



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Klinisch-experimentelle Studie zum pulmonalvaskulären
Permeabilitätsindex bei femoraler ZVK-Lage: Korrektur des
femorale PVPI und Korrelation mit dem Oxygenationsindex
und dem Horovitz Quotienten**

Benedikt Ruben Abel

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

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Rasch
2. Prof. Dr. Hans Hoffmann

Die Dissertation wurde am 31.05.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	5
1. EINLEITUNG	9
1.1 Entwicklung des hämodynamischen Monitorings	10
1.2 Herzzeitvolumen	13
1.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens	15
1.3.1 Ficksches Prinzip	15
1.4 Diskontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens	16
1.4.1 Indikatordilutionsverfahren	16
1.4.1.1 Farbstoffdilution	17
1.4.1.2 Thermodilution	18
1.4.1.2.1 Die pulmonalarterielle Thermodilution	20
1.4.1.2.2 Die transpulmonale Thermodilution	21
1.4.2.1 MTt, ITTV und ITBV	21
1.4.2.2 Downslope time	24
1.5 Bestimmung von volumetrischen Parametern mittels transpulmonaler Thermodilution	25
1.5.1 Pulmonales Thermovolumen	25
1.5.2 Intrathorakales Thermovolumen	26
1.5.3 Globales enddiastolisches Volumen	26
1.5.4 Intrathorakales Blutvolumen	27
1.5.5 Pulmonales Blutvolumen	28
1.5.6 Extravaskuläres Lungenwasser	28
1.5.7 Pulmonaler vaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)	28
1.6 Kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens	29
1.6.1 Pulskonturanalyse	29
1.6.2 Herzindex (HI)	30
1.7 Lungenödem	31

1.7.1 Kardiales Lungenödem	32
1.7.2 Acute Respiratory Distress Syndrom	33
1.8 Funktionelle Parameter der Oxygenierung	36
1.8.1 Horovitz Quotient	36
1.8.2 Oxygenationsindex	36
1.9 Differentialdiagnostik und Therapie des ARDS/hydrostatischen Lungenödems	37
2. FRAGESTELLUNG	39
3. MATERIAL UND METHODEN	41
3.1 Studienart	41
3.2 Patientenkollektiv	42
3.3 Studienpopulation	42
3.4 Einschlusskriterien	43
3.5 Ausschlusskriterien	43
3.6 Datengewinnung	43
3.6.1 Versuchsaufbau	43
3.6.2 Gewonnene Daten	45
3.6.3 Exemplarische Beschreibung einer Messung	47
3.7 Verwendete Daten und deren Berechnung	50
3.7.1 Berechnung des PVPI_kor_bw und den zugrundeliegenden Parametern	50
3.7.1.1 Entindizierung des EVLWI	50
3.7.1.2 Entindizierung des GEDVI	51
3.7.1.3 PVPI_kor_bw	51
3.7.2 Berechnung des PVPI_kor_ratio und den zugrundeliegenden Parametern	51
3.8 Statistische Analyse	53
4. ERGEBNISSE	55
4.1 Patientencharakteristika	55
4.2 Untersuchung der PVPIs hinsichtlich eines systematischen Fehlers	60

4.2.1 Unterschied unkorrigierter PVPI und alternative PVPIs bei femoraler Katheterlage	60
4.2.2 Signifikanz des Unterschiedes in der femoralen Subgruppe	61
4.3 Verhalten des PVPIs gegenüber dem klinisch verwendeten Cut-Off nach Korrektur	62
4.3.1 Femorale Subgruppe	62
4.3.2 Prüfung der Korrekturen	64
4.4 Korrelationen des korrigierten und des unkorrigierten PVPIs mit funktionellen Parametern	65
4.4.1 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Horovitz Quotienten	66
4.4.2 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Oxygenationsindex	67
4.4.3 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit den Leukozyten	67
4.4.4 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit der Körpertemperatur	68
4.4.5 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Laktat	69
4.4.6 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Herzindex	69
4.5 Einfluss des Herzrhythmus auf den PVPI	70
5. DISKUSSION	72
5.1 Systematische Verfälschung des PVPIs und Auswirkung der Korrektur	72
5.2 Auswirkung der Korrektur auf den klinisch angewendeten Cut-Off	76
5.3 Korrelation des korrigierten PVPIs mit Oxygenationsparametern	80
5.4 Korrelation des korrigierten PVPI mit Inflammationsparametern	86
5.5 Korrelation des PVPIs mit dem Laktat	90
5.6 Korrelation des PVPIs mit dem Herzindex und dem Herzrhythmus	93
5.7 Limitationen und Ausblick	99
6. ZUSAMMENFASSUNG	102
7. QUELLENVERZEICHNIS	105

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 FRANK - STARLING - MECHANISMUS	14
ABBILDUNG 2 THERMODILUTIONSKURVE NACH HAMILTON	18
ABBILDUNG 3 TRANSPULMONALE THERMODILUTION.....	21
ABBILDUNG 4 MEAN TRANSIT TIME	22
ABBILDUNG 5 ITTV	23
ABBILDUNG 6 DOWNSLOPE TIME.....	25
ABBILDUNG 7 PULMONALES THERMOVOLUMEN	26
ABBILDUNG 8 GLOBALES ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN	27
ABBILDUNG 9 INFLAMMATORISCHES VS. HYDROSTATISCHES LUNGENÖDEM	35
ABBILDUNG 10 VERTEILUNG DER ZVK LAGEN	57
ABBILDUNG 11 ANZAHL DER THERMODILUTIONSMESSUNGEN PRO PATIENT	57
ABBILDUNG 12 BOXPLOTS DER FEMORALEN PVPIS.....	61
ABBILDUNG 13 VERGLEICH DER BEIDEN FEMORALEN KORRIGIERTEN PVPIS.....	64

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	56
TABELLE 2 BEATMUNGSSITUATION	58
TABELLE 3 AUFNAHMEINDIKATIONEN ICU	59
TABELLE 4 VORERKRANKUNGEN IM PATIENTENKOLLEKTIV	59
TABELLE 5 MEDIANE DER FEMORALEN PVPIS.....	60
TABELLE 6 KREUZTABELLE FEMORAL UNKORRIGIERTER VS. KORRIGIERTER PVPI (KOR_BW).....	63
TABELLE 7 KREUZTABELLE FEMORAL UNKORRIGIERTER VS. KORRIGIERTER PVPI (KOR_RATIO).....	64
TABELLE 8 MITTELWERT UND MEDIAN.....	65
TABELLE 9 KORRELATION PVPI MIT HOROVITZ QUOTIENT.....	66
TABELLE 10 KORRELATION PVPI MIT OXYGENATIONSINDEX.....	67
TABELLE 11 KORRELATION PVPI MIT LEUKOZYTEN.....	67
TABELLE 12 KORRELATION PVPI MIT TEMPERATUR	68
TABELLE 13 KORRELATION PVPI MIT LAKTAT	69
TABELLE 14 KORRELATION PVPI MIT HERZINDEX	69
TABELLE 15 MEDIANE KORRIGIERTER PVPI AUFGETEILT NACH HERZRHYTHMUS.....	70
TABELLE 16 MEDIANE GEDVI AUFGETEILT NACH HERZRHYTHMUS.....	71

Abkürzungsverzeichnis

_bw	Basiswerte
_ratio	Korrigiert mit dem Verhältnis aus unkorrigiertem und korrigiertem GEDV
_fem	Femoral
_jug	Jugulär
_kat	Kategorisiert
_kor	Korrigiert
_unkor	Unkorrigiert
A _{AO}	Impedanz der Aorta
actBW	Actual body weight
ALI	Acute lung injury
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation score
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
A _{sys}	Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve
AUC	Area under the curve
avDO ₂	Arteriovenöse Konzentrationsdifferenz der O ₂ -Sättigung
BGA	Blutgasanalyse
BSA	Body surface area
CO	Cardiac output
CPAP	Continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
DSt	Downslope time
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex (Cardiac Index)
HMV	Herzminutenvolumen

HR	Herzrhythmus
HZV	Herzzeitvolumen
HZVPC	Herzzeitvolumen der Pulskontur
HQ	Horovitz Quotient
IBW	Ideal body weight
ICG	Indocyaningrün
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTt	Mean Transit time
NaCl	Natriumchlorid
OI	Oxygenationsindex
oxy	Oxygenierung
PAK	Pulmonal arterieller Katheter
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	Positiv endexpiratory pressure
PKA	Pulskonturanalyse
PPV	Pulse pressure variation
predBW	Predicted body weight
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonal vaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium
ROC	Receiver operating characteristics

RV	Rechter Ventrikel
SOFA	Sequential organ failure assessment score
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
V	Volumen
VHF	Vorhofflimmern
VO ₂	Absolute Menge des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs
ZA ₀	Impedanz der Aorta
ZVD	Zentral venöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1.Einleitung

Zentraler Bestandteil der Intensivmedizin ist die engmaschige Überwachung des Gesundheitszustandes der kritisch kranken Patienten.

Hierfür besteht die Notwendigkeit immer genauerer Methoden zur Überwachung der Vitalparameter und im Speziellen der hämodynamischen Situation der Patienten.

Organversagen und Sekundärkomplikationen sind einerseits ein häufiger Grund für die Verlegung von Patienten auf eine Intensivstation, andererseits treten diese in relevantem Maß im Rahmen von intensivmedizinischen Behandlungen auf (T. M. Bingold et al., 2015).

Der Volumenstatus ist von besonderem Interesse, da dieser Einfluss auf die Organperfusion hat und je nach Krankheitsbild ein Volumenmangel oder eine Volumenüberladung ein Organversagen als Komplikation bedingen kann.

Der Gesundheitsstatus der Patienten ist dynamisch und um Selbigen adäquat zu überwachen, müssen alle relevanten Organsysteme wie Herz, Kreislauf, Lunge, Niere, Leber und Hämatopoese überwacht werden.

In diesem Zusammenhang werden die Überwachung von Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur sowie Diurese allgemein hin als Minimalanforderung i.S. eines Basismonitorings betrachtet (U. Janssens et al., 2006).

Jedoch zeigen sich die im Rahmen des Basismonitorings standardmäßig erhobenen (Vital-) Parameter wie Herzfrequenz, O₂-Sättigung, Blutdruck und Körpertemperatur als nicht ausreichend, um bei schwerkranken Patienten valide Rückschlüsse auf zugrunde liegende Pathologien und die Organfunktionen/-perfusionsen zuzulassen (C. Wiesenack, 2010).

Als Hinweis für die Notwendigkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitorings bei kritisch kranken Patienten konnte eine Arbeit aus dem Jahr 2005 von Reuter und Goetz zeigen, dass anhand des Blutdrucks keine validen Rückschlüsse auf eine ausreichende Organperfusion gezogen werden können. Für eine genaue Aussage über die Organperfusion und somit teilweise auch über die Organfunktion empfiehlt sich ein spezifischeres hämodynamisches Monitoring (D. A. Reuter et al., 2005).

Bereits in den 1980er und 1990er Jahren konnte William C. Shoemaker an einem Kollektiv chirurgischer Patienten zeigen, dass die perioperative Letalität durch die Optimierung des Volumenstatus, der Inotropie und der Nachlast deutlich gesenkt werden konnte (W. C. Shoemaker et al., 1992).

Diese Annahmen konnten auch in Untersuchungen jüngeren Datums bestätigt werden: ein optimales Volumenmanagement senkt die Häufigkeit von Komplikationen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (M. S. Goepfert et al., 2013).

Die Konsequenz aus den genannten Untersuchungen macht die Notwendigkeit eines validen hämodynamischen Monitorings mit möglichst genauen Informationen über Organperfusion und Genese einzelner Organausfälle/-schäden deutlich.

Von einem erweiterten Monitoring kann übereinstimmend gesprochen werden, wenn die o.g. Verfahren durch Pulmonalarterienkatheter (PAK) oder später durch transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO®) ergänzt werden (U. Janssens et al., 2006; C. Wiesenack, 2010).

Ziel dieses erweiterten Monitorings ist die Optimierung der kardialen Vorlast und Nachlast, eine Optimierung des Volumenstatus zur Vermeidung von Volumenüberladung einzelner Organe, um die Makrozirkulation und letztendlich die Mikrozirkulation sicher zu stellen.

Aus diesem Grund waren und sind nach wie vor jene Systeme mit den entsprechenden Parametern von besonderem Interesse, welche Rückschlüsse auf den Volumenstatus und auf die Gewebepерfusion zulassen.

1.1 Entwicklung des hämodynamischen Monitorings

Mit dem Swan-Ganz-Katheter (Pulmonalarterienkatheter = PAK) entstand in den 1970er Jahren erstmals die Möglichkeit die o.g. Vorgaben in Bezug auf das hämodynamische Monitoring zu erfüllen. Dieser Katheter wurde über eine zentrale Vene durch den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel eingebracht und die Katheterspitze in der Pulmonalarterie platziert (W. Zink et al., 2001).

Erstmals ließen sich Parameter wie der Pulmonalarteriendruck bzw. der Pulmonalarterienverschlussdruck und damit indirekt Rückschlüsse auf die links atrialen Druckverhältnisse ermitteln. Zusätzlich ergab sich die Möglichkeit mittels Indikator-dilutionsverfahren das Herzzeitvolumen zu ermitteln.

Der PAK und auch das im Folgenden beschriebene PiCCO®-System bieten die Möglichkeit eines Indikator-dilutionsverfahrens, bei welchem ein Indikator appliziert wird und seine Konzentration im Verhältnis zur Zeit an einem distalen Ort der Strombahn gemessen wird.

Während der PAK zum einen den ZVD, pulmonalarterielle Drücke, sowie rechtsventrikuläre Drücke darstellt, kann mit dem Indikator-dilutionsverfahren der Blutfluss zwischen rechtem Vorhof und pulmonaler Strombahn dargestellt werden. Durch die Kombination von PAK und Thermodilution bot sich erstmals die Möglichkeit eines kommerziell angebotenen und bettseitig verfügbaren hämodynamischen Monitorings, welches abgesehen von Druckparametern auch den Fluss, also das HZV, darstellte.

Der zunächst als Goldstandard etablierte PAK wurde aufgrund seiner hohen Invasivität zunehmend hinterfragt, sodass mit dem PiCCO®-System eine weniger invasive Methode entwickelt wurde.

Für das PiCCO®-System wird ein zentraler Venenzugang i.S. eines ZVKs und ein arterieller Katheter mit einem Thermosensor (Thermistor) im arteriellen System etabliert. Die bei diesem System angewendete und im Folgenden erläuterte Thermodilution erfolgt als transkardiopulmonale Thermodilution.

Entsprechend des beschriebenen Unterschiedes bezüglich der eingeschlossenen Strombahn zwischen PAK und PiCCO® bietet Ersterer nur Rückschlüsse auf die o.g. Drücke sowie das HZV, während das PiCCO®-System mittels TPTD eine ungleich größere Menge an Informationen bzw. Parametern bietet.

Ein Teil der durch das PiCCO®-System gewonnenen Parameter wird durch die Hinzunahme der Pulskonturanalyse zur transkardiopulmonalen Thermodilution

ermöglicht. Hierdurch können zusätzlich dynamische Parameter wie die Pulsdruckvariation (PPV) und die Schlagvolumenvariation (SVV) ermittelt werden.

Die Schritte zur Verbesserung des Monitorings für kritisch kranke Patienten sind besonders im Bereich der volumetrischen Parameter relevant, da eine Optimierung des Volumenstatus eine Optimierung der Perfusion und umgekehrt die Verhinderung einer Volumenüberladung bedeutet.

In diesem Zusammenhang rücken volumetrische Parameter, wie das GEDV und EVLW, sowie der aus diesen Größen abgeleitete PVPI in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Volumenparameter, welche mittels Indikatorverfahren erhoben werden (GEDV, EVLW), bieten zunächst in ihrer Reinform keine interindividuelle Vergleichbarkeit. Um eine Vergleichbarkeit bzw. Objektivierung der Werte zu erreichen, um sie für Diagnostik und Steuerung von Therapien nutzbar zu machen, müssen diese Parameter indiziert werden. Erreicht wird eine Indizierung meist durch eine Einberechnung der Körperoberfläche (KOF) oder des Körpergewichts (actBW).

Während das GEDV als Vorlastparameter eine Aussage über den globalen Volumenstatus bietet, kann das EVLW eine Aussage über die Menge an extravasaler Flüssigkeit in der Lunge bieten.

Der aus dem GEDV und EVLW abgeleitete PVPI ermöglicht darüber hinaus Informationen über die Genese eines Lungenödems. So kann mittels PVPI differenziert werden, ob das Lungenödem aufgrund eines erhöhten hydrostatischen Drucks in der Lungenstrombahn, oder aufgrund einer erhöhten Gefäßpermeabilität besteht (S. Kushimoto et al., 2012).

Im Folgenden schließt sich eine theoretische Einführung in die Grundlagen an, welche für das tiefergehende Verständnis dieser Arbeit und die Berechnung von EVLW, GEDV und PVPI Voraussetzung ist, bevor auf das eigentliche Thema genauer eingegangen werden wird.

1.2 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) als Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) beschreibt diejenige Menge an Blut, welche das Herz pro Zeiteinheit durch den Kreislauf bewegt.

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

Anhand dieser Beschreibung lässt sich die Wichtigkeit des Herzzeitvolumens zur Beurteilung des Herz-/Kreislaufsystems abschätzen.

In einer Arbeit aus dem Jahr 1930 bezeichnet Frank die auf Druckparametern basierende Volumetherapie als Fehlentwicklung und macht hierfür das ungleich leichtere Messen von Druck im Gegensatz zu Flussparametern (HZV) verantwortlich (O. Frank, 1930).

Durch die Darstellung der Makroperfusion bildet die Kenntnis des HZV bei der Volumetherapie letztlich eine wichtige Information.

Das Herzzeitvolumen kann physiologischer Weise stark variieren. Als Produkt zweier Größen kann sich das Herzzeitvolumen unter physiologischen Bedingungen von 5 Litern pro Minute auf bis zu 25 Liter pro Minute steigern. Dies geschieht durch die Veränderung einer oder beider Größen und soll im Folgenden zunächst für die Herzfrequenz und anschließend für das Schlagvolumen beschrieben werden.

Der Sinusknoten als „Taktgeber“ des Herzens und die nachgeschalteten Elemente des Reizleitungssystems werden sowohl vom Sympathikus (Noradrenalin) als auch vom Parasympathikus (Acetylcholin) beeinflusst, die Herzfrequenz unterliegt somit vegetativen Reizen. Die Herzfrequenz kann entsprechend der physiologischen Anforderungen altersabhängig angepasst werden (R. Larsen, 2012). Die andere variable Größe stellt das pro Schlag ausgeworfene Blutvolumen (Schlagvolumen) dar.

Während die Herzfrequenz einfach mittels EKG oder Pulspalpation erfasst werden kann, bedarf es zur Darstellung des Schlagvolumens eines erweiterten Monitorings.

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt einen Vorgang, welcher das Herz befähigt, seinen Auswurf kurzfristig sowohl an erhöhte Füllungsvolumina (Vorlast), als auch an einen veränderten mittleren Aortendruck (Nachlast) anzupassen.

Bei gesteigerter Vorlast kommt es zu einer verstärkten Vordehnung der Myofilamente und über zelluläre Mechanismen zu einer Erhöhung der Kontraktilität.

Im Falle einer erhöhten Nachlast muss das Herz gegen einen erhöhten Widerstand Volumen auswerfen. Das verbleibende erhöhte endsystolische Volumen führt zu einer Steigerung der Vorlast und damit zu einer gesteigerten Kontraktilität, letztendlich kann das Schlagvolumen so auch bei erhöhter Nachlast konstant gehalten werden (R. Larsen, 2012).

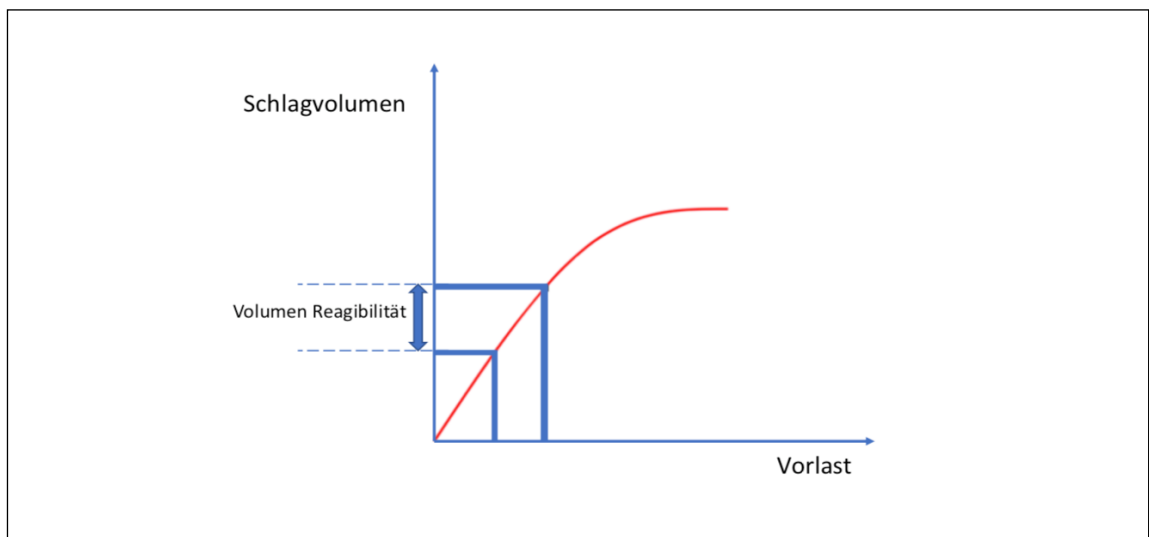


Abbildung 1 Frank - Starling - Mechanismus

1.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens

Durch die Kenntnis des Herzzeitvolumens und der zugrundeliegenden bzw. beeinflussenden Größen erschließt sich die Notwendigkeit einer möglichst genauen Quantifizierung des Selbigen für ein grundlegendes Verständnis der Hämodynamik bei kritisch kranken Patienten (D. A. Reuter et al., 2005).

Die heute bekannten Verfahren können zur Unterteilung in diskontinuierliche und kontinuierliche Verfahren differenziert werden.

Das erste Verfahren, mittels welchem eine Erhebung des Herzzeitvolumens möglich war, wurde 1870 von Adolf Fick beschrieben (A. Hoeft, 1995).

Dieses nach dem Autor benannte Ficksche Prinzip stellt die Grundlage für die heute bekannten Indikatordilutionsverfahren dar und soll im Folgenden dargestellt werden.

1.3.1 Ficksches Prinzip

Adolf Fick bezieht sich in seiner Theorie auf das Prinzip der Massenerhaltung. Die von einem Organ aus dem Blut aufgenommene Menge eines Indikators, nach Ausschluss einer Leckage bzw. eines Shunts, entspricht der Differenz von zu- und abgeführtem Indikator.

Für den Indikator Sauerstoff, auf welchen Fick sich bezieht, ergibt sich folgende Formel:

$$\text{HMV} = \text{Indikator} / \text{Fläche unter der Kurve}$$

$$\text{HMV} = V_{O_2} / a\bar{v}D_{O_2} (\text{l/min})$$

Zur Bestimmung des HZV mittels des beschriebenen Gesetzes werden zur Messung des zugeführten Indikators (Sauerstoff) eine Spirometrie, und zur Erhebung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz venöse und arterielle BGAs benötigt.

Die Bestimmung des HZV mittels des Fickschen Prinzips konnte sich aufgrund seiner Invasivität und des benötigten Aufwands nicht in der Praxis durchsetzen.

1.4 Diskontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die mittels Indikatordilutionsverfahren ermittelten Parameter werden durch einzelne und regelmäßig zu wiederholende Messungen erhoben und daher als diskontinuierliche Messgrößen bezeichnet. Hiervon abzugrenzen sind die kontinuierlich erhobenen Parameter, welche stetig mittels Pulskonturanalyse erfasst werden.

1.4.1 Indikatordilutionsverfahren

Alle diskontinuierlichen Dilutionsmessverfahren beziehen sich in ihrer historischen Entwicklung auf das beschriebene Ficksche Prinzip. Die Idee, einen Indikator an einem bestimmten Punkt im venös vaskulären System zu applizieren und distal davon in Abhängigkeit von der Zeit eine Konzentrationsveränderung nachzuweisen, war keine neue Idee, liegt allen Indikatordilutionsmethoden zugrunde und wurde erstmals mit der Farbstoffverdünnungsmethode umgesetzt. So lassen sich anhand der Geschwindigkeit und der Konzentration, mit welcher der Indikator „hinter dem Herzen“ anflutet, Rückschlüsse auf kardiale Funktionen sowie das HZV schließen.

Nachfolgend sollen die Kriterien und Überlegungen geschildert werden, welche einen idealen Indikator beschreiben.

Zunächst sollte, entsprechend dem Grundgedanken der Medizin „do no further harm“, ein Indikator nicht toxisch sein. Sinn des Indikators ist es, den Blutstrom quantifizierbar zu machen, daher muss sich dieser möglichst homogen im Blut lösen. Eine ausreichend schnelle Verstoffwechslung bzw. ein ausreichend schnelles Verlassen des Kreislaufs ist zudem Voraussetzung, um durch Rezirkulation entstehende Messfehler auszuschließen.

Für die alleinige Darstellung des HZV sollte ein Indikator im Intravasalraum verbleiben, was im Fall von Farbstoffen häufig durch die Bindung an Plasmaproteine gegeben ist.

Neben den bereits beschriebenen bzw. noch folgenden historisch ursprünglichen Methoden unter Verwendung von Gas bzw. Farbstoff als Indikatoren, kommen heute in der klinischen Praxis vor allem thermische Indikatoren mit Kochsalzlösung als Trägersubstanz zum Einsatz. Diese Indikatoren sind nicht auf

den Intravasalraum beschränkt. Zum einen bietet dies einen Gewinn an Informationen, bedarf jedoch andererseits unten beschriebener mathematischer Lösungen, um eine Bestimmung intravasaler Volumina vorzunehmen. Die Verwendung von Thermoindikatoren erfüllt viele der o.g. Kriterien eines idealen Indikators.

1.4.1.1 Farbstoffdilution

Die Farbstoffverdünnungsmethode, von George Neil Stewart 1897 beschrieben, stellte zunächst die erste Indikatordilutionsmethode dar und bezieht sich auf das Ficksche Prinzip.

Hierbei wurde über einen im rechten Atrium liegenden Katheter ein Farbstoff appliziert (zunächst Evans Blau, später Indozyaningrün) und dessen Konzentrationsveränderung in einer peripheren Arterie photometrisch gemessen und als Konzentrationszeitkurve dargestellt.

Problematischerweise wurden die als Indikatoren verwendeten Farbstoffe nicht ausreichend schnell verstoffwechselt, sodass es zu Rezirkulationen kam, was folgend zu einer Verfälschung der Messergebnisse führte.

Hamilton veröffentlichte eine Arbeit, in welcher er mittels monoexponentieller Extrapolation das Rezirkulationsphänomen korrigierte (W. Hamilton et al., 1932). Zur Berechnung des HZV mittels Indikatordilution kann die Stewart-Hamilton-Gleichung angewendet werden. Zu ihrer Berechnung sind neben der Temperatur und des Injektatvolumens die Temperatur des Blutes, die Fläche unter der Dilutionskurve und der spezifische Korrekturfaktor notwendig.

$$HZV = \frac{(T_{blut} - T_{injekt}) \times V_{injekt} \times K}{\int \Delta T_{blut} \times dt}$$

HZV = Thermodilutionsherzzeitvolumen

T_{blut} = Bluttemperatur

T_{injekt} = Injektattemperatur

V_{injekt} = Injektatvolumen

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

$\int \Delta T_{blut} \times dt$ = Integral der Fläche unter der Thermodilutionskurve

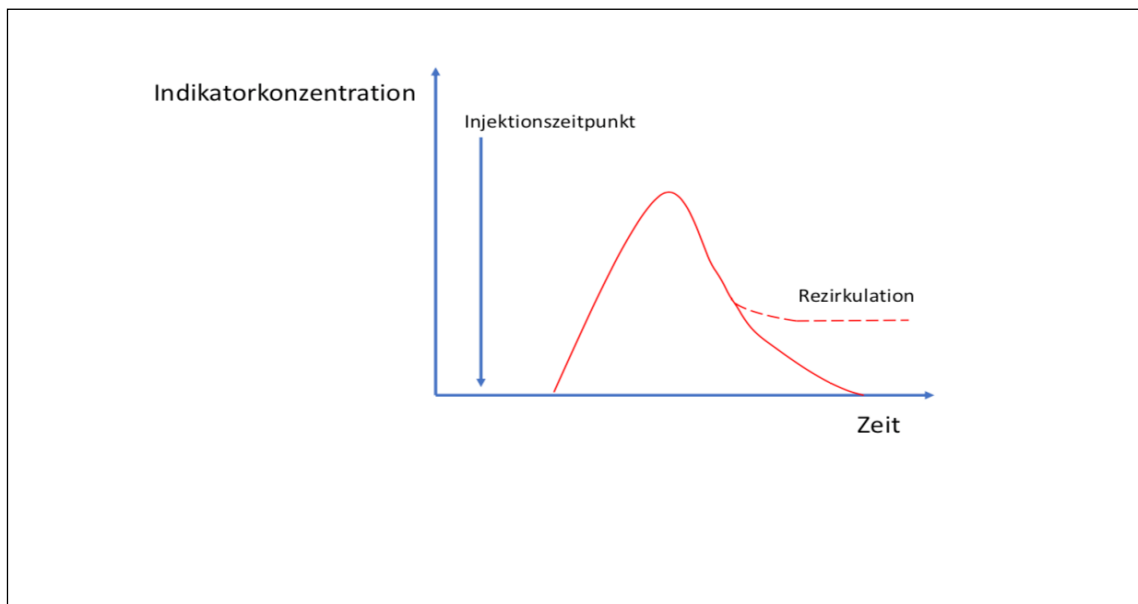


Abbildung 2 Thermodilutionskurve nach Hamilton

1.4.1.2 Thermodilution

Die bereits beschriebenen und in den 1930er Jahren weiter entwickelten Indikatordilutionsverfahren (W. Hamilton et al., 1932) waren aufgrund verschiedener limitierender Faktoren eher wissenschaftlichen Fragestellungen

vorbehalten und fanden erst mit dem Lithiumindikatorverfahren als „Bolusverfahren“ im klinischen Alltag Einzug (R. A. Linton et al., 1993).

