschinelle Unterstützung der Ventilationsbemühungen spontan nicht mehr suffizient atmender Patienten. Die Unterstützung kann erfolgen, indem die Atembemühungen zunächst detektiert und dann maschinell verstärkt werden. Ebenso können, zusätzlich zur verbliebenen Spontanatmung, intermittierend maschinelle Beatmungshübe verabreicht werden. Des Weiteren sind Kombinationen der beiden Verfahren möglich. Bei einer kontrollierten Beatmung erfolgt die Ventilation indessen vollständig seitens der Beatmungsmaschine, der Patient leistet also keinen eigenen Beitrag mehr.

Eine weitere Einteilung der Verfahren wird hinsichtlich der Steuergrößen getroffen. Steuergrößen sind diejenigen Parameter, die am Beatmungsgerät eingestellt und variiert werden können, um beim beatmeten Patienten die gewünschte Ventilation zu erreichen. Wird der Patient mit festgelegtem Druck beatmet, so spricht man von „druckkontrollierter“ Beatmung. Das Resultat sind von der pulmonalen Situation abhängige, individuell verschiedene Tidalvolumina. Im Gegensatz dazu dient bei der „volumenkontrollierten“ Beatmung das Atemminutenvolumen als Steuergröße, die am Beatmungsgerät eingestellt wird. Dies führt zu inkonstanten, von den atemmechanischen Gegebenheiten der Lunge abhängigen Atemwegsdrücken. (Rathgeber 11.08.2010) In der klinischen Praxis sind heutzutage zahlreiche Kombinationen der zuvor skizzierten Funktionsprinzipien im Einsatz. Der Abschnitt zu Material und Methoden bzw. der Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit beinhalten eine detaillierte Auflistung sowie die quantitative Verteilung der Beatmungsformen, die beim Patientenkollektiv der Studie angewandt wurden.

Aus den unterschiedlichen Beatmungsmodalitäten resultieren mehrere Parameter, die teilweise bei der Einstellung des jeweiligen Beatmungsmodus festgelegt und teilweise vom Beatmungsgerät gemessen werden. Parameter, die hinsichtlich ihrer Assoziationen zum IAP von besonderem Interesse sind, werden im Folgenden kurz vorgestellt. Zunächst sind die Drücke P_{insp} , PEEP und P_{ASB} zu nennen. Der inspiratorische Druck P_{insp} ist der Druck, mit dem bei der druckkontrollierten Überdruckbeatmung die Inspiration erzeugt wird. Als PEEP wird der „positivendexpiratorische Druck“ („positive end-expiratory pressure“) abgekürzt, d. h. der Druck, der vom Beatmungsgerät am Ende der Expiration in den Atemwegen aufrechterhalten wird. Mit P_{ASB} (ASB = „assisted spontaneous breathing“) wird der Druck bezeichnet, mit dem die Inspiration im Falle der maschinell unterstützten Beatmung nach erfolgter „Triggerung“ durch den Patienten unterstützt wird. Vom Beatmungsgerät werden zudem die Drücke P_{max} und P_{mittel} gemessen. P_{max} als maximaler und P_{mittel} als mittlerer Druck in den Atemwegen während eines Atemzyklus sind Parameter, die von den mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems des Patienten sowie weiteren Faktoren abhängig sind.

Das Ziel der Beatmung ist die suffiziente Oxygenierung der Alveolen bzw. der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz folgend des arteriellen Blutes und damit des Gewebes. Dieses Ziel bedingt die Notwendigkeit ihres Monitorings im intensivmedizinischen Setting, zu dessen Zweck mehrere Parameter zur Auswahl stehen. Hierunter fallen einerseits der arterielle und der alveoläre Sauerstoffpartialdruck, p_{aO_2} und p_{AO_2} , sowie deren Differenz AaDO_2 . p_{aO_2} lässt sich mit verhältnismäßig geringem Aufwand laborchemisch aus dem arteriellen Blut bestimmen. p_{AO_2} kann näherungsweise über die inspiratorische Sauerstofffraktion und p_{aO_2} berechnet werden.

Andererseits stellt die Messung der Sauerstoffsättigung eine Möglichkeit dar, die respiratorische Situation eines Patienten zu beurteilen. Dies kann an verschiedenen Stellen des Kreislaufes erfolgen. Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ist sowohl pulsoxymetrisch über die Haut als auch invasiv im Rahmen von Blutgasanalysen möglich. Die Bestimmung aus dem venösen Blut kennt derweil drei verschiedene Bestimmungsorte. Derer entsprechend resultieren die periphere venöse, die zentralvenöse (ScvO_2) und die gemischt-venöse Sättigung (SvO_2). In Hinblick auf die invasive Beatmung und das hämodynamische Monitoring sind vor allem die beiden letztgenannten Parameter von Interesse. Zwar liefern die Messungen der gemischt-venösen und der zentralvenösen Sättigung geringfügig voneinander abweichende Werte, ihre Änderungen erfolgen jedoch bei einer Vielzahl physiologischer sowie pathophysiologischer Vorgänge gleichsinnig. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Messung der ScvO_2 über den ZVK weder durch Infusionen noch durch Abweichungen von Hämatokrit, pH oder Temperatur signifikant beeinflusst wird. (Reinhart, Kuhn et al. 2004) Da die Bestimmung der SvO_2 einen Pulmonalkatheter verlangt, während die Bestimmung der ScvO_2 mit einem bei der Mehrzahl der In-

tensivpatienten ohnehin einliegenden ZVK auskommt, erscheint die Bestimmung letzterer ausreichend. (Reinhart, Kuhn et al. 2004, Huber and Rockmann 2008) Das Potential der zentralvenösen Sättigung liegt vor allem in der Verwendung als Parameter zur Beurteilung von Perfusion und Oxygenierung von Organen und Gewebe. Insbesondere im Bereich der initialen Therapie schwerer Sepsis hat sich die ScvO₂ in diesem Sinne als Zielparameter etabliert. (Rivers, Nguyen et al. 2001, Huber and Rockmann 2008, Dellinger, Levy et al. 2013)

Ein weiterer, beim beatmeten Patienten kontinuierlich gemessener Parameter, ist die in vorherigen Abschnitten bereits erwähnte Lungencompliance. Die Lungencompliance ist definiert als das Verhältnis zwischen der Änderung des Lungenvolumens und dem inspiratorischen Druck, der die Ausdehnung herbeiführt und wird formell also als

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

beschrieben. Bei einer herabgesetzten Compliance, auftretend z. B. in Folge eines erhöhten IAP, ist demnach eine invasivere Beatmung mit höheren inspiratorischen Spitzendrücken erforderlich, um suffiziente Atemvolumina zu erreichen. (Bein and Pfeifer 2007)

3. Ziele der Studie

In den obigen Abschnitten wird der potentielle negative Einfluss des intraabdominellen Druckes auf verschiedene Organsysteme deutlich. In einer Metaanalyse, in die Daten von 1669 Patienten aus 19 Zentren in 9 Ländern eingingen, zeigte sich zudem ein erhöhter IAP als unabhängiger Prädiktor für erhöhte Intensivstationsmortalität. (Malbrain, Chiumello et al. 2014) Gleichzeitig ist aktuell weder Diagnostik noch Therapie erhöhter IAP-Werte standardisierter Bestandteil der Behandlung intensivpflichtiger Erkrankungen. (Wise, Roberts et al. 2015, Zhang, Liu et al. 2016) Trotz der hohen Prävalenz erhöhter IAP-Werte im intensivmedizinischen Patientengut, stehen bei den entsprechenden Patienten oftmals andere Probleme im Vordergrund, obwohl der IAP Einfluss auf einige in diesem speziellen Setting häufig bereits in Mitleidenschaft gezogene Organsysteme zu haben scheint.

Viele der eingangs zitierten Studien bringen den erhöhten IAP mit einer Erhöhung von Vorlast und Nachlast sowie einer in der Folge verminderten Kontraktilität und Auswurfleistung in Verbindung. Weiterhin bestehen Hinweise auf eine Einschränkung der kardialen Compliance sowie einen verminderten venösen Rückstrom aus den unteren Extremitäten und einen erhöhten Druck in der V. cava inferior. Darüber hinaus wird die Messung des zentralen Venendruckes empfindlich beeinflusst. (Cheatham and Malbrain 2007)

In Bezug auf das respiratorische System weisen die bisherigen Studien auf eine verminderte Compliance sowie die Kompression des Lungengewebes mit Atelektasenbildung, verringerten Lungenvolumina und erhöhtem intrapulmonalem Shunt hin. Die Folge ist eine Verschlechterung der Oxygenierung mit Hypoxämie und Hyperkapnie. (Malbrain and De Laet 2009) Des Weiteren scheint ein Zusammenhang zwischen erhöhtem IAP und dem Auftreten von Lungenödemen sowie der Entstehung von ARDS zu bestehen. Auch in Bezug auf die bei intensivpflichtigen Erkrankungen regelmäßig notwendige maschinelle Beatmung ist der intraabdominelle Druck aufgrund seines Einflusses auf den intrathorakalen Druck von Interesse. (Pelosi, Quintel et al. 2007)

Die ersten von erhöhtem IAP in Mitleidenschaft gezogenen Bauchorgane sind die Nieren. Störungen des Blutflusses und direkte Kompression scheinen zu einer Verminderung des Filtrationsgradienten, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und damit der Urinproduktion zu führen. (De Laet, Malbrain et al. 2007)

Die Mehrzahl der bisherigen Studien zu den pathophysiologischen Auswirkungen des IAP wurden innerhalb selektiver kleiner Kollektive sowie vor allem im tierexperimentellen Setting durchgeführt. Deren Assessment im Rahmen klinischer Studien ist aufgrund des kritischen Allgemeinzustandes und der in vielen Fällen Multimorbidität von Patienten mit intensivpflichtigen Erkrankungen eine Herausforderung. (Malbrain 2004) Die Rolle verschiedener Grunderkran-

kungen und parallel durchgeführter therapeutischer Maßnahmen auf die pathophysiologischen Auswirkungen des IAP blieb daher bislang vernachlässigt. Es bedarf weiterer klinischer Studien, um die Anwendbarkeit der Erkenntnisse bisheriger Untersuchungen auf das alltägliche Patientenkollektiv einer Intensivstation sowie deren Bedeutung für die Patienten zu klären.

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, die Auswirkungen des erhöhten IAP in einem gemischten Kollektiv aus Patienten mit erhöhtem und physiologischem IAP, maschineller Beatmung und Spontanatmung, verschiedener Grunderkrankungen sowie einer ausreichend großen Fallzahl zu analysieren. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der Nieren- und Lungenfunktion sowie der Hämodynamik, drei im Rahmen der Therapie vieler fortgeschrittener intensivpflichtiger Erkrankungen entscheidender Organsysteme.

4. Material und Methoden

4.1.1 Patientenselektion

Alle Daten wurde bei Patienten, die im Zeitraum von Juli bis November 2014 auf die internistische Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar aufgenommen wurden, erhoben. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen unabhängig von dieser Studie die Indikation zur Anlage eines zentralen Venenkatheter, einer kontinuierlichen invasiven arteriellen Druckmessung sowie zur Anlage eines Blasenkatheters gegeben war. Weiterhin musste die Indikation zum hämodynamischen Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution sowie die intermittierende Messung des intraabdominellen Druckes gegeben sein. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund von Pathologien im Bereich des Urogenitaltraktes keine IAP-Messung über den Blasenkatheter möglich war.

4.1.2 Baseline-charakteristika und klinische Untersuchung

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden relevante Laborwerte, Diagnosen und Nebendiagnosen dokumentiert sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Insbesondere wurde die zur Aufnahme auf die Intensivstation führende Hauptdiagnose herausgearbeitet, anhand derer die Patienten in eine der folgenden Diagnosegruppen eingeteilt wurden: Sepsis, ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz, Leberzirrhose, hämorrhagischer Schock/Lungenembolie, intrazerebrale Blutung, Pankreatitis sowie Sonstige. Darüber hinaus wurde für jeden Patienten dokumentiert, ob bei Aufnahme ein akutes Nierenversagen vorlag oder nicht.

Im Rahmen der ersten Messung wurden bei jedem Patienten einmalig folgende Werte aus der im Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar (Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Ruland) durchgeführten Aufnahmelaboruntersuchung dokumentiert: Kreatinin, Gesamtbilirubin, Leukozyten, Thrombozyten, Albumin, Quick und INR. Die geschätzte GFR wurde anhand der CDK-EPI-Formel berechnet. Des Weiteren wurde die Menge der Urinausscheidung sowie der niedrigste MAP des Aufnahmetages aus der Pflegedokumentation abgelesen und dokumentiert. Das Vorliegen von Aszites im Ultraschall und deren Schweregrad, die Erkrankung an Hepatischer Enzephalopathie inklusive Schweregrad, PBC und PSC sowie die Durchführung von Hämodialysen innerhalb der letzten 7 Tage vor Aufnahme wurden eruiert und dokumentiert.

4.1.3 Intensivmedizinisches Monitoring

Der arterielle Blutdruck wurde kontinuierlich über einen Katheter in der A. femoralis, in Ausnahmefällen der A. brachialis gemessen. Herzfrequenz und Herzrhythmus wurden mittels EKG-

Monitor überwacht. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe des arteriellen Temperatursensors des PiCCO2®-Systems (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) erfasst.

Die maschinelle kontrollierte Beatmung sowie die maschinell unterstützte Spontanatmung erfolgten bei allen Patienten mit Beatmungsgeräten über Tubus, Tracheostoma oder gelegentlich mit CPAP-Maske/Helm. In beiden Fällen dienten die Atemwegsdrücke als Steuerparameter, so dass die Einteilung in „druckkontrolliert“ oder „druckunterstützt“ getroffen wurde. Zusätzlich zur Beatmungsform dokumentiert wurden PEEP, FiO₂, Tidalvolumen, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, P_{max}, P_{mittel}, Compliance, Resistance, das Verhältnis von Inspirationsdauer zu Expirationsdauer (I:E) sowie im Falle der druckkontrolliert beatmeten Patienten der inspiratorische Beatmungsdruck P_{insp} und im Falle der druckunterstützt beatmeten Patienten die Höhe der inspiratorischen Druckunterstützung ΔP_{ASB}. Für spontan atmende Patienten wurde ein mittlerer Atemwegsdruck von 1 cmH₂O angenommen und bei deren Einbeziehung in bestimmte Analysen im Gesamtkollektiv der Zusatz inkl. SA verwendet.

Die spontan atmenden Patienten wurden anhand unterschiedlicher Methoden der Sauerstoffzufuhr in Spontanatmung bei Raumluft, Sauerstoffzufuhr über Nasenbrille/Maske oder sogenannte feuchte Nase und Sauerstoffzufuhr über Nebulizer oder T-Stück eingeteilt. Zusätzlich wurde das Flussvolumen des Sauerstoffs dokumentiert.

Als weiteres Maß für die Oxygenierung wurden die alveoloarterielle O₂-Differenz (AaDO₂) sowie der Oxygenierungsindex, auch bekannt unter dem Namen „Horowitz-Index“, berechnet. Die Berechnung erfolgte unter Verwendung folgender Formeln:

$$AaDO_2 = pAO_2 - paO_2$$

$$pAO_2 = FiO_2 \times (P_{atm} - P_{H_2O}) - \frac{paCO_2}{R}$$

$$\text{Horowitz-Index} = \frac{paO_2}{FiO_2}$$

Für die Differenz aus Atmosphärendruck und Wasserdampfdruck wurden vereinfachend 700 mmHg angenommen, für den Respirationsquotient (R) der Wert 0,8.

Die inspiratorische Sauerstofffraktion im Falle der mit Nasenbrille, „feuchter Nase“, T-Stück oder Nebulizer versorgten Patienten wurde nach folgender Formel berechnet:

$$FiO_2 = O_2 \left[\frac{l}{min} \right] \times 0,04 + 20$$

Betrag der Sauerstoff-Flow (O₂[l/min]) 7 l/min oder mehr, wurde bei mit Nasenbrille versorgten Patienten ein FiO₂ von 0,5 angenommen. Bei Atmungsunterstützung mit T-Stück oder Nebu-

lizer wurde zur Berechnung des Sauerstoff-Flow zusätzlich die Sauerstoffkonzentration des Atemgases berücksichtigt. Für inspiratorische Sauerstofffraktion der Raumluft atmende Patienten wurde 0,21 festgelegt.

Aus Werten der Blutgasanalysen und des hämodynamischen Monitorings wurden gemäß folgender Formeln der Sauerstoffangebotsindex (DO_2I), der Sauerstoffverbrauchsindex (VO_2I) und die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) berechnet:

$$DO_2I = 1,34 \times Hb \times SaO_2 \times HI$$

$$VO_2I = 1,34 \times Hb \times (SaO_2 - ScvO_2) \times HI$$

$$O_2ER = \frac{VO_2I}{DO_2I}$$

Für die intrapulmonale Shunt-Fraktion wurde eine grobe Annäherung versucht. In der Formel bezeichnet Q_s das Herzzeitvolumen, welches die Lunge passiert ohne oxygeniert zu werden, während Q_t das gesamte Herzzeitvolumen beschreibt. Beide Volumina werden gemäß dem Fick'schem Prinzip anhand der Differenzen der Sauerstoffkonzentrationen in arteriellem (CaO_2), gemischt-venösem (CvO_2) und pulmonalkapillärem (CcO_2) Blut gemessen.

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

$$CaO_2 = (Hb \times 1,34) \times SaO_2 + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 = (Hb \times 1,34) \times SvO_2 + (PvO_2 \times 0,0031)$$

$$CcO_2 = (Hb \times 1,34) \times ScO_2 + (PcO_2 \times 0,0031)$$

Da bei den Patienten der Studie keine Pulmonalkatheter im Einsatz waren, wurde anstelle des gemischt-venösen Sauerstoffgehalts die zentralvenös gewonnenen Werte verwendet. Die zur Berechnung der pulmonalkapillären Sauerstoffkonzentration notwendigen Werte von Sättigung und Partialdruck wurden ebenfalls nicht direkt gemessen. Der pulmonalkapilläre Sauerstoffpartialdruck wurde daher näherungsweise durch den nach obiger Formel berechneten alveolären Sauerstoffpartialdruck ersetzt. Zur Annäherung der pulmonalkapillären Sauerstoffsättigung (ScO_2) wurde im letzten Schritt das gesamte Patientenkollektiv anhand der paO_2 -Werte in Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte in Gruppen mit $paO_2 < 40$ mmHg, 40-50 mmHg, von 50 mmHg bis 150 mmHg in 5 mmHg-Intervallen und Werte > 150 mmHg. Innerhalb der Gruppen wurde der jeweilige Median der SaO_2 -Werte berechnet. Anhand der resultierenden paO_2 - SaO_2 -Wertepaare der arteriellen Sauerstoffbindungskurve des Patientenkollektivs wurde letztlich mittels der für paO_2 berechneten Werte die ScO_2 angenähert.

4.1.4 Blutgasanalyse

Unmittelbar vor jeder PiCCO®-Messung wurden sowohl eine arterielle als auch eine venöse Blutgasanalyse durchgeführt. Das arterielle Blut für die Blutgasanalysen wurde unter genauer Beachtung der Hygienestandards aus den bei allen Patienten einliegenden arteriellen Kathetern entnommen. Das venöse Blut für die entsprechende Blutgasanalyse wurde aus dem zentralen Venenverweilkatheter entnommen. Um Verfälschungen der Werte zu vermeiden, wurden vor Abnahme des zur Analyse verwendeten Blutes im Falle der arteriellen BGA 2 ml Blut und im Falle der venösen BGA 10 ml Blut entnommen und verworfen. Die Analyse wurde direkt im Anschluss auf Station 2/11 durchgeführt und die gemessenen Werte Pflegepersonal und Ärzten mitgeteilt sowie dokumentiert. Gemessen wurden pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, Base Excess, Hämatokrit, Hämoglobin, SO₂, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, Anionenlücke und Glukose.

4.1.5 Scores

Anhand von Laborwerten, anamnestisch erhobenen Informationen zur Krankengeschichte der Patienten sowie im Rahmen des hämodynamischen Monitorings gemessenen Werten wurden bei Aufnahme in die Studie verschiedenen Scores errechnet. In den APACHE-II-Score („Acute Physiology And Chronic Health“) gehen verschiedene physiologische Parameter, das Alter des Patienten sowie Vorerkrankungen und stattgehabte Operationen in unterschiedlicher Gewichtung ein. Das Ergebnis ist eine Punktzahl zwischen 0 und 71 Punkten, die einen Anhalt für die Schwere der Erkrankung und die Überlebenschancen der Patienten liefert. (Knaus, Draper et al. 1985)

Der SOFA-Score („Sepsis-related Organ Failure Assessment“) dient dem Assessment der Organfunktion sowie dem Risiko des Organversagens von Intensivpatienten. Er setzt sich aus einzelnen Scores zusammen, die anhand einfach zu erhebender und therapeutischer Maßnahmen gegenüber möglichst unabhängiger Parametern den Zustand einzelner Organsysteme beschreiben sollen. Auf diese Weise gehen in den SOFA-Score das Herz-Kreislaufsystem und das zentrale Nervensystem, Atem-, Leber- und Nierenfunktion sowie die Blutgerinnung ein. Für jedes Organsystem wird anhand eines Surrogatparameters ein Score von 0 bis 4 vergeben. Hierbei wird jeweils der schlechteste Wert der letzten 24 Stunden berücksichtigt. (Vincent, Moreno et al. 1996)

Bei Patienten, bei denen eine Leberzirrhose vorlag, wurden zwei weitere Scores erhoben: Der Child-Pugh-Score zur Stadieneinteilung (Child and Turcotte 1964, Pugh, Murray-Lyon et al. 1973) und der MELD-Score („Model End Stage Liver Disease“) zur Einschätzung der Schwere der chronischen Lebererkrankung sowie der Überlebenschancen. (Kamath and Kim 2007)

Für Details zur Berechnung der Scores sei auf die jeweiligen Originalpublikationen verwiesen. (Child and Turcotte 1964, Pugh, Murray-Lyon et al. 1973, Knaus, Draper et al. 1985, Vincent, Moreno et al. 1996, Kamath and Kim 2007)

4.1.6 Hämodynamische Messungen

Die hämodynamischen Messungen wurden mittels Pulskonturanalyse und Thermodilution mit dem PiCCO2® (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) durchgeführt. Bei der ersten Messung wurden Geschlecht, Gewicht und Körpergröße des jeweiligen Patienten am Gerät eingegeben. Die Daten dienen im weiteren Verlauf zur Indizierung der gemessenen Volumina auf die Körperoberfläche der Patienten. Einmal eingegeben, konnte das entsprechende Gerät für diesen Patienten, für die Dauer seines Aufenthaltes auf der Station verwendet werden.

Vor jeder Kalibrierung wurde zuerst am PiCCO2®-Monitor und anschließend am bettseitigen Patientenmonitor ein „Nullabgleich“ durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde der 3-Wege-Hahn des Druckabnehmers gegen die Atmosphäre geöffnet. Des Weiteren wurde sichergestellt, dass sich der Druckabnehmer auf Herzhöhe befand. Im nächsten Schritt wurde der Patient in flache Rückenlage gebracht und über den ZVK der ZVD gemessen. Dessen Wert sowie die Lage des ZVK in Vena femoralis oder Vena jugularis wurde dokumentiert und manuell im PiCCO2®-Monitor eingegeben. Anschließend folgte die Durchführung der Thermodilution, bestehend aus drei Messungen, bei denen jeweils 15 ml 4-6 °C kaltes 0,9 % NaCl als Bolus über den ZVK injiziert wurden. Das Gerät errechnete aus diesen drei Messungen die Mittelwerte für HI, GEDI und ELWI. Die Werte wurden sowohl für die vorliegende Studie als auch zur Kalibrierung der im Folgenden kontinuierlich und mittels Pulskonturanalyse bestimmten Werte verwendet. In einzelnen Fällen wurde statt der üblichen 15 ml 20 ml des kalten NaCl injiziert. Dies war z. B. gelegentlich bei Patienten mit Arrhythmien notwendig und wurde im Einzelfall vom PiCCO2®-Monitor gefordert. Gab es innerhalb der drei Messungen Abweichungen des Herzindex um mehr als 0,5 l/min/m² oder des GEDI um mehr als 50-100 ml/m² wurde die entsprechende Messung gelöscht und wiederholt.

4.1.7 Blasendruckmessung

Die Messung des Blasendrucks wurde bei allen Patienten über den bereits einliegenden Blasendauerkatheter durchgeführt. Die Indikation zur Anlage des Katheters und die Indikation zur regelmäßigen Messung des Blasendrucks war bei allen Patienten auch unabhängig von dieser Studie gegeben. Die Messung erfolge gemäß der aktuellen Empfehlungen der WSACS nach der modifizierten Methode von Kron et al. (Kron 1989, Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

Im ersten Schritt wurde ein System zur arteriellen Druckmessung mit einem 500 ml Beutel 0,9 % NaCl verbunden und an das distale Ende des Systems ein 3-Wege-Hahn angeschlossen. Mit

den beiden Ausgänge dieses 3-Wege-Hahns wurden dann eine 25 ml-Spritze sowie eine Kanüle verbunden. Das gesamte System wurde entlüftet und an einen Druckwandler angeschlossen. Die Systeme wurden für jeweils einen Patienten drei Tage für die einzelnen Messungen verwendet und anschließend ausgetauscht. Die Messungen erfolgten endexpiratorisch und in flacher Rückenlage, wobei auf die Abwesenheit abdomineller Muskelkontraktionen geachtet wurde. Der Druckabnehmer wurde auf Höhe der Crista iliaca in der mittleren Axillarlinie positioniert und ein Nullabgleich gegen den Atmosphärendruck durchgeführt. Die Verbindung des Systems mit dem Blasenkatheter des Patienten erfolgte, indem der „Kulturaspersionsport“ nach sorgfältiger Desinfektion mit der Kanüle punktiert wurde. Der Katheter wurde distal des Ports abgeklemmt. Der 3-Wege-Hahn wurde zum Patienten geschlossen und aus dem Beutel 25 ml NaCl in die Spritze gezogen. Dann wurde der 3-Wege-Hahn zum Patienten hin geöffnet und das NaCl in dessen Blase instilliert. Im letzten Schritt folgte die Öffnung des Systems zwischen Patient und Druckabnehmer, um letztlich, 30-60 s nach Instillation der Kochsalzlösung, den Blasendruck am bettseitigen Monitor in mmHg abzulesen und zu dokumentieren. Das System wurde nach der Messung desinfiziert und für weitere Messungen innerhalb der nächsten drei Tage am Patientenbett belassen. Die gemessenen Werte wurden in der Patientenkurve vermerkt und die instillierte Menge Kochsalzlösung zur Flüssigkeitsbilanzierung hinzugefügt.

4.1.8 Dokumentation und statistische Auswertung

Alle Berechnungen sowie die Erstellung der Grafiken für diese Studie wurden mit der Software IBM SPSS Statistik Version 22 für Mac durchgeführt. Erste Schritte stellten die Überprüfung der Daten auf Eingabefehler und entsprechende Korrekturmaßnahmen dar. Weiterhin wurden für jeden Patienten die Mittelwerte der einzelnen, mehrmals gemessenen Parameter bestimmt. Die Mittelwerte der Parameter (im Folgenden in der Regel bezeichnet als Patientenmittel oder Patientenmittelwert) wurden insbesondere für bivariate Zusammenhangsanalysen der Parameter stets zusätzlich zu den über die gesamte Studiendauer hinweg gemessenen Werte berücksichtigt, um Verzerrungen durch unterschiedlich häufige Messungen zu vermeiden und die Zusammenhänge deutlicher abzubilden. Im nächsten Schritt folgten die Berechnung deskriptiver statistischer Maße und die Betrachtung von Häufigkeitsverteilungen der Patientencharakteristika und ausgewählter Messwerte. Für Korrelationsanalysen wurden die Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test zunächst auf Normalverteilung überprüft. Bis auf wenige Ausnahmen waren die Messwerte nicht normalverteilt. Die Berechnung von Korrelationen erfolgte daher mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's Rho) als verteilungsfreies Zusammenhangsmaß. Zur Analyse der Signifikanz von Häufigkeitsverteilungen erhöhter bzw. erniedrigter IAP-Werte in Subgruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die zentralen Tendenzen unabhängiger Stichproben wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests bzw. des Mann-

Whitney-U-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Die Beantwortung der gleichen Fragestellung für abhängige Stichproben erfolgte mittels des Wilcoxon-Vorzeichenrangtests.

Zuletzt dienten multiple Regressionsanalysen dazu, den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable zu testen. Die Variablen wurden bei allen Regressionsanalysen rückwärts eingeschlossen. Für alle oben genannten Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Nach den eingangs genannten Kriterien wurden 42 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. An diesen Patienten wurden insgesamt 401 Messungen durchgeführt. Die Unterschiede bezüglich der Anzahl der Messungen pro Patient sind der Liegedauer und den individuell verschiedenen Bedürfnissen geschuldet. Tabelle 5 und Tabelle 6 geben zunächst einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

	Mittelwert \pm SD	Spanne
Alter	68,0 \pm 13,0 Jahre	26 - 89
BMI	26,0 \pm 5,9	17,3 - 51,9
Apache II-Score	19,2 \pm 7,9	7 - 39
SOFA-Score	9,0 \pm 4,5	0 - 20

Tabelle 5 Patientencharakteristika

	Anzahl Patienten (Anteil am Gesamtkollektiv)	Gesamtzahl Messungen
Geschlecht	23 männlich (55 %) 19 weiblich (45 %)	214 Messungen 187 Messungen
Hauptdiagnose	12 Leberzirrhose (28,6 %) 12 Sepsis (28,6 %) 9 ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz (21,3 %) 4 Lungenembolie/hämorrhagischer Schock (9,5 %) 2 zerebrale Blutung (4,8 %) 3 Sonstige (7,1 %)	77 Messungen 102 Messungen 150 Messungen 13 Messungen 23 Messungen 36 Messungen
Akutes Nierenversagen bei Aufnahme	26 kein ANV (61,9 %) 16 ANV (38,1 %)	215 Messungen 186 Messungen
Art der Beatmung bzw. Atemunterstützung bei Aufnahme in die Studie	5 druckkontrollierte Beatmung (11,9 %) 12 druckunterstützte Beatmung (28,6 %) 5 T-Stück/Nebulizer (11,9 %) 13 Nasenbrille (31,0 %) 7 Spontanatmung bei Raumluft (16,7 %) 26 Wechsel des Beatmungsregimes im Studienzeitraum (61,9 %)	77 Messungen 185 Messungen 28 Messungen 87 Messungen 24 Messungen
Lage des ZVK	17 V. jugularis (40,5 %) 20 V. femoralis (47,6 %) 5 Wechsel d. ZVK-Lage im Studienzeitraum (11,9 %)	172 Messungen 228 Messungen

Tabelle 6 Patientencharakteristika

Die Tabellen Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9 sowie Abbildung 9 geben die Verteilung des IAP sowohl innerhalb aller Einzelmessungen als auch bezüglich der individuellen Mittelwerte der Patienten wieder. Obwohl angestrebt wurde, den Bauchdruck gemäß der oben geschilderten Methode in flacher Rückenlage zu messen, konnte dies aufgrund therapeutischer Lagerungsmaßnahmen in einzelnen Fällen nicht umgesetzt werden. Da die Studie einen möglichst realistischen Querschnitt des Patientenkollektivs einer internistischen Intensivstation beobachten soll, wurden diese Patienten nicht ausgeschlossen.

	Mittelwert \pm SD	Spanne	Lage während der Messung
IAP	10,43 \pm 4,69 mmHg	0 - 41 mmHg	358 Rückenlage 28 Bauchlage 15 30° OHL

Tabelle 7 Verteilung der IAP-Werte (alle Messungen)

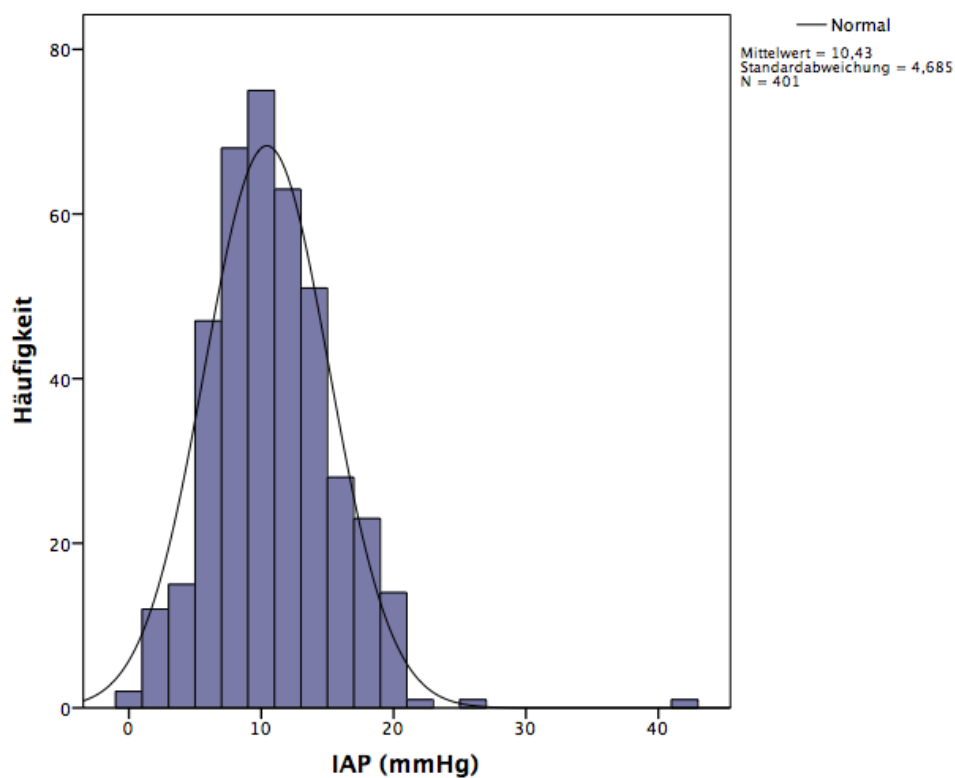


Abbildung 9 Histogramm, Verteilung der IAP-Werte (alle Messungen)

	Messungen (N = 401)	Prozent
IAP < 12 mmHg	239	59,6 %
IAP ≥ 12 mmHg (IAH)	159	39,7 %
IAP > 20 mmHg (ACS)	3	0,7 %

Tabelle 8 Einteilung IAH/ACS (alle Messungen)

	Patienten (N = 42)	Prozent
IAP < 12 mmHg	30	71,4 %
IAP ≥ 12 mmHg (IAH)	11	26,2 %
IAP > 20 mmHg (ACS)	1	2,4 %

Tabelle 9 Einteilung IAH/ACS (Patientenmittelwerte über den gesamten Studienzeitraum)

Dem einzigen Fall eines im Mittel über alle Messungen auf über 20 mmHg erhöhten IAP liegt ein Patient zugrunde, bei dem der IAP nur einmal gemessen werden konnte. Aus diesem Grund, und wegen des insgesamt sehr geringen Auftretens von Werten > 20mmHg, wurde bei allen weiteren Berechnungen nur zwischen physiologischem IAP, d. h. Werten < 12 mmHg und erhöhtem IAP, d. h. Werten ≥ 12 mmHg unterschieden.

Tabelle 10 beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung und die Spanne einiger wichtiger Beatmungsdrücke der Messungen bei maschinell beatmeten Patienten, während in Tabelle 11 Mittelwert, Standardabweichung und Spanne einiger hämodynamischer Parameter inklusive ihrer jeweiligen Normwerte zusammengefasst sind.

	Messungen	Mittelwert ± SD	Spanne
PEEP	263	8,08 ± 2,328	0 - 16
ΔP _{ASB}	185	6,83 ± 4,421	0 - 18
P _{insp}	64	26,58 ± 5,491	10 - 34
P _{max}	262	22,29 ± 7,51	8 - 40
P _{mittel}	261	11,62 ± 3,84	5 - 28

Tabelle 10 Verteilung wichtiger Beatmungsdrücke (alle Messungen)

	Messungen	Mittelwert ± SD	Spanne	Normwerte
HI (l/min/m ²)	400	3,91 ± 1,15	1,75 - 9,46	3 - 5
ZVD (mmHg)	400	14,4 ± 6,8	-1 - 48	3 - 9
GEDI (ml/m ²)	399	808 ± 163	213 - 1681	680 - 800
MAP (mmHg)	400	83 ± 14	54 - 136	70 - 90
ELWI (ml/kg)	400	12,7 ± 6,4	5 - 38	3 - 7

Tabelle 11 Verteilung wichtiger hämodynamische Parameter (alle Messungen)

5.2 IAP und Patientencharakteristik

5.2.1.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Unter den Patientencharakteristika weisen der BMI und der Patientenmittelwert des IAP eine signifikante positive Korrelation auf, die mit $r = 0,352$ ($p = 0,022$) mittelgradig ausgeprägt ist. Der Apache-II-Score wurde für jeden Patienten nur einmalig zu Beginn der Aufnahme in die Studie bestimmt. Der Apache-II-Score korreliert signifikant positiv mit dem IAP bei Aufnahme ($r = 0,431$, $p < 0,01$) und etwas schwächer ausgeprägt mit dem für den einzelnen Patienten jeweils maximal gemessenen IAP ($r = 0,357$, $p = 0,02$). Eine schwache, jedoch nicht-signifikante Korrelation wurde zwischen Apache-II-Score und den IAP-Patientenmittelwerten gemessen ($r = 0,286$, $p = 0,067$). Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse finden sich in Tabelle 12 und Tabelle 13 wieder und werden über die Streudiagramme in Abbildung 10 und Abbildung 11 veranschaulicht.