Auch dieses Verfahren unterlag relevanten Limitierungen, sodass die Entwicklung zur Thermodilution als Bolusindikatorverfahren fortschritt.

Erstmalig wurde die Thermodilution 1954 von Fegler beschrieben, welcher als Erster eine Flüssigkeit als Trägersubstanz für Kälte in Form eines Bolus bei Hunden applizierte. Durch einen Thermosensor aus Kupfer konnte er die Temperatur in der Aorta ableiten und im Verhältnis zur Zeit darstellen (G. Fegler, 1954).

Grundlage für die Thermodilution war erneut die Überlegung, dass ein Indikator, welcher an einem bestimmten Punkt in das vaskuläre System appliziert wird, distal in Abhängigkeit des HZV nachgewiesen werden kann.

Im Unterschied zu auf den Intravasalraum beschränkten Farbstoffen, hat Kälte als Indikator eine grundlegend andere Eigenschaft hinsichtlich ihrer Verteilung. Die durch die Trägersubstanz transportierte Kälte verteilt sich gleichermaßen im Intra- und Extravasalraum.

Die verschiedenen Verteilungsvolumina für unterschiedliche Indikatoren bedeuten im Falle von Kälte eine Darstellung des intra- und extravasalen Volumens zwischen Applikationsort und Thermistor.

Dies bedeutet, dass für die Verwendung der Thermodilution als Singleindikator-dilution zwei mathematische Größen eingeführt werden müssen. Daher sollen auf die „Mean Transit time“ und die „Downslope time“ im Folgenden näher eingegangen werden.

Im Fall der Thermodilution erfolgt die Applikation einer definierten Menge gekühlter Flüssigkeit (z.B. NaCl, 5%ige Glucose-Lösung) als Bolus in das zentralvenöse System.

Voraussetzung für den Nachweis einer Konzentrationsveränderung, bzw. in diesem speziellen Fall einer Thermodifferenz, ist ein zentralvenöser Zugang zur Applikation, sowie ein arterieller Katheter mit Thermosensor (Thermistor) in einer peripheren Arterie.

Dabei wird entsprechend des Ortes der Temperaturmessung zwischen pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution unterschieden.

Es erfolgt die Messung der Temperaturveränderung in Abhängigkeit der Zeit, dies entspricht graphisch der Temperaturzeitkurve. Mittels des Integrals dieser Kurve lässt sich, entsprechend der o.g. Berechnungen zur Konzentrationszeitkurve nach G. N. Stewarts, das Herzzeitvolumen berechnen (G. Fegler, 1954).

Als heutiger Goldstandard in der Bestimmung des Herzzeitvolumens, sollen die auf Basis der Thermodilution erhobenen Parameter in dieser Arbeit nachfolgend beschrieben werden.

1.4.1.2.1 Die pulmonalarterielle Thermodilution

Mit dem PAK, der von H. J. C. Swan und W. Ganz etabliert wurde, bestand in den 1970er Jahren erstmals mit einem kommerziell vertriebenen System die Möglichkeit, mit überschaubarem Aufwand bettseitig das HZV und weitere Parameter zu erfassen (H. J. Swan et al., 1970).

Über einen zentralen Venenzugang wird der PAK in das venöse System eingebracht. Bei deflatiertem Ballon an der Spitze des Katheters folgt dieser dem Blutstrom durch das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie.

Der Katheter verfügt über mindestens zwei Lumina, wobei das proximale Lumen unmittelbar vor dem rechten Atrium platziert ist. Zusätzlich verfügt der PAK an seiner Spitze, also in der Pulmonalarterie, über einen Thermosensor (Thermistor).

Im Rahmen der pulmonalarteriellen Thermodilution erfolgt die Applikation eines Kältebolus über das proximale Lumen. Die kalte Trägerlösung (NaCl oder 5%ige Glucoselösung) durchmischt sich mit dem Blutstrom und folgt diesem. An der Spitze des PAK kann der Thermistor die Temperaturveränderungen detektieren und so die Thermodilutionskurve dargestellt werden (D. A. Reuter et al., 2005).

Um Schwankungen des Blutflusses durch intrathorakale Druckveränderungen weitestgehend auszuschalten, erfolgen drei oder mehr Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Atemzyklus, um diese anschließend zu mitteln.

Wie auch bei anderen Dilutionsverfahren, erfolgt dann anhand der Fläche unter der Dilutionskurve die Bestimmung des HZV mittels Stewart-Hamilton-Gleichung.

1.4.1.2.2 Die transpulmonale Thermodilution

Im Rahmen der transkardiopulmonalen Thermodilution wird ein zentraler Venenzugang i.S. eines ZVK etabliert, welcher den applizierten Kältebolus unmittelbar vor dem rechten Atrium freisetzt. Die Detektion der Temperaturveränderung erfolgt im Unterschied zum PAK nicht in der pulmonalen Strombahn, sondern mittels eines in einer peripheren Arterie platzierten und mit einem Thermistor ausgestatteten arteriellen Katheter. Gängige Zugangswege für die in der transpulmonalen Thermodilution verwendeten arteriellen Katheter sind die A. femoralis und A. radialis.

Der beschriebene Unterschied zwischen PAK und der transpulmonalen Thermodilution bedingt für die TPTD zum einen eine flachere Dilutionskurve mit späterem Anfluten des Kältebolus und zum anderen die Erfassung weiterer und im Folgenden beschriebenen Volumina.

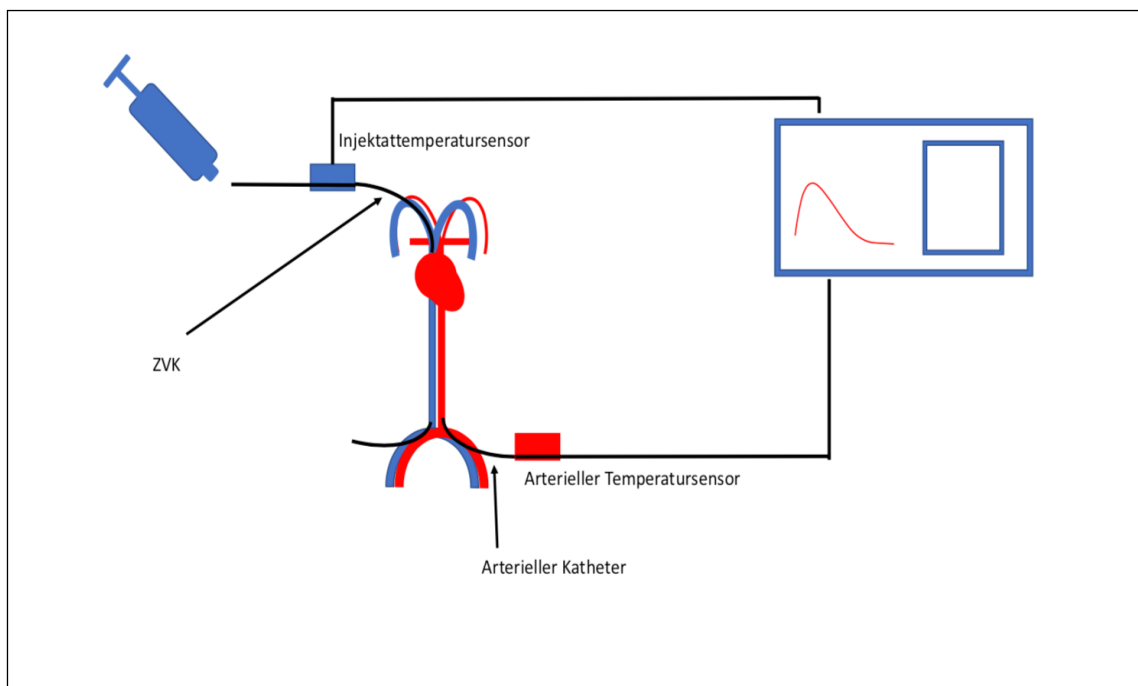


Abbildung 3 Transpulmonale Thermodilution

1.4.2.1 MTt, ITTV und ITBV

Die Mean Transit time (MTt) entspricht der Zeit, nach welcher die Hälfte des applizierten Indikators den distal des Herzens gelegenen Thermistor passiert hat.

Dieser Zeitpunkt, an dem die Hälfte des Indikators den Thermistor passiert hat, kann aus der Indikatorerdilutionskurve abgelesen werden.

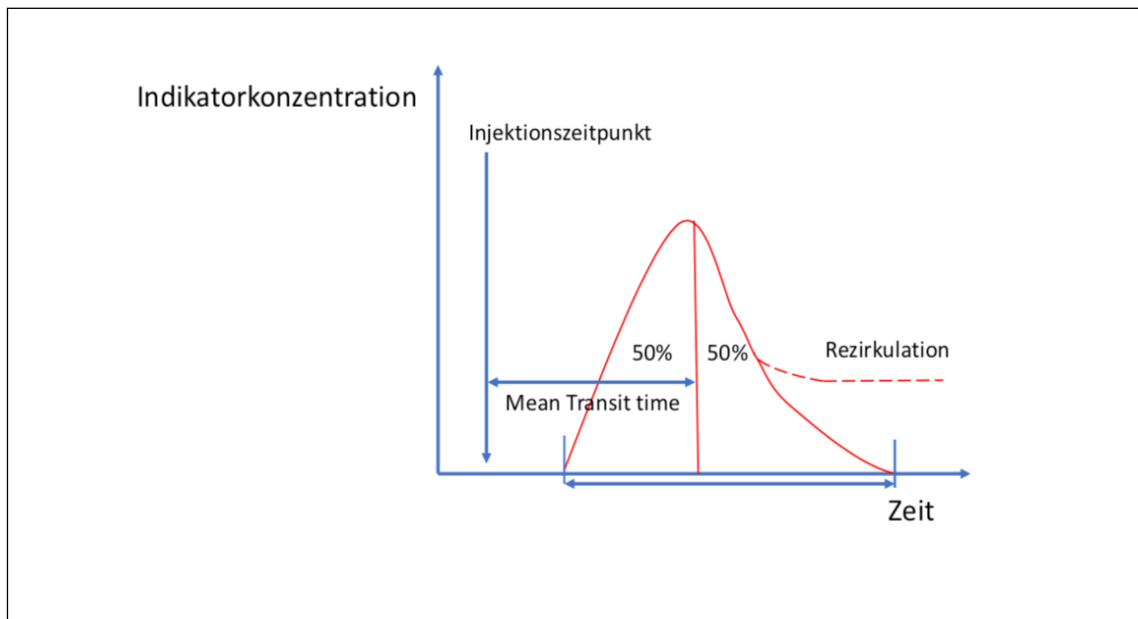


Abbildung 4 Mean Transit time

Neben der offensichtlichen Beeinflussung der MTt durch die Fließgeschwindigkeit, also des HZV, wird Selbige durch das Volumen, in welchem sich der Indikator verteilt, also das Verteilungsvolumen, beeinflusst.

Daraus ergibt sich:

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

Wie voranstehend bereits beschrieben wurde, ergeben sich für die Indikatoren unterschiedliche Eigenschaften, durch welche sich wiederum unterschiedliche Verteilungsräume ergeben.

Ebenfalls bereits beschrieben, wird die MTt eines Indikators durch das Verteilungsvolumen beeinflusst. Das bedeutet, unterschiedliche Indikatoren mit ihren unterschiedlichen Verteilungsvolumina, ergeben die jeweiligen indikatorspezifischen Mean Transit times ($\text{MTt}_{\text{Indikator}}$).

Für einen Indikator, welcher im Intravasalraum gebunden ist und einen Indikator, welcher nicht intravasal gebunden ist, ergeben sich unterschiedliche Verteilungsvolumina.

Kälte als Indikator – durch Konvektion nicht an den Intravasalraum gebunden – nutzt das gesamte intrathorakale Volumen (intrathorakales Thermovolumen = ITTV), während z.B. ein Indikator wie ICG an Plasmaproteine gebunden nur den Intravasalraum als Verteilungsvolumen nutzt (intrathorakales Blutvolumen = ITBV).

So ergeben sich für beide Indikatoren unterschiedliche MTt, bzw. umgekehrt lassen sich anhand des bekannten HZV und den jeweiligen MTt zwei unterschiedliche Volumina berechnen:

$$ITBV = V_{ICG} = HZV \times MTt_{ICG}$$

$$ITTV = V_{Kälte} = HZV \times MTt_{Kälte}$$

Es lässt sich festhalten, dass sich mittels alleiniger transpulmonaler Thermodilution das intrathorakale Thermovolumen bestimmen lässt. Dieses Volumen umfasst sämtliche im Thorax, also in Lunge, Herz und Gefäßen, befindlichen Flüssigkeiten.

$$ITTV = HZV \times MTt$$

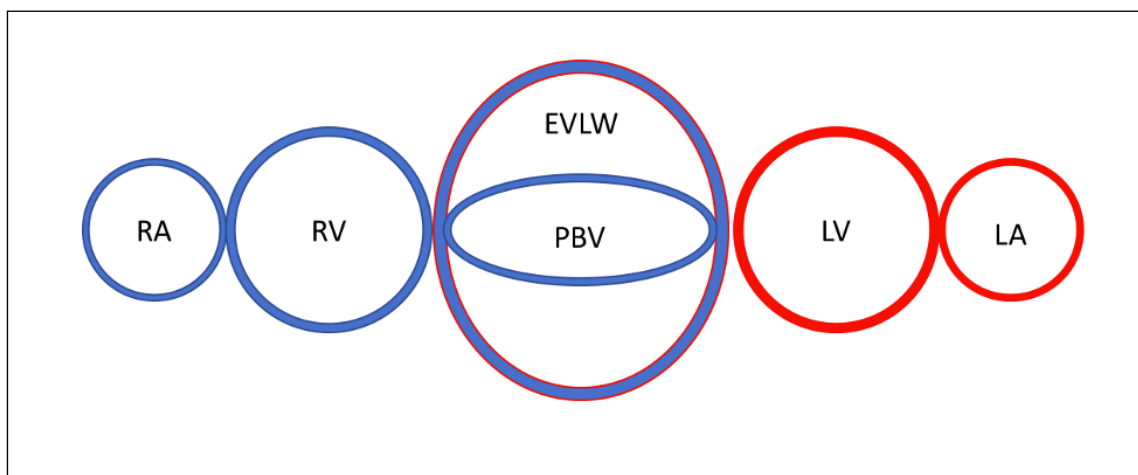


Abbildung 5 ITTV

In der Doppelindikatordilutionsmethode wurden die unterschiedlichen Eigenschaften der Indikatoren genutzt, um eine weitere Größe neben ITTV und ITBV zu berechnen: das EVLW.

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

Da eine Doppelindikator-dilution zum einen aufwendiger und zum anderen auch komplikationsbehafteter ist als die Singleindikator-dilution mittels Thermoindikator, wird heutzutage letztere verwendet.

Jedoch ist hierfür eine weitere im Folgenden beschriebene Größe notwendig, die Downslope time (DSt).

1.4.2.2 Downslope time

Die Downslope time beschreibt einen zeitlichen Abschnitt der abfallenden Thermodilutionskurve, an welchem die logarithmisch skalierte Indikator-dilutionskurve linear von 85% auf 45% abfällt.

Erstbeschreiber Newman postulierte, dass bei in Reihe geschalteten Kammern bei identischem Fluss, die größte Kammer den größten Effekt auf einen Indikator habe (E. V. Newman et al., 1951).

Dieses Prinzip fand Eingang in die Thermodilution zur Berechnung verschiedener Volumina.

Nachstehend zur Veranschaulichung eine Abbildung.

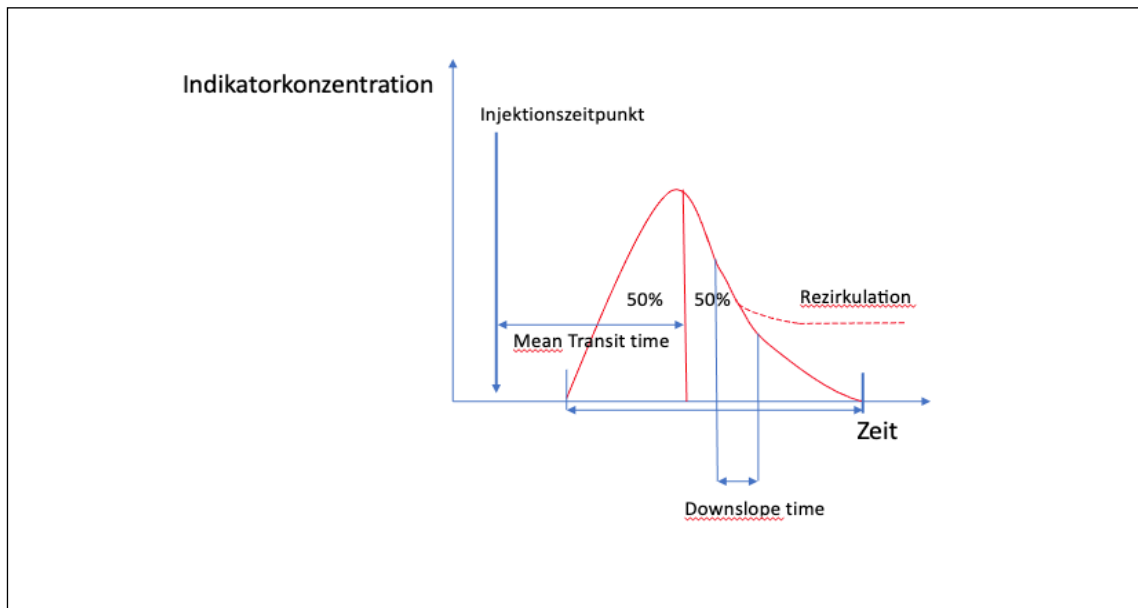


Abbildung 6 Downslope time

1.5 Bestimmung von volumetrischen Parametern mittels transpulmonaler Thermodilution

Im Folgenden sollen die volumetrischen Thermodilutionsgrößen, welche nun mittels MTt und DSt in der transpulmonalen Thermodilution berechenbar sind, beschrieben werden.

Die Ausführlichkeit der Beschreibung geschieht in Abhängigkeit der Wichtigkeit für die vorliegende Arbeit.

1.5.1 Pulmonales Thermovolumen

Anhand der eingeführten DSt und dem bekannten HZV, lässt sich nun das pulmonale Thermovolumen (PTV) berechnen, also das intravasale und extravasale Volumen der Lunge.

Ausgehend von der Überlegung, dass die Lunge die größte Mischkammer in einer Reihe aneinander geschalteter Mischkammern im menschlichen Herzkreislaufsystem ist, lässt sich das pulmonale Thermovolumen bei Verwendung eines Thermoindikators aus der Multiplikation des Herzzeitvolumens und der Downslope time berechnen:

$$PTV = HZV \times DSt$$

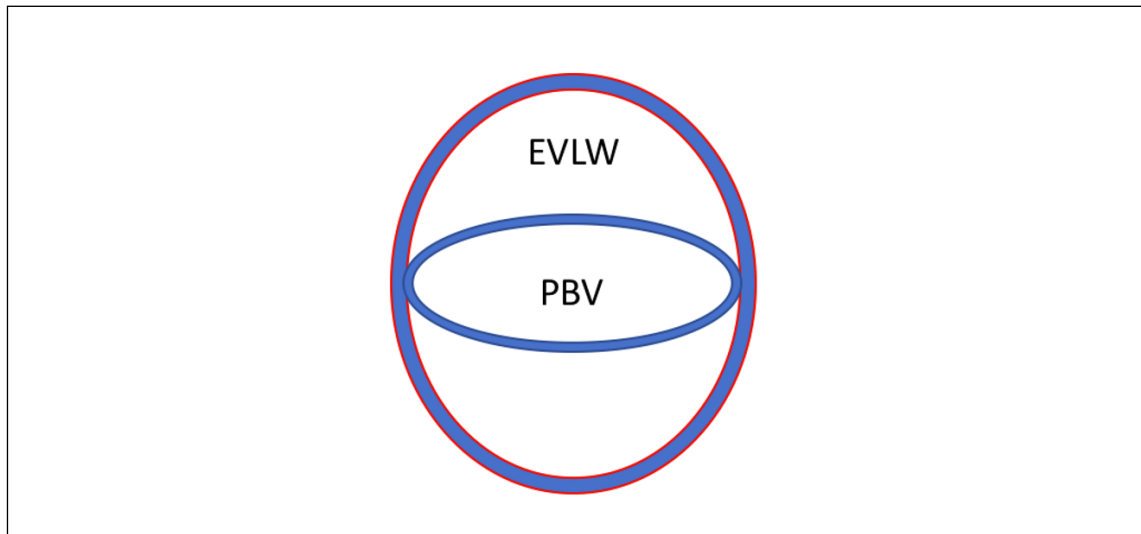


Abbildung 7 Pulmonales Thermovolumen

1.5.2 Intrathorakales Thermovolumen

Aus dem bekannten HZV und der MTt lässt sich, wie bereits beschrieben, das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) berechnen:

$$ITTV = V_{Kälte} = HZV \times MTt_{Kälte}$$

1.5.3 Globales enddiastolisches Volumen

Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) beschreibt dasjenige Volumen, welches sich am Ende der Diastole in allen vier Herzkammern befindet.

Berechnet werden kann es mittels transpulmonaler Thermodilution, da hier der Thermistor im arteriellen System distal des Herzens liegt. Die Berechnung erfolgt bei bekanntem ITTV durch Subtraktion des PTV von Selbigem.

$$GEDV = ITTV - PTV$$

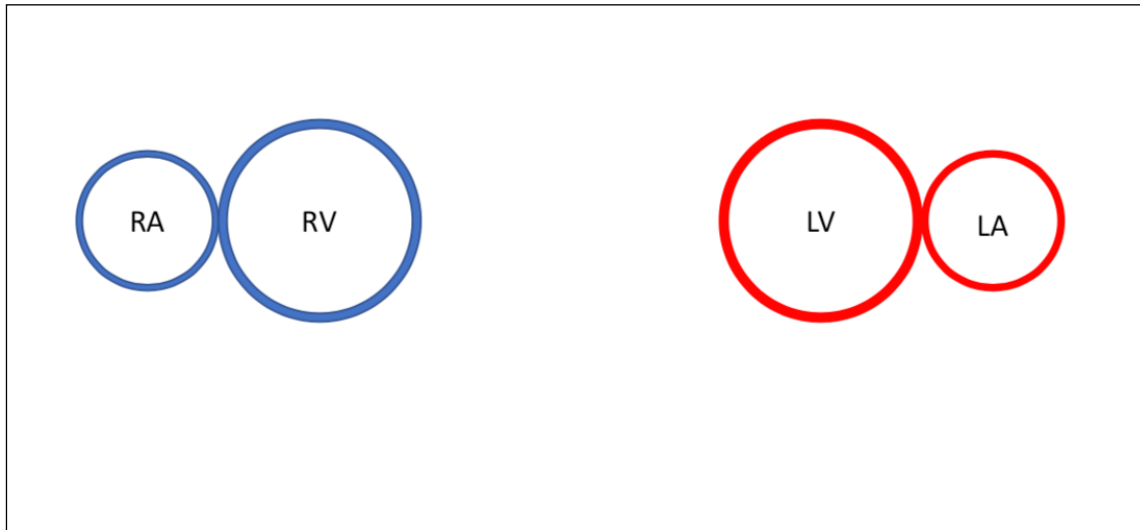


Abbildung 8 Globales enddiastolisches Volumen

Für eine interindividuelle Vergleichbarkeit wird das GEDV mit der Körperoberfläche, berechnet nach Du Bois (BSA_Du_Bois), indiziert.

1.5.4 Intrathorakales Blutvolumen

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) beschreibt das im gesamten Thorax, also in Herz, Lungengefäßen und Aorta bzw. Vena Cava, befindliche Blutvolumen. Für sich stehend, bietet dieser Wert wenig therapierelevante Informationen.

Bereits beschrieben wurde, dass ein auf den Intravasalraum beschränkter Indikator, eine Erhebung ermöglicht und im Rahmen einer Doppelindikator-dilution durch Subtraktion von ITTV und ITBV das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmt werden kann.

Sakka et al. konnte anhand von Studien zeigen, dass ein Zusammenhang von ITBV und GEDV besteht. Da dieser Zusammenhang linear ist, lässt sich bei bekanntem GEDV mittels folgender Formel sehr einfach das ITBV bestimmen (S. G. Sakka et al., 2000).

$$\text{ITBV} = 1,25 \times \text{GEDV} - 28,4\text{ml}$$

1.5.5 Pulmonales Blutvolumen

Aus der Differenz des bekannten GEDV und des bekannten ITBV, lässt sich nun das in der Lunge befindliche Blutvolumen (PBV) berechnen.

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

1.5.6 Extravaskuläres Lungenwasser

Das extravaskuläre Lungenwasser beschreibt die Menge an Flüssigkeit, welche im Thorax außerhalb der Gefäße und des Herzens vorliegt und ist damit ein Monitoringparameter für ein mögliches Lungenödem.

Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu schaffen, erfolgt eine Indizierung des EVLW (ml) mit dem predicted body weight und ergibt somit den EVLWI.

1.5.7 Pulmonaler vaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)

Tritt bei einem Patienten ein Lungenödem auf, so steht vor der kausalen Therapie die Frage nach der Genese dieses Lungenödems. Zum einen kann eine erhöhte Gefäßpermeabilität, wie Sie z.B. im Rahmen einer Sepsis auftritt, ursächlich sein. Zum anderen kann bei Insuffizienz des linken Herzens ein erhöhter hydrostatischer Druck in der Lungenstrombahn ursächlich sein.

Der PVPI bietet an dieser Stelle Hilfe.

Kommt es, wie bei Patienten mit systemischer Inflammation (Sepsis, ARDS) üblich, zu einer Erhöhung des EVLW bei gleichzeitig unverändertem GEDV, so resultiert ein hoher PVPI, welcher anzeigt, dass die Genese des Ödems nicht hydrostatisch und damit meist durch ein capillary leak (Inflammation) bedingt ist.

Andersherum betrachtet deutet ein erhöhtes GEDV auf ein hydrostatisch bedingtes Lungenödem hin. Daraus resultiert ein niedriger PVPI.

Berechnet wird der PVPI, indem das EVLW durch das PBV dividiert wird. Da gezeigt werden konnte, dass das PBV einem Viertel des GEDV entspricht, ergibt sich folgende Formel (X. Monnet et al., 2007; H. Berbara et al., 2014a).

$$PVPI = EVLW / 0,25 \times GEDV$$

1.6 Kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens

Nach den o.g. diskontinuierlichen Messverfahren zur Bestimmung des HZV soll im Folgenden die Pulskonturanalyse (PKA) als kontinuierliches Messverfahren beschrieben werden.

1.6.1 Pulskonturanalyse

Das Windkesselmodell und die Idee mittels der Pulskonturanalyse Rückschlüsse auf das Herzzeitvolumen zu ziehen, entwickelte Otto Frank in den 1930er Jahren (K. Sagawa et al., 1990).

Erstmals wurde ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Blutfluss und den arteriellen Drücken, dargestellt durch die Pulscurve, hergestellt.

Frank postulierte, dass anhand der Fläche unter dem systolischen Teil einer arteriellen Druckkurve, auf das linksventrikuläre Schlagvolumen geschlossen werden kann, da die Fläche unter dem systolischen Teil der Kurve direkt proportional zum Schlagvolumen ist (K. Sagawa et al., 1990).