		BMI
IAP	Korrelationskoeffizient	,352*
	Signifikanz (2-seitig)	,022
	N	42

Tabelle 12 Korrelationen IAP / BMI (Patientenmittelwerte)

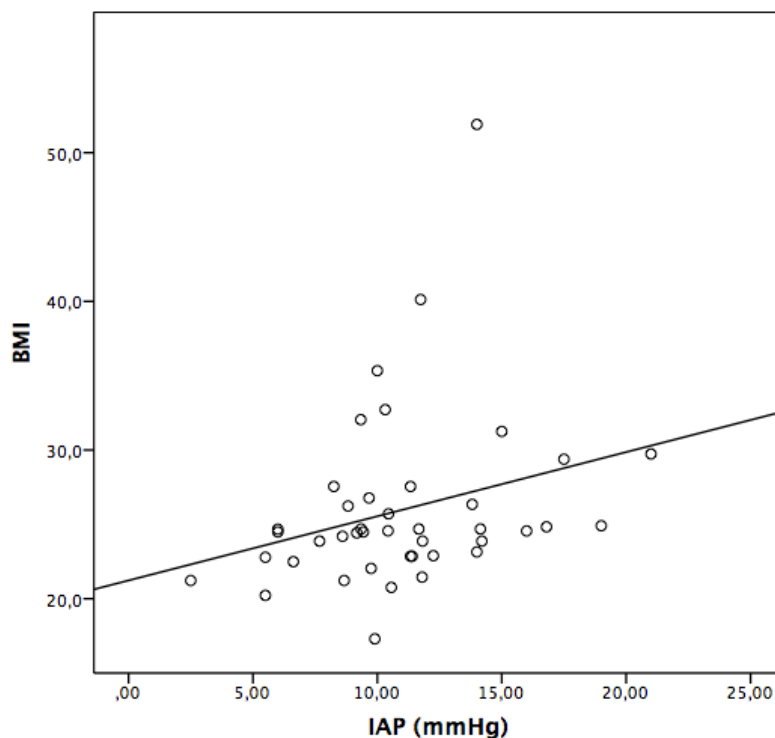


Abbildung 10 Korrelation IAP / BMI (Patientenmittelwerte)

		IAP		
		bei Aufnahme in die Studie	Patienten- maximum	Patienten- mittelwerte
Apache-II- Score bei stat. Aufnahme	Korrelationskoeffizient	,431**	,357*	,286
	Signifikanz (2-seitig)	,004	,020	,067
	N	42	42	42

Tabelle 13 Korrelationen IAP/Apache II-Score (erste Messung bei Studienaufnahme, Patientenmaximum und -mittelwert)

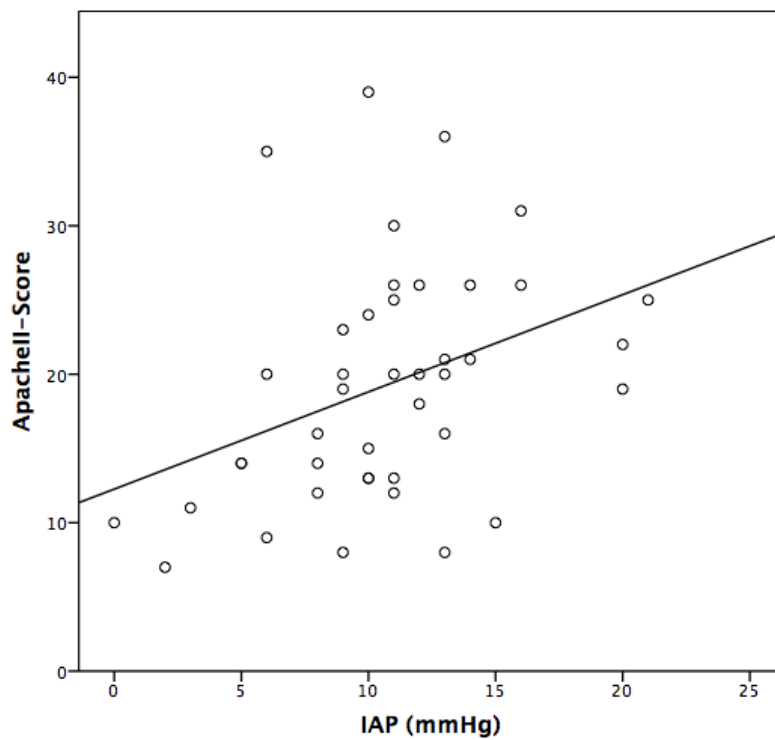


Abbildung 11 Korrelation IAP / Apache-II-Score bei Aufnahme

Beim Vergleich der Mittelwerte und des Median zeigte sich lediglich ein sehr geringer Unterschied der IAP-Werte zwischen männlichen und weiblichen Patienten (siehe Tabelle 14 und Abbildung 12). Der Mann-Whitney-U-Test bestätigte dieses Bild: Weder die Verteilung der IAP-Werte über alle Messungen noch die Verteilung der IAP-Patientenmittelwerte wiesen bezüglich des Geschlechts signifikante Gruppenunterschiede auf ($p = 0,802$ bzw. $p = 0,479$).

Geschlecht	IAP (mmHg)					
	alle Messungen			Patientenmittelwerte		
	H	Median	Mittelwert \pm SD	H	Median	Mittelwert \pm SD
männlich	214	10,43	10,42 \pm 2,26	23	10,43	10,63 \pm 4,04
weiblich	187	10,32	10,44 \pm 2,72	19	10,45	11,41 \pm 3,50
Gesamtsumme	401	10,32	10,43 \pm 2,48	42	10,44	10,98 \pm 3,78

Tabelle 14 Vergleich von Median und Mittelwerten des IAP in Abhängigkeit des Geschlechts (alle Messungen, Patientenmittelwerte)

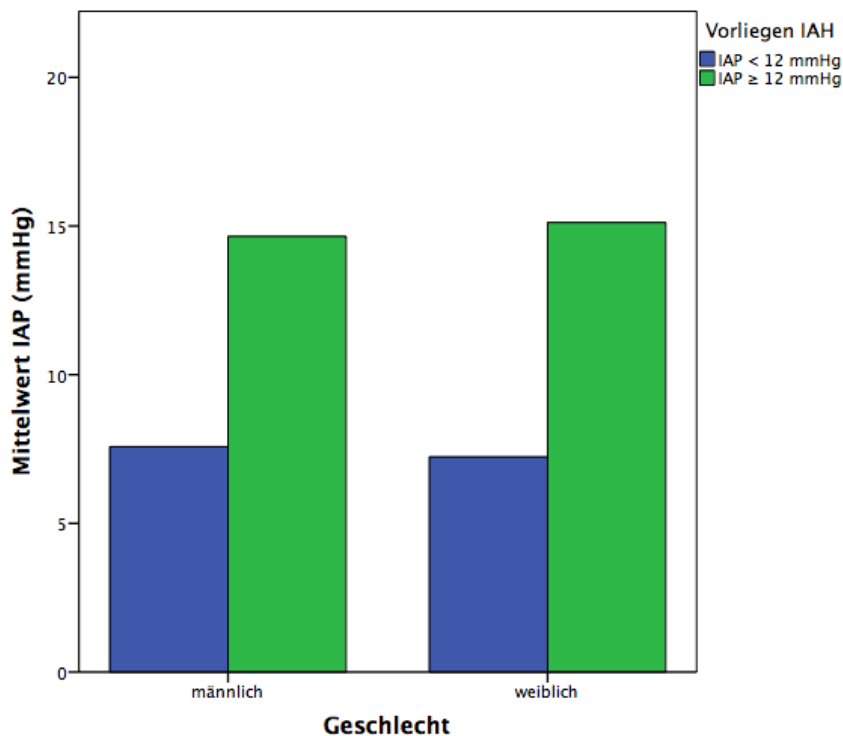


Abbildung 12 Vergleich des IAP-Mittelwertes zwischen männlichen und weiblichen Patienten (alle Messungen)

Abbildung 13 und Tabelle 15 verdeutlichen die zentralen Tendenzen der IAP-Werte in den sieben Diagnosegruppen. Der Kruskal-Wallis-Test deutet auf unterschiedliche Verteilungen der IAP-Werte hinsichtlich der Hauptdiagnosen hin ($p = 0,001$). Bei den Diagnosegruppen hämorrhagischer Schock/Lungenembolie, zerebrale Blutung und Varia ist jedoch die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten und Messungen zu berücksichtigen.

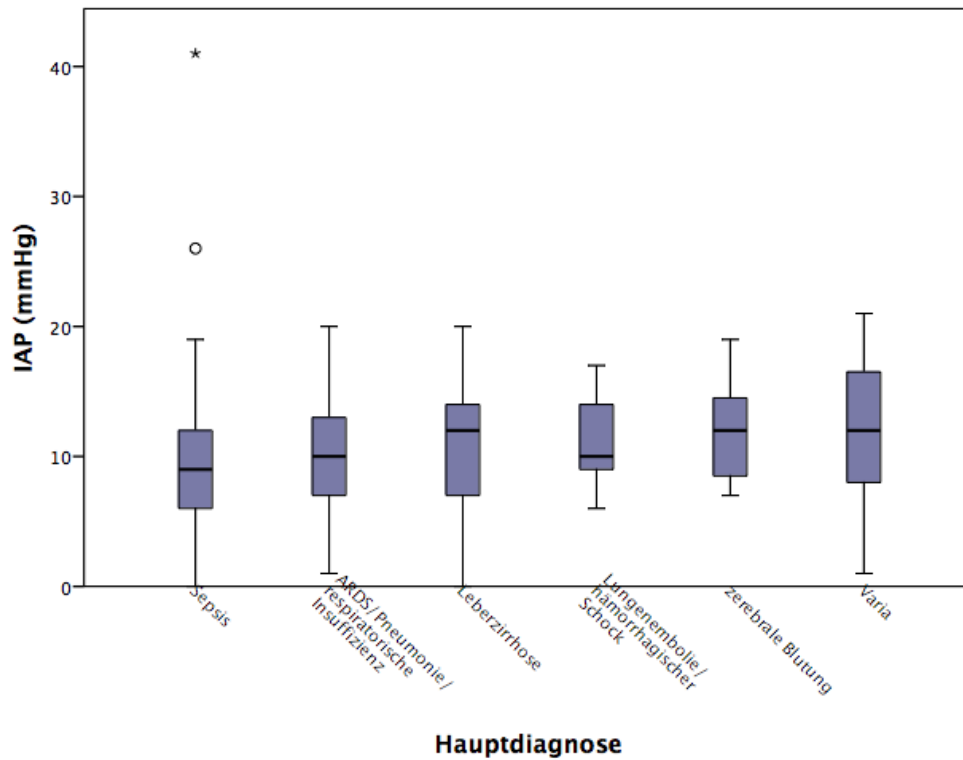


Abbildung 13 Verteilung des IAP in Abh. der Hauptdiagnosen (alle Messungen)

Hauptdiagnose	H	Median	Mittelwert \pm SD
Sepsis	102	9,00	9,24 \pm 5,544
ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz	150	10,00	10,23 \pm 4,002
Leberzirrhose	77	12,00	11,03 \pm 4,583
hämorrhagischer Schock/ Lungenembolie	13	10,00	11,38 \pm 3,477
zerebrale Blutung	23	12,00	11,74 \pm 3,583
Varia	36	12,00	12,17 \pm 5,141

Tabelle 15 Median und Mittelwert des IAP in Abh. der Hauptdiagnosen (alle Messungen)

Tabelle 16 und Tabelle 17 veranschaulichen die Verteilung der IAP-Werte auf die Kategorien < 12 mmHg und ≥ 12 mmHg für die sieben Diagnosegruppen. Der Zusammenhang zwischen den Häufigkeitsverteilungen wurde mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Die Teststatistik für die Kreuztabelle der Einzelmessungen deutet mit einem p-Wert von 0,005 darauf hin, dass die einzelnen Verteilungen nicht unabhängig voneinander waren. Erfolgte die Einteilung in die oben genannten IAP-Kategorien jedoch unter Berücksichtigung der Patientenmittelwerte, so deutet die Chi-Quadrat-Teststatistik mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,174$ auf keinen signifikanten Zusammenhang der Häufigkeitsverteilungen der Diagnosegruppen hin. Aufgrund der geringen erwarteten Häufigkeiten einiger Zellen der Tabelle 16 (erwartete Häufigkeiten nicht dargestellt) ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses allerdings eingeschränkt.

Hauptdiagnose	IAP, alle Messungen		Gesamts.
	< 12 mmHg	≥ 12 mmHg	
Sepsis	72	30	102
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	96	54	150
Leberzirrhose	37	40	77
hämorrhagischer Schock/ Lungenembolie	8	5	13
zerebrale Blutung	11	12	23
Varia	15	21	36
Gesamtsumme	239	162	401

Tabelle 16 Verteilung von physiologischem vs. erhöhtem IAP auf die Diagnosegruppen (alle Messungen)

Hauptdiagnose	IAP, Patientenmittelwert		Gesamts.
	< 12 mmHg	≥ 12 mmHg	
Sepsis	8	4	12
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	9	0	9
Leberzirrhose	8	4	12
hämorrhagischer Schock/ Lungenembolie	2	2	4
zerebrale Blutung	2	0	2
Varia	1	2	3
Gesamtsumme	30	12	42

Tabelle 17 Verteilung von physiologischem vs. erhöhtem IAP auf die Diagnosegruppen (Patientenmittelwerte)

5.3 IAP und Lagerung

5.3.1.1 Bivariate Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Bei einem Vergleich der IAP-Werte (alle Messungen) bzgl. der Lagerung der Patienten zum Zeitpunkt der Messung zeigte sich vor allem für die 30°-Oberkörperhochlagerung im Gegensatz zur Rücken- und Bauchlage ein Unterschied der zentralen Tendenzen (siehe Tabelle 18 und Abbildung 14). Die Verteilung der IAP-Werte auf die Kategorien < 12 mmHg und ≥ 12 mmHg in Abhängigkeit der Lagerung wird in Tabelle 19 ersichtlich. Während die Verteilung bei Rücken- und Bauchlage im Wesentlichen der Verteilung über alle Messungen entsprach, fiel bei Messungen in 30°-OHL ein höherer Anteil erhöhter IAP-Werte auf. Der Chi-Quadrat-Test deutet jedoch nicht auf signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen von physiologischem vs. erhöhtem IAP-Wert bzgl. der Lagerung zum Messzeitpunkt hin ($p = 0,270$). Der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben ergab ebenfalls, dass sich die zentralen Tendenzen des IAP in Abhängigkeit der Lagerung zum Messzeitpunkt nicht signifikant unterscheiden ($p = 0,154$).

Lage bei IAP-Messung	H	Median	Mittelwert \pm SD
Rückenlage	358	10,00	10,27 \pm 4,37
Bauchlage	28	10,00	11,54 \pm 7,48
30°-OHL	15	13,00	12,27 \pm 5,13
Gesamtsumme	401	10,00	10,43 \pm 4,69

Tabelle 18 Vergleich von Mittelwerten und Median des IAP in Abhängigkeit der Lagerung (alle Messungen)

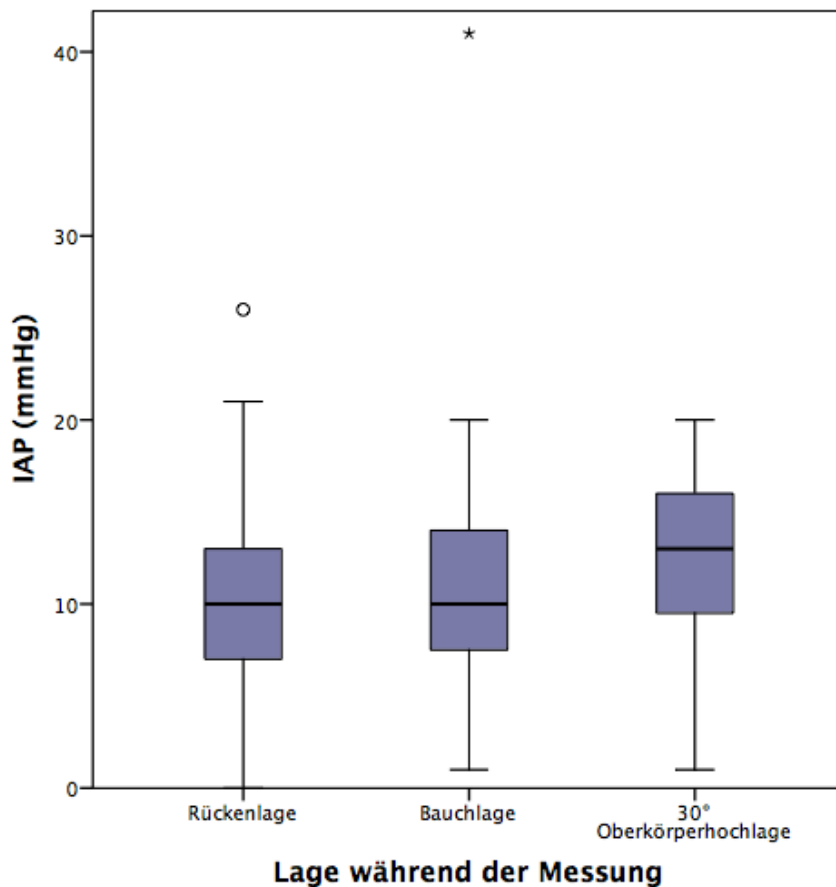


Abbildung 14 Boxplot-Diagramm zur Verteilung des IAP in Abh. der Lage während der Messung (alle Messungen)

		IAP		Gesamts.
		IAP < 12 mmHg	IAP ≥ 12 mmHg	
Rückenlage	Anzahl	217	141	358
	%	60,6 %	39,4 %	100,0 %
Bauchlage	Anzahl	16	12	28
	%	57,1 %	42,9 %	100,0 %
30°-OHL	Anzahl	6	9	15
	%	40,0 %	60,0 %	100,0 %
Gesamtsumme	Anzahl	239	162	401
	%	59,6 %	40,4 %	100,0 %

Tabelle 19 Verteilung physiologischer vs. erhöhter IAP-Werte in Abhängigkeit der Lagerung zum Messzeitpunkt (alle Messungen)

Bei einem paarweisen Vergleich der Subgruppen Bauchlage, Rückenlage und 30°-Oberkörperhochlage zeigten sich für die Verteilung des IAP innerhalb der Lagerungskategorien 30°-OHL und RL nur knapp nicht-signifikante Unterschiede ($p = 0,057$). Gleiches gilt für einen Vergleich der Subgruppe 30°-OHL mit der Gruppe aller restlichen Messungen ($p = 0,062$). Die Vergleiche von BL und 30°-OHL sowie von RL und BL deuten indessen klar nicht auf signifikante Gruppenunterschiede hin ($p = 0,283$ bzw. $p = 0,620$, siehe Tabelle 20).

Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, Nullhypothese

„Die Verteilung des IAP ist in den Kategorien der Lage bei IAP-Messung (RL, BL bzw. 30° OHL) identisch.“

	BL – 30°-OHL	RL – BL	30°-OHL – RL	30°-OHL – RL+BL
Signifikanz	,283	,620	,057	,062

Tabelle 20 Mann-Whitney-U-Test Verteilung des IAP in RL, BL und 30°OHL (alle Messungen, nur Patienten mit Lagerungswechsel)

Nach Ausschluss aller Patienten, bei denen die IAP-Messungen ausschließlich in Rückenlage durchgeführt wurden, blieben 13 Patienten und die in Tabelle 21 aufgelisteten Häufigkeiten der Einzelmessungen zurück. Der Kruskal-Wallis-Test deutet in diesem Fall auf signifikant unterschiedliche Verteilungen der IAP-Werte zwischen Messungen in RL, BL und 30°-OHL hin ($p = 0,041$).

	Anzahl Patienten	Anzahl Messungen		
		RL	BL	30°-OHL
Wechsel zwischen RL und BL	4	39	20	
Wechsel zwischen RL und 30°-OHL	8	116		13
Wechsel zwischen RL, BL und 30°-OHL	1	10	8	1
Gesamtsumme	13	165	28	14

Tabelle 21 Anzahl der Patienten und Messungen in Abhängigkeit der Lagerung zum Messzeitpunkt (alle Messungen, nur Patienten mit Lagerungswechsel)

Berechnet man für jeden der 13 Patienten die IAP-Mittelwerte der Messungen in den unterschiedlichen Lagerungen, ergeben sich abhängige Stichproben mit jeweils einem Wert für jede der Lagerungskategorien, in der die Messungen durchgeführt wurden. Im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest ergab sich ein signifikanter Unterschied der IAP-Patientenmittel für die Kategorien RL und 30°-OHL ($p = 0,024$). (siehe Abbildung 15) Der Vergleich zwischen RL und BL zeigte diesen Zusammenhang nicht ($p = 0,225$, siehe Abbildung 16 und für beide Tests Tabelle 22). Ein analoger Test für den Vergleich von BL und 30°-OHL erschien nicht aussagekräftig, da nur eine Messung in 30°-OHL mit 8 Messungen in BL verglichen würde.

Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben, Nullhypothese		
„Der Median der Differenzen zwischen den Patientenmittelwerten des IAP in den Kategorien der Lage bei IAP-Messung (RL, BL bzw. 30° OHL) ist gleich 0.“		
	RL – BL (5 Patienten)	RL – 30°-OHL (9 Patienten)
Signifikanz	,225	,024

Tabelle 22 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest Verteilung des IAP in RL, BL, 30°OHL (Patientenmittelwerte der Messungen in den unterschiedlichen Lagerungen)

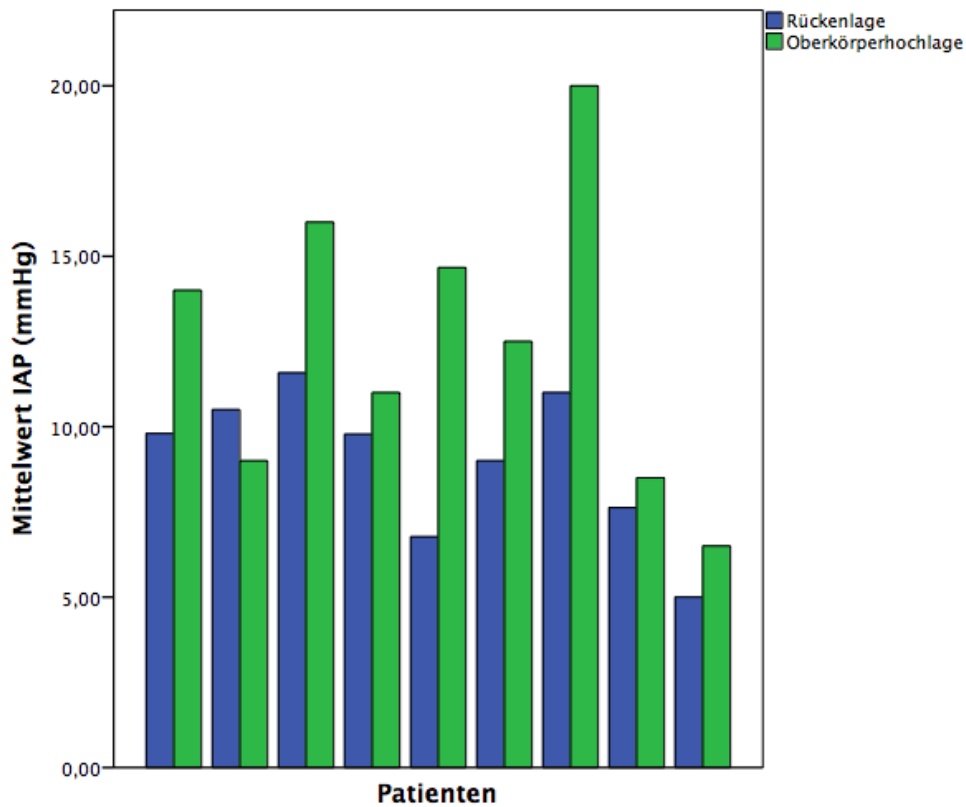


Abbildung 15 Vergleich der lageabhängigen IAP-Mittelwerte der Patienten mit Wechsel zwischen Rückenlage und 30°-OHL innerhalb des Studienzeitraumes

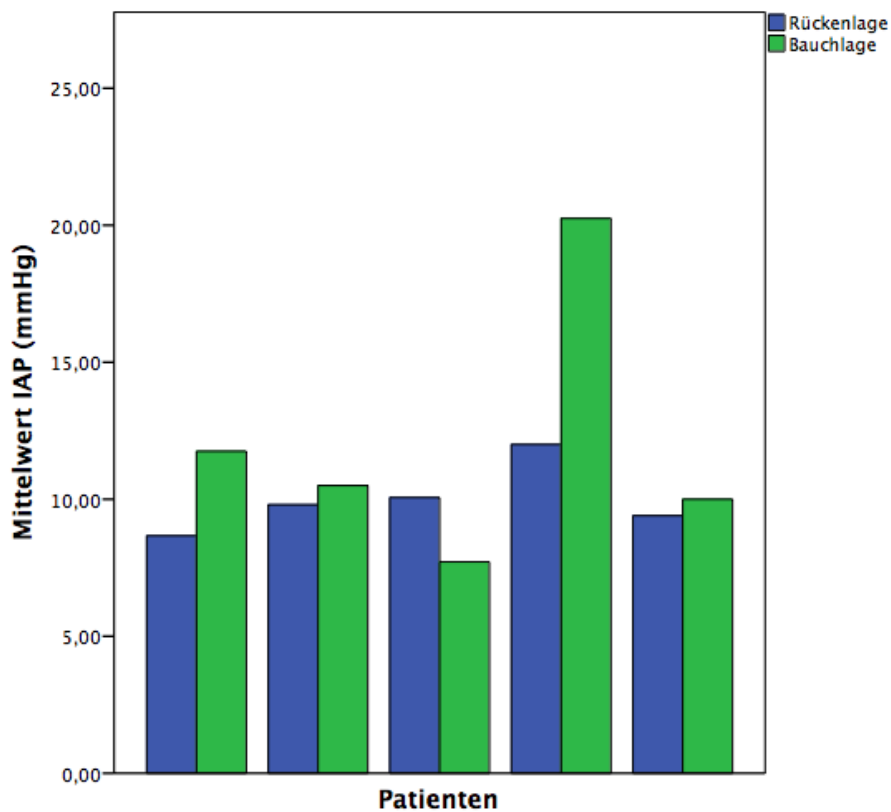


Abbildung 16 Vergleich der lageabhängigen IAP-Mittelwerte der Patienten mit Wechsel zwischen Rückenlage und Bauchlage innerhalb des Studienzeitraumes

5.4 IAP und Nierenfunktion

5.4.1 Akutes Nierenversagen

5.4.1.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Die Kreatinin-Werte wurden, zusammen mit anderen über die BGA hinausgehenden Laborwerten, am Tag der Aufnahme in die Studie dokumentiert. Aus diesem Grund wurden Zusammenhänge zwischen GFR und MAP, IAP, APP sowie FG ebenfalls für deren jeweils erste Messung am Aufnahmetag analysiert.

Bei Aufnahme lag bei 16 Patienten ein akutes Nierenversagen (ANV) vor. Die durchschnittliche GFR dieser Patienten lag bei 22,54 ml/min/1,73m². Die mittlere GFR bei Patienten ohne ANV betrug derweil 62,85 ml/min/1,73m² (siehe Tabelle 23). Tabelle 24 vergleicht die zentralen Tendenzen von MAP und IAP sowie den daraus berechneten Variablen APP und FG für Patienten mit und ohne ANV. Auffällig sind die niedrigeren Werte des MAP sowie die höheren Werte des IAP bei Patienten mit ANV gegenüber Patienten ohne ANV. Auch die APP- und FG-Werte sind infolgedessen für Patienten mit ANV niedriger.

Der Mann-Whitney-U-Tests ergab allerdings für keinen der Gruppenunterschiede von MAP, IAP, APP und FG zwischen Patienten mit und Patienten ohne ANV eine Signifikanz von $p < 0,05$ (Ergebnisse nicht gezeigt). Auch die bivariaten Korrelationen zwischen MAP, IAP, APP bzw. FG auf der einen und der GFR auf der anderen Seite, in den beiden nach Vorliegen von ANV gebildeten Subgruppen, zeigten sich nicht signifikant (Ergebnisse nicht gezeigt).

	GFR (ml/min/1,73m ²)		
	H	Median	Mittelwert ± SD
kein ANV	26	59,11	62,85 ± 30,59
ANV	16	22,54	30,10 ± 21,29
Gesamts.	42	43,49	50,37 ± 31,55

Tabelle 23 Vergleich zentraler Tendenzen der GFR bei Patienten mit vs. Patienten ohne ANV (Tag des Studieneinschluss, Gesamtkollektiv)

		MAP (mmHg)	IAP (mmHg)	APP (RPP) (mmHg)	FG (mmHg)
kein ANV	Median	82,00	10,00	71,50	64,50
	Mittelwert ± SD	81,31 ± 12,74	10,00 ± 4,45	71,31 ± 13,30	61,31 ± 15,20
ANV	Median	75,50	11,50	60,00	47,50
	Mittelwert ± SD	78,87 ± 16,041	11,63 ± 4,49	67,25 ± 15,58	55,63 ± 16,38
Gesamts.	Median	79,00	11,00	70,00	59,50
	Mittelwert ± SD	80,38 ± 13,96	10,62 ± 4,48	69,76 ± 14,16	59,14 ± 15,71

Tabelle 24 Vergleich zentraler Tendenzen von MAP, IAP, APP, FG bei Patienten mit ANV vs. Patienten ohne ANV (Tag des Studieneinschluss, Gesamtkollektiv)

5.4.2 Niereninsuffizienz

5.4.2.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Im Gesamtkollektiv besteht ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen IAP und GFR, jeweils gemessen am Tag der Studienaufnahme ($r = -0,312$, $p < 0,044$). Bei schrittweisem Ausschluss von Patienten der Niereninsuffizienzstadien 1 ($GFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und 2 ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nahm die Korrelation zwischen IAP und GFR an Stärke und Signifikanz zu ($r = -0,362$, $p = 0,03$ bzw. $r = -0,486$, $p < 0,01$, siehe Tabelle 25 bzw. Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 19). Bei isolierter Analyse höherer Stadien der Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ l/min/1,73m}^2$) fand sich hingegen keine signifikante Korrelation (Ergebnisse nicht gezeigt). Für den FG zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang bei Einschluss aller GFR-Werte ($r = 0,372$, $p = 0,015$) sowie bei Ausschluss der Patienten mit $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($r = 0,359$, $p = 0,032$). Für höhere Niereninsuffizienzstadien wies die Korrelation zwischen GFR und FG keine Signifikanz auf (siehe Tabelle 26, Korrelation für $GFR < 30 \text{ l/min/1,73m}^2$ nicht gezeigt).

		GFR		
		Alle Werte	GFR < 90 ml/min/1,73m ²	GFR < 60 ml/min/1,73m ²
IAP	Korrelationskoeffizient	-,312*	-,362*	-,486**
	Signifikanz (2-seitig)	,044	,030	,009
	N	42	36	28

Tabelle 25 Korrelation IAP / GFR (Tag des Studieneinschluss, Gesamtkollektiv)

		GFR		
		Alle Werte	GFR < 90 ml/min/1,73m ²	GFR < 60 ml/min/1,73m ²
FG	Korrelationskoeffizient	,372*	,359*	,290
	Signifikanz (2-seitig)	,015	,032	,135
	N	42	36	28

Tabelle 26 Korrelation FG / GFR (Tag des Studieneinschluss, Gesamtkollektiv)

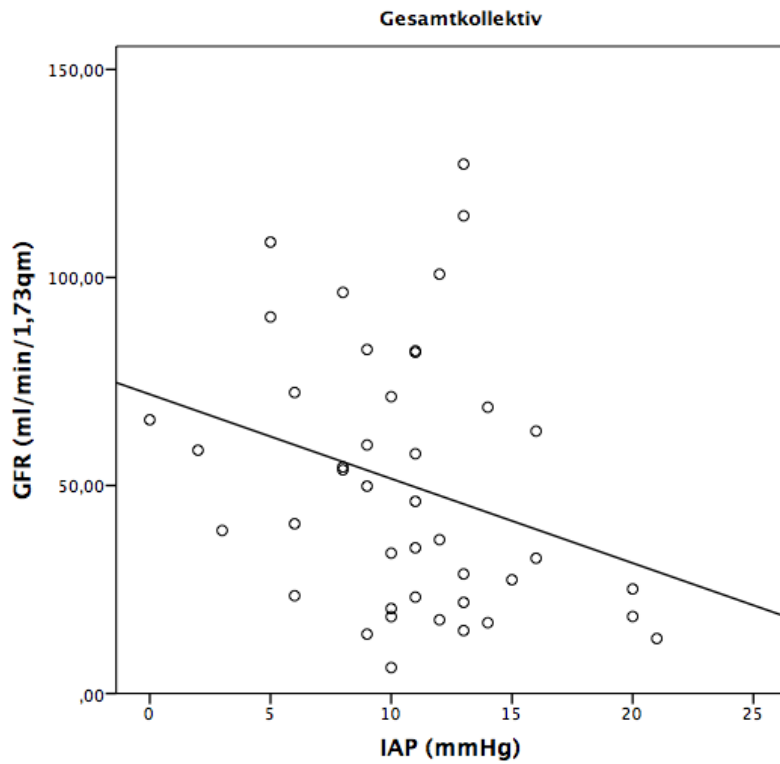


Abbildung 17 Korrelation IAP / GFR (Tag der Studienaufnahme, Gesamtkollektiv)

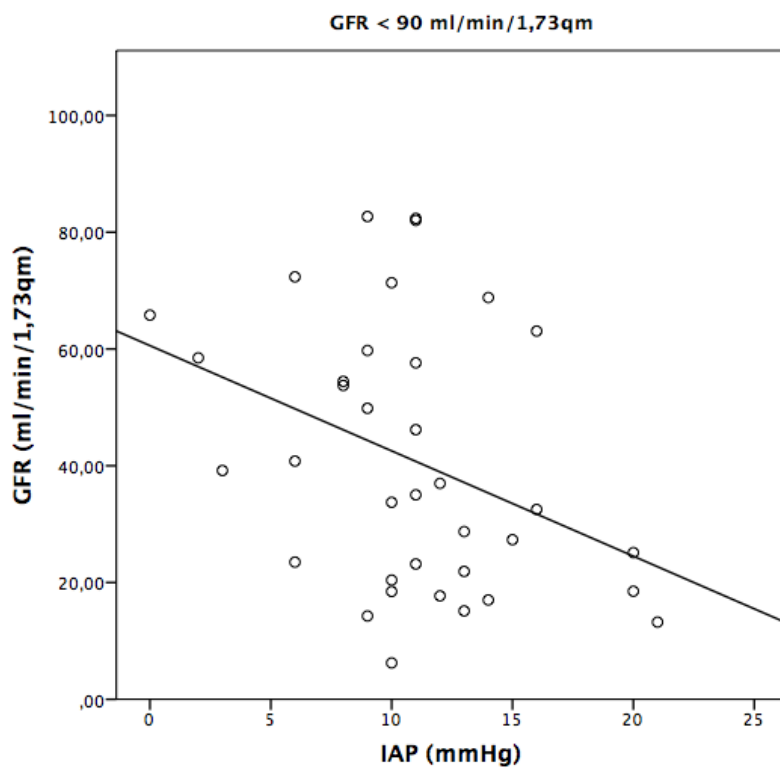


Abbildung 18 Korrelation IAP / GFR (Tag der Studienaufnahme, GFR <90ml/min/1,73qm)

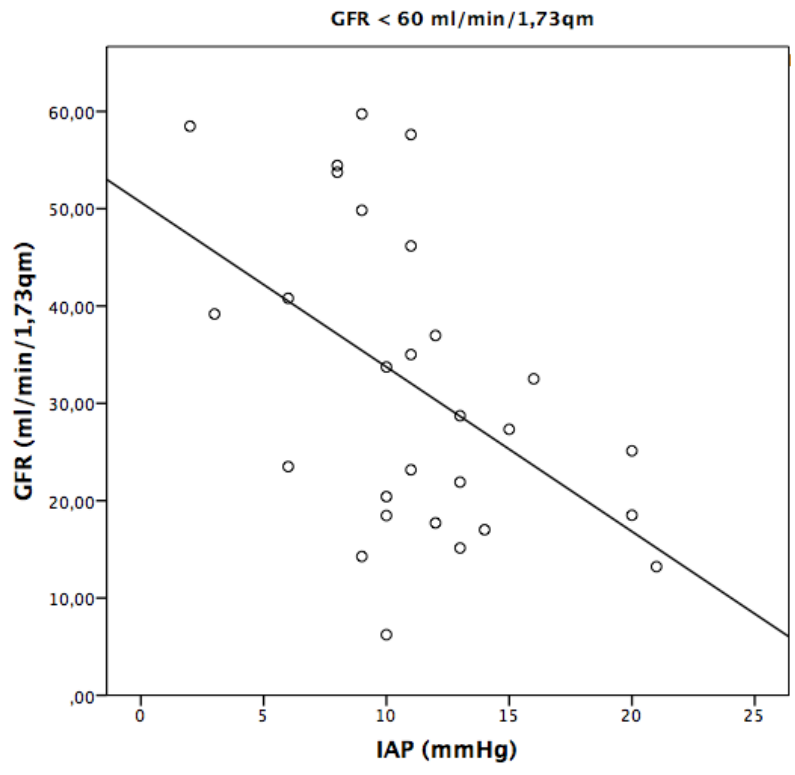


Abbildung 19 Korrelation IAP / GFR (Tag der Studienaufnahme, GFR <60ml/min/1,73qm)

5.5 IAP und Lungenfunktion

5.5.1 Arterielle Blutgase

5.5.1.1 Bivariate Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Zwischen dem IAP und dem paO_2 bzw. der SaO_2 ergab sich innerhalb aller Messungen keine signifikant von Null verschiedene Korrelation bzw. nur eine sehr schwache negative Korrelation an der Grenze zur Signifikanz ($r = -0,088$, $p = 0,08$ bzw. $r = -0,095$, $p = 0,058$, siehe Tabelle 28). Bei Berücksichtigung der Patientenmittelwerte sind sowohl für paO_2 als auch für SaO_2 signifikante negative Korrelationen zu beobachten ($r = -0,419$, $p < 0,01$ bzw. $r = -0,427$, $p < 0,01$, siehe Tabelle 28 bzw. Abbildung 20 und Abbildung 21).