Voraussetzung war es seiner Ansicht nach dafür, dass der Gefäßwiderstand und die aortale Compliance bekannt seien. So entwickelte Frank folgende Formel:

$$SV = A_{sys} / A_{AO}$$

SV= Schlagvolumen

A_{sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve

A_{AO} = Impedanz der Aorta

Eine Weiterentwicklung der HZV-Bestimmung mittels PKA erfolgte durch Wesseling und Jansen in den 1980er und 1990er Jahren durch die Einbeziehung des mittleren Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Zum Ausschluss von Fehlern druckbedingter, nicht linearer Veränderungen des Durchschnitts der Aorta, und um periphere Pulswellenreflektionen zu eliminieren, wurde folgende Formel veröffentlicht (K. Wesseling, 1983; J. Jansen et al., 1990):

$$\text{HZVPC} = \text{HF} \times A_{\text{sys}} / \text{ZA}_0$$

HZVPC = HZV der Pulskontur

$\text{ZA}_0 = a / (b + (c \times \text{MAP}) + (d \times \text{HF}))$;

HF = Herzfrequenz

MAP = mittlerer arterieller Blutdruck

a, b, c und d = Faktor Alter

Die heute angebotenen kommerziell erhältlichen Geräte zur Pulskonturanalyse werden in aller Regel mit der Thermodilution kombiniert. Dies bietet sich an, um regelmäßig den systemischen vaskulären Widerstand, sowie die patientenspezifische aortale Compliance zu bestimmen und so die Pulskonturanalyse zu kalibrieren.

Zu Beginn einer Messung, das heißt nach Applikation des entsprechenden Katheter, sollte eine Kalibrierung mittels TPTD erfolgen, sowie im Verlauf regelmäßig nach relevanten Veränderungen des hämodynamischen Status des Patienten.

1.6.2 Herzindex (HI)

Mit der bereits beschriebenen Pulskonturanalyse lässt sich anhand der Fläche unter der Kurve sowie der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen bestimmen.

Dieser Wert weist große interindividuelle biometrische Abweichungen (Größe, Gewicht, Alter, Stoffwechsellage, Geschlecht) auf. Um eine interindividuelle

Vergleichbarkeit zu erzeugen, erfolgt eine Indizierung mit der Körperoberfläche, um die Einflussgrößen Gewicht und Körpergröße auszuschalten.

$$HI = \text{HZV} / \text{KOF}$$

HI = Herzindex

HZV = Herzzeitvolumen

KOF = Körperoberfläche

1.7 Lungenödem

Das Lungenödem ist eine der häufigsten Komplikationen bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen (L. B. Ware et al., 2005; R. M. Sweeney et al., 2016). Die Mortalität ist abhängig von der zugrundeliegenden Genese, wobei das kardiale bzw. hydrostatische Lungenödem in der Literatur mit einer Mortalität von 12% (Y. Edoute et al., 2000) und das nicht kardiogene Lungenödem mit etwa 30% Mortalität assoziiert werden (R. M. Sweeney et al., 2016).

Das klinische Bild eines Lungenödems mit Dyspnoe, Zyanose, auskultatorischen Rasselgeräuschen, Hypoxie und Unruhe ist sowohl dem unerfahrenen, als auch dem erfahrenen Arzt bekannt und die Diagnose häufig in kürzester Zeit gestellt. Definiert ist ein Lungenödem als eine Zunahme des extravaskulären Lungenwassers, also einer Zunahme der Flüssigkeit, welche sich im Interstitium und Alveolarraum befindet, über einen Wert von 10ml/kg KG (T. Tagami et al., 2018).

Unabhängig von der Genese eines Lungenödems beeinträchtigt die pathologische Vermehrung des EVLW den Gasaustausch und es kommt somit u.a. zu o.g. Symptomatik.

In der gesunden Lunge kommt es in begrenztem Maße ebenfalls zu Filtration von Flüssigkeit durch Endothel-Gaps in den Extravasalraum. Dabei entspricht die Differenz des onkotischen Zugs der Plasmaproteine und dem hydrostatischen Druck unter Berücksichtigung der Gefäßendothelpermeabilität dem Filtrationsdruck (L. B. Ware et al., 2005).

Die extravasale Flüssigkeit erreicht jedoch nicht den Intraalveolarraum, sondern bewegt sich in den peribronchovaskulären Raum und wird dort über das Lymphsystem drainiert.

Aufgrund des ähnlichen klinischen Bildes und begleitender Komorbiditäten der Patienten bedarf es häufig viel klinischer Erfahrung, um die ursächliche Pathologie für das aufgetretene Lungenödem zweifelsfrei zu identifizieren (L. B. Ware et al., 2005).

Die bisweilen gegensätzlichen Behandlungsansätze bedingen die herausragende Wichtigkeit die ursächliche Genese festzustellen, um eine schnellstmögliche kausale Therapie einzuleiten.

Im Folgenden sollen das ARDS und das hydrostatische Lungenödem für ein grundlegendes Verständnis der beiden Krankheitsbilder und der vorliegenden Arbeit betrachtet werden.

1.7.1 Kardiales Lungenödem

Abzugrenzen vom unten beschriebenen ARDS ist das hydrostatische bzw. kardiogene Lungenödem.

Im Rahmen dieses Krankheitsbildes kommt es zu dem zuvor beschriebenen Symptomkomplex. Anders als beim ARDS besteht hier keine Pathologie des Gefäßendothels, sondern der Austritt der Flüssigkeit in das Interstitium ist druckbedingt. Wie oben bereits beschrieben, entspricht der Filtrationsdruck der Differenz aus hydrostatischem Druck und onkotischem Zug. In Situationen eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mit konsekutivem Rückstau des Volumens in den pulmonalen Kreislauf überschreitet die Filtrationsrate des Endothels die Drainagekapazitäten des lymphatischen Systems der Lunge (A. Mattu et al., 2005).

Der beschriebene Mechanismus bedingt die Akkumulation eines, aufgrund des intakten Endothels, zell- und proteinarmen Transsudats im Interstitium und Alveolarraum. Folge des entstehenden Lungenödems ist ein verschlechterter Gasaustausch mit den o.g. Symptomen.

Mattu et al. beschrieben 2005 eine Art circulus vitiosus, bei dem durch Hypoxie humorale und endokrine Faktoren eine Aktivierung des Sympatikotonus

verursachen, wodurch der bereits insuffiziente linke Ventrikel gegen einen erhöhten systemischen Widerstand auswirft. Zusätzlich bleibt die rechtsventrikuläre Vorlast unverändert, sodass es zwangsläufig und konsekutiv zu einer weiteren Erhöhung des pulmonalarteriellen und somit hydrostatischen Drucks kommt (A. Mattu et al., 2005).

Diagnostisch sind radiologische Aufnahmen des Thorax neben der in der Akutphase im Vordergrund stehenden klinischen Beurteilung, sowie kardiologische Untersuchungen, wegweisend.

1.7.2 Acute Respiratory Distress Syndrom

Nachdem bereits die Pathophysiologie des Lungenödems und mit der Beschreibung des hydrostatischen Lungenödems eine der beiden häufigsten Ursachen erläutert wurde, soll im Folgenden das ARDS betrachtet werden.

Erstmalig wurde das ARDS im Jahr 1967 von Ashbaugh et al. als eine Symptomkonstellation mit akutem Auftreten von Tachypnoe, Hypoxämie und Complianceverlust der Lunge, sowie fehlendes Ansprechen auf eine Beatmungstherapie beschrieben. Ashbaugh et al. stellten anhand des klinischen Erscheinungsbilds einen Zusammenhang mit dem ihm bekannten Atemnotsyndrom bei frühgeborenen Säuglingen mit Surfactant-Mangel her (D. G. Ashbaugh et al., 1967).

Aufgrund der bereits erwähnten Mortalität von bis zu 30% (R. M. Sweeney et al., 2016) wurde das ARDS im Laufe der Zeit kontrovers diskutiert und sein Verständnis und die Definition unterlagen stetigen Anpassungen.

Nach unserem aktuellen Verständnis handelt es sich bei dem ARDS um „ein entzündliches Syndrom der Lunge“ mit diffusen alveolären Infiltraten, gesteigerter kapillärer Permeabilität mit konsekutiver Zunahme des EVLW (R. Larsen et al., 2018).

In der 1994 veröffentlichten American-European Consensus Conference (AECC) wurden Definitionen für die Acute Lung Injury (ALI), als milde Form des ARDS, und das ARDS veröffentlicht.

Wesentlicher Bestandteil der Definition des ARDS war ein akuter Beginn, ein Horowitz Quotient ≤ 300 mmHg, bilaterale Verschattungen im Röntgen-Thorax,

sowie ein PCWP < 18 mmHg. Für die ALI galten im Wesentlichen die gleichen Kriterien, wobei der Cut-Off des Horovitz Quotienten bei > 200 mmHg lag (G. R. Bernard et al., 1994; P. Squara et al., 1998).

Größter Kritikpunkt an der AECC Definition war die fehlende Berücksichtigung der Beatmungsdrücke und insbesondere des PEEP, sodass im Jahr 2012 die Berliner ARDS Definition veröffentlicht wurde und eben diesen Kritikpunkt zu korrigieren suchte. Zusätzlich wurde die Begrifflichkeit dahingehend verändert, dass keine Unterscheidung zwischen ALI und ARDS erfolgte, sondern fortan nur noch zwischen ARDS dreier Schweregrade unterschieden werden sollte. Die Kriterien der Berliner Definition lauten (A. D. T. Force et al., 2012):

Oxygenierungsstörung:

Mild: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg, aber > 200 mmHg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 mbar

Moderat: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, aber > 100 mmHg mit PEEP ≥ 5 mbar

Schwer: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg mit PEEP ≥ 5 mbar

Zusätzlich wird eine Entwicklung innerhalb einer Woche, bilaterale Verschattungen in der radiologischen Diagnostik, sowie eine sicher auszuschließende kardiale/hydrostatische Genese des Lungenödems vorausgesetzt.

Nach heutigem Verständnis wird das ARDS durch eine Schädigung der alveolokapillären Membran verursacht. Die Schädigung erfolgt auf noch nicht endgültig verstandenem Weg, wobei eine Inflammationsreaktion maßgeblich zu sein scheint. Die Auslöser dieser Entzündungsreaktion sind sehr heterogen und können sowohl intrapulmonaler Genese (Aspiration, Pneumonie, Inhalation von toxischen Gasen) als auch extrapulmonaler Genese sein (hämorrhagischer Schock, Sepsis, Massentransfusion) (R. Larsen et al., 2018).

Der pathophysiologische Ablauf wird in drei Phasen unterschieden.

Im Akutstadium bzw. in der exsudativen Phase kommt es durch das Einwirken von Noxen auf das pulmonale Kapillarendothel und die Pneumozyten Typ I innerhalb von wenigen Stunden zur Schädigung dieser.

Durch diese Schädigung kommt es zu einer Kapillarleckage mit Ausstrom eines proteinreichen und zellreichen Exsudats, welches die Drainagekapazität des Lymphsystems überschreitet.

In der frühen proliferativen Phase kommt es nach 7 - 10 Tagen zu einem hyalinen Umbau der Alveolen und der Alveolargänge. In den Kapillaren und im Interstitium treten Mikrothromben, Granulozyten und Hyalin auf. Die Veränderungen dieser Phase sind weitestgehend reversibel.

Während in der späten proliferativen Phase eine generalisierte Fibrosierung der Lunge mit deutlicher Verdickung der Alveolarsepten und der alveolokapillären Membran stattfindet, werden die Alveolarräume durch bindegewebige Umbauten irreversibel komprimiert.

Durch die beschriebenen Prozesse kommt es zu einer Gasaustauschstörung und einem pathologischen Belüftungs-Durchblutungs-Verhältnis, wobei die Ursachen in den einzelnen Phasen unterschiedlich sein können. Dieser verschlechterte Gasaustausch bedingt einen erhöhten Rechts-Links-Shunt mit entsprechenden Ergebnissen in der Blutgasanalyse.

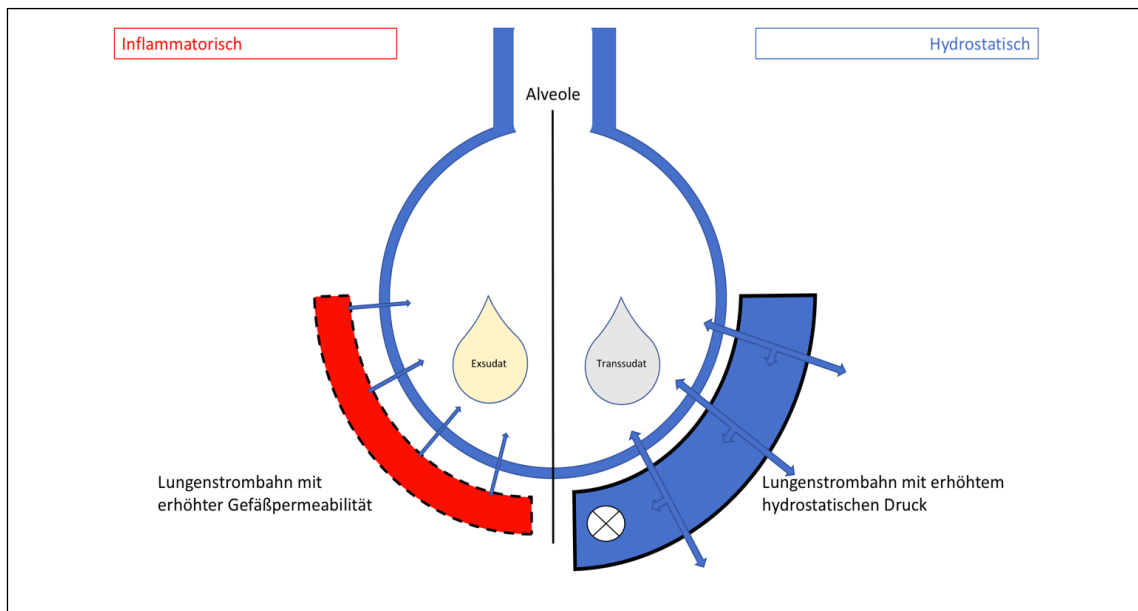


Abbildung 9 Inflammatorisches vs. hydrostatisches Lungenödem

1.8 Funktionelle Parameter der Oxygenierung

Im Rahmen der intensivmedizinischen Sauerstofftherapie bzw. Beatmungstherapie haben sich zwei Scores zur Quantifizierung der Oxygenierung etabliert.

Im deutschen Sprachraum sind dies der Horovitz Quotient und der Oxygenationsindex, während im englischsprachigen Raum der Begriff Horovitz Quotient und P/F-Ratio synonym verwendet werden.

1.8.1 Horovitz Quotient

Der Horovitz Quotient ist definiert als ein Quotient aus $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, wobei PaO_2 als arterieller Sauerstoffpartialdruck in einer arteriell entnommenen Blutgasanalyse ermittelt wird (R. G. Khemani et al., 2015).

$$\text{HQ} = \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$$

Bei einem nicht-beatmeten Patienten ist die FiO_2 , also die inspiratorische Sauerstofffraktion zu berechnen ($\text{FiO}_2 = 0,2 + \text{Flow}_{\text{oxy}} \times 0,04$), während bei einem invasiv oder nicht-invasiv beatmeten Patienten die FiO_2 als Beatmungseinstellung vorzunehmen ist.

Der Horovitz Quotient ist somit ein Maß für die Oxygenierungsfunktion der Lunge, d.h. bei auftretenden Störungen des Gasaustauschs werden höhere FiO_2 -Anteile für eine konstante Oxygenierung des Blutes benötigt.

In der Berliner ARDS-Definition wird der Horovitz Quotient mit den Grenzen schweres ARDS = $\text{HQ} \leq 100$ mmHg, moderates ARDS 101 - 200 mmHg, mildes ARDS 201 - 300 mmHg, einbezogen (A. D. T. Force et al., 2012).

1.8.2 Oxygenationsindex

Der Oxygenationsindex entspringt der gleichen Überlegung wie der Horovitz Quotient. Ziel ist es ebenfalls, eine mögliche Gasaustauschwäche der Lunge zu

quantifizieren und somit einen vergleichbaren Wert des Oxygenationsstatus zu erhalten.

Definiert ist der Oxygenationsindex als (T. Hussain et al., 2019):

$$OI = P_{\text{mean}}(FiO_2 / PaO_2)$$

Der einzige und wesentliche Unterschied zwischen den dargestellten Oxygenationsscores ist die Einbeziehung des mittleren Atemwegsdrucks im OI. Hiermit ist neben der Überlegung „wieviel Sauerstoff anzubieten ist für eine bestimmte Oxygenierung“ noch die Frage nach dem dafür aufgewendeten Druck einbezogen.

1.9 Differentialdiagnostik und Therapie des ARDS/hydrostatischen Lungenödems

Nachdem nun die Pathophysiologie und das klinische Erscheinungsbild der beiden in der Intensivmedizin am häufigsten anzutreffenden Lungenödem-Formen beschrieben wurden, soll nun die dringende Notwendigkeit einer frühzeitigen und sensitiven Differenzierung dargelegt werden.

Da sich vor allem in der Akutphase beider Erkrankungen das klinische Bild stark ähnelt, ist es umso wichtiger, die erschwerte Differenzierung mittels bettseitiger, schneller, sensitiver und spezifischer Diagnostik zu verbessern, um die für die jeweilige Pathogenese adäquate Therapie beginnen zu können.

Trotz des bereits beschriebenen ähnlichen klinischen Bildes der beiden Erkrankungen leitet sich aus der unterschiedlichen Pathophysiologie die Notwendigkeit zu einer grundlegend unterschiedlichen Therapie ab.

Der wohl maßgeblichste Unterschied in der Behandlung liegt im Volumenmanagement. Patienten mit kardialen Lungenödem benötigen eine schnelle und suffiziente Reduktion der Vor- und Nachlast (L. B. Ware et al., 2005) mittels diuretischer Therapie (H. A. Ghofrani, 2004).

Im Rahmen der ARDS Therapie ist es von hoher Priorität einen intravasalen Volumenmangel zu vermeiden, um so sekundäre Organschäden anderer Systeme durch Minderperfusion zu verhindern (R. Larsen et al., 2018).

Esteban konnte 2002 zeigen, dass das ARDS eine häufige Indikation für eine maschinelle Beatmung darstellt (A. Esteban et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit kardialen Lungenödem häufig eine nichtinvasive Beatmung ausreichend und sogar therapeutisch zielführend (R. Larsen et al., 2018).

Durch die transpulmonale Thermodilution bietet sich die Möglichkeit einer schnellen und wenig invasiven Diagnostik von Lungenödemen und der zugrundeliegenden Pathogenese.

In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Anwendung des PVPI bei einem Patientenkollektiv mit den hier beschriebenen Erkrankungen eine hohe Sensitivität zur Vorhersage des ARDS, bzw. zu Korrelationen mit dem Horowitz Quotienten und der Mortalität bietet (L. J. Ma et al., 2008; C. S. Yang et al., 2011; S. Kushimoto et al., 2013).

2. Fragestellung

Zentrale Bestandteile der Intensivmedizin sind die engmaschige Überwachung des Patienten sowie eine schnelle, ursächliche Behandlung von Erkrankungen und auftretenden Komplikationen.

Eine häufige und relevante Erkrankung bzw. Komplikation auf Intensivstationen stellt das Lungenödem dar.

Für eine adäquate und kausale Behandlung ist die Genese des Lungenödems unerlässlich. Während auf der einen Seite eine Volumenüberladung bzw. eine Herzinsuffizienz im Rahmen von anderen Erkrankungen ein Lungenödem verursachen können, gibt es andererseits zudem inflammatorische Ursachen intra- oder extrapulmonalen Ursprungs mit erhöhter Gefäßpermeabilität, welche ein Lungenödem verursachen können.

Trotz fortschreitender technischer Entwicklungen und pathophysiologischem Verständnis bleibt die Diagnostik der ursächlichen Pathogenese mit hohem ökonomischem und logistischem Aufwand verbunden – bei auch weiterhin relevantem Anteil an Fehldiagnosen (L. B. Ware et al., 2005).

Mittels der Pulskonturanalyse und der Thermodilution bietet das PiCCO®-System die Möglichkeit eines wenig invasiven diskontinuierlichen und kontinuierlichen hämodynamischen Monitorings mit Darstellung der volumetrischen Parameter GEDV, ITBV und EVLW.

Basierend auf den volumetrischen Parametern GEDV und EVLW ist eine Ratio entwickelt worden, welche durch Darstellung der pulmonalkapillären Permeabilität eine valide Aussage über die zugrundeliegende Genese eines entstehenden oder bereits bestehenden Lungenödems gibt.

In wissenschaftlichen Veröffentlichungen aus dem Jahr 2007 konnte anschaulich gezeigt werden, dass die Lokalisation des venösen Zugangs wesentlichen Einfluss auf die mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelten Volumenparameter hat (S. Schmidt et al., 2007).

Es zeigte sich, dass die Platzierung des ZVK in der V. jugularis dem Goldstandard entspricht, da hier die Katheterspitze unmittelbar vor dem rechten Vorhof platziert ist, während bei femoralen Zugängen das Blutvolumen der V.

Cava inf. mit einbezogen wird und somit u.a. das ITBV und GEDV überschätzt werden (B. Saugel et al., 2010).

Nachdem für einige Werte eine Korrekturformel zur Berichtigung der bei femoraler Katheterlage bestehenden Verfälschung durch die vertreibende Firma (Pulsion medical, Munich, Germany) entwickelt und implementiert wurde, ergaben sich jedoch Hinweise, dass der PVPI nicht auf Basis korrigierter Werte berechnet wird.

Daher soll in der vorliegenden Studie zunächst untersucht werden, ob ein relevanter Unterschied zwischen dem durch das PiCCO®-System angebotenen PVPI bei femoraler Katheterlage und zwei in dieser Arbeit vorgeschlagenen korrigierten PVPIs besteht.

Einerseits soll ein PVPI untersucht werden, welcher neu auf Basis eines korrigierten GEDV und EVLW berechnet wird (PVPI_kor_bw). Andererseits betrachten wir einen PVPI, welcher auf dem unkorrigierten, unserer Meinung nach fehlerhaften PVPI basiert und mittels eines Verhältnisses aus unkorrigiertem und korrigiertem GEDV verbessert wird (PVPI_kor_ratio).

Sollte ein solch relevanter Unterschied nachgewiesen werden können, stellt sich die Frage, welche Auswirkung die von uns durchgeführten Korrekturen der PVPIs auf ihr Verhalten gegenüber dem klinisch angewendeten Cut-Off haben.

Ferner soll untersucht werden, ob sich eine Korrektur des PVPIs in Hinsicht auf verbesserte Korrelationen mit funktionellen Parametern darstellen lässt.

Die Frage ist also, ob man den PVPI, so wie er heute verwendet wird, in seiner Aussagekraft noch weiter optimieren kann, um die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zu verbessern.

3. Material und Methoden

3.1 Studienart

Diese retrospektive Studie fand unter der Leitung von Professor Huber in der II. medizinischen Klinik auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar in München statt.

Zwei Gruppen, bestehend aus neun Medizinstudenten als Doktoranden, erhoben bei 227 Patienten in dem Zeitraum vom 07.02.2014 bis 20.07.2016 die dieser Studie zugrundeliegenden Daten.

Grundvoraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie war, neben dem gegebenen intensivmedizinischen Basismonitoring zur Erfassung der Vitalparameter, ein zusätzliches Monitoring mittels PiCCO®.

Gestellt wurde die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring unabhängig von der Studie durch die behandelnden Ärzte nach klinischen Gesichtspunkten. Die Multimorbidität der zumeist kritisch kranken Patienten mit komplexen medizinischen Fragestellungen bildete die Grundlage für die Indikationsstellung zur Anlage eines PiCCO®-Katheters.

Verwendet wurden das Gerät PiCCOplus® sowie das PiCCO-2-System® der Firma Pulsion Medical Systems.

Diese Geräte finden weltweit Einsatz zum hämodynamischen Monitoring bei Intensivpatienten.

Die Datenerhebung, wenn auch teilweise durch die Doktoranden durchgeführt, erfolgte stets nach medizinischer Indikation, gestellt durch die behandelnden Ärzte. Es wurden ausschließlich Daten erhoben, welche im Rahmen der Diagnostik für therapeutische Entscheidungen notwendig waren.

Bei den erhobenen Daten handelte es sich um biometrische Daten der Patienten, Haupt- und Nebendiagnosen, Therapie mit Katecholaminen, arterielle und venöse Blutgasanalysen, Beatmungsparameter und Laborwerte.

Die TPTD-Messungen erfolgten dreimal täglich mit einem Mindestabstand von acht Stunden, ausgenommen bei bestimmten Indikationen.

Die Daten wurden anonymisiert erhoben und in einer passwortgeschützten Datei gespeichert.

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigte die beschriebene Studie mit der Kennung 3049/11.

3.2 Patientenkollektiv

Als Teil der II. Medizinischen Klinik der TU München übernimmt die Station 2/11 die intensivmedizinische Betreuung und Behandlung derjenigen Patienten, die sich im Rahmen ihrer Behandlung in der Klinik so verschlechtern, dass eine intensivmedizinische Therapie indiziert ist. Des Weiteren werden auf der Station 2/11 auch jene Patienten behandelt, welche bei Aufnahme bereits intensivmedizinischer Behandlung bedürfen. Vorranging handelt es sich dabei um Patienten mit internistischen und im Speziellen gastroenterologischen Hauptdiagnosen.

Häufige Behandlungsgründe waren Pneumonie, Sepsis, Leberinsuffizienz, Tumoren des hepatobiliären Systems und Nierenversagen.

3.3 Studienpopulation

Alle der zunächst 227 eingeschlossenen Patienten wurden auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums r.d. Isar zwischen dem 07.02.2014 und dem 20.07.2016 behandelt.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die medizinische Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO® und damit ein Anschluss an eben jenes Gerät.

Von den zu Beginn der Studie 227 eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf acht Patienten aufgrund nicht ausreichender Daten ausgeschlossen.

3.4 Einschlusskriterien

Aus naheliegenden Gründen fanden in die auf einer internistischen Intensivstation durchgeführten Studie überwiegend Patienten mit eben solchen Hauptdiagnosen Eingang.

Voraussetzungen bzw. Einschlusskriterien:

1. Eindeutige Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO®-System.
2. Anschluss an das PiCCO®-System mit arteriellem und zentralvenösem Katheter nach Indikationsstellung.

3.5 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien:

1. Höhergradige Herzklappeninsuffizienzen oder ein bekannter Links-Rechts-Shunt.

3.6 Datengewinnung

3.6.1 Versuchsaufbau

Grundlage für die Datengewinnung stellten die TPTD-Messungen mit den Geräten PiCCO®-plus (Software V.7.1) und PiCCO-2® (Software V.1.3.0.8) dar. Die Geräte waren auf der Station bereits etabliert, sodass der Umgang mit Selbigen für alle Beteiligten alltäglich war.

Unabhängig von der verwendeten Gerätegeneration, lief der Messablauf immer gleich ab. Die Geräte unterscheiden sich in wesentlichen Punkten wie dem den Berechnungen zugrundeliegenden Algorithmus nicht, auch sonst sind die Unterschiede so gering und nicht relevant für den Versuchsaufbau, dass im Folgenden der Ablauf der Datenerhebung mit Anwendung des PiCCO-2® Systems exemplarisch erläutert werden soll.

Bestand die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, erfolgte die Anlage der dafür notwendigen Katheter.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle konnte durch Kanülierung der A. femoralis, oder selten abweichend, der A. radialis oder A. brachialis ein Thermodilutionskatheter der Firma Pulsion eingebracht werden (PULSIOCATH PVPK2015L20-A, Durchmesser 5 French, Länge 20cm). Je nach gewählter Punktionsstelle wurde die entsprechende Katheterlänge gewählt.

Entsprechend der allgemeinen Empfehlungen für zentrale Venenkatheter, wurde durch den behandelnden Arzt die Anlage eines ZVK jugulär bevorzugt. War eine Kanülierung der V. jugularis interna nicht möglich, erfolgte die Anlage des Katheters in folgender Priorisierung in der V. femoralis oder in Ausnahmefällen in der V. Subclavia.

Der Anschluss der Katheter an das jeweils eingesetzte PiCCO®-System erfolgte streng nach den Vorgaben des Herstellers (Pulsion Medical Systems, München). Der Thermosensor als „Injektat-Sensor“ wurde an den distalen Schenkel des ZVK angeschlossen. Der im arteriellen PiCCO®-Katheter integrierte Thermosensor wurde wie der beschriebene „Injektat-Sensor“ über die zum PiCCO®-System gehörenden Anschlüsse verbunden und an die patientenseitige Messeinheit angeschlossen. Alle verwendeten Teile, welche über ein Lumen mit dem Gefäßlumen des Patienten verbunden waren, wurden zuvor steril mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült, um die Gefahr von Luftembolien zu minimieren.

Der Druckaufnehmer (PiCCO®-Monitoring Kit z.B. PV8115) für die Online-Pulskonturanalyse wurde ebenfalls mit dem arteriellen Katheter und der patientenseitigen Messeinheit verbunden und anschließend auf Herzhöhe bettseitig installiert.

Wie auch sonst üblich, erfolgte der Anschluss eines Druckbeutels mit einer 0,9%igen NaCl-Infusionslösung an den arteriellen Katheter als Gegendruck und Spüllösung.