		paO_2	SaO_2
IAP	Korrelationskoeffizient	-,088	-,095
	Signifikanz (2-seitig)	,080	,058
	N	399	398

Tabelle 27 Korrelation IAP / PaO_2 und SaO_2 (alle Messungen, Gesamtkollektiv)

		paO_2	SaO_2
IAP	Korrelationskoeffizient	-,419**	-,427**
	Signifikanz (2-seitig)	,006	,005
	N	42	42

Tabelle 28 Korrelation IAP / paO_2 und SaO_2 (Patientenmittelwerte, Gesamtkollektiv)

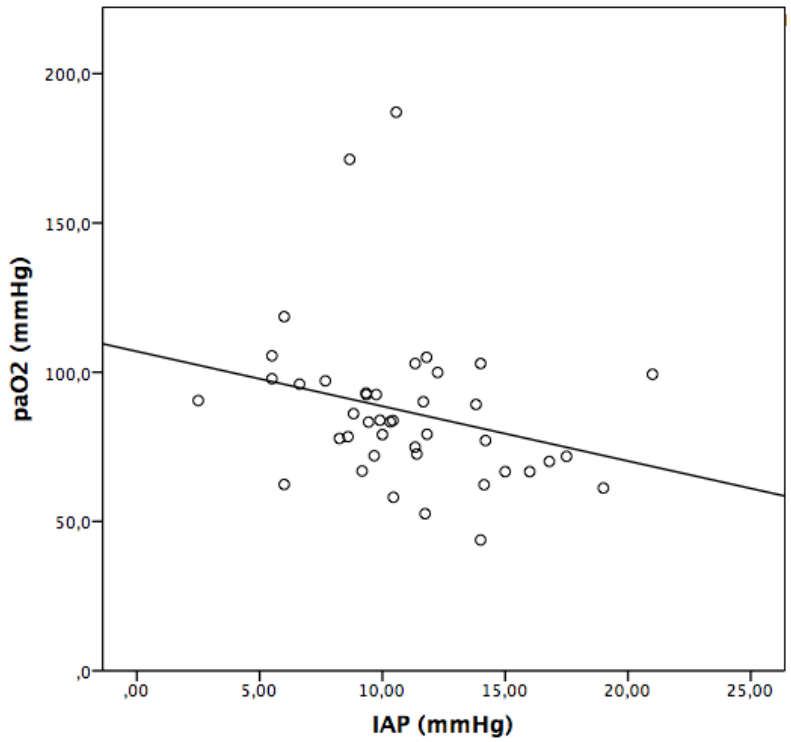


Abbildung 20 Korrelation IAP / paO₂ (Patientenmittelwerte, Gesamtkollektiv)

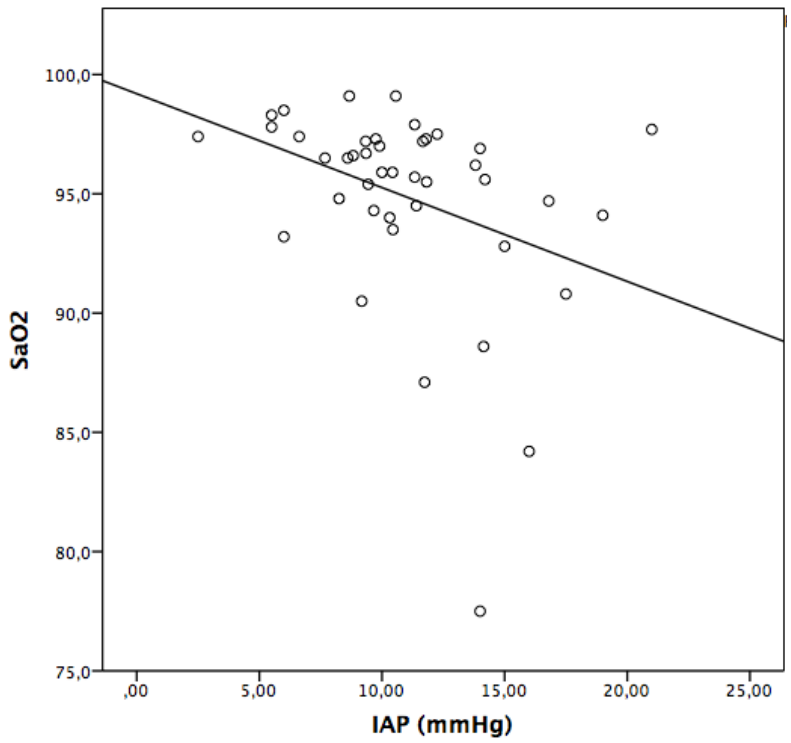


Abbildung 21 Korrelation IAP / SaO₂ (Patientenmittelwerte, Gesamtkollektiv)

5.5.2 Oxygenierung

5.5.2.1 Korrelationen und zentrale Tendenzen

Tabelle 29 und Tabelle 30 zeigen Assoziationen von IAP und Parametern der Oxygenierung, berechnet anhand der Gesamtzahl aller Messungen sowie der Patientenmittelwerte. Einzig im Falle der FiO_2 zeigte sich die Korrelation für die Patientenmittelwerte knapp nicht-signifikant ($r = 0,304$, $p = 0,05$). Der Horowitz-Index und die arterioalveoläre O_2 -Ratio zeigten schwache aber signifikant negative Korrelationen zum IAP über alle Messungen ($r = -0,139$, $p < 0,01$ bzw. $r = -0,145$, $p < 0,01$). Bei Berechnungen anhand der Patientenmittelwerte ergaben sich ebenfalls signifikant negative Korrelationen, die verhältnismäßig höher ausgeprägt waren ($r = -0,395$, $p = 0,01$ bzw. $r = -0,384$, $p = 0,012$). Abbildung 22 veranschaulicht den größten gemessenen Zusammenhang zwischen den Patientenmittelwerten für Horowitz-Index und IAP über ein Streudiagramm. Die alveoloarterielle O_2 -Differenz korrelierte signifikant positiv mit dem IAP sowohl für alle Messungen als auch für die Patientenmittel ($r = 0,125$, $p = 0,013$ bzw. $r = 0,369$, $p = 0,016$).

		FiO ₂	AaDO ₂	Horowitz- Index	$\frac{p_aO_2}{p_AO_2}$
IAP	Korrelationskoeffizient	,111*	,125*	-,139**	-,145**
	Signifikanz (2-seitig)	,027	,013	,005	,004
	N	400	398	398	398

Tabelle 29 Korrelationen des IAP mit Parametern der Oxygenierung (alle Messungen)

		FiO ₂	AaDO ₂	Horowitz- Index	$\frac{p_aO_2}{p_AO_2}$
IAP	Korrelationskoeffizient	,304	,369*	-,395**	-,384*
	Signifikanz (2-seitig)	,050	,016	,010	,012
	N	42	42	42	42

Tabelle 30 Korrelationen des IAP mit Parametern der Oxygenierung (Patientenmittelwerte)

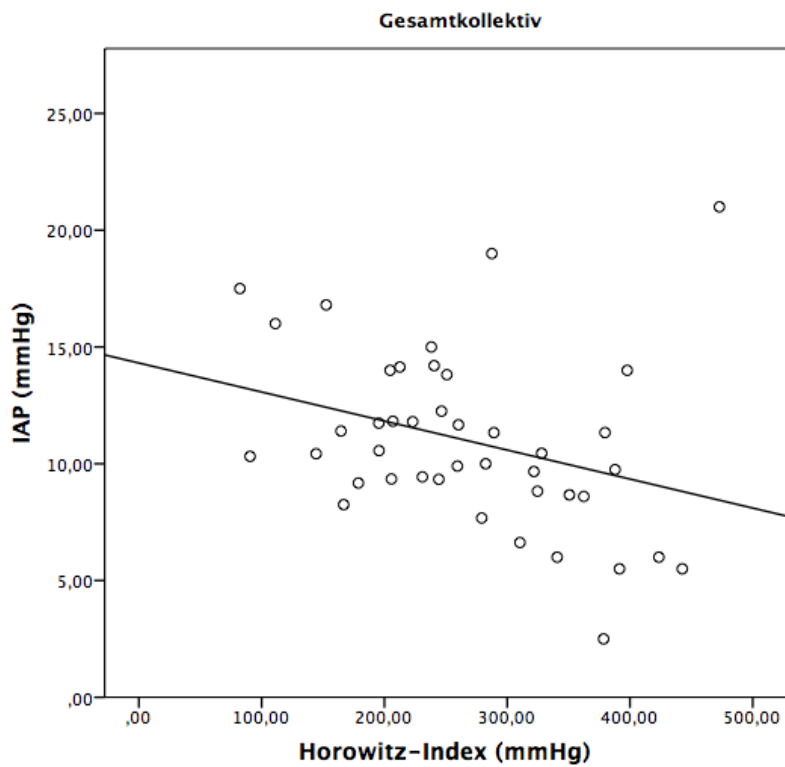


Abbildung 22 Korrelation IAP / Horowitz-Index (Patientenmittelwerte, Gesamtkollektiv)

5.5.2.2 Subgruppenanalysen

Sepsis vs. ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz vs. Leberzirrhose

Ausmaß und Art der Beeinträchtigung des respiratorischen Systems unterschieden sich zwischen den verschiedenen Hauptdiagnosen teilweise erheblich. Aus diesem Grund schien eine Subgruppenanalyse der drei im Studienkollektiv am häufigsten vertretenen Hauptdiagnosen sinnvoll.

Beispielhaft wird im Folgenden die Verteilung des Horowitz-Index in den drei Subgruppen übergreifend sowie in Abhängigkeit des IAP dargestellt, wobei wiederum zwischen IAP-Werten < 12 mmHg und IAP-Werten \geq 12 mmHg unterschieden wurde. Tabelle 31 und Abbildung 23 zeigen den Vergleich von Median bzw. Mittelwert des Horowitz-Index für die drei häufigsten Hauptdiagnosen. In Abbildung 24 erfolgte zusätzlich die Unterteilung anhand physiologischem und erhöhtem IAP. Tabelle und Abbildungen deuten auf signifikante Unterschiede der Verteilung des Horowitz-Index innerhalb der drei gewählten Hauptdiagnosen hin, die sich im Kruskal-Wallis-Test bestätigten ($p < 0,01$, nicht gezeigt).

Hauptdiagnose	H	Median	Mittelwert \pm SD	Normwerte (mmHg)
Sepsis	101	267	257 \pm 109	> 300 Normalwert 300 – 200 leichtgradige 200 – 100 mittelgradige < 100 hochgradige Lun- genschädigung
ARDS/Pneumonie/ respiratorische In- suffizienz	149	206	225 \pm 95	
Leberzirrhose	77	264	275 \pm 94	
Gesamtsumme	398	232	234 \pm 101	

Tabelle 31 Vergleich zentraler Tendenzen des Horowitz-Index in den Subgruppen Sepsis, Leberzirrhose und ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz (alle Messungen, Normwerte nach (Ranieri, Rubenfeld et al. 2012))

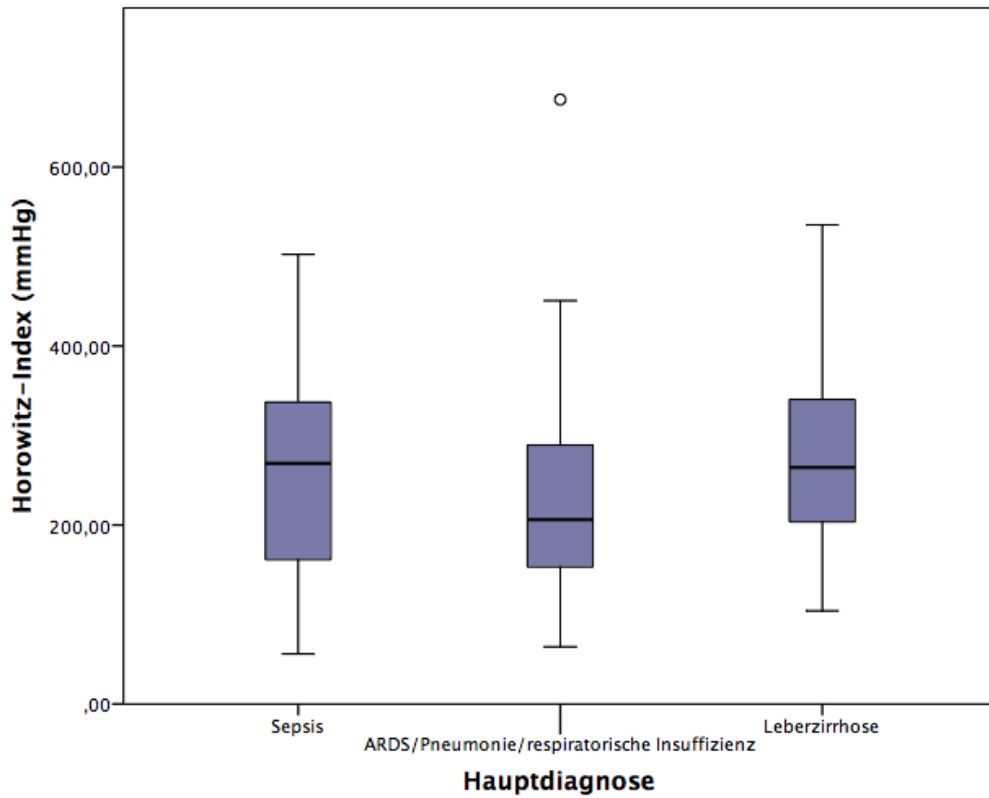


Abbildung 23 Horowitz-Index in Abh. der Hauptdiagnose (alle Messungen)

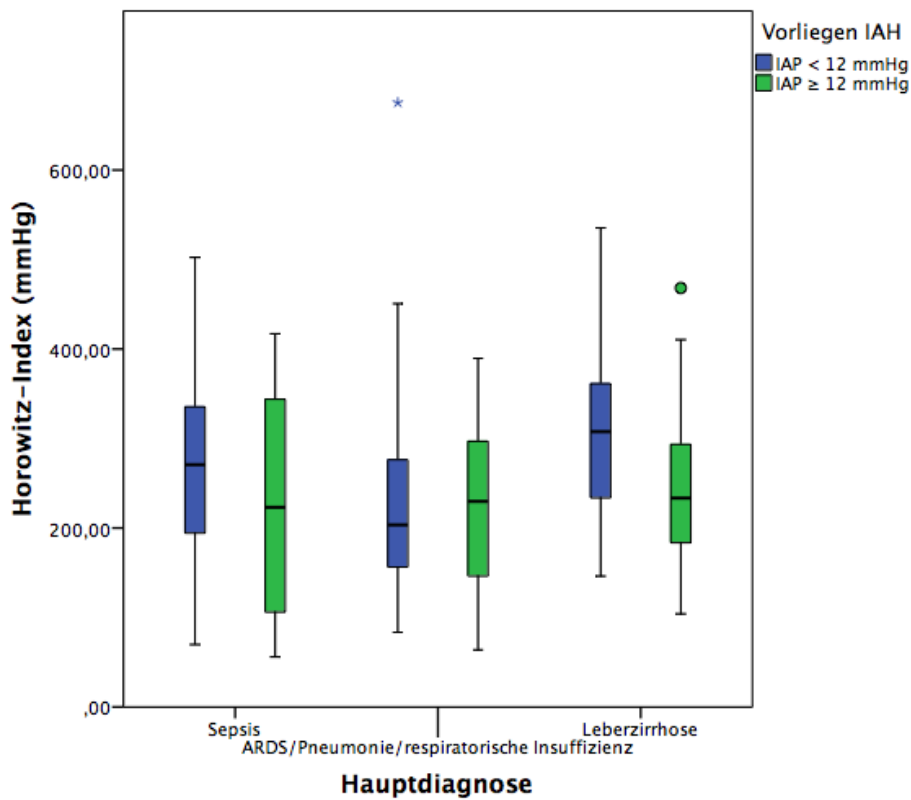


Abbildung 24 Horowitz-Index in Abh. der Hauptdiagnose und des physiologischen vs. erhöhten IAP (alle Messungen)

Tabelle 32 zeigt die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für die Verteilung des Horowitz-Index über die Kategorien physiologischer vs. erhöhter IAP in den jeweiligen Subgruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit physiologischem und Patienten mit erhöhtem IAP fanden sich nur bei Patienten mit Leberzirrhose als Hauptdiagnose ($p = 0,001$). Im Gesamtkollektiv ($p = 0,075$) sowie bei Sepsis-Patienten ($p = 0,089$) wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Für Patienten in der Diagnosegruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz zeigten die beiden Verteilungen des Horowitz-Index deutlicher keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,626$).

Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, Nullhypothese				
„Die Verteilung der Werte des Horowitz-Index ist in den Kategorien IAP <12mmHg und IAP ≥12mmHg identisch“				
	Sepsis	ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	Leberzirrhose	Gesamtkollektiv
Signifikanz	0,089	0,626	0,001	0,075

Tabelle 32 Mann-Whitney-U-Test Verteilung Horowitz-Index in Abh. von physiologischem vs. erhöhtem IAP (Subgruppenanalyse, alle Messungen)

Tabelle 33 fasst die Korrelationen der Einzelmessungen von IAP und den Oxygenierungsparametern innerhalb der drei Subgruppen zusammen. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten für die Patientenmittelwerte finden sich in Tabelle 34. Die Ergebnisse werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur tabellarisch dargestellt. Exemplarisch zeigen Die Abbildung 25/Abbildung 26 die Korrelationen der Patientenmittelwerte des Horowitz-Index und des IAP in den Subgruppen Sepsis und Leberzirrhose.

Die für das Gesamtkollektiv beobachteten Zusammenhänge konnten in der Subgruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz nicht bestätigt werden. In dieser Gruppe wurden keine signifikanten Korrelationen gemessen. Bei Patienten mit Sepsis fanden sich derweil für alle Messungen signifikante Korrelationen, die derer des Gesamtkollektivs gleichsinnig und dabei etwas stärker ausgeprägt waren. Bei Berücksichtigung der Patientenmittelwerte nahmen die Korrelationen noch höhere, jedoch nicht-signifikante Werte an. In der Subgruppe Leberzirrhose zeigten sich die Korrelationen sowohl für die Einzelmessungen als auch die Patientenmittel signifikant und deutlich stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv.

			FiO ₂	AaDO ₂	Horowitz- Index	$\frac{p_aO_2}{p_AO_2}$
Sepsis	IAP	Korrelationskoeffizient	,299**	,280**	-,226*	-,253*
		Signifikanz (2-seitig)	,002	,005	,023	,011
		N	101	101	101	101
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	Korrelationskoeffizient	-,007	,005	-,034	-,038
		Signifikanz (2-seitig)	,931	,951	,682	,647
		N	150	149	149	149
Leberzirrhose	IAP	Korrelationskoeffizient	,348**	,363**	-,371**	-,363**
		Signifikanz (2-seitig)	,002	,001	,001	,001
		N	77	77	77	77

Tabelle 33 Korrelationen des IAP mit Parametern der Oxygenierung (Subgruppenanalyse, alle Messungen)

			FiO ₂	AaDO ₂	Horowitz- Index	$\frac{p_aO_2}{p_AO_2}$
Sepsis	IAP	Korrelationskoeffizient	,576	,540	-,509	-,453
		Signifikanz (2-seitig)	,050	,070	,091	,140
		N	12	12	12	12
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz		Korrelationskoeffizient	-,017	-,017	,150	,117
		Signifikanz (2-seitig)	,966	,966	,700	,765
		N	9	9	9	9
Leberzirrhose	IAP	Korrelationskoeffizient	,727**	,790**	-,818**	-,867**
		Signifikanz (2-seitig)	,007	,002	,001	,000
		N	12	12	12	12

Tabelle 34 Korrelationen des IAP mit Parametern der Oxygenierung (Subgruppenanalyse, Patientennittelwerte)

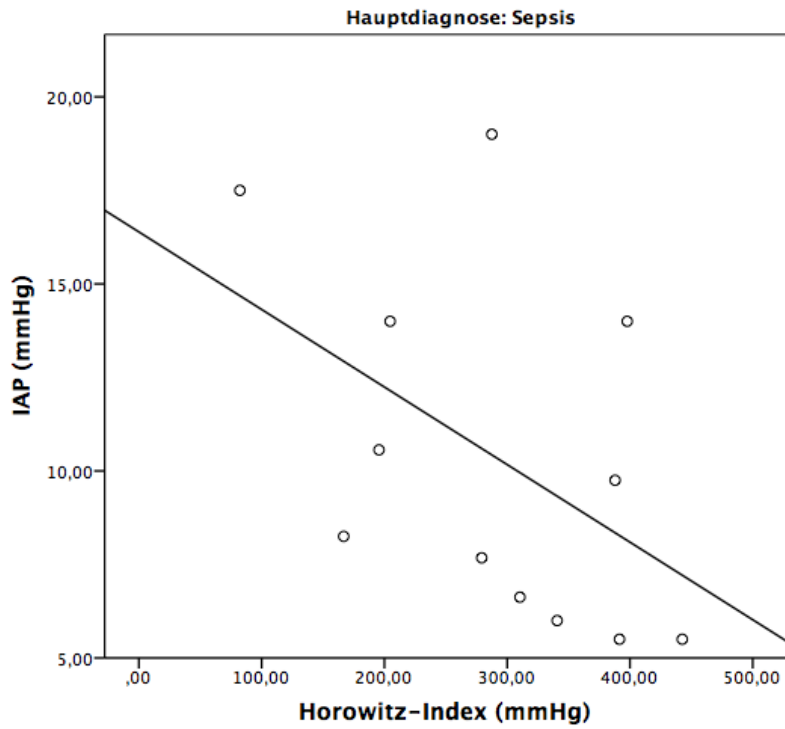


Abbildung 25 Korrelation IAP / Horowitz-Index (Patientenmittelwerte, Subgruppe Sepsis)

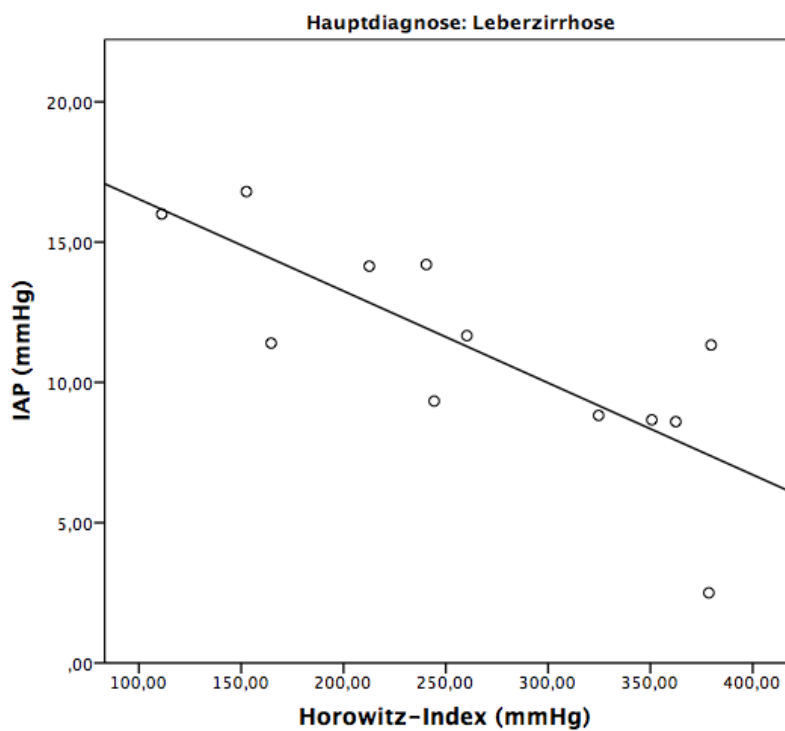


Abbildung 26 Korrelation IAP / Horowitz-Index (Patientenmittelwerte, Subgruppe Leberzirrhose)

5.5.3 Beatmung

5.5.3.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Eine der Besonderheiten des Kollektivs dieser Studie ist die annähernd gleichmäßige Verteilung von Patienten mit und ohne Beatmung sowie mit und ohne erhöhten IAP. Abbildung 27 veranschaulicht graphisch diese, zur Untersuchung der Interaktionen zwischen IAP und Beatmungsparametern vorteilhafte Kombination. Tabelle 35 zeigt zusätzlich eine Kreuztabelle der beobachteten Häufigkeiten von Messungen erhöhter bzw. nicht-erhöhter IAP-Werte bei spontanatmenden bzw. maschinell beatmeten Patienten. Die Anteile erhöhter IAP-Werte entsprachen mit 59,7 % bzw. 59,5 % in beiden Gruppen nahezu exakt dem Anteil im Gesamtkollektiv (59,6 %). Die Hypothese unabhängiger Häufigkeitsverteilungen wurde im Chi-Quadrat-Test mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,974$ entsprechend abgelehnt.

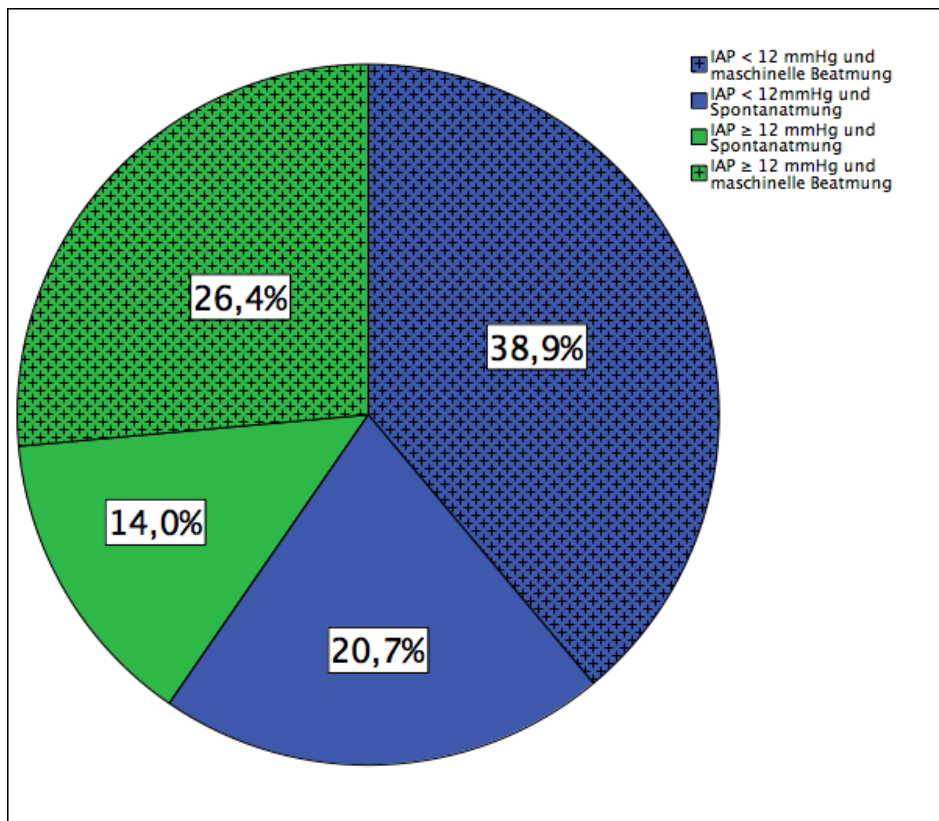


Abbildung 27 Verteilung von maschineller Beatmung und Spontanatmung sowie physiologischem und erhöhtem IAP (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

		IAP		Gesamts.
		<12mmHg	≥12mmHg	
Spontanatmung	Anzahl	83	56	139
	%	59,7%	40,3%	100,0%
maschinelle Beatmung	Anzahl	156	106	262
	%	59,5%	40,5%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl	239	162	401
	%	59,6%	40,4%	100,0%

Tabelle 35 Verteilung physiologischer vs. pathologischer IAP-Werte in Abh. der Beatmung (alle Messungen)

Für die folgenden Beobachtungen wurden nur die maschinell beatmeten Patienten berücksichtigt. Im entsprechenden Kollektiv fanden sich weder für die Einzelmessungen noch für die jeweiligen Patientenmittel signifikante Korrelationen zwischen dem IAP und den Beatmungsdrücken P_{insp} , P_{ASB} , PEEP, P_{max} und P_{mittel} . Eine schwache signifikante Korrelation wurde zwischen dem IAP und dem Tidalvolumen der maschinell beatmeten Patienten beobachtet ($r = 0,136$, $p = 0,027$, siehe Tabelle 36). Bei Analysen unter Berücksichtigung der Patientenmittelwerte muss hier jedoch beachtet werden, dass nur 11 der 41 eingeschlossenen Patienten innerhalb des Studienzeitraumes durchgehend maschinell beatmet wurden. 18 Patienten atmeten im gesamten Studienzeitraum spontan und bei 13 Patienten fand ein Wechsel zwischen Spontanatmung und maschineller Beatmung statt. Bei Betrachtung der Patientenmittelwerte der durchgehend maschinell beatmeten Patienten bestätigte sich der zuvor erwähnte bei allen Messungen gefundene Zusammenhang zwischen IAP und Tidalvolumen nicht ($r = -0,291$, $p = 0,385$). Tabelle 37 zeigt die Verteilung der Messungen bei spontaner Atmung und maschineller Beatmung in Hinblick auf die drei häufigsten Hauptdiagnosen sowie innerhalb des Gesamtkollektivs. Erwartungsgemäß war der Anteil der maschinell beatmeten Patienten bei Patienten mit pulmonaler Hauptdiagnose am größten (76,7 %). Bei den Sepsis-Patienten überstieg der Anteil beatmeter Patienten (65,7 %) ebenfalls den der spontan atmenden. Lediglich bei den Patienten mit Leberzirrhose atmete der größere Teil spontan (57,1 %). Allen drei Hauptdiagnosen ist gemein, dass in beiden Kategorien jeweils über 30 Messungen in die Analysen eingingen.

		Tidalvolumen	
		alle Messungen	Patientenmittel
IAP	Korrelationskoeffizient	,136*	-,291
	Signifikanz (2-seitig)	,027	,385
	N	262	11

Tabelle 36 Korrelation IAP / Tidalvolumen (beatmete Patienten, alle Messungen / Patientenmittelwerte)

		Spontanatmung	maschinelle Beatmung	
Sepsis	Messungen	35	67	102
	Anteil	34,3%	65,7%	100,0%
ARDS/Pneumonie/ respiratorische I.	Messungen	35	115	150
	Anteil	23,3%	76,7%	100,0%
Leberzirrhose	Messungen	44	33	77
	Anteil	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamtkollektiv	Messungen	139	262	401
	Anteil	34,7%	65,3%	100,0%

Tabelle 37 Verteilung der Messungen bei spontan atmenden und maschinell beatmeten Patienten innerhalb der drei häufigsten Hauptdiagnosen

5.5.3.2 Subgruppenanalysen

Sepsis vs. ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz vs. Leberzirrhose

Analog zur Oxygenierung ist auch für die Beatmungsdrücke eine Subgruppenanalyse bzgl. der Hauptdiagnosen interessant. Aus den oben genannten Gründen wurden hier ebenfalls nur die drei am häufigsten vertretenen Diagnosegruppen analysiert.

Tabelle 38, Tabelle 39 und Tabelle 40 zeigen die zentralen Tendenzen der Atemwegsdrücke in den Diagnosegruppen und im Gesamtkollektiv nach Unterscheidung zwischen physiologischem und erhöhtem IAP. Zusätzlich ist das Ergebnis des jeweiligen Mann-Whitney-U-Test mit der Nullhypothese „Die Verteilung der Werte von P_{mittel} /PEEP/ P_{max} ist in den Kategorien IAP < 12 mmHg und IAP \geq 12 mmHg identisch“ für die Hauptdiagnosen sowie für das Gesamtkollektiv angegeben. Signifikant waren die Unterschiede der Beatmungsdrücke bei physiologischem und erhöhtem IAP nur in den Subgruppen Sepsis und ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz. Für Patienten mit Hauptdiagnose Sepsis wurden für alle drei Beatmungsdrücke höhere Werte bei erhöhtem IAP gemessen. Für Patienten mit Hauptdiagnose ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz waren die Beatmungsdrücke dagegen bei erhöhtem IAP signifikant niedriger als bei physiologischem IAP.

Hauptdiagnose			H	P_{mittel} (mmHg)		
				Median	Mittelwert \pm SD	M-W-U-Test
Sepsis	IAP	< 12 mmHg	49	9,0	10,3 \pm 3,1	0,011
		\geq 12 mmHg	18	14,5	13,1 \pm 4,1	
	Gesamtsumme		67	10,0	11,1 \pm 3,6	
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	< 12 mmHg	68	13,0	13,0 \pm 3,0	0,004
		\geq 12 mmHg	47	10,0	11,2 \pm 3,4	
	Gesamtsumme		115	12,0	12,3 \pm 3,3	
Leberzirrhose	IAP	< 12 mmHg	13	8,0	8,8 \pm 3,0	0,136
		\geq 12 mmHg	19	10,0	10,2 \pm 2,6	
	Gesamtsumme		32	9,5	9,7 \pm 2,8	
Gesamtkollektiv	IAP	< 12 mmHg	155	11,0	11,7 \pm 3,8	0,530
		\geq 12 mmHg	106	10,0	11,5 \pm 4,0	
	Gesamtsumme		261	11,0	11,6 \pm 3,8	

Tabelle 38 Median und Mittelwert des P_{mittel} in Abh. von Hauptdiagnose und physiologischem vs. erhöhtem IAP (beatmete Patienten, alle Messungen)

Hauptdiagnose			H	PEEP (mmHg)		
				Median	Mittelwert \pm SD	M-W-U-Test
Sepsis	IAP	< 12 mmHg	49	6,0	7,3 \pm 2,2	0,017
		\geq 12 mmHg	18	10,0	9,0 \pm 2,6	
	Gesamtsumme		67	6,0	7,8 \pm 2,4	
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	< 12 mmHg	68	8,0	8,8 \pm 1,9	0,013
		\geq 12 mmHg	48	8,0	7,9 \pm 2,1	
	Gesamtsumme		116	8,0	8,4 \pm 2,0	
Leberzirrhose	IAP	< 12 mmHg	14	6,0	6,5 \pm 1,3	0,706
		\geq 12 mmHg	19	6,0	6,5 \pm 0,9	
	Gesamtsumme		33	6,0	6,5 \pm 1,1	
Gesamtkollektiv	IAP	< 12 mmHg	156	8,0	8,2 \pm 2,4	0,373
		\geq 12 mmHg	107	8,0	8,0 \pm 2,3	
	Gesamtsumme		263	8,0	8,1 \pm 2,3	

Tabelle 39 Median und Mittelwert des PEEP in Abh. von Hauptdiagnose und physiologischem vs. erhöhtem IAP (beatmete Patienten, alle Messungen)

Hauptdiagnose			H	P _{max} (mmHg)		
				Median	Mittelwert \pm SD	M-W-U-Test
Sepsis	IAP	< 12 mmHg	49	20,0	20,7 \pm 7,8	0,046
		\geq 12 mmHg	18	26,5	24,6 \pm 7,0	
	Gesamtsumme		67	22,0	21,8 \pm 7,8	
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	< 12 mmHg	68	26,5	25,0 \pm 5,8	0,003
		\geq 12 mmHg	47	20,0	21,2 \pm 6,7	
	Gesamtsumme		115	25,0	23,5 \pm 6,4	
Leberzirrhose	IAP	< 12 mmHg	14	17,5	17,7 \pm 6,4	0,339
		\geq 12 mmHg	19	22,0	19,9 \pm 7,1	
	Gesamtsumme		33	21,0	19,0 \pm 6,8	
Gesamtkollektiv	IAP	< 12 mmHg	156	23,0	22,6 \pm 7,7	0,380
		\geq 12 mmHg	106	22,0	21,8 \pm 7,3	
	Gesamtsumme		262	22,0	22,3 \pm 7,5	

Tabelle 40 Median und Mittelwert des P_{max} in Abh. von Hauptdiagnose und physiologischem vs. erhöhtem IAP (beatmete Patienten, alle Messungen)

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den IAP und die Beatmungsdrücke PEEP, P_{\max} und P_{mittel} , wobei erneut bzgl. der drei häufigsten Diagnosegruppen unterschieden wurde. Für die Sepsis-Patienten wurden signifikant positive Korrelationen zwischen IAP und PEEP sowie zwischen IAP und P_{mittel} gemessen ($r = 0,218$, $p = 0,021$ bzw. $r = 0,340$, $p < 0,01$). In der Subgruppe der Leberzirrhotiker zeigte sich ebenfalls eine signifikant positive Korrelation zwischen IAP und P_{mittel} sowie eine signifikant positive Korrelation zwischen IAP und P_{\max} ($r = 0,361$, $p = 0,42$ bzw. $r = 0,400$, $p = 0,021$). Bei den Patienten mit Hauptdiagnose ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz zeigten sich signifikante negative Korrelationen für P_{\max} und P_{mittel} ($r = -0,247$, $p < 0,01$ bzw. $r = -0,217$, $p = 0,02$). Die Abbildungen Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30 veranschaulichen den Zusammenhang zwischen IAP und P_{mittel} für die drei Subgruppen über Streudiagramme. Eine Korrelationsanalyse unter Berücksichtigung der entsprechenden Patientenmittelwerte wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht durchgeführt.

			PEEP	P_{\max}	P_{mittel}
Sepsis	IAP	Korrelationskoeffizient	,281*	,218	,340**
		Signifikanz (2-seitig)	,021	,077	,005
		N	67	67	67
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	Korrelationskoeffizient	-,179	-,247**	-,217*
		Signifikanz (2-seitig)	,055	,008	,020
		N	116	115	115
Leberzirrhose	IAP	Korrelationskoeffizient	,026	,400*	,361*
		Signifikanz (2-seitig)	,887	,021	,042
		N	33	33	32

Tabelle 41 Subgruppenanalyse, Korrelation von IAP und PEEP, P_{mittel} bzw. P_{\max} (beatmete Patienten, alle Messungen)

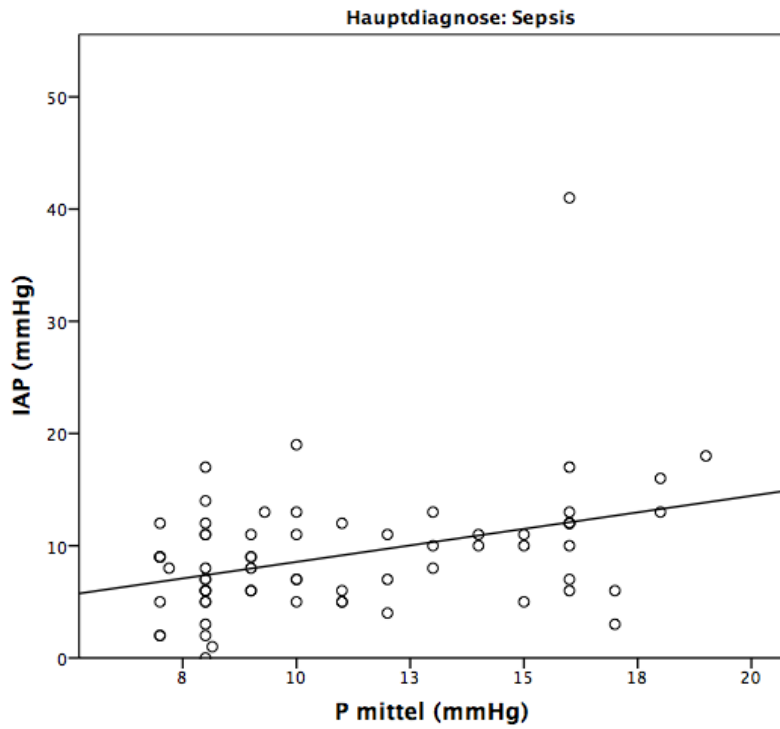


Abbildung 28 Korrelation IAP / P_{mittel} (Subgruppe Sepsis, beatmete Patienten, alle Messungen)

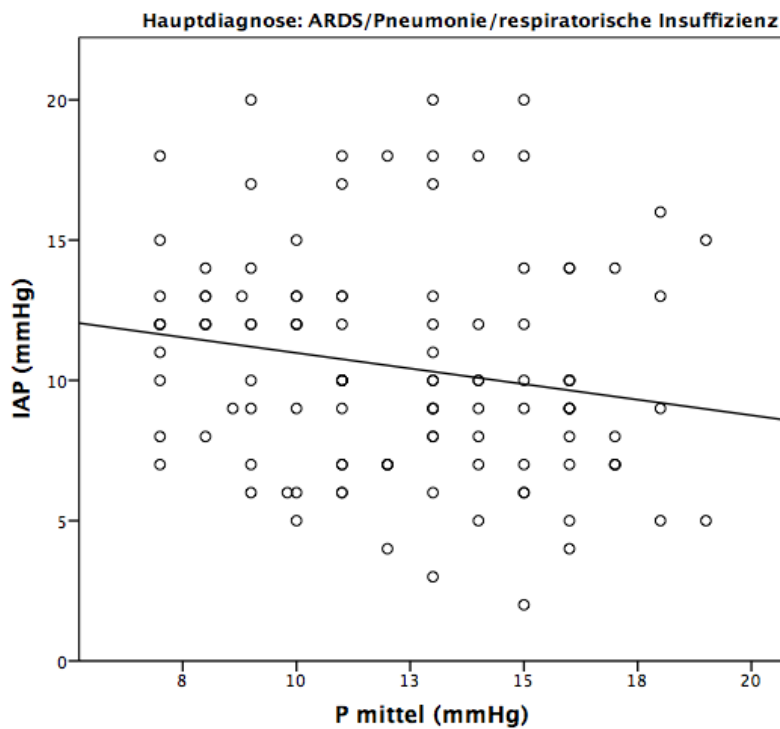


Abbildung 29 Korrelation IAP / P_{mittel} (Subgruppe ARDS/Pneumonie/resp. Insuffizienz, beatmete Patienten, alle Messungen)

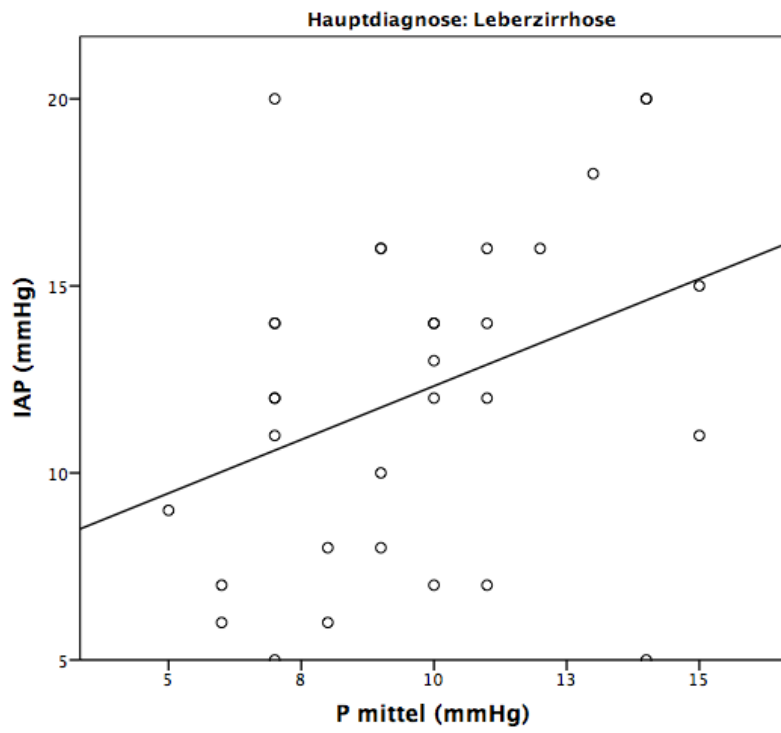


Abbildung 30 Korrelation IAP / P_{mittel} (Subgruppe Leberzirrhose, beatmete Patienten, alle Messungen)

5.5.4 Die Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit des IAP

Abbildung 31 und Abbildung 32 zeigen die Sauerstoffbindungskurve, die aus den Blutgasanalysen aller Messungen des Gesamtkollektivs berechnet wurde. Durch Farbcodierung wurde zwischen BGA-Werten bei physiologischem und erhöhtem IAP unterschieden. Es fiel auf, dass der höchste Wert für paO_2 bei erhöhtem IAP deutlich niedriger als der höchste Wert für paO_2 bei physiologischem IAP war (127,3 mmHg vs. 356,2 mmHg). Ebenso lag die maximal erreichte SaO_2 bei erhöhtem IAP unter dem entsprechenden Wert bei physiologischem IAP (98,4 % vs. 99,7 %). Weiterhin fiel bei erhöhtem IAP eine Häufung von paO_2 - SaO_2 Wertepaaren im linken unteren Teil der Kurve auf, während sich bei physiologischem IAP eine Häufung dieser Wertepaare im rechten oberen Teil der Kurve zeigte. Tabelle 42 kann entnommen werden, dass bei physiologischem IAP 39,9 % und bei erhöhtem IAP 46,3 % der paO_2 - SaO_2 Wertepaare auf der Bindungskurve links von $paO_2 = 80$ mmHg lagen. Rechts der Grenze von $paO_2 = 80$ mmHg stellte sich das Verhältnis mit 60,1 % der Wertepaare bei physiologischem IAP und 53,7 % bei erhöhtem IAP auf Seiten des physiologischen IAP umgekehrt dar.

Abgesehen von der abweichenden Verteilung der Werte wiesen die beiden Sauerstoffbindungskurven annähernd identische Verläufe auf. Im nächsten Schritt wurden für den paO_2 im Abstand von 5 mmHg schrittweise Kategorien gebildet und die jeweiligen Medianwerte für SaO_2 errechnet. Hierbei zeigte sich eine allenfalls diskrete Rechtsverschiebung bei erhöhtem IAP für paO_2 -Werte < 70 mmHg (siehe Abbildung 33). Gleiches ging auch aus dem Vergleich der Medianwerte der SaO_2 in Tabelle 42 hervor. Die Unterschiede zwischen SaO_2 bei physiologischem vs. erhöhtem IAP in den einzelnen paO_2 -Kategorien zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test jedoch weder für das Gesamtkollektiv noch für die einzelnen paO_2 -Kategorien signifikant (Ergebnisse nicht dargestellt). Bezüglich des Hämoglobinwertes bestanden keine signifikanten Unterschiede bei erhöhtem vs. physiologischem IAP (Ergebnisse nicht dargestellt).

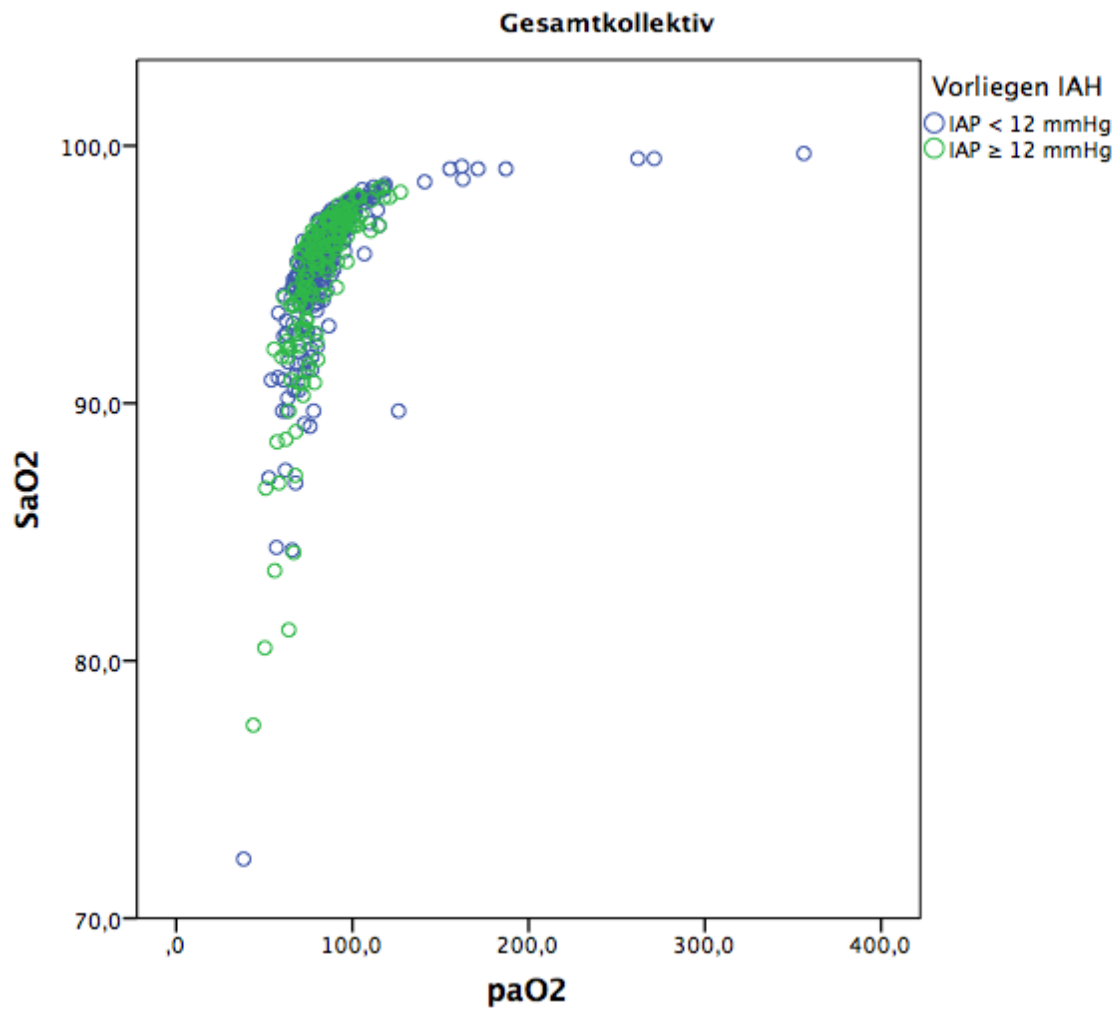


Abbildung 31 Vergleich der Sauerstoffbindungskurve bei physiologischem vs. erhöhtem IAP (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

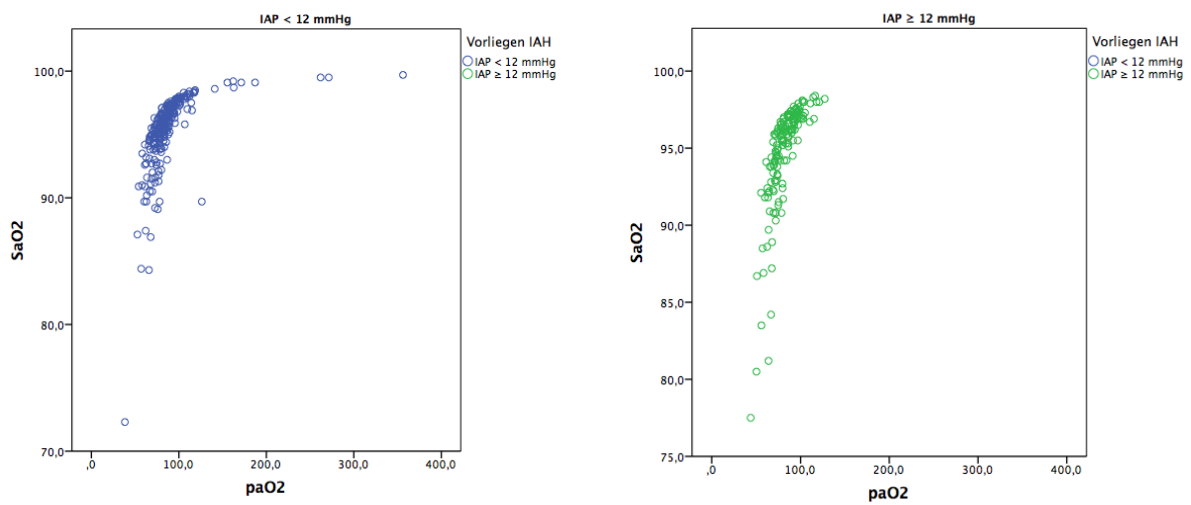


Abbildung 32 Vergleich der Sauerstoffbindungskurve bei physiologischem vs. erhöhtem IAP (Gesamtkollektiv alle Messungen)

paO ₂ (mmHg)	IAP < 12 mmHg	IAP ≥ 12 mmHg	IAP < 12 mmHg	IAP ≥ 12 mmHg
	% der Gesamtzahl		Median	
< 40	0,4 %		72,30	
40 - 54	0,8 %	1,9 %	89,00	80,50
55 - 59	1,3 %	3,1 %	91,00	88,50
60 - 79	37,4 %	41,3 %	94,30	93,90
80 - 99	45,4 %	43,1 %	96,60	96,70
100 - 149	11,3 %	10,6 %	98,00	97,90
> 150	3,4 %		99,15	
Gesamtsumme	100,0 %	100 %	95,90	95,900

Tabelle 42 SaO₂ in Abhängigkeit des paO₂, Vergleich physiologischer vs. erhöhter IAP (alle Messungen)

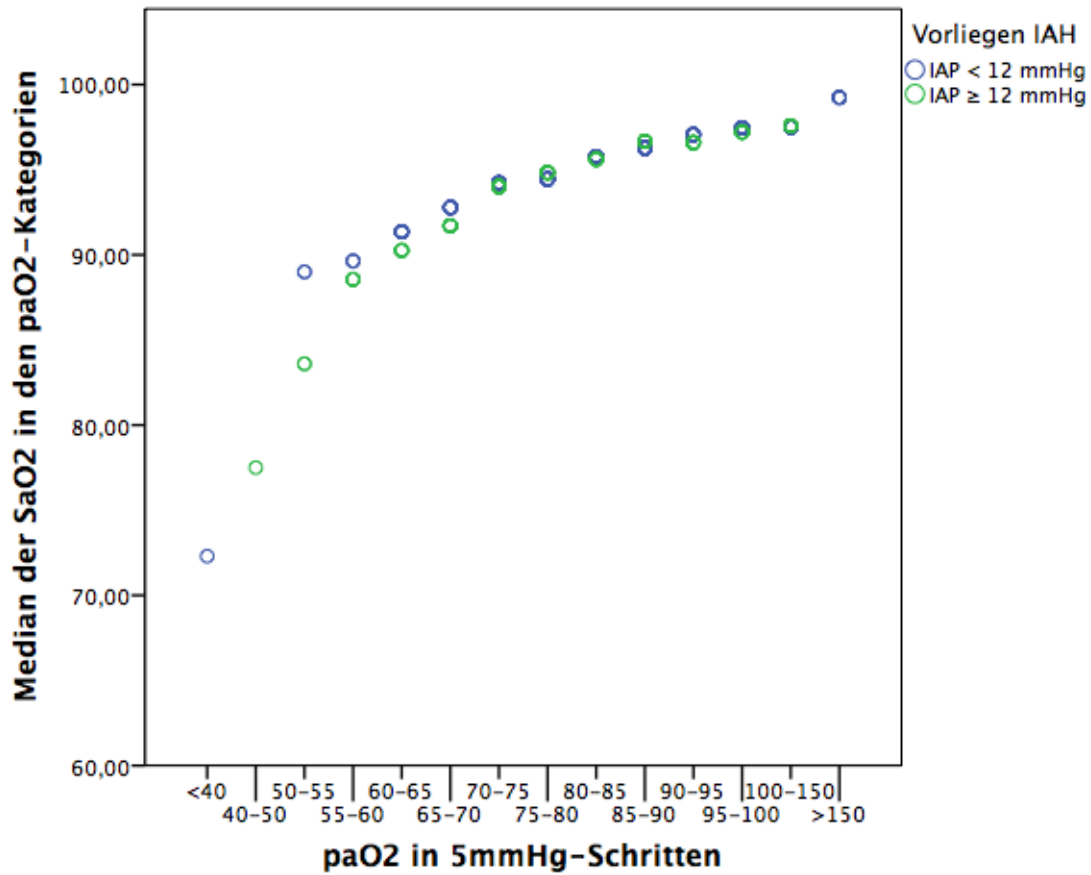


Abbildung 33 Vergleich der vereinfachten Sauerstoffbindungskurve aus dem Median der SaO₂ in paO₂-Kategorien in 5mmHg-Schritten bei physiologischem vs. erhöhtem IAP (Gesamtkollektiv)

5.5.5 Intrapulmonaler Recht-Links-Shunt

5.5.5.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Zwischen IAP und intrapulmonalem Rechts-Links-Shunt bestand im Gesamtkollektiv für alle Einzelmessungen kein signifikanter Zusammenhang ($r = 0,075$, $p = 0,190$). Die Patientenmittelwerte des IAP und des intrapulmonalen Shunts korrelierten im Gesamtkollektiv hingegen signifikant positiv ($r = 0,428$, $p < 0,01$).

Abbildung 34 zeigt die Verteilung des intrapulmonalen Shunts über alle Messungen. In 2 Ausnahmefällen nahm die Shunt-Fraktion negative Werte an. Diese wurden gleich 0 gesetzt.

Insgesamt wurde der Shunt bei der in dieser Studie verwendeten Annäherungsmethode vermutlich geringfügig überschätzt. Die Ursachen hierfür liegt zum einen in der Verwendung der zentralvenösen Sättigung als Surrogat für die gemischt-venöse Sättigung sowie zum anderen am kumulierten Einfluss von Diffusionsstörungen, Oxygenierungsstörungen und Ventilations-Perfusions-Mismatch, die die geschätzte Shunt-Fraktion ebenfalls ansteigen lassen.

Tabelle 43 zeigt Korrelationen des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts mit Blutgasen und Parametern der Oxygenierung. Bei erhöhtem intrapulmonalem Shunt fließt venöses Blut, ohne am pulmonalen Gasaustausch teilgenommen zu haben, vom rechten in das linke Herz. Wie zu erwarten, ging ein hoher Shunt folglich mit einem Abfall von paO_2 ($r = -0,541$, $p < 0,01$) und einem Anstieg von $paCO_2$ ($r = 0,450$, $p < 0,01$) einher. Des Weiteren zeigten sich stark ausgeprägte signifikante Zusammenhänge zwischen hohem Shunt und schlechter Oxygenierung, quantifiziert mittels $AaDO_2$ ($r = 0,758$, $p < 0,01$) und dem Horowitz-Index ($r = -0,829$, $p < 0,01$). Entsprechende Korrelationen wurden auch für die jeweiligen Patientenmittelwerte der Variablen gemessen (siehe Tabelle 44).

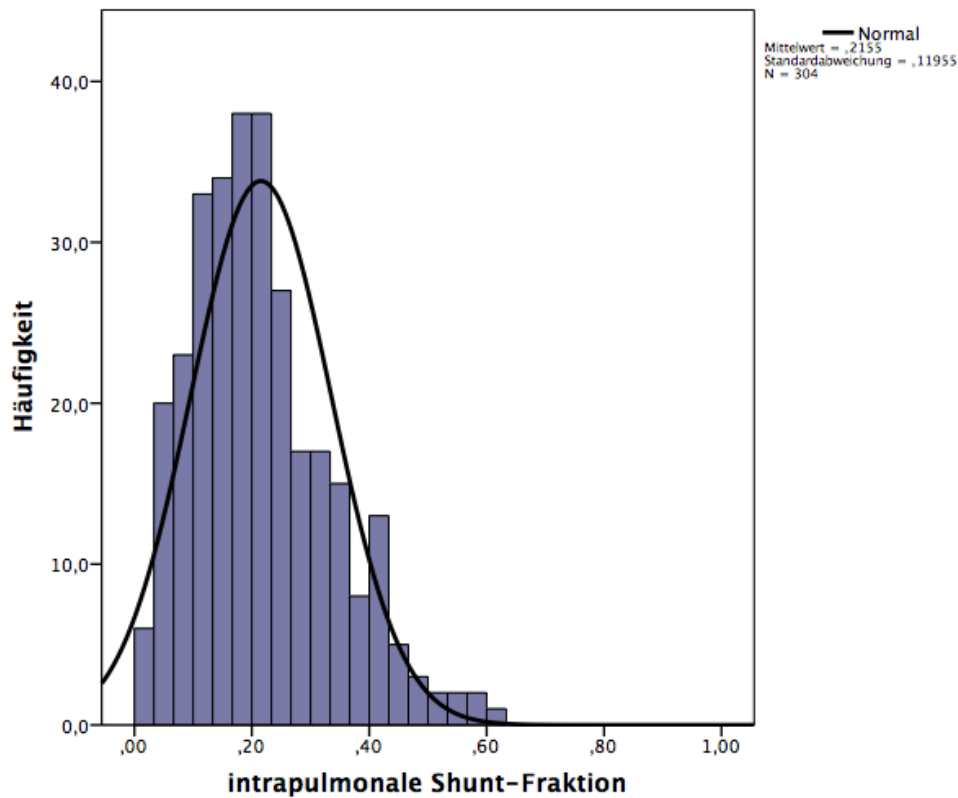


Abbildung 34 Histogramm intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

		paO ₂	paCO ₂	AaDO ₂	Horowitz-Index
Intrapulmonaler Shunt	Korrelationskoeffizient	-,541**	,450**	,758**	-,829**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000
	N	304	304	304	304

Tabelle 43 Korrelationen des intrapulmonalen Shunt mit Blutgasen und Oxygenierungsparametern (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

		paO ₂	paCO ₂	AaDO ₂	Horowitz-Index
Intrapulmonaler Shunt	Korrelationskoeffizient	-,514**	,485**	,841**	-,864**
	Sig. (2-seitig)	,001	,002	,000	,000
	N	40	40	40	40

Tabelle 44 Korrelationen des intrapulmonalen Shunt mit Blutgasen und Oxygenierungsparametern (Gesamtkollektiv, Patientenmittelwerte)

		Intrapulmonaler Shunt
IAP	Korrelationskoeffizient	,428**
	Signifikanz (2-seitig)	,006
	N	40

Tabelle 45 Korrelation des IAP mit dem intrapulmonalen Shunt (Gesamtkollektiv, Patientenmittelwerte)

5.5.5.2 Subgruppenanalysen

Sepsis vs. ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz vs. Leberzirrhose

In Analogie zu den Parametern der Beatmung und Oxygenierung und angesichts der oben genannten pathophysiologischen Überlegungen wurde auch für den intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt eine Subgruppenanalyse für die drei häufigsten Hauptdiagnosen durchgeführt. Während die Verteilungen in Abbildung 35 veranschaulicht sind, fasst Tabelle 46 die zentralen Tendenzen zusammen. Der Kruskal-Wallis-Test deutete auf eine identische Verteilung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts in den einzelnen Diagnosegruppen hin ($p = 0,589$, Ergebnis nicht gezeigt).

Weiterhin erfolgte eine Analyse der Werte der Shunt-Fraktion in den Subgruppen unter Berücksichtigung der Kategorisierung des IAP (siehe Abbildung 36 und Tabelle 47). Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich nur für Patienten mit Leberzirrhose signifikante Gruppenunterschiede für die Verteilung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts in den Kategorien $IAP < 12$ mmHg und $IAP \geq 12$ mmHg ($p = 0,005$).

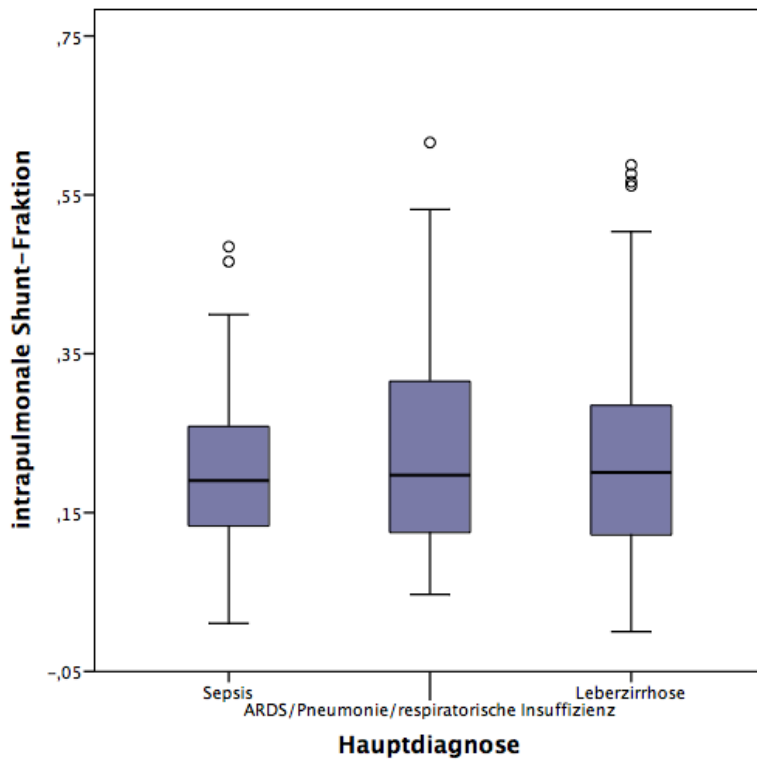


Abbildung 35 Verteilung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion in den Hauptdiagnosen (alle Messungen)

Hauptdiagnose	H	Median	Mittelwert \pm SD	Normwerte
Sepsis	74	,190	,197 \pm ,102	<p>< 0,1 Normalwert 0,1 – 0,2 leichtgradige 0,2 – 0,3 bedrohliche > 0,3 lebensbedrohliche Störung</p>
ARDS/Pneumonie/ respiratorische In- suffizienz	109	,197	,225 \pm ,124	
Leberzirrhose	63	,201	,216 \pm ,144	
Gesamtsumme	304	,197	,216 \pm ,120	

Tabelle 46 Vergleich zentraler Tendenzen der intrapulmonalen Shunt-Fraktion in den Subgruppen Sepsis, Leberzirrhose und ARDS/Pneumonie/resp. Insuffizienz (alle Messungen, Normwerte nach (Rathgeber 11.08.2010))

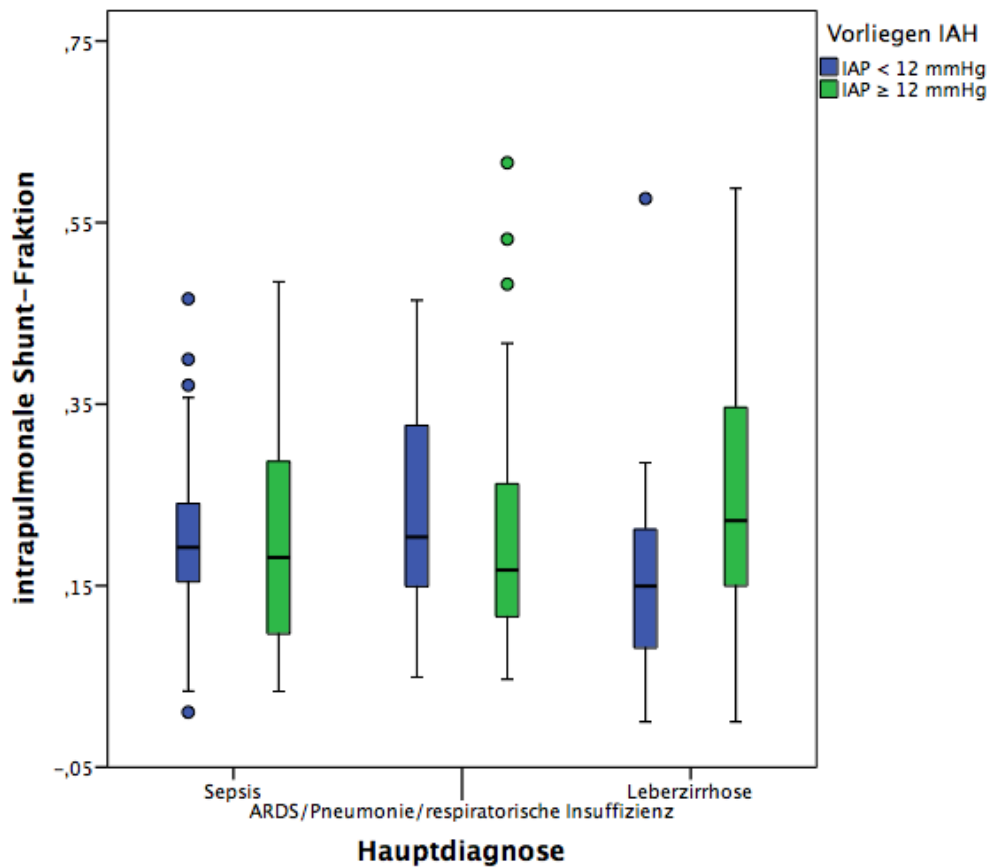


Abbildung 36 Verteilung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion in den Hauptdiagnosen in Abh. von physiologischem vs. erhöhtem IAP (alle Messungen)

Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, Nullhypothese				
„Die Verteilung der intrapulmonalen Shuntfraktion ist in den Kategorien IAP < 12mmHg und IAP ≥ 12mmHg identisch“				
	Sepsis	ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	Leberzirrhose	Gesamtkollektiv
Signifikanz	0,906	0,342	0,005	0,545

Tabelle 47 Mann-Whitney-U-Test Verteilung der intrapulmonalen Shuntfraktion in den Kategorien physiologischen vs. erhöhter IAP (Subgruppenanalyse, alle Messungen, Gesamtkollektiv)

Der Zusammenhang zwischen intrapulmonalem Rechts-Links-Shunt und IAP in der Subgruppe Leberzirrhose war auch bei einer anschließenden Korrelationsanalyse zu beobachten. Sowohl unter Berücksichtigung aller Messungen als auch unter Berücksichtigung der Patientenmittelwerte zeigten sich signifikant positive Korrelationen ($r = 0,414$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,797$, $p < 0,01$). Abbildung 37 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen intrapulmonaler Shunt-Fraktion und den IAP-Patientenmittelwerten in der Gruppe der Leberzirrhotiker über ein Streudiagramm. Für die beiden anderen Hauptdiagnosen wurden keine signifikanten Zusammenhänge gefunden (siehe Tabelle 48).

			Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt	
			Alle Messungen	Patientenmittel
Sepsis	IAP	Korrelationskoeffizient	,137	,626
		Signifikanz (2-seitig)	,245	,053
		N	74	10
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	Korrelationskoeffizient	-,100	,150
		Signifikanz (2-seitig)	,300	,700
		N	109	9
Leberzirrhose	IAP	Korrelationskoeffizient	,414**	,797**
		Signifikanz (2-seitig)	,001	,002
		N	63	12

Tabelle 48 Korrelationen intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt / IAP in Subgruppen nach der Hauptdiagnose (alle Messungen, Patientenmittelwerte)

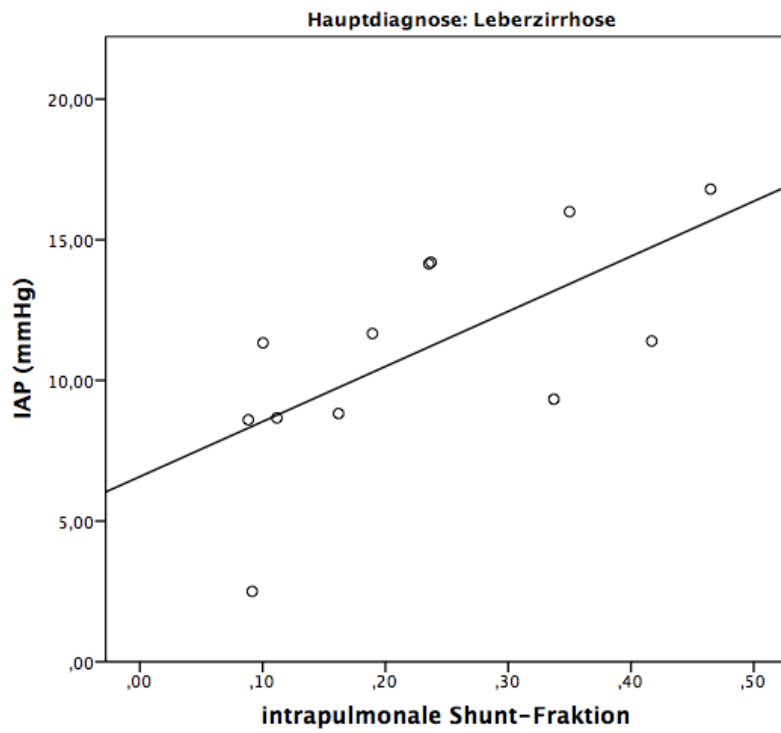


Abbildung 37 Korrelation IAP / intrapulmonale Shuntfraktion (Subgruppe Leberzirrhose, Patientenmittel)

5.5.6 Extravaskulärer Lungenwasser-Index

5.5.6.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Im Gesamtkollektiv zeigte sich bei Berücksichtigung der Patientenmittelwerte eine signifikant positive Korrelation zwischen IAP und ELWI, die mittelgradig ausgeprägt war ($r = 0,365$, $p = 0,018$). Über alle Messungen hinweg zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 46).

			ELWI	
			Alle Messungen	Patientenmittel
Gesamtkollektiv	IAP	Korrelationskoeffizient	,076	,365*
		Signifikanz (2-seitig)	,130	,018
		N	400	42

Tabelle 49 Korrelationen ELWI / IAP im Gesamtkollektiv (alle Messungen, Patientenmittel)

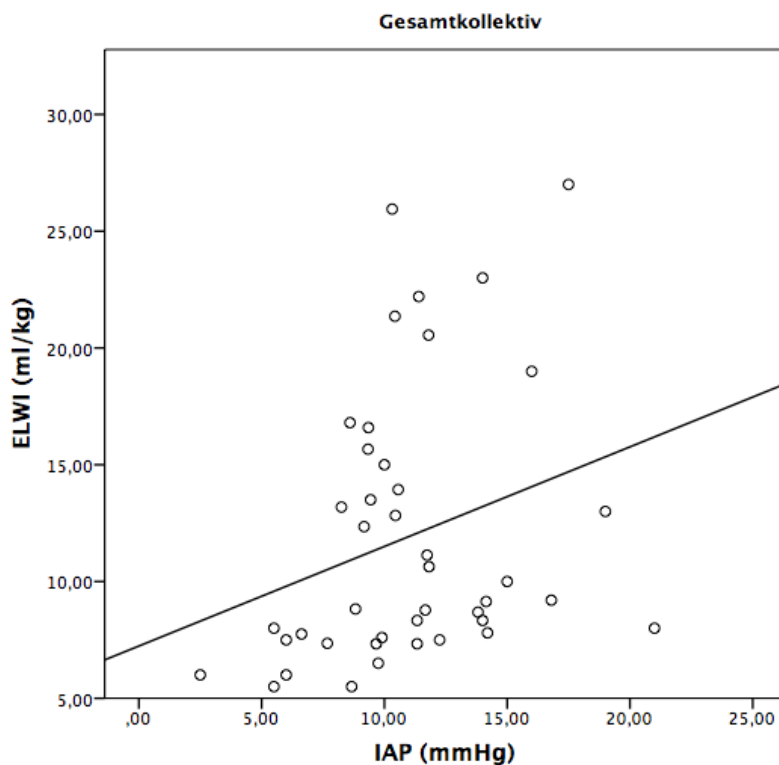


Abbildung 38 Korrelation IAP / ELWI im Gesamtkollektiv (Patientenmittelwerte)

5.5.6.2 Subgruppenanalysen

Sepsis vs. ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz vs. Leberzirrhose

Tabelle 50 zeigt auch für den ELWI die zentralen Tendenzen innerhalb der drei häufigsten Hauptdiagnosen. Die Tabelle sowie die ergänzende Abbildung 39 deuten auf unterschiedliche Verteilungen des ELWI innerhalb der verschiedenen Hauptdiagnosen hin, welche Kruskal-Wallis-Test als signifikant bestätigt wurden ($p < 0,01$, Ergebnis nicht gezeigt).