Mittels Verbindungskabel konnte die PiCCO®-2-Messeinheit mit dem Standard-Monitor verbunden werden, sodass die mit dem PiCCO®-Modul erhobenen Daten der TPTD gemeinsam mit den standardmäßig überwachten Vitalparametern (HF, ZVD, Körperkerntemperatur und EKG) angezeigt wurden.

Nachdem nun bei Patienten mit bestehender Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring die entsprechenden und beschriebenen Katheter installiert und mit dem PiCCO®-Modul verbunden wurden, konnte in diesem Fall das PiCCO®-2-Modul gestartet werden.

Bei Neuanschluss eines Patienten ist es notwendig, dass dieser mit seinen biometrischen Daten erfasst wird. Hierzu wurden Name, Geschlecht, Größe, Gewicht und Lage des ZVK eingegeben.

Nachdem nun der Patient erfasst wurde, erfolgte ein Nullabgleich, d.h. ein Druckabgleich des Systems zum Atmosphärendruck und es konnte eine Initialmessung zur Kalibrierung, bestehend aus drei Einzelmessungen, erfolgen. Der Ablauf einer Messung soll im Folgenden exemplarisch beschrieben werden.

3.6.2 Gewonnene Daten

Neben den bei der beschriebenen TPTD erhobenen Messwerten wurden vor jeder Messung die biometrischen Daten und Diagnosen erhoben.

Dies diente dazu, den Patienten in seiner aktuellen Situation klinisch so gut wie möglich zu erfassen.

Mit den erfassten Daten konnten zwei gängige Scores zur Prognosebeschreibung und Organfunktion bedient werden:

- APACHEII-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Score):

Dieser stellt einen Standard-Score auf Intensivstationen weltweit zur Erfassung der Schwere einer Erkrankung und der Prognose des Patienten dar.

Erfasst werden zwölf Parameter und mittels Punktesystem wird ein Wert zwischen 0 und 71 berechnet.

- SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score):

Dies ist ein Score zur Erfassung der einzelnen Organfunktionen und des Mortalitätsrisikos. Erfasst werden Lungenfunktion, Nierenfunktion, Leberfunktion, Kreislauffunktion, Blutbild und der u.g. GCS. Diesen Organsystemen wird jeweils

ein Wert zwischen 0 und 4 Punkten zugeordnet. Die Werte aller Organsysteme werden addiert, sodass der Score zwischen 0 und maximal 24 rangiert.

Durch die Erhebung, im besten Fall alle 24 Stunden, lässt sich eine Prognose bzw. Tendenz des klinischen Zustandes erheben und damit die Sinnhaftigkeit und Qualität der Therapie abschätzen.

- Glasgow Coma Scale (GCS):

Fließt in beide zuvor beschriebenen Scores mit ein. Der GCS wird bei Erhebung der genannten Scores ermittelt. Sollte ein Patient sediert sein, so wird der letzte Wert vor Sedierung bzw. bei Aufnahme verwendet.

Erfasst wird: beste verbale, beste motorische Antwort und Öffnen der Augen.

Wie aus der exemplarischen Beschreibung einer Standard-TPTD-Messung schon ersichtlich, wurden weiterhin folgende Daten erfasst:

Die Lage des ZVK (V. jugularis int., V. femoralis, V. subclavia), die aktuelle Körperkerntemperatur sowie eine mögliche Therapie mit Katecholaminen (Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin, Terlipressin) oder Sedativa (Propofol, Ketanest, Dormicum, Fentanyl etc.).

Als relevant wurde auch die Lage des Patienten erfasst (Rückenlage flach oder mit Oberkörperhochlage bzw. Bauchlage).

Wenn medizinisch indiziert, erfolgte vor oder nach der TPTD eine venöse, sowie eine arterielle BGA (hier wurden die gängigen BGA-Parameter erfasst: pO_2 , pCO_2 , Hb, Elektrolyte, pH, Base Excess, Laktat etc).

Wenn möglich, wie aber meist vorhanden, wurde das aktuellste aber maximal vom gleichen Tag bestehende Labor erfasst. Es wurden keine Laboranalysen ohne medizinische Indikation durchgeführt.

War ein aktuelles Labor vorhanden, so wurden Leukozyten, Thrombozyten, Bilirubin gesamt und Kreatinin erfasst.

Die Rückrechnung der Werte auf entindizierte „Rohwerte“ erfolgte anhand der von Pulsion Medical Systems angegebenen Indizes (s.u.).

3.6.3 Exemplarische Beschreibung einer Messung

Vor jeder TPTD-Messung erfolgte eine Rücksprache des Untersuchenden mit dem/der Stationsarzt/-ärztin um sicher zu stellen, dass die Indikation zur TPTD weiterhin bestand und um zu gewährleisten, dass keine planbaren Ereignisse (Untersuchungen, Lageänderungen, Veränderungen der Katecholamintherapie oder Beatmung etc.) die Messung verfälschten bzw. unterbrachen.

Parallel zu, vor oder nach einer TPTD erfolgte jeweils die Durchführung einer arteriellen und einer venösen BGA. Da diese Abläufe standardisiert nach allgemein gängigem Prinzip erfolgt sind, wird auf eine Beschreibung an dieser Stelle verzichtet.

Im Folgenden werden chronologisch die Schritte einer TPTD-Messung beschrieben:

1. Vorbereitung

- Materialbeschaffung:
 - Einmalspritzen 20ml, 3 Stück
 - MINI Spike Plus 0,45 µm mit Mikrospritze (Dräger), 2 Stück
 - Desinfektionsspray, Combi Stopper
 - NaCl 0,9% 100ml, gekühlt <8° C, 1 Stück
- Technische Vorbereitung
 - Überprüfung, ob Injektatsensor am distalen ZVK-Schenkel und mit Injektatsensorkabel verbunden ist
 - Überprüfung arterielles Signal bzw. der Druckkurve auf Glaubwürdigkeit und ggf. Flush-Test (Spülung der Druckbeutel)
 - Glaubwürdiges Signal-> fortfahren
 - Unglaubwürdiges oder kein Signal-> arteriellen Katheter spülen mit 0,9% NaCl
- Vorbereitung des Patienten/Nullabgleich/ZVD Messung
 - Falls keine Kontraindikationen (erhöhter ICP, Bauchlage bei ARDS, dekompensierte Herzinsuffizienz): Patient flach lagern in Rückenlage
 - War eine 15-30° Oberkörperhochlage notwendig, wurde dies für die entsprechende Messung vermerkt

- Platzieren des ZVD und Arteriendruckabnehmers auf Herzhöhe
- Nullabgleich des ZVD Schenkels durch Verschluss des Dreiwegehahns zum Patienten und öffnen zur Atmosphäre
- Messung des ZVD und Eingabe des Selbigen in das PiCCO®-2-Modul
- Erfassung der Basiswerte
 - Bevor die TPTD durchgeführt wurde, erfolgte die Erfassung folgender Werte: Uhrzeit, Position des Patienten, ZVK-Lage, Herzrhythmus (z.B. Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern), Herzfrequenz, Blutdruck (MAP systolisch und diastolisch), Herzindex

2. Transpulmonale Thermodilutionsmessung

- 1. Messung
 - Starttaste drücken und 15ml gekühlte NaCl 0,9% aufziehen (100ml NaCl 0,9% Fläschchen mit nach Desinfektion der Membran aufgesetztem Spike).
 - Wenn auf dem Monitor das Signal: "15ml injizieren" erschien, erfolgte die Injektion der 15ml gekühlten NaCl 0,9% proximal des Temperatursensors am ZVK zügig mit kontinuierlichem Druck
- 2. Messung
 - Während die „Vermessung“ des ersten Bolus erfolgte, wurde erneut 15ml der gekühlten 0,9% NaCl-Lösung in einer frischen Spritze aufgezogen
 - Sobald das Gerät erneut das Signal: "15ml injizieren" anzeigte, erfolgte die Applikation des zweiten Bolus mit gleicher Geschwindigkeit/Druck
- 3. Messung
 - Wiederholung des unter „2. Messung“ beschriebenen Procederes
- Überprüfung der Messergebnisse
 - Die Messergebnisse wurden nach Abschluss der dritten Einzelmessung für sich stehend angezeigt. Da sich die

Pulskonturanalyse im Folgenden auf die mittels TPTD erhobene Basiswerte bezieht, ist es von großer Wichtigkeit die erhobenen Messwerte auf auffällige Streuung zu überprüfen

- Auffällige Streuung einer oder mehrerer Messwerte-> Fehlerquelle suchen, ausschalten und 4. Ggf. 5. Bolus nach beschriebenen Verfahren applizieren
- Löschen auffälliger Einzelmessungen
- Keine auffällige Streuung-> mit 3. Datenerfassung fortfahren

3. Datenerfassung

- Die Einzelmessungen, so wie die vom PiCCO®-2-Modul erfassten Durchschnittswerte, wurden auf dem vorgefertigten Datenblatt direkt bettseitig erfasst
- Übertragen der Daten in anonymisierter Form in die passwortgeschützte Excel-Tabelle

4. Sonstiges

- Patienten in Ausgangslage betten und Entsorgung von benutztem Einmalmaterial
- BGA nach allgemeinem Standard

3.7 Verwendete Daten und deren Berechnung

Im folgenden Abschnitt folgt eine Beschreibung der den Ergebnissen zugrundeliegenden Rechnungen.

3.7.1 Berechnung des PVPI_kor_bw und den zugrundeliegenden Parametern

Ausgehend von der Annahme, dass bei femoraler Katheterlage durch das PiCCO®-System ein fehlerhafter PVPI angeboten wird, jedoch korrigierte Werte für den GEDVI und den EVLWI ausgegeben werden, erfolgte zunächst eine Entindizierung des GEDVI und EVLWI, um diese korrigierten Werte für die untenstehende Formel nutzbar zu machen.

3.7.1.1 Entindizierung des EVLWI

Das durch Division mit dem predicted body weight (pred_BW) indizierte EVLW wurde abhängig vom Geschlecht des Patienten nun durch eine Multiplikation entindiziert.

$$\text{EVLWI} = \text{EVLW} / \text{pred_BW}$$

$$\text{EVLW} = \text{EVLWI} \times \text{pred_BW}$$

Die Berechnung des predicted body weight erfolgte anhand der untenstehenden Formel:

$$\text{Pred_BW Männer} = 50 + 0,91 \times (\text{Größe in cm} - 152,4)$$

$$\text{Pred_BW Frauen} = 45,5 + 0,91 \times (\text{Größe in cm} - 152,4)$$

3.7.1.2 Entindizierung des GEDVI

Das GEDV wird allgemein durch eine Division mit der Body surface area nach Du Bois (BSA_Du_Bois) zum GEDVI indiziert. Auch hier wurde die Indizierung durch eine Multiplikation mit der BSA_Du_Bois rückgängig gemacht.

$$\text{GEDVI} = \text{GEDV} / \text{BSA_Du_Bois}$$

$$\text{GEDV} = \text{GEDVI} \times \text{BSA_Du_Bois}$$

Die Berechnung der BSA_Du_Bois erfolgte anhand der untenstehenden Formel:

$$\text{Körperoberfläche in m}^2 \text{ nach DuBois} = 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425}$$

3.7.1.3 PVPI_kor_bw

Der PVPI ist allgemein hin als Verhältnis aus EVLW und GEDV definiert.

Die Berechnung des PVPI erfolgte nach folgender Formel aus den durch das PiCCO®-System korrigierten und wie oben beschrieben entindizierten EVLW und GEDV.

$$\text{PVPI} = \text{EVLW} / 0,25 \times \text{GEDV}$$

3.7.2 Berechnung des PVPI_kor_ratio und den zugrundeliegenden Parametern

Bevor durch die Firma Pulsion eine Korrektur des bei femoraler Katheterlage systematisch überschätzen GEDV erfolgte, entwickelten Saugel und Huber et al. 2010 eine Formel zur Korrektur dieses Fehlers (B. Saugel et al., 2010).

In der Annahme, dass ein jugulär gemessener GEDV/GEDVI als Goldstandard zu betrachten ist, wurde in der genannten Arbeit folgende Korrekturformel für einen femoral gemessenen GEDVI postuliert:

$$\text{GEDVI}_{\text{jug}} (\text{ml} / \text{m}^2) = 0.539 \times \text{GEDVI}_{\text{fem}} - 15.17 + 24.49 \times \text{CI}_{\text{fem}} + 2.311 \times \text{IBW}$$

GEDVI_{jug} = korrigierter, bei femoraler Katheterlage gemessener GEDVI

GEDVI_{fem} = bei femoraler Katheterlage gemessener GEDVI

CI_{fem} = bei femoraler Katheterlage gemessener Herzindex

IBW = ideal body weight

Da die heutigen Versionen der PiCCO®-Module bereits für den femoral gemessenen GEDVI eine korrigierte Version anbieten, erfolgte durch uns eine Umstellung der oben genannten Korrekturformel für einen femoralen, also nicht korrigierten GEDVI.

$$\text{GEDVI}_{\text{fem}} = \text{GEDVI}_{\text{jug}} / 0,539 - 2,311 \times \text{IBW} / 0,539 - 24,49 \times \text{CI} / 0,539 + 15,17 / 0,539$$

Da nun ein korrigierter und ein unkorrigierter GEDVI verfügbar war, konnte das Verhältnis dieser beiden durch eine Division berechnet werden, um den unkorrigierten femoralen PVPI mit dieser Ratio zu korrigieren.

Dies erfolgte entsprechend unserer Annahme, dass das Verhältnis von unkorrigiertem GEDVI zu korrigiertem GEDVI dem aus unkorrigiertem PVPI zu korrigiertem PVPI entspricht.

Daraus ergibt sich die Berechnung des kalkulierten PVPIs (PVPI_{kor_ratio}):

$$\text{PVPI}_{\text{kor_ratio}} = \text{PVPI} \times (\text{GEDVI}_{\text{displayed}} / \text{GEDVI}_{\text{kor}})$$

3.8 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte in Kooperation mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der TU München.

Die Software-Infrastruktur wurde durch Excel (Microsoft, Version 16.11), sowie SPSS (IBM, Version 24) gebildet.

Fehlerhafte Eingaben, Extremwerte, fehlende Werte und Ausreißer wurden durch eine initial durchgeführte deskriptive Datenanalyse isoliert.

Quantitative normalverteilte Merkmale wurden mittels des Mittelwertes und der Standardabweichung analysiert, während nicht-normalverteilte Merkmale mittels des Medians und des Interquartilsabstands analysiert wurden.

Kategoriale Daten wie das Geschlecht, die ZVK-Lage und das Vorliegen eines Vorhofflimmerns wurden tabellarisch und mit Kreisdiagrammen nach absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ und damit einem Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

Aufgrund der im folgenden beschriebenen Tatsache von einer unterschiedlichen Anzahl an Thermodilutionsmessungen pro Patient erfolgten auf die jeweilige Frage zugeschnittene Berechnungen auf Basis ausschließlich der jeweils ersten Messung eines jeden Patienten. Ausgenommen im Abschnitt der Kreuztabellen, in dem mit allen 1828 Messungen gearbeitet wurde.

Durch die o.g. Verwendung der ausschließlich ersten Messungen konnten statistische Tests für verbundene Stichproben durchgeführt werden (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben).

Eine Überprüfung des Datensatzes auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests ergab eine Nicht-Normalverteilung des Datensatzes. Hiervon ausgenommen waren die in Tabelle 1 dargestellten Parameter. Diese waren entsprechend des o.g. Tests normalverteilt.

Es wurden folgende Suffices für die Bezeichnung unserer in der SPSS Datei analysierten Parameter verwendet:

Unkorrigierter Wert = `_displ`

Korrektur anhand vom PiCCO Gerät korrigierten Basiswerten = $_kor_bw$

Mittels Ratio GEDI_{jug}/GEDI_{fem} korrigierter Wert = $_kor_ratio$

Femorale ZVK-Lage = $_fem$

Juguläre ZVK-Lage = $_jug$

Es wurde in der Nullhypothese H_0 davon ausgegangen, dass kein Unterschied für die untersuchten Parameter vorlag.

Zur Gegenüberstellung und Veranschaulichung metrischer Größen vor und nach Korrektur wurden Kreuztabellen zur Verdeutlichung des Effekts mit Kategorien angefertigt. Für die Interpretation der Kreuztabellen erfolgte eine Analyse mittels eines Chi-Quadrat-Tests.

Für die Analyse des linearen Zusammenhangs zweier quantitativer Parameter (z.B. $PVPI_fem_kor_bw$ mit Oxygenationsindex) wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rho berechnet.

Mittels multipler linearer Regressionen wurden die Abhängigkeiten der einzelnen PVPI-Gruppen mit verschiedenen unabhängigen Einflussgrößen wie dem Oxygenationsindex, dem Horovitz Quotienten und dem EVLWI betrachtet.

Zur Grenzwertoptimierung wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven mit dem PVPI und klinisch verwendeten Grenzwerten für den Oxygenationsindex und den Horovitz Quotient durchgeführt.

Es wurden nur statistische Auswertungen auf Basis eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5% i.S. einer explorativen Datenanalyse durchgeführt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 1828 Thermodilutionsmessungen an insgesamt 227 Patienten durchgeführt. Die Thermodilutionen bestanden wie o.g. jeweils aus drei unmittelbar aufeinanderfolgenden Einzelmessungen, aus welchen sich die Gesamtmessung ergab.

Neben den bei der Thermodilution erhobenen Daten wurden nebst biometrischen Parametern (Größe, Gewicht, Geschlecht, etc.) auch Vitalparameter, Haupt- und Nebendiagnosen, sowie arterielle und venöse Blutgasanalysen erfasst.

Für eine statistisch korrekte Auswertung gehen in die folgenden Berechnungen die ersten Gesamtmessungen der jeweiligen Parameter ein.

4.1 Patientencharakteristika

Die in die Studie eingeschlossenen 219 Patienten befanden sich im Zeitraum 07.02.2014 – 28.07.2016 im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München auf der internistischen Intensivstation 2/11 in Behandlung.

126 der 219 Patienten waren Männer, 93 Patienten waren Frauen und bei zwei Patienten ging das Geschlecht aus der Studiendokumentation nicht hervor.

Von den 1828 Messungen entfielen 59,4% (n= 1085) auf die männlichen Patienten und 40,6% (n= 743) auf die weiblichen Patienten.

Zur Beurteilung des Behandlungsverlaufes und zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos erfolgte bei jeder Thermodilution auch die Erfassung des SOFA-Scores.

Im Durchschnitt wiesen die Patienten dieser Studie einen SOFA-Score von 9 Punkten (+/- 4,53 SD) auf. Sowohl als alleinstehender klinischer Parameter als auch für die Ermittlung des SOFA Score erfolgte die Erhebung der Glasgow Coma Scale (GCS).

	Gesamt	Frauen	Männer
Patienten	219	93	126
Anzahl der Messungen	1828	743	1085
Anzahl der Messungen pro Patient	9 ± 8,44	7 ± 5,64	10 ± 9,78
Alter	64 ± 13,95		
Größe in cm	172 ± 8,85		
Gewicht in kg	77,3 ± 16,64		
BMI	26,04 ± 5,17		
GCS bei Aufnahme	10 ± 5,15		
GCS bei Messung	9 ± 5,37		
SOFA bei Messung	9 ± 4,53		

Tabelle 1 Patientencharakteristika

Entsprechend der oben angeführten Tabelle waren die Patienten durchschnittlich in der siebten Lebensdekade. Insgesamt lag der durchschnittliche SOFA Score bei 9 +/- 4,53, was im Mittel einer zu erwartenden Mortalität von ca. 20% entspricht.

Der deutschen Bevölkerung entsprechend waren die eingeschlossenen Männer größer und schwerer als die eingeschlossenen Frauen. Die durchschnittliche Vigilanz war bei Aufnahme auf die ICU kompromittiert und verschlechterte sich bis zur ersten Thermodilutionsmessung im Schnitt.

Ein zentraler Bestandteil dieser Arbeit besteht in der Unterscheidung von volumetrischen Thermodilutionsparametern wie dem GEDV und dem EVLW bzw. dem auf diesen Werten basierenden PVPI je nach Katheterlage zum Zeitpunkt der Messung.

Die Thermodilutionsmessungen erfolgten zu 38,4% (n=84) bei jugulärer und zu 61,6% (n=135) bei femoraler Katheterlage.

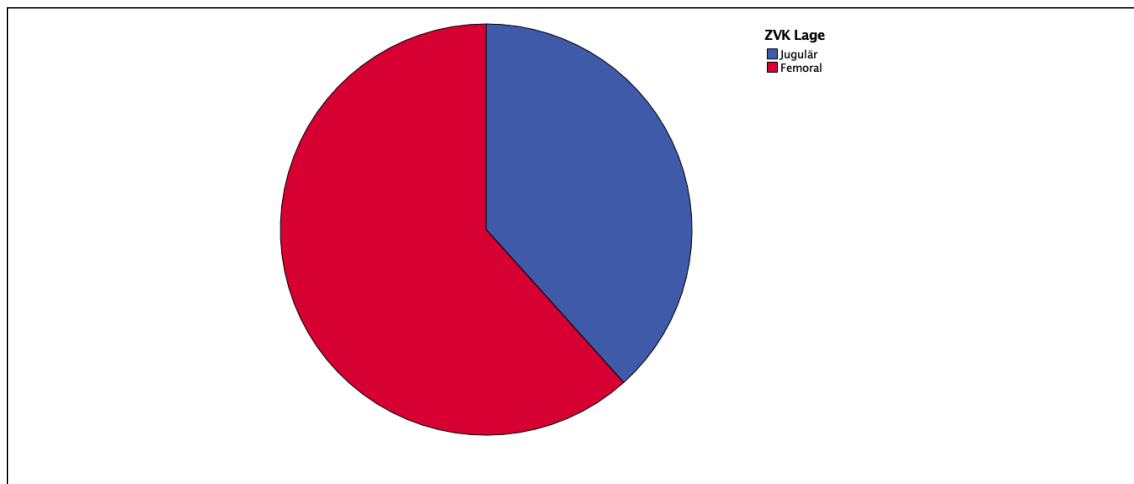


Abbildung 10 Verteilung der ZVK Lagen

Die Gesamtheit der Thermodilutionsmessungen verteilte sich wie o.g. in Abhängigkeit von der Liegedauer der Patienten auf unterschiedlich viele Messungen pro Patient.

Durchschnittlich erfolgten neun Messungen pro Patient im Rahmen dieser Studie, wobei die weiblichen Patienten im Durchschnitt sieben Messungen und die männlichen Patienten im Durchschnitt zehn Messungen erhielten.

In der folgenden Abbildung lässt sich die unterschiedliche Verteilung und damit die unterschiedlich starke Repräsentation der Patienten ablesen.

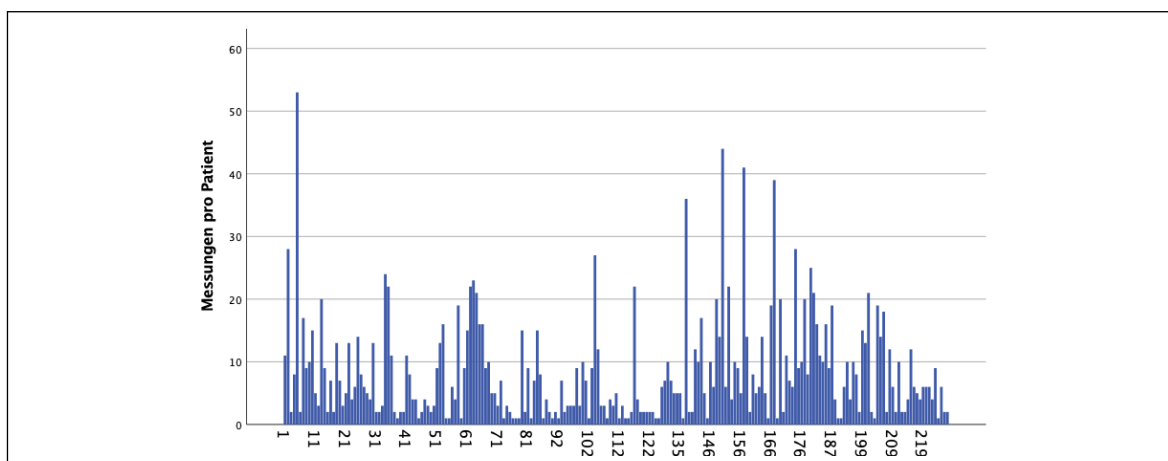


Abbildung 11 Anzahl der Thermodilutionsmessungen pro Patient

Zum Zeitpunkt der Thermodilutionsmessungen waren 50,2% der Patienten beatmet, während die andere Hälfte spontan atmete.

	Anzahl	Prozent
Spontan	109	49,8
Druckunterstützt	65	29,7
Druckkontrolliert	45	20,5
Gesamt	219	100

Tabelle 2 Beatmungssituation

Von den o.g. 219 Thermodilutionsmessungen wurde keine während oder unmittelbar nach einer Dialyse durchgeführt. Eine Messung erfolgte während einer interventionellen extrakorporalen Lungenunterstützung (ILA) und fünf Messungen wurden in Bauchlage durchgeführt. Entsprechend den Ergebnissen anderer Arbeiten wurden diese in Bauchlage durchgeführten Messungen einbezogen, da keine klinisch relevanten Veränderungen von EVLW und GEDV durch Lageänderungen auftreten (U. Brucken et al., 2011).

Da es sich bei der Station 2/11 um eine internistische Intensivstation mit gastroenterologischem Schwerpunkt handelt, besteht eine Vorselektion des Patientenguts und damit der in die Studie eingeschlossenen Patienten und ihrer Aufnahmeindikationen für eine Intensivstation.

In der Regel besteht die Indikation zur Aufnahme eines Patienten auf eine Intensivstation in einer Organdysfunktion bzw. in einem Organversagen mit intensiviertem Behandlungs- oder Überwachungsbedarf.

In der vorliegenden Studie war die Hälfte der Aufnahme- bzw. Behandlungsindikation eine Sepsis gefolgt von Blutungen.

Von den 219 eingeschlossenen Patienten wurde bei 68 Patienten eine Pneumonie unmittelbar vor oder während des Aufenthaltes auf der ICU diagnostiziert.

	Anzahl	Prozent
Sepsis	110	50,2
Kardiozirkulatorisch	8	3,6
Nephrologisch	17	7,7
Hepatologisch	19	8,7
Hämorrhagisch	29	13,2
Zerebral	8	3,7
Herz-Kreislauf-Versagen (Z.n. CPR)	5	2,3
Tumorlysesyndrom	1	0,5
Respiratorische Insuffizienz	13	5,9
Neurologisch	1	0,5
Fehlend	8	3,7
Gesamt	219	100

Tabelle 3 Aufnahmeindikationen ICU

Die häufigsten Vorerkrankungen, die die eingeschlossenen Patienten aufwiesen, waren hepatischer bzw. pulmonaler Genese.

Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung finden sich kardiale Vorerkrankungen deutlich unterrepräsentiert, da Patienten mit kardiologischen Krankheitsbildern in der Regel primär auf kardiologische Intensivstationen aufgenommen wurden.

Nur für sechs Patienten war zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine Herzinsuffizienz bekannt.

	Anzahl	Prozent
Kardial	10	3,7
Pulmonal	67	25,1
Nephrologisch	19	7,1
Hepatologisch	73	27,3
Traumatisch	5	1,9
Hämorrhagisch	37	13,9
Infektion	56	21
Gesamt	267	100

Tabelle 4 Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Zum Zeitpunkt der für die Auswertung herangezogenen Thermodilutionsmessungen waren 90,9 % (n=199) der Patienten im Sinusrhythmus, während 8,7% (n=19) ein Vorhofflimmern aufwiesen. Ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der Messung in einem Schrittmacher-Rhythmus.

4.2 Untersuchung der PVPIs hinsichtlich eines systematischen Fehlers

4.2.1 Unterschied unkorrigierter PVPI und alternative PVPIs bei femoraler Katheterlage

Wie in der Einleitung der vorliegenden Arbeit erläutert, wurde eine relevante und signifikante Verfälschung des PVPIs für alle Werte vermutet, welche bei femoraler Katheterlage mittels transpulmonaler Thermodilution erhoben wurden.

In einer ersten Analyse der 219 Messungen erfolgte ein Vergleich des durch das PiCCO®-System ausgegebenen femoralen PVPIs (PVPI_fem_displ), des aus dem korrigierten EVLW und GEDV alternativ berechneten PVPI (PVPI_fem_kor_bw) sowie des PVPIs, der durch die Multiplikation mit der Ratio ermittelt wurde (PVPI_fem_kor_ratio).

Der Median des unkorrigierten PVPI lag erwartungsgemäß niedriger als die Mediane der korrigierten PVPIs. Die mittleren Werte der beiden korrigierten PVPIs lagen trotz unterschiedlicher Rechenwege nah beieinander.

Damit ergab sich eine durchschnittliche Differenz von 24,62 % zwischen PVPI_fem_displ und PVPI_fem_kor_bw, sowie eine durchschnittliche Differenz zwischen PVPI_fem_displ und PVPI_fem_kor_ratio von 21,88 %, während die beiden alternativen PVPIs untereinander nur um 3,52 % differierten.