Hauptdiagnose	H	Median	Mittelwert \pm SD
Sepsis	102	8,00	10,86 \pm 6,32
ARDS/Pneumonie/ respiratorische In- suffizienz	149	12,00	13,42 \pm 4,71
Leberzirrhose	77	9,00	10,23 \pm 5,11
Gesamtsumme	400	11,00	12,67 \pm 6,39

Tabelle 50 Vergleich zentraler Tendenzen des ELWI in den Subgruppen Sepsis, Leberzirrhose und ARDS/Pneumonie/resp. Insuff (alle Messungen)

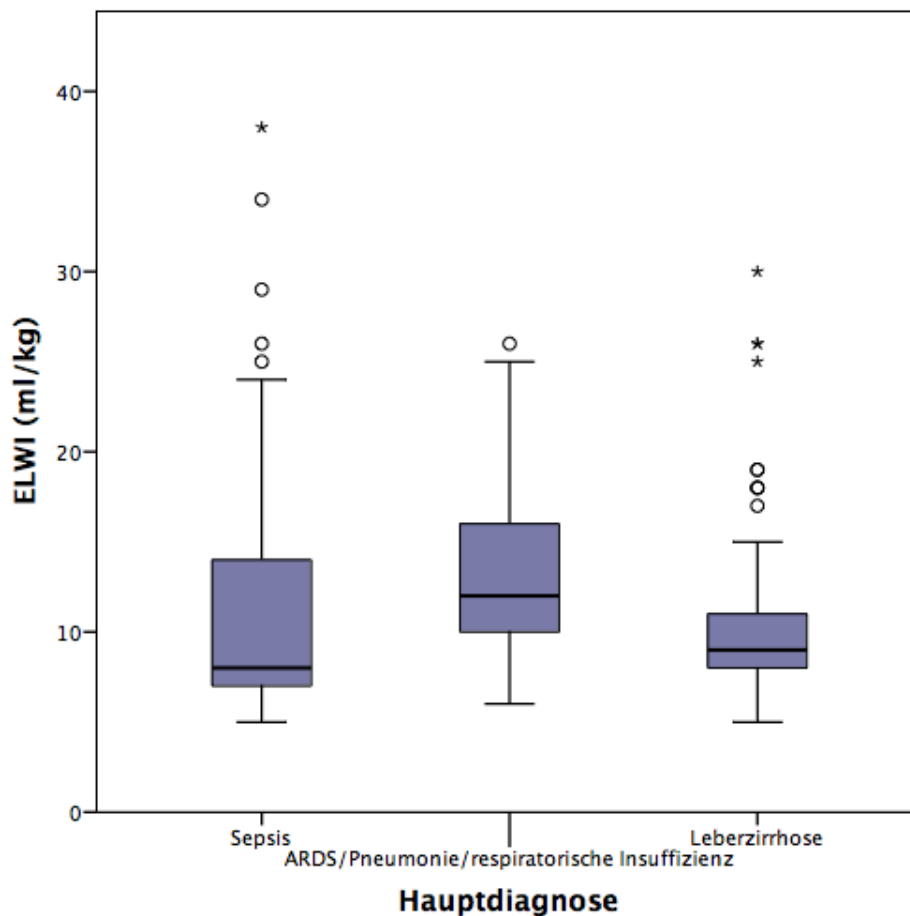


Abbildung 39 Boxplot Verteilung des ELWI in den drei häufigsten Hauptdiagnosen (alle Messungen)

Analog zu den zuvor beschriebenen Analysen wurde weiterführend auch der Zusammenhang zwischen ELWI und IAP in Hinblick auf die drei Hauptdiagnosen miteinander verglichen. Die Korrelation im Gesamtkollektiv fand sich nur in der Subgruppe der Sepsis-Patienten wieder. Sowohl für die Einzelmessungen als auch für die Patientenmittelwerte zeigten sich die Korrelationen zwischen IAP und ELWI signifikant ($r = 0,368$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,683$, $p = 0,014$). Der Zusammenhang der Patientenmittelwerte ist in Abbildung 40 veranschaulicht. In den Subgruppen Leberzirrhose und ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz wurden keine signifikanten Zusammenhänge gemessen (siehe Tabelle 51).

			ELWI	
			Alle Messungen	Patientenmittel
Sepsis	IAP	Korrelationskoeffizient	,368**	,684*
		Signifikanz (2-seitig)	,000	,014
		N	102	12
ARDS/Pneumonie/ respiratorische Insuffizienz	IAP	Korrelationskoeffizient	-,105	-,283
		Signifikanz (2-seitig)	,202	,460
		N	149	9
Leberzirrhose	IAP	Korrelationskoeffizient	,051	,315
		Signifikanz (2-seitig)	,662	,319
		N	77	12

Tabelle 51 Korrelationen IAP / ELWI in den Subgruppen nach der Hauptdiagnose (alle Messungen / Patientenmittelwerte)

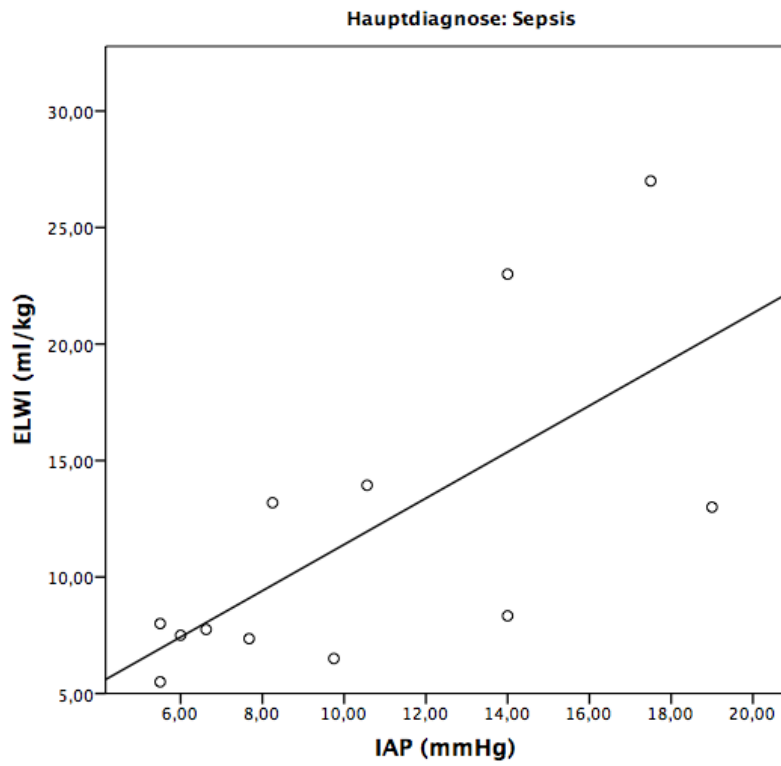


Abbildung 40 Korrelation IAP / ELWI (Subgruppe Sepsis, Patientenmittelwerte)

5.6 IAP und Hämodynamik

5.6.1 ZVD

5.6.1.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Zwischen IAP und ZVD zeigte sich über alle Messungen eine schwache signifikant positive Korrelation ($r = 0,215$, $p < 0,01$). Bei Analyse der Patientenmittelwerte zeigte sich eine ebenfalls signifikant positive Korrelation, die mittelgradig ausgeprägt war ($r = 0,513$, $p < 0,01$, siehe Tabelle 52 und Abbildung 41).

		ZVD	
		alle Messungen	Patientenmittelwerte
IAP	Korrelationskoeffizient	,215**	,531**
	Signifikanz	,000	,000
	N	400	42

Tabelle 52 Korrelation IAP/ZVD (alle Messungen, Patientenmittelwerte)

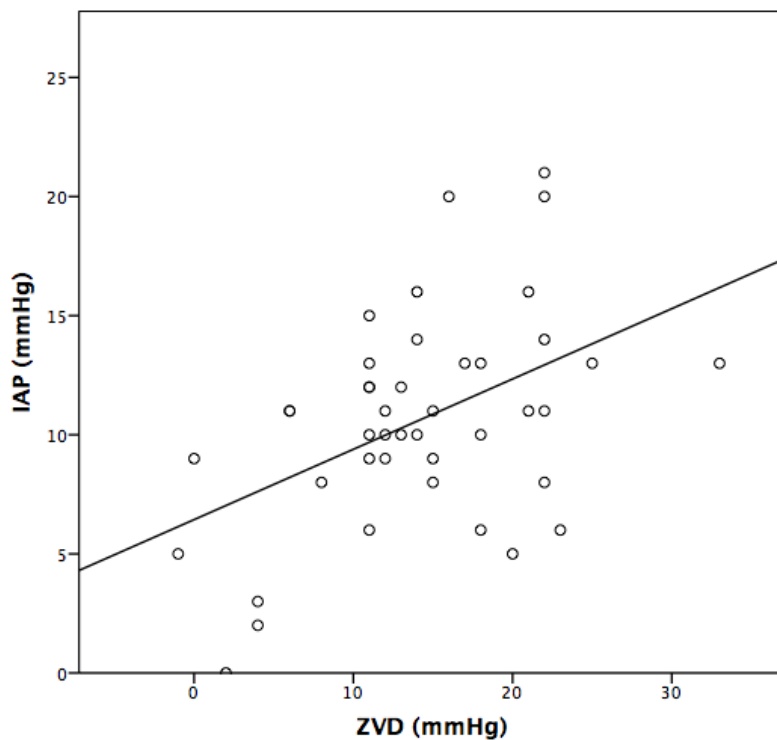


Abbildung 41 Korrelation IAP/ZVD (Patientenmittelwerte)

5.6.1.2 Subgruppenanalysen

ZVK in V. jugularis vs. ZVK in V. femoralis

Abbildung 42 zeigt den Anteil der verschiedenen Kombinationen aus ZVK-Lage (jugulär vs. femoral) und physiologischem vs. erhöhtem IAP und damit Vorliegen von IAH an der Gesamtzahl aller Messungen. Im Folgenden soll der im vorhergehenden Abschnitt gezeigte Zusammenhang zwischen IAP und ZVD in Abhängigkeit von der Lage des ZVK untersucht werden.

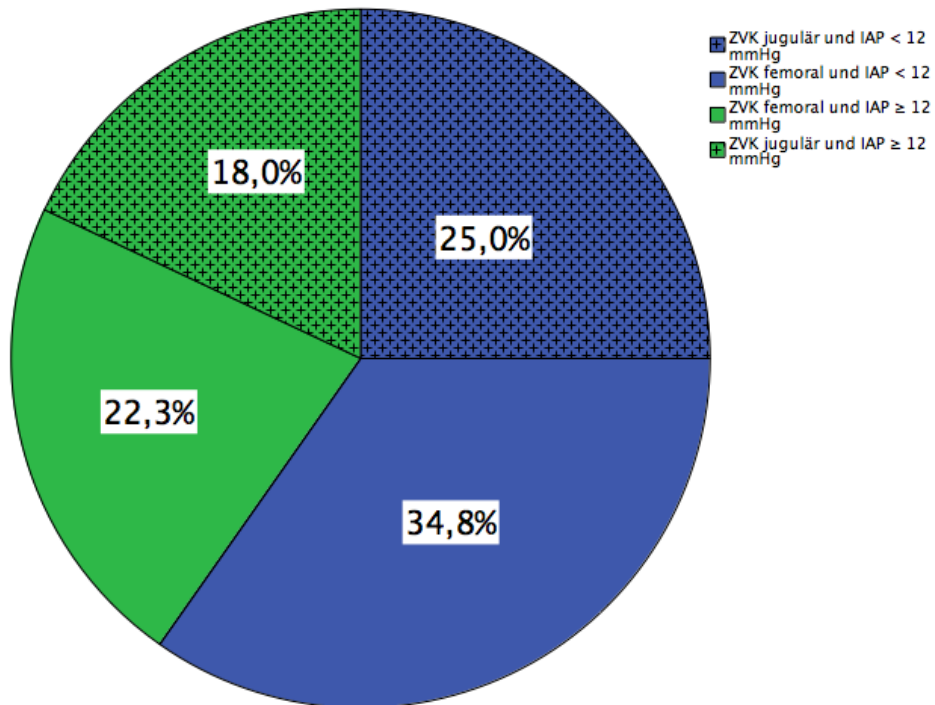


Abbildung 42 Verteilung von ZVK-Lage und physiologischem vs. erhöhtem IAP (alle Messungen)

Tabelle 53 und Abbildung 43 zeigen, dass sich Mittelwerte und Median des ZVD sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Subgruppen unterscheiden und bestätigen den Zusammenhang, der in der vorherigen Korrelationsanalyse ermittelt wurde ($r = 0,215$, $p < 0,01$).

			H	ZVD (mmHg)	
				Median	Mittelwert \pm SD
Gesamtsumme	IAP	< 12 mmHg	239	13,00	13,28 \pm 6,645
		\geq 12 mmHg	160	15,00	16,12 \pm 6,585
ZVK in V. jugularis	IAP	< 12 mmHg	100	13,00	13,26 \pm 8,049
		\geq 12 mmHg	72	14,00	14,83 \pm 7,190
ZVK in V. femoralis	IAP	< 12 mmHg	139	13,00	13,29 \pm 5,449
		\geq 12 mmHg	88	17,00	17,17 \pm 5,880
Gesamtsumme			399	14,00	14,42 \pm 6,758

Tabelle 53 Vergleich von Mittelwerten und Median des ZVD in Abhängigkeit von IAP und ZVK-Lage (alle Messungen)

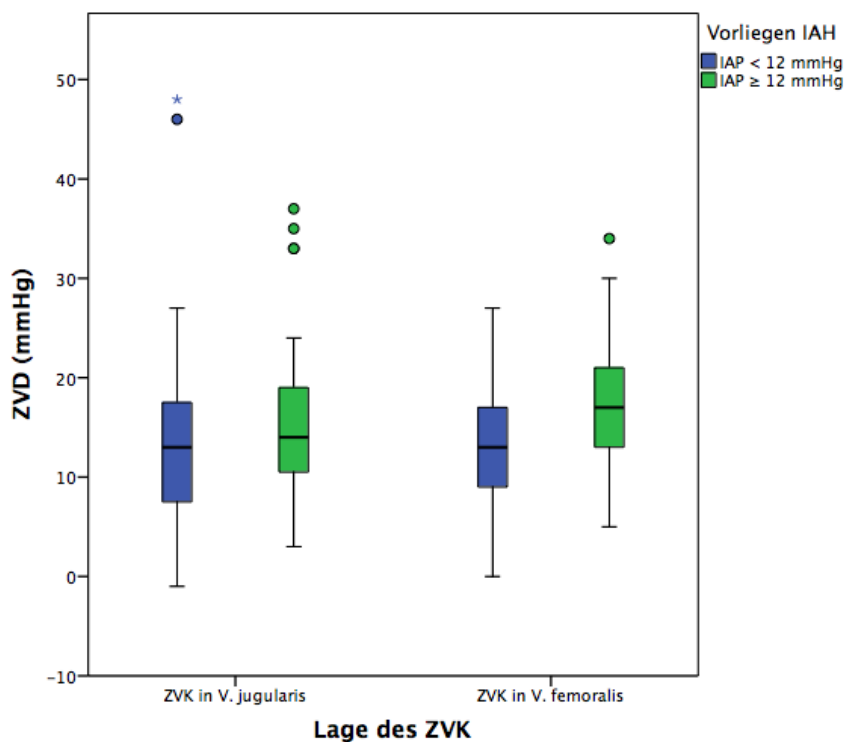


Abbildung 43 Boxplot-Diagramm, Vergleich Verteilung der ZVD-Werte in Abhängigkeit von ZVK-Lage und IAP (alle Messungen)

Tabelle 54 zeigt einen Vergleich bezüglich der Kategorien > 10 mmHg und ≤ 10 mmHg für den ZVD und < 12 mmHg und ≥ 12 mmHg für den IAP in Abhängigkeit der Lage des zur ZVD-Messung verwendeten ZVK. Der Chi-Quadrat-Test deutet sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe mit ZVK in der V. femoralis auf abhängige Verteilungen von ZVD und IAP hin ($p < 0,01$ in beiden Fällen). Auffällig war der größere Anteil erhöhter ZVD-Werte bei erhöhtem IAP in der Gruppe mit ZVK in der V. femoralis im Vergleich zum Gesamtkollektiv sowie zur Subgruppe mit ZVK in der V. jugularis (89,8 % vs. 83,1 % bzw. 75 %).

			ZVD		Asympt. Signifikanz
			≤ 10 mmHg	> 10 mmHg	
Gesamtsumme	IAP	< 12 mmHg	32,6%	67,4%	,000
		≥ 12 mmHg	16,9%	83,1%	
	Gesamtsumme	26,3%	73,7%		
ZVK in V. jugularis	IAP	< 12 mmHg	38,0%	62,0%	,073
		≥ 12 mmHg	25,0%	75,0%	
	Gesamtsumme	32,6%	67,4%		
ZVK in V. femoralis	IAP	< 12 mmHg	28,8%	71,2%	,001
		≥ 12 mmHg	10,2%	89,8%	
	Gesamtsumme	21,6%	78,4%		

Tabelle 54 Verteilung pathologischer ZVD-Werte in Abhängigkeit von IAP und ZVK-Lage (alle Messungen)

Die Korrelation zwischen IAP und ZVD war bei Messungen über die V. femoralis im Vergleich zum Gesamtkollektiv etwas stärker ausgeprägt ($r = 0,289$, $p < 0,01$). Bei Messung des ZVD über die V. jugularis ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen IAP und ZVD nachweisen (siehe Tabelle 55).

		ZVD	
		ZVK in V. jugularis	ZVK in V. femoralis
IAP	Korrelationskoeffizient	,132	,289**
	Signifikanz	,085	,000
	N	172	227

Tabelle 55 Bivariate Assoziationen ZVK/IAP in den nach ZVK-Lage gebildeten Subgruppen (alle Messungen)

Die Unterschiede der Verteilung des ZVD im Gesamtkollektiv sowie für Messungen über V. jugularis und V. femoralis bestätigten sich auch im Mann-Whitney-U-Test mit der Nullhypothese „Die Verteilung des ZVD ist über die Kategorien IAP < 12 mmHg und IAP ≥ 12 mmHg identisch“. Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppe mit ZVD-Messung über die V. femoralis deutete die Teststatistik auf signifikant verschiedene Verteilungen der ZVD-Werte in den Kategorien physiologischer vs. erhöhter IAP hin. Bei Messung mit ZVK über die V. jugularis zeigten sich, wie schon im Chi-Quadrat-Test, keine signifikanten Verteilungsunterschiede (p = 0,140) des ZVD in den beiden IAP-Kategorien (siehe Tabelle 56).

Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, Nullhypothese „Die Verteilung des ZVD ist in den Kategorien IAP <12mmHg und IAP ≥12mmHg identisch“			
	Gesamtsumme	ZVK V. femoralis	ZVK V. jugularis
Signifikanz	,000	,000	,140

Tabelle 56 Mann-Whitney-U-Test Verteilung ZVD in IAP < 12 mmHg und ≥ 12 mmHg (alle Messungen)

Bei Durchführung der oben genannten Tests mit den Patientenmittelwerten von IAP und ZVD wurden die unterschiedlichen Verteilungen des ZVD bei Messung über die V. jugularis bzw. über die V. femoralis in den Gruppen mit physiologischem vs. erhöhtem IAP noch deutlicher (siehe Abbildung 44). In Korrelationsanalysen zeigte sich der signifikante Zusammenhang zwischen IAP- und ZVD-Patientenmittelwerten für die Patienten mit femoralem ZVK stärker ausgeprägt als im Gesamtkollektiv ($r = 0,744$, $p < 0,01$, siehe Tabelle 57). In der Subgruppe der Patienten mit jugulärem ZVK korrelierten die Patientenmittel, wie bereits die Werte aller Messungen, nicht signifikant ($r = 0,292$, $p = 0,256$, siehe Tabelle 57). Die Patienten, bei denen innerhalb des Studienzeitraumes ein Wechsel des ZVK zwischen den beiden Venen stattgefunden hat, wiesen alle einen mittleren IAP < 12 mmHg auf (siehe erneut Abbildung 44) und wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

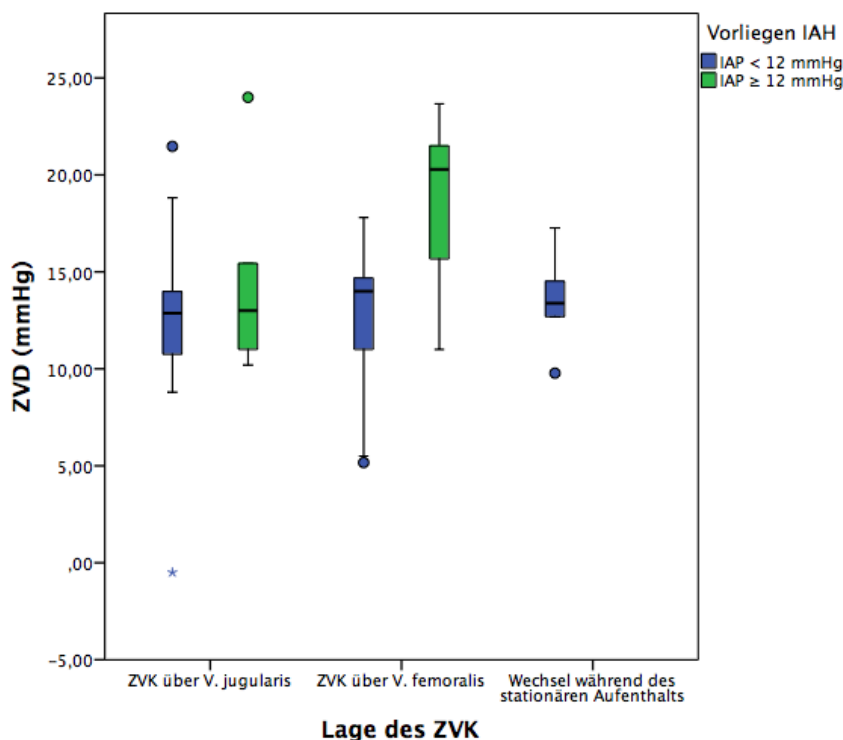


Abbildung 44 Boxplot-Diagramm, Vergleich Verteilung der ZVD-Werte in Abhängigkeit von ZVK-Lage und IAP (Patientenmittelwerte)

		ZVD	
IAP	ZVK in V. jugularis	Korrelationskoeffizient	,292
		Signifikanz	,256
		N	17
	ZVK in Vena femoralis	Korrelationskoeffizient	,744**
		Signifikanz	,000
		N	20

Tabelle 57 Korrelationen IAP/ZVD in den Subgruppen ZVK in V. jugularis/ZVK in V. femoralis (Patientenmittelwerte)

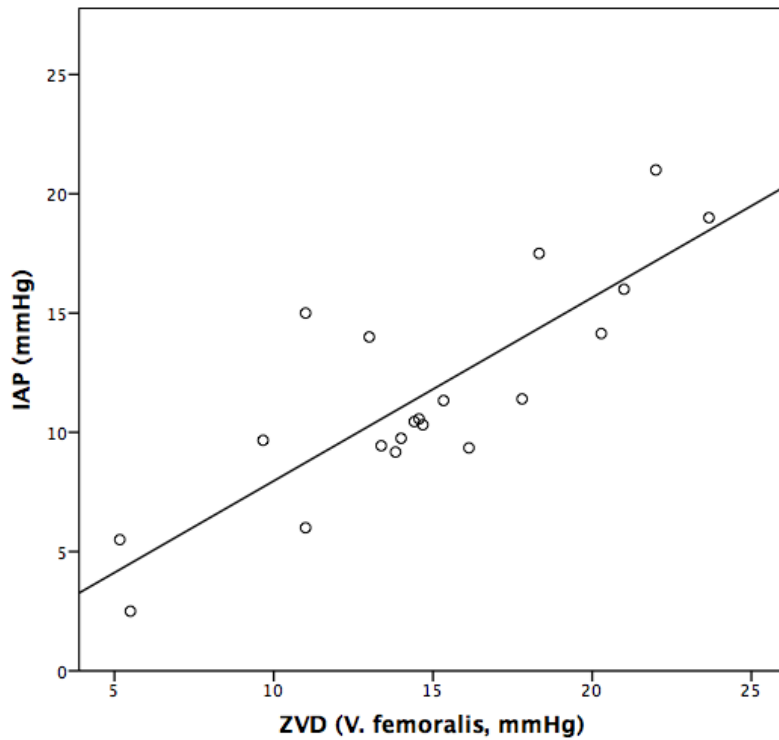


Abbildung 45 Korrelation IAP/ZVD, ZVK in V. femoralis (Patientenmittelwerte)

Der Mann-Whitney-U-Test deutete unter Berücksichtigung der Patientenmittelwerte nur bei Messung des ZVD mittels ZVK in der V. femoralis auf signifikante Verteilungsunterschiede des ZVD zwischen den beiden IAP-Kategorien hin (siehe Tabelle 58).

Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben, Nullhypothese

„Die Verteilung des ZVD ist in den Kategorien IAP < 12 mmHg und IAP ≥ 12 mmHg identisch“

	Gesamtkollektiv	ZVK V. femoralis	ZVK V. jugularis
Signifikanz	,064	,030	,721

Tabelle 58 Mann-Whitney-U-Test Verteilung ZVD in IAP < 12 mmHg und ≥ 12 mmHg (Patientenmittelwerte)

5.6.2 Weitere Parameter der Hämodynamik und Makrozirkulation

5.6.2.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

Bei der Betrachtung weiterer Parameter der Hämodynamik und Makrozirkulation zeigten sich signifikant positive Zusammenhänge zwischen IAP und Herzfrequenz sowie zwischen IAP und diastolischem Blutdruck, die in beiden Fällen nur schwach ausgeprägt waren ($r = 0,100$, $p = 0,045$ bzw. $r = 0,152$, $p < 0,01$). Die Patientenmittel von IAP und Herzfrequenz korrelierten mit $r = 0,338$ ($p = 0,029$, siehe Tabelle 56) stärker, während zwischen IAP und diastolischem Blutdruck für die Patientenmittelwerte keine signifikante Korrelation gemessen wurde ($p = 0,224$, siehe Tabelle 57). Für den systolischen Blutdruck und den mittleren arteriellen Blutdruck sowie für alle weiteren mittels PiCCO® gemessenen hämodynamischen Parameter fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

		Herzfrequenz	
		Alle Messungen	Patientenmittelwerte
IAP	Korrelationskoeffizient	,100*	,338*
	Signifikanz (2-seitig)	,045	,029
	N	401	42

Tabelle 59 Korrelation IAP / Herzfrequenz (alle Messungen, Patientenmittelwerte)

		diastolischer Blutdruck	
		Alle Messungen	Patientenmittelwerte
IAP	Korrelationskoeffizient	,152**	,192
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,224
	N	401	42

Tabelle 60 Korrelationen IAP / diastolischer Blutdruck (alle Messungen, Patientenmittelwerte)

5.6.3 Regressionsmodelle mit dem ZVD als abhängige Variable

Aufgrund der sehr geringen R^2 -Werte der Regressionsmodelle, bei denen die Einzelmessungen zur Schätzung verwendet wurden, werden nur die Modelle beschrieben, denen die Patientenmittelwerte zugrunde liegen. Ziel der Modellierung war eine Analyse der „Störfaktoren“ des ZVD und deren unterschiedlicher Einflüsse auf den ZVD in Abhängigkeit der ZVK-Lage. Als Prädiktoren wurden in diesem Sinne IAP, P_{mittel} (inkl. SA) und ELWI eingesetzt. Um die spontanatmenden Patienten einzubeziehen, wurde deren mittlerer Atemwegsdruck auf 1 cmH₂O festgelegt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die Modellübersicht der verwendeten Rückwärts-Elimination sowie die Ergebnisse für das letzte Modell abgebildet.

Gesamtkollektiv

Patientenmittelwerte

Modellübersicht, Prädiktoren:

1: IAP, P_{mittel} (inkl. SA), ELWI

2: IAP, P_{mittel} (inkl. SA)

Signifikante Prädiktoren für die ZVD-Werte im Gesamtkollektiv waren IAP und P_{mittel} (jeweils $p < 0,01$). Entsprechend der nicht standardisierten Regressionskoeffizienten in Tabelle 62 lässt eine Erhöhung des IAP um 1 mmHg bei konstantem Wert für P_{mittel} einen ZVD-Anstieg von 0,814 mmHg erwarten. Bei einer Erhöhung des P_{mittel} um 1 mmHg bei konstantem IAP prognostiziert das Modell einen ZVD-Anstieg von 0,292 mmHg.

IAP und P_{mittel} können 55 % der Streuung des ZVD erklären ($R^2 = 0,554$, siehe Tabelle 61).

R	R^2	Angepasstes R^2	Standardfehler der Schätzung
,744	,554	,531	3,34606

Tabelle 61 Modelgüte Modell 2, abhängige Variable: ZVD (Gesamtkollektiv, Patientenmittelwerte)

	nicht stand. Koeffizienten		stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	3,356	1,640		2,046	,048
IAP	,814	,140	,630	5,825	,000
P_{mittel} (inkl. SA)	,292	,100	,316	2,926	,006

Tabelle 62 Ergebnistabelle Modell 2, abhängige Variable: ZVD (Gesamtkollektiv, Patientenmittelwerte)

Im nächsten Schritt wurde obiges Regressionsmodell jeweils separat für Patienten mit ZVK in der V. jugularis und Patienten mit ZVK in der V. femoralis geschätzt.

ZVK in V. jugularis

Patientenmittelwerte

Modellübersicht, Prädiktoren:

1: IAP, P_{mittel} (inkl. SA), ELWI

2: IAP, P_{mittel} (inkl. SA)

3: P_{mittel} (inkl. SA)

Im Kollektiv der Patienten mit ZVK in der V. jugularis verblieb P_{mittel} als einziger signifikanter Prädiktor des ZVD ($p < 0,01$). Eine Erhöhung des P_{mittel} um 1 mmHg lässt in dieser Gruppe einen ZVD-Anstieg von 0,654 mmHg erwarten (siehe Tabelle 64).

Das Regressionsmodell kann 34 % der Streuung des ZVD in diesem Kollektiv erklären ($R^2 = 0,341$, siehe Tabelle 63).

R	R ²	Angepasstes R ²	Standardfehler der Schätzung
,584	,341	,297	4,49048

Tabelle 63 Modellgüte Modell 3, abhängige Variable: ZVD (ZVK in V. jugularis, Patientenmittelwerte)

	nicht stand. Koeffizienten		stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	10,094	1,536		6,573	,000
P _{mittel} (inkl. SA)	,654	,235	,584	2,786	,014

Tabelle 64 Ergebnistabelle Modell 3, abhängige Variable: ZVD (ZVK in V. jugularis, Patientenmittelwerte)

ZVK in V. femoralis

Patientenmittelwerte

Modellübersicht, Prädiktoren:

1: IAP, P_{mittel} (inkl. SA), ELWI

2: IAP, P_{mittel} (inkl. SA)

3: IAP

Für die ZVD-Werte im Kollektiv der Patienten mit ZVK in der V. femoralis verblieb der IAP als einziger signifikanter Prädiktor ($p < 0,01$). Eine Erhöhung des IAP um 1 mmHg führt modellgemäß zu einem Anstieg des ZVD um 0,893 mmHg (siehe Tabelle 66).

67% der Streuung des ZVD können über das Regressionsmodell erklärt werden ($R^2 = 0,669$, siehe Tabelle 65).

R	R ²	Angepasstes R ²	Standardfehler der Schätzung
,829	,687	,669	2,84208

Tabelle 65 Modellgüte Modell 3, abhängige Variable: ZVD (ZVK in V. femoralis, Patientenmittelwerte)

	nicht stand. Koeffizienten		stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	4,373	1,768		2,473	,024
IAP	,893	,142	,829	6,281	,000

Tabelle 66 Ergebnistabelle Modell 3, abhängige Variable: ZVD (ZVK in V. femoralis, Patientenmittelwerte)

5.7 IAP und Mikrozirkulation

5.7.1 Korrelationen und Vergleich zentraler Tendenzen

In Tabelle 67 sind signifikante Korrelationen des IAP mit Surrogat-Parametern der Mikrozirkulation dargestellt, die entweder direkt der Blutgasanalyse entnommen oder mit deren Hilfe berechnet wurden. Der zentralvenöse Sauerstoffpartialdruck sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung wiesen im Gesamtkollektiv schwache negative Korrelationen zum IAP auf ($r = -0,132$, $p = 0,018$ bzw. $r = -0,123$, $p = 0,029$). Abbildung 46 veranschaulicht die Korrelation zwischen IAP und $ScvO_2$ über ein Streudiagramm. Für den Sauerstoffverbrauchsindex ergab sich dementsprechend eine schwache positive Korrelation ($r = 0,137$, $p = 0,017$). Wurden die Patientenmittelwerte den Berechnungen zugrunde gelegt, zeigten sich diese Zusammenhänge nicht. Auch zwischen IAP und der arterio-venösen CO_2 -Differenz wurde kein signifikanter Zusammenhang beobachtet.

Innerhalb der Messungen, in denen die Blutgasanalyse einen pH-Wert $< 7,35$ aufwies, korrelierte der IAP signifikant negativ mit der Anionenlücke ($r = 0,243$, $p < 0,01$, siehe Tabelle 68 und Abbildung 47).

		pcvO2	ScvO2	VO ₂ I
IAP	Korrelationskoeffizient	-,132*	-,123*	,137*
	Signifikanz (2-seitig)	,019	,029	,017
	N	315	312	304

Tabelle 67 Korrelationen IAP / zentralvenöse Blutgase und Sauerstoffverbrauch (alle Messungen, Gesamtkollektiv)

		Anionenlücke
IAP	Korrelationskoeffizient	,243**
	Signifikanz (2-seitig)	,001
	N	177

Tabelle 68 Korrelation IAP / Anionenlücke (Patienten mit pH $< 7,35$, alle Messungen)

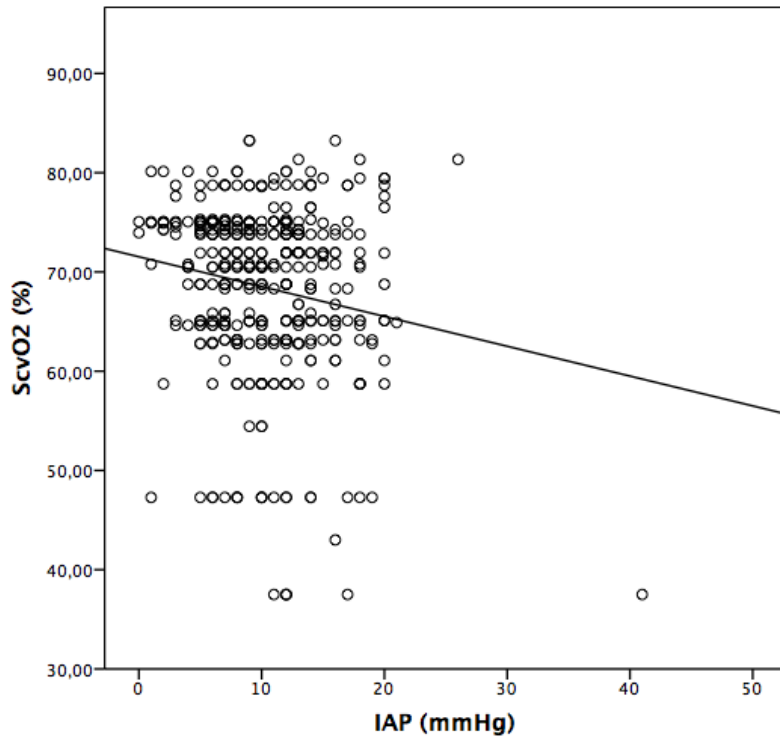


Abbildung 46 Korrelation ScvO₂ / IAP (alle Messungen, Gesamtkollektiv)

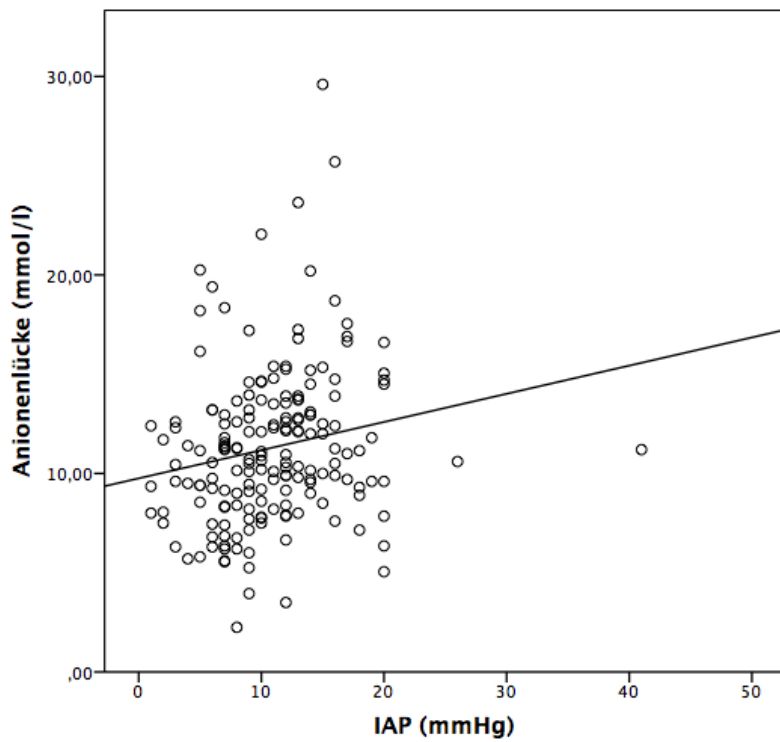


Abbildung 47 Korrelation Anionenlücke / IAP (alle Messungen, Patienten mit pH <7,35)

5.7.2 Regressionsmodelle mit der zentralvenösen Sauerstoffsättigung als abhängige Variable

Um die über die Korrelationen gemessenen Zusammenhänge zwischen IAP und Parametern der Mikrozirkulation genauer einzuordnen, wurden Regressionsmodelle mit deren Surrogat, der zentralvenösen Sättigung, als abhängige Variable berechnet. Neben dem IAP wurden für die Oxygenierung, den ELWI, HI und Hf, den Hb und das Alter signifikante Einflüsse erwartet. Um Übersichtlichkeit zu wahren, werden auch in diesem Fall nur die Modellübersicht der Rückwärts-Elimination sowie die Ergebnisse für das letzte Modell abgebildet.

Gesamtkollektiv, alle Messungen

Modellübersicht, Prädiktoren:

1: IAP, ELWI, HI, Hf, Hb, Alter, Horowitz-Index, AaDO₂

2: IAP, ELWI, HI, Hf, Hb, Alter, Horowitz-Index

Bei einer Schätzung des Modells anhand der Einzelmessungen der Parameter waren Hb (p=0,028), Alter (p=0,033), IAP (p=0,063), Hf (p<0,01), ELWI (p<0,01), HI (p<0,01) und Horowitz-Index (p<0,01) signifikante Prädiktoren der zentralvenösen Sättigung im Gesamtkollektiv (siehe Tabelle 70).

Modellgemäß sinkt die zentralvenöse Sättigung bei einer Erhöhung des IAP um 1 mmHg im Mittel um 0,21 Prozentpunkte, bei Erhöhung des Alters um 1 Jahr um 0,09 Prozentpunkte, bei Erhöhung der Hf um 1/min um 0,13 Prozentpunkte sowie bei Erhöhung des ELWI um 1 ml/kg um 0,37 Prozentpunkte. Bei einer Steigerung des HI um 1ml/min/m² wird eine Erhöhung der ScvO₂ um 2,6 Prozentpunkte erwartet. Für die anderen unabhängigen Variablen wird bei dieser Interpretation jeweils von konstanten Werten ausgegangen.

Die Erhöhung des Horowitz-Index um 10mmHg führt im Mittel zu einem Anstieg der ScvO₂ um 0,30 Prozentpunkte und die Erhöhung des Hb um 1 mg/dl lässt die ScvO₂ modellgemäß um 0,99 Prozentpunkte ansteigen.

Das Regressionsmodell kann 39 % der Streuung der ScvO₂ erklären (R² = 0,389, siehe Tabelle 69).

R	R ²	Angepasstes R ²	Standardfehler der Schätzung
,624	,389	,375	8,4655

Tabelle 69 Modellgüte Modell 2, abhängige Variable: ScvO₂ (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

	nicht stand. Koeffizienten		stand. Koeffizienten	t	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	69,072	6,472		10,673	,000
Hb	,990	,448	,104	2,211	,028
Alter	-,094	,044	-,110	-2,139	,033
IAP	-,208	,111	-,087	-1,869	,063
Hf	-,132	,027	-,233	-4,917	,000
ELWI	-,385	,102	-,218	-3,764	,000
HI	2,594	,478	,284	5,433	,000
Horowitz-Index	,030	,006	,273	4,811	,000

Tabelle 70 Ergebnistabelle Modell 2, abhängige Variable: ScvO₂ (Gesamtkollektiv, alle Messungen)

5.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

IAP und Patientencharakteristik

- Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Mittelwert des IAP über den gesamten Studienzeitraum ($r = 0,352$, $p = 0,022$).
- Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen Apache-II-Score und IAP bei Aufnahme in die Studie ($r = 0,431$, $p < 0,01$) sowie zwischen Apache-II-Score bei Aufnahme und dem jeweiligen IAP-Patientenmaximum ($r = 0,357$, $p = 0,02$).

IAP und Lagerung

- Unter Berücksichtigung aller Messungen der Studie zeigte der IAP keine signifikanten Verteilungsunterschiede für Messungen in Rücken-, Bauch und 30°-Oberkörperhochlage. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu höheren IAP-Werten in 30°-OHL ohne statistische Signifikanz.
- Wurden nur die Werte der Patienten mit Lagerungswechsel innerhalb des Studienzeitraumes analysiert, zeigte der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest einen signifikanten Unterschied der IAP-Werte in 30°-OHL im Vergleich zur RL ($p = 0,024$). Bei 8 von 9 Patienten war der mittlere IAP in 30°-OHL höher als in RL.

IAP und Nierenfunktion

- Bei Aufnahme hatten Patienten mit akutem Nierenversagen einen im Median höheren IAP (11,5 vs. 10,0 mmHg) und einen im Median niedrigeren MAP (75,5 vs. 82,0 mmHg) als Patienten ohne akutes Nierenversagen.
- Demzufolge hatten Patienten mit ANV, gemessen am Median, sowohl einen niedrigeren APP (60,0 vs. 71,5 mmHg) als auch einen niedrigeren FG (47,5 vs. 64,5 mmHg) als Patienten ohne ANV.
- Keiner dieser Unterschiede zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant.
- Im Gesamtkollektiv fanden sich signifikante Korrelationen zwischen IAP und GFR ($r = -0,312$, $p < 0,044$) sowie zwischen IAP und FG ($r = 0,372$, $p = 0,015$), jeweils gemessen am Tag der Studienaufnahme.
- Diese Zusammenhänge nahmen mit abnehmender GFR an Stärke und Signifikanz zu.
- Zwischen IAP und GFR fand sich ab einer GFR < 30 ml/min/1,73m² und zwischen IAP und FG ab einer GFR < 60 ml/min/1,73m² keine signifikante Korrelation mehr.

IAP und Lungenfunktion

Oxygenierung und Blutgase

- Die Patientenmittelwerte des IAP korrelierten signifikant mit den Patientenmittelwerten von paO_2 ($r = -0,419$, $p < 0,01$) und SaO_2 ($r = -0,427$, $p < 0,01$).
- Der IAP zeigte sowohl bei Berechnung aus den Einzelmessungen als auch aus den Patientenmittelwerten signifikante Korrelationen zum Horowitz-Index ($r = -0,139$, $p < 0,01$ / $r = -0,395$, $p = 0,01$), zur arterioalveolären O_2 -Ratio ($r = -0,145$, $p < 0,01$ / $r = -0,384$, $p = 0,012$) und zur alveoloarteriellen O_2 -Differenz ($r = 0,125$, $p = 0,013$ / $r = 0,369$, $p = 0,016$).
- Bei der Subgruppenanalyse bezüglich der drei häufigsten Hauptdiagnosen zeigten sich signifikante Verteilungsunterschiede für den Horowitz-Index (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,01$)
- Der Mann-Whitney-U-Test für die Verteilung des Horowitz-Index in den Kategorien physiologischer vs. erhöhter IAP zeigte in der Subgruppenanalyse nur für Patienten mit Leberzirrhose signifikante Unterschiede ($p = 0,001$). Im Gesamtkollektiv ($p = 0,075$) sowie bei Sepsis-Patienten ($p = 0,089$) wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.
- Patienten der Gruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung des Horowitz-Index bei physiologischem vs. erhöhtem IAP ($p = 0,626$).
- In der Subgruppenanalyse zeigten sich nur bei Leberzirrhose und Sepsis signifikante Korrelationen zwischen IAP und Horowitz-Index, alveoloarterieller O_2 -Ratio, AaDO_2 sowie FiO_2 (genaue Ergebnisse siehe Tabelle 33).
- Die Analyse der Korrelationen der Patientenmittelwerte zeigte nur für die Gruppe der Leberzirrhose-Patienten signifikante Korrelationen zwischen IAP und Horowitz-Index ($r = -0,818$, $p < 0,01$), alveoloarterieller O_2 -Ratio ($r = -0,867$, $p < 0,01$), FiO_2 ($r = 0,727$, $p < 0,01$) sowie AaDO_2 ($r = 0,790$, $p < 0,01$).

Beatmung

- Die prozentuale Verteilung physiologischer und erhöhter IAP-Werte war im Gesamtkollektiv, der Gruppe der spontan atmenden sowie der Gruppe der maschinell beatmeten Patienten nahezu identisch.
- Innerhalb des Kollektivs der maschinell beatmeten Patienten zeigten sich keine Korrelationen zwischen dem IAP und den Beatmungsdrücken. Es besteht einzig eine schwache signifikante Korrelation zwischen IAP und dem Tidalvolumen ($r = 0,136$, $p = 0,027$).
- Bei der Subgruppenanalyse ergaben sich signifikant höhere Beatmungsdrücke bei erhöhtem IAP vs. physiologischem IAP in der Subgruppe Sepsis sowie signifikant niedrige-

re Beatmungsdrücke bei erhöhtem IAP vs. physiologischem IAP in der Subgruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz.

- Es zeigten sich darüber hinaus signifikant positive Korrelationen zwischen IAP und mittlerem Atemwegsdruck ($r = 0,340$, $p < 0,01$) und zwischen IAP und PEEP ($r = 0,281$, $p = 0,021$) bei Sepsis, signifikant positive Korrelationen zwischen IAP und P_{\max} ($r = 0,400$, $p = 0,021$) und zwischen IAP und P_{mittel} ($r = 0,361$, $p = 0,042$) bei Leberzirrhose sowie signifikant negative Korrelationen zwischen IAP und P_{\max} ($r = -0,247$, $p < 0,01$) und zwischen IAP und P_{mittel} ($r = -0,217$, $p = 0,02$) bei ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz.

Sauerstoffbindungskurve

- Die Sauerstoffbindungskurven zeigte von physiologischem zu erhöhtem IAP keine signifikante Links- oder Rechtsverschiebung.
- Es zeigte sich eine Konzentration der paO_2 - SaO_2 -Wertepaare im Bereich höherer Werte bei physiologischem IAP sowie im Bereich niedriger Werte bei erhöhtem IAP.

Intrapulmonaler Rechts-Links Shunt

- Im Gesamtkollektiv zeigte sich für die Patientenmittelwerte eine signifikante Korrelation zwischen dem IAP und dem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt ($r = 0,428$, $p < 0,01$).
- Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich die Verteilung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion zwischen den drei häufigsten Hauptdiagnosen im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant verschieden ($p = 0,589$).
- Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich für die Subgruppe Leberzirrhose ein signifikanter Unterschied der intrapulmonalen Shunt-Fraktion zwischen physiologischem vs. erhöhtem IAP ($p = 0,005$).
- In der Subgruppe Leberzirrhose zeigten sich zwischen IAP und intrapulmonaler Shunt-Fraktion sowohl bei Analyse aller Messungen als auch bei Analyse der Patientenmittelwerte signifikante Korrelationen ($r = 0,414$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,797$, $p < 0,01$).

ELWI

- Im Gesamtkollektiv zeigte sich für die Patientenmittelwerte eine signifikante Korrelation zwischen IAP und ELWI ($r = 0,365$, $p = 0,018$).
- Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich die Unterschiede in der Verteilung des ELWI zwischen den drei häufigsten Hauptdiagnosen signifikant ($p < 0,01$).
- Die Korrelation zwischen IAP und ELWI fand sich nur in der Subgruppe Sepsis wieder. Sowohl für die Einzelmessungen als auch für die Patientenmittelwerte zeigten sich die Korrelationen zwischen IAP und ELWI signifikant ($r = 0,368$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,683$, $p = 0,014$).

IAP und Hämodynamik

ZVD

- Im Gesamtkollektiv zeigten sich sowohl für die Einzelmessungen als auch für die Patientenmittelwerte signifikant positive Korrelationen zwischen IAP und ZVD ($r = 0,215$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,513$, $p < 0,01$).

IAP und ZVD in Abhängigkeit der ZVK-Lage

- Bei Unterscheidung zwischen ZVD-Messungen über die V. jugularis und ZVD-Messung über die V. femoralis zeigte sich bei IAP < 12 mmHg sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Subgruppen ein identischer ZVD-Median von 13,0 mmHg.
- Bei IAP ≥ 12 mmHg betrug der ZVD-Median bei Messung über die V. femoralis 17,0 mmHg, im Gesamtkollektiv 15,0 mmHg und bei Messung über die V. jugularis 14,0 mmHg.
- Wurde der ZVD über die V. femoralis gemessen, zeigte sich bei 89,8 % der Messungen mit erhöhtem IAP gleichzeitig ein auf > 10 mmHg erhöhter ZVD. Demgegenüber stehen 75 % bei Messung über die V. jugularis und 83,1 % im Gesamtkollektiv.
- Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich die Unterschiede dieser Häufigkeitsverteilung nur für das Gesamtkollektiv sowie für die Subgruppe mit ZVK in der V. femoralis signifikant (jeweils $p < 0,01$).
- Zwischen IAP und über die V. femoralis gemessenem ZVD fanden sich sowohl für die Einzelmessungen als auch für die Patientenmittelwerte signifikante Korrelationen ($r = 0,289$, $p < 0,01$ bzw. $r = 0,744$, $p < 0,01$).
- Zwischen IAP und über die V. jugularis gemessenem ZVD ließen sich weder für die Einzelmessungen noch die Patientenmittelwerte signifikante Korrelationen nachweisen.
- Im Mann-Whitney-U-Test, berechnet für die Einzelmessungen, zeigten sich signifikant unterschiedliche ZVD-Werte zwischen physiologischem vs. erhöhtem IAP bei ZVD-Messung über die V. femoralis sowie im Gesamtkollektiv (jeweils $p < 0,01$).
- Bei Berechnung aus den Patientenmittelwerten zeigte sich die Teststatistik lediglich für über die V. femoralis gemessene ZVD-Werte signifikant ($p = 0,03$).

Regressionsmodelle mit dem ZVD als abhängige Variable

- Im multiplen Regressionsmodell, geschätzt anhand der Werte des Gesamtkollektivs, zeigten sich IAP und P_{mittel} als signifikante Prädiktoren für den ZVD (jeweils $p < 0,01$, $R^2=0,554$).
- In der Subgruppe der Patienten mit ZVK in der V. jugularis verblieb P_{mittel} als einziger signifikanter Prädiktor des ZVD ($p < 0,01$, $R^2= 0,341$).

- In der Subgruppe der Patienten mit ZVK in der V. femoralis verblieb der IAP als einziger signifikanter Prädiktor des ZVD ($p < 0,01$, $R^2=0,669$).

Weitere hämodynamische Parameter

- Weitere Korrelationen zeigten sich zwischen IAP und Herzfrequenz für die Einzelmessungen ($r = 0,100$, $p = 0,45$) und die Patientenmittelwerte ($r = 0,338$, $p = 0,029$) sowie zwischen IAP und dem diastolischen Blutdruck für die Einzelmessungen ($r = 0,152$, $p < 0,01$).

IAP und Mikrozirkulation

- Bei Berechnung unter Berücksichtigung aller Messungen korrelierte der IAP schwach aber signifikant mit dem zentralvenösen Sauerstoffpartialdruck ($r = -0,132$, $p = 0,018$) sowie der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($r = -0,123$, $p = 0,029$).
- Bei $pH < 7,35$ korrelierte der IAP signifikant mit der Anionenlücke ($r = 0,243$, $p < 0,01$).
- Im multiplen Regressionsmodell, geschätzt anhand aller Messungen im Gesamtkollektiv, zeigten sich Hb ($p=0,028$), Alter ($p=0,033$), IAP ($p=0,063$), Hf ($p<0,01$), ELWI ($p<0,01$), HI ($p<0,01$) und Horowitz-Index ($p<0,01$) als signifikante Prädiktoren ($R^2=0,389$).

6. Diskussion

Das drohende oder bereits manifeste Versagen eines oder mehrerer Organe ist die Endstrecke vieler lebensbedrohlicher Erkrankungen und damit oftmals auch die ausschlaggebende Indikation für die Aufnahme auf eine Intensivstation. Ist das Herz-Kreislauf-System betroffen, sind erste wichtige Maßnahmen die Therapie mit kreislaufwirksamen Medikamenten, Flüssigkeitsgabe und als ultima ratio die mechanische Kreislaufunterstützung. Im Falle eines respiratorischen Versagens kommen unterstützende Sauerstoffgabe, Intubation und maschinelle Beatmung sowie im Extremfall die extrakorporale Lungenunterstützung zum Einsatz. Beim akuten Nierenversagens gehören die Sicherstellung von ausreichender Organperfusion und ungestörtem Harnabfluss sowie die Dialyse zu den wichtigsten Optionen.

Zusätzlich zu den Akutmaßnahmen müssen Diagnostik und Therapie von Grunderkrankungen wie z. B. Sepsis, Pneumonie oder Leberzirrhose eingeleitet oder fortgeführt werden. Darüber hinaus betrifft das Organversagen nicht selten mehrere Organsysteme gleichzeitig, sodass auch die gegenseitigen Wechselwirkungen der einzelnen Therapiemaßnahmen und ihre Wirkungen auf andere Organe zu bedenken sind. Ein möglichst umfassendes Monitoring ist essentieller Bestandteil des Erfolgs solcher intensiver Therapien. Oft kann deren diagnostische Aussagekraft nur auf Kosten höherer Invasivität gesteigert werden. Bezüglich des Therapie-Monitorings ist daher ein empfindliches Gleichgewicht zu beachten.

Der erhöhte intraabdominelle Druck ist in der Regel nicht der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation und seine Therapie selten Bestandteil der Akutmaßnahmen. Seine Messung schließt sich den Erstmaßnahmen auch nicht routinemäßig an. Sowohl der Einfluss eines erhöhten IAP auf die oben genannten Organsysteme, dazugehörige Monitoring-Verfahren und Therapie-Maßnahmen als auch die mit erhöhtem IAP verbundene Mortalitätssteigerung sprechen jedoch klar für die Notwendigkeit seiner Beachtung. Der IAP kann bei einliegendem Blasenkateter mit verhältnismäßig geringer Invasivität bestimmt werden. Zudem sind einige seiner pathophysiologischen Auswirkungen mit intensivmedizinischer Standard-Diagnostik leicht zu erfassen.

Das Vollbild des abdominellen Kompartmentsyndroms oder der erhöhte intraabdominelle Druck sind auf chirurgischen Intensivstationen nach visceralchirurgischen Eingriffen oder Traumata etablierter Teil von Diagnostik und Therapie. Auf internistischen Intensivstationen spielt der IAP als eine von vielen Messgrößen für die Körperfunktionen im Vergleich zu respiratorischen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern aktuell eine untergeordnete Rolle. Ziel dieser Studie war es daher den IAP in einem gemischten Kollektiv internistischer Intensivpatienten innerhalb der etablierten „Vitalparameter“ einzuordnen sowie die eingangs aufgeführten Erkenntnisse der überwiegend experimentellen Studien zu dessen pathophysiologischen Auswirkungen und Wechselwirkungen mit den verschiedenen Organsystemen, in eben

diesem Kollektiv zu überprüfen. Basierend auf oben genannter Methodik kommt die vorliegende Studie so zu folgenden Ergebnissen.

6.1 Nierenfunktion

Der Zusammenhang zwischen intraabdominellem Druck und Nierenfunktion fand bereits im späten 19. Jahrhundert erste Erwähnung. (Wendt 1876). Seitdem haben zahlreiche Studien die Effekte eines erhöhten IAP auf die Nieren innerhalb unterschiedlicher Rahmenbedingungen untersucht. Die wichtigsten postulierten Pathomechanismen sind die Beeinträchtigung des arteriellen und venösen renalen Blutflusses, die direkte Parenchym-Kompression sowie hormonelle Veränderungen. (De Laet, Malbrain et al. 2007) Die Erkenntnisse bisheriger Studien zeigen zudem einen eindeutigen Zusammenhang zwischen IAH und verminderter Urinproduktion sowie ANV. (Richards, Scovill et al. 1983, Mullens, Abrahams et al. 2008, Umgelter, Huber et al. 2009) Vieles deutet darauf hin, dass der Einfluss des erhöhten IAP auf die renalen Hämodynamik und Mikrozirkulation der entscheidende, wenn auch nicht der einzige Pathomechanismus der IAH-induzierten Funktionseinschränkung der Niere ist. (Kirkpatrick, Colistro et al. 2007, Wauters, Claus et al. 2009) Die Ergebnisse im Kollektiv dieser Studie liefern vergleichbare Hinweise.

Die Patienten des vorliegenden Studienkollektivs bei denen bei Aufnahme ein akutes Nierenversagen vorlag, wiesen in Mittel und Median zwar bereits einen niedrigeren MAP, aber auch höhere IAP-Werte und somit einen deutlich niedrigeren APP und vor allem FG auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. In Zusammenschau mit den signifikanten linearen Zusammenhängen zwischen erhöhtem IAP und verminderter GFR ($r = -0,312$, $p < 0,044$) sowie zwischen vermindertem FG und verminderter GFR ($r = 0,372$, $p = 0,015$), verdeutlichen sie trotzdem den negativen Einfluss eines erhöhten IAP auf die Funktion der Nieren. In einem Bereich von 70-160 mmHg ist die Niere über ihre Autoregulation im Stande, einen konstanten Blutfluss aufrecht zu erhalten. (De Laet, Malbrain et al. 2007) Im Falle der ANV-Patienten dieser Studie gibt der IAP genau den Ausschlag zur Unterschreitung dieses Grenzwertes. Während der mittlere MAP der Patienten mit ANV noch größer ist als 70 mmHg ($78,87 \text{ mmHg} \pm 16,041$), liegt der mittlere Wert von APP und damit auch RPP dieser Patienten darunter ($67,25 \text{ mmHg} \pm 15,58$). Auch der starke lineare Zusammenhang zwischen IAP und femoral gemessenem ZVD ($r = 0,744$, $p < 0,01$) im Kollektiv dieser Studie bei fehlendem Einfluss des IAP auf den jugulär gemessenen ZVD ($r = 0,292$, $p = 0,256$) lassen sich als Bestätigung des Einflusses von IAH auf die Entstehung eines Nierenversagens deuten. Die positive Korrelation zwischen IAP und femoral gemessenem ZVD macht auch einen Anstieg des RVP bei erhöhtem IAP wahrscheinlich. In Summe resultieren die verminderte renale Perfusion und der erhöhte RVP in einem IAH-bedingten Abfall des Filtrationsgradienten und damit der GFR.

6.2 Lungenfunktion

Bei der Analyse des Einflusses des IAP auf die Lungenfunktion geht der Blick zunächst zur Oxygenierung. Die Oxygenierung erfolgt in der Lunge durch Übertritt von Sauerstoff aus den Alveolen in die pulmonalen Kapillaren. Von dort wird der Sauerstoff, überwiegend an Hämoglobin gebunden und zu einem kleinen Teil physikalisch gelöst, weiter transportiert. Dieser Vorgang kann auf viele Arten gestört werden, unter anderem durch Beeinträchtigung der Ventilation, der Perfusion, der Diffusion oder auf biochemischer Ebene bei Bindung und Transport des Sauerstoffes im Blut. Folgen solcher Störungen des Gasaustausches sind Hypoxämie und Hyperkapnie und damit eine Minderversorgung der Organe und drohendes Organversagen.

Zum quantitativen sowie ursächlichen Assessment der Oxygenierung gibt es eine Reihe etablierter Parameter. Die aus arteriellen und venösen Blutgasanalysen gewonnenen Partialdrücke und Sättigungen von O₂ und CO₂ sind im intensivmedizinischen Setting meist leicht verfügbar. Die arterioalveoläre O₂-Differenz und -Ratio, der Horowitz-Index, Sauerstoffangebot und -verbrauch, die O₂-Extraktionsrate sowie mit Hilfe einiger Annäherungen die intrapulmonale Shunt-Fraktion lassen sich aus den standardmäßig erhobenen Parametern berechnen.

Im Kollektiv der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante lineare Zusammenhänge zwischen hohen IAP-Werten und niedrigen paO₂ sowie niedriger SaO₂. Signifikante lineare Zusammenhänge zeigten sich des Weiteren auch zwischen hohen IAP-Werten und niedrigen Werten des Horowitz-Index sowie der arterioalveolären O₂-Differenz und Ratio. ($r = -0,395$, $p = 0,01$; $r = ,369$, $p = 0,016$ und $r = -0,384$, $p = 0,012$) Die Erhöhung des IAP hat also eine Verschlechterung der Oxygenierung zur Folge. Der genaue Mechanismus dieser Verschlechterung ist zunächst unklar. Die fehlende Korrelation zwischen IAP und paCO₂ machen eine Hypoventilation als Ursache unwahrscheinlich.

Die Analyse der drei häufigsten Hauptdiagnosen in Subgruppen zeigte in der Gruppe mit pulmonaler Hauptdiagnose (ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz) erwartungsgemäß niedrigere Werte des Horowitz-Index als in den Gruppen Sepsis und Leberzirrhose. Ein signifikanter Einfluss des IAP wurde in der Gruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz jedoch nicht beobachtet. Eine mögliche Interpretation ist, dass der erhöhte IAP bei diesen Patienten im Vergleich zur strukturellen pulmonalen Schädigung bzw. der pulmonalen Grunderkrankung in den Hintergrund tritt. Zur weiteren Eingrenzung der möglichen Pathomechanismen der respiratorischen Beeinträchtigung durch IAH müssen weitere Aspekte in Betracht gezogen werden.

Maschinelle Beatmung

Der physikalische Mechanismus der Übertragung des IAP über das Zwerchfell in den Thorax und die damit verbundenen Auswirkungen auf das respiratorische System sind einleuchtend und umfassend untersucht. Ein erhöhter IAP bei IAH kann demnach zu Veränderungen der Brustwandmechanik mit herabgesetzter respiratorischer Compliance und Kompression von Lunge und Gefäßen führen sowie entzündliche und andere strukturelle Veränderungen fördern und auslösen. (Pelosi, Quintel et al. 2007) Dieser Erkenntnis stehen Studien entgegen, in denen sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Beatmungsdrücken und intraabdominellen Druck im Sinne einer Drucktransmission zeigte. (Regli, Hockings et al. 2010, Heijnen, Spoelstra-de Man et al. 2017) Viele der Erkenntnisse zu den Wechselwirkungen zwischen maschineller Beatmung und IAP entstammen den einleitend zusammengefassten Tiermodellen. Die genannten Studien hatten vordergründig die Untersuchung dieser Wechselwirkungen im Setting des ARDS zum Ziel. Beim sekundären bzw. extrapulmonalen ARDS gehen die entsprechenden Modelle von einer verringerten Brustwand-Compliance in Folge von erhöhtem IAP aus, dem durch einen hohen PEEP entgegengewirkt werden kann. Bei Patienten mit primärem ARDS aufgrund „direkter“ Lungenschädigung wird hingegen davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Compliance der Lunge ursächlich für die Verringerung der gesamten respiratorischen Compliance ist. (Gattinoni, Pelosi et al. 1998, Pelosi, D'Onofrio et al. 2003, Regli, Mahendran et al. 2012) Diese Überlegungen liefern einige interessante Ansätze für die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Zunächst ist zu bedenken, dass die Ergebnisse der einleitend zitierten Studien aus mehreren Gründen nur eingeschränkt übertragbar sind. Erstens besteht das Kollektiv dieser Studie aus Patienten grundverschiedener Hauptdiagnosen mit entsprechenden individuellen therapeutischen Maßnahmen hinsichtlich Atmung, Beatmung und darüber hinaus. Zweitens scheinen die Zusammenhänge zwischen IAP und respiratorischem System und insbesondere der Brustwandmechanik zwar zu existieren (Pelosi, Quintel et al. 2007, Pelosi and Vargas 2012, Wauters, Claus et al. 2012), die bisherigen Daten reichen für eine grundsätzliche Empfehlung zur getrennten Betrachtung der Atemmechanik von Lunge und Brustwand jedoch nicht aus. Drittens sind in der Gruppe mit pulmonaler Haupterkrankungen neben ARDS auch Patienten mit Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz anderer Genese zusammengefasst. Die ARDS-Patienten befinden sich in der Mehrzahl der Fälle bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und es wurde keine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form der Erkrankung getroffen. Viertens fehlen zur dezidierten Beurteilung der Mechanik des gesamten respiratorischen Systems wichtige Messgrößen wie z.B. der transpulmonale Druck. Fünftens gelten die grundsätzlichen Limitationen bei der Übertragung von tierexperimentell gewonnenen Erkenntnissen auf den Menschen.

Ein Großteil der Patienten internistischer Intensivstationen braucht eine Form der Atemunterstützung. Im Kollektiv dieser Studie atmeten nur 7 von 41 Patienten bei Aufnahme spontan und Raumluft. Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit mechanischer Beatmung und dem Vorliegen von IAH wurden im Gesamtkollektiv nicht gefunden. Auch zeigten sich im Kollektiv der maschinell beatmeten Patienten weder signifikante Korrelationen zwischen dem IAP und den Beatmungsdrücken noch signifikant unterschiedliche Beatmungsdrücke bei physiologischem vs. erhöhtem IAP.

In den Subgruppen Sepsis und Leberzirrhose bestand hingegen ein positiver linearer Zusammenhang zwischen mittlerem Atemwegsdruck und intraabdominellem Druck ($r = 0,340$, $p < 0,01$ und $r = 0,361$, $p = 0,42$). Im Falle der Sepsis-Patienten bestand zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen IAP und PEEP und im Falle der Leberzirrhose-Patienten zwischen IAP und maximalem Atemwegsdruck. Weiterhin zeigte die Verteilung der Beatmungsdrücke in der Subgruppe Sepsis tendenziell hohe Werte bei erhöhtem IAP. In der Subgruppe Leberzirrhose wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet.

Beide Subgruppen haben gemeinsam, dass bei den Patienten mehrheitlich keine primäre pulmonale Pathologie vorliegt. Analog zu den Modellen von extrapulmonalem ARDS und IAH könnten die gefundenen Zusammenhänge daher Ausdruck einer durch erhöhten IAP verursachten Verringerung der Brustwand-Compliance sein, die das Beatmungsregime durch höhere Drücke auszugleichen versucht. Ebenso könnten die beobachteten Korrelationen Ausdruck einer Erhöhung des IAP durch den beatmungsbedingt erhöhten intrathorakalen Druck sein.

Demgegenüber steht ein negativer linearer Zusammenhang zwischen IAP und P_{mittel} ($r = -0,217$, $p = 0,02$) bei den Patienten der Gruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz sowie im Vergleich der zentralen Tendenzen signifikant niedrigere Beatmungsdrücke bei erhöhtem IAP. Gleichzeitig wurden in dieser Subgruppe im Mittel insgesamt tendenziell höhere Beatmungsdrücke verwendet. Der vorliegende Zusammenhang zwischen IAP und Beatmungsdrücken in der Gruppe der Patienten mit pulmonaler Haupterkrankung ist schwer einzuordnen. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass bei Patienten mit struktureller pulmonaler Schädigung und ohne IAH, durch die erniedrigte Compliance der Lunge höhere Beatmungsdrücke zum Erreichen der therapeutischen Ziele notwendig waren. Vice versa ist denkbar, dass die hohen Beatmungsdrücke bei diesen Patienten aufgrund der hohen Lungencompliance nicht zu signifikanter Erhöhung des ITP und damit des IAP geführt haben.

Bei Patienten mit IAH hingegen, konnte der verringerten Brustwand-Compliance dieser Überlegung zufolge, durch den PEEP erfolgreich entgegengewirkt werden, weshalb auf hohe mittlere und maximale Beatmungsdrücke verzichtet werden konnte. Umgekehrt ist auch in diesem Fall

eine bessere thorakoabdominale Druckübertragung denkbar. Diese würde dazu führen, dass die maschinelle Beatmung in größerem Maße zur Erhöhung des IAP führt und dementsprechend geringere pulmonale Drücke erzeugt als bei Patienten mit primär pulmonaler Grunderkrankung. Der fehlende direkte Einfluss des IAP auf die Oxygenierung in der Subgruppe ARDS/Pneumonie/respiratorische Insuffizienz, im Gegensatz zu den anderen Hauptdiagnosen, spricht dafür, dass in dieser Gruppe die Grunderkrankung gegenüber dem Einfluss des IAP auf die Lungenfunktion im Vordergrund steht.

Die angeführten Überlegungen können durch die vorliegenden Daten selbstverständlich nicht als bewiesen betrachtet werden. Zur Vollständigkeit und als Anregung für weitere Studien mit enger gefasster Fragestellung und auf diese zugeschnittene Methodik werden sie dennoch abgedruckt.

Die Sauerstoffbindungskurve

Der im Blut stattfindende, biochemische Teil der Oxygenierung wird über die Sauerstoffbindungskurve beschrieben. Die Kurve gibt an, welcher Anteil des Gesamthämoglobins bei einem bestimmten Sauerstoff-Partialdruck oxygeniert ist. Die aus den Daten der vorliegenden Studie gebildeten Sauerstoffbindungskurven für physiologischen und erhöhten IAP zeigten einen nahezu identischen Verlauf. Die unterschiedliche Verteilung der paO_2 - saO_2 -Wertepaare ist demnach auf eine Verschlechterung der Oxygenierung durch IAH-bedingte Störung der Ventilation, Perfusion oder Diffusion zurückzuführen.

Der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt

Ein erhöhter intraabdomineller Druck steigert den intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt. Zu diesem Erkenntnis kommen Studien und Reviews zur intraabdominellen Hypertonie übereinstimmend. (Cheatham 2009, Malbrain and De Laet 2009, Regli, Mahendran et al. 2012) Als pathophysiologische Mechanismen werden unter anderem Parenchym-Kompression und die Bildung von alveolären Atelektasen angenommen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen den Patientenmittelwerten von IAP und Shunt-Fraktion ($r = 0,428$, $p < 0,01$). Die oben getroffene Annahme wird also bestätigt und auch die pathophysiologischen Überlegungen sind schlüssig. Bei der Diskussion des Ergebnisses sind jedoch einige Limitationen, bedingt durch die zur Berechnung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion notwendigen Annäherungen, zu beachten. Das Ersetzen der gemischt-venösen O_2 -Sättigung durch die zentralvenöse O_2 -Sättigung ist zulässig und aufgrund der erheblichen Invasivität eines Pulmonalkatheters üblich. Sie überschätzt die Sättigung allerdings in geringem Ausmaß, wodurch auch die Shunt-Fraktion tendenziell überschätzt wird. (Reinhart, Kuhn et al. 2004). Die Verwendung des pAO_2 anstelle des pulmo-

nalkapillären Partialdruckes ist in Ermangelung geeigneter direkter Messmethoden ebenfalls üblich. (Gattinoni, Caironi et al. 2006) Es ist anzunehmen, dass diese Annäherung zutreffender ist, je höher die inspiratorische O₂-Fraktion ist. Zur genaueren Berechnung der Shunt-Fraktion wäre daher eine Atmung mit 100 % O₂ und anschließender Messung der Blutgase sinnvoll. Aufgrund des gemischten Kollektivs und dem potentiell schädlichen Charakter zu hoher FiO₂ wurde auf diese Maßnahme jedoch verzichtet. Um dennoch eine möglichst genaue Berechnung der Shunt-Fraktion zu erhalten, wurde im letzten Schritt die pulmonalkapilläre O₂-Sättigung nicht wie nach zeitweiser Atmung mit FiO₂ = 1,0 üblich gleich 100 % gesetzt, sondern anhand der Sauerstoffbindungskurve des arteriellen Blutes aller Messungen der Studie abgeschätzt.

Da der Anspruch nicht in der Berechnung der exakten Werte der Shunt-Fraktion, sondern in der Analyse von Korrelationen und Trends liegt, können die Ungenauigkeiten, die obige Annäherungen mit sich bringen, in Kauf genommen werden. Des Weiteren sind die gefundenen signifikanten linearen Zusammenhänge der Shunt-Fraktion zu Blutgasen und Oxygenierungsparametern plausibel.

In der Subgruppenanalyse der drei häufigsten Hauptdiagnosen zeigte sich der Zusammenhang zwischen IAP und Shunt-Fraktion nur bei Patienten mit Leberzirrhose. Dieser Umstand kann mit der durch die Subgruppenbildung verbundenen Erniedrigung der Fallzahl zu tun haben oder seine Erklärung in den zwischen den verschiedenen Erkrankungen unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen haben. Auch die Parameter der Oxygenierung zeigten in dieser Subgruppe die stärksten positiven Korrelationen mit dem IAP. Bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen Leberzirrhose, intrapulmonalem Shunt, Verschlechterung der Oxygenierung und IAH lohnt sich eine nähere Betrachtung des hepatopulmonalen Syndromes (HPS). Das HPS ist eine Komplikation der Leberzirrhose, die zu intrapulmonaler Vasodilatation und eingeschränkter Oxygenierung mit Erhöhung von AaDO₂ und Erniedrigung von paO₂ führt. Die bisherigen Erkenntnisse bzgl. der Ätiopathogenese entstammen hauptsächlich Tierexperimenten und haben noch nicht zur vollständigen Klärung geführt. (Grilo-Bensusan and Pascasio-Acevedo 2016) Einer geläufigen Theorie zur Entstehung des HPS zufolge geht die intrapulmonale Vasodilatation unter anderem auf die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren wie NO, CO und TNF α zurück. Die Ursache der Freisetzung dieser Mediatoren sind bakterielle Translokation und Endotoxin-Freisetzung aus dem Magen-Darm-Trakt aufgrund von portaler Hypertonie und Minderperfusion der Bauchorgane. (Tumgor 2014) Wie einleitend beschrieben, ist auch ein erhöhter IAP mit Störungen des portalvenösen Blutflusses, Minderperfusion der Bauchorgane, vermindertem mukosalem Blutfluss und bakterieller Translokation assoziiert. (Diebel, Dulchavsky et al. 1992, Diebel, Dulchavsky et al. 1997) Vor diesem Hintergrund erscheint die beobachtete Assoziation zwischen erhöhtem IAP und erhöhter Shunt-Fraktion bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose hinsichtlich der Entstehung und ggf. Behandlung des HPS durchaus interessant. Auf-

grund der genannten Einschränkungen hinsichtlich der Berechnung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und dem unvollständigen Verständnis sowohl bzgl. Ätiopathogenese des HPS als auch bzgl. der pathophysiologischen Auswirkungen der IAH, ist allerdings davon abzu-sehen, zu weitreichende Schlüsse zu ziehen oder therapeutische Konsequenzen abzuleiten. Den-noch sollten die vorliegenden Erkenntnisse zum Anlass genommen werden, den IAP in weitere Studien zur Entstehung des hepatopulmonalen Syndroms einzubeziehen.

ELWI

Der signifikante lineare Zusammenhang zwischen den Patientenmittelwerten von IAP und ELWI im Gesamtkollektiv zeigte sich bei Analyse der drei häufigsten Hauptdiagnosen ausschließlich in der Gruppe der Sepsis-Patienten. Dort zeigte er sich jedoch stärker und im Gegensatz zum Ge-samtkollektiv sowohl für die Einzelmessungen als auch für die Patientenmittelwerte signifikant ($r = 0,368$, $p < 0,01$ und $r = 0,683$, $p = 0,014$).