	PVPI_fem_disp	PVPI_fem_kor_bw	PVPI_fem_kor_ratio
Median	1,5	1,99	1,92
IQR	1,0	1,22	1,1
N	135	135	135

Tabelle 5 Mediane der femoralen PVPIs

4.2.2 Signifikanz des Unterschiedes in der femoralen Subgruppe

Für eine Überprüfung des oben beschriebenen Unterschieds zwischen dem abgelesenen PVPI und den beiden alternativ berechneten PVPIs hinsichtlich der Signifikanz konnte aufgrund der Tatsache, dass jeweils eine Messung pro Patient in die Berechnungen eingegangen sind, der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zur Signifikanztestung herangezogen werden.

Dabei bestätigte sich ein signifikanter Unterschied der Mediane ($p < 0,001$).

Abbildung 12 verdeutlicht diesen Unterschied graphisch.

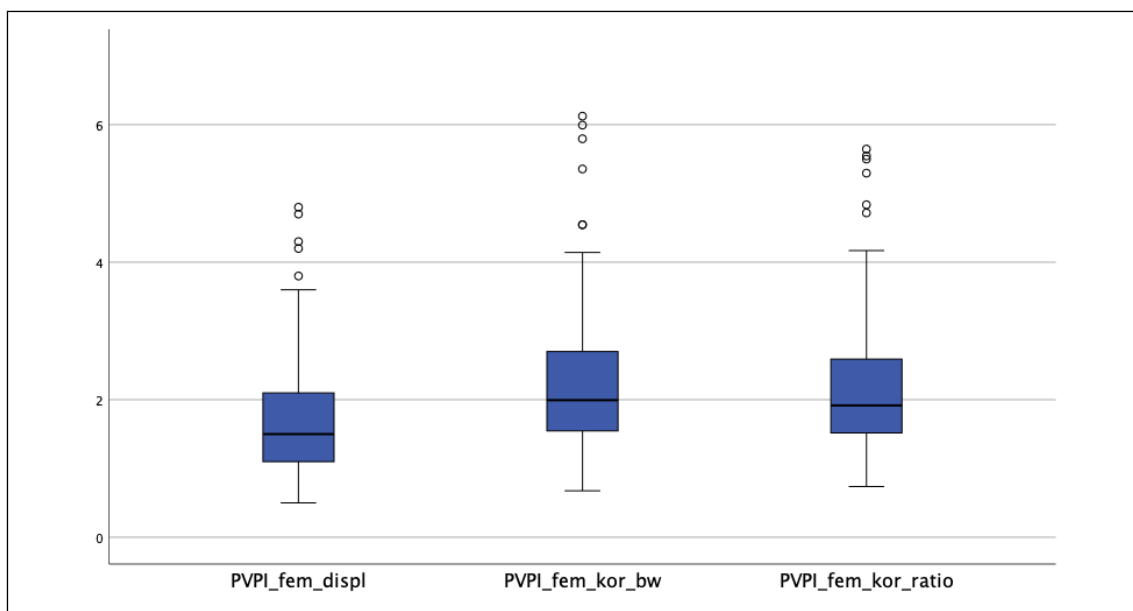


Abbildung 12 Boxplots der femoralen PVPIs

4.3 Verhalten des PVPIs gegenüber dem klinisch verwendeten Cut-Off nach Korrektur

Im vorangestellten Teil konnte gezeigt werden, dass im Durchschnitt ein relevanter und signifikanter Unterschied zwischen dem ausgegebenen PVPI und den von uns korrigierten PVPIs bei femoraler Katheterlage besteht.

Im Folgenden sollen der PVPI und der korrigierte PVPI anhand einer Kategorisierung in vier Gruppen in einer Kreuztabelle gegenübergestellt werden. Von Interesse bei dieser Analyse ist das Verhalten des PVPIs nach der von uns angewendeten Korrektur, das heißt, es sollte betrachtet werden, wie häufig der korrigierte PVPI gegenüber dem unkorrigierten PVPI einer anderen Kategorie zuzuordnen ist. In der klinischen Praxis wird der PVPI anhand eines Cut-Offs interpretiert. Daher ist die beschriebene Betrachtung möglicherweise auch von klinischer Relevanz.

In diesem Teilabschnitt erfolgte eine Betrachtung aller 1115 Messungen bei femoraler Katheterlage.

Die Gruppen waren wie folgend definiert:

PVPIs von 0 bis 0,9999 entsprachen der Gruppe 1, PVPIs von 1 bis 1,9999 entsprachen der Gruppe 2, PVPIs von 2 bis 2,9999 entsprachen der Gruppe 3 und PVPIs, welche größer als 3 waren, entsprachen der Gruppe 4.

4.3.1 Femorale Subgruppe

Entsprechend der oben geschilderten Überlegung sollen im Folgenden die femoral gemessenen PVPIs betrachtet werden. In dieser Subgruppe soll der aus dem korrigierten GEDV und EVLW berechnete PVPI (PVPI_fem_kor_bw), sowie der anhand der Ratio korrigierte PVPI (PVPI_fem_kor_ratio) hinsichtlich des Verhaltens nach Korrektur in der Kreuztabelle betrachtet werden.

Für den PVPI_fem_kor_bw soll hier anhand der Kategorie 1 der unkorrigierten Werte exemplarisch der Effekt einer Korrektur beschrieben werden.

Es entsprachen 154 Messungen vor Korrektur der Kategorie 1, nach einer Korrektur lagen über zwei Drittel der Werte in der Kategorie 2.

In der Kreuztabelle entspricht die Diagonale der hervorgehobenen Werte jenen Werten, welche vor und nach Korrektur der gleichen Kategorie angehören. 62%

der Werte verbleiben in der gleichen Kategorie, wohingegen 38% Werte nach Korrektur einer anderen Kategorie zuzuordnen sind.

		PVPI_fem_kor_bw_kat					
		1	2	3	4	Gesamt	
PVPI_fem_displ_kat	1	Anzahl	47	104	2	1	154
		Prozent	30,5%	67,5%	1,3%	0,6%	100,0%
	2	Anzahl	2	457	210	0	669
		Prozent	0,3%	68,3%	31,4%	0,0%	100,0%
	3	Anzahl	0	1	102	104	207
		Prozent	0,0%	0,5%	49,3%	50,2%	100,0%
	4	Anzahl	1	2	0	82	85
		Prozent	1,2%	2,4%	0,0%	96,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	50	564	314	187	1115	
	Prozent	4,5%	50,6%	28,2%	16,8%	100,0%	

Tabelle 6 Kreuztabelle femoral unkorrigierter vs. korrigierter PVPI (kor_bw)

Beispielhaft soll ebenfalls für den PVPI_fem_kor_ratio anhand der Kategorie 1 der Effekt einer Korrektur betrachtet werden. Für den PVPI_fem_kor_ratio zeichnet sich ein ähnliches Bild wie für den PVPI_fem_kor_bw. Von 154 unkorrigierten PVPI-Werten in der Kategorie 1 würden nach der Korrektur durch die beschriebene Ratio 63% PVPI-Werte der Kategorie 2 zuzuordnen sein.

Auch in dieser Tabelle zeigen sich die Werte, welche vor und nach Korrektur in der gleichen Kategorie verbleiben anhand der Diagonalen der hervorgehobenen Werte. Knapp zwei Drittel verbleiben trotz Korrektur in der gleichen Kategorie und 35% der Werte lassen sich nach Korrektur einer anderen Kategorie zuordnen.

		PVPI_fem_kor_ratio_kat					
			1	2	3	4	Gesamt
PVPI_fem_displ_kat	1	Anzahl	57	97	0	0	154
	Prozent	37,0%	63,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
2	Anzahl	0	485	184	0	669	
	Prozent	0,0%	72,5%	27,5%	0,0%	100,0%	
3	Anzahl	0	2	104	101	207	
	Prozent	0,0%	1,0%	50,2%	48,8%	100,0%	
4	Anzahl	0	0	2	83	85	
	Prozent	0,0%	0,0%	2,4%	97,6%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	57	584	290	184	1115	
	Prozent	7,1%	52,4%	26,0%	16,5%	100,0%	

Tabelle 7 Kreuztabelle femoral unkorrigierter vs. korrigierter PVPI (kor_ratio)

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob eine signifikante Übereinstimmung der beiden Korrekturen in ihrem Einfluss auf den PVPI besteht. Es zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung ($p=0,0071$).

4.3.2 Prüfung der Korrekturen

Im Folgenden sollen die beiden Korrekturansätze für die femoral gemessenen PVPIs graphisch in ein Verhältnis gesetzt werden.

Die hohe Übereinstimmung zwischen dem einerseits mit dem korrigierten GEDV und dem EVLW berechneten PVPI_fem_kor_bw und dem mittels Ratio korrigierten PVPI_fem_kor_ratio zeigt die Gleichwertigkeit der beiden Korrekturwege.

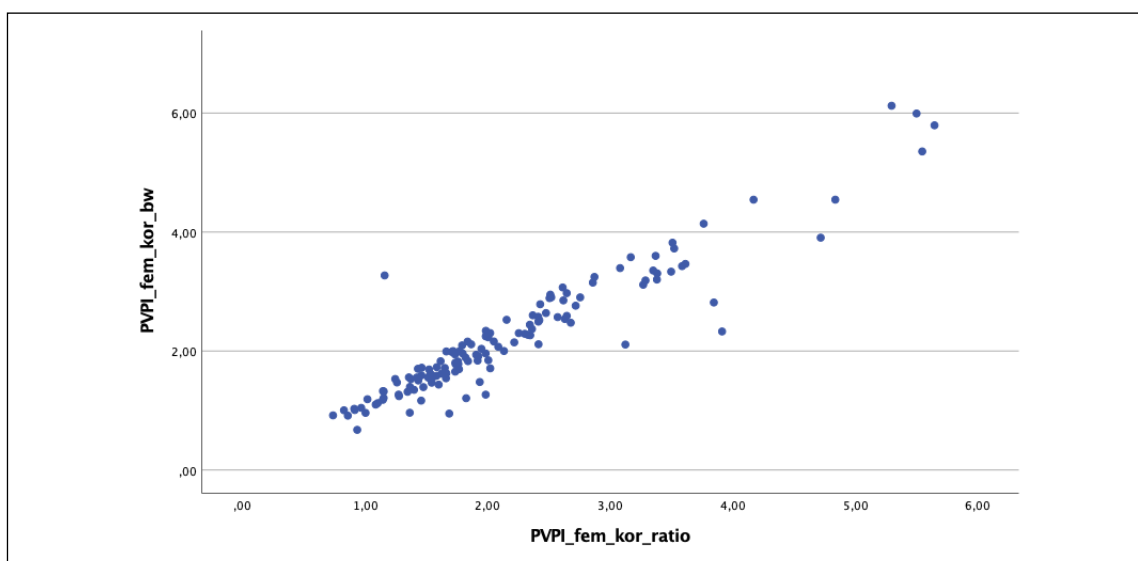


Abbildung 13 Vergleich der beiden femoralen korrigierten PVPIs

4.4 Korrelationen des korrigierten und des unkorrigierten PVPIs mit funktionellen Parametern

Im Folgenden soll das Verhalten von funktionellen Parametern und Laborparametern gegenüber dem korrigierten bzw. unkorrigierten PVPI untersucht werden. Dies erfolgte anhand von Korrelationen und sollte einerseits den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen PVPI und u.g. Parametern untersuchen und andererseits Hinweise bezüglich der Stärke der Korrektur liefern.

Nachdem die Übereinstimmung und Gleichwertigkeit der Korrekturansätze gezeigt werden konnte, soll im Folgenden der PVPI_kor_bw stellvertretend für die beiden Korrekturvarianten betrachtet werden.

Entsprechend des Vorliegens einer Normalverteilung stellen sich der Mittelwert bzw. die Mediane wie folgt dar:

	Mean +/- SD	Median +/- IQR
PVPI_displ		1,80 +/- 1,00
PVPI_kor_bw		2,00 +/- 1,49
Horovitz Quotient		197,43 +/- 115,53
Oxygenationsindex		6,88 +/- 7,47
Leukozyten		11,88 +/- 12,07
Körpertemperatur		36,90 +/- 1,20
Laktat		1,50 +/- 2,50
Herzindex		3,86 +/- 1,89
GEDVI	794,52 +/- 180,50	

Tabelle 8 Mittelwert und Median

4.4.1 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Horovitz Quotienten

Horovitzquotient	Korrelationskoeffizient	PVPI_displ	PVPI_kor_bw
	Signifikanz	0,455	-0,459
	N	0,000	0,000
		209	209

Tabelle 9 Korrelation PVPI mit Horovitz Quotient

Die Korrelation des unkorrigierten (1,80 +/- 1,00), sowie des korrigierten PVPIs (2,00 +/- 1,49) mit dem Horovitz Quotienten (197,43 +/- 115,53) zeigt für beide Werte eine negative Korrelation, d.h. je größer der PVPI, desto geringer fiel der Horovitz Quotient aus. Im nächsten Kapitel soll die Zweiseitigkeit des PVPIs und damit die schlechte Oxygenation sowohl bei niedrigen als auch bei hohen PVPI-Werten Betrachtung finden.

Bei der maximalen Korrelation von 1 bzw. -1 bedeuten die o.g. Korrelationskoeffizienten insgesamt eine mäßig starke Korrelation mit einer gering stärkeren Korrelation für den unkorrigierten PVPI.

4.4.2 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Oxygenationsindex

Oxygenationsindex		PVPI_displ	PVPI_kor_bw
	Korrelationskoeffizient	0,451	0,371
	Signifikanz	0,000	0,000
	N	100	100

Tabelle 10 Korrelation PVPI mit Oxygenationsindex

Auch die Korrelation des Oxygenationsindex (6,88 +/- 7,47) mit dem unkorrigierten bzw. korrigierten PVPI ergaben Korrelationskoeffizienten, welche eine mäßige Korrelation anzeigten. In diesem Fall waren die Werte jedoch positiv, d.h. bei höheren PVPIs war auch von einem höheren Oxygenationsindex und damit einer schlechteren Oxygenierung auszugehen.

Der unkorrigierte PVPI zeigte eine stärkere Korrelation als der korrigierte PVPI.

4.4.3 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit den Leukozyten

Aus der Überlegung heraus, dass ein hoher PVPI mit einer verstärkten Inflammation und damit gegebenenfalls auch mit einer verstärkten Immunantwort einhergeht, erfolgte eine Betrachtung der Korrelation von Leukozyten mit dem PVPI.

Leukozyten		PVPI_displ	PVPI_kor_bw	PVPI_kor_bw_>3
	Korrelationskoeffizient	0,066	0,077	-0,033
	Signifikanz	0,345	0,270	0,854
	N	209	209	34

Tabelle 11 Korrelation PVPI mit Leukozyten

Aufgrund einer Überschreitung des Signifikanzniveaus von $\alpha \leq 0,05$ ergibt sich keine Korrelation des PVPIs mit den Leukozyten (11,88 +/- 12,07). Auch nach der Korrektur besteht keine Korrelation.

Der theoretischen Annahme entsprechend, dass Patienten mit erhöhten Leukozyten einem inflammatorischen Prozess unterliegen, erfolgte die Aufteilung des PVPIs in Werte < 3 und ≥ 3 , um eine Korrelation der inflammatorisch erhöhten PVPIs mit den Leukozyten herauszustellen. Die geschilderte Annahme ließ sich nicht bestätigen, da auch hier das Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ überschritten wurde.

Die durchgeführte Rechnung basiert auf 34 Messungen.

4.4.4 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit der Körpertemperatur

Der im folgenden berechneten Korrelation von PVPI und der Körperkerntemperatur ging die Überlegung voraus, dass Patienten mit inflammatorischen Lungenödemen aufgrund einer Immunreaktion in der Regel eine erhöhte Körpertemperatur im Sinne eines Fiebers aufweisen könnten.

Körpertemperatur		PVPI_displ	PVPI_kor_bw	PVPI_kor_bw_>3
	Korrelationskoeffizient	0,02	0,003	-0,109
	Signifikanz	0,771	0,960	0,547
	N	212	212	33

Tabelle 12 Korrelation PVPI mit Temperatur

Trotz oben geschilderter klinischer Annahme ließ sich keine Korrelation zwischen dem PVPI und der gemessenen Körperkerntemperatur (36,90 +/- 1,20) nachweisen.

Auch nach der ausschließlichen Berücksichtigung der PVPIs oberhalb des klinisch angewendeten Cut-Offs von 3 konnte keine signifikante Korrelation von Körpertemperatur und dem PVPI dargestellt werden.

Die erfolgte Rechnung basiert auf 33 Messungen.

4.4.5 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Laktat

Laktat als Produkt einer anaeroben Energiegewinnung und Ausdruck einer schlechten Zirkulation wird nach allgemeinem Konsens als Kriterium für den septischen Schock definiert (F. M. Brunkhorst et al., 2020). Auf dieser Basis erfolgte eine Korrelation des PVPI mit dem Serum-Laktat.

Laktat		PVPI_displ	PVPI_kor_bw	PVPI_kor_bw >3
	Korrelationskoeffizient	0,167	0,192	0,05
	Signifikanz	0,540	0,260	0,824
	N	134	134	22

Tabelle 13 Korrelation PVPI mit Laktat

Für den unkorrigierten PVPI ergab sich keine signifikante Korrelation mit dem Serum-Laktat (1,50 +/- 2,50), auch die Korrektur erbrachte keine Verbesserung und verblieb somit ebenfalls ohne Signifikanz.

4.4.6 Korrelation des PVPI_displayed und des PVPI_kor_bw mit dem Herzindex

Der PVPI berechnet sich aus der Formel $PVPI = EVLW / 0,25 \times GEDV$. Aus dieser Tatsache entstand die Überlegung, dass bei Patienten mit niedrigem PVPI und damit hohem GEDV eine schlechte Herzleistung ursächlich ist und damit im Herzindex Abbildung findet.

Herzindex		PVPI_displ	PVPI_kor_bw	PVPI_kor_bw <3
	Korrelationskoeffizient	-0,115	-0,147	-0,122
	Signifikanz	0,090	0,030	0,097
	N	219	219	219

Tabelle 14 Korrelation PVPI mit Herzindex

Für den unkorrigierten PVPI ergab sich keine Korrelation mit dem Herzindex (3,86 +/- 1,89).

Nach stattgehabter Korrektur konnte eine geringe und negative Korrelation dargestellt werden. In dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich, wenn auch mit nur geringer Korrelation, bei steigendem PVPI ein schlechterer Herzindex und damit eine schlechtere Herzleistung.

Dieses unerwartete Ergebnis soll in der Diskussion näher betrachtet werden.

Analog zu o.g. Überlegung die PVPIs entlang des Cut-Offs von 3 zu isolieren, erfolgte hier eine Korrelation der PVPI < 3 mit dem Herzindex.

Diese Berechnung ergab keine signifikante Korrelation.

4.5 Einfluss des Herzrhythmus auf den PVPI

Wie oben bereits erläutert hat die Herzleistung und damit das enddiastolische Volumen (GEDV) einen direkten Einfluss auf den PVPI.

Um eine differenziertere Betrachtung dieses Einflusses darzustellen, erfolgte eine Unterteilung nach verschiedenen Herzrhythmen, da diese in direktem Zusammenhang mit der erbrachten Leistung des Herzens stehen.

Kern unserer Frage in diesem Abschnitt war, ob es aufgrund von eingeschränkter Herzleistung zum Zeitpunkt der Messung zu einem stauungsbedingten Anstieg des GEDV und damit zu einer systemischen Verringerung des PVPI kommt.

Herzrhythmus	Median	IQR	N
Sinusrhythmus	1,91	1,05	199
Vorhofflimmern	1,72	0,56	19

Tabelle 15 Mediane korrigierter PVPI aufgeteilt nach Herzrhythmus

Es wurde ein Vergleich der Mediane des PVPI_kor_bw (2,00 +/- 1,49) bei einerseits Patienten mit Sinusrhythmus und andererseits bei Patienten mit Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Messung vorgenommen.

In der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern zeigte sich ein geringerer PVPI.

Hier zeigt sich unter der Berücksichtigung der unterschiedlichen Fallzahlen in der jeweiligen Gruppe ein nicht signifikanter Unterschied der Mediane ($p=0,63$).

Herzrhythmus	Median	IQR	N
Sinusrhythmus	767	242	199
Vorhofflimmern	855	263	19

Tabelle 16 Mediane GEDVI aufgeteilt nach Herzrhythmus

Entsprechend der vorangestellten Überlegung zeigte sich für die Patienten mit Vorhofflimmern ein höherer GEDVI ($794,52 \pm 180,50$), jedoch ergab die Signifikanztestung ebenfalls einen Wert oberhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,46$).

5. Diskussion

5.1 Systematische Verfälschung des PVPIs und Auswirkung der Korrektur

Der PVPI als Verhältnis aus Vorlast (GEDV) und Lungenwasser (EVLW) bietet dem Anwender die Möglichkeit die Genese eines Lungenödems geschlechts-, gewichts- und untersucherunabhängig zu unterscheiden (X. Monnet et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit konnte an einem hinsichtlich Erkrankungen, Geschlecht, Alter und ZVK-Lage heterogenen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass die bei femoraler Katheterlage vom PiCCO®-Gerät ermittelten PVPIs (PVPI_fem_displ) deutlich geringer waren als jene, welche mittels o.g. (Korrektur-)Formel (PVPI_fem_kor_bw) neu ermittelt bzw. korrigiert wurden (PVPI_fem_kor_ratio).

Ältere Arbeiten konnten zeigen, dass offensichtlich eine Überschätzung des GEDV(I)s durch Einbeziehung des Volumens der V. Cava inferior bei femoraler Katheterlage erfolgte (S. Schmidt et al., 2007), (B. Saugel et al., 2010).

Durch die Neuberechnung des PVPIs anhand der vom PiCCO®-Gerät ausgegeben Basiswerte GEDV und EVLW konnte ein deutlich abweichender PVPI_kor_bw ermittelt werden. Dies legt nahe, dass das Gerät eine Korrektur für den GEDV und EVLW anwendet, dann jedoch für die Berechnung des PVPIs auf unkorrigierte Versionen dieser Basiswerte zurückgreift.

Um diese Annahme zu untersuchen, erfolgte zusätzlich folgende Korrektur.

2010 konnten Saugel et al. zeigen, dass es zu einer systematischen Überschätzung des GEDVIs bei femoraler ZVK-Lage kam. Mittels einer Korrekturformel konnten die femoral überschätzten GEDVI-Werte korrigiert und an den jugulären GEDVI angeglichen werden (B. Saugel et al., 2010).

Die von PULSION für die PiCCO®-Geräte verwendete Software ist nicht öffentlich zugänglich. Welcher GEDVI zur Berechnung des PVPIs herangezogen wird, bleibt also mathematisch zu evaluieren (T. Tagami et al., 2018).

Da eine unkorrigierte Version des GEDVIs für die Berechnung des PVPIs herangezogen wird, sollte der Fehler dem Verhältnis von GEDVI_unkor zu GEDVI_kor entsprechen.

Die Abweichung zwischen dem ausgegebenen und dem von uns berechneten PVPI lag durchschnittlich bei 24,62 %. Die Abweichung zwischen dem mittels Ratio korrigierten PVPI und dem ausgegebenen PVPI betrug 21,88 % im Durchschnitt.

Der neu berechnete PVPI und der mittels Ratio korrigierte PVPI lagen also weniger als 4 % auseinander.

Dies ist nennenswert, da alle aktuellen PiCCO®-Geräte ab dem PiCCO-2-Modul die Möglichkeit bieten die Lage des ZVKs zu berücksichtigen bzw. einzustellen und untermauert unsere Annahme, dass für die Berechnung des PVPIs trotzdem eine unkorrigierte Version des femoralen GEDVIs verwendet wird. Ferner bietet das oben genannte Vorgehen eine zweite Möglichkeit zur Korrektur.

Neben den bestehenden volumetrischen Parametern wurden ähnlich dem PVPI verschiedene Ratios zur Interpretation und zur klinischen Entscheidungsfindung eingeführt.

Eine Studie aus dem Jahr 2017 konnte zeigen, dass eine Inkonsequenz bezüglich der Verwendung von korrigierten und unkorrigierten femoralen GEDVIs bestand. So wurde nachgewiesen, dass mittlerweile für die global ejection fraction (GEF) ein korrigiertes GEDV(I) verwendet wurde, während für den cardiac function index (CFI) weiterhin ein unkorrigiertes GEDV(I) verwendet wurde (A. Beitz et al., 2017).

Auch für ein anderes kommerzielles System zur transpulmonalen Thermodilution (EV1000/VolumeView® device, Edwards Lifesciences, Irvine, USA) konnte ein ähnlicher systematischer Fehler für die über femorale Katheter gemessene volumetrische Parameter nachgewiesen werden (W. Huber et al., 2016).

Die von uns erhobenen Daten bzw. erfolgten Berechnungen decken sich hinsichtlich der systematischen Unterschätzung des PVPIs bei femoraler ZVK-Lage mit den Ergebnissen anderer Autoren (H. Berbara et al., 2014b).

In der zuletzt zitierten Arbeit konnte ähnlich unseren Ergebnissen die Abweichung des PVPIs durch Neuberechnung auf 4% reduziert werden.

In der aktuellen Literatur konnte eine gute Vorhersagenkraft bzw. Korrelation des PVPIs hinsichtlich Genese, Mortalität und Schweregrad eines ARDS dargelegt

werden (S. Kushimoto et al., 2012), (M. Jozwiak et al., 2013), (D. J. Kor et al., 2015).

Zusätzlich konnte im Jahr 2015 an einem Kollektiv von zwölf Patienten unmittelbar nach Lebertransplantation gezeigt werden, dass neben einem erhöhten EVLWI ein erhöhter PVPI als prognostischer Faktor hinsichtlich einer prolongierten maschinellen Beatmung dienen kann (I. Garutti et al., 2015).

Es ist jedoch nach unserem Kenntnisstand bis jetzt keine Untersuchung hinsichtlich der Güte der vorgeschlagenen Korrekturen erfolgt.

Unsere Annahme, dass eine konsequente Korrektur die Korrelation des PVPIs mit Oxygenationsparametern verbessert, konnte nicht bestätigt werden. Dies wird im entsprechenden Kapitel diskutiert.

Die von uns dargelegte Notwendigkeit einer Korrektur femoral gemessener PVPIs ergibt sich einerseits aus der signifikanten Verfälschung des selbigen und andererseits auch aus der Häufigkeit der Anwendung dieses Zugangs zum zentralvenösen Gefäßsystem.

In unserer Arbeit zeigt sich im Vergleich zu der von anderen Autoren angegebenen Häufigkeit eine Überrepräsentation der femoral platzierten Katheter.

In der vorliegenden Studie waren 61,6% der ZVKs in der V. femoralis platziert, während andere Autoren eine Häufigkeit von 20-35% angeben (K. S. Deshpande et al., 2005), (J. R. Gowardman et al., 2008).

Die Leistenregion bietet dem behandelnden Arzt anatomischen Zugang zum venösen (V. femoralis) und arteriellen (A. femoralis) Gefäßsystem. Hierdurch ist eine (zeitliche) Ökonomisierung im Sinne einer optimierten Patientenversorgung möglich. Dies ist der einzige offensichtliche Einflussfaktor, welcher die bei uns bestehende Überrepräsentation der femoralen Katheterlage bedingt. Andere Ursachen wie z.B. das Vorliegen von chirurgischen Gründen (Verbrennungsverletzungen, Operationen oder Unfalltraumata), die eine ZVK-Platzierung in der Femoralvene bedingen, konnten nicht erkannt werden.

Da unsere Daten im Rahmen der Diagnostik und Therapiesteuerung erhoben wurden, erfolgte keine aus wissenschaftlicher Sicht sicherlich interessante

Platzierung von zusätzlichen Kathetern, um einen intraindividuellen Vergleich jugulärer und femoraler PVPIs zu generieren.

Andere Studien untersuchten an kleinen Patientenkollektiven, bei welchen aus verschiedenen Gründen gleichzeitig ZVKs in der V. femoralis und V. jugularis etabliert waren, Unterschiede in der transpulmonalen Thermodilution, welche sich aus der Katheterlage ergaben.

So zum Beispiel die Studien von Huber und Saugel zum Unterschied jugulär und femoral gemessener Parameter (B. Saugel et al., 2010; W. Huber et al., 2016), bei denen elf bzw. 24 Patienten beide Katheterlagen aufwiesen.

In der genannten Studie von Huber aus dem Jahr 2016 ergaben sich für den intraindividuellen Vergleich des jugulären und femoralen PVPIs ähnliche Abweichungen wie für den von uns durchgeführten interindividuellen Vergleich, bei dem wir mit einem großen Patientenkollektiv von 135 Patienten den korrigierten und den unkorrigierten femoralen PVPI verglichen.

5.2 Auswirkung der Korrektur auf den klinisch angewendeten Cut-Off

In der klinischen Routine wird zur Interpretation des PVPIs ein Cut-Off herangezogen. Dieser Cut-Off stellt eine Grenze dar, über welcher von einer erhöhten Permeabilität und unter welcher von einem erhöhten Filtrationsdruck als Ursache für ein Lungenödem ausgegangen wird.

In verschiedenen Studien haben Autoren versucht zu untersuchen, welcher Cut-Off des PVPIs hinsichtlich Spezifität und Sensitivität eine möglichst gute und genaue Vorhersage bezüglich der Genese des Lungenödems bietet.

Von besonderem Interesse waren jene PVPIs, welche nahe dem bisher verwendeten Cut-Off von 3 lagen, da hier eine Überschreitung des Cut-Offs durch die Korrektur einen grundlegend anderen Pathomechanismus für die Oxygenierungsstörung suggeriert und damit maßgeblich für die Therapieentscheidung ist.

In dem von uns untersuchten Kollektiv unter Einschluss aller femoral erhobenen PVPIs lagen 207 der insgesamt 1115 Werte bei einem PVPI zwischen 2 und 2,9999 (Kategorie 3). Eindrücklich war, dass durch die Korrektur (Neuberechnung aus den korrigierten Basiswerten) 50,2% der Messungen den klinisch angewandten Cut-Off überschritten.

Betrachtet man alle 1115 Messungen waren es immerhin für den PVPI_kor_bw 105 (9,41%) und für den PVPI_kor_ratio 101 Messungen (9,05%), welche durch die Korrektur den Cut-Off überschritten.

Hierdurch wird deutlich, dass jene PVPIs, welche nahe des Cut-Offs liegen (siehe Kategorie 3), vermehrt nach einer Korrektur den Cut-Off überschreiten, wohingegen niedrigere PVPIs durch die Korrektur seltener den Cut-Off überschreiten.

Dies ist bemerkenswert, da unterhalb des Cut-Offs von einem hydrostatischen Lungenödem mit der Notwendigkeit zur Volumenrestriktion ausgegangen wird, während bei einem Cut-Off über 3 eine inflammatorische (capillary leak) Genese angenommen wird und eine Volumensubstitution häufig notwendig ist (A. Mattu et al., 2005; R. M. Sweeney et al., 2016).

Während bei der Korrektur mittels Multiplikation mit der Ratio von einem Anstieg des PVPIs und damit einer Bewegung Richtung der nächst höheren Kategorie

auszugehen ist, zeigt sich bei der Korrektur mittels der Neuberechnung des PVPIs aus den Basiswerten wie oben genannt eine Zunahme der einzelnen PVPI-Werte und damit konsekutiv eine Zunahme des Medians.

Unabhängig von den oben genannten Korrekturvarianten und unabhängig vom Ausgangswert des unkorrigierten PVPIs zeigten beide korrigierten PVPIs in der Kreuztabelle und in der graphischen Gegenüberstellung ein ähnliches Bild.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Korrektur femoral gemessener PVPIs und nicht auf der Untersuchung eines klinisch anwendbaren Cut-Offs, jedoch ist eine Analyse der aktuellen Studienlage diesbezüglich unumgänglich, da die Bewegung der Werte um den verwendeten Cut-Off eine klinische Relevanz aufweist.

Der aktuell verwendete Cut-Off von 3 bezieht sich auf eine Arbeit von Monnet et al. aus dem Jahr 2007 mit 48 beatmeten Patienten auf einer Intensivstation, wovon bei 36 Patienten ein ARDS diagnostiziert wurde.

Für diesen Grenzwert konnten die Autoren eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 100% anführen. Eine Aufteilung je nach der verwendeten Katheterlage gab es hierbei nicht, da alle eingeschlossenen Patienten einen Katheter im oberen venösen Einstromgebiet erhielten (X. Monnet et al., 2007). Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste und bis heute verwendete Empfehlung bezüglich eines Cut-Offs, jedoch muss berücksichtigt werden, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um eine Gruppe handelt, bei der der Anteil der ARDS Patienten überrepräsentiert war.

Eine andere nicht wesentlich neuere Arbeit von Ma et al. von 2008 untersuchte ein ähnlich kleines Patientenkollektiv von 40 Patienten mit einem Lungenödem, die ebenfalls nach der zugrundeliegenden Genese aufgeteilt wurden in eine kardiogene Gruppe (15) und eine ARDS-Gruppe (25).

Gemessen wurde der PVPI in Stunde 0, 24 und 72 nach der trachealen Intubation. Nach einer erfolgten ROC-Analyse wurde ein optimaler Grenzwert von 2,23 mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 93,3% erhoben.

Für diese Arbeit lagen keine Informationen hinsichtlich der verwendeten Katheterlagen vor (L. J. Ma et al., 2008).

Kushimoto et al. konnten im Jahr 2012 in einer Multicenterstudie an 266 Patienten mit ausschließlich in der V. subclavia und V. jugularis platzierten Kathetern einen PVPI Cut-Off von 2,6-2,85 empfehlen. In diesem Patientenkollektiv war die überwiegende Mehrzahl der Patienten an einem ARDS erkrankt (207), während die übrigen Patienten an einem kardialen Lungenödem (26) oder Pleuraergüssen mit Atelektasen (33) litten.

Bei der Empfehlung für den genannten Cut-Off beziehen sich die Autoren lediglich auf die ARDS Untergruppe (S. Kushimoto et al., 2012).

Im Jahr 2015 erfolgte durch Garutti et al. an einem Patientenkollektiv mit 93 Patienten eine Untersuchung hinsichtlich des optimalen Cut-Offs. Bei den Patienten handelte es sich um ein Kollektiv mit Lungenödem nach stattgehabter Lebertransplantation. Die Katheterisierung erfolgte bei diesem Kollektiv ausschließlich über eine Jugularvene. Es wurde mit einer Sensitivität von 91,7% und einer Spezifität von 83,8% ein Cut-Off von 2,3 als optimal empfohlen (I. Garutti et al., 2015).

In der Zusammenschau der genannten Arbeiten zeigt sich tendenziell, dass je größer der Anteil der ARDS Patienten am Gesamtkollektiv ist, desto höher der empfohlene Cut-Off ausfällt.

Diese Beobachtung deckt sich mit einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 von Tagami und Ong. In dieser Arbeit stellten die Autoren den PVPI auf der X-Achse gegen den EVLWI auf der Y-Achse dar. Dabei entstand ein Schaubild zur Interpretation der gemessenen EVLWI- und PVPI-Messungen. Die Kombination aus einem EVLWI < 10 ml/kg KG und einem PVPI < 2 entspricht einer „gesunden Lunge“, während bei steigendem EVLWI und gleichbleibendem PVPI von einem kardialen Lungenödem ausgegangen wird. Das Überschreiten des PVPIs von 3 auf der X-Achse lässt den Autoren zufolge eine Zuordnung zum ARDS zu (T. Tagami et al., 2018).

Es ist davon auszugehen, dass der klinisch angewandte Cut-Off nach Korrektur der femoral gemessenen PVPIs ohne Einschränkungen Anwendung finden kann.

Für die Interpretation des unkorrigierten femoralen PVPIs müsste alternativ zu der Korrektur ein neuer Cut-Off etabliert werden. Dies erscheint in der Anwendung wenig praktikabel.

Die Häufigkeit, mit welcher der Cut-Off nach Korrektur überschritten wird, konnte dargelegt werden. Insbesondere der von Monnet et al. vorgeschlagene Cut-Off wurde ausschließlich mittels Thermodilutionsergebnissen des oberen venösen Einstromgebiets (ZVK-Lage in der V. jugularis oder V. subclavia) erhoben.

Neben der eben zitierten Arbeit von Monnet konnten für drei von vier der oben zitierten Arbeiten Informationen über die verwendete Katheterlage für die transpulmonale Thermodilution recherchiert werden. Die Katheter lagen ausschließlich in der oberen venösen Einstrombahn, d.h. der verwendete und alle weiteren vorgeschlagenen Cut-Offs beziehen sich auf juguläre PVPIs.

Unsere Studie wurde an einem hinsichtlich der Grunderkrankung, bestehenden Vorerkrankungen und der Katheterlage gemischten Kollektiv durchgeführt. In die Studie wurden auch Patienten eingeschlossen, welche an Grunderkrankungen litten, die keine Oxygenierungsstörung und damit kein pathologisches EVLWI oder PVPI aufwiesen.

Wir untersuchten die Notwendigkeit und Auswirkungen einer Korrektur femoral gemessener PVPIs, ohne dabei den verwendeten oder andere vorgeschlagene Cut-Offs hinsichtlich ihrer Güte zu überprüfen.

Bei den dargestellten Auswirkungen der beiden Korrekturvarianten muss bei der Betrachtung der Cut-Off-Überschreitung die Verhältnismäßigkeit beachtet werden.

Die Notwendigkeit den PVPI als diagnostisches Hilfsmittel heranzuziehen, ergibt sich aus einem pathologisch erhöhten EVLWI (T. Tagami et al., 2018). Trotz der Tatsache, dass eine Korrektur der femoralen PVPIs wünschenswert ist, sind Veränderungen, welche einen knapp unter 3 liegenden PVPI knapp über den Cut-Off bewegen, nur eingeschränkt klinisch relevant.

Zum einen bietet ein solcher PVPI eine zu geringe Tendenz, um maßgebliche Therapieentscheidungen an ihm abzuleiten, zum anderen konnten wir an den o.g. Arbeiten zeigen, dass für den PVPI sehr unterschiedliche Cut-Offs bestehen.

Bezieht man alle von uns zitierten Arbeiten ein, so ergibt sich eine Spannweite des Cut-Offs zwischen 2,23 und 3. Eine andere und aktuelle Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 empfiehlt sogar keinen Cut-Off in dem Sinne, sondern lediglich die Unterscheidung eines PVPIs <2 (kardiogen) und >3 (inflammatorisch) zur Differenzierung der Genese (N. Choudhary et al., 2020).

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass es abgesehen von den oben zitierten Studien, welche ebenfalls die Korrektur femoraler PVPIs empfehlen, keine vergleichbaren Studien zu der unseren gibt, welche einerseits den bestehenden PVPI als auch den PVPI mit korrigierten femoralen Werten hinsichtlich der Korrelation mit funktionellen Parametern untersucht.

Aufgrund der hohen Übereinstimmung unserer beiden Korrekturansätze soll im Folgenden die Güte der Korrektur im Hinblick auf die Korrelation mit funktionellen, laborchemischen und klinischen Parametern ausschließlich mit dem aus den Basiswerten Neuberechneten PVPI (PVPI_kor_bw) diskutiert werden.

5.3 Korrelation des korrigierten PVPIs mit Oxygenationsparametern

Zur Überprüfung der Güte, Notwendigkeit und Auswirkung der Korrektur femoral gemessener PVPIs erfolgte eine Korrelation des unkorrigierten und des korrigierten PVPIs einerseits mit dem Horovitz Quotienten und andererseits mit dem Oxygenationsindex.

Der Horovitz Quotient stellt eine reine Ratio aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und dem inspiratorisch angebotenen Sauerstoff dar. Aus diesem Verhältnis lassen sich Rückschlüsse auf den pulmonalen Gasaustausch ziehen.

Der Oxygenationsindex berücksichtigt ebenfalls die oben genannten Parameter, jedoch in umgekehrtem Verhältnis und bezieht zusätzlich den mittleren Atemwegsdruck ein.

Für den Horovitz Quotienten gilt also: Je schlechter der Gasaustausch, desto kleiner der Quotient. Aber je höher der Oxygenationsindex ist, desto schlechter ist die Oxygenierungssituation des Patienten.

Diese Unterscheidung ist maßgeblich, da in der im Folgenden diskutierten Literatur oftmals diese Begriffe synonym verwendet werden, beziehungsweise wird bei der Übersetzung vom Englischen ins Deutsche der „oxygenation index“ mit dem „Horovitz Quotienten“ übersetzt.

In der vorliegenden Studie ergab die Korrelation sowohl des unkorrigierten PVPIs als auch des korrigierten PVPIs eine negativ mäßige, aber signifikante Korrelation mit dem Horovitz Quotienten. Durch die Korrektur zeigte sich keine relevante Änderung des Korrelationskoeffizienten.

Für den Oxygenationsindex ergab sich ebenfalls eine mäßige, jedoch positive Korrelation vor der Korrektur, während die Korrelation nach der Korrektur geringfügig schwächer, jedoch weiterhin signifikant, ausfiel.

Dies soll im Folgenden diskutiert werden.

Den beiden Parametern lagen unterschiedliche Fallzahlen zugrunde, da der Horovitz Quotient auch für nicht-beatmete Patienten Anwendung finden kann, während der Oxygenationsindex einen durch das Beatmungsgerät gemessenen mittleren Atemwegsdruck voraussetzt.

Ähnlich unserer Arbeit untersuchten Ma et al. im Jahr 2008 an einem Kollektiv aus 40 Patienten mit einem erhöhten EVLWI unterteilt nach der jeweiligen Genese (kardiogen/ARDS) die Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten. Nur bei den Patienten mit einem ARDS konnte eine gute negative Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten nachgewiesen werden ($r = -0,554$). Es ergab sich keine Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten in der Gruppe der Patienten mit einem kardialen Lungenödem (L. J. Ma et al., 2008). Wesentlich bei der Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit ist, dass ausschließlich Patienten mit erhöhtem EVLWI Einschluss fanden und eine strikte Unterteilung nach Pathogenese erfolgte.

In der gleichen Studie konnte eine negative Korrelation unabhängig von der Genese des Lungenödems für den EVLWI und den Horovitz Quotienten

nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Arbeiten von Gu et al. und Kuzkov et al. (V. V. Kuzkov et al., 2006; Q. Gu et al., 2007). Auch in der Arbeit von Gu et al. wurden ausschließlich Patienten mit erhöhtem EVLWI eingeschlossen und es ergab sich eine starke negative Korrelation ($r = -0,765$).

Yang et al. untersuchten im Jahr 2011 an einem Patientenkollektiv von 34 Patienten unterteilt in 2/3 ARDS Patienten und 1/3 Patienten mit kardiogenem Lungenödem ebenfalls den Zusammenhang zwischen pulmonalem Gasaustausch und dem PVPI sowie dem EVLWI.

Der EVLWI korrelierte signifikant mit dem Horovitz Quotienten und war im Unterschied zum PVPI in beiden Untergruppen ähnlich erhöht. Der PVPI hingegen war erwartungsgemäß nur in der ARDS Untergruppe erhöht und korrelierte moderat in dieser Subgruppe mit dem Horovitz Quotienten ($r = -0,478$) (C. S. Yang et al., 2011).

Ähnlich unserer Arbeit erfolgte bei der Studie von Yang et al. eine Korrelation von PVPI und dem Horovitz Quotienten ohne, dass die Pathogenese des zugrundeliegenden Lungenödems in diesem eher kleinen Kollektiv Berücksichtigung fand.

Auch Kushimoto untersuchte im Jahr 2012 an einem Kollektiv von 266 Patienten mit überwiegend ARDS Patienten den Zusammenhang zwischen dem EVLWI und dem Horovitz Quotienten und fand eine schwache Korrelation für das Gesamtkollektiv ausgenommen jener Patienten mit pleuraergussbedingten Atelektasen ($r = -0,213$), sowie eine schwache negative Korrelation für die ARDS Untergruppe ($r = -0,215$). Warum diese Korrelation in der negativen Tendenz gleich, jedoch deutlich schwächer ausfiel als in vergleichbaren Arbeiten, bleibt zunächst unklar (S. Kushimoto et al., 2012).

Prinzipiell können durch Überrepräsentation von Pathologien wie z.B. einer zentralen Lungenarterienembolie die Messungen verfälscht und eine Korrelation abgeschwächt werden.

Eine Korrelation zwischen dem PVPI und dem Horovitz Quotienten untersuchten Kushimoto et al. erst in einer Folgearbeit mit einem größeren Patientengut von

301 Patienten im Jahr 2013. Von den eingeschlossenen Patienten wurde bei 207 Patienten die Diagnose eines ARDS gestellt.

Die Korrelation zwischen dem PVPI und dem Horovitz Quotienten war negativ und mäßig ($r = -0,345$), ließ sich jedoch nur in der Untergruppe der Patienten mit einem ARDS nachweisen (S. Kushimoto et al., 2013).

Bereits ein Jahr später erschien eine Arbeit von Sun et al., in der 54 Patienten mit ARDS Einschluss fanden und nach dem Schweregrad eingeteilt wurden.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem PVPI und dem Horovitz Quotienten ergab eine negative und moderate Korrelation ($r = -0,541$). Auch der EVLWI und der Horovitz Quotient korrelierten in dieser Studie moderat ($r = -0,599$) (L. Sun et al., 2014).

Im Jahr 2015 erschienen zwei Arbeiten, welche ausschließlich ARDS Patienten einschlossen. Liu et al. konnten an 44 Patienten eine Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten von bemerkenswerter Stärke darstellen ($r = -0,763$). Zhu et al. stellte an 70 ARDS Patienten eine Korrelation zwischen den oben genannten Parametern von ähnlicher Stärke dar ($r = -0,631$) (D. Liu et al., 2015; J. Zhu et al., 2015). Beiden Arbeiten war gemein, dass auch die Korrelation zwischen EVLWI und dem Horovitz Quotient stark ausfiel (Liu: $r = -0,666$; Zhu: $r = -0,685$).

Bei isolierter Betrachtung von ARDS Patienten kündigt eine gute Korrelation von EVLWI und Horovitz Quotient eine zumindest moderate Korrelation von PVPI mit dem Horovitz Quotient entsprechend des bestehenden mathematischen Zusammenhangs zwischen PVPI und EVLWI an.

An einem gemischten Kollektiv aus 20 Patienten mit einem septischen Schock mit oder ohne das zeitgleiche Vorliegen eines ARDS untersuchten Bhattacharjee et al. im Jahr 2017 ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem PVPI und dem Horovitz Quotienten. In diesem gemischten Kollektiv fiel die Korrelation moderat, jedoch deutlich schwächer als bei den beiden zuvor genannten Arbeiten aus ($r = -0,39$) (A. Bhattacharjee et al., 2017).

Auch eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2021, welche ausschließlich ARDS Patienten mit und ohne das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion einschloss, konnte eine starke negative Korrelation zwischen dem EVLWI und dem Horovitz Quotienten nachweisen ($r = -0,6$) (S. Rasch et al., 2021).

Während in unserer Arbeit vor Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten und dem Oxygenationsindex keine Unterteilung hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathologie und auch nicht hinsichtlich der Höhe des EVLWIs erfolgte, konnte in fast allen Studien nur eine Korrelation nachgewiesen werden, wenn hinsichtlich der Pathogenese differenziert wurde.

Lediglich in der Arbeit von Bhattacharjee wurden Patienten mit und ohne ARDS eingeschlossen und eine Korrelation zwischen PVPI und dem Horovitz Quotienten wurde nachgewiesen.

Bei Einschluss von Patienten mit einem kardialen Lungenödem scheint sich die Korrelation abzuschwächen, während sie bei isolierter Betrachtung ausschließlich dieser Pathologie bei den meisten Autoren gar nicht nachzuweisen war.

Der verwendete Cut-Off von 3 bietet einerseits eine kleinere Spannweite der Werte unterhalb dieses Cut-Offs, während eine große Spannweite oberhalb des Cut-Offs für den PVPI vorliegt. Andererseits weisen auch lungengesunde Patienten in aller Regel einen geringen PVPI-Wert von unter 3 auf, sodass bei einem niedrigen PVPI sowohl ein Lungenödem (erhöhtes EVLWI, schlechter Horovitz Quotient) als auch eine gesunde Lunge (normales EVLWI, normaler Horovitz Quotient) vorliegen kann.

Analog zu der Abbildung von Tagami et al. aus dem Jahr 2018 setzt die Anwendung und Sinnhaftigkeit des PVPIs eine Erhöhung des EVLWIs voraus.

Für die dargestellten Arbeiten war auffällig, dass die Korrelationen des EVLWI mit dem Horovitz Quotienten jenen des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten sehr ähnelten. Sowohl die Tendenz, als auch die Stärke der Korrelationen deckten sich annähernd.

Es gibt eine Abhängigkeit der Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten von der des EVLWIs, da der EVLWI in die Berechnung des PVPIs einfließt. In den Arbeiten, in welchen der PVPI mit dem Horovitz Quotienten korrelierte,

erfolgte zuvor eine Selektion der ARDS Patienten, sodass die „Zweiseitigkeit“ des PVPIs aufgehoben wurde. Möglich wäre, dass der PVPI in solchen homogenen Kollektiven einen guten Prognoseparameter darstellt, wie es oben zitierte Studien bereits vermuten lassen.

Bei der Korrelation des PVPIs mit dem Horovitz Quotienten scheint es jedoch einige nicht-offensichtliche Einflussgrößen zu geben, die die Korrelation abschwächen könnten.

Pathologien, welche einen schlechten Horovitz Quotienten bedingen, ohne dass ein Lungenödem vorliegt (Lungenarterienembolie, Pleuraergüsse etc.), schwächen logischerweise den Zusammenhang zwischen dem Horovitz Quotienten und dem EVLWI sowie dem PVPI.

Diese die Korrelation abschwächenden Einflussfaktoren sind auch in unserer Arbeit vorzufinden. Dementsprechend ähneln die Ergebnisse unserer Arbeit denjenigen Arbeiten, die ebenfalls ein Mischkollektiv hinsichtlich Pathogenese und Höhe des EVLWIs betrachteten.

Bei der von uns durchgeführten Literaturrecherche fanden sich viele Arbeiten, welche den Zusammenhang zwischen PVPI und EVLWI mit dem Horovitz Quotienten untersuchten. Der Oxygenationsindex wurde jedoch nur in der oben genannten Arbeit von Rasch et al. von 2021 hinsichtlich der Korrelation mit dem EVLWI untersucht. Daher stellt die Untersuchung hinsichtlich der Korrelation des PVPI mit dem Oxygenationsindex eine Neuheit dar.

Jedoch kann anhand der bestehenden Literatur ein indirekter Zusammenhang zwischen PVPI und Oxygenationsindex diskutiert werden.

In einer Arbeit von Huber et al. aus dem Jahr 2020 kann der Zusammenhang zwischen Oxygenationsindex und dem Outcome bei einem Kollektiv von 100 ARDS Patienten dargestellt werden (W. Huber et al., 2020). Andere Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen dem Outcome und dem PVPI darstellen anhand eines Kollektivs von 195 ARDS Patienten (S. Kushimoto et al., 2013) und einem ARDS Kollektiv aus 120 Patienten mit und ohne das Vorliegen einer COVID-19-Infektion (R. Shi et al., 2021).

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem PVPI und dem Oxygenationsindex vermuten, wie es unsere Ergebnisse ebenfalls durch eine mäßige Korrelation andeuten. Die zitierten Arbeiten legen

diesen Schluss jedoch nur nahe und belegen diesen nicht abschließend, da der Zusammenhang von PVPI und dem Outcome bzw. dem Oxygenationsindex und dem Outcome auch voneinander unabhängig sein kann.

Abschließend muss festgestellt werden, dass eine Überprüfung der Relevanz hinsichtlich klinischer Endpunkte der Korrektur femoral gemessener PVPIs auf diesem Wege nur unzureichend möglich ist.

Dies ergibt sich aus der oben dargelegten Erklärung hinsichtlich der vielen beeinflussenden Faktoren. Zusammenfassend ist es schwierig Zusammenhänge zwischen Änderungen des PVPIs und den o.g. klinischen Parametern in einem heterogenen Patientenkollektiv darzustellen.

5.4 Korrelation des korrigierten PVPI mit Inflammationsparametern

Aufgrund des durch den PVPI indirekt dargestellten capillary leaks und dessen Zusammenhang mit Inflammationsprozessen erfolgte in dieser Arbeit eine Untersuchung darüber, ob es einen systematischen Zusammenhang zwischen dem PVPI und dem Leukozytenspiegel sowie der Körpertemperatur gibt.

In der von uns durchgeführten Korrelation zwischen dem PVPI und den Leukozyten konnte keine Signifikanz dargestellt werden. Auch eine isolierte Betrachtung jener PVPIs über einem Cut-Off von 3, das heißt solche mit anzunehmend bestehender Inflammation, boten keine signifikante Korrelation. Ähnliches gilt für die Betrachtung des Zusammenhanges zwischen dem PVPI und der Körpertemperatur. Auch hier ergab sich weder bei der Betrachtung aller PVPIs, noch bei der Betrachtung der höheren PVPIs ein signifikanter Zusammenhang.

Neben unserer Arbeit untersuchte nur eine weitere Arbeit den Zusammenhang zwischen dem PVPI und den Leukozyten. Eine Betrachtung des Zusammenhangs mit der Körpertemperatur stellt ein Novum dar.

Dies entsprach nicht unseren Erwartungen, da der PVPI indirekt die inflammationsbedingte Zunahme der pulmonalen Gefäßpermeabilität darstellt,

während Leukozyten und die Körpertemperatur zur klinischen Basiserhebung einer Inflammation gehören.

Ursächlich hierfür könnte die Schwierigkeit sein, dass es viele Gründe sowohl für einen Leukozytenanstieg als auch für den Anstieg der Körpertemperatur geben kann, während der PVPI nur bei der Betrachtung eines ARDS anwendbar ist. Dies soll im Folgenden näher erläutert werden.

Der Zusammenhang zwischen PVPI und Inflammationsparametern wie den Leukozyten stützt sich auf die Beobachtung, wie sie zum Beispiel Johansson im Jahr 2015 an einem Kollektiv von 20 Patienten auf einer Verbrennungsintensivstation machte. Unmittelbar nach dem Verbrennungstrauma konnte ein Zusammenhang zwischen frühem Leukozytenanstieg und dem Auftreten eines ARDS hergestellt werden (J. Johansson et al., 2015).

Für u.a. polytraumatisierte Patienten (A. J. Botha et al., 1995), Patienten mit schweren Verbrennungen, septischen Patienten und Patienten mit akuter oder chronischer Pankreatitis (S. Rasch et al., 2016) konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer systemischen Inflammation kommt (E. Kolaczowska et al., 2013).

Die oben genannten Pathologien mit ihrer konsekutiven systemischen Inflammation sind alle potenzielle Auslöser für ein ARDS extrapulmonaler Genese (K. Morisawa et al., 2014). Dieser durch wissenschaftliche Beobachtungen gestützte Zusammenhang zwischen systemischer Inflammation, ARDS und PVPI lässt eine Korrelation plausibel erscheinen.

Weitere Hinweise für den Zusammenhang zwischen systemischer Inflammation, Extravasation der Leukozyten und erhöhter pulmonaler Gefäßpermeabilität konnten unabhängig von der Grunderkrankung durch Aman et al. im Jahr 2011 an einem Kollektiv von kritisch kranken Patienten dargestellt werden. Den Serum-Abfall von großen Molekülen wie Albumin und Transferrin brachte er in direkten Zusammenhang mit der pulmonalen Gefäßpermeabilität und bezeichnete diese Proteine als Marker für die pulmonalvaskuläre Permeabilität (J. Aman et al., 2011).

Auch Jing et al. konnten 2015 ähnliche Beobachtungen verzeichnen. Es wurde an einem gemischten Kollektiv kritisch kranker Patienten eine erhöhte pulmonale Gefäßpermeabilität nachgewiesen. Bemerkenswerterweise konnte durch eine high-volume-hemofiltration (HVHF) diese erhöhte Permeabilität, vermutlich durch die Elimination von Inflammationsmediatoren, reduziert werden (F. Jing et al., 2015).

Andere Autoren konnten durch einen Nachweis von Leukozyten in der bronchoalveolären Lavage (BAL) die Extravasation durch das inflammationsbedingte capillary leak darstellen.

Auch ein Zusammenhang zwischen ARDS-Schweregrad und der Leukozytenzahl in der BAL unabhängig des Ursprungs des ARDS konnte dargestellt werden (S. Choudhury et al., 2004; J. Grommes et al., 2011).

Die Körpertemperatur bei ihrer Erhöhung über je nach Quelle 38 - 38,5°C wird als Fieber bezeichnet. Dieser einfach zugängliche und nicht-invasiv zu erhebende Parameter stellt seit je her einen diagnostischen Basisparameter bei Diagnose und Therapie von Inflammationen dar. Nachdem der genaue Pathomechanismus für die Entstehung von Fieber lange Zeit unklar war, ist heute der Zusammenhang von Mediatoren wie IL-1 β , TNF und Prostaglandin E2 (PGE2) als endogene Pyrogene bekannt (T. Bartfai et al., 2010).

Der oben dargelegte Zusammenhang von Leukozyten und einer Inflammation bzw. PVPI müsste sich auch für die Körpertemperatur ergeben.

Bisher ergab sich laut unserer Literaturrecherche dazu jedoch keine Untersuchung.

Mögliche Ursachen, weshalb sich oben genannter Zusammenhang zwischen PVPI und den Leukozyten in unserer Arbeit nicht darstellen ließ, könnten sein, dass die PVPI-Messungen nicht an zeitlich fest definierten Punkten des Krankheitsverlaufes der systemischen Inflammation bzw. des ARDS ermittelt wurden, wie es in der Arbeit von Johansson 2015 erfolgte.

Die zeitliche Komponente scheint jedoch eine wesentliche Rolle zu spielen, da nach initialem Leukozytenanstieg ein Abfall jener Blutzellen folgt.

Dies zeigte eine Studie von Botha et al., in der bei einem Kollektiv von Traumapatienten drei Stunden nach Trauma zunächst ein Leukozytenanstieg nachgewiesen werden konnte. Nach sechs bis zwölf Stunden konnte jedoch bereits ein Abfall der Leukozyten beobachtet werden (A. J. Botha et al., 1995).

Eine Korrelation des PVPIs mit den Leukozyten in dem vorliegenden Kollektiv wird erschwert, denn im Rahmen eines systemischen Inflammationssyndroms (SIRS) oder einer Sepsis kann es sowohl zu einer Leukopenie als auch zu einer Leukozytose kommen (I. T. Schrijver et al., 2017).

Ferner kann eine Korrelation durch eine infektbedingte Leukozytose abgeschwächt werden, wie sie zum Beispiel bei einer lokalen Inflammation besteht, ohne dass eine relevante Beeinflussung der pulmonalen Gefäßpermeabilität und damit des PVPIs aufgrund ausbleibender systemischer Inflammation besteht

Für den Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und dem PVPI gibt es ebenfalls verschiedene Störfaktoren, die eine Korrelation abschwächen bzw. erschweren.

So kann es zum Beispiel bei Patienten mit einer Sepsis, wie sie in unserem Patientenkollektiv in nicht unerheblichem Maße repräsentiert sind, sowohl zu einer Hyper- als auch zu einer Hypothermie kommen (S. Park et al., 2020).

Der Einsatz exogener Antipyretika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Metamizol und Ibuprofen als häufig verwendete Analgetika könnte ebenfalls zu einer nicht-absehbaren und relevanten Beeinflussung des Zusammenhangs zwischen Körpertemperatur und PVPI führen.

Auch (ungewollte) iatrogene Beeinflussungen der Körpertemperatur wie sie bei operativen Eingriffen, Infusionen großer nicht-vorgewärmter Volumina und der therapeutischen Temperaturbeeinflussung (Dialyse, ECMO) stattfindet, führen zu einer Verfälschung der Korrelation.

Es ist fraglich, ob die beschriebenen Störfaktoren ausreichen, um die nicht-signifikante Korrelation zwischen dem PVPI und den Leukozyten bzw. der Körpertemperatur zu erklären, oder ob die oben dargelegten Annahmen

akademischer Natur sind und auch unter idealisierten Bedingungen keine Korrelation besteht.

5.5 Korrelation des PVPIs mit dem Laktat

Das Serum-Laktat als Metabolit des anaeroben Stoffwechsels stellt heutzutage in der Intensiv- & Notfallmedizin einen Basisparameter in der Triage, Diagnostik und zur Therapiesteuerung dar (J. L. Vincent et al., 2016). Ein erhöhtes Serum-Laktat ist als Hinweis für eine Gewebehypoxie zu verstehen.

Nicht nur bei der Einschätzung einer instabilen Hämodynamik unabhängig von der jeweiligen Genese, sondern auch in der Akutdiagnostik bei septischen Patienten bildet das Laktat einen Eckpfeiler der laborchemischen Diagnostik (1-hour-bundle bei Sepsis (H. Yang et al., 2019).

Ein steigender PVPI deutet auf eine inflammationsbedingte erhöhte Permeabilität in der Lungenstrombahn hin, wie es bei Patienten mit einer Sepsis/SIRS und einem ARDS vorzufinden ist.

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des bekannten Zusammenhangs zwischen (septischem) Schock bzw. Gewebehypoxie und Laktat untersucht, ob sich eine Korrelation mit dem PVPI abbilden lässt.

Entsprechend unserer Annahme, dass Patienten mit einer systemischen Inflammation und einem damit erhöhten PVPI aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen ein konsekutiv erhöhtes Laktat aufweisen, erfolgte eine Korrelation des unkorrigierten PVPIs, des korrigierten PVPIs, sowie isoliert jenen korrigierten PVPIs über dem Cut-Off von 3.

In keiner der drei Korrelationen war ein signifikantes Ergebnis nachzuweisen.

In der von uns durchgeführten Literaturrecherche gab es keine anderen Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Laktat und dem PVPI untersuchten.

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2020 untersuchte einen Zusammenhang zwischen dem ITBVI und dem Serum-Laktatspiegel an einem Kollektiv von 214 Patienten mit relevanten Verbrennungen auf einer Intensivstation. Dabei wurde das Kollektiv je nach Ausmaß der Verbrennungsanteile aufgeteilt. Für keine Gruppe konnte eine Korrelation zwischen Laktat und dem ITBVI nachgewiesen

werden, während für das Kollektiv der schwerer verbrannten Patienten eine negative Korrelation zwischen dem Laktat und dem Herzindex dargestellt werden konnte (E. Herrero De Lucas et al., 2020). Das globale enddiastolische Volumen entspricht einem Viertel des ITBVs. Da der GEDVI in den PVPI einfließt, bewerteten wir diese Studie als relevant.

Zudem wurde das Laktat als ein Prognosefaktor für die Mortalität bewertet.

Ähnliche Beobachtungen machten Bosso et al. auch im Jahr 2021 hinsichtlich des Serum-Laktats bei einem Kollektiv von 96 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz. Ein in den ersten 24 Stunden erhöhtes Laktat war ein prädiktiver Faktor für einen komplikativen Verlauf (Intensivpflichtigkeit, lange Liegezeit, Sterblichkeit) (G. Bosso et al., 2021).

Auch eine Untersuchung hinsichtlich des Einflusses von akuter Herzinsuffizienz auf das Laktat führten Uyar et al. durch. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen je nach Höhe des Laktatspiegels unterteilt. Dabei konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer reduzierten Ejektionsfraktion, dem kardiovaskulärem Todesrisiko und dem Laktat hergestellt werden (H. Uyar et al., 2020). Dies entspricht den Ergebnissen der beiden zuvor genannten Studien.

Eine dreijährige prospektive Kohortenstudie mit 132 eingeschlossenen Patienten mit schweren Verbrennungen untersuchte die Auswirkungen einer Laktat-gesteuerten Flüssigkeitstherapie in der Akutphase des Therapieregimes. Hierbei konnte gezeigt werden, dass nur eine geringe Korrelation des Laktats mit dem ITBVI bestand. In der Akutphase erwies sich das Serum-Laktat als sinnvoller Parameter zur Steuerung der Volumensubstitution, da auf diese Weise bei eigentlich zu niedrigem ITBVI ausreichend Volumen substituiert werden konnte, ohne eine Volumenüberladung zu generieren (M. Sánchez et al., 2013).

Während die oben genannten Autoren einen Zusammenhang zwischen der Pumpfunktion bzw. der Herzleistung und dem Laktat untersuchten, fiel der Schwerpunkt bei den nun folgenden Studien auf die Beobachtung der Laktatdynamik bei Patienten mit inflammatorischen Erkrankungen.

So konnten Basile-Filho et al. an einem Kollektiv von 847 chirurgischen Patienten, aufgeteilt in Überlebende und Nicht-Überlebende anhand (postoperativer) Inflammation, eine positiv gerichtete signifikante Korrelation zwischen dem C-reaktiven Protein und dem Serum-Laktat nachweisen (A. Basile-Filho et al., 2019).

Ähnliche Beobachtungen machten Liu et al. im Jahr 2015. In dieser Studie wurden 3713 ICU Patienten mit einer Sepsis retrospektiv analysiert. Dabei konnte ebenfalls eine Assoziation des Serum-Laktats mit dem C-reaktiven Protein nachgewiesen werden (Z. Liu et al., 2019).

In der erstgenannten Studie von Basile-Filho konnte zusätzlich anhand des Laktats das Überleben bei Patienten mit einer Sepsis besser eingeschätzt werden.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Laktat und der systemischen Inflammation konnte eine Studie aus dem Jahr 2017 von Correa et al. an 16 Schweinen mit induzierter abdomineller Sepsis zeigen, dass nach adäquater hämodynamischer Stabilisierung mit Reduktion des Serum-Laktats um >10 % ebenfalls der Interleukin-6-Spiegel abfiel (T. D. Corrêa et al., 2017).

Dies deutet darauf hin, dass das Serum-Laktat nicht nur ein Metabolit des anaeroben Stoffwechsels darstellt, sondern auch eine eigene Funktion in der Immunmodulation aufweist.

In einer Literaturrecherche, welche eben jener Frage nachging, konnten Nolt et al. schlüssig darlegen, dass das Serum-Laktat bei der Immunmodulation eine immunsupprimierende Funktion ausübt (B. Nolt et al., 2018).

Da der PVPI ein diagnostisches Hilfsmittel zur Differenzierung der Genese eines Lungenödems darstellt (kardial vs. inflammatorisch) und wir einen Zusammenhang von PVPI und dem Laktat untersuchten, erfolgte zunächst eine Darstellung der Laktatdynamik bei einerseits herzinsuffizienten Patienten und andererseits Patienten mit einer systemischen Inflammation.

Diese hier dargestellten Einflüsse, das heißt Herzinsuffizienz bzw. Inflammation auf das Serum-Laktat, können beide einen Laktatanstieg bewirken. Dementsprechend kann das Laktat unabhängig von der zugrundeliegenden

Pathophysiologie bei Verschlechterung nur ansteigen, während der PVPI ober- & unterhalb des Cut-Offs differenziert.

Kurzgefasst kann ein septischer Patient ein hohes Laktat und einen hohen PVPI aufweisen, während ein Patient mit einer akuten kardialen Dekompensation ebenfalls ein hohes Laktat bei gleichzeitig niedrigem PVPI aufweisen kann.

In der Gruppe der Patienten mit einem PVPI > 3 hatten lediglich sieben Patienten ein erhöhtes Serumlaktat (Laktat > 2 mmol/l). Die geringe Fallzahl in diesem Unterkollektiv erschwert die Darstellung einer Korrelation.

Die genannten Punkte bedingen unserer Meinung nach retrospektiv die ausbleibende Korrelation des PVPIs mit dem Laktat.

5.6 Korrelation des PVPIs mit dem Herzindex und dem Herzrhythmus

Die Pumpfunktion des Herzens wird durch viele akute und chronische Pathologien beeinflusst. Im intensivmedizinischen Setting sind Herzrhythmusstörungen ein häufiger Grund für das Auftreten von akuter oder auch chronischer Herzinsuffizienz (S. Goodman et al., 2008). Insbesondere bei Patienten im septischen Schock kommt es in relevantem Maße zu Tachyarrhythmien (S. Salman et al., 2008).

Jedoch auch andere Pathologien, wie zum Beispiel Klappenvitien oder Koronarsklerosen, können die Pumpfunktion maßgeblich beeinflussen. Das globale enddiastolische Volumen spiegelt einerseits den Volumenstatus wider (F. Michard et al., 2003). Andererseits nahmen wir an, dass das GEDV maßgeblich durch oben beschriebene Prozesse akuter und chronischer Herzinsuffizienzen beeinflusst wird.

Der Herzindex als Produkt aus dem mittels Pulskonturanalyse ermittelten Schlagvolumen und der Herzfrequenz indiziert auf die Körperoberfläche stellt einen Parameter zur Abbildung der Herzleistung und des Herzzeitvolumens dar. Da das GEDV wie oben beschrieben durch die Herzleistung beeinflusst wird und zur Berechnung des PVPIs herangezogen wird, wollten wir einerseits den Zusammenhang zwischen Herzrhythmus und dem GEDV bzw. PVPI

untersuchen und andererseits überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Herzindex und dem PVPI gibt.

In den von uns durchgeführten Korrelationen konnte für den unkorrigierten PVPI kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Erst nach Korrektur der femoralen PVPIs konnte ein sehr schwacher negativer Zusammenhang zwischen dem PVPI und dem Herzindex abgebildet werden, welcher zwar signifikant, aber statistisch zu vernachlässigen ist. Eine isolierte Betrachtung derjenigen PVPIs nach der Korrektur über dem Cut-Off von 3 erbrachte ebenfalls keine Signifikanz. Ein niedriger PVPI weist auf eine kardiale Genese eines Lungenödems hin, wir würden in diesem Fall einen niedrigen Herzindex erwarten. Dann wäre der Zusammenhang jedoch gleichgerichtet und entspräche einer positiven Korrelation. Unser dargestelltes Ergebnis entspricht deshalb nicht unseren Überlegungen.

Für den zweiten Aspekt dieses Kapitels konnte bei Patienten mit einem Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Thermodilution ein höherer Median des globalen enddiastolischen Volumens ermittelt werden. In gewissem Maße erwartungsgemäß aufgrund des Zusammenhangs zwischen GEDV und dem PVPI konnte für eben diese Patienten mit einem Vorhofflimmern ein um annähernd zehn Prozent geringerer Median des PVPIs nachgewiesen werden.

In der von uns durchgeführten Literaturrecherche konnte keine Arbeit gefunden werden, die den direkten Zusammenhang zwischen dem PVPI und dem Herzindex untersucht.

Um einen indirekten Rückschluss auf diesen Zusammenhang zu untersuchen, ergab sich bei der Literaturrecherche eine Untersuchung der Korrelation zwischen dem GEDVI (als einfließende Größe in den PVPI) und dem Herzindex.

In einer Arbeit von Mallat et al. aus dem Jahr 2014 wurde an einem Patientenkollektiv von 17 Patienten auf einer interdisziplinären Intensivstation untersucht, inwiefern ein Zusammenhang von Herzindex und dem GEDVI besteht. Dabei wurde festgestellt, dass nach Dobutamingabe erwartungsgemäß das Herzzeitvolumen und damit auch der Herzindex anstieg. Während die Gabe

von Dobutamin bei einem hypodynamen Schock wie dem kardiogenen Schock Anwendung findet, kommt diese bei hyperdynamen Schockformen (septischer Schock, anaphylaktischer Schock) nicht zur Anwendung (M. Arrigo et al., 2015). Der dargestellte korrelierende Anstieg des GEDVI fiel geringer, jedoch signifikant aus. Der GEDVI und der Herzindex bewegten sich also in einem gleichgerichteten Verhältnis (J. Mallat et al., 2014).

Während nach klinischen Überlegungen der Anstieg des GEDV bei einem Anstieg des Herzindex weder unseren noch den Erwartungen von Mallat et al. entsprach, ergibt sich bei Betrachtung der zugrundeliegenden Formeln zur Berechnung des GEDV und des Herzindex in der Thermodilution eine mathematische Kopplung.

Eine andere Studie an 24 beatmeten Patienten im septischen Schock konnte bei einer Dosiserhöhung von Noradrenalin ebenfalls einen Anstieg vom Herzindex und dem GEDVI nachweisen. Eine Korrelation der Veränderung bzw. der Absolutwerte erfolgte hier nicht (J. Kozieras et al., 2007).

Weshalb ein positiv inotropes und chronotropes Medikament wie in der Studie von Mallat et al. verwendet zu einer Zunahme der Vorlast und damit des GEDVIs führt, ist unklar. Die Autoren führen entsprechend unseren Überlegungen als eine mögliche Ursache dieses Effekts die mathematische Kopplung an, die sich aus der Tatsache ergibt, dass das mittels Pulskonturanalyse ermittelte HZV in die Berechnung des ITTV und des PTV ($GEDV = ITTV - PTV$) einfließt.

Während die von Mallat et al. festgestellte Erhöhung des GEDVIs durch die Gabe einer positiv inotropen Substanz (Dobutamin) bemerkenswert ist, ist in der Studie von Kozieras et al. von 2007 bei der Gabe von einem Katecholamin mit vasokonstriktivem Wirkprofil (Noradrenalin) der Anstieg des GEDVIs zu erwarten. In einer Studie aus dem Jahr 2015 konnten Wang et al. den Abfall des GEDVIs und des Herzindex 30 Minuten nach Beginn einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) beobachten (Z. Wang et al., 2015). Dieser Effekt beruht am ehesten auf dem Volumenentzug.

An einem Kollektiv aus 24 Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis mit einem aufgrund der Grunderkrankung anzunehmenden Volumenbedarf konnten Huber et al. im Jahr 2008 feststellen, dass nach Volumengabe der intrathorakale

Blutvolumenindex (ITBVI), sowie der Herzindex anstiegen (W. Huber et al., 2008).

An einem Kollektiv aus neun gesunden beatmeten Rhesus-Affen konnten Ross et al. zeigen, dass es bei einer Beatmung mit einem erhöhten positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) vermutlich durch eine Reduktion der Vorlast zu einem Abfall des Herzindex kam (P. A. Ross et al., 2014). Auch dies deckt sich mit den o.g. Beobachtungen.

Während in unserer Studie nur eine sehr geringe Korrelation nach Korrektur des PVPIs und des Herzindex nachgewiesen werden konnte, wurde in den oben angeführten Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Herzindex und GEDV dargestellt.

Der GEDV erleichtert aufgrund seines unidirektionalen Charakters im Gegensatz zum PVPI eine Korrelation mit dem Herzindex. Auch wenn der oben dargelegte Zusammenhang zwischen Vorlast und Herzindex naheliegend ist, sollte die oben erläuterte und von Mallat et al. angeführte mathematische Kopplung basierend auf dem Frank-Starling Mechanismus als physiologisches Korrelat in den Überlegungen berücksichtigt werden. Insbesondere da in zwei Arbeiten der Zusammenhang zwischen Herzindex und GEDV unter Einfluss von zwei Katecholaminen mit unterschiedlichem Wirkungsprofil den gleichen Effekt erzielen konnte.

In den PVPI fließt auch das EVLW ein, welches als nicht untersuchter Parameter möglicherweise den Zusammenhang zwischen PVPI und Herzindex abschwächt. Jedoch sind auch andere Störfaktoren für die fehlende bzw. schwache Korrelation denkbar. Zum einen bietet die bereits in vorherigen Kapiteln angeführte Zweiseitigkeit des PVPIs eine mögliche Erklärung, weshalb die Korrelation mit einem unidirektionalen Parameter wie dem Herzindex nicht darstellbar ist. Zum anderen können Patienten zeitgleich eine inflammationsbedingte erhöhte Permeabilität aufweisen (hoher PVPI) und eine schlechte Herzleistung (niedriger Herzindex) aufweisen (N. Choudhary et al., 2020).

Des Weiteren kann es bei Sepsis (eher hoher PVPI) sowohl zu einem hypodynamen, als auch zu einem hyperdynamen Herzzeitvolumen kommen und

somit die Darstellbarkeit eines Zusammenhangs abschwächen (R. Larsen, 2016).

Der zweite von uns in diesem Abschnitt der Arbeit betrachtete Aspekt hinsichtlich des Einflusses des Herzrhythmus auf den volumetrischen Thermodilutionsparameter GEDV sowie auf den PVPI beruht auf grundlegenden und bekannten Zusammenhängen hinsichtlich der Pumpleistung und dem Herzrhythmus.

Bereits in einer grundlegenden Arbeit aus dem Jahr 1965 konnten Halmos et al. zeigen, dass bei Vorhofflimmern im Vergleich zum Sinusrhythmus das Herzzeitvolumen geringer ist (P. B. Halmos et al., 1965).

Aus dieser Überlegung heraus entschieden wir uns für die Untersuchung des Einflusses von Herzrhythmus auf den PVPI.

Auch eine neuere Arbeit als die eben zitierte Arbeit von Halmos konnte an einem Kollektiv von Patienten mit einem Vorhofflimmern nach einer kardialen Resynchronisationstherapie einen Abfall des brain natriuretic peptide (BNP) feststellen (T. Maeda et al., 2016). Das BNP ist ein diurese-induzierendes Protein, welches bei vermehrter Vorhofdehnung als Zeichen einer erhöhten Vorlast ausgeschüttet wird. Der beobachtete Effekt ist im Sinne einer (Re-)Ökonomisierung der Herzarbeit und konsekutiver Reduzierung der Vorlast zu verstehen.

Eine andere Studie von Zhang et al. konnte indirekt einen ähnlichen Effekt darstellen. Während keine Korrelation zwischen dem BNP und dem GEDV bestand, konnte jedoch für die Veränderung des BNPs eine Korrelation mit der Veränderung des GEDVs abgebildet werden (Z. Zhang et al., 2013).

Andere Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und volumetrischen Parametern der transpulmonalen Thermodilution. In einer Studie aus dem Jahr 2016 konnten Zhu et al. an einem Kollektiv von zwölf Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern auf einer Intensivstation zeigen, dass nach Auftreten des Vorhofflimmerns ein signifikanter Anstieg des intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI) sowie des EVLWIs zu verzeichnen war (H. D. Zhu et al., 2016).

Wie bereits in der Einführung dargelegt, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem ITBV und dem GEDV. Da in den von uns dargestellten PVPIs sowohl der GEDVI als auch der EVLWI einfließt, stellt sich die Frage, ob bei einem Anstieg beider Parameter bei Vorhofflimmern das Verhältnis und damit der PVPI gleichbleibt.

Wir konnten für unser Kollektiv zeigen, dass bei Vorhofflimmern sowohl der GEDVI nicht signifikant höher bzw. der PVPI im Median nicht signifikant niedriger war.

Im Unterschied zu unserer Studie untersuchten Zhu et al. ein kleines Patientenkollektiv von zwölf Patienten. Zudem wurde bei diesem Patientenkollektiv ein intraindividueller Vergleich des ITBVI und des EVLWI bei Sinusrhythmus bzw. Vorhofflimmern gezogen, während in der vorliegenden Arbeit ein interindividueller Vergleich mit höheren Fallzahlen gezogen wurde.

Die von uns dargelegten nicht signifikanten Effekte von Vorhofflimmern auf den GEDVI und den PVPI können klinisch vernachlässigt werden.

Diese Ergebnisse entsprechen einer Arbeit von Monnet aus dem Jahr 2011, bei welcher auch bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns mittels TPTD gemessene volumetrische Parameter (GEDV, EVLW) nicht signifikant beeinflusst waren (X. Monnet et al., 2011).

Im Resümee bleibt der PVPI auch bei Patienten mit einem Vorhofflimmern valide, jedoch sollte der Herzrhythmus des Patienten nicht nur als eigenständige Pathologie berücksichtigt werden, sondern führt anders als bei o.g. volumetrischen Parametern bei jenen mittels Pulskonturanalyse ermittelten Parametern zu relevanten Verfälschungen (M. Cannesson et al., 2009).

Auch wenn sich unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren ähneln und nach pathophysiologischen Grundsätzen sinnvoll erscheinen, sollte trotzdem bedacht werden, dass das Kollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern verhältnismäßig klein war und wir somit ungleichgroße Gruppen miteinander vergleichen.

5.7 Limitationen und Ausblick

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Auswertung monozentrisch und retrospektiv gewonnener Daten.

Mögliche Confounder wie z.B. die Beatmungsformen, die Verwendung einer Hämofiltration oder die zeitliche Definition der Messungen im Verhältnis zum Erkrankungsstadium fanden keine Berücksichtigung.

Der Anteil an chirurgischen Patienten ist zudem deutlich unterrepräsentiert und pädiatrische Patienten finden keinen Einschluss.

Die mittlerweile standardmäßig angewendete Thermodilution konnte in verschiedenen Studien validiert werden und zeichnet sich durch die hohe Genauigkeit und Sensitivität für die Darstellung volumetrischer Thermodilutionsparameter aus (S. G. Sakka et al., 2000; N. Patroniti et al., 2005). Auf mögliche Fehlerquellen, die bereits in der Literatur Erwähnung finden, wird im Folgenden eingegangen. Zunächst und absolut grundlegend birgt die Thermodilutionsmessung in sich einige Fehlerquellen für alle aus der Thermodilutionskurve hervorgehenden Variablen (z.B. GEDV, EVLW, HZV etc.). So führen Monnet et al. im Jahr 2017 an, dass Abweichungen bei der Injektionsgeschwindigkeit, Volumenschwankungen und Temperaturabweichungen der einzelnen Boli zu Verfälschungen der Thermodilutionsergebnisse führen können (X. Monnet et al., 2017). Daher ist von einer gewissen Untersucherabhängigkeit auszugehen.

Das ebenfalls für uns maßgebliche EVLW unterliegt den oben genannten Verfälschungen. So konnten Choudhary et al. 2020 zeigen, dass bei Patienten mit relevanten Lungenarterienembolien eine signifikante Unterschätzung des EVLWs erfolgt, während sich Pleuraergüsse und Lungenteilresektionen gegenteilig, d.h. im Sinne eine Überschätzung, auswirken (N. Choudhary et al., 2020).

Der von uns untersuchte Effekt der Katheterlage auf den PVPI wird in anderen Arbeiten ebenfalls als Confounder aufgeführt (X. Monnet et al., 2017).

Wie wir selbst zeigen konnten und von anderen Autoren ebenfalls diskutiert wird, stellt eine Abweichung vom Sinusrhythmus eine Beeinflussung der Thermodilutionsergebnisse dar. Da dieses Kollektiv nur in einem Teilabschnitt der vorliegenden Studie separat betrachtet wurde, ist auch dieser Aspekt bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs sind ebenfalls Aspekte zu nennen, die einen entscheidenden Einfluss auf die Messergebnisse haben.

Nach Abschluss der Datenerhebung zeigte sich, dass die 1828 durchgeführten Thermodilutionsmessungen so ungleichmäßig auf die 219 eingeschlossenen Patienten verteilt waren, dass zu Lasten der Anzahl der berücksichtigten Messungen nur die jeweils erste Messung in die Berechnungen Eingang fand. Lediglich bei der Betrachtung des Cut-Offs mittels der Kreuztabellen fanden alle 1828 Messungen Berücksichtigung. Dieses Vorgehen reduzierte die Größe des Datensatzes, erfolgte jedoch nach statistischer Beratung, da die gleichmäßige Messrepräsentation bei der mathematischen Auswertung im Vordergrund stand. Während eine andere Studie ähnliche Fragestellungen an sehr kleinen Patientenkollektiven mit zeitgleich bestehendem jugulären und femoralen ZVK untersuchten (B. Saugel et al., 2010), verzichteten wir auf das zeitgleiche Vorliegen beider Katheterlagen. Die Anlage eines ZVKs ist eine invasive medizinische Maßnahme, sodass das Vorliegen zweier ZVKs an einem Patienten eine Seltenheit darstellt. Für ein ausreichend großes Patientenkollektiv verglichen wir daher unsere Messungen interindividuell. Dies birgt die Gefahr für Verzerrungseffekte.

Vergleichbare Studien unterteilten häufig die eingeschlossenen Patienten nach Pathologie bzw. schlossen hinsichtlich der vorliegenden Erkrankungen nur ein homogenes Kollektiv ein. In unserer Arbeit erfolgte keine Aufteilung hinsichtlich der zuvor genannten Kriterien. Dies könnte in Subgruppen (z.B. ARDS Patienten) bestehende Effekte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs verschleiern.

Nachdem diskutiert worden ist, dass durch die Bidirektionalität des PVPIs eine Korrelation mit funktionellen Parametern erschwert ist, könnte man in folgenden Studien den PVPI entsprechend der unterschiedlichen Grunderkrankungen (inflammatorisch vs. kardial) des Patienten untersuchen, um so eine weitere

Optimierung der Korrekturen zu ermöglichen und dann im nächsten Schritt therapeutische Konsequenzen untersuchbar zu machen.

Zudem könnte als Endpunkt der zukünftigen Untersuchungen auch die Betrachtung der Mortalität als Bezugspunkt für eine weitere Validierung des PVPIs herangezogen werden.

Auch eine Untersuchung von Zusammenhängen zwischen PVPI und dem BNP als Herzinsuffizienzmarker, sowie des Procalcitonins als Inflammationsmarker, könnten zukünftig zur Optimierung des PVPIs hinzugezogen werden.

6. Zusammenfassung

Seit dem Beginn der Intensivmedizin und der Erstbeschreibung des ARDS haben viele technische Neuerungen am Patientenbett Einzug gehalten. Eine dieser technischen Entwicklungen stellt das PiCCO®-System dar, welches mittels Pulskonturanalyse und transpulmonaler Thermodilution ein diskontinuierliches und kontinuierliches hämodynamisches Monitoring ermöglicht.

Das ARDS als Inflammation der Lunge mit proteinreichem Exsudat und das aufgrund der ähnlichen Symptomatik schwer davon abzugrenzende hydrostatische Lungenödem durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion stellt auch 50 Jahre nach der Erstbeschreibung des ARDS das Behandlungsteam sowohl diagnostisch als auch therapeutisch vor große Aufgaben.

Neben Volumenparametern und dynamischen Parametern bietet das PiCCO®-System mit dem PVPI einen Parameter, welcher die Differenzierung von inflammatorischem und hydrostatischem Lungenödem verbessert. Schmidt et al. konnten 2007 zeigen, dass eine bei femoraler Katheterlage durchgeführte TPTD durch Einbeziehung des Volumens der V. Cava inferior zu falsch hohen Ergebnissen für den GEDVI führt. Nachdem dieser Fehler korrigiert wurde, ergaben sich Hinweise, dass trotz Korrektur einiger volumetrischer Größen der PVPI weiterhin auf Basis eines falschen GEDVs ermittelt wird und so möglicherweise verfälscht sein könnte.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir anhand eines Patientenkollektivs aus internistischen Intensivpatienten zeigen, dass weiterhin ein relevanter Unterschied zwischen den jugulär und femoral ermittelten PVPIs besteht, wobei der jugulär gemessene PVPI als Goldstandard anzusehen ist.

Die Korrektur des PVPIs erfolgte zum einen auf Basis des verfügbaren bereits korrigierten GEDV und EVLW und zum anderen mittels Multiplikation mit dem Verhältnis (Ratio) aus dem korrigierten GEDVI und dem unkorrigierten GEDVI. Beide Korrekturvarianten ergaben eine Reduktion der Differenz von PVPI jugulär (Goldstandard) und femoral von 22% auf 4% im Durchschnitt.

Für die klinische Anwendung bedeutet diese Korrektur entsprechend unseren Ergebnissen eine häufige Überschreitung klinisch angewendeter Cut-Offs, woraus möglicherweise andere Therapieentscheidungen resultieren könnten.

Für die Korrelation des PVPIs mit dem Oxygenationsindex und dem Horowitz Quotienten konnten signifikante und moderate Ergebnisse nachgewiesen werden, wobei durch die Korrektur der femoralen PVPIs keine eindeutige Stärkung der Korrelationen erreicht werden konnte.

Der PVPI ist, wie wir zeigen konnten und in anderen Arbeiten bereits belegt wurde, ein starkes Werkzeug in der ARDS Diagnostik, wobei eine Korrektur bei femoraler Katheterlage notwendig ist.

Neben dem bereits belegten Zusammenhang zwischen PVPI und dem inflammationsbedingten ARDS sollte untersucht werden, ob sich ein globaler Zusammenhang zwischen dem PVPI und den Inflammationsparametern darstellen lässt. Unabhängig von der Anwendung der Korrektur ließ sich jedoch keine Korrelation mit den Leukozyten oder der Körpertemperatur abbilden. Ähnliche Überlegungen führten uns zu der Untersuchung einer Korrelation zwischen dem PVPI und dem Serum-Laktat. Auch hierbei ergab die Untersuchung kein signifikantes Ergebnis.

Das Vorhofflimmern stellt eine relevante und häufige Nebendiagnose im intensivmedizinischen Setting insbesondere bei septischen Patienten dar. Auf dieser Überlegung basierend sollte der Einfluss des Herzrhythmus auf das GEDV und auf den PVPI bzw. grundlegender der generelle Zusammenhang zwischen Herzaktivität (Herzindex) und dem PVPI untersucht werden.

Vorhofflimmern während der transpulmonalen Thermodilution führt zu keiner signifikanten Verfälschung des GEDVs und oder des PVPIs. Zwischen PVPI und dem Herzindex ließ sich nur nach unserer durchgeführten Korrektur eine schwache signifikante Korrelation darstellen.

Die Natur des PVPIs ist bidirektional, d.h. bei entsprechend hohem EVLWI sprechen Ausschläge über drei für ein ARDS und Werte unter drei für eine hydrostatische Genese.

Da der PVPI vor allem eine Aussage über die Genese eines Lungenödems und weniger über die Schwere der Lungenkompromittierung bietet, korreliert dieser

nur in schwachem Maße mit den genannten funktionellen Größen, da sich die Effekte vermutlich zwischen den beiden Gruppen aufheben.

Hinsichtlich zukünftiger Studien sollte anhand eines Kollektivs von Patienten mit jeweils gesichertem ARDS bzw. hydrostatischem Lungenödem eine Trennung nach Pathologie erfolgen, um z. B. Korrelationen des PVPIs mit Oxygenationsparametern, Laborparametern und funktionellen Parametern innerhalb der Subgruppen zu untersuchen. Ferner wäre eine Untersuchung der Vorhersagekraft des PVPIs hinsichtlich Mortalität, Beatmungsdauer und Hospitalisierungszeiten ein vielversprechender Ansatz.

7. Quellenverzeichnis

- Aman, J., van der Heijden, M., van Lingen, A., Girbes, A. R., van Nieuw Amerongen, G. P., van Hinsbergh, V. W., & Groeneveld, A. B. (2011). Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, *39*(1), 89-97. doi:10.1097/CCM.0b013e3181feb46a
- Arrigo, M., & Mebazaa, A. (2015). Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Medicine*, *41*(5), 912-915. doi:10.1007/s00134-015-3659-7
- Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., & Levine, B. E. (1967). Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, *2*(7511), 319-323. doi:10.1016/s0140-6736(67)90168-7
- Bartfai, T., & Conti, B. (2010). Fever. *ScientificWorldJournal*, *10*, 490-503. doi:10.1100/tsw.2010.50
- Basile-Filho, A., Lago, A. F., Meneguetti, M. G., Nicolini, E. A., Rodrigues, L. A. B., Nunes, R. S., Auxiliadora-Martins, M., & Ferez, M. A. (2019). The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, *98*(26), e16204. doi:10.1097/md.00000000000016204
- Beitz, A., Berbara, H., Mair, S., Henschel, B., Lahmer, T., Rasch, S., Schmid, R., & Huber, W. (2017). Consistency of cardiac function index and global ejection fraction with global end-diastolic volume in patients with femoral central venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*, *31*(3), 599-605. doi:10.1007/s10877-016-9880-2
- Berbara, H., Mair, S., Beitz, A., Henschel, B., Schmid, R. M., & Huber, W. (2014a). Pulmonary vascular permeability index and global end-diastolic volume: are the data consistent in patients with femoral venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, *14*, . doi:10.1186/1471-2253-14-81
- Berbara, H., Mair, S., Beitz, A., Henschel, B., Schmid, R. M., & Huber, W. (2014b). Pulmonary vascular permeability index and global end-diastolic volume: are the data consistent in patients with femoral venous access for transpulmonary thermodilution: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, *14*, 81. doi:10.1186/1471-2253-14-81
- Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J. R., Morris, A., & Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, *149*(3 Pt 1), 818-824. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706
- Bhattacharjee, A., Pradhan, D., Bhattacharyya, P., Dey, S., Chhunthang, D., Handique, A., Barman, A., & Yunus, M. (2017). How Useful is Extravascular Lung Water Measurement in Managing Lung Injury in Intensive Care Unit? *Indian J Crit Care Med*, *21*(8), 494-499. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_40_17
- Bingold, T. M., Lefering, R., Zacharowski, K., Meybohm, P., Waydhas, C., Rosenberger, P., Scheller, B., & Group, D. I. C. R. (2015). Individual Organ Failure and Concomitant Risk of Mortality Differs According to the Type of Admission to ICU - A Retrospective Study of SOFA Score of 23,795 Patients. *PLoS One*, *10*(8), e0134329. doi:10.1371/journal.pone.0134329

- Bosso, G., Mercurio, V., Diab, N., Pagano, A., Porta, G., Allegorico, E., Serra, C., Guiotto, G., Numis, F. G., Tocchetti, C. G., & Schiraldi, F. (2021). Time-weighted lactate as a predictor of adverse outcome in acute heart failure. *ESC Heart Fail*, 8(1), 539-545. doi:10.1002/ehf2.13112
- Botha, A. J., Moore, F. A., Moore, E. E., Sauaia, A., Banerjee, A., & Peterson, V. M. (1995). Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma*, 39(3), 411-417. doi:10.1097/00005373-199509000-00003
- Brucken, U., Grensemann, J., Wappler, F., & Sakka, S. G. (2011). Influence of prone positioning on the measurement of transpulmonary thermodilution-derived variables in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(9), 1061-1067. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02519.x
- Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H. G., Putensen, C., Rossaint, R., Quintel, M., Spies, C., Weiß, B., John, S., Oppert, M., Jörres, A., Brenner, T., Elke, G., Gründling, M., Mayer, K., Weimann, A., Felbinger, T. W., Axer, H., & Deutsche Sepsis Gesellschaft e. , V. (2020). S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 115(2), 37-109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0
- Cannesson, M., Vallet, B., & Michard, F. (2009). Pulse pressure variation and stroke volume variation: from flying blind to flying right? *Br J Anaesth*, 103(6), 896-897; author reply 897-899. doi:10.1093/bja/aep321
- Choudhary, N., Magoon, R., Walian, A., & Kohli, J. K. (2020). Pulmonary Vascular Permeability Indices: Fine Prints of Lung Protection? *Indian J Crit Care Med*, 24(6), 473-474. doi:10.5005/jp-journals-10071-23446
- Choudhury, S., Wilson, M. R., Goddard, M. E., O'Dea, K. P., & Takata, M. (2004). Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287(5), L902-910. doi:10.1152/ajplung.00187.2004
- Corrêa, T. D., Pereira, A. J., Brandt, S., Vuda, M., Djafarzadeh, S., Takala, J., & Jakob, S. M. (2017). Time course of blood lactate levels, inflammation, and mitochondrial function in experimental sepsis. *Crit Care*, 21(1), 105. doi:10.1186/s13054-017-1691-4
- Deshpande, K. S., Hatem, C., Ulrich, H. L., Currie, B. P., Aldrich, T. K., Bryan-Brown, C. W., & Kvetan, V. (2005). The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med*, 33(1), 13-20; discussion 234-235. doi:10.1097/01.ccm.0000149838.47048.60
- Edoute, Y., Roguin, A., Behar, D., & Reisner, S. A. (2000). Prospective evaluation of pulmonary edema. *Crit Care Med*, 28(2), 330-335. doi:10.1097/00003246-200002000-00007
- Esteban, A., Anzueto, A., Frutos, F., Alia, I., Brochard, L., Stewart, T. E., Benito, S., Epstein, S. K., Apezteguia, C., Nightingale, P., Arroliga, A. C., Tobin, M. J., & Mechanical Ventilation International Study, G. (2002). Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, 287(3), 345-355. doi:10.1001/jama.287.3.345

- 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.
- Force, A. D. T., Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307(23), 2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
- Frank, O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Z Biol*, 90, 405-409.
- Garutti, I., Sanz, J., Olmedilla, L., Tranche, I., Vilchez, A., Fernandez-Quero, L., Banares, R., & Perez-Pena, J. M. (2015). Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability Index Measured at the End of Surgery Are Independent Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Anesth Analg*, 121(3), 736-745. doi:10.1213/ANE.0000000000000875
- Ghofrani, H. A. (2004). Lungenödem. *Der Internist*, 45(5), 565-572. doi:10.1007/s00108-004-1175-x
- Goepfert, M. S., Richter, H. P., Zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roehrer, K., von Sandersleben, A., Diedrichs, S., Reichensperner, H., Goetz, A. E., & Reuter, D. A. (2013). Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 119(4), 824-836. doi:10.1097/ALN.0b013e31829bd770
- Goodman, S., Weiss, Y., & Weissman, C. (2008). Update on cardiac arrhythmias in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*, 14(5).
- Gowardman, J. R., Robertson, I. K., Parkes, S., & Rickard, C. M. (2008). Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med*, 34(6), 1038-1045. doi:10.1007/s00134-008-1046-3
- Grommes, J., & Soehnlein, O. (2011). Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med*, 17(3-4), 293-307. doi:10.2119/molmed.2010.00138
- Gu, Q., Xu, Y., & Liu, N. (2007). [Effect of fluid resuscitation on extravascular lung water in early stage of septic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 19(5), 283-286.
- Halmos, P. B., & Patterson, G. C. (1965). Effect of atrial fibrillation on cardiac output. *British heart journal*, 27(5), 719-723. doi:10.1136/hrt.27.5.719
- Hamilton, W., Moore, J. W., Kinsman, J., & Spurling, R. (1932). Studies on the circulation: IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 99(3), 534-551.
- Herrero De Lucas, E., Sanchez-Sanchez, M., Cachafeiro Fuciños, L., Agrifoglio Rotaecche, A., Martínez Mendez, J. R., Flores Cabeza, E., Millan Estañ, P., & García-de-Lorenzo, A. (2020). Lactate and lactate clearance in critically burned patients: usefulness and limitations as a resuscitation guide and as a prognostic factor. *Burns*, 46(8), 1839-1847. doi:10.1016/j.burns.2020.06.003
- Hoefl, A. (1995). Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In W. F. List, H. Metzler, & T. Pasch (Eds.), *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* (pp. 250-291). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Huber, W., Findeisen, M., Lahmer, T., Herner, A., Rasch, S., Mayr, U., Hoppmann, P., Jaitner, J., Okrojek, R., Brettner, F., Schmid, R., & Schmidle, P. (2020). Prediction of outcome in patients with ARDS: A prospective cohort study comparing ARDS-

- definitions and other ARDS-associated parameters, ratios and scores at intubation and over time. *PLoS One*, 15(5), e0232720-e0232720. doi:10.1371/journal.pone.0232720
- Huber, W., Phillip, V., Hollthaler, J., Schultheiss, C., Saugel, B., & Schmid, R. M. (2016). Femoral indicator injection for transpulmonary thermodilution using the EV1000/VolumeView(R): do the same criteria apply as for the PiCCO(R)? *J Zhejiang Univ Sci B*, 17(7), 561-567. doi:10.1631/jzus.B1500244
- Huber, W., Umgelter, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., & Schmid, R. M. (2008). Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Crit Care Med*, 36(8), 2348-2354. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809928
- Hussain, T., Braithwaite, I., & Hancock, S. (2019). Errors and inaccuracies in internet medical calculator applications: an example using oxygenation index. *Arch Dis Child*, 104(7), 716-717. doi:10.1136/archdischild-2018-315323
- Jansen, J., Wesseling, K., Settels, J., & Schreuder, J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European Heart Journal*, 11(suppl_1), 26-32.
- Janssens, U., & Werdan, K. (2006). Erforderliches Monitoring auf der Intensivstation. *Herz & Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 31(8), 749-760. doi:10.1007/s00059-006-2906-7
- Jing, F., Wang, J., Li, M., Chu, Y. F., Jiang, J. J., Ding, M., Wang, Y. P., Wang, C. T., & Ren, H. S. (2015). The influence of high volume hemofiltration on extra vascular lung water and alveolar-arterial oxygen pressure difference in patients with severe sepsis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(20), 3792-3800.
- Johansson, J., Steinvall, I., Herwald, H., Lindbom, L., & Sjoberg, F. (2015). Alteration of Leukocyte Count Correlates With Increased Pulmonary Vascular Permeability and Decreased PaO₂:FiO₂ Ratio Early After Major Burns. *J Burn Care Res*, 36(4), 484-492. doi:10.1097/BCR.0000000000000211
- Jozwiak, M., Silva, S., Persichini, R., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., Teboul, J. L., & Monnet, X. (2013). Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 41(2), 472-480. doi:10.1097/CCM.0b013e31826ab377
- Khemani, R. G., Rubin, S., Belani, S., Leung, D., Erickson, S., Smith, L. S., Zimmerman, J. J., & Newth, C. J. (2015). Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med*, 41(1), 94-102. doi:10.1007/s00134-014-3486-2
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 13(3), 159-175. doi:10.1038/nri3399
- Kor, D. J., Warner, D. O., Carter, R. E., Meade, L. A., Wilson, G. A., Li, M., Hamersma, M. J., Hubmayr, R. D., Mauermann, W. J., & Gajic, O. (2015). Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index as markers predictive of postoperative acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort investigation. *Crit Care Med*, 43(3), 665-673. doi:10.1097/CCM.0000000000000765
- Kozieras, J., Thuemer, O., & Sakka, S. G. (2007). Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in

- critically ill patients. *Intensive Care Med*, 33(9), 1619-1623. doi:10.1007/s00134-007-0669-0
- Kushimoto, S., Endo, T., Yamanouchi, S., Sakamoto, T., Ishikura, H., Kitazawa, Y., Taira, Y., Okuchi, K., Tagami, T., Watanabe, A., Yamaguchi, J., Yoshikawa, K., Sugita, M., Kase, Y., Kanemura, T., Takahashi, H., Kuroki, Y., Izumino, H., Rinka, H., Seo, R., Takatori, M., Kaneko, T., Nakamura, T., Irahara, T., Saito, N., & Pi, C. C. O. P. E. S. G. (2013). Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Crit Care*, 17(4), R132. doi:10.1186/cc12811
- Kushimoto, S., Taira, Y., Kitazawa, Y., Okuchi, K., Sakamoto, T., Ishikura, H., Endo, T., Yamanouchi, S., Tagami, T., Yamaguchi, J., Yoshikawa, K., Sugita, M., Kase, Y., Kanemura, T., Takahashi, H., Kuroki, Y., Izumino, H., Rinka, H., Seo, R., Takatori, M., Kaneko, T., Nakamura, T., Irahara, T., Saito, N., Watanabe, A., & Pi, C. C. O. P. E. S. G. (2012). The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 16(6), R232. doi:10.1186/cc11898
- Kuzkov, V. V., Kirov, M. Y., Sovershaev, M. A., Kuklin, V. N., Suborov, E. V., Waerhaug, K., & Bjertnaes, L. J. (2006). Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*, 34(6), 1647-1653. doi:10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E
- Larsen, R. (2012). Physiologie des Herzens und des Kreislaufs. In *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (pp. 778-794). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Larsen, R. (2016). Sepsis und septischer Schock. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, 958-963. doi:10.1007/978-3-662-50444-4_66
- Larsen, R., & Ziegenfuß, T. (2018). Akutes Lungenversagen (ARDS). In *Beatmung: Indikationen – Techniken – Krankheitsbilder* (pp. 439-460). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Linton, R. A., Band, D. M., & Haire, K. M. (1993). A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth*, 71(2), 262-266. doi:10.1093/bja/71.2.262
- Liu, D., Zeng, W., Zhou, W., & Dai, Y. (2015). [Prognostic value of extra-vascular lung water index and pulmonary vascular permeability index in patients with ARDS]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95(44), 3602-3606.
- Liu, Z., Meng, Z., Li, Y., Zhao, J., Wu, S., Gou, S., & Wu, H. (2019). Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 27(1), 51. doi:10.1186/s13049-019-0609-3
- Ma, L. J., & Qin, Y. Z. (2008). [Clinical investigation of extravascular lung water index and pulmonary vascular permeability index in diagnosis and continuous monitoring of lung edema]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 20(2), 111-114.
- Maeda, T., Sakurai, R., Nakagawa, K., Morishima, K., Maekawa, M., Furumoto, K., Kono, T., Egawa, A., Kubota, Y., Kato, S., Okamura, H., Yoshitani, K., & Ohnishi, Y. (2016). Cardiac Resynchronization Therapy-Induced Cardiac Index Increase Measured by Three-Dimensional Echocardiography Can Predict Decreases in Brain

- Natriuretic Peptide. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30(3), 599-605. doi:10.1053/j.jvca.2015.09.013
- Mallat, J., Lemyze, M., Salleron, J., Benzidi, Y., Barrailler, S., Pepy, F., Gasan, G., Tronchon, L., & Thevenin, D. (2014). Mathematical coupling of data between global-end diastolic volume index and cardiac index calculated by the PiCCO device: myth or reality? *Minerva Anesthesiol*, 80(9), 996-1004.
- Mattu, A., Martinez, J. P., & Kelly, B. S. (2005). Modern management of cardiogenic pulmonary edema. *Emerg Med Clin North Am*, 23(4), 1105-1125. doi:10.1016/j.emc.2005.07.005
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2003). Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 124(5), 1900-1908. doi:10.1378/chest.124.5.1900
- Monnet, X., Anguel, N., Osman, D., Hamzaoui, O., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med*, 33(3), 448-453. doi:10.1007/s00134-006-0498-6
- Monnet, X., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2011). Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*, 15(4), R204. doi:10.1186/cc10421
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2017). Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*, 21(1), 147. doi:10.1186/s13054-017-1739-5
- Morisawa, K., Fujitani, S., Taira, Y., Kushimoto, S., Kitazawa, Y., Okuchi, K., Ishikura, H., Sakamoto, T., Tagami, T., Yamaguchi, J., Sugita, M., Kase, Y., Kanemura, T., Takahashi, H., Kuroki, Y., Izumino, H., Rinka, H., Seo, R., Takatori, M., Kaneko, T., Nakamura, T., Irahara, T., Saitou, N., Watanabe, A., & Pi, C. C. O. P. E. S. G. (2014). Difference in pulmonary permeability between indirect and direct acute respiratory distress syndrome assessed by the transpulmonary thermodilution technique: a prospective, observational, multi-institutional study. *J Intensive Care*, 2(1), 24. doi:10.1186/2052-0492-2-24
- Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., & Mc, K. W. (1951). The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4(5), 735-746. doi:10.1161/01.cir.4.5.735
- Nolt, B., Tu, F., Wang, X., Ha, T., Winter, R., Williams, D. L., & Li, C. (2018). Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock*, 49(2), 120-125. doi:10.1097/shk.0000000000000958
- Park, S., Jeon, K., Oh, D. K., Choi, E. Y., Seong, G. M., Heo, J., Chang, Y., Kwack, W. G., Kang, B. J., Choi, W. I., Kim, K. C., Park, S. Y., Shin, Y. M., Lee, H. B., Park, S. H., Kim, S. C., Kwak, S. H., Cho, J. H., Kim, B., Lim, C. M., & Korean Sepsis Alliance Study, G. (2020). Normothermia in Patients With Sepsis Who Present to Emergency Departments Is Associated With Low Compliance With Sepsis Bundles and Increased In-Hospital Mortality Rate. *Crit Care Med*, 48(10), 1462-1470. doi:10.1097/CCM.0000000000004493
- Patroniti, N., Bellani, G., Maggioni, E., Manfio, A., Marcora, B., & Pesenti, A. (2005). Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 33(11), 2547-2554. doi:10.1097/01.ccm.0000186747.43540.25

- Rasch, S., Schmidle, P., Sancak, S., Herner, A., Huberle, C., Schulz, D., Mayr, U., Schneider, J., Spinner, C. D., Geisler, F., Schmid, R. M., Lahmer, T., & Huber, W. (2021). Increased extravascular lung water index (EVLWI) reflects rapid non-cardiogenic oedema and mortality in COVID-19 associated ARDS. *Sci Rep*, *11*(1), 11524. doi:10.1038/s41598-021-91043-3
- Rasch, S., Valantiene, I., Micekivicius, A., Beer, S., Rosendahl, J., Charnley, R. M., & Robinson, S. M. (2016). Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? *Pancreatology*, *16*(5), 708-714. doi:10.1016/j.pan.2016.08.004
- Reuter, D. A., & Goetz, A. E. (2005). [Measurement of cardiac output]. *Anaesthetist*, *54*(11), 1135-1151; quiz 1152-1133. doi:10.1007/s00101-005-0924-0
- Ross, P. A., Khemani, R. G., Rubin, S. S., Bhalla, A. K., & Newth, C. J. (2014). Elevated positive end-expiratory pressure decreases cardiac index in a rhesus monkey model. *Front Pediatr*, *2*, 134. doi:10.3389/fped.2014.00134
- Sagawa, K., Lie, R. K., & Schaefer, J. (1990). Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift für Biologie* 37: 483-526 (1899). *J Mol Cell Cardiol*, *22*(3), 253-254. doi:10.1016/0022-2828(90)91459-k
- Sakka, S. G., Ruhl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, *26*(2), 180-187. doi:10.1007/s001340050043
- Salman, S., Bajwa, A., Gajic, O., & Afessa, B. (2008). Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *J Intensive Care Med*, *23*(3), 178-183. doi:10.1177/0885066608315838
- Sánchez, M., García-de-Lorenzo, A., Herrero, E., Lopez, T., Galvan, B., Asensio, M., Cachafeiro, L., & Casado, C. (2013). A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels: a 3-year prospective cohort study. *Crit Care*, *17*(4), R176. doi:10.1186/cc12855
- Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2010). Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care*, *14*(3), R95. doi:10.1186/cc9030
- Schmidt, S., Westhoff, T. H., Hofmann, C., Schaefer, J. H., Zidek, W., Compton, F., & van der Giet, M. (2007). Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Crit Care Med*, *35*(3), 783-786. doi:10.1097/01.CCM.0000256720.11360.FB
- Schrijver, I. T., Kemperman, H., Roest, M., Kesecioglu, J., & de Lange, D. W. (2017). Myeloperoxidase can differentiate between sepsis and non-infectious SIRS and predicts mortality in intensive care patients with SIRS. *Intensive Care Medicine Experimental*, *5*(1), 43. doi:10.1186/s40635-017-0157-y
- Shi, R., Lai, C., Teboul, J.-L., Dres, M., Moretto, F., De Vita, N., Pham, T., Bonny, V., Mayaux, J., Vaschetto, R., Beurton, A., & Monnet, X. (2021). COVID-19 ARDS is characterized by higher extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study. *Critical care (London, England)*, *25*(1), 186-186. doi:10.1186/s13054-021-03594-6
- Shoemaker, W. C., Patil, R., Appel, P. L., & Kram, H. B. (1992). Hemodynamic and oxygen transport patterns for outcome prediction, therapeutic goals, and clinical algorithms

- to improve outcome. Feasibility of artificial intelligence to customize algorithms. *Chest*, 102(5 Suppl 2), 617S-625S. doi:10.1378/chest.102.5_supplement_2.617s
- Squara, P., Dhainaut, J. F., Artigas, A., & Carlet, J. (1998). Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med*, 24(10), 1018-1028. doi:10.1007/s001340050710
- Sun, L., Gao, X., Li, Z., Feng, Q., Wang, Z., Wang, W., & Xu, L. (2014). [The prognostic value of extravascular lung water index in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26(2), 101-105. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.009
- Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 283(9), 447-451. doi:10.1056/NEJM197008272830902
- Sweeney, R. M., & McAuley, D. F. (2016). Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*, 388(10058), 2416-2430. doi:10.1016/S0140-6736(16)00578-X
- Tagami, T., & Ong, M. E. H. (2018). Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care*, 24(3), 209-215. doi:10.1097/MCC.0000000000000503
- Uyar, H., Yesil, E., Karadeniz, M., Orselik, O., Ozkan, B., Ozcan, T., Cicek Yilmaz, D., & Celik, A. (2020). The Effect of High Lactate Level on Mortality in Acute Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction Without Cardiogenic Shock. *Cardiovasc Toxicol*, 20(4), 361-369. doi:10.1007/s12012-020-09563-9
- Vincent, J. L., Quintairos, E. S. A., Couto, L., Jr., & Taccone, F. S. (2016). The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*, 20(1), 257. doi:10.1186/s13054-016-1403-5
- Wang, Z., Li, J., Qin, Y., Xu, L., Zhang, J., & Zhi, Y. (2015). [The influence of continuous venovenous hemofiltration on parameter measurement by the transpulmonary thermodilution technique]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 27(10), 831-835.
- Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2005). Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*, 353(26), 2788-2796. doi:10.1056/NEJMc052699
- Wesseling, K. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Its model basis and experimental varification. *Adv. Cardiovasc. Phys.*, 5, 16-52.
- Wiesenack, C. (2010). Welcher Patient profitiert im Operationssaal vom erweiterten hämodynamischen Monitoring? *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 47(5), 362-369. doi:10.1007/s00390-009-0145-x
- Yang, C. S., Xie, J. F., Mo, M., Liu, S. Q., Huang, Y. Z., Qiu, H. B., & Yang, Y. (2011). [The clinical application of pulmonary vascular permeability index on differential diagnosis of acute pulmonary edema]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 50(7), 593-596.
- Yang, H., Wang, W., Li, Y., Tian, L., Jing, M., & Hu, Y. (2019). [Application effect of 1-hour bundle in the treatment of patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 31(9), 1087-1090. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.006
- Zhang, Z., Ni, H., Lu, B., & Xu, X. (2013). Changes in brain natriuretic peptide are correlated with changes in global end-diastolic volume index. *J Thorac Dis*, 5(2), 156-160. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.11.05
- Zhu, H. D., Zheng, L. L., Li, C., Yao, D. Q., Liu, J. H., Du, T. K., Yu, X. Z., & Xu, J. (2016). [Effect of Paroxysmal Atrial Fibrillation on Parameters Monitored by

- Transpulmonary Thermodilution Method]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 38(2), 140-143. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2016.02.003
- Zhu, J., Wang, X., Yang, X., Wang, X., & Ma, X. (2015). [Correlation of severity classification of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition with extra vascular lung water index and pulmonary vascular permeability index]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95(19), 1463-1467.
- Zink, W., & Graf, B. M. (2001). Der Pulmonalarterienkatheter. *Der Anaesthetist*, 50(8), 623-645. doi:10.1007/s001010100179

Danksagung

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. R. Schmid für die Möglichkeit danken in seiner Klinik zu promovieren.

Ferner möchte ich meinen beiden Doktorvätern danken:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. W. Huber, welcher die Arbeit mit mir begonnen hat, für seine Geduld und für die kostbare Zeit, welche er mir und meiner Dissertation geschenkt hat.

Meinem Doktorvater Priv.- Doz. Dr. med. S. Rasch, welcher die Arbeit mit Verständnis und Verbindlichkeit übernommen hat und andauernd konstruktiv unterstützt hat.

Ich danke Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel vom Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) für die statistische Beratung.

Danken möchte ich auch:

Meiner Mutter für immerwährende Unterstützung in Studium und Dissertation, ohne die weder das eine noch das andere möglich gewesen wäre.

Franziska, für die vielen Stunden, für ständigen Zuspruch, die praktische Unterstützung, die fachlichen Anregungen, Organisation und Rückendeckung.

Meinem Bruder für das Lektorat dieser Arbeit und die brüderliche Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Meinem Vater danke ich für die Unterstützung, Zuspruch und Verständnis.