Die Übertragbarkeit von Beobachtungen aus Tierexperimenten auf den Menschen ist einge-schränkt und bedarf stets kritischer Prüfung. Dennoch könnten die einleitend aufgeführten Stu-dien zur vermehrten Ausbildung eines Lungenödems bei erhöhtem IAP eine mögliche Erklärung für den entsprechenden Zusammenhang in der Subgruppe der Sepsis-Patienten dieser Studie liefern. (Rezende-Neto, Moore et al. 2002, Quintel, Pelosi et al. 2004) Dieser Theorie folgend, würde die systemische inflammatorische Reaktion im Rahmen der Sepsis zur Schädigung der Lunge und zur Erhöhung deren Permeabilität führen. Der erhöhte IAP wird dann, wie im Tier-modell beobachtet, teilweise in den Thorax übertragen und führt dort zur Ausbildung bzw. Ag-gravation des Lungenödems. Eine andere mögliche Erklärung wäre die bei Patienten mit schwe-erer Sepsis oftmals notwendige Infusion großer Mengen Flüssigkeit, die neben einem Anstieg des ELWI auch zu einem Anstieg des IAP führt. Die signifikant höheren Beatmungsdrücke und vor allem der höhere PEEP in der Subgruppe der Sepsis-Patienten mit erhöhtem IAP können sowohl als therapeutische Reaktion auf das Lungenödem als auch im Rahmen der oben ausgeführten Zusammenhänge zwischen IAP und Brustwandmechanik gewertet werden. Ebenso denkbar ist eine umgekehrte Kausalität mit sekundärer Erhöhung des IAP.

Auch in diesem Fall erlauben die vorliegenden Daten keine definitiven Rückschlüsse auf Kausali-tät und detaillierte pathophysiologische Mechanismen. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studien ergibt sich jedoch eine in der Theorie schlüssige Kausalkette, die zumindest zum Anlass für weitere Studien genommen werden sollte.

6.3 Hämodynamik

Die Verwendung des zentralen Venendruckes zur Steuerung der Volumentherapie ist heutzutage in der Intensivmedizin nicht mehr üblich. Gründe hierfür sind zum einen die übereinstimmenden Ergebnisse zahlreicher Studien, die dem ZVD die Eignung zur Steuerung der Volumentherapie absprechen. Zum anderen existieren neue Parameter und diagnostische Instrumente, die sich als bedeutend verlässlicher im Assessment der Vorlast und Volumenreagibilität erwiesen haben. Einer der Gründe für die Unzuverlässigkeit des ZVD ist der IAP. (Huber and Rockmann 2008, Marik, Monnet et al. 2011, Saugel, Huber et al. 2011, Guerin, Monnet et al. 2013, Saugel, Huber et al. 2013) Auch die vielbeachteten Surviving Sepsis Guidelines reagierten entsprechend und empfehlen den ZVD in der Aktualisierung von 2012 nicht mehr als Steuerungsparameter bei der Volumentherapie bei Sepsis. Die in den alten Leitlinien unter anderem ZVD-gesteuerte Volumentherapie hatte nicht zu einer Reduktion der Mortalität geführt und der ZVD konnte die Volumenreagibilität nicht ausreichend zuverlässig voraussagen. Alternativ werden dynamische Methoden empfohlen, wie z. B. „passive leg raising“, Volumen-Challenge unter hämodynamischem Monitoring sowie die beatmungsabhängigen Änderungen von Schlagvolumen (SVV) und Blutdruck (PPV). (Dellinger, Levy et al. 2013, Rhodes, Evans et al. 2017)

Der Einfluss des erhöhten IAP auf die Steuerung der Volumentherapie ist nicht Thema der vorliegenden Studie. Die Zusammenhänge zwischen IAP und ZVD sind jedoch auch über den Kontext der Volumenreagibilität hinaus interessant. Im Gesamtkollektiv dieser Studie zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen erhöhtem IAP und erhöhtem ZVD ($r = 0,513$, $p < 0,01$). Von 401 Messungen dieser Studie wurden 172 über die V. jugularis und 228 über die V. femoralis durchgeführt. Diese Zugänge bedeuten in einem Fall eine Messung des Druckes in der V. cava superior und im anderen Fall die Messung des Druckes in der V. cava inferior. Führt man sich die anatomischen Gegebenheiten vor Augen wird klar, dass der intraabdominelle Druck sehr wahrscheinlich einen direkteren Einfluss auf Druck und Blutfluss in der V. cava inferior hat. Dieser Umstand macht eine getrennte Betrachtung des IAP-Einflusses auf diese beiden Drücke interessant.

In der Analyse der vorliegenden Daten bestätigte sich die aufgrund der Anatomie getroffene Annahme, dass der IAP einen größeren Einfluss auf den Druck in der unteren Hohlvene als auf der Druck in der oberen Hohlvene hat. Der ZVD-Median im Gesamtkollektiv sowie der Median der über V. jugularis und V. femoralis bestimmten Werte betrug 13,0 mmHg für Messungen mit $IAP < 12$ mmHg. Bei IAP-Werten ≥ 12 mmHg erhöhte sich der ZVD-Median im Gesamtkollektiv signifikant um 2 mmHg auf 15 mmHg und bei Messung in der V. cava inferior signifikant um 4 mmHg auf 17 mmHg. Bei Messung in der V. cava superior erhöhte sich der ZVD-Median um 1 mmHg auf 14 mmHg. Der Unterschied zwischen physiologischem und erhöhtem IAP war in die-

ser Gruppe nicht signifikant. Auch die fehlende signifikante Korrelation des IAP zu ZVD-Werten in der oberen Hohlvene sowie die starke und signifikante Korrelation zwischen IAP und ZVD in unterer Hohlvene ($r = 0,744$, $p < 0,01$) passen in dieses Bild. Hinzu kommen die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit dem ZVD als abhängiger Variable. Die untersuchten Prädiktoren wurden gewählt, da sie als mögliche Confounder der ZVD-Messung angesehen werden. Darüber hinaus wurde der mittlere Atemwegsdruck als Maß für die Druckverhältnisse im Thorax, in Analogie zum IAP für das Abdomen, ausgewählt. Wie erwartet, ergaben die Analysen für die beiden Orte der Messung verschiedene Prädiktoren. Auf den Druck in der V. cava superior hatte der P_{mittel} einen maßgeblichen Einfluss, der IAP jedoch nicht. Beim Druck in der V. cava inferior verhielt es sich genau umgekehrt. Der P_{mittel} hatte dort keinen, der IAP dagegen, einen starken Einfluss ($R^2 = 0,669$, $p < 0,01$).

Aus den gefundenen Assoziationen des IAP zum ZVD können mehrere Schlussfolgerungen abgeleitet werden. Von der Existenz einer Form der abdomino-thorakalen Druckübertragung ist auszugehen. Die im Tierexperiment oder in selektiven Kollektiven gemachten Beobachtungen lassen sich jedoch nicht uneingeschränkt auf größere und gemischte Kollektive wie das Kollektiv der vorliegenden Studie übertragen. Dies wurde bereits bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen IAP und Beatmungsdrücken deutlich. Auch der fehlende Zusammenhang zwischen IAP und jugulär gemessenem ZVD zeigt, dass weder von einem korrigierbaren Mechanismus noch von einem allgemein gültigen Ausmaß der Druckübertragung ausgegangen werden kann. Der Druck in der V. cava superior scheint wesentlich mit den Atemwegsdrücken zusammenzuhängen. Der erhöhte IAP scheint einen gewissen Einfluss auf die Atemmechanik und damit in manchen Fällen einen indirekten Einfluss auf die Beatmungs- und Atemwegsdrücke zu haben. Auf den jugulär gemessenen ZVD hat er jedoch keinen signifikanten Einfluss. Im Gegensatz dazu wird der Druck in der V. cava inferior wesentlich vom IAP beeinflusst, während die Atemwegsdrücke ohne Einfluss bleiben.

Von der von Malbrain et al. postulierten Berechnung der transmuralen Drücke von ZVD und PAOP durch Subtraktion des halben IAP (Malbrain and De Laet 2009) muss in der Konsequenz Abstand genommen werden. Die verwendete Formel postuliert eine mittlere Übertragung des IAP in das thorakale Kompartiment von 50 %. Diese Annahme scheint nach Auswertung der Daten der vorliegenden Studie aus mehreren Gründen nicht haltbar. Einerseits bleibt der IAP ohne Einfluss auf den ZVD, wenn dieser über die V. jugularis gemessen wird. Stattdessen besteht dann ein signifikanter Zusammenhang zum mittleren Atemwegsdruck. Andererseits müsste im Falle der Messung über die V. femoralis, der Logik von Malbrain et al. folgend, der gesamte IAP abgezogen werden, um den transmuralen ZVD zu erhalten.

Die Vereinfachung der abdomino-thorakalen Zusammenhänge auf einen, im gesamten Thorax einheitlichen, bestimmten Grad der direkten Druckübertragung wird weder deren Komplexität gerecht noch taugt sie zur Erklärung der Beobachtungen im Rahmen dieser Studie. Der Einfluss des IAP auf das thorakale Kompartiment scheint demnach über Änderungen der Mechanik von Diaphragma und Brustwand, IAP-bedingter Erhöhung des Drucks in der V. cava inferior sowie durch Einfluss auf die kapilläre und lymphatische Mikrozirkulation vermittelt. Zudem ist die getrennte Betrachtung von maschinell beatmeten vs. spontan atmenden Patienten sowie Patienten mit struktureller Lungenerkrankung und solchen mit anderen Hauptdiagnosen notwendig.

Über den ZVD hinaus bestehen in den vorliegenden Daten nur schwache, lineare Zusammenhänge zwischen IAP und Herzfrequenz sowie zwischen IAP und diastolischem Blutdruck. Vor allem wichtige kardiale Funktionsgrößen wie SV, HI und MAP bleiben im Kollektiv dieser Studie bei erhöhtem IAP unverändert. Die Ergebnisse stehen damit im Gegensatz zu anderen Studien, in denen unter anderem Zusammenhänge zwischen IAP und SVRI (von Delius, Huber et al. 2007) oder zwischen IAP und MAP sowie kardialer Auswurfleistung beobachtet wurden. (Malbrain, De Waele et al. 2015) Der wahrscheinlichste Grund für die fehlenden Zusammenhänge auch im Gegensatz zu einigen der eingangs genannten Studien ist, dass viele kreislaufwirksame therapeutische Maßnahmen im gemischten Kollektiv der vorliegenden Studie anhand von Parametern wie MAP, HI, SV und SVRI gesteuert wurden, und so der Einfluss des IAP in den Hintergrund trat bzw. maskiert wurde.

Der Füllungsdruck des rechten Vorhofes lässt sich bei erhöhtem IAP durch die herkömmliche ZVD-Messung offensichtlich nicht zuverlässig bestimmen. Es wurden deutliche Unterschiede zwischen den femoral und jugulär gemessenen Werten beobachtet. Die Erkenntnis, dass der ZVD sich auch aufgrund des IAP-Einflusses zur Vorlastabschätzung und Steuerung der Volumentherapie nicht eignet, ist jedoch nicht neu. Interessanter sind in diesem Zusammenhang daher vor allem andere Aspekte der Interaktion zwischen IAP und ZVD. Ein Teil der Verschlechterung der Nierenfunktion im Rahmen von IAH wird beispielsweise auf eine Beeinträchtigung des venösen renalen Blutflusses zurückgeführt. Der bei erhöhtem IAP ebenfalls erhöhte Druck in der V. cava inferior und damit sehr wahrscheinlich auch erhöhtem Druck in den Nierenvenen stützt diese Annahme. Ebenso erscheint die beschriebene Verlangsamung des venösen Rückflusses aus der unteren Extremität aufgrund von erhöhtem IAP angesichts des erläuterten Zusammenhangs plausibel und Folgen wie ein erhöhtes Thromboserisiko oder periphere Ödembildung möglich. (Cheatham and Malbrain 2007)

Der vermutete Zusammenhang zwischen erhöhtem IAP und Beeinträchtigung des abdominellen venösen Blutflusses wirkt sich wahrscheinlich nicht nur auf die Nieren, die untere Extremität

und der Vena cava inferior in den Thorax folgend auf die Lunge aus. Der venöse Abfluss der anderen Bauchorgane erfolgt zum überwiegenden Teil über die Portalvene. Deren Druck wurde im Rahmen der vorliegenden Studie zwar nicht bestimmt, ein vergleichbarer Zusammenhang wie zwischen erhöhtem IAP und Druck in der V. cava inferior ist aber denkbar. Die IAH-bedingte venöse Hypertonie brächte nicht nur die bereits angesprochene Gefahr der bakteriellen Translokation mit den potentiellen Folgen SIRS, Sepsis und Schädigung multipler Organsysteme mit sich. Auch eine Störung der Mikrozirkulation bzw. des mukosalen Blutflusses aller Bauchorgane, analog zur Niere, mit entsprechenden Auswirkungen auf deren Funktion könnte zu den Folgen von intraabdomineller Hypertonie zählen. Abgesehen von der Niere und den beobachteten Zusammenhängen zwischen IAH und vermehrter Shunt-Fraktion bei Leberzirrhose sowie zwischen IAH und vermehrtem Lungenödem bei Sepsis, erlauben die Daten der Studie keine Aussagen zu Auswirkungen von erhöhtem IAP auf andere abdominelle Organe. Was die Daten jedoch nahelegen ist, dass die im gemischten Kollektiv von Patienten mit intensivpflichtigen Erkrankungen bedeutsamsten Zusammenhänge zwischen erhöhtem IAP und Hämodynamik zum überwiegenden Teil über venöse Hypertonie und Mikrozirkulation vermittelt sind..

Auch die starke Korrelation zwischen IAP und femoral gemessenem ZVD ist keine neue Erkenntnis. Regli et al. stellten in einer tierexperimentellen Studie die Frage, ob der femoral gemessene venöse Druck als Surrogat-Parameter des IAP genutzt werden kann. Um dies zu beantworten untersuchte die Studie die Zusammenhänge zwischen IAP und PEEP auf der einen und den Drücken in V. cava superior und inferior auf der anderen Seite mittels multipler Regressionsanalysen. Es zeigte sich ein starker Einfluss des IAP auf den femoral gemessenen Venendruck, der sich jedoch nicht als geeignete Alternative zur Bestimmung des IAP erwies. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie, zeigte der PEEP einen deutlich stärkeren Einfluss auf den jugulär gemessenen Venendruck. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie hatte jedoch auch der IAP einen zwar geringen aber signifikanten Einfluss. (Regli, De Keulenaer et al. 2011) Ein wichtiger Unterschied zur vorliegenden Studie besteht neben dem tierexperimentellen Setting darin, dass die beiden Drücke simultan am gleichen Versuchstier gemessen wurden, während in der vorliegenden Studie Messungen bei Patienten mit femoralem ZVK und Messungen bei Patienten mit jugulärem ZVK verglichen werden. Eine prospektive Folgestudie von de Keulenaer et al. untersuchte den Zusammenhang von femoral gemessenem ZVD und IAP bei sedierten und mechanisch beatmeten Patienten. Auch hier wurde ein starker Zusammenhang beobachtet, jedoch geschlussfolgert, dass der femoral gemessene venöse Druck nicht die Messung des IAP ersetzen kann. (De Keulenaer, Regli et al. 2011)

Eine Aussage bezüglich der Eignung des femoral gemessenen ZVD als Surrogat-Parameter für den IAP zu treffen, war kein Ziel der vorliegenden Studie. Angesichts des starken Einflusses des IAP auf den Druck in der V. cava inferior im Kollektiv der Studie sowie der Ergebnisse der ge-

nannten früheren Studien zu den Auswirkungen des IAP-bedingt gestörten abdominellen venösen Blutflusses erscheint es jedoch sinnvoll, zumindest eine Empfehlung zur Messung des IAP bei erhöhtem femoral gemessenem ZVD und umgekehrt auszusprechen.

6.4 Patientencharakteristik und Lagerung

Die Leitlinien der Abdominal Compartment Society nennen unter anderem einen hohen BMI, Oberkörperhochlage sowie erhöhte Apache-II- und SOFA-Scores als Risikofaktoren für intra-abdominelle Hypertonie. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013) Entsprechende Zusammenhänge fanden sich auch in der vorliegenden Studie. So zeigten sich signifikante lineare Zusammenhänge zwischen hohem Apache-II-Score bei Aufnahme und erhöhtem IAP bei Aufnahme ($r = 0,431$, $p < 0,01$) sowie einem hohen patientenindividuellen IAP-Maximum ($r = 0,357$, $p = 0,02$). Zwar wurden die Patienten der Studie nicht nachverfolgt und somit keine Mortalitätsanalyse durchgeführt, die Assoziationen zwischen erhöhtem IAP und hohen Apache-II-Werten zeigen aber ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei höherem intra-abdominellem Druck. Diese Beobachtung stimmt mit den Daten eingangs vorgestellter epidemiologischer Studien überein.

Zwischen dem Patientenmittelwert des IAP und dem jeweiligen BMI fand sich ebenfalls ein linearer Zusammenhang ($r = 0,352$, $p = 0,022$). Ein hoher mittlerer IAP war assoziiert mit einem hohen BMI. Dieser Zusammenhang ist bisher nicht zufriedenstellend erklärt. Naheliegender wäre ein direkter mechanischer Effekt des abdominalen Fettgewebes auf die Druckmessung. Eine Studie mit herzchirurgischen Patienten untersuchte die Zusammenhänge zwischen IAP, BMI sowie Bauch- und Hüftumfang. Auch hierbei zeigte sich die signifikante Korrelation zwischen IAP und BMI, es konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen erhöhtem IAP und zentraler Adipositas nachgewiesen werden. (Smit, Werner et al. 2016) Die Erklärung durch den bloßen Druck des Fettgewebes auf die Bauchhöhle greift also zu kurz. Ein anderer denkbarer Mechanismus wäre eine Einschränkung der abdominalen Compliance aufgrund des vermehrten Fettgewebes. (Malbrain, Roberts et al. 2014) Festzuhalten ist das erhöhte Risiko für IAH und seine Folgeerscheinungen bei Patienten mit hohem BMI. Zu den Ursachen des Zusammenhangs bleiben weitere Studien zur abdominalen Compliance und dem besseren Verständnis der Beziehung zwischen intra-abdominellem Druck und intra-abdominellem Volumen abzuwarten.

Die Analyse des Einflusses der Lagerung auf den IAP war keines der vorrangigen Ziele der vorliegenden Studie. Da ein repräsentativer Querschnitt aus dem Patientenkollektiv einer internistischen Intensivstation abgebildet werden sollte, waren therapiebedingte Lagerungsmaßnahmen kein Ausschlusskriterium. In bisherigen Studien hatte sich vor allem bei Oberkörperhochlage eine Erhöhung des IAP gezeigt. Bzgl. der Bauchlage ist die Studienlage weniger eindeutig. Zwar wurden IAP-Erhöhungen beobachtet, nachteilige Auswirkungen auf die Organfunktionen jedoch nicht. (Cheatham, De Waele et al. 2009, De Keulenaer, De Waele et al. 2009, Malbrain, Roberts et al. 2014) Da die überwiegende Mehrheit der Messungen im Rahmen der vorliegenden

Studie in Rückenlage erfolgte (358 von 401), sind vor allem die Patienten interessant, bei denen im Studienzeitraum Messungen in verschiedenen Lagerungen durchgeführt wurden. Die Analyse dieser Patienten zeigte signifikant höhere intra-abdominelle Drücke bei 30°-OHL im Vergleich zur Rückenlage ($p = 0,024$). Auch bei Betrachtung aller Messungen zeigten sich für 30°-OHL sowohl im Vergleich zu Rücken- als auch im Vergleich zu Bauchlage höhere Werte. Obwohl die Ergebnisse teilweise keine statistische Signifikanz aufwiesen, ergibt sich in Zusammenschau ein eindeutiges Bild mit der Tendenz zu erhöhtem IAP in OHL. Zwischen Bauch- und Rückenlage unterschieden sich die zentralen Tendenzen des IAP ebenfalls geringfügig. Über die Zusammenhänge zwischen Lagerung und IAP-Wert hinaus wurden im Rahmen der Studie keine Analysen durchgeführt, sodass zu möglichen pathologischen Auswirkungen lagerungsbedingter IAP-Änderungen keine Aussage gemacht werden kann. Darüber hinaus kann auch nicht mit Sicherheit darüber entschieden werden, ob dem Druckunterschied eine tatsächliche Druckerhöhung zugrunde liegt oder, ob er lediglich der Messungsmethode geschuldet ist. Angesichts der signifikanten IAP-Erhöhung bei 30°-OHL scheint es jedoch sinnvoll, diesen Zusammenhang bei der Behandlung entsprechender Risikopatienten zu berücksichtigen und die IAP-Messung wenn möglich immer in Rückenlage durchzuführen.

6.5 Ausblick: Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation ist die Durchblutung der Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Dort findet unter anderem der Austausch von Nährstoffen, Gasen, Wasser und Hormonen sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten statt. Das erweiterte hämodynamische Monitoring liefert eine Vielzahl etablierter Parameter zur Diagnostik von Störungen der Makrozirkulation, von denen einige in vorhergehenden Abschnitten dieser Arbeit bereits im Detail besprochen wurden. Zur differenzierten Diagnostik von Mikrozirkulationsstörungen muss auf komplexere und in der Breite weniger verfügbare und etablierte diagnostische Instrumente zurückgegriffen werden. Im Klinikalltag werden daher weniger aufwendige und weniger invasive Methoden und Parameter verwendet. Derzeit etabliert sind ScvO₂, Laktat, die arterio-venöse pCO₂-Differenz sowie die Messung der ICG-Clearance. (Huber and Rockmann 2008, Jung, Kelm et al. 2016) Aufgrund der vielfältigen und unterschiedlichen pathophysiologischen Auswirkungen des IAP auf die Organsysteme und die Komplexität der Diagnostik ist eine standardmäßige Überwachung deren Mikrozirkulation, wie sie z. B. in der oben zitierten Studie zu den Auswirkungen von IAH auf die Nierenfunktion erfolgte, im klinischen Alltag aktuell nicht praktikabel. Vielmehr muss am Anfang ein Assessment über Surrogat-Parameter der Organfunktion und den weniger spezifischen Parametern der Mikrozirkulation stehen. Bei Auffälligkeiten dieser Werte sollte sich spätestens dann eine Messung des IAP sowie weiterführende genauere Diagnostik anschließen.

Die vorliegende Studie widmet sich dem erstgenannten Schritt der Orientierung. Es zeigten sich signifikant negative Korrelationen zwischen IAP und ScvO₂ bzw. pcvO₂ sowie eine positive signifikante Korrelation zwischen IAP und VO₂I. Das für die Studie genutzte Blutgasanalysegerät hat keine Laktatwerte bestimmt. Schloss man jedoch nur Fälle mit pH < 7,35 in die Analyse ein, zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem IAP und der Anionenlücke. Obwohl neben dem Laktat zahlreiche weitere Säuren existieren, welche die Anionenlücke steigen lassen, kann diese Beobachtung durchaus als Indiz für den Einfluss des IAP auf Mikrozirkulation und Organfunktion dienen.

Die multiple Regressionsanalyse hilft bei der Einordnung des signifikanten negativen linearen Zusammenhangs zwischen ScvO₂ und IAP. Eine Erhöhung des IAP zeigte sich hierbei als Prädiktor für einen Abfall der ScvO₂. Es ist jedoch anzumerken, dass für eine Vielzahl weiterer Prädiktoren teils deutlich größere Einflüsse gemessen wurden.

Die gefundenen Zusammenhänge waren zwar schwach und unspezifisch, trotzdem sind sie als weiterer Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch IAH zu werten. Auch vor dem Hintergrund der oben erläuterten Auswirkungen des erhöht IAP auf die Organfunktionen und den Ergebnissen anderer Studien zur Rolle der Mikrozirkulation in deren Entstehung, ist

diese Schlussfolgerung plausibel. In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie sollten zukünftige Studien zur Ätiopathogenese IAP-vermittelter Organschädigungen der Mikozirkulation eine größere Bedeutung beimessen. In der Zukunft könnte der Einsatz neuer Methoden zur Visualisierung sowohl der globalen als auch der organspezifischen Mikrozirkulation, wie z. B. die Dunkelfeldmikroskopie oder das „orthogonal polarization spectral imaging“, weitere Erkenntnisse zur Bedeutung des IAP für Diagnostik und Therapie des Organversagens bei intensivpflichtigen Erkrankungen liefern. (De Backer, Hollenberg et al. 2007, De Backer and Durand 2014)

6.6 Stärken der Studie

Die vorliegende Studie zeichnet sich im Vergleich zu vielen anderen Studien ähnlicher Thematik besonders durch das breite Patientenkollektiv aus. Mit dem Ziel, einen möglichst realitätsnahen Querschnitt aus dem Kollektiv einer deutschen Intensivstation abzubilden, wurden die Einschlusskriterien bewusst großzügig gewählt. Es wurden Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen, beatmete und spontan atmende Patienten, Patienten mit physiologischem und erhöhtem IAP und Patienten unterschiedlicher Allgemeinzustände eingeschlossen.

Die Messungen wurden studienunabhängig durchgeführt. Die Messung des Bauchdruckes folgte in den allermeisten Fällen streng dem Goldstandard der WSACS-Guidelines. (Kirkpatrick, Roberts et al. 2013)

6.7 Limitationen der Studie

Die Daten wurde alle auf der Station 2/11 des Klinikums rechts der Isar und damit an nur einem Zentrum erhoben. Verglichen mit multizentrischen Studien ist in solchen Fällen eine höhere Gefahr methodischer Fehler gegeben. Zudem handelt es sich um eine Observationsstudie, die als solche in ihrer Aussagekraft gegenüber dem Goldstandard, der randomisiert kontrollierten Interventionsstudie, eingeschränkt ist. Die hohe Fallzahl von 401 Messungen hat den Nachteil, dass ihr verhältnismäßig wenige Patienten (41) zugrunde liegen. Die individuell abweichende Anzahl an Messungen pro Patient kann zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Um den Einfluss der unterschiedlichen Anzahl von Messungen zu minimieren, wurde in der statistischen Auswertung stets sowohl mit allen Einzelmessungen als auch mit den jeweiligen Patientenmittelwerten gerechnet.

Die besondere Stärke dieser Studie, das gemischte Kollektiv, bedingt selbst auch einige Limitationen. Die großzügigen Einschlusskriterien haben zur Folge, dass neben dem für die Studie interessanten intraabdominellen Druck eine Bandbreite anderer Einflussfaktoren wirkt und die Interpretation der Daten bzw. die Validierung des IAP-Einflusses erschwert. Andere Einflüsse werden von therapeutischen Maßnahmen möglicherweise vollständig maskiert.

Alle Messungen wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt durchgeführt. Dennoch sind kleinere Fehler nicht auszuschließen. Die transpulmonale Thermodilution wird mit gekühltem NaCl durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, die Ampullen erst unmittelbar vor der Messung aus der auf 4-6 °C temperierten Kühlung zu nehmen, die Temperatur wurde unmittelbar vor der Messung allerdings nicht nochmals überprüft. Zur Indexierung der mittels PiCCO® gemessenen Parameter sind Gewicht und Größe des Patienten erforderlich. Da der Zustand einiger Patienten bei Aufnahme auf die Station das Wiegen und Messen unmöglich machte, wurden Gewicht und Größe in diesen Fällen lediglich geschätzt. Sowohl für die ZVD- als auch die IAP-Messung wird eine flache Rückenlage gefordert. Gleichzeitig erfordern einige Krankheitsbilder

die Lagerung in Bauch- oder Oberkörperhochlage. In diesen Fällen wurde vom Goldstandard für die Messung abgewichen, um auch den Einfluss der unterschiedlichen Lagerungen in die Analyse einzubeziehen.

Die Limitationen durch Annäherungen und Vereinfachungen bei der Berechnung einzelner Parameter wurden in den entsprechenden Abschnitten bereits thematisiert.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Ein vielbeachtetes Zitat des Statistiker George Box besagt:

„all models are wrong but some are usefull“ (Box 1979)

„Alle Modelle sind falsch aber einige sind nützlich“

In vielen Fällen ist die Realität so komplex, dass man sich eines Modells bedient, um sich ihr mithilfe sinnvoller Vereinfachungen anzunähern. Auch wenn der Begriff „Modell“ bereits beinhaltet, dass es sich nicht um ein exaktes Abbild der Wirklichkeit handelt, ist es sinnvoll, vor der abschließenden Zusammenfassung dieser Studie noch einmal daran zu erinnern. Ein Modell dient der Erklärung von Beobachtungen sowie dem Treffen von Vorhersagen auf Grundlage dieser Beobachtungen und erhebt nicht den Anspruch vollständiger Korrektheit. Hinzu kommt, dass das System „Mensch“, insbesondere wenn es sich um einen Intensivpatienten handelt, nur eingeschränkt durch reproduzierbare lineare mathematische Zusammenhänge und Korrelationen erfassbar ist. In der medizinischen Forschung ist das Verständnis detaillierter pathophysiologischer Vorgänge von besonderer Bedeutung. Aus der genauen Kenntnis dieser Vorgänge können sich wichtige therapeutische Ansatzpunkte ergeben. Am Anfang stehen jedoch Modelle, deren Zweck es ist, Bereiche zu identifizieren, auf die sich ein genauerer Blick lohnt. Da die klinische Forschung zu den Auswirkungen des erhöhten intraabdominellen Druckes noch am Anfang steht, hat sich die vorliegende Studie diesen Einstieg zum Ziel gesetzt.

Diesem Ansatz folgend liegt der Fokus dieser Studie also auf der Überprüfung und Weiterentwicklung der bisherigen Erkenntnisse im gemischten Kollektiv aus Patienten mit verschiedenen intensivpflichtigen Erkrankungen. Über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten wurden bei 42 Patienten Baseline-Charakteristika und Aufnahmelabore erfasst und insgesamt 401 Messungen hämodynamischer Parameter mittels PiCCO®, des ZVD, des arteriellen Blutdrucks, des Blasen drucks als Surrogat für den intraabdominellen Druck sowie Blutgasanalysen durchgeführt. Bei 262 dieser Messreihen waren die Patienten zum Messzeitpunkt maschinell beatmet. In diesen Fällen wurden zusätzlich die Beatmungseinstellungen und daraus resultierenden Atemwegsdrücke erfasst. Der mittlere Apache II- bzw. SOFA-Score bei Aufnahme betrug 19,2 (\pm 7,9) bzw. 9,0 (\pm 4,5). Weitere Kenngrößen für Hämodynamik, Lungenfunktion und Nierenfunktion wurden aus diesen Parametern unter Verwendung etablierter Formeln und Vereinfachungen berechnet.

Im ersten Schritt der Analyse konnte gezeigt werden, dass die Auswirkungen des erhöhten IAP auf verschiedene Organsysteme mittels erweiterter intensivmedizinischer Monitorings gemessen werden können. Im zweiten Schritt wurden die Beobachtungen der Studie vor dem Hinter-

grund der Ergebnisse vorhergehender Studien und pathophysiologischer Überlegungen interpretiert. Aus den so entstandenen Modellen zur Erklärung der gefundenen Zusammenhänge lassen sich weder Kausalität noch therapeutischen Konsequenzen ableiten. Es ergeben sich jedoch zahlreiche interessante Ansatzpunkte für weitere Studien mit dem Ziel, die Diagnostik intensivpflichtiger Erkrankungen um einen weiteren Parameter zu erweitern und so in Zukunft deren Therapie zu verbessern. Im folgenden abschließenden Abschnitt werden die wichtigsten Erkenntnisse der Studie nochmals zusammengefasst und miteinander in Verbindung gesetzt.

Nierenfunktion

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Beobachtungen wurden alle bereits am Tag der Studienaufnahme gemacht. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich für erhöhten IAP und erniedrigte GFR nachweisen. Die weiteren o.g. nicht signifikanten Zusammenhänge lassen darauf schließen, dass die IAP-induzierte Nierenfunktionsverschlechterung zu einem bedeutenden Teil über einen Abfall des Filtrationsgradienten durch einen IAP-bedingten Druckabfall vor sowie Druckanstieg nach dem Glomerulus vermittelt sind. Die Therapie des Nierenversagens bei möglicherweise unerkannter IAH birgt darüber hinaus die Gefahr eines Teufelskreises. Wird bei einem Patienten mit unbekannter IAH eine Oligurie beobachtet, Hypovolämie oder eine niedrige kardiale Auswurfleistung als Ursache vermutet und diese mittels Volumentherapie behandelt, droht eine weitere Erhöhung des IAP und damit eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion. Besonders bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz sind die Nieren für IAP-Erhöhungen anfällig. (Bellomo, Ronco et al. 2017) Es scheint also sinnvoll, den IAP sowohl bei der Diagnostik des ANV im intensivmedizinischen Setting als auch bei dessen Management zu berücksichtigen. Darüber hinaus kann die verhältnismäßig leicht und zuverlässig zu bestimmende Nierenfunktion zusammen mit dem IAP-Wert möglicherweise schon bei der intensivstationären Aufnahme als Indikator für weitere drohende IAH-bedingte Organversagen dienen.

Lungenfunktion

Die erste und wichtigste Erkenntnis bzgl. der Zusammenhänge zwischen IAP und Lungenfunktion ist die signifikant schlechtere Oxygenierung bei hohem IAP. Dieser direkte Zusammenhang wird auch in Studien zu den Auswirkungen von Parazentesen deutlich. Es zeigt sich, dass bei Patienten mit großen Mengen Aszites eine schnell verfügbare und sichere Maßnahme wie die Parazentese zu einem sofortigen Absinken des IAP und einer Verbesserung der Oxygenierung führt. (Levesque, Hoti et al. 2011, Phillip, Huber et al. 2014)

Etwas weniger eindeutig aber nicht weniger interessant sind die Beobachtungen in den Subgruppen. Besonders ausgeprägt scheint der Zusammenhang zwischen IAH und Verschlechterung der Oxygenierung bei Patienten mit Leberzirrhose, möglicherweise vermittelt durch einen erhöhten intrapulmonales Rechts-Links-Shunt. Die Überlegungen zur Rolle des IAP bei der Entste-

hung des HPS sind theoretischer Natur und die Daten der vorliegenden Studie liefern nur schwache Hinweise. Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose könnten jedoch von weiteren Studien zu diesem Thema profitieren. Interessant wäre eine präzisere Bestimmung des intrapulmonalen Shunts und entsprechender Assoziationen zum intraabdominellen Druck der entsprechenden Patienten.

Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen IAP und ELWI bei Sepsis. Ein erhöhter IAP zeigte sich in den Daten dieser Studie insbesondere bei Sepsis-Patienten mit einem erhöhten ELWI, d.h. mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines Lungenödems assoziiert. Bei Sepsis-Patienten scheint, ähnlich wie bei Patienten mit ANV, darüber hinaus eine Berücksichtigung des IAP bei der Steuerung der Volumentherapie sinnvoll. Es droht auch hier eine Art Teufelskreis. Das bei schwerer Sepsis häufige Kapillarleck und die damit verbundenen hämodynamischen Probleme machen oftmals die Infusion großer Volumina notwendig. In der Folge steigt der IAP und es kommt zur Ausbildung eines Lungenödems, welches durch den erhöhten IAP in der oben beschriebenen Weise weiter verschlimmert wird.

Die wider Erwarten spärlichen Assoziationen des IAP zur Lungenfunktion bei Patienten mit ARDS, Pneumonie oder respiratorischer Insuffizienz anderer Genese können nicht zufriedenstellend erklärt werden. Denkbar ist, dass die Auswirkungen des IAP vor allem beim primären ARDS gegenüber der fortgeschrittenen Lungenschädigung in den Hintergrund treten. Der IAP und sein Einfluss auf die Brustwandmechanik könnte hingegen bei der Entstehung des sekundären ARDS und in frühen Stadien einer Lungenschädigung eine wichtigere Rolle spielen.

Hämodynamik

In den Daten dieser Studie zeigte sich ein erhöhter IAP assoziiert mit einem erhöhten femoral gemessenen ZVD, d.h. einem erhöhten Druck in der Vena cava inferior. Die übrigen Parameter der Hämodynamik zeigten wenig Assoziationen zum IAP. Die Zusammenschau mit den Beobachtungen bzgl. Nieren- und Lungenfunktion erweckt den Eindruck, dass der erhöhte IAP seine Wirkung primär im Abdomen und den angrenzenden unteren Lungenabschnitten vermittelt über venöse Hypertonie und Störung der Mikrozirkulation entfaltet. Sekundär und systemisch wirken Mechanismen wie die bakterielle Translokation. Von einer ausgeprägten reinen Druckübertragung vom Abdomen in den gesamten Thorax und damit verbundener Beeinträchtigungen der Makrozirkulation wie bisher angenommen kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie im gemischten Kollektiv nicht ausgegangen werden. Messbaren Auswirkungen des verminderten venösen Rückstroms auf die kardiale Auswurfleistung, bedingt durch Störung des Blutflusses in der V. cava inferior bei erhöhtem IAP, wird vermutlich durch kreislaufwirksame therapeutische Maßnahmen erfolgreich entgegengesteuert. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass der IAP abseits tierexperimenteller Bedingungen einen geringeren Einfluss auf dem MAP ausübt als auf den ZVD. Zum einen befindet sich der ZVD physiologisch in der gleichen

Größenordnung wie der IAP selbst. Zum anderen ist der MAP ein wichtiger Zielparameter für die Steuerung der hämodynamischen Therapie. Mögliche Wechselwirkungen mit dem IAP werden daher sehr wahrscheinlich ebenfalls durch die therapeutischen Maßnahmen kaschiert.

Auch die Anatomie der Arterien im Vergleich zur Anatomie der Venen lässt die größere Resistenz des arteriellen Teils der Makrozirkulation gegenüber dem IAP plausibel erscheinen. Der erhöhte IAP ist also, den Ergebnissen der Studie folgend, bzgl. der Hämodynamik vor allem hinsichtlich des (abdominellen) venösen Blutflusses sowie der Mikrozirkulation von Bedeutung.

Die Integration der Ergebnisse dieser Studie mitsamt der dazugehörigen pathophysiologischen Überlegungen rücken abschließend die Mikrozirkulation in den Fokus. Einige der in dieser Studie beobachteten Auswirkungen des erhöhten IAP auf die einzelnen Organsysteme sind durch Beeinträchtigung der Mechanik des thorakalen Kompartiments und der Erhöhung des Drucks in Teilen des venösen Systems erklärt. Der signifikante Abfall von zentralvenöser Sättigung und zentralvenösem Sauerstoffpartialdruck sowie der erhöhte Sauerstoffverbrauch bei erhöhtem IAP im Kollektiv dieser Studie kann zwar auch Folge dieser Pathomechanismen sein. Er kann jedoch auch als Indiz für eine IAP-bedingte Beeinträchtigung der Mikrozirkulation gedeutet werden. Zukünftige Studien sollten diesem Thema besondere Aufmerksamkeit einräumen.

Eine interessante Studie aus dem Jahr 2005 stammt von Schachtrupp et al. Bei einer Gruppe von Schweinen wurde der IAP mittels Pneumoperitoneum auf 30 mmHg angehoben. Die kardiale Auswurfleistung wurde mittels Volumetherapie auf dem Niveau der Kontrollgruppe ohne IAH gehalten. Die histologische Untersuchung von Leber, Magen-Darm-Trakt, Niere und Lunge zeigte aber im Vergleich zur Kontrollgruppe mittel- bis hochgradige Schädigungen in der Gruppe mit erhöhtem IAP. (Schachtrupp, Lawong et al. 2005) Auch wenn diese Studie ihrem tierexperimentellen Charakter geschuldet nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar ist, bietet sie einen anschaulichen Übergang zum übergreifenden Fazit der vorliegenden Studie. Zu den vielleicht größten Herausforderungen bei der Diagnostik und Therapie intensivpflichtiger Erkrankungen zählen die Berücksichtigung aller betroffenen Organsysteme und ihrer gegenseitigen Wechselwirkungen sowie der sinnvolle Einsatz und die Integration einer großen Vielfalt an diagnostischen Instrumenten. Die Studie von Schachtrupp et al. ist ein anschauliches Beispiel dafür, dass der IAP erstens eine wertvolle Ergänzung zur bereits etablierten Diagnostik darstellt und zweitens seine Erhöhung mit relevanten Endorganschäden verbunden sein kann. Ein besseres Verständnis der Pathogenese dieser IAH-vermittelten Organschäden ist von großer Bedeutung für betroffene Patienten. Es ist anzunehmen, dass auch im Kollektiv dieser Studie die Parameter der arteriellen Makrozirkulation durch therapeutische Interventionen im Normbereich gehalten wurden. Die Auswirkungen des erhöhten IAP scheinen in diesem Kollektiv überwie-

gend über die therapeutisch weniger leicht zugängliche venöse Makrozirkulation, die Mikrozi-
kulation, die Atemmechanik und möglicherweise humorale Prozesse vermittelt zu sein.

Die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrücklich, dass der IAP als eine wei-
re wichtige Stellschraube in die Gruppe der Standardparameter zur Steuerung der intensivme-
dizinischen Therapie aufgenommen werden sollte. Weitere Studien zu den organspezifischen
Auswirkungen des erhöhten IAP und deren Pathogenese sowie seinen unterschiedlichen Aus-
wirkungen bei bestimmten Grunderkrankungen sind notwendig, um bereits vorhandenes Wis-
sen zu konkretisieren und so langfristig die Behandlung betroffener Patienten zu verbessern.

C. Literaturverzeichnis

Balogh, Z., J. J. De Waele, A. Kirkpatrick, M. Cheatham, S. D'Amours, M. Malbrain and S. World Society of the Abdominal Compartment (2007). "Intra-abdominal pressure measurement and abdominal compartment syndrome: the opinion of the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome." Crit Care Med **35**(2): 677-678; author reply 678-679.

Balogh, Z., J. J. De Waele and M. L. Malbrain (2007). "Continuous intra-abdominal pressure monitoring." Acta Clin Belg Suppl(1): 26-32.

Bein, T. and M. Pfeifer (2007). Intensivbuch Lunge: von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie, Med.-Wiss. Verlag-Ges.

Bellomo, R., C. Ronco, R. L. Mehta, P. Asfar, J. Boisrame-Helms, M. Darmon, J. L. Diehl, J. Duranteau, E. A. J. Hoste, J. B. Olivier, M. Legrand, N. Lerolle, M. Malbrain, J. Martensson, H. M. Oudemans-van Straaten, J. J. Parienti, D. Payen, S. Perinel, E. Peters, P. Pickkers, E. Rondeau, M. Schetz, C. Vinsonneau, J. Wendon, L. Zhang and P. F. Laterre (2017). "Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference." Ann Intensive Care **7**(1): 49.

Bloomfield, G. L., C. R. Blocher, I. F. Fakhry, D. A. Sica and H. J. Sugerman (1997). "Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels." J Trauma **42**(6): 997-1004; discussion 1004-1005.

Bloomfield, G. L., J. M. Dalton, H. J. Sugerman, P. C. Ridings, E. J. DeMaria and R. Bullock (1995). "Treatment of increasing intracranial pressure secondary to the acute abdominal compartment syndrome in a patient with combined abdominal and head trauma." J Trauma **39**(6): 1168-1170.

Bloomfield, G. L., P. C. Ridings, C. R. Blocher, A. Marmarou and H. J. Sugerman (1997). "A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure." Crit Care Med **25**(3): 496-503.

Box, G. E. (1979). "Robustness in the strategy of scientific model building." Robustness in statistics **1**: 201-236.

Bradley, S. E. and G. P. Bradley (1947). "The Effect of Increased Intra-Abdominal Pressure on Renal Function in Man." J Clin Invest **26**(5): 1010-1022.

Brown, L. M., K. D. Liu and M. A. Matthay (2009). "Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **297**(4): L547-558.

Cade, R., H. Wagemaker, S. Vogel, D. Mars, D. Hood-Lewis, M. Privette, J. Peterson, E. Schlein, R. Hawkins, D. Raulerson and et al. (1987). "Hepatorenal syndrome. Studies of the effect of vascular volume and intraperitoneal pressure on renal and hepatic function." Am J Med **82**(3): 427-438.

Caldwell, C. B. and J. J. Ricotta (1987). "Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure." J Surg Res **43**(1): 14-20.

Cheatham, M. L. (2009). "Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions." Scand J Trauma Resusc Emerg Med **17**: 10.

Cheatham, M. L., J. J. De Waele, I. De Laet, B. De Keulenaer, S. Widder, A. W. Kirkpatrick, A. B. Cresswell, M. Malbrain, Z. Bodnar, J. H. Mejia-Mantilla, R. Reis, M. Parr, R. Schulze and S. Puig (2009). "The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis." Crit Care Med **37**(7): 2187-2190.

Cheatham, M. L. and M. L. Malbrain (2007). "Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome." Acta Clin Belg Suppl(1): 98-112.

Cheatham, M. L., M. L. Malbrain, A. Kirkpatrick, M. Sugrue, M. Parr, J. De Waele, Z. Balogh, A. Leppaniemi, C. Olvera, R. Ivatury, S. D'Amours, J. Wendon, K. Hillman and A. Wilmer (2007). "Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations." Intensive Care Med **33**(6): 951-962.

Cheatham, M. L. and K. Safcsak (1998). "Intraabdominal pressure: a revised method for measurement." J Am Coll Surg **186**(5): 594-595.

Cheatham, M. L. and K. Safcsak (2010). "Is the evolving management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome improving survival?" Crit Care Med **38**(2): 402-407.

Cheatham, M. L., K. Safcsak, E. F. Block and L. D. Nelson (1999). "Preload assessment in patients with an open abdomen." J Trauma **46**(1): 16-22.

Cheatham, M. L., M. W. White, S. G. Sagraves, J. L. Johnson and E. F. Block (2000). "Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension." J Trauma **49**(4): 621-626; discussion 626-627.

Child, C. G. and J. G. Turcotte (1964). "Surgery and portal hypertension." Major Probl Clin Surg **1**: 1-85.

Citerio, G., E. Vascotto, F. Villa, S. Celotti and A. Pesenti (2001). "Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neurotrauma patients: a prospective study." Crit Care Med **29**(7): 1466-1471.

De Backer, D. and A. Durand (2014). "Monitoring the microcirculation in critically ill patients." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **28**(4): 441-451.

De Backer, D., S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. Buchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe and C. Ince (2007). "How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference." Crit Care **11**(5): R101.

De Hert, S. G., D. Robert, S. Cromheecke, F. Michard, J. Nijs and I. E. Rodrigus (2006). "Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max)." J Cardiothorac Vasc Anesth **20**(3): 325-330.

De Keulenaer, B. L., J. J. De Waele, B. Powell and M. L. Malbrain (2009). "What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure?" Intensive Care Med **35**(6): 969-976.

De Keulenaer, B. L., A. Regli, W. Dabrowski, V. Kaloiani, Z. Bodnar, J. I. Cea, A. A. Litvin, W. A. Davis, A. M. Palermo, J. J. De Waele and M. L. Malbrain (2011). "Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial." Intensive Care Med **37**(10): 1620-1627.

De Laet, I. and M. L. Malbrain (2007). "ICU management of the patient with intra-abdominal hypertension: what to do, when and to whom?" Acta Clin Belg Suppl(1): 190-199.

De Laet, I., M. L. Malbrain, J. L. Jadoul, P. Rogiers and M. Sugrue (2007). "Renal implications of increased intra-abdominal pressure: are the kidneys the canary for abdominal hypertension?" Acta Clin Belg Suppl(1): 119-130.

De Waele, J. J., I. De Laet, B. De Keulenaer, S. Widder, A. W. Kirkpatrick, A. B. Cresswell, M. Malbrain, Z. Bodnar, J. H. Mejia-Mantilla, R. Reis, M. Parr, R. Schulze, S. Compano and M. Cheatham (2008). "The effect of different reference transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis." Intensive Care Med **34**(7): 1299-1303.

De Waele, J. J., I. De Laet, A. W. Kirkpatrick and E. Hoste (2011). "Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome." Am J Kidney Dis **57**(1): 159-169.

Deeren, D. H., H. Dits and M. L. Malbrain (2005). "Correlation between intra-abdominal and intracranial pressure in nontraumatic brain injury." Intensive Care Med **31**(11): 1577-1581.

Dellinger, R. P., M. M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S. M. Opal, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, I. S. Douglas, R. Jaeschke, T. M. Osborn, M. E. Nunnally, S. R. Townsend, K. Reinhart, R. M. Kleinpell, D. C. Angus, C. S. Deutschman, F. R. Machado, G. D. Rubenfeld, S. A. Webb, R. J. Beale, J. L. Vincent and R. Moreno (2013). "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012." Crit Care Med **41**(2): 580-637.

Dennis, J. W., S. S. Menawat, O. O. Sobowale, C. Adams and J. M. Crump (1992). "Superiority of end-diastolic volume and ejection fraction measurements over wedge pressures in evaluating cardiac function during aortic reconstruction." J Vasc Surg **16**(3): 372-377.

Diebel, L., R. F. Wilson, J. Heins, H. Larky, K. Warsow and S. Wilson (1994). "End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients." J Trauma **37**(6): 950-955.

Diebel, L. N., S. A. Dulchavsky and W. J. Brown (1997). "Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome." J Trauma **43**(5): 852-855.

Diebel, L. N., S. A. Dulchavsky and R. F. Wilson (1992). "Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow." J Trauma **33**(1): 45-48; discussion 48-49.

Diebel, L. N., T. Myers and S. Dulchavsky (1997). "Effects of increasing airway pressure and PEEP on the assessment of cardiac preload." J Trauma **42**(4): 585-590; discussion 590-581.

Diebel, L. N., R. F. Wilson, S. A. Dulchavsky and J. Saxe (1992). "Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow." J Trauma **33**(2): 279-282; discussion 282-273.

Diebel, L. N., R. F. Wilson, M. G. Tagett and R. A. Kline (1992). "End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill." Arch Surg **127**(7): 817-821; discussion 821-812.

Fegler, G. (1954). "Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method." Q J Exp Physiol Cogn Med Sci **39**(3): 153-164.

Ganz, W., R. Donoso, H. S. Marcus, J. S. Forrester and H. J. Swan (1971). "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man." Am J Cardiol **27**(4): 392-396.

Gattinoni, L., P. Caironi, M. Cressoni, D. Chiumello, V. M. Ranieri, M. Quintel, S. Russo, N. Patroniti, R. Cornejo and G. Bugeo (2006). "Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome." N Engl J Med **354**(17): 1775-1786.

Gattinoni, L., P. Pelosi, P. M. Suter, A. Pedoto, P. Vercesi and A. Lissoni (1998). "Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?" Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 3-11.

Grilo-Bensusan, I. and J. M. Pascasio-Acevedo (2016). "Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know." World J Gastroenterol **22**(25): 5728-5741.

Guerin, L., X. Monnet and J. L. Teboul (2013). "Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(2): 177-185.

Hamilton, W. F., J. W. Moore, J. M. Kinsman and R. G. Spurling (1928). "SIMULTANEOUS DETERMINATION OF THE PULMONARY AND SYSTEMIC CIRCULATION TIMES IN MAN AND OF A FIGURE RELATED TO THE CARDIAC OUTPUT." American Journal of Physiology -- Legacy Content **84**(2): 338-344.

Harman, P. K., I. L. Kron, H. D. McLachlan, A. E. Freedlender and S. P. Nolan (1982). "Elevated intra-abdominal pressure and renal function." Ann Surg **196**(5): 594-597.

Heijnen, B. G., A. M. Spoelstra-de Man and A. B. Groeneveld (2017). "Low Transmission of Airway Pressures to the Abdomen in Mechanically Ventilated Patients With or Without Acute Respiratory Failure and Intra-Abdominal Hypertension." J Intensive Care Med **32**(3): 218-222.

Henriksen, J. H., G. B. Jensen and H. B. Larsson (2014). "A century of indicator dilution technique." Clin Physiol Funct Imaging **34**(1): 1-9.

Hofkens, P. J., A. Verrijcken, K. Merveille, S. Neiryneck, N. Van Regenmortel, I. De Laet, K. Schoonheydt, H. Dits, B. Bein, W. Huber and M. L. Malbrain (2015). "Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: results of a survey and state-of-the-art review." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(2): 89-116.

Huber, W., U. Mayr, A. Umgelter, M. Franzen, W. Reindl, R. M. Schmid and F. Eckel (2018). "Mandatory criteria for the application of variability-based parameters of fluid responsiveness: a prospective study in different groups of ICU patients." J Zhejiang Univ Sci B **19**(7): 515-524.

Huber, W. and F. Rockmann (2008). "Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings." Intensivmedizin und Notfallmedizin **45**(6): 337-359.

Huber, W. and R. M. Schmid (2007). "Akute Pankreatitis. Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie." Dtsch Arztebl Int **104**(25): 1832 - 1842.

Huber, W., A. Umgelter, W. Reindl, M. Franzen, C. Schmidt, S. von Delius, F. Geisler, F. Eckel, R. Fritsch, J. Siveke, B. Henschel and R. M. Schmid (2008). "Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index." Crit Care Med **36**(8): 2348-2354.

Joosten, A., B. Alexander and M. Cannesson (2015). "Defining goals of resuscitation in the critically ill patient." Crit Care Clin **31**(1): 113-132.

Josephs, L. G., J. R. Este-McDonald, D. H. Birkett and E. F. Hirsch (1994). "Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure." JTrauma **36**(6): 815-818; discussion 818-819.

Jung, C., M. Kelm and M. Ferrari (2016). "Beurteilung der Mikrozirkulation beim kritisch kranken Patienten." Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin **111**(7): 605-609.

Kamath, P. S. and W. R. Kim (2007). "The model for end-stage liver disease (MELD)." Hepatology **45**(3): 797-805.

Kashtan, J., J. F. Green, E. Q. Parsons and J. W. Holcroft (1981). "Hemodynamic effect of increased abdominal pressure." J Surg Res **30**(3): 249-255.

Kirkpatrick, A. W., F. D. Brenneman, R. F. McLean, T. Rapanos and B. R. Boulanger (2000). "Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients?" Can J Surg **43**(3): 207-211.

Kirkpatrick, A. W., R. Colistro, K. B. Laupland, D. L. Fox, D. E. Konkin, V. Kock, J. R. Mayo and S. Nicolaou (2007). "Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model." Crit Care Med **35**(1): 207-213.

Kirkpatrick, A. W., J. J. De Waele, I. De Laet, B. L. De Keulenaer, S. D'Amours, M. Bjorck, Z. J. Balogh, A. Leppaniemi, M. Kaplan, J. Chiaka Ejike, A. Reintam Blaser, M. Sugrue, R. R. Ivatury and M. L. Malbrain (2015). "WSACS - The Abdominal Compartment Society. A Society dedicated to the study of the physiology and pathophysiology of the abdominal compartment and its interactions with all organ systems." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(3): 191-194.

Kirkpatrick, A. W., D. J. Roberts, J. De Waele, R. Jaeschke, M. Malbrain, B. De Keulenaer, J. Duchesne, M. Bjorck, A. Leppaniemi, J. C. Ejike, M. Sugrue, M. Cheatham, R. Ivatury, C. G. Ball, A. Reintam Blaser, A. Regli, Z. J. Balogh, S. D'Amours, D. Debergh, M. Kaplan, E. Kimball and C. Olvera (2013). "Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome." Intensive Care Med **39**(7): 1190-1206.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**(10): 818-829.

Krebs, J., P. Pelosi, C. Tsagogiorgas, M. Alb and T. Luecke (2009). "Effects of positive end-expiratory pressure on respiratory function and hemodynamics in patients with acute respiratory failure with and without intra-abdominal hypertension: a pilot study." Crit Care **13**(5): R160.

Kron, I. L. (1989). "A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure." Crit Care Med **17**(7): 714-715.

Kumar, A., R. Anel, E. Bunnell, K. Habet, S. Zanotti, S. Marshall, A. Neumann, A. Ali, M. Cheang, C. Kavinsky and J. E. Parrillo (2004). "Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects." Crit Care Med **32**(3): 691-699.

Levesque, E., E. Hoti, J. Jiabin, J. Dellamonica, P. Ichai, F. Saliba, D. Azoulay and D. Samuel (2011). "Respiratory impact of paracentesis in cirrhotic patients with acute lung injury." J Crit Care **26**(3): 257-261.

Maddison, B., T. Best and R. M. Pearse (2007). Extravascular Lung Water Measurement. Intensive Care Medicine. J.-L. Vincent, Springer New York: 549-559.

Mair, S., J. Tschirdewahn, S. Gotz, J. Frank, V. Phillip, B. Henschel, C. Schultheiss, U. Mayr, S. Noe, M. Treiber, R. M. Schmid, B. Saugel and W. Huber (2017). "Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study." J Clin Monit Comput **31**(6): 1177-1187.

Malbrain, M. L. (2004). "Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal." Intensive Care Med **30**(3): 357-371.

Malbrain, M. L. (2004). "Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU?" Curr Opin Crit Care **10**(2): 132-145.

Malbrain, M. L., M. L. Cheatham, A. Kirkpatrick, M. Sugrue, M. Parr, J. De Waele, Z. Balogh, A. Leppaniemi, C. Olvera, R. Ivatury, S. D'Amours, J. Wendon, K. Hillman, K. Johansson, K. Kolkman and A. Wilmer (2006). "Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions." Intensive Care Med **32**(11): 1722-1732.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, B. M. Cesana, A. Reintam Blaser, J. Starkopf, M. Sugrue, P. Pelosi, P. Severgnini, G. Hernandez, N. Brienza, A. W. Kirkpatrick, A. Schachtrupp, J. Kempchen, E. Estenssoro, M. G. Vidal, I. De Laet and B. L. De Keulenaer (2014). "A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!)." Minerva Anestesiol **80**(3): 293-306.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, P. Pelosi, D. Bihari, R. Innes, V. M. Ranieri, M. Del Turco, A. Wilmer, N. Brienza, V. Malcangi, J. Cohen, A. Japiassu, B. L. De Keulenaer, R. Daelemans, L. Jacquet, P. F. Laterre, G. Frank, P. de Souza, B. Cesana and L. Gattinoni (2005). "Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study." Crit Care Med **33**(2): 315-322.

Malbrain, M. L., D. Chiumello, P. Pelosi, A. Wilmer, N. Brienza, V. Malcangi, D. Bihari, R. Innes, J. Cohen, P. Singer, A. Japiassu, E. Kurtop, B. L. De Keulenaer, R. Daelemans, M. Del Turco, P. Cosimini, M. Ranieri, L. Jacquet, P. F. Laterre and L. Gattinoni (2004). "Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study." Intensive Care Med **30**(5): 822-829.

Malbrain, M. L., I. De Laet, N. Van Regenmortel, K. Schoonheydt and H. Dits (2009). "Can the abdominal perimeter be used as an accurate estimation of intra-abdominal pressure?" Crit Care Med **37**(1): 316-319.

Malbrain, M. L. and I. E. De Laet (2009). "Intra-abdominal hypertension: evolving concepts." Clin Chest Med **30**(1): 45-70, viii.

Malbrain, M. L., I. E. De Laet, J. J. De Waele and A. W. Kirkpatrick (2013). "Intra-abdominal hypertension: definitions, monitoring, interpretation and management." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(2): 249-270.

Malbrain, M. L., J. J. De Waele and B. L. De Keulenaer (2015). "What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension." Anaesthesiol Intensive Ther.

Malbrain, M. L., D. Deeren and T. J. De Potter (2005). "Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention." Curr Opin Crit Care **11**(2): 156-171.

Malbrain, M. L., D. J. Roberts, I. De Laet, J. J. De Waele, M. Sugrue, A. Schachtrupp, J. Duchesne, G. Van Ramshorst, B. De Keulenaer, A. W. Kirkpatrick, S. Ahmadi-Noorbakhsh, J. Mulier, R. Ivatury, F. Pracca, R. Wise and P. Pelosi (2014). "The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients - a consensus review of 16. Part 1: definitions and pathophysiology." Anaesthesiol Intensive Ther **46**(5): 392-405.

Malbrain, M. L. and A. Wilmer (2007). "The polycompartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments!" Intensive Care Med **33**(11): 1869-1872.

Marik, P. E., X. Monnet and J. L. Teboul (2011). "Hemodynamic parameters to guide fluid therapy." Ann Intensive Care **1**(1): 1.

Maruschak, G. F. and J. F. Schauble (1985). "Limitations of thermodilution ejection fraction: degradation of frequency response by catheter mounting of fast-response thermistors." Crit Care Med **13**(8): 679-682.

Monge Garcia, M. I., A. Gil Cano and J. C. Diaz Monrove (2009). "Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients." Intensive Care Med **35**(1): 77-84.

Montenij, L. J., E. E. de Waal and W. F. Buhre (2011). "Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care." Curr Opin Anaesthesiol **24**(6): 651-656.

Moore, J. W., J. M. Kinsman, W. F. Hamilton and R. G. Spurling (1929). "STUDIES ON THE CIRCULATION." II. Cardiac Output Determinations; Comparison of the Injection Method with the Direct Fick Procedure **89**(2): 331-339.

Mullens, W., Z. Abrahams, H. N. Skouri, G. S. Francis, D. O. Taylor, R. C. Starling, E. Paganini and W. H. Tang (2008). "Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function?" J Am Coll Cardiol **51**(3): 300-306.

Newman, E. V., M. Merrell, A. Genecin, C. Monge, W. R. Milnor and K. W. Mc (1951). "The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves." Circulation **4**(5): 735-746.

Obeid, F., A. Saba, J. Fath, B. Guslits, R. Chung, V. Sorensen, J. Buck and M. Horst (1995). "Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance." Arch Surg **130**(5): 544-547; discussion 547-548.

Osman, D., C. Ridel, P. Ray, X. Monnet, N. Anguel, C. Richard and J. L. Teboul (2007). "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge." Crit Care Med **35**(1): 64-68.

P. Pelosi, M. Q., M.L.N.G. Malbrain (2007). "Respiratory effects of increased intra-abdominal pressure." Acta Clin Belg Suppl **2007**(62-Supplement 1): 78-88.

Pelosi, P., M. Croci, I. Ravagnan, M. Cerisara, P. Vicardi, A. Lissoni and L. Gattinoni (1997). "Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients." J Appl Physiol (1985) **82**(3): 811-818.

Pelosi, P., M. Croci, I. Ravagnan, P. Vicardi and L. Gattinoni (1996). "Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients." Chest **109**(1): 144-151.

Pelosi, P., D. D'Onofrio, D. Chiumello, S. Paolo, G. Chiara, V. L. Capelozzi, C. S. Barbas, M. Chiaranda and L. Gattinoni (2003). "Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different." Eur Respir J Suppl **42**: 48s-56s.

Pelosi, P., M. Quintel and M. L. Malbrain (2007). "Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics." Acta Clin Belg Suppl(1): 78-88.

Pelosi, P., D. Tubiolo, D. Mascheroni, P. Vicardi, S. Crotti, F. Valenza and L. Gattinoni (1998). "Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury." Am J Respir Crit Care Med **157**(2): 387-393.

Pelosi, P. and M. Vargas (2012). "Mechanical ventilation and intra-abdominal hypertension: 'Beyond Good and Evil'." Crit Care **16**(6): 187.

Phillip, V., B. Saugel, C. Ernesti, A. Hapfelmeier, C. Schultheiß, P. Thies, U. Mayr, R. M. Schmid and W. Huber (2014). "Effects of paracentesis on hemodynamic parameters and respiratory function in critically ill patients." BMC Gastroenterol **14**: 18.

Pinsky, M. R. (2007). "Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU." Chest **132**(6): 2020-2029.

Pinsky, M. R. (2012). "Heart lung interactions during mechanical ventilation." Curr Opin Crit Care **18**(3): 256-260.

Pinsky, M. R. (2014). "Functional haemodynamic monitoring." Curr Opin Crit Care **20**(3): 288-293.

Platell, C. F., J. Hall, G. Clarke and M. Lawrence-Brown (1990). "Intra-abdominal pressure and renal function after surgery to the abdominal aorta." Aust N Z J Surg **60**(3): 213-216.

Preisman, S., S. Kogan, H. Berkenstadt and A. Perel (2005). "Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators." Br J Anaesth **95**(6): 746-755.

Pugh, R. N., I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni and R. Williams (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg **60**(8): 646-649.

PULSION Medical Systems SE, G. (2014). "PiCCO Technologie - Broschüre."

Quintel, M., P. Pelosi, P. Caironi, J. P. Meinhardt, T. Luecke, P. Herrmann, P. Taccone, C. Rylander, F. Valenza, E. Carlesso and L. Gattinoni (2004). "An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury." Am J Respir Crit Care Med **169**(4): 534-541.

Ranieri, V. M., G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson, N. D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota and A. S. Slutsky (2012). "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition." Jama **307**(23): 2526-2533.

Rathgeber, J. (11.08.2010). Grundlagen der maschinellen Beatmung, Georg Thieme Verlag.

Regli, A., J. Chakera, B. L. De Keulenaer, B. Roberts, B. Noffsinger, B. Singh and P. V. van Heerden (2012). "Matching positive end-expiratory pressure to intra-abdominal pressure prevents end-expiratory lung volume decline in a pig model of intra-abdominal hypertension." Crit Care Med **40**(6): 1879-1886.

Regli, A., B. L. De Keulenaer, L. E. Hockings, G. C. Musk, B. Roberts and P. V. van Heerden (2011). "The role of femoral venous pressure and femoral venous oxygen saturation in the setting of intra-abdominal hypertension: a pig model." Shock **35**(4): 422-427.

Regli, A., L. E. Hockings, G. C. Musk, B. Roberts, B. Noffsinger, B. Singh and P. V. van Heerden (2010). "Commonly applied positive end-expiratory pressures do not prevent functional residual capacity decline in the setting of intra-abdominal hypertension: a pig model." Crit Care **14**(4): R128.

Regli, A., R. Mahendran, E. T. Fysh, B. Roberts, B. Noffsinger, B. L. De Keulenaer, B. Singh and P. V. van Heerden (2012). "Matching positive end-expiratory pressure to intra-abdominal pressure improves oxygenation in a porcine sick lung model of intra-abdominal hypertension." Crit Care **16**(5): R208.

Reinhart, K., H.-J. Kuhn, C. Hartog and D. L. Bredle (2004). "Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill." Intensive Care Medicine **30**(8): 1572-1578.

Rezende-Neto, J. B., E. E. Moore, M. V. Melo de Andrade, M. M. Teixeira, F. A. Lisboa, R. M. Arantes, D. G. de Souza and J. R. da Cunha-Melo (2002). "Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure." J Trauma **53**(6): 1121-1128.

Rhodes, A., L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochwerg, G. D. Rubenfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellinhan, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van der Poll, J. L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman and R. P. Dellinger (2017). "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016." Intensive Care Med **43**(3): 304-377.

Richards, W. O., W. Scovill, B. Shin and W. Reed (1983). "Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure." Ann Surg **197**(2): 183-187.

Richardson, J. D. and J. K. Trinkle (1976). "Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure." J Surg Res **20**(5): 401-404.

Ridings, P. C., G. L. Bloomfield, C. R. Blocher and H. J. Sugerman (1995). "Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion." J Trauma **39**(6): 1071-1075.

Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, M. Tomlanovich and G. Early Goal-Directed Therapy Collaborative (2001). "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." N Engl J Med **345**(19): 1368-1377.

Sakka, S. G., D. A. Reuter and A. Perel (2012). "The transpulmonary thermodilution technique." J Clin Monit Comput **26**(5): 347-353.

Sakka, S. G., C. C. Ruhl, U. J. Pfeiffer, R. Beale, A. McLuckie, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2000). "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution." Intensive Care Med **26**(2): 180-187.

Sanchez, N. C., P. L. Tenofsky, J. M. Dort, L. Y. Shen, S. D. Helmer and R. S. Smith (2001). "What is normal intra-abdominal pressure?" Am Surg **67**(3): 243-248.

Santa-Teresa, P., J. Muñoz, I. Montero, M. Zurita, M. Tomey, L. Álvarez-Sala and P. García (2012). "Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study." Ann Intensive Care **2**(Suppl 1): S3.

Saugel, B., S. V. Kirsche, A. Hapfelmeier, V. Phillip, C. Schultheiss, R. M. Schmid and W. Huber (2013). "Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit." J Crit Care **28**(4): 537.e531-539.

Saugel, B., S. Ringmaier, K. Holzapfel, T. Schuster, V. Phillip, R. M. Schmid and W. Huber (2011). "Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial." J Crit Care **26**(4): 402-410.

Schachtrupp, A., G. Lawong, M. Afify, J. Graf, C. Toens and V. Schumpelick (2005). "Fluid resuscitation preserves cardiac output but cannot prevent organ damage in a porcine model during 24 h of intraabdominal hypertension." Shock **24**(2): 153-158.

Scheuren, K., M. N. Wentz, C. Hainer, M. Scheffler, C. Lichtenstern, E. Martin, J. Schmidt, C. Bopp and M. A. Weigand (2009). "Left ventricular end-diastolic area is a measure of cardiac preload in patients with early septic shock." Eur J Anaesthesiol **26**(9): 759-765.

Simon, R. J., M. H. Friedlander, R. R. Ivatury, R. DiRaimo and G. W. Machiedo (1997). "Hemorrhage lowers the threshold for intra-abdominal hypertension-induced pulmonary dysfunction." J Trauma **42**(3): 398-403; discussion 404-395.

Siniscalchi, A., M. Pavesi, E. Piraccini, L. De Pietri, V. Braglia, F. Di Benedetto, A. Lauro, S. Spedicato, A. Dante, A. D. Pinna and S. Faenza (2005). "Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients with low right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation." Transplant Proc **37**(6): 2541-2543.

Smit, M., M. J. M. Werner, A. O. Lansink-Hartgring, W. Dieperink, J. G. Zijlstra and M. van Meurs (2016). "How central obesity influences intra-abdominal pressure: a prospective, observational study in cardiothoracic surgical patients." Ann Intensive Care **6**(1): 99.

Stewart, G. N. (1897). "Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it." The Journal of Physiology **22**(3): 159-183.

Sugrue, M. (2005). "Abdominal compartment syndrome." Curr Opin Crit Care **11**(4): 333-338.

Sugrue, M., A. Bauman, F. Jones, G. Bishop, A. Flabouris, M. Parr, A. Stewart, K. Hillman and S. A. Deane (2002). "Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure." World J Surg **26**(12): 1428-1431.

Sugrue, M., J. J. De Waele, B. L. De Keulenaer, D. J. Roberts and M. L. Malbrain (2015). "A user's guide to intra-abdominal pressure measurement." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(3): 241-251.

Sugrue, M., F. Jones, A. Lee, M. D. Buist, S. Deane, A. Bauman and K. Hillman (1996). "Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association?" World J Surg **20**(8): 988-991.

Swan, H. J., W. Ganz, J. Forrester, H. Marcus, G. Diamond and D. Chonette (1970). "Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter." N Engl J Med **283**(9): 447-451.

Tumgor, G. (2014). "Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome." World J Gastroenterol **20**(10): 2586-2594.

Umgelter, A., W. Reindl, M. Franzen, C. Lenhardt, W. Huber and R. M. Schmid (2009). "Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites." Intensive Care Med **35**(1): 152-156.

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonca, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **22**(7): 707-710.

Vincent, J. L., A. Rhodes, A. Perel, G. S. Martin, G. Della Rocca, B. Vallet, M. R. Pinsky, C. K. Hofer, J. L. Teboul, W. P. de Boode, S. Scolletta, A. Vieillard-Baron, D. De Backer, K. R. Walley, M. Maggiorini and M. Singer (2011). "Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16." Crit Care **15**(4): 229.

von Delius, S., W. Huber and R. M. Schmid (2010). "Messung des intraabdominellen Drucks." Intensivmedizin und Notfallmedizin **47**(5): 392-401.

von Delius, S., A. Karagianni, J. Henke, A. Preissel, A. Meining, E. Frimberger, R. M. Schmid and W. Huber (2007). "Changes in intra-abdominal pressure, hemodynamics, and peak inspiratory pressure during gastroscopy in a porcine model." Endoscopy **39**(11): 962-968.

Walker, J. and L. M. Criddle (2003). "Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome." Am J Crit Care **12**(4): 367-371; quiz 372-363.

Wauters, J., P. Claus, N. Brosens, M. McLaughlin, G. Hermans, M. Malbrain and A. Wilmer (2012). "Relationship between Abdominal Pressure, Pulmonary Compliance, and Cardiac Preload in a Porcine Model." Crit Care Res Pract **2012**: 763181.

Wauters, J., P. Claus, N. Brosens, M. McLaughlin, M. Malbrain and A. Wilmer (2009). "Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure." J Trauma **66**(3): 713-719.

Wendt, E. (1876). Über den einfluss des intraabdominalen druckes auf die absonderungsgeschwindigkeit des harnes. Arch Physiologische Heilkunde. **57**: 525-527.

Wise, R., D. J. Roberts, S. Vandervelden, D. Debergh, J. J. De Waele, I. De Laet, A. W. Kirkpatrick, B. L. De Keulenaer and M. L. Malbrain (2014). "Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey." Anaesthesiol Intensive Ther.

Wise, R., D. J. Roberts, S. Vandervelden, D. Debergh, J. J. De Waele, I. De Laet, A. W. Kirkpatrick, B. L. De Keulenaer and M. L. Malbrain (2015). "Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(1): 14-29.

Zhang, H. Y., D. Liu, H. Tang, S. J. Sun, S. M. Ai, W. Q. Yang, D. P. Jiang and L. Y. Zhang (2016). "Study of intra-abdominal hypertension prevalence and awareness level among experienced ICU medical staff." Mil Med Res **3**(1): 27.

D. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst dem Direktor der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar, Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern und im Besonderen bei den Pflegekräften der Station 2/11 für die Hilfsbereitschaft, die mir während der Erhebung der Daten entgegen gebracht wurde.

Danken möchte ich außerdem meiner Kommilitonin Barbara Ritzer, die gewissenhaft und sorgfältig einen großen Teil der Daten für diese Studie erhoben hat. Schwerer wiegt allerdings die moralische Unterstützung, besonders am Anfang der Arbeit an diesem Projekt, ohne die mir dessen Vollendung ungleich schwerer gefallen wäre.

Besonders dankbar bin ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, der mich mit seiner Begeisterung für die Themen dieser Studie ansteckte und damit einen wichtigen Grundstein für meine weitere berufliche Zukunft legte. Er betreute meine Arbeit über den gesamten Zeitraum mit viel Geduld und wertvollen fachlichen Anregungen ohne mir bei der freien Gestaltung Grenzen zu setzen.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie. Meiner Schwester, die es schaffte rechtzeitig mein Interesse für die Statistik zu wecken und meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung, ihr Verständnis und ihr Vertrauen, mit dem sie mich auf meinem bisherigen Weg (mit allen seinen kleineren Umwegen) begleitet haben.

E. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Tobias Benjamin Lenz
Adresse	Landwehrstraße 51 80336 München
Geburtsdatum	04.10.1988
Geburtsort	Berlin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische und akademische Ausbildung

05/2016 – 04/2017	Studium der Humanmedizin, Praktisches Jahr Abschluss: dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,0) TU München, Universität Basel, Universität Buenos Aires
10/2010 – 04/2016	Studium der Humanmedizin Abschlüsse: zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0) erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,5) TU München und LMU München
02/2014 – 08/2014	Erasmus-Studienaufenthalt Universität Miguel Hernández Elche, Spanien
10/2009 – 07/2010	Studium der Biochemie JMU Würzburg
09/1999 – 06/2008	Gymnasium Veitshöchheim Abschluss: Abitur (Note: 1,6)

Praktisches Jahr

12/2016 – 04/2017:	Hospital de Clínicas „José de San Martín“, Universität Buenos Aires Klinik für Chirurgie
09/2016 – 12/2016:	Universitätsspital Basel, Universität Basel Klinik Innere Medizin
05/2016 – 09/2016:	Klinikum rechts der Isar, TU München Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie