

Personalisierte Hämodynamik

—

Einfluss der zugrunde liegenden Erkrankung auf hämodynamische Parameter bei Intensivpatientinnen und -patienten mit PICCO®-Monitoring

Johannes Georg Steibl

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz.Dr. Sebastian Rasch
2. Prof. Dr. Sebastian Schmid

Die Dissertation wurde am 21.11.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 11.04.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Hämodynamisches Monitoring.....	2
1.2 Das Herzzeitvolumen und seine Determinanten	3
1.2.1 Die Vorlast.....	4
1.2.2 Die Nachlast	5
1.2.3 Die Kontraktilität	6
1.2.4 Quantifizierung des Lungenödems	6
1.3 Sepsis.....	8
1.3.1 Therapie der Sepsis.....	9
1.3.2 Hämodynamisches Monitoring im Rahmen der Sepsisbehandlung.....	10
1.4 ARDS	11
1.4.1 Definition und Diagnostik des ARDS.....	11
1.4.2 Therapie des ARDS.....	13
1.4.3 Hämodynamisches Monitoring im Rahmen des ARDS	13
1.5 Gastrointestinale Erkrankungen.....	15
1.5.1 Gastrointestinale Blutung.....	15
1.5.2 Leberzirrhose bis zum hepatorenenalen Syndrom.....	15
1.5.3 Pankreatitis.....	16
1.6 Zusammenfassung und Hinführung zur Fragestellung.....	17
1.6.1 Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppe bzgl. hämodynamischer Parameter bei Aufnahme	18
1.6.2 Individuelle Steuerung der hämodynamischen Parameter und deren Einfluss auf die Mortalität.....	19
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Studienzeitraum und Ort.....	22
2.2 Patientenkollektiv.....	22
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.4 Datenschutz und Ethikantrag.....	23
2.5 Studienablauf.....	23
2.5.1 Messaufbau des PICCO®-Systems an den Patientinnen und Patienten.....	23
2.5.2 Ablauf einer Messung	24
2.5.3 Ermittelte Messdaten	24

2.6	Daten und definierte Parameter für die Auswertung der Patientendaten.....	25
2.6.1	Diagnosegruppen	26
2.6.2	Scores (APACHE II, SOFA, SAPS II)	26
2.7	Definition der Beatmungsformen für die Codierung in der Tabelle	29
2.8	Etablierung eines Scores zur Vorhersage des Versterbens in naher Zukunft anhand zentraler hämodynamischer Parameter.....	30
2.9	Statistische Analyse.....	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Ergebnisse H I: Patientenpopulation	32
3.1.1	Verteilung	32
3.1.2	Demografie.....	33
3.1.3	Klinischer Hintergrund – intensivmedizinische Scores	34
3.1.4	Klinischer Hintergrund – Beatmungsstatus	34
3.1.5	Klinischer Hintergrund – Mortalität	35
3.2	Ergebnisse H II: hämodynamische Parameter	37
3.2.1	Hämodynamische Basisparameter	37
3.2.2	Erweitertes hämodynamisches Monitoring.....	39
3.2.3	Hämodynamisches Profil der Diagnosegruppen	44
3.3	Ergebnisse H III: Einfluss zentraler hämodynamischer Parameter im zeitlichen Verlauf auf die Mortalität	45
4	Diskussion	51
4.1	Studienhintergrund	51
4.2	Diskussion Hypothese I	51
4.2.1	Verteilung der Genesen innerhalb der Studienpopulation	51
4.2.2	Vergleich der Gruppen aufgrund der Demografie	53
4.2.3	Scores und Mortalität.....	54
4.3	Diskussion Hypothese II	55
4.3.1	Allgemeine Einordnung der Ergebnisse.....	56
4.3.2	Hämodynamisches Profil der Gruppe SEP	59
4.3.3	Hämodynamisches Profil der Gruppe PUL	61
4.3.4	Hämodynamisches Profil der Gruppe LBPS	63
4.3.5	Allgemeines Fazit zu H II:	65
4.4	Diskussion Hypothese III:	65
4.5	Limitationen	68
5	Zusammenfassung	70
	Literaturverzeichnis.....	73

Danksagung	86
Eidesstattliche Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Herzzeitvolumen und seine Determinanten [102, S.16].....	4
Abbildung 2: Der SOFA-Score [97]	9
Abbildung 3: Die Berlin-Definition des ARDS [103]	12
Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus für hämodynamisches Management während des Intensivaufenthalts nach 24 Stunden [115, S. 7]	20
Abbildung 5: PICCO®-Setup [102].....	24
Abbildung 6: Approximierte Krankenhausmortalitätsraten des APACHE II nach [87]	27
Abbildung 7: Interpretation der Mortalität bei initial erhobenem SOFA-Score nach [90]	28
Abbildung 8: Interpretation der Mortalität des SAPS II nach [57].....	29
Abbildung 9: Mortalität innerhalb der Patientengruppen.....	36
Abbildung 10: Vergleich des MAD in mmHg	39
Abbildung 11: Vergleich des ZVD in mmHg	42
Abbildung 12: Vergleich der GEF in %.....	43
Abbildung 13: ROC-Kurve aller in die PICCO®-Gesamtscore-Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.....	47
Abbildung 14: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der LBPS-Gruppe.....	48
Abbildung 15: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der SEP-Gruppe.....	49
Abbildung 16: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der PUL-Gruppe.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Initiale hämodynamische Veränderungen bei Schockformen unterschiedlicher Genese	18
Tabelle 2: Erhobene hämodynamische Parameter auf dem PICCO®-Protokoll	24
Tabelle 3: Definition der Aufnahmediagnosen für Subgruppenbildung	26
Tabelle 4: Verteilung der durchgeführten PICCO®-Messvorgänge innerhalb der Patientengruppen	32
Tabelle 5: Demografie der Studienpopulation	33
Tabelle 6: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – intensivmedizinische Scores.....	34
Tabelle 7: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – Beatmungsstatus.....	35
Tabelle 8: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – Mortalität	36
Tabelle 9: Hämodynamische Basisparameter	37
Tabelle 10: Erweitertes hämodynamisches Monitoring	40
Tabelle 11: Univariate log. Regression des Einflusses von Diagnosegruppe, PICCO®-Gesamtscore und deren Interaktion auf das zeitnahe Versterben.....	45

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AKI	Acute Kidney Injury (akute Nierenschädigung)
ANOVA	Analysis of Variance
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Lungenversagen)
ART	Arterial Revascularization Trial
AUC	Area under the Curve
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CFI	Cardiac Function Index (kardialer Funktionsindex)
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (kontinuierlicher Atemwegsüberdruck)
CPI	kardialer Power-Index (Cardiac Power Index)
DK	druckkontrollierte Beatmung
dPmax ($\Delta P/\Delta t$ in mmHg/s)	Maß der linksventrikulären Kontraktilität
dSAP	diastolischer systemischer arterieller Druck
DSt	Downslope Time (exponentielle Abfallzeit)
DU	druckunterstützte Beatmung
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Support of Multiple Organ Failure)
EGDT	Early Goal Directed Therapy
EKG	Elektrokardiogramm/Elektrokardiografie
ESCIM	European Society of Intensive Care Medicine
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser

EVLWI (ELWI)	extravaskulärer Lungenwasser-Index
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
GEDVI/GEDI	globaler enddiastolischer Volumen-Index
GEF	globale Ejektionsfraktion
GI	gastrointestinal
Gruppe LBPS	Leber, Blutung, Pankreas, Sonstiges
Gruppe PUL	Patienten mit Pneumonie und ARDS
Gruppe SEP	Patienten mit nicht pneumogener Sepsis
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HPS	hepatopulmonales Syndrom
HRS	hepatorenales Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	Intra-Abdominal Pressure (intraabdomineller Druck)
ICU	Intensive Care Unit
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITS	Intensivstation
ITTV	Intrathoracic Thermal Volume
KHK	koronare Herzkrankheit
LBV	Lungenblutvolumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD (MAP)	mittelarterieller Druck
MOST	Multiple Organ Support Therapy
MOV	Multiorganversagen
MRI	Klinikum rechts der Isar München
MTt	Mean Transit Time (mittlere Durchflusszeit)
NaCl	Natriumchlorid

NIV	nicht invasive Beatmung
NO	Nitric oxide (Stickoxid)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBW	Predicted Bodyweight (Standardgewicht)
PCA	Pulskonturanalyse
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure (Lungenkapillaren-Verschlussdruck)
PEEP	Positive End Expiratory Pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PiCCO®	Pulse Contour Cardiac Output (Pulskontur-Herzeitvolumen)
POCUS	Point of Care Ultrasound
PPV	Pulse Pressure Variation (Pulsdruckvariation)
PTV	Pulmonary Thermal Volume
PVPI	pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
QQ	Quantil-Quantil
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROSE	Rescue, Optimization, Stabilization, Evacuation (Rettung, Optimierung, Stabilisierung, Evakuierung)
SA	Spontanatmung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (system-inflammatorisches Antwortsyndrom)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex

SVRI	Systemic Vascular Resistance Index (systemischer Gesamtwiderstand)
SVV	Schlagvolumenvariation
TPTD	transpulmonale Thermodilution
VILI	Ventilator Induced Lung Injuries (beatmungsinduzierte Lungenverletzungen)
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVD (CVP)	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Die Einweisung einer Patientin bzw. eines Patienten auf die Intensivstation (ITS) erfolgt bei vitaler oder drohender vitaler Dysfunktion und der Notwendigkeit der Überwachung eines oder mehrerer Organsysteme. Kommt es zu einer zunehmenden Instabilität oder Insuffizienz eines Organsystems, sind verschiedene Eskalationsstufen denkbar, deren Ziel es ist, die eigenständige Funktion der Organe wiederherzustellen und die Patientin bzw. den Patienten zu stabilisieren.

Zur optimalen Funktion eines Gewebes ist unter anderem die adäquate Versorgung mit Sauerstoff nötig, für deren Regulation das kardiopulmonale System zuständig ist. Somit ist das Monitoring der kardiovaskulären Funktion unabhängig von der Grunderkrankung für alle Intensivpatientinnen und -patienten von großer Bedeutung [48]. Ein Basismonitoring aus Elektrokardiografie (EKG), nicht invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie liefert allerdings nicht die gewünschten Informationen zur adäquaten Perfusion, auf deren Basis allein Therapieentscheidungen getroffen werden können. Die durch das erweiterte hämodynamische Monitoring genauer erfassbare Situation lässt dies mit größerer Verlässlichkeit zu [36, 48].

Im Fokus des erweiterten hämodynamischen Monitorings steht daher das Sicherstellen einer optimalen Perfusion der Endorgane, indem durch eine zielgerichtete Volumentherapie und das Erfassen der Auswirkungen auf die Hämodynamik vermeidbare Komplikationen frühzeitig erkannt werden können [41].

Beim gesunden Menschen stellt das kardiovaskuläre System sicher, dass sich Angebot und Nachfrage an Sauerstoff, Nährstoffen sowie des Abtransports von Metaboliten in den Organen in Homöostase befinden. Dieses Gleichgewicht kann durch schwere Krankheit oder andere Einflüsse gestört werden, sodass komplexe, überwiegend vom vegetativen Nervensystem, teils auch endokrin gesteuerte Regulationsmechanismen greifen, um Differenzen zu kompensieren. Beim Versagen dieser regulatorischen Prozesse kann es zu einer hämodynamischen Dekompensation bis hin zum hämodynamischen Schock kommen. Ein Schock ist dabei definiert als ein Missverhältnis zwischen Herzzeitvolumen und erforderlicher Gewebsdurchblutung [71, 77, 101].

Eine unzureichende Versorgung mit Sauerstoff führt zur Gewebshypoxie und damit zu einer lebensbedrohlichen Störung des Stoffwechsels und der Zellfunktion. Eine Unterscheidungsmöglichkeit besteht z. B. in auswurf- und volumenbedingte Schockformen: Der distributive und der hypovolämische Schock entstehen aufgrund eines intravasalen Volumenmangels, der kardiogene und obstruktive Schock aufgrund eines verminderten Auswurfs, weitere. Teils speziell im Rahmen einer Pathologie auftretenden Unterformen werden in den nächsten Kapiteln bezogen auf ihre Ätiologie beschrieben [77, 124]. Therapeutisch stehen allerdings immer die Kreislaufstabilisierung und die Therapie der Schockursache im Vordergrund, die je nach

Schwere der Krankheit eine zunehmend engmaschigere hämodynamische Überwachung erfordern [101, 122].

1.1 Hämodynamisches Monitoring

Um das durchaus komplexe Thema des hämodynamischen Monitorings und dessen Parameter verständlich aufzeigen zu können, ist es unerlässlich, zunächst ein paar wesentliche Abkürzungen, Erläuterungen und Bezeichnungen zu den Werten und deren Messverfahren darzustellen.

Unter Basismonitoring wird das Erfassen von Herzfrequenz (HF), Blutdruck und Pulsoxymetrie verstanden. Das Basismonitoring ist zumeist nicht invasiv und bietet weniger Information und Parameter als das erweiterte hämodynamische Monitoring, das unter anderem das Ziel hat, das Herzzeitvolumen zu bestimmen.

Dazu gibt es inzwischen verschiedene Möglichkeiten, die sich in ihrer Invasivität, Aussagekraft und Verfügbarkeit voneinander unterscheiden. Diese sind die Pulskonturanalyse (PCA), die Indikator-dilution und die Sonografie, hier insbesondere die Echokardiografie:

- Die PCA nutzt die Informationen aus der arteriellen Blutdruckkurve, indem aus der Korrelation der Fläche unter der Kurve mit dem Schlagvolumen das Herzzeitvolumen abgeschätzt wird. Vorteilhaft sind die geringe Komplikationsrate, die mäßige Invasivität, die Darstellung wesentlicher hämodynamischer Parameter in Echtzeit und die Ableitung dynamischer Parameter. Geräte wie das MostCare System von Vygon und das FloTrac System von Edwards nutzen diese Methode als unkalibriertes Verfahren. Trotz Bemühungen der Herstellerinnen und Hersteller, ihre Algorithmen zu verfeinern, bleiben Zweifel hinsichtlich der Aussagekraft und Genauigkeit der ungeeichten Methoden [47].
- Die Indikator-dilution ist als Goldstandard der Herzzeitvolumenmessung und Volumenreagibilität bekannt [19]. Der Indikator, meist ein Kältebolus in Form einer gekühlten Kochsalzlösung, wird in das Gefäßsystem injiziert, vermischt sich mit dem Blut und wird nach Durchlaufen einer Mischkammer, in diesem Fall Herz und Lunge der Patientin bzw. des Patienten, mit einem intravasalen Sensor gemessen. Anhand der entstehenden Dilutionskurven lassen sich das Herzminutenvolumen und weitere volumetrische Parameter berechnen. Des Weiteren kann auf diese Weise das Ausmaß eines Lungenödems quantifiziert werden [33, 94, 102, 131].
- Die Sonografie hat als nicht invasive Methode in den Händen einer geschulten Anwenderin oder eines geschulten Anwenders ebenfalls eine hohe Aussagekraft [31, 41, 123, 126]. Die schnelle Durchführbarkeit und die Echtzeitbeurteilung sind beliebt, jedoch erfolgt keine kontinuierliche Überwachung. Die Ergebnisse sind von der Erfahrung der

Untersucherin bzw. des Untersuchers abhängig und das Verfahren kommt bei hochgradig übergewichtigen Patientinnen und Patienten an seine Grenzen [41, 123]. Die sonografische Volumeneinschätzung, insbesondere die Echokardiografie, ist ein weites Feld, dessen Thematik und Komplexität den Rahmen der vorliegenden Dissertation übersteigen würde. Stattdessen liegt der Fokus auf den beiden erstgenannten Verfahren.

Das Pulse-Contour-Cardiac-Output- (PICCO®-)System der Firma Pulsion kombiniert die kontinuierliche PCA mit einer auf Kälte basierenden transpulmonalen Thermodilution (TPTD), um Herzzeitvolumen, kardiale und intrathorakale Volumina und weitere hämodynamische Parameter zu bestimmen [41]. So lassen sich die Werte der PCA kalibrieren und das Resultat sind präzise und aussagekräftige Parameter aus zwei Verfahren [47]. Diese lassen sich in nicht indizierte bzw. absolute und indizierte Parameter einteilen. Ist ein Parameter indiziert, wird sein absoluter Wert auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten bezogen. Dies stellt eine Vergleichbarkeit zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Körperbaus her und erleichtert die Interpretation. Hämodynamische Parameter lassen sich kategorial in druckbasierte, volumetrische und dynamische Parameter einteilen. Sie alle weisen gewisse Stärken, aber auch Limitationen auf und helfen dabei, die hämodynamische Situation wie Hinweise in einem Rätsel immer besser zu beschreiben [48, 129].

1.2 Das Herzzeitvolumen und seine Determinanten

Das Herzzeitvolumen (HZV; engl. Cardiac Output [CO]) ist die Menge an Blut, die pro Zeiteinheit vom Herzen in den Kreislauf gepumpt wird, um die Organe des Körpers mit Sauerstoff zu versorgen. Da sich der Bedarf an Sauerstoff, Nährstoffen und den Abtransport von Metaboliten bei Belastung z. B. durch Sport oder Krankheit ändert, kann durch Veränderungen der HF und des Schlagvolumens der Ausstoß angepasst werden, um für eine adäquate Perfusion sorgen zu können. Das PICCO®-System drückt das HZV als Herzindex (HI; engl. Cardiac Index [CI], Norm: 3–5 l/min/m²), d. h. als Maß für den globalen Blutfluss aus. Während die HF leicht gemessen werden kann, stellt das Schlagvolumen, hier indiziert als Schlagvolumenindex (SVI; Norm: 40–60 ml/m²), eine größere Herausforderung dar. Diesen beeinflussen Vorlast, Nachlast und Kontraktilität [48]. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt schematisch die hier vorgestellten Beziehungen der vorangegangenen Parameter HI, HF, SVI sowie Vorlast, Nachlast und Kontraktilität zueinander auf.

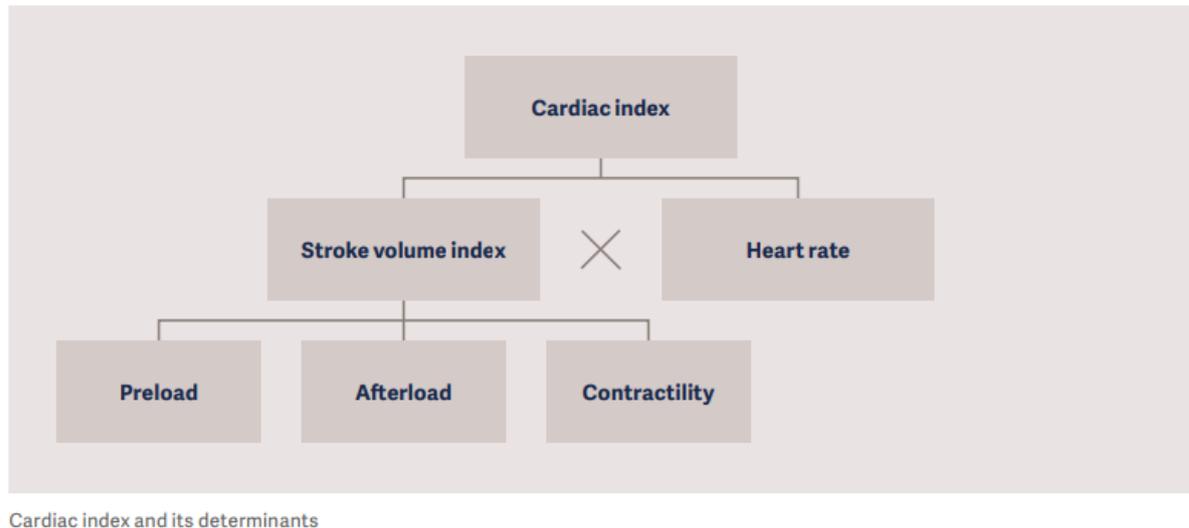


Abbildung 1: Das Herzzeitvolumen und seine Determinanten [102, S.16]

1.2.1 Die Vorlast

Die Vorlast entspricht der initialen Dehnung der einzelnen Myokardzelle vor der Kontraktion, also am Ende der diastolischen Füllung. Hier besagt der Frank-Starling-Mechanismus Folgendes: Je größer das enddiastolische Volumen ist, desto größer ist das Schlagvolumen und vice versa, wodurch innerhalb bestimmter Grenzen adaptiv kleinere Volumenänderungen in der ventrikulären Füllung geregelt werden. Da eine Wandspannungsmessung in vivo noch immer nicht möglich ist, substituieren Intensivmedizinerinnen und -mediziner diese durch Surrogatparameter [48].

Die historisch zuerst herangezogenen Parameter waren druckbasiert: der zentralvenöse Druck (ZVD; Norm: 6–12 cmH₂O oder 3–9 mmHg) als Vorlastparameter für das rechte Herz und der über den hochinvasiven und komplikationsbehafteten Pulmonalarterienkatheter gemessene Lungenkapillaren-Verschlussdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure [PCWP]; Norm: 12–18 mmHg) für die Vorlast des linken Herzens. Inzwischen konnten mehrere Studien die Aussagekraft der druckbasierten Parameter gegenüber volumetrischer Parameter relativieren, da Drücke nur begrenzt auf die vorhandenen Volumina schließen lassen [51, 74, 112].

Die transpulmonale Thermodilution, bei der ein Indikator das Herz und die Lungen durchläuft, erlaubt die Bestimmung intra- und extravaskulärer Volumina im Thorax, wie des Vorlastvolumens und des extravaskulären Lungenwassers. Die mittlere Durchflusszeit (Mean Transit Time [MTt]) und der exponentielle Abfall (Downslope Time [DSt]) der Thermodilutionskurve dienen dabei als Berechnungsgrundlage der folgenden Parameter: Das intrathorakale Thermovolumen (Intrathoracic Thermal Volume [ITTV]) ist das Produkt des CO mit dem MTt, das pulmonale Thermovolumen (Pulmonary Thermal Volume [PTV]) das Produkt von CO und DSt. Indem das PTV vom ITTV abgezogen wird, ergibt sich das globale enddiastolische Volumen

(GEDV). Wird dieses Volumen wieder auf die Körperoberfläche indiziert, entsteht der globale enddiastolische Volumen-Index (GEDVI; Norm: 680–800 ml/m²), aufgrund der besseren Ansprechbarkeit meist GEDI genannt. Dieser findet sich als wichtiger, den druckbasierten Parametern in seiner Präzision überlegener Parameter in Therapiealgorithmen wieder [115].

Neben der druckbasierten und volumetrischen Messung sind zuletzt dynamische Parameter wie die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (Pulse Pressure Variation [PPV]) Objekte intensiver Forschung. Vorausgesetzt, die Patientinnen und Patienten sind (nicht) invasiv beatmet und befinden sich im Sinusrhythmus, kann die Variabilität von Schlagvolumen und Pulsdruck Informationen zur Volumenreagibilität liefern. Die mechanische Beatmung induziert zyklische Druck- und damit Flussveränderungen, die Einfluss auf das Füllungsverhalten des Herzens haben. Eine Variabilität von über 10 % gegenüber dem Durchschnitt der letzten 30 Sekunden ist ein Indiz für eine Volumenreagibilität, bei der sich eine Volumensubstitution durch Vergrößerung der Vorlast positiv auf das Herzzeitvolumen auswirkt [141].

Trotz ihrer Überlegenheit den druckbasierten Parametern gegenüber gibt es jedoch physiologische Limitationen: Bei Arrhythmie, erhöhtem Abdominaldruck und Spontanatmung kommt es zu falsch positiven, bei extremer Bradykardie, hochfrequenter Atmung, geringen Tidalvolumina und offenem Thorax zu falsch negativen Werten [93].

Mit Informationen aus PCA und TPTD, Drücken, Volumina und dynamischen Parametern lässt sich bei Kenntnis des klinischen Kontextes so ein schärferes Bild der Vorlast zeichnen.

1.2.2 Die Nachlast

Die Nachlast ist eine weitere Determinante des Herzzeitvolumens, die klinisch meist als peripherer Gefäßwiderstand verstanden wird, gegen den das Herz anpumpt. Erste Hinweise auf die Nachlast bietet der mittelarterielle Druck (MAD), der sich proportional zu Nachlast verhält. Wird davon der zentralvenöse Druck abgezogen, entsteht ein Perfusionsdruckunterschied, der – ins Verhältnis zum CO gesetzt – die Nachlast widerspiegelt. Das PICCO®-Monitoring verwendet den Begriff des systemischen Gefäßwiderstands (Systemic Vascular Resistance Index [SVRI]; Norm: 1.700–2.400 dyn*s*cm⁻⁵*m²) unter der Verwendung des Herzindex. Eine Vasokonstriktion führt dabei zu einem erniedrigten Fluss und erhöhten Druck, damit zu einer höheren Nachlast und einem verminderten HI – genau umgekehrt verhält es sich bei der Vasodilatation. Bei einer pathologischen Vasodilatation, auf die im Rahmen der folgenden Kapitel genauer eingegangen wird und die mit vermindertem Perfusionsdruck einhergeht, stehen den Intensivmedizinerinnen und -medizinern Vasopressoren zur Verfügung, zumeist Noradrenalin, um die Nachlast zu erhöhen [4].

1.2.3 Die Kontraktilität

Die letzte Determinante des Schlagvolumens ist die Kontraktilität, das Maß der Kontraktionsfähigkeit des Herzens außerhalb des Einflusses von Vor- und Nachlast. Auch hier ist eine direkte Messung in vivo nicht möglich, stattdessen errechnet das System als Surrogatparameter die globale Ejektionsfraktion (GEF; Norm: 25–35 %), den Parameter für die linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax), den kardialen Funktionsindex (Cardiac Function Index [CFI]; Norm: 4.5–6 l/min) und den kardialen Power-Index (Cardiac Power Index [CPI]; Norm: 0.5–0.7 W/m²) [102].

Die globale Ejektionsfraktion bildet die globale kardiale Kontraktilität ab und gibt den Anteil des Volumens einer Herzkammer wieder, der bei einer Kontraktion ausgeworfen wird [102]. Sie wird aus vier Schlagvolumina (SV) geteilt durch das globale enddiastolische Volumen berechnet. Genauso wie der CFI kann sie die Kontraktilität vorlastunabhängig abbilden und korreliert sehr gut mit der klinisch wesentlich häufiger genutzten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [131]. Diese ist laut dem American College of Cardiology klinisch bei einer LVEF von 50–70 % als normal, bei 40–49 % als milde, bei 30–39 % als moderat und bei unter 30 % als stark eingeschränkt zu klassifizieren [67].

Der dPmax beschreibt den Druckunterschied im Zeitintervall der Systole ($\Delta P/\Delta t$ in mmHg/s), wobei ein steilerer Anstieg der Druckkurve von einer höheren Kontraktilität des linken Ventrikels zeugt. Da der Anstieg allerdings auch stark von der individuellen Compliance der Aorta abhängt, kann er nur als Trendparameter eingesetzt werden. Der CFI kann als vorlastbasierter Herzleistungsparameter zur Abschätzung der kardialen Kontraktilität genutzt werden, indem er den HI und das GEDV miteinander ins Verhältnis setzt. Der CPI ist das Produkt aus Druck und Fluss, hier repräsentiert durch MAD und HI. Er ist der stärkste eigenständige Prädiktor der Krankenhausmortalität bei Patientinnen und Patienten im kardiogenen Schock, kann aber auch bei anderen Schockformen wertvolle Informationen zur Herzleistung bieten [91].

1.2.4 Quantifizierung des Lungenödems

Schließlich bietet die TPTD mit dem extravasalen Lungenwasser (EVLW) einen weiteren wertvollen Parameter. Dieser wird berechnet, indem vom zuvor beschriebenen ITTV das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) subtrahiert wird, was wiederum dem GEDV mal 1.25 entspricht. Die Differenz ergibt das Thermovolumen, das an interstitielle Flüssigkeitsanteile in der Lunge abgegeben wird. Analog zum GEDI wird der auf das Standardgewicht (Predicted Bodyweight [PBW]) indizierte extravaskuläre Lungenwasser-Index (EVLWI) auch ELWI genannt und liegt bei physiologischen Verhältnissen zwischen 3–7 ml/kgKG, wobei höhere Werte für bestimmte Patientengruppen diskutiert werden [25]. Bei einem Lungenödem führt das erhöhte interstitielle Volumen zu einem verschlechterten Gasaustausch und oft zu unspezifischen Zeichen von

verminderter Lungen-Compliance und Sauerstoffsättigung. Die typischen bilateralen Infiltrate der apparativen Untersuchungsmethoden beim Lungenödem sind erst im fortgeschrittenen Stadium sichtbar, sodass der ELWI die Progression zu einer akuten Lungenschädigung mit einem Vorlauf von 2.6 ± 0.3 Tagen vorhersagen kann [75]. Die radiologischen Zeichen reflektieren nur vage das Ausmaß des Lungenwassers [32, 45, 127], zudem ist gegenüber dem PCWP eine ELWI-gesteuerte Volumentherapie mit kürzeren Beatmungs- und Intensivzeiten verbunden [127].

Sofern ein Lungenödem mit $ELWI > 10$ ml/kgKG vorliegt, lässt sich zudem der pulmonalvasculäre Lungenwasserindex (PVPI) als indirekter Marker für die Integrität der alveolo-kapillaren Schranke zurate ziehen, der sich aus dem Verhältnis zwischen ELWI und Lungenblutvolumen (LBV) berechnet. Ist der Index > 3 , spricht das für ein Permeabilitäts-Lungenödem, ist er < 3 für ein kardiogenes Lungenödem. Jedoch fehlen derzeit noch Studien zur Aussagekraft dieses Parameters [33].

Nach der Darstellung und Herleitung der einzelnen Parameter werden im Folgenden die Auswirkungen der Sepsis, des Lungenversagens und gastrointestinaler Erkrankungen wie der gastrointestinalen (GI-)Blutung, der Leberzirrhose und der Pankreatitis bezüglich ihrer hämodynamischen Veränderungen näher erläutert. Sie sind häufig Ursache für die Notwendigkeit der Aufnahme auf die Intensivstation mit konsekutiver hämodynamischer Überwachung. An ihrem Beispiel wird erläutert, wie hämodynamische Prozesse entgleisen und wie das hämodynamische Monitoring als therapieunterstützende Maßnahme angewendet werden kann.

Ein Schock jedweder Genese ist charakterisiert durch ein Missverhältnis zwischen benötigter und vorhandener Sauerstoffmenge, das, sofern es nicht ausgeglichen wird, zum Tod führt [71, 77, 101, 126]. In unserer Kohorte traten vor allem zwei Arten des Schocks auf: der distributive Schock und der hämorrhagische Schock. Der hämorrhagische Schock tritt beispielsweise bei einer starken GI-Blutung auf. Hierbei entsteht ein absoluter Volumenmangel mit verminderter Vorlast und reaktiver Tachykardie und Vasokonstriktion. Ein distributiver Schock stellt sich als relativer intravasaler Volumenmangel mit erniedrigtem Blutdruck dar, der aufgrund abnormaler Vasodilatation und dysfunktionaler Verteilung des Blutflusses entsteht. Häufigste Ursache ist die dysregulierte Immunantwort im Rahmen der Sepsis oder eines system-inflammatorischen Antwortsyndroms (Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS]), aber auch nicht infektiöse inflammatorische Prozesse wie eine Verbrennung oder Pankreatitis, Leberinsuffizienz oder Anaphylaxie können Auslöser sein [20, 101].

In beiden Fällen führt eine Unterversorgung von Gewebe mit Sauerstoff zu einem anaeroben Metabolismus, der eine Azidose, den Gewebsuntergang bis hin zum Tod zur Folge hat [42].

1.3 Sepsis

Definition und Diagnostik der Sepsis

Trotz intensiver, dekadelanger Forschungsbemühungen bleibt die Sepsis ein komplexes Krankheitsbild, das in einer Übersichtsarbeit von 2022 bei 17.9 % der Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation vorlag und bei 41.9 % von ihnen zum Tod führte [30]. Sie ist definiert als „eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“ [16, S. 9].

An der Aufgabe, die zugrunde liegenden Pathomechanismen für Organversagen und Tod zu verstehen und wirksame neue Behandlungsmethoden zu finden, forschen translationale Forschungsgruppen seit über 30 Jahren. Auch wenn die Sepsis heutzutage ein viel besser verstandenes Krankheitsbild ist, sollte ein Hauptaugenmerk auf die Entwicklung effektiver therapeutischer Methoden gelegt werden [17].

Die Aktivierung von Immunzellen und des Endothels durch erregerassoziierte molekulare Kaskaden führt zu einer Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, die Auswirkungen auf jedes Organsystem haben [38, 39, 76]. Das zentrale Nervensystem (ZNS) reagiert über den cholinergen antiinflammatorischen Signalweg und einer veränderten neuroendokrinen Antwort auf die Infektion, um die Überlebenschance des Organismus zu erhöhen. Das kardiovaskuläre System wird durch Vasoplegie und -dilatation, Hypovolämie, septische Kardiomyopathie und Mikrozirkulationsstörungen stark beansprucht, sodass ein absoluter und relativer Volumenmangel vorliegt [83]. Die Dysfunktion der Endothelschranke und die Aktivität von Immunzellen können im pulmonalen System zum akuten Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]) führen [78]. Die Effekte von Zytokinen und Toxinen kombiniert mit einer verminderten Nierenperfusion führen zudem zur akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury [AKI]). Gemeinsam mit der überschießenden Immunantwort führt der reduzierte Blutfluss zu einer erhöhten Permeabilität des Darms mit Risiko der Ausbildung einer spontan-bakteriellen Peritonitis. Die inflammatorischen Mediatoren haben zudem Einfluss auf die Progenitorzellen des Knochenmarks, was die sogenannte Notfall-Myelopoese aktiviert [16, 38].

Der global gebräuchliche Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-)Score wurde entwickelt, um die Organdysfunktion zu ermitteln, den Krankheitsverlauf zu überprüfen und das Outcome vorhersagen zu können [97, 134]. Er bildet Parameter der sechs Organsysteme ab und diagnostiziert eine Sepsis bei einem Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte. Ein septischer Schock liegt zudem vor, wenn Vasopressoren nötig sind, um einen MAD ≥ 65 mmHg zu halten und Serumlaktatwerte von > 2 mmol/l (> 18 mg/dl) trotz vermeintlich ausreichender Volumensubstitution verbleiben [16; Abbildung 2].

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory	PaO ₂ /FiO ₂ : > 400 SpO ₂ /FiO ₂ : > 302	PaO ₂ /FiO ₂ : < 400 SpO ₂ /FiO ₂ : < 302	PaO ₂ /FiO ₂ : < 300 SpO ₂ /FiO ₂ : < 221	PaO ₂ /FiO ₂ : < 200 SpO ₂ /FiO ₂ : < 142	PaO ₂ /FiO ₂ : < 100 SpO ₂ /FiO ₂ : < 67
Cardiovascular (doses in mcg/kg/min)	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP ≥ 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or ANY dobutamine	Dopamine > 5 Norepinephrine ≤ 0.1 Phenylephrine ≤ 0.8	Dopamine > 15 or Norepinephrine > 0.1 Phenylephrine > 0.8
Liver (bilirubin, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Renal (creatinine, mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> 5.0
Coagulation (platelets x 10 ⁹ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Neurologic (GCS score)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

According to Sepsis-3, a new (or presumed new) increase in SOFA score above baseline in the presence of infection makes the diagnosis of sepsis. Increasing SOFA scores are associated with incremental increases in mortality.

Abbreviations: GCS, Glasgow coma scale; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, arterial oxygen pressure; SOFA, sequential organ failure assessment (score); SpO₂, oxygen saturation.

Abbildung 2: Der SOFA-Score [97]

Das für die dysregulierte Immunantwort verantwortliche Erregerspektrum kann von unterschiedlichen Herden disseminiert werden; dabei entfallen gemäß einer Arbeit von 2019 46.6 % auf pulmonale, 28.7 % auf gastrointestinale bzw. intraabdominelle und 12.6 % auf urogenitale Herde, gefolgt von 10.4 % auf Wund-, Knochen-, und Weichteilinfektionen [38].

1.3.1 Therapie der Sepsis

Steht die Verdachtsdiagnose Sepsis im Raum, handelt es sich um einen infektiologischen Notfall von höchster Relevanz, was dazu führte, dass die Surviving Sepsis Campaign eine koordinierte Einleitung therapeutischer Maßnahmen in einem „1h Sepsis-Bundle“ zusammenfasste [76]. Grundsätzlich stehen als initiale hämodynamische Zielparameter der MAP ≥ 65 mmHg, der ZVD ≥ 8 cmH₂O (spontan atmend) oder ≥ 12 cmH₂O (maschinell beatmet, unter Rücksichtnahme auf einen empfohlenen positiven endexpiratorischen Druck (Positive End Expiratory Pressure [PEEP]) von 5 cmH₂O), die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ≥ 70 %, Diurese ≥ 0.5 mL/kgKG pro Stunde sowie das Laktat zur Verfügung. Letzteres gilt als initialer Marker der Gewebshypoxie und wird unter Volumensubstitution wiederholt gemessen mit dem Ziel, ein Wert von < 2 mmol/l anzustreben [16]. Dazu wird rasch eine kristalloide Volumensubstitution mit 30 ml/kgKG empfohlen, die, falls sie nicht ausreichend ist, um einen mittelarteriellen Druck von > 65 mmHg halten zu können, durch Katecholamingabe ergänzt wird. Unmittelbar nach der Abnahme der Blutkulturen wird gemäß der Tarragona-Strategie ‚Hit Hard and Early‘ eine zügige kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet [16].

Neben der antibiotischen Therapie und der Fokussuche mit gegebenenfalls chirurgischer Fokussanierung ist die Volumentherapie bei Sepsis entscheidend für die Prognose. Ziel nach der anfänglichen Volumensubstitution ist das Herstellen der Euvolämie, da auch eine zu positive Flüssigkeitsbilanz mit einem schlechteren Outcome verbunden ist [107].

Malbrain et al. stellen zum weiteren hämodynamischen Management der vier Phasen des Volumenmanagements ein Konzept mit dem Akronym ROSE vor, das für Rescue, Optimization, Stabilization und Evacuation (Rettung, Optimierung, Stabilisierung und Evakuierung) steht [80]:

- Die Rescue- bzw. Rettungs- oder Resuscitation-Phase ist gekennzeichnet von schwerer Hypotonie und Minderperfusion von Geweben. Ziel ist daher der rasche Ausgleich des fehlenden Volumens um das HZV und die Vorlast zu erhöhen. Hier bieten klinische Indizes, wie z. B. der mittelarterielle Druck, die Pulsdruckvariabilität, das HZV und die Laktatmessung erste Anhaltspunkte.
- In der Optimierungsphase ist die Hypotonie behoben, sodass die Optimierung des HZV und der Sauerstoffversorgung sowie das Aufrechterhalten der Perfusion durch Volumentitration oder Vasopressoren in den Mittelpunkt rücken. Hier spielen Volumenreagibilität und ELWI/PVPI eine wichtige Rolle als Steuerungsparameter [111, 127].
- In der Stabilisierungsphase liegt der Fokus auf dem Ausschleichen von Vasopressoren sowie einem restriktiven Volumenmanagement.
- In der Evakuierungsphase schließlich soll kontrolliert die zuvor meist positive Volumenbilanz normalisiert werden.

1.3.2 Hämodynamisches Monitoring im Rahmen der Sepsisbehandlung

Um die Euvolämie zu erreichen, empfiehlt die Surviving Sepsis Campaign [27], sobald möglich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Anlage eines arteriellen Katheters und eines zentralvenösen Katheters (ZVK). Die Steuerung der Flüssigkeitstherapie nach dem Fluid-Challenge-Prinzip wird anhand dynamischer Messwerte empfohlen. Diese Volumenchallenge kann beispielsweise mit der PICCO®-Technologie erfolgen, um das Schlagvolumen, die PPV und die SVV zu erheben und so die Therapie zu steuern. Die Steuerung der Flüssigkeitstherapie muss engmaschig erfolgen und mindestens einmal täglich reevaluiert werden, um eine Volumenüberladung nach Ausgleichen des Volumendefizites zu vermeiden. Eine kontinuierliche Volumenüberladung innerhalb der ersten Woche ist mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert und wurde in einer prospektiven Studie an 173 Patientinnen und Patienten als unabhängiger prognostischer Faktor ermittelt [1].

Insbesondere wenn die körperliche Untersuchung und die initialen Zielparameter keine klare Diagnose einer unterliegenden Schockform erlauben, ist eine weitere hämodynamische Abklärung durch den Point of Care Ultrasound (POCUS) oder Thermodilution empfohlen [19].

Das klinische Bild einer Sepsis ist geprägt von Makro- und Mikrozirkulationsveränderungen mit messbaren Veränderungen in der Hämodynamik. Charakteristische Parameter bei Patientinnen und Patienten mit septischem Schock sind ein erhöhtes HZV im Rahmen eines

hyperdynamen Kreislaufversagens, bei dem eine überproportionale Stickoxid- (Nitric-Oxide- [NO-]) Freisetzung zur Vasoplegie führt, wodurch der SVRI stark erniedrigt ist und der Organismus eine kompensatorische Tachykardie entwickelt, um den relativen Volumenmangel zu kompensieren [27, 115].

Die gesteigerte Gefäßpermeabilität führt zudem zu einem absoluten Volumenmangel mit Ausbildung von hydrostatischen Ödemen, was in der Lunge an hohen ELWI-Werten erkennbar ist. Der kombiniert relative und absolute Volumenmangel führt zu einem Wegfall der Vorlast mit verminderten Füllungsdrücken und -volumina und einer erhöhten Volumenreagibilität mit größerer Variabilität der dynamischen Parameter. So kann das HZV bei Hypovolämie oder septischer Kardiomyopathie, die zur Verminderung der Kontraktilität führt, auch vermindert sein [115].

Der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Consensus Report empfiehlt daher, ein Gesamtbild der Marker der kardialen Vorlast zu nutzen, sodass neben dem ZVD, kardialen Füllungsdrücken und statischen volumetrischen Parametern wie GEDI oder ITBV auch vermehrt dynamische Parameter wie PPV und SVV zum Einsatz kommen [19]. Besonders im Umfeld erhöhter Füllungsdrücke und hoher ELWI-Werte ist eine vorsichtige Volumengabe nach Titrationsprinzip angeraten. Die Nutzung des ZVD als alleiniger Parameter wird nicht mehr empfohlen, da die Aussagekraft bezüglich der Volumenreagibilität bei zuvor normwertigem ZVD beschränkt ist [16].

Das hämodynamische Management des septischen Schocks bleibt also eine komplexe Aufgabe, nicht zuletzt, weil bislang wenige entsprechende Empfehlungen vorliegen, die über das erste Sechsstundenintervall hinausgehen. Da Patientinnen und Patienten mit Sepsis oft einen längeren Intensivaufenthalt vor sich haben, ist die Volumentherapiesteuerung bei diesen Personen ein Feld intensiver Forschung. Weitere Untersuchungen mit dem Ziel eines besseren Verständnisses der kardiovaskulären Pathophysiologie und der bei der Sepsis als Besonderheit vorkommenden verschiedenen hämodynamischen Phasen sind daher unerlässlich, um zukünftig kausale und supportive Therapieziele zu bestimmen [115].

1.4 ARDS

1.4.1 Definition und Diagnostik des ARDS

Das ARDS ist ein komplexes Erkrankungsbild mit einem zumeist multifaktoriellen Geschehen und stellt nach wie vor eine Herausforderung für die Intensivmedizin dar. 10.4 % aller Intensivpatientinnen und -patienten entwickeln ein ARDS, wie Bellani et al. in der „Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG-SAFE)“ zeigen konnten [8]. Dabei wurden 46.6 % als moderates ARDS, 30 % der Fälle als mildes ARDS und 23.4 % der Fälle als schweres ARDS klassifiziert. Bei dieser Untersuchung

stellte sich allerdings heraus, dass womöglich bis zu 40 % aller ARDS-Fälle gar nicht als solche erkannt worden waren und dadurch grundlegende Therapiekonzepte nicht umgesetzt werden konnten. Dies wurde unter anderem in der Definition des ARDS, fußend auf der Berlin-Klassifikation, begründet, die eine klinische Diagnose anhand verschiedener apparativer Untersuchungen und Zeitintervalle stellt [78; Abbildung 3].

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /F _I O ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; F_IO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/F_IO₂ × (barometric pressure/760)].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Abbildung 3: Die Berlin-Definition des ARDS [103]

Die aktuelle Berlin-Klassifikation von 2012 wertet als erstes Kriterium eine Verschlechterung respiratorischer Symptome oder ein akut einsetzendes Geschehen innerhalb einer Woche nach einem bekannten klinischen Ereignis, wie z. B. einer Pneumonie, Aspiration oder Inhalation irritierender Substanzen. Radiologisch wird der Nachweis von beidseitig diffusen Infiltraten im Röntgen-Thorax gefordert, die nicht durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Raumforderungen zu erklären sind [103]. Atemmechanisch ist eine respiratorische Insuffizienz, die nicht durch Volumenüberladung oder kardiale Ursachen zu erklären ist, Voraussetzung. Laborchemisch wird der Horowitz-Quotient errechnet, der auch für die oben genannte Schweregradeinteilung des ARDS genutzt wird. Dieser berechnet sich als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_aO₂) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_IO₂) und gilt als Indikator für das Ausmaß einer Oxygenierungsstörung. Sinkt der Horowitz-Quotient aufgrund eines erniedrigten p_aO₂ bei respiratorischer Insuffizienz oder des Anhebens des F_IO₂, wird bei einem p_aO₂/F_IO₂-Verhältnis von < 300 mmHg von einem leichten ARDS, von < 200 mmHg von einem moderaten und von unter 100 mmHg von einem schweren ARDS gesprochen, jeweils unter der Voraussetzung, dass der applizierte PEEP bei über 5 mm H₂O liegt [78].

Ätiologisch sind als pulmonale Ursachen mit 59.4 % die Pneumonie und mit 14.3 % die Aspiration ursächlich, in 16 % der Fälle liegt eine nicht pulmonale Sepsis vor, 8.3 % der Ursachen bleiben unbekannt [78].

1.4.2 Therapie des ARDS

Das mit Abstand wichtigste Therapiekonzept bei der Behandlung des ARDS ist neben der kausalen Therapie die adäquate Beatmung. Deren Ziele sind die Verbesserung der Oxygenierung, die Behebung der Hyperkapnie und das Vermeiden weiterer Schäden. Um beatmungsinduzierte Lungenverletzungen (Ventilator induced Lung Injuries [VILIs]) zu vermeiden, wird eine lungenprotektive Beatmung empfohlen [120]. Diese besteht aus niedrigen Tidalvolumina von 6 ml/kg des idealen Körpergewichtes, maximalen Plateaudrücken von max. 30 mmH₂O, adäquate PEEP-Niveaus und einem Driving Pressure, der ein ΔP von 15 mm H₂O nicht übersteigt. Der klinische Alltag zeigt allerdings, dass diese Parameter nicht immer realisierbar sind. Kontrovers diskutiert werden dabei PEEP-Level-Tabellen und -Rekrutierungsmanöver, jedoch wird auch in der Leitlinie kein standardisierter Ansatz empfohlen. Einzig die Bauchlagerung, die verstärkt während der COVID-Pandemie ins Bewusstsein rückte [40], wird aufgrund starker Evidenz empfohlen. Die verbesserte Belüftung der dorsokaudalen Lungenanteile sowie der verminderte intraabdominelle und damit auch intrathorakale Druck sollen für drei Perioden von 18 Stunden durchgeführt werden, da so die Mortalität gesenkt werden kann [21, 40].

1.4.3 Hämodynamisches Monitoring im Rahmen des ARDS

Eine aggressive Volumentherapie in kritisch Kranken ist mit schlechteren Outcomes assoziiert nicht zuletzt, weil sie zu Ödembildung mit Einschränkung der endothelialen Integrität, dem mikrozirkulatorischen Blutfluss und der verminderten Diffusion von Sauerstoff und Metaboliten führt, was eine Unterversorgung des Gewebes zur Folge hat [115]. Eine erhöhte kumulative Volumenbilanz ist dabei unabhängig assoziiert mit einem erhöhten Risiko zu versterben sowie mit mehr Beatmungs- und Intensivstationstagen [132].

Ein restriktives Volumenmanagement führt im Gegensatz dazu zu einer verbesserten pulmonalen Funktion in Patientinnen und Patienten mit ARDS [135]. Tritt das ARDS allerdings im Rahmen oder gemeinsam mit einer Sepsis auf, die einen gewissen Volumenbedarf aufweist, wird die Volumentherapie zum Balanceakt. Nicht zuletzt deswegen wird ein frühes erweitertes hämodynamisches Monitoring für diese Patientengruppe empfohlen. Dabei stellt der zuvor vorgestellte ELWI gemeinsam mit dem PVPI eine Möglichkeit dar, ein Lungenödem zu quantifizieren und gleichzeitig das Vorliegen eines primär kardialen Lungenödems zu prüfen. Patientinnen und Patienten, die bei einem ARDS mit PICCO® überwacht wurden, hatten zwar keinen Vorteil bezüglich der 28-Tage Mortalität, dafür aber früher ein besseres P/F-Ratio, kürzere Beatmungszeiten und waren mit weniger Intensive-Care-Unit- (ICU-)Tagen und geringeren Kosten für den Krankenhausaufenthalt verbunden [139].

Damit beeinflusst das Management des ARDS die Hämodynamik über die Steuerung von Beatmungseinstellungen, Volumenmanagement und den Einsatz von Katecholaminen. Die

Hämodynamik bei ARDS wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, einer davon ist der Einfluss der druckkontrollierten Beatmung – ein Konzept, das durch eine Untersuchung an gesunden und an ARDS erkrankten Hunden bereits 1981 von Beyer und Messmer in der *Klinischen Wochenschrift* veröffentlicht wurde [11]. Ein erhöhter PEEP wird dabei mit einem Erhöhen des intrathorakalen Drucks und dem damit verbundenen reduzierten venösen Rückfluss in Verbindung gebracht und führt so zu einer verminderten rechtsventrikulären Vorlast. Gleichzeitig führt eine Drucksteigerung im Lungenkreislauf zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Die akute Dilatation des rechten Ventrikels kann sich dann als Cor pulmonale mit Rechtsherzdekompensation und möglichen Herzrhythmusstörungen präsentieren und gilt als häufigster Grund der hämodynamischen Instabilität beim ARDS [106]. Dieses ist im Zusammenhang mit ARDS wiederum prognostisch ungünstig und mit steigender 28 Tage und Krankenhausmortalität assoziiert, je schwerer das akute Cor pulmonale (ACP) war [12]. Auch ein hohes PEEP-Niveau, Baustein der lungenprotektiven Therapie bei ARDS, beeinflusst die Hämodynamik und führt zu einem verbesserten p_aO_2 / F_iO_2 -Verhältnis, kann aber auch zu rechts-atrialer Dysfunktion führen [113].

Ein sogenanntes Recruitment-Manöver, bei dem ein intermittierend hoher PEEP appliziert wird, um einen verbesserten Gasaustausch, eine bessere Compliance sowie eine Optimierung nicht belüfteter Lungenareale zu erreichen, wird nicht routinemäßig empfohlen [5, 18]. Der Arterial Revascularization Trial (ART) nennt eine hämodynamische Instabilität durch verminderte Vorlast, das Auftreten von VILIs und Pneumothorax bei Barotrauma sowie nur transient nachweisbare Effekte, die ursächlich für eine erhöhte Mortalität durch Recruitment-Manöver bei schwerem ARDS sein können [18].

Die rechtsventrikuläre Dysfunktion hat jedoch auch zur Folge, dass durch die Dilatation des rechten Ventrikels der linke Ventrikel komprimiert und zu einem verminderten Cardiac Output (L/mm) und einem verminderten koronaren Perfusionsdruck führt [92].

Das wohl meistdiskutierte und mit am intensivsten beforschte Thema bezüglich Rescue-Strategien bei ARDS ist die extrakorporale Membranoxygenierung (Extracorporeal Support of Multiple Organ Failure [ECMO]), die veno-venös und veno-arteriell durchgeführt werden kann. Dabei hat die veno-arterielle Unterstützung auch einen kreislaufwirksamen, die Herzleistung unterstützenden Effekt, auf den im Rahmen dieser Arbeit nicht im Speziellen eingegangen werden kann. Diese technisch fortwährend weiterentwickelten Systeme sind in einer Phase intensiver Forschung mit dem ehrgeizigen Ziel, die als Multiple Organ Support Therapy (MOST) bezeichnete simultane und kombinierte Therapie mehrerer Organsysteme in einem Gerät zu vereinen [49].

Weitere Krankheitsbilder auf Intensivstationen mit gastroenterologischem Schwerpunkt sind GI-Blutungen, Leberzirrhose und -insuffizienz, das hepatorenale Syndrom sowie akute und chronische Pankreatitis.

1.5 Gastrointestinale Erkrankungen

1.5.1 Gastrointestinale Blutung

Fast ein Fünftel der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kamen im Rahmen einer GI-Blutung mit konsekutivem hämorrhagischem Schock auf die ITS. Der hypovolämische Schock ist als Schock durch Blutverlust mit vermindertem Intravasalvolumen und damit einer verminderten Vorlast gekennzeichnet. Die Kompensation erfolgt durch erhöhte Schlagvolumina und HF [77].

Bereits in der präklinischen Versorgung steht die Volumentherapie deshalb an erster Stelle. Sie hat das Aufrechterhalten eines ausreichenden Perfusionsdruckes zum Ziel, ohne dabei den Blutverlust unnötig zu steigern. Dabei wird, wie auch in der Versorgung von Polytraumata und Schwerverletzten, eine permissive Hypotonie von 90 mmHg systolisch oder ein MAD von 65 mmHg angestrebt, bis eine zeitnahe Blutstillung (< 60 min) durch Notfallendoskopie oder Notoperation den anhaltenden Blutverlust stoppt [96].

Die Suche nach der Blutungsquelle, welche die Therapie bestimmt, besteht aus der Anamneseerhebung und einer eingehenden klinischen Untersuchung. Bei Ersterer wird nach Einnahme von Antikoagulanzen, häufigen Komorbiditäten wie Leberzirrhose, Alkoholabusus, Ösophagusvarizen, koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und gastrointestinalen Tumoren gefragt. Die klinische Untersuchung erfordert zudem eine digital rektale Untersuchung und bei Bedarf eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) oder Koloskopie. Die erweiterte Therapie auf der Intensivstation beinhaltet die Kreislaufstabilisierung des hämorrhagischen Schocks mit Kristalloiden und Katecholaminunterstützung sowie ein Ausgleich der passageren Anämie bei Schockgeschehen oder bei einem Hämoglobinwert $Hb \leq 7$ g/dl [13].

Prognostisch ungünstig sind Hämatemesis und Koagelbildung [130] sowie das Auftreten einer spontan bakteriellen Peritonitis mit konsekutiver Sepsis und Multiorganversagen (MOV) [86].

Die GI-Blutung stellt somit eine Diagnose dar, die sowohl akut zu hämodynamischen Veränderungen führen als auch Auswirkungen auf die Perfusion anderer Endorgane haben kann. Nicht selten tritt sie infolge einer manifesten Leberzirrhose auf [44].

1.5.2 Leberzirrhose bis zum hepatorenenalen Syndrom

Viele Patientinnen und Patienten auf der gastroenterologischen Intensivstation leiden an hepatischer Insuffizienz verschiedener Ätiologien. Synthesestörungen, Encephalitiden und ein

Aszites sind Folgen davon. Auch 50 % der AKI werden durch Leberversagen verursacht und führen im Falle eines Nichtansprechens auf Volumenexpansion zur Ausschlussdiagnose hepatorenales Syndrom (HRS) [35].

Die hyperdynamische Hämodynamik bei Leberzirrhose hat viele pathophysiologische Hintergründe: Zum einen führt die Zerstörung von Leberparenchym mit einhergehender Fibrinisierung zu einem erhöhten Strömungswiderstand in der Leberstrombahn und damit zur portalen Hypertension, zum anderen findet eine NO-vermittelte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet statt. Die Dilatation der Mesenterialgefäße hat unerwünschte Folgen: Das verfügbare Kreislaufvolumen nimmt ab und führt zu einem reduzierten systemischen Widerstand. Klinisch präsentieren sich diese Patientinnen und Patienten oft mit Hypotension und kompensatorischer Tachykardie, denn das Gewebe ist überwässert und trotzdem fehlt den Patientinnen und Patienten intravasales Volumen. Die Antwort auf die daraus resultierende Minderperfusion der Nieren führt zur Ausschüttung von Vasopressin und einer regulatorischen Antwort des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die ihrerseits zur erhöhten Retention von Natrium und Wasser und einer Sympathikusaktivierung führt. Weil jedoch die gleichzeitige Synthesestörung der Leber zur Hypalbuminämie und damit einem verminderten kolloidosmotischen Druck führt, entsteht durch das Pooling im Mesenterialraum ein Aszites, und erneut fehlt intravasales Volumen. Der Ascites wiederum erhöht den intraabdominellen Druck und kann Gefäße komprimieren und durch reaktiv erhöhte intrathorakale Drücke auch direkt Auswirkungen auf das Füllungsverhalten des Herzens haben. Die funktionellen Veränderungen bei fortgeschrittener Leberzirrhose am Herzen werden als zirrhotische Kardiomyopathie beschrieben, wodurch eine Mischform eines distributiv-kardiogenen Schocks auftreten kann [34, 42].

Die zirrhotische Kardiomyopathie ist definiert als chronische systolische und diastolische kardiale Dysfunktion, die durch eine ungenügende myokardiale Kontraktilität oder diastolische Funktionsstörungen bei kardiovaskulären Belastungssituationen charakterisiert ist [59]. Unabhängig davon präsentiert sich die typische hyperdynamische Hämodynamik bei Leberzirrhose meist mit einem hohen Herzzeitvolumen (HZV), hohem Blutvolumen, einem geringen systemischen Gefäßwiderstand, einer leichten Tachykardie und einem meist leicht erniedrigten MAP [44].

Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen gilt es, einen Aszites, die Hypalbuminämie, ein hepatorenales Syndrom, die spontanbakterielle Peritonitis und die zirrhotische Kardiomyopathie durch eine optimale Volumentherapie zu vermeiden. Eine vorsichtige, den hämodynamischen Parametern angepasste Volumentherapie mit Fingerspitzengefühl hilft dabei, die Restfunktion der Leber zu erhalten und Komplikationen abzuwenden [82].

1.5.3 Pankreatitis

Ein weiteres Krankheitsbild, das zu der Gruppe der gastrointestinalen Erkrankungen zu zählen ist, ist die akute Pankreatitis, deren Ätiologie zu 37 % äthyltoxischer und zu 35 % biliärer

Genese ist. Unabhängig von der Genese sind Volumensubstitution und Schmerztherapie die ersten Maßnahmen, die noch in der Notaufnahme begonnen werden müssen. Dabei entstehen bereits in den ersten 24 Stunden starke Flüssigkeitsverluste: Ursächlich hierfür sind Erbrechen, reduzierte Flüssigkeitsaufnahme sowie extravaskuläre Flüssigkeitsverluste durch Exsudate, Verhalte, ein Aszites und ein generalisiertes Kapillarleck [50].

Die Aktivierung derselben Mediatorenkaskade wie bei der Sepsis, allerdings ohne Erreger, erinnert an die septischen Pathomechanismen inklusive der septischen Hämodynamik mit hyperdynamem Kreislaufversagen, Kapillarleck und intravasalem Volumenmangel [51]. Eine unzureichende, aber auch eine übermäßige Volumentherapie haben gemäß dem Penumbra-Konzept negative Auswirkungen auf das Überleben von Arealen des Pankreas mit geringerer Perfusion. Prognostisch ungünstige Marker stellen eine Hypovolämie mit reduziertem MAD, eine gestörte Gewebsperfusion und ein gleichzeitig auftretendes Nierenversagen dar [50].

Die aktuelle S-3-Leitlinie zur Pankreatitis [10] empfiehlt mit starkem Konsens eine kontrollierte und zielgerichtete Volumentherapie mit balancierten Ringer-Laktat [52, 137], die sich initial an der ersten klinischen Einschätzung von Schocksymptomen, Laborparametern wie Hämatokrit und Harnstoff und im Verlauf an Daten des erweiterten hämodynamischen Monitorings orientiert. Dabei sollte ein Flüssigkeitsdefizit möglichst zügig ausgeglichen werden, initial mit 200–250 ml/h, bis eine individualisierte, zielgerichtete Therapie möglich ist.

Der prädiktive Wert der druckbasierten Vorlastparameter, wie z. B. des in der Vergangenheit häufig verwendeten ZVD ist bezüglich eines Volumenmangels gering. Dies mag unter anderem an den Confounder-Effekten wie intraabdominalem Druck, kontrollierter Beatmung oder Pleuraergüssen liegen, welche den intrathorakalen Druck erhöhen [51]. Besser geeignet erscheinen volumetrische Parameter wie der GEDI, kombiniert mit dem ELWI, dem HZV und variablen Parametern, wie die SVV und PPV. Allerdings ist anzumerken, dass zu Beginn einer Pankreatitis nur wenige Patientinnen und Patienten druckkontrolliert beatmet werden und damit die dynamischen Parameter nur bedingt nutzbar sind [136].

Die hämodynamische Stabilisierung kritisch kranker Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Grunderkrankungen und deren stringente hämodynamische Überwachung sind somit Grundvoraussetzung, um während der kausalen Behandlung der einzelnen Krankheitsbilder handlungsfähig zu bleiben. So können Veränderungen schnell detektiert und Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, bevor es zu gravierenden Komplikationen kommt [34, 50, 51, 82, 130].

1.6 Zusammenfassung und Hinführung zur Fragestellung

Wie die Beschreibung der ausgewählten Krankheitsbilder erahnen lässt, handelt es sich bei den hier interessierenden Patientinnen und Patienten aufgrund der zugrunde liegenden

Erkrankungen und der gestörten hämodynamischen Prozesse um äußerst komplex erkrankte Personen. Dabei erscheint es unmöglich, alle den Krankheitsverlauf beeinflussenden Variablen in den Entscheidungsprozess zur Therapieoptimierung einfließen zu lassen. Ein sinnvoller Ansatz könnte ein hochindividuelles hämodynamisches Monitoring sein, auf das im Folgenden näher eingegangen wird.

Um das hämodynamische Monitoring gezielt einsetzen zu können, ist es notwendig, mehr über die hämodynamischen Prozesse der Erkrankungen zu erfahren, die zur Aufnahme auf die ITS führen. Dazu ist im ersten Schritt eine eindeutige Klassifizierung in Diagnosegruppen notwendig. Hierfür werden die Schweregrade der jeweiligen Krankheitsbilder verglichen. Anhand der bei Aufnahme erfassten intensivmedizinischen Scores und demografischen Parameter wird die gruppenspezifische Mortalität evaluiert.

1.6.1 Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppe bzgl. hämodynamischer Parameter bei Aufnahme

In der Literatur lassen sich zu den verschiedenen Ätiologien des Organversagens einzelne Beschreibungen und Untersuchungen einiger hämodynamischer Parameter von Subgruppen finden, die Vergleichbarkeit und Datenmenge sind aber bisher begrenzt. Werden anhand der vorausgegangenen Recherchen Vermutungen dahin gehend angestellt, wie sich einzelne Parameter bei unterschiedlichen Ätiologien verhalten, ergibt sich daraus folgende Übersicht in Tabelle 1.

Tabelle 1: Initiale hämodynamische Veränderungen bei Schockformen unterschiedlicher Genese

	Nicht pneumogene Sepsis	ARDS	GI-Blutung	Hepatisch	Pankreatitis
Basisparameter					
HF	↑	↑	↑	↑	↑
Blutdruck	↓	n/↓	↓	↓	↓
Vorlast					
ZVD	↓	n/↑	↓	n	↓
GEDI	↓	n/↑?	↓	n/↑	↓
SVV	↑	n/↑?	↓	n	↑
PPV	↑	n/↑?	↓	n	↑
Nachlast					
HI	↑/↓	n	↓	n	↑
SVI	↑/↓	n	↓	n	↓

	Nicht pneumogene Sepsis	ARDS	GI-Blutung	Hepatisch	Pankreatitis
SVRI	↓	n/↑	↑/↓	↓	↓
MAP	↓	n	↓	↓	↓
Kontraktilität					
GEF	n/↑	n/↓	n/↑	n/↑	n/↑
CPI	n/↑	n/↑	n/↑	n/↑	n/↑
dPmax	n/↑	n/↑	n/↑	n/↑	n/↑
Lungenödem					
ELWI	↑	↑	n	↑	↑
PVPI	↑	↑	↑	↑	↑

Ausgehend von einer vergleichbaren Schwere der Grunderkrankungen (Schritt 1), ist zu überprüfen, ob sich die gewählten Diagnosegruppen bzgl. der hämodynamischen Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation in die bestehende Literatur eingliedern oder davon abweichen.

1.6.2 Individuelle Steuerung der hämodynamischen Parameter und deren Einfluss auf die Mortalität

Viele der hämodynamischen Parameter werden von Intensivmedizinerinnen und -medizinern als Steuerungsgrößen für die Volumentherapie genutzt. Dabei kommen auch Therapieschemata wie das von Saugel et al. [114] infrage (siehe Abbildung 4). Basierend auf den bestehenden Therapieschemata stellt sich in letzter Instanz die Frage, ob mittels der verwendeten hämodynamischen Parameter eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der einzelnen Patientinnen und Patienten, im weiteren Krankheitsverlauf zu versterben, möglich ist.

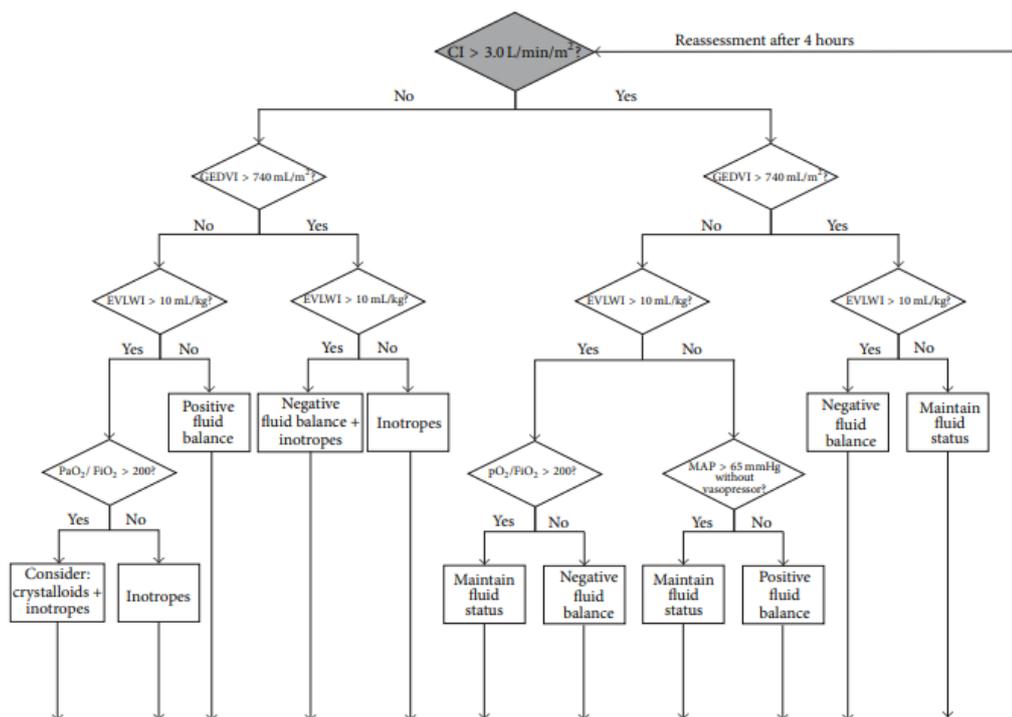


FIGURE 2: Algorithm 2—treatment algorithm for hemodynamic management during the intensive care unit stay following the initial 24 hours. Algorithm 2 gives treatment recommendations based on cardiac index (CI), global end-diastolic volume index (GEDVI), extravascular lung water index (EVLWI), and mean arterial pressure (MAP). EVLWI is complemented by the arterial partial pressure of oxygen (PaO₂)/fraction of inspired oxygen (FiO₂) ratio to account for the individual pulmonary function of the patient. During treatment according to Algorithm 2 all patients receive norepinephrine to maintain a MAP of ≥65 mmHg.

Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus für hämodynamisches Management während des Intensivaufenthalts nach 24 Stunden [115, S. 7]

Die hier aufgeworfenen Fragestellungen führen zur Annahme folgender Hypothesen:

Bestandshypothese H1:

Die wegen eines MOV auf einer gastroenterologischen Intensivstation aufgenommenen und mit erweitertem hämodynamischem Monitoring versorgten Patientinnen und Patienten sind unabhängig vom primären Organversagen schwer erkrankt. Die gebildeten Subgruppen der zur Aufnahme führenden Grunderkrankung unterscheiden sich nicht in ihrer Schwere, was anhand von intensivmedizinischen Scores, Mortalität und Demografie bestätigt werden soll.

Arbeitshypothese H2:

H2.1: Für die zugrunde liegende Grunderkrankung lassen sich spezifische Unterschiede in den Parametern der Hämodynamik zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ausmachen, die wiederum zu spezifischen hämodynamischen Profilen führen.

H2.2: Die in der Literatur beschriebenen und in der obigen Tabelle 1 zusammengefassten angenommenen hämodynamischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation können anhand der hier evaluierten Patientinnen und Patienten bestätigt werden.

Forschungshypothese H3:

Die Messreihen bestimmter hämodynamischer Parameter einzelner Patientinnen und Patienten lassen eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit, in naher Zukunft zu versterben, zu. Dies gilt im Speziellen für den HI, den GEDI und den ELWI, die sich im Therapieschema zum zielgerichteten Volumenmanagement wiederfinden [115].

2 Material und Methoden

2.1 Studienzeitraum und Ort

Im Zeitraum von Juni bis Dezember 2014 wurden auf der internistisch-gastroenterologischen ITS 2/11 der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München 81 Patientinnen und Patienten mit erweitertem hämodynamischem Monitoring mithilfe der PICCO®-Technologie behandelt. Der Behandlungsschwerpunkt der Station ist die Therapie von gastroenterologischen und hepatologischen Krankheitsbildern, sie deckt aber durch ihre multidisziplinäre Ausrichtung auch die Sepsis- und Beatmungstherapie ab.

2.2 Patientenkollektiv

Bei Vorliegen einer strengen medizinischen Indikation wurde die hämodynamische Überwachung mithilfe des PICCO®-Systems implementiert. Dieses erfasste hämodynamische Basisparameter sowie Parameter aus der PCA und der TPTD. Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 81 Patientinnen und Patienten mit hämodynamischem Monitoring erfasst und in die Studie einbezogen. Die ausgewerteten Messungen wurden mit dem PICCO®₂-Modell der Münchener Firma Pulsion Medical Systems AG durchgeführt. Hierbei wurden keine zusätzlichen oder unnötigen Messungen für die Arbeit durchgeführt, welche den Stationsablauf oder die Therapie der Kranken negativ beeinträchtigt hätte. Die Patientinnen und Patienten mit hämodynamischem Monitoring wurden anhand ihrer Aufnahmediagnose in Diagnosegruppen aufgeteilt und miteinander verglichen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten der gastroenterologischen ITS 2/11 einbezogen, bei denen zum hämodynamischen Monitoring ein PICCO®-Monitoring verwendet wurde. Eine bestehende Indikation zur intensiven hämodynamischen Überwachung von Organfunktionen war Voraussetzung zum Einschluss in die Studie, die klinisch z. B. anhand eines erniedrigten MAD, einer Katecholaminpflichtigkeit, eines auffälligen SOFA-Scores oder bei Vorliegen komplexer hämodynamischer Schockformen gestellt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen keine Indikation zum hämodynamischen Monitoring bestand oder die weniger als einen vollständigen Messvorgang absolviert hatten. Eine fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme seitens der Patientin oder des Patienten oder derer/dessen Betreuenden führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Patientinnen und Patienten, die mithilfe einer ECMO-Therapie behandelt wurden, wurden aufgrund der potenziell kreislaufwirksamen Unterstützung ebenfalls ausgeschlossen.

2.4 Datenschutz und Ethikantrag

Das PICCO®-Monitoring ist ein häufig genutztes Verfahren in der Intensivmedizin, das routinemäßig zur hämodynamischen Überwachung angewendet wird. Die Indikation zum erweiterten, invasiven hämodynamischen Monitoring mit dem PICCO®-System wurde unabhängig von der Aufnahmediagnose und ausschließlich aufgrund klinischer Notwendigkeit gestellt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 3049/11s genehmigt.

Die Patientendaten wurden in jedem Fall vertraulich behandelt und ausschließlich in pseudonymisierter Form zur statistischen Auswertung weitergegeben.

2.5 Studienablauf

2.5.1 Messaufbau des PICCO®-Systems an den Patientinnen und Patienten

Intensivpatientinnen und -patienten mit einer Indikation zum hämodynamischen Monitoring wurden bei Aufnahme mit einem PICCO®-System versehen. Dazu wurden zwei Zugänge benötigt, und zwar ein regulärer ZVK und ein arterieller PICCO®-Katheter. Sofern noch kein zentralvenöser Zugang bestand, wurde im Regelfall ein ZVK über die *Vena jugularis interna* links oder rechts in die *Vena cava superior* gelegt und dessen korrekte Lage radiologisch bestätigt. An den ZVK wurde das Injektatsensorgehäuse über einen Drei-Wege-Hahn angebracht, der über das Temperaturverbindungskabel am Monitor angeschlossen war. Das Temperaturverbindungskabel erfasste ebenfalls die Temperatur am PICCO® Katheter.

Der arterielle Thermodilutionskatheter (Bezeichnung PICCO® Katheter 5F 20 cm) wurde mit der Katheterspitze zum Blutfluss gerichtet in eine der beiden *Arteriae femorales* mit Zugang über die Leiste gelegt. Dieser wurde mit dem auf Herzhöhe der Patientin bzw. des Patienten angebrachten arteriellen Drucksensor (Bezeichnung PICCO®-Monitoring Kit, z. B. PV8115) verbunden, wobei darauf geachtet wurde, dass das System komplett mit 0.9%iger Natriumchlorid- (NaCl-)Lösung gefüllt und von Lufteinschlüssen befreit war. Dies wurde, genauso wie das regelmäßige Spülen des arteriellen Katheters, mit einem an einer Druckmanschette angeschlossenen Spülbeutel erreicht, der einen Druck von mindestens 300 mmHg aufwies. Der genaue Ablauf ist der unteren Abbildung 5 zu entnehmen.

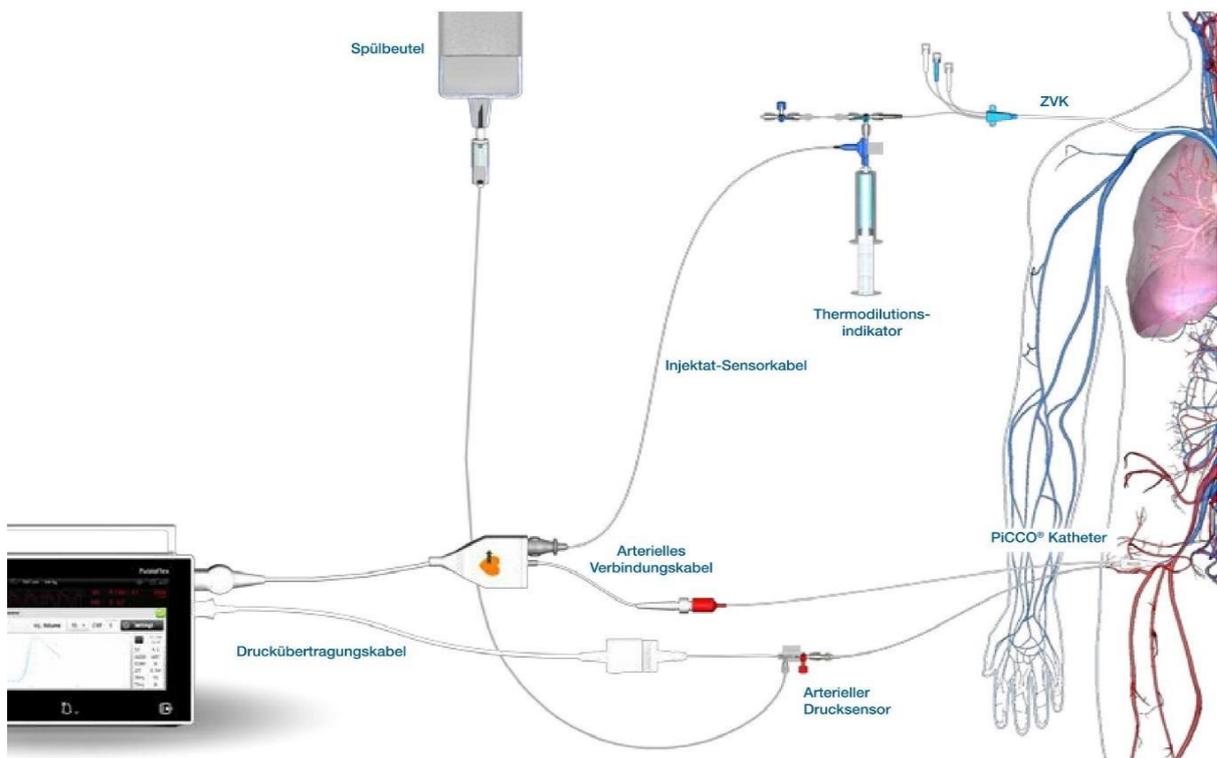


Abbildung 5: PICCO®-Setup [102]

2.5.2 Ablauf einer Messung

Zu Beginn wurde das Gerät eingeschaltet und die Patientin bzw. der Patient flach auf dem Rücken liegend positioniert. Nach Eingabe der Patientendaten wurde die Positionseinstellung des Katheters bestätigt und ein Druck-Nullabgleich des arteriellen Druckes und des ZVD zum Umgebungsdruck durchgeführt. Danach erfolgten die Thermodilution und die Kalibrierung der PCA.

Die Thermodilution wurde mit einem Kältebolus von 15 ml einer $< 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten isotonischen Kochsalzlösung drei bis fünf Mal innerhalb von zehn Minuten anhand eines Protokolls basierend auf der Herstelleranweisung durchgeführt. Dabei wurde die Qualität der Thermodilutionsmessung festgestellt, die ein eindeutiges Maximum und eine Mindestamplitude von $0.15\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufweisen musste und deren Ergebnisse innerhalb einer Messreihe in guter Übereinstimmung lagen. Ungültige Messungen wurden verworfen. Der Mittelwert aus mindestens drei Thermodilutionsmessungen wurde alle acht Stunden genutzt, um die PCA zu kalibrieren [47, 102].

2.5.3 Ermittelte Messdaten

Im Anschluss an die einzelnen Messungen wurden die PICCO®-Messdaten im dafür vorgesehenen PICCO®-Formular dokumentiert sowie die ermittelten Messwerte folgender Parameter dokumentiert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Erhobene hämodynamische Parameter auf dem PICCO®-Protokoll

Parameter	Erklärung
HF	Herzfrequenz pro Minute/beats per minute (bpm)
Systole	Systolischer Blutdruck in mmHg
Diastole	Diastolischer Blutdruck in mmHg
MAD	Mittelarterieller Blutdruck in mmHg
ZVD	Zentralvenöser Druck in mmHg
V_t	Tidales Atemzugvolumen in ml
HI _{PCA} vor TD	Online-Pulskontour-Herzindex vor Kalibrierung durch Thermodilution
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex in $dyn * s * cm^{-5} * m^2$
$\Delta P/\Delta t_{max}$	Index der linksventrikulären Kontraktilität in mmHg/s
GEDI	Globaler enddiastolischer Volumen Index in ml/m ²
SVV	Schlagvolumenvariation in %
PPV	Pulsdruckvariation in %
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex in ml/kg KG
SVI	Schlagvolumenindex in ml/m ²
HI	Herzindex in l/min/m ²
GEF	Globale Auswurfraction in %
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
CPI	Cardiac Power Index in W/m ²

2.6 Daten und definierte Parameter für die Auswertung der Patientendaten

Die Werte aus den PICCO®-Protokollen wurden in eine Microsoft-Excel-Datenbank übertragen. Die weiteren Daten wurden aus den Intensivpflegedokumentationsbögen und die Patientenakten aus dem elektronischen SAP-Archiv des Klinikums rechts der Isar übernommen, die Laborparameter mithilfe der klinikinternen Labordatenbank ermittelt. Folgende Parameter wurden auf diese Weise dokumentiert:

- Patientenbezogene Daten bezüglich des biologischen Geschlechtes, der Körpergröße und des Gewichts, des Body-Mass-Index (BMI), des Alters und Geburtsdatums
- Datum und Uhrzeit der Messungen
- Lage des ZVK und dessen Einstellung am PICCO® Monitor (jugulär oder femoral)
- Herzrhythmus, unterschieden in Sinusrhythmus, Sinusarrhythmie und absolute Arrhythmie

- Beatmungsmodus, unterschieden in Spontanatmung inkl. T-Stück, druckunterstützter Beatmung inkl. des kontinuierlichen Atemwegsüberdrucks (Continuous Positive Airway Pressure [CPAP]) und der druckkontrollierten Atmung
- Vasopressorengabe, Präparat und Dosierung

2.6.1 Diagnosegruppen

Die Patientinnen und Patienten wurden nach Art ihrer Aufnahmediagnose in sechs Gruppen aufgeteilt. Die Gruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Definition der Aufnahmediagnosen für Subgruppenbildung

Gruppe/Bezeichnung	Aufnahmediagnosen
Gruppe 1: SEP	Nicht pneumogene Sepsis, a B. Urosepsis
Gruppe 2: PUL	Lungenversagen z. B. Pneumonie/ARDS
Gruppe 3: GIB	GI-Blutung, z. B. Varizenblutung
Gruppe 4: HEP	Leberversagen, Lebertransplantation, Leberzirrhose, hepato-renales Syndrom
Gruppe 5: PAN	Pankreatitis, akut und chronisch
Gruppe 6: sonstiges MOV	Z. B. subarachnoidale Blutungen, subdurales Hämatom bei OP zur Magenteilresektion, Z. n. Reanimation bei Vorderwandinfarkt, Z. n. Reanimation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]), Dialyse und chronischer Hepatitis B

Die Aufnahmediagnose wurde definiert als die auslösende medizinische Indikation, die zur Aufnahme auf die gastroenterologische ITS führte.

2.6.2 Scores (APACHE II, SOFA, SAPS II)

Für die Einordnung in den intensivmedizinischen Kontext wurden zum Aufnahmezeitpunkt zusätzlich zum in Kapitel 1.3 beschriebenen SOFA-Score noch zwei weitere intensivmedizinische Scores berechnet: der APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) und der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score).

Die einzelnen Werte für die Berechnung der Scores wurden stets zum Zeitpunkt der ersten PICCO®-Messung der Patientin bzw. des Patienten ermittelt. Die hämodynamischen Parameter entstammten den PICCO®-Protokollen. Die Beatmungsparameter entstammten den Beatmungsprotokollen und Blutgasanalysen (BGAs) aus dem Archiv und dem SAP-System. Bei der Auswertung Letzterer wurde besonders darauf geachtet, diejenigen BGAs zu verwenden, die zum Zeitpunkt der PICCO®-Messung erfolgt waren, maximal jedoch mit 30 Minuten

Zeitabstand. Parameter aus der klinischen Chemie entstammten dem Laborkumulativbefund. Die Körpertemperatur und die ausgeschiedene Urinmenge wurden der Pflegekurve entnommen. Die Glasgow Coma Scale (GCS) stammte, sofern möglich, aus den Arztbriefen, bei Verlegung von sedierten Patientinnen und Patienten wurde deren GCS vor der Sedierung verwendet. Das Vorliegen eines akuten Nierenversagens, einer Immundefizienz, schwerwiegender weiterer Organversagen, chronischer Krankheiten wie eines metastatischen oder hämatologischen Krebsleidens und Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) sowie der Aufnahmezustand wurden aus der Krankenakte ermittelt.

Bei der Berechnung unterstützte der Combination ICU Mortality Calculator [55–58] auf clinicalcalc.com und die Scorerechner [87–89] auf mdcalc.com den Ermittlungsprozess der Scores.

APACHE II

Der APACHE II Score schätzt die ITS-Mortalität anhand zwölf physiologischer Variablen und zwei krankheitsbezogener Variablen ab und beachtet dabei sowohl akute als auch chronische Erkrankungen. Hierbei wurde stets der schlechteste, d. h. am weitesten von der Baseline abweichende, Wert innerhalb der ersten 24 Stunden auf der ITS genutzt. Beim APACHE II Score können minimal 0 und maximal 71 Punkte erreicht werden, Punktzahlen über 55 werden jedoch nur selten erreicht [55].

Die Abschätzung der Mortalität bei nicht operativen Intensivpatientinnen und -patienten mit bestimmten Punktzahlen zeigt die folgende Abbildung 6.

Approximated in-hospital mortality rates	
APACHE II Score	Nonoperative
0-4	4%
5-9	8%
10-14	15%
15-19	25%
20-24	40%
25-29	55%
30-34	73%
>34	85%

From [Knaus et al. 1985](#).

Abbildung 6: Approximierte Krankenhausmortalitätsraten des APACHE II nach [87]

SOFA-Score

Der SOFA-Score beurteilt anhand von sechs physiologischen Variablen den Grad der Dysfunktion von Organsystemen und die Morbidität von Intensivpatientinnen und -patienten; durch Folgestudien validiert lässt sich zudem auch die Mortalität abschätzen. Jede der sechs

Variablen ist einem Organsystem zugeordnet, das bei normaler Funktion 0 und bei hochgradiger Dysfunktion maximal 4 Punkte erhält, sodass der Score maximal 24 Punkte erreichen kann.

Anders als bei APACHE II und SAPS II sind sequenzielle Messungen möglich, sodass eine Mortalitätsprädiktion durch initialen, mittleren und höchsten SOFA-Score zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt [56]. Die Abschätzung der Mortalität bei Betrachtung der initialen Punktzahlen des SOFA-Scores zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Interpretation der Mortalität bei initial erhobenem SOFA-Score nach [90]

SOFA Score	Mortality if initial score
0-1	0.0%
2-3	6.4%
4-5	20.2%
6-7	21.5%
8-9	33.3%
10-11	50.0%
12-14	95.2%
>14	95.2%

SAPS II

Der SAPS II ist ein Score zur Abschätzung der Schwere und Mortalität von Intensivpatientinnen und -patienten, der zwölf physiologische und drei krankheitsbezogene Variablen einbezieht, die in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben wurden [57]. Beim SAPS II können 0 bis maximal 163 Punkte erreicht werden, deren Betrag in die untere Funktion eingesetzt werden kann, um die Mortalität zu berechnen [57]. Sie lässt sich orientierend am Graphen des logistischen Wachstums in Abbildung 8 ablesen.

Krankenhausmortalität, % = $\frac{e^x}{1+e^x}$

bei $x = -7.7631 + 0.0737 \times (\text{SAPS II Score}) + 0.9971 \times [\ln(\text{SAPS II Score} + 1)]$

Formel 1: Korrelation des SAPS II Scores mit der Krankenhausmortalität [57]

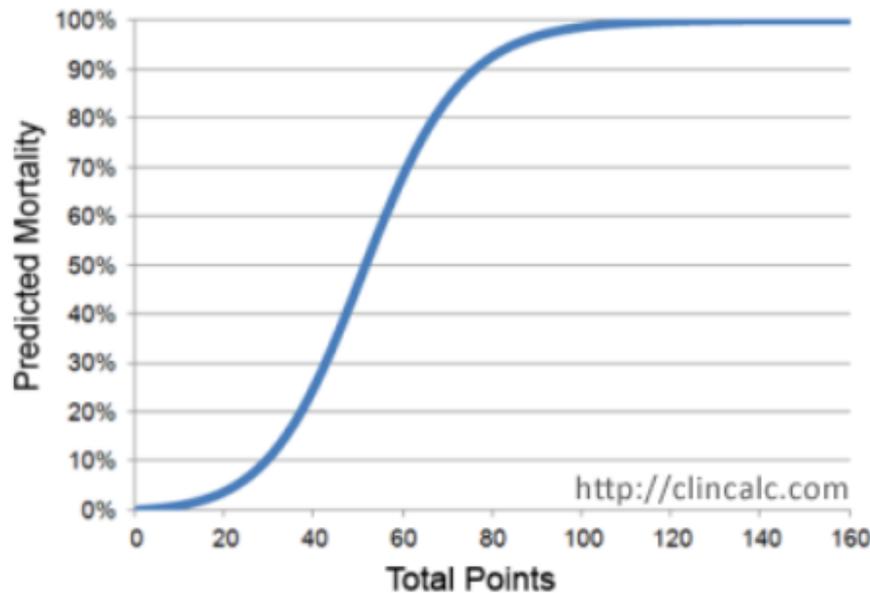


Abbildung 8: Interpretation der Mortalität des SAPS II nach [57]

Alle drei Scores sind hinsichtlich ihrer Mortalitätsprädiktion ausreichend akkurat [9]. Weitere Scoring-Systeme mit komplexer Berechnung, mehr Variablen und einem besseren Prädiktionsvermögen wurden und werden weiterhin entwickelt [54, 62, 69]. Die o. g. Scores sind jedoch im Rahmen der Qualitätssicherung und als Referenzscores für die Forschung weiterhin von großem Wert, denn sie erlauben es, Subgruppen Schwerstkranker mit ähnlicher Erkrankungsschwere zu vergleichen [9, 48].

2.7 Definition der Beatmungsformen für die Codierung in der Tabelle

Zum Zeitpunkt der jeweiligen PICCO®-Messung wurde auch der Beatmungsstatus festgehalten. Unterschieden wurden Spontanatmung (SA), druckunterstützte Beatmung (DU) und druckkontrollierte Beatmung (DK).

Die SA bedeutete, dass die Patientin bzw. der Patient mit eigenem Atemantrieb bei Raumluft, mit O₂-Brille oder O₂-Maske atmete. Auch intubierte Patientinnen und Patienten mit Endotrachealtubus mit Tubuskompensation, Tracheostoma oder Nebulizer-Masken, die ohne Hilfe von außen suffizient atmeten, gehörten dazu.

Kam eine nicht invasive Beatmung (NIV) oder eine an Tubus oder Tracheostoma angeschlossene Beatmungsmaschine zur Atemunterstützung zum Einsatz, wurde die Atmung bei eigenem Atemantrieb mit insuffizienter Atmung als druckunterstützt definiert. Übernahm die Maschine die komplette Atemarbeit der Patientin bzw. des Patienten im druckkontrollierten Modus, wurde die Person als druckkontrolliert beatmet vermerkt.

2.8 Etablierung eines Scores zur Vorhersage des Versterbens in naher Zukunft anhand zentraler hämodynamischer Parameter

Kann anhand der kombinierten PICCO®-Parameter HI, GEDI und ELWI im Vergleich zu den oben genannten Scores genauer oder gleich gut vorhergesagt werden, ob eine Patientin oder ein Patient in naher Zukunft versterben wird oder nicht?

Um diese Frage zu beantworten, wurden für alle Patientinnen und Patienten die letzten fünf Messungen der im zeitlichen Verlauf erhobenen PICCO®-Parameter in normhaft ja/nein eingeteilt. Diese Einteilung wurde anhand des Entscheidungsbaums des hämodynamischen Monitorings des Herstellers Pulsion durchgeführt, der durch Saugel und al. validiert wurde [115]. Außerhalb des Normbereichs wurde dieser definiert als: $HI < 3$, $GEDI < 700$ und $ELWI > 10$.

Jeder Messzeitpunkt bekam pro Parameter eine 1 für einen Wert außerhalb des Normbereichs und eine 0 für einen Wert innerhalb des Normbereichs. Im Anschluss wurde für jeden Parameter gezählt, wie häufig die Patientin bzw. der Patient bei den fünf Messzeitpunkten außerhalb des Normbereichs lag (Min = 0, Max = 5). Diese Werte wurden dann für alle drei Parameter addiert (Min = 0, Max = 15). Dieser Gesamtscore wird ab jetzt PICCO®-Gesamtscore genannt.

Hatte eine Patientin bzw. ein Patient einen Gesamtscore von 0, lagen ihre oder seine Werte für alle drei PICCO®-Parameter während aller fünf Messzeitpunkte im Normbereich (sehr gutes klinisches Bild). Hatte eine Patientin bzw. ein Patient einen Wert von 15, lagen alle Werte zu jedem Messzeitpunkt außerhalb der Normwerte (sehr schlechtes klinisches Bild). Je höher also der Gesamtscore war, desto schlechter war das zu erwartende Outcome.

Im nächsten Schritt wurde anhand einer logistischen Regression untersucht, ob die Höhe des PICCO®-Gesamtscores ein Indikator für die Wahrscheinlichkeit zu versterben sein könnte. Die untersuchte Diagnosegruppe wurde dabei berücksichtigt.

2.9 Statistische Analyse

Metrische Variablen wurden initial anhand ihres Histogramms, Quantil-Quantil- (QQ-)Plots und des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund der ausreichenden Gruppengrößen und normalverteilten bzw. nahezu normalverteilten Variablen wurden metrische Variablen als Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm 1 SD$) deskriptiv dargestellt. Nominalskalierte Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten ($N (\%)$) berichtet, ordinalskalierte Variablen lagen nicht vor.

Um auf Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu testen, wurden für metrische Variablen Zwischensubjekt-Analysis-of-Variance (-ANOVAs) mit dem Faktor ‚Gruppe‘ gerechnet. War der entsprechende Haupteffekt signifikant, wurden unabhängige t-Tests im Rahmen der Post-hoc-Analyse durchgeführt. Als Effektstärken wurde für den Haupteffekt ‚Gruppe‘ das

partielle η^2 berichtet, wobei ein $\eta_p^2 = 0.01$ einem kleinen, von 0.06 einem mittleren und von 0.14 einem großen Effekt entsprach. Für die unabhängigen t -Tests wurde die Effektstärke r berichtet, wobei ein $r = 0.1$ einem kleinen, $r = 0.3$ einem mittleren und $r = 0.5$ einem großen Effekt entsprach.

Gruppenunterschiede in nominalskalierten Variablen wurden mithilfe von 3x2-Kreuztabellen und dem χ^2 -Test untersucht. War dieser signifikant, wurde wiederum der χ^2 -Test im Rahmen der Post-hoc-Testung eingesetzt. Hierfür wurden 2x2-Kreuztabellen berechnet. Im Falle von erwarteten Zellhäufigkeiten < 5 wurde für 2x2-Kreuztabellen anstelle des χ^2 -Tests Fishers exakter Test durchgeführt und berichtet.

Für 2x2-Kreuztabellen wurde die Effektstärke Phi berichtet, für alle höherdimensionierten Kreuztabellen Cramers V . Ein $\text{Phi}/V = 0.1$ entsprach dabei einem kleinen, ein $\text{Phi}/V = 0.3$ einem mittleren und ein $\text{Phi}/V = 0.5$ einem großen Effekt.

Zur Bestimmung von Einflussfaktoren (PICCO®-Gesamtwert, Diagnosegruppe, Interaktion PICCO®-Gesamtwert x Diagnosegruppe) auf das Versterben der Patientinnen und Patienten wurden univariate logistische Analysen durchgeführt. Hierbei wurden für jeden Prädiktor das Odds-Ratio sowie das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (OR [95%-KI]), und der p -Wert berichtet. Zusätzlich wurde Nagelkerkes R^2 als Maß der Modellgüte berichtet. Der Status ‚Tod‘ wurde dabei definiert als ‚verstorben in ICU oder auf weiterführender Station‘.

Um zu testen, ob es einen kritischen PICCO®-Gesamtwert gab, ab dem ein Versterben in naher Zukunft wahrscheinlicher wird, wurden ROC-Kurven berechnet, des Weiteren wurde ein möglicher Cut-off-Wert identifiziert. Hierbei wurden die Area under the Curve (AUC) sowie das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (AUC [95%-KI]), der p -Wert sowie die zum ermittelten Cut-off-Wert gehörende Sensitivität und Spezifität berichtet. Der Cut-off-Wert wurde als Punkt der maximalen Sensitivität und Spezifität definiert.

Eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde nicht vorgenommen, ein p -Wert von ≤ 0.05 als signifikant definiert.

Die Datenanalyse wurde in SPSS 29 (IBM Corp. Released 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse H I: Patientenpopulation

3.1.1 Verteilung

An dieser Stelle wird zunächst ein Überblick über die Patientinnen und Patienten gegeben, und zwar sowohl bezüglich ihrer Einteilung in die Diagnosegruppen als auch zur Demografie und ihrer Einordnung in den intensivmedizinischen Kontext.

Das gesamte Kollektiv umfasste 81 Patientinnen und Patienten, von denen 45 (55.6 %) weiblichen Geschlechts waren.

Die größte aus einer einzelnen Diagnose bestehende Gruppe war mit $n = 30$ (37 %) Patientinnen und Patienten die Gruppe der nicht pneumogenen Sepsis (Gruppe SEP), die mit 47.4 % aller Messungen fast die Hälfte der insgesamt 1495 hämodynamischen Messungen enthielt. Die zweite Gruppe mit $n = 18$ (22.2 %) Patientinnen und Patienten kam aufgrund eines akuten Lungenversagens (Gruppe PUL) im Rahmen einer Pneumonie oder eines manifesten ARDS auf die Station, 23.1 % der Messungen entfielen auf diese Gruppe. Die letzte Gruppe (Gruppe LBPS), bestand aus $n = 33$ (40.7 %) Patientinnen und Patienten mit Diagnosen betreffend Leber, Blutung, Pankreas und sonstiges MOV, deren 440 Messzeitpunkte im hämodynamischen Monitoring insgesamt 29.4 % aller Messungen ausmachten. Diese letzte Gruppe setzte sich aus mehreren Diagnoseuntergruppen zusammen, die einen gastroenterologischen Bezug hatten: Insgesamt wurden 14 % aller Messungen in dieser Gruppe an $n = 16$ (19.8 %) Patientinnen und Patienten mit der Aufnahmediagnose einer GI-Blutung durchgeführt und 9 % an $n = 8$ (9.9 %) Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose oder hepatorenalem Syndrom. Insgesamt $n = 4$ (4.9 %) Patientinnen und Patienten kamen aufgrund einer schweren akuten Pankreatitis auf die Intensivstation, auf sie entfielen 2.8 % der Messungen. Fünf Patientinnen und Patienten (6.2 %) hatten weitere Aufnahmediagnosen, wurden aber aufgrund ihrer Komorbiditäten auf der gastroenterologischen Intensivstation behandelt. Dazu zählten zum Beispiel ein Patient, der im Rahmen einer Magenteilresektion eine Subduralblutung erlitten hatte, sowie eine Patientin, die reanimiert wurde, zuvor bereits dialysepflichtig war und an COPD und einer chronischen Hepatitis-B-Infektion litt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung der durchgeführten PICCO®-Messvorgänge innerhalb der Patientengruppen

	Patienten	Durchgeführte Messvorgänge
Nicht pneumogene Sepsis	30 (37 %)	709 (47.4 %)
Pneumonie/ARDS	18 (22.2 %)	346 (23.1 %)
LBPS:	33 (40.7 %)	440 (29.4 %)

	Patienten	Durchgeführte Messvorgänge
<i>LBPS setzt sich aus Patientinnen und Patienten folgender Aufnahmediagnosen zusammen:</i>		
GI-Blutung	16 (19.8 %)	210 (14 %)
hepatisch	8 (9.9 %)	135 (9 %)
Pankreatitis	4 (4.9 %)	42 (2.8 %)
Sonstiges MOV mit anderer Aufnahmediagnose	5 (6.2 %)	53 (3.5 %)
davon		
neurologisch	3 (3.7 %)	29 (1.9 %)
Z. n. Reanimation	2 (2.5 %)	24 (1.6 %)
Gesamt	81	1495

3.1.2 Demografie

Innerhalb der Diagnosegruppen waren in der Gruppe der nicht pneumogenen Sepsis oder der durch Lungenversagen verursachten Intensiveinweisungen ähnlich oder gleich viele Männer wie Frauen zu finden (SEP 53 % weiblich, PUL 50 %). In der Gruppe der übrigen Pathologien hingegen waren die Männer mit 67 % häufiger vertreten, wobei diesbezüglich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand ($p = 0.242$).

Das Alter der Patientinnen und Patienten lag im Mittel bei 67.01 ± 13.37 Jahren. Dabei waren die Patientinnen und Patienten der Gruppen SEP und PUL im Mittel signifikant älter als die der Gruppe LBPS (SEP: 70.37 ± 12.08 , PUL: 70.50 ± 9.23 , LBPS: 62.06 ± 15.05 , $p \leq 0.035$).

Der BMI unterschied sich nur geringfügig innerhalb der Gruppen und deutet auf eine mit einem BMI von 25.11 ± 5.24 im Mittel übergewichtige Population hin, wie im Detail in Tabelle 5 aufgeführt wird ($p = 0.591$).

Tabelle 5: Demografie der Studienpopulation

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
Geschlecht (w)	16/30 (53.3 %)	9/18 (50.0 %)	11/33 (33.3 %)	45/81 (55.6 %)	$\chi^2_{(2)} = 2.84$. $p = 0.242$
Alter	70.37 \pm 12.08	70.50 \pm 9.23	62.06 \pm 15.05	67.01 \pm 13.37	$F_{(2,78)} = 4.12$, $p = 0.020$
<i>Post hoc</i>	$t_{(61)} = 2.40$, $p = 0.019$	$t_{(61)} = 2.16$, $p = 0.035$	LBPS vs.		
	SEP vs.	$t_{(61)} = 0.04$, $p = 0.968$			

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
BMI	25.90 ± 6.14	24.56 ± 4.30	24.70 ± 4.89	25.11 ± 5.24	$F_{(2.78)} = 0.529, p = 0.591$

3.1.3 Klinischer Hintergrund – intensivmedizinische Scores

Die intensivmedizinischen Scores, die bei Aufnahme ermittelt wurden und Hinweise auf die Schwere des Krankheitsbildes bieten können, ergaben für den APACHE II einen Durchschnittswert von 20.41 ± 7.85 Punkten über alle Patientengruppen hinweg. Für die PUL-Gruppe lag er mit 21.44 ± 8.01 Punkten am höchsten, daraufhin folgte die Gruppe SEP mit 21.37 ± 8.06 Punkten. Am niedrigsten war er bei der LBPS-Gruppe mit 19.12 ± 7.62 Punkten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p = 0.445$).

Der initial ermittelte SOFA-Score der Gesamtpopulation lag bei 10.00 ± 4.74 Punkten. Am höchsten war er in der SEP-Gruppe mit 10.77 ± 4.83 Punkten, in der Gruppe LBPS lag er mit 9.76 ± 4.98 Punkten knapp unter dem Gesamtdurchschnitt. Den niedrigsten SOFA-Score hatte die Gruppe PUL mit 9.17 ± 4.18 . Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden (9.76 ± 4.98).

Auch beim SAPS II konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p = 0.870$). Er lag im gesamten Patientenkollektiv bei 43.56 ± 16.97 Punkten. Den höchsten SAPS-II-Wert hatte mit 45.39 ± 15.45 Punkten die Gruppe PUL, gefolgt von 43.30 ± 13.77 Punkten in der Gruppe der Septiker und 42.79 ± 22.45 Punkten in der Gruppe LBPS (siehe Tabelle 6).

Für eine Interpretation der Scores wird auf Kapitel 2.6.2 im Methodenteil verwiesen.

Tabelle 6: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – intensivmedizinische Scores

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
APACHE II	21.37 ± 8.06	21.44 ± 8.01	19.12 ± 7.62	20.41 ± 7.85	$F_{(2.78)} = 0.817, p = 0.445$
SOFA	10.77 ± 4.83	9.17 ± 4.18	9.76 ± 4.98	10.00 ± 4.74	$F_{(2.78)} = 0.708, p = 0.496$
SAPS II	43.30 ± 13.77	45.39 ± 15.45	42.79 ± 22.45	43.56 ± 16.97	$F_{(2.78)} = 0.139, p = 0.870$

3.1.4 Klinischer Hintergrund – Beatmungsstatus

Der Vergleich des Beatmungsstatus zeigte, dass über die Hälfte der Patientinnen und Patienten (56.8 %) spontan atmete und keine mechanische Beatmung oder Atemunterstützung

benötigte. In der LBPS-Gruppe atmeten 19 Patientinnen und Patienten (57.6 %) spontan und jeweils sieben Patientinnen und Patienten (21.2 %) wurden druckunterstützt oder druckkontrolliert beatmet. In der SEP-Gruppe atmeten 20 Patientinnen und Patienten (66.7 %) spontan, 6 (20 %) wurden druckunterstützt und 4 (13.3 %) druckkontrolliert beatmet. Mit nur 7 Patientinnen und Patienten (38.9 %) hatte die Gruppe PUL die wenigsten spontan atmenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer.

Insgesamt 61.1 % der Patientinnen und Patienten erhielten Unterstützung von einem Beatmungsgerät, davon 4 (22.2 %) im druckunterstützten und 7 (38.9 %) im druckkontrollierten Modus.

Wird die PUL- mit der SEP-Gruppe verglichen, war ein sehr starker Trend zur signifikant häufigeren druckunterstützten oder druckkontrollierten Atemunterstützung zu Beginn der Intensivbehandlung bei den lungenkranken PUL-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu den Sepsispatientinnen und -patienten bemerkbar (61.1 % vs. 33.3 %, $\chi^2_{(1)} = 3.53$, $p = 0.06$).

Unterschiede zwischen dem allgemeinen Beatmungsstatus (spontan vs. druckunterstützt vs. druckkontrollierte Atmung) zwischen den drei Patientengruppen fanden sich allerdings nicht ($p = 0.298$; Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – Beatmungsstatus

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
Spontan	20/30 (66.7 %)	7/18 (38.9 %)	19/33 (57.6 %)	46/81 (56.8 %)	$\chi^2_{(4)} = 4.89$, $p = 0.298$
Druckunterstützt	6/30 (20.0 %)	4/18 (22.2 %)	7/33 (21.2 %)	17/81 (21.0 %)	
Druckkontrolliert	4/30 (13.3 %)	7/18 (38.9 %)	7/33 (21.2 %)	18/81 (22.2 %)	

3.1.5 Klinischer Hintergrund – Mortalität

Von der gesamten Studienpopulation konnten 46 Patientinnen und Patienten (56.8 %) entlassen werden, weitere 4 Patientinnen und Patienten (4.9 %) verstarben nach Verlegung auf die Normalstation, und 31 Patientinnen und Patienten (38.3 %) verstarben noch auf der Intensivstation unter Ausschöpfung aller sinnvollen intensivmedizinischen Maßnahmen und unter Berücksichtigung des mutmaßlichen Patientenwillens.

Die vergleichsweise meisten Todesfälle innerhalb einer Gruppe auf der ITS verzeichnete mit der Hälfte der Patientinnen und Patienten die Gruppe PUL (50 %). In der LBPS-Gruppe verstarben 39.4 % Patientinnen und Patienten, auch hier alle auf der Intensivstation. In der Gruppe SEP fiel auf, dass mit einer Mortalität von 30 % zwar die wenigsten Patientinnen und

Patienten auf der ITS verstarben, allerdings verstarben weitere 4 Patientinnen und Patienten (13.3 %) nach Verlegung auf die Normalstation noch innerhalb desselben Krankenhausaufenthalts. So fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Diagnosegruppen bzgl. der Mortalität, aber ein Trend zur Signifikanz ($p = 0.084$; Tabelle 8 und Abbildung 9).

Tabelle 8: Klinischer Hintergrund der Studienpopulation – Mortalität

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
<i>Tod in ICU</i>	9/30 (30.0 %)	9/18 (50.0 %)	13/33 (39.4 %)	31 /81 (38.3 %)	$\chi^2_{(4)} = 8.26, p = 0.084$
<i>Tod post ICU</i>	4/30 (13.3 %)	0/18 (00.0 %)	0/33 (0.0 %)	4 /81 (4.9 %)	
<i>Entlassung</i>	17/30 (56.7 %)	9/18 (50.0 %)	20/33 (60.6 %)	46/81 (56.8 %)	

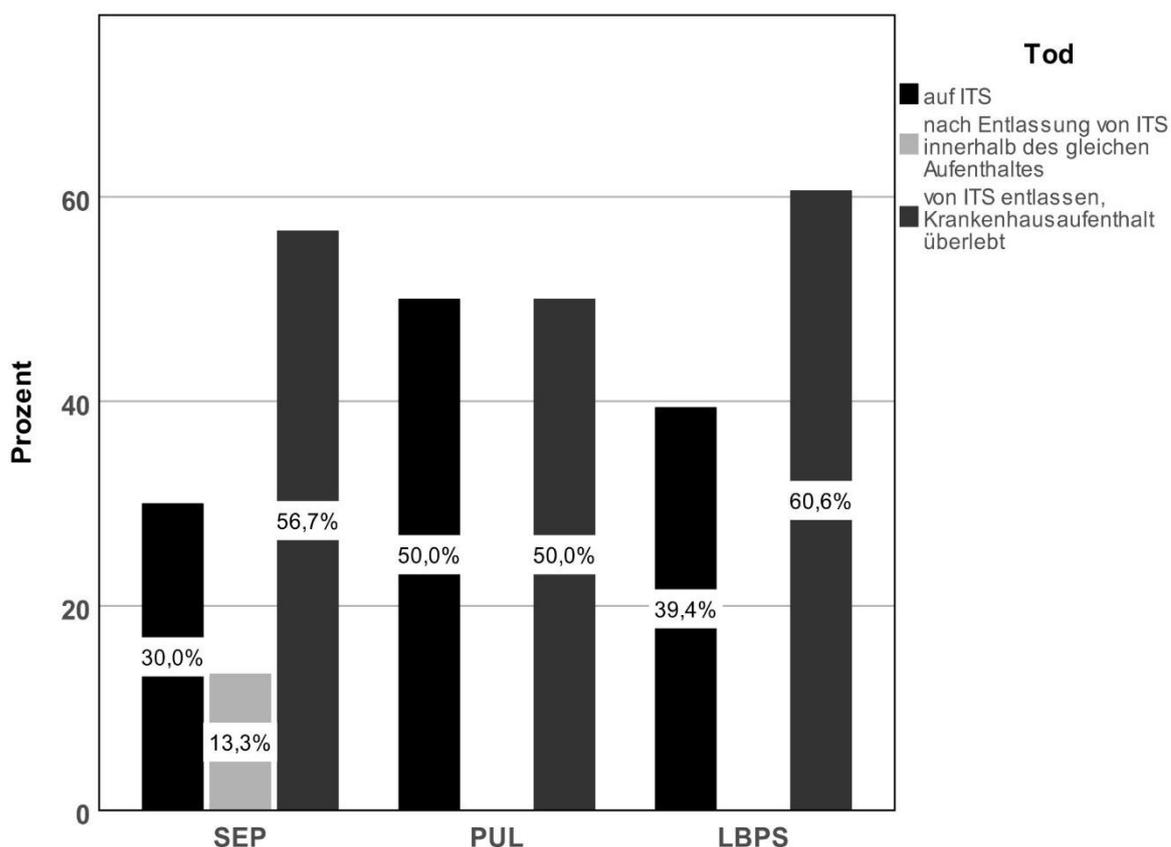


Abbildung 9: Mortalität innerhalb der Patientengruppen

Somit lässt sich zusammenfassen, dass sich die drei Diagnosegruppen bis auf ihr Alter nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die erhobenen Scores lassen darauf schließen, dass für alle Patientinnen und Patienten Dysfunktionen multipler Organsysteme bestanden, was

sich unabhängig vom primären Organversagen zeigte. Beatmungsstatus, Liegedauer und Mortalität als weitere Indikatoren der Schwere der Erkrankung unterschieden sich innerhalb der Gruppen nur unwesentlich.

3.2 Ergebnisse H II: hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter wurden in dieser Arbeit in Basisparameter, die ohne erweitertes Monitoring gemessen werden konnten, und erweiterte hämodynamische Parameter eingeteilt.

3.2.1 Hämodynamische Basisparameter

Die durchschnittliche HF innerhalb der Gruppen lag bei 91 ± 19 Schlägen pro Minute, wobei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten ($p \leq 0.050$): Über der durchschnittlichen HF des Gesamtkollektivs lag die HF in der Gruppe SEP mit 97 ± 19 Schlägen pro Minute und war somit signifikant höher als die HF der LBPS-Gruppe (86 ± 19 bpm, $p = 0.019$). Die durchschnittliche HF der Gruppe PUL lag bei 92 ± 16 Schlägen pro Minute und unterschied sich nicht von der HF der anderen beiden Gruppen ($p > 0.245$).

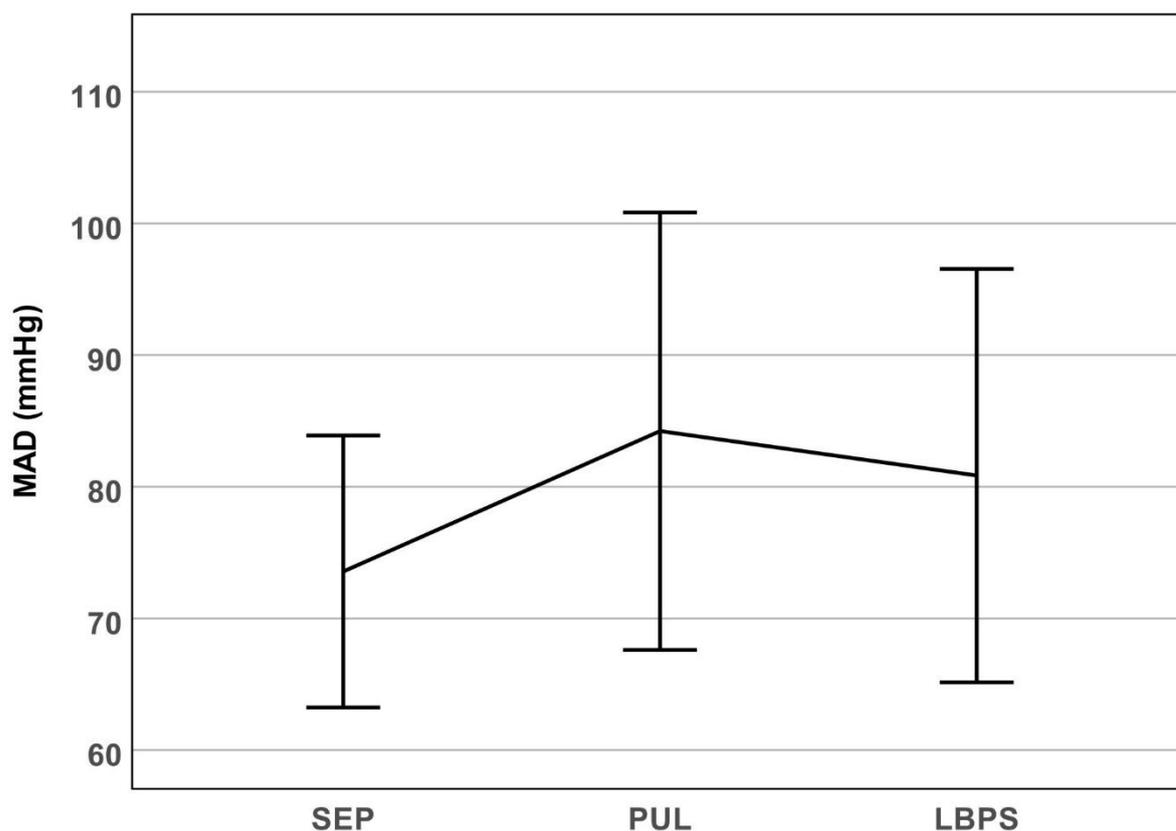
Im gesamten Kollektiv wurden 83.5 % der ersten Messungen an Patientinnen und Patienten durchgeführt, die sich im Sinusrhythmus befanden. Die Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander ($p = 0.494$). Die einzelnen Werte sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die Patientinnen und Patienten hatten im Mittel einen systolischen Blutdruck von 126 ± 20 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 58 ± 13 mmHg. Die relativ hohen Standardabweichungen lassen auf ein heterogenes klinisches Bild schließen, das jedoch isoliert betrachtet keinen Rückschluss auf den hämodynamischen Status erlaubt.

Tabelle 9: Hämodynamische Basisparameter

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
Herzfrequenz	97.27 ± 18.87	91.94 ± 15.86	85.73 ± 19.08	91.38 ± 18.83	$F_{(2,78)} = 3.12, p = 0.050$
<i>Post hoc</i>	$t_{(61)} = 2.41, p = 0.019$	$t_{(49)} = 1.18, p = 0.245$	LBPS vs.		
	$t_{(46)} = 1.00, p = 0.322$	PUL vs.			
Rhythmus					
<i>Sinusrhythmus</i>	23/29 (79.3 %)	14/18 (77.8 %)	29/32 (90.6 %)	66/81 (83.5 %)	$\chi^2_{(4)} = 3.40, p = 0.494$
<i>Absolute Arrhythmie</i>	5/29 (17.2 %)	4/18 (22.2 %)	2/32 (6.3 %)	11/81 (13.9 %)	

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
<i>Sinusarrhythmie</i>	1/29 (3.4 %)	0/18 (0.0 %)	1/32 (3.1 %)	2/81 (2.5 %)	
Systole	122.63 ± 15.38	128.67 ± 23.75	127.94 ± 21.79	126.14 ± 20.08	$F_{(2.78)} = 0.73, p = 0.486$
Diastole	54.93 ± 15.21	59.50 ± 11.81	58.82 ± 12.28	57.53 ± 13.34	$F_{(2.78)} = 0.92, p = 0.404$
MAD	73.57 ± 10.33	84.22 ± 16.62	80.85 ± 15.70	78.90 ± 14.65	$F_{(2.78)} = 3.70, p = 0.029$
	$t_{(61)} = 2.15,$ $p = 0.035$	$t_{(49)} = 0.72,$ $p = 0.476$	LBPS vs.		
	$t_{(20.01)} =$ 2.45, $p = 0.022$	PUL vs.			
Vasopressor (ja)	22/30 (73.3 %)	9/18 (50.0 %)	18/33 (54.5 %)	49/81 (60.5 %)	$\chi^2_{(2)} = 3.40, p = 0.184$

Der MAD, welcher den Behandelnden als wichtige Stellgröße in der Intensivtherapie dient, lag im Bereich von 78.90 ± 14.65 mmHg. Allerdings fällt ein signifikant erniedrigter MAD von 73.57 ± 10.33 mmHg bei den Sepsispatientinnen und -patienten im Vergleich zu beiden anderen Gruppen auf (PUL: 84.22 ± 16.62 , LBPS: 80.85 ± 15.70 ; $p = 0.029$; Abbildung 10).



Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abbildung 10: Vergleich des MAD in mmHg

Viele Patientinnen und Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung katecholaminpflichtig, was einen starken Einfluss auf den zuvor vorgestellten MAD hat. In der Gruppe SEP waren 73.3 % katecholaminpflichtig, in der Gruppe PUL 50 % und in der LBPS-Gruppe 54.5 %. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0.184$).

3.2.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Der HI lag in der Gesamtstichprobe bei 3.77 ± 1.39 l/(min*m²). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.637$): In der LBPS-Gruppe lag er bei 3.81 ± 1.18 l/(min*m²), am niedrigsten war er in der Gruppe PUL mit 3.49 ± 1.10 l/(min*m²), am höchsten in der SEP-Gruppe mit 3.89 ± 1.71 . In allen Gruppen lag der Mittelwert innerhalb der angestrebten 3–5 l/(min*m²). Werden die Standardabweichungen allerdings näher betrachtet, fällt auf, dass sich die Werte über die Grenzen der normwertigen Messungen erstrecken (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Erweitertes hämodynamisches Monitoring

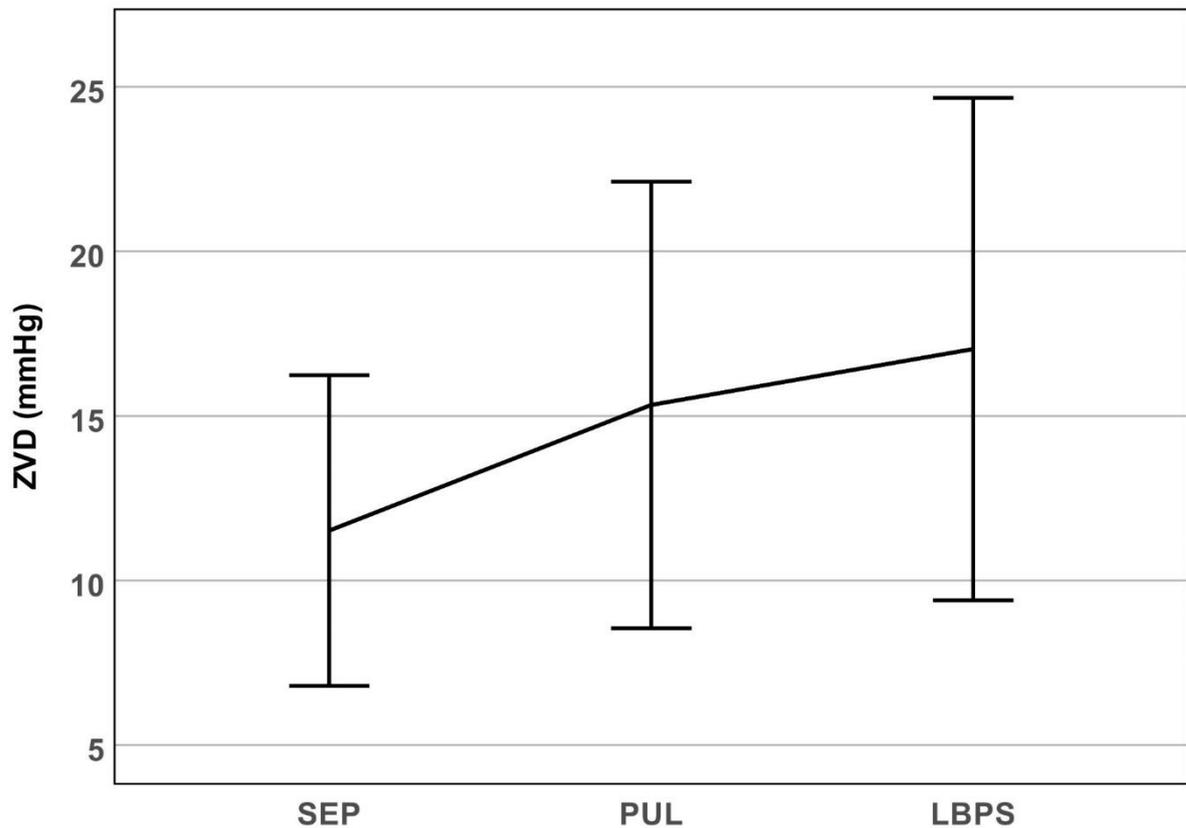
Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
HI	3.89 ± 1.71	3.49 ± 1.10	3.81 ± 1.18	3.77 ± 1.39	$F_{(2.75)} = 0.45, p = 0.637$
SVI	37.47 ± 16.21	39.18 ± 12.66	45.19 ± 14.77	40.91 ± 15.16	$F_{(2.75)} = 2.18, p = 0.120$
Vorlast					
ZVD	11.52 ± 4.72	15.33 ± 6.78	17.03 ± 7.63	14.62 ± 6.88	$F_{(2.76)} = 5.62, p = 0.005$
<i>Post hoc</i>	$t_{(59)} = 3.35,$ $p = 0.001$	$t_{(48)} = 0.79,$ $p = 0.436$	LBPS vs.		
	$t_{(45)} = 2.28,$ $p = 0.028$	PUL vs.			
GEDI	776.83 ± 236.90	834.18 ± 263.46	733.13 ± 185.25	771.47 ± 224.09	$F_{(2.76)} = 1.15, p = 0.323$
SVV	14.54 ± 7.42	12.63 ± 7.82	12.32 ± 5.46	13.52 ± 6.80	$F_{(2.69)} = 0.82, p = 0.443$
PPV	12.33 ± 6.90	13.24 ± 8.11	11.23 ± 6.44	12.09 ± 6.96	$F_{(2.71)} = 0.47, p = 0.629$
Nachlast					
SVRI	1391.40 ± 483.09	1544.41 ± 580.09	1515.77 ± 522.40	1474.18 ± 518.26	$F_{(2.78)} = 0.63, p = 0.534$
Kontraktilität					
GEF	19.51 ± 6.66	19.12 ± 4.69	24.37 ± 7.19	21.38 ± 6.89	$F_{(2.74)} = 0.48, p = 0.006$
<i>Post hoc</i>	$t_{(58)} = 2.71,$ $p = 0.009$	$t_{(46)} = 2.71,$ $p = 0.009$	LBPS vs.		
	$t_{(44)} = 0.215,$ $p = 0.830$	PUL vs.			
CPI	0.67 ± 0.36	0.70 ± 0.30	0.68 ± 0.30	0.68 ± 0.32	$F_{(2.73)} = 0.05, p = 0.951$
dPmax	1348.87 ± 582.19	1263.00 ± 381.32	1269.72 ± 673.91	1298.33 ± 581.32	$F_{(2.76)} = 0.18, p = 0.836$

Parameter	SEP	PUL	LBPS	Gesamt	Statistik
Quantifizierung des Lungenödems					
ELWI	10.97 ± 7.06	13.88 ± 6.93	10.48 ± 7.34	11.41 ± 6.93	$F_{(2.78)} = 1.44, p = 0.244$
PVPI	1.51 ± 0.76	2.13 ± 0.80	1.60 ± 0.76	1.68 ± 0.79	$F_{(2.74)} = 3.79, p = 0.027$
<i>Post hoc</i>	$t_{(58)} =$ 0.44, $p = 0.660$	$t_{(46)} = 2.26,$ $p = 0.028$	LBPS vs.		
	$t_{(44)} =$ 2.63, $p = 0.012$	PUL vs.			

Bei der Betrachtung des SVI fällt auf, dass sich die Gesamtgruppe mit 40.91 ± 15.16 ml/m² am unteren Ende der normwertigen 40–60 ml/m² bewegt. Am geringsten war das Schlagvolumen bei der Gruppe SEP mit 37.47 ± 16.21 ml/m² und am höchsten bei der Gruppe LBPS mit 45.19 ± 14.77 ml/m², bei der Gruppe PUL waren es 39.18 ± 12.66 ml/m², wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand ($p = 0.120$).

Vorlastparameter

Der ZVD, hier als druckbasierter Vorlastparameter eingeordnet, lag je nach Literatur im normalen oder leicht erhöhten Bereich, wenn von einem in der Literatur beschriebenen Normwert von 3–12 mmHg ausgegangen wird, bei dem nur Gruppe SEP mit 11.52 ± 4.72 am oberen Ende der Skala im Zielbereich lag. Im Vergleich dazu deutlich und auch signifikant erhöht waren die ZVDs der anderen beiden Gruppen, wie in Abbildung 11 dargestellt (LBPS: $17.03 \pm 7.63, p=0.001$; PUL: $15.33 \pm 6.78, p = 0.028$).



Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abbildung 11: Vergleich des ZVD in mmHg

Der Index des GEDI lag in der Gruppe PUL mit $834.18 \pm 263.46 \text{ ml/m}^2$ im Mittel über dem Referenzbereich von $680\text{--}800 \text{ ml/m}^2$. In den Gruppen SEP und LBPS lag der GEDI mit $776.83 \pm 236.90 \text{ ml/m}^2$ (SEP) und $733.13 \pm 185.25 \text{ ml/m}^2$ (LBPS) ebenfalls im Referenzbereich. Auch hier lagen die Standardabweichungen bei jeder der Gruppen weit außerhalb dieses Intervalls. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich nicht ($p = 0.323$).

Die dynamischen Vorlastparameter in Form der Variation der SVV und des PPV lagen sowohl bei der Gesamtgruppe als auch in den Einzelgruppen bei beiden Werten oberhalb einer Variabilität von 10 %, wie der obigen Tabelle 10 entnommen werden kann. Gruppenunterschiede konnte keine festgestellt werden (SVV: $p = 0.443$, PPV: $p = 0.629$).

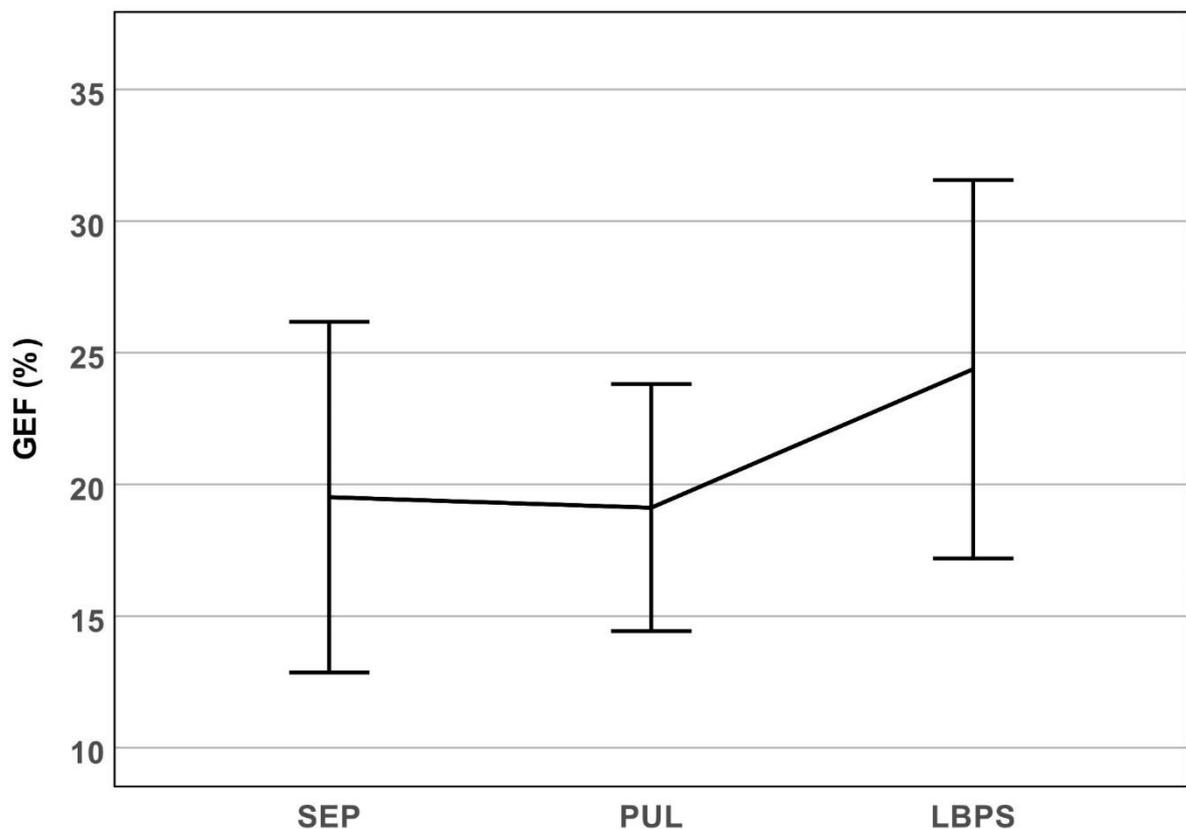
Nachlastparameter

Der systemisch vaskuläre SVRI war, bezogen auf die vom Hersteller angegebenen normwertigen $1700\text{--}2400 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}\cdot\text{m}^{-5}$, in allen Gruppen erniedrigt. Der durchschnittliche SVRI betrug $1474.18 \pm 518.26 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}\cdot\text{m}^{-5}$, und auch hier wiesen hohe Standardabweichungen auf ein heterogenes Bild hin. Am niedrigsten war der systemische Widerstand in der Gruppe SEP mit einem SVRI von $1391.40 \pm 483.09 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}\cdot\text{m}^{-5}$, in Gruppe PUL lag er bei $1544.41 \pm$

580.09 dyn*s*cm-5*m², bei der Gruppe LBPS war er bei 1515.77 ± 522.40 dyn*s*cm-5*m². Auch hier konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden ($p = 0.534$).

Kontraktilität

Die GEF, die bei Gesunden laut aktueller Literatur (Herstellerangaben) 25–35 % beträgt, war in allen Gruppen erniedrigt. Die Gruppe LBPS lag im Mittel mit 24.37 ± 7.19 % nur knapp unter der unteren Grenze, während die Werte der Gruppe der SEP- und PUL-Patientinnen und -Patienten deutlich erniedrigt waren und sich signifikant von der Gruppe der LBPS-Patientinnen und -Patienten abhoben, wie Abbildung 12 zeigt (SEP: 19.51 ± 6.66 %, PUL: 19.12 ± 4.69 %, $p = 0.009$).



Fehlerbalken: +/- 1 SD

Abbildung 12: Vergleich der GEF in %

Der CPI als Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität wurde innerhalb des Kollektivs mit 0.68 ± 0.32 W/m² gemessen, die einzelnen Gruppen LBPS mit 0.68 ± 0.30 W/m², SEP mit 0.67 ± 0.36 W/m² und PUL mit 0.70 ± 0.30 W/m² unterschieden sich nur unwesentlich davon. Es gab keinerlei signifikanten Unterschied ($p = 0.951$).

Der $\Delta P/\Delta t_{\max}$ lag im gesamten Kollektiv bei 1298.33 ± 581.32 mmHg/s. Im Gruppenvergleich zeigte die Gruppe SEP die höchsten Werte mit 1348.87 ± 582.19 mmHg/s. Die Gruppe LBPS

lag bei 1269.72 ± 673.91 mmHg/s und somit sehr nahe an der Gruppe PUL mit 1263.00 ± 381.32 mmHg/s. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0.836$), wie aus der obigen Tabelle 10 hervorgeht.

Lungenödem

Im Gesamtkollektiv war der ELWI mit 11.41 ± 6.93 ml/kg erhöht und lag über dem physiologischen Wert von 3–7 ml/kg. Die höchsten Werte mit 13.88 ± 6.93 ml/kg lagen in Gruppe PUL vor. Die niedrigsten Werte fanden sich in der Gruppe LBPS mit 10.48 ± 7.34 ml/kg. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Sepsis lag mit 10.97 ± 7.06 ml/kg dazwischen. Der ELWI war somit innerhalb der Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.244$).

Liegt ein auf Basis des ELWI diagnostiziertes Lungenödem vor, kann der PVPI bei der Unterscheidung von kardialer ($PVPI < 3$) oder nicht kardialer Genese ($PVPI > 3$) helfen. Der PVPI war mit 2.13 ± 0.80 am höchsten in der Gruppe PUL. Die beiden anderen Gruppen lagen mit 1.60 ± 0.76 in der LBPS-Gruppe und 1.51 ± 0.76 in der SEP-Gruppe unter dem Mittelwert des Gesamtkollektivs von 1.68 ± 0.79 .

Bei dem hier erfolgten Gruppenvergleich sollte berücksichtigt werden, dass der PVPI nur im Einzelfall aussagekräftig ist. Erst wenn der ELWI 10 ml/kg überschreitet, liegt laut diesem Parameter ein Lungenödem vor, sodass dessen Genese mithilfe des PVPI bestimmt werden kann. So fließt im Gruppenvergleich der PVPI von Patientinnen und Patienten ohne erhöhten ELWI mit in die Berechnung ein und suggeriert fälschlicherweise ein kardiales Pumpversagen. Keiner dieser Mittelwerte kann daher aufgrund der fehlenden Kopplung mit dem ELWI als aussagekräftig betrachtet werden, zudem fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.027$).

3.2.3 Hämodynamisches Profil der Diagnosegruppen

Aus den obigen Tabellen 9 und 10 wird ersichtlich, dass die Patientinnen und Patienten unserer Stichprobe mit Sepsis durch hohe Herzfrequenzen von 97.27 ± 18.87 Schlägen pro Minute, einem niedrigen Perfusionsdruck erkennbar durch einen mittelarteriellen Druck von 73.57 ± 10.33 mmHg im Verhältnis zu hohen ZVD-Werten von 11.52 ± 4.72 mmHg, bei weitgehend normwertigen enddiastolischen Volumina von 776.83 ± 236.90 ml/m², einem verminderten peripheren Gefäßwiderstand bei einem SVRI von 1391.40 ± 483.09 dyn*s*cm⁻⁵*m², einer erniedrigten globalen Ejektionsfraktion von 19.51 ± 6.66 % und einem erhöhten extravaskulären Lungenwasser bei einem ELWI von 10.97 ± 7.06 ml/kg gekennzeichnet waren.

In der Gruppe der pulmonal bedingten Aufnahmen war das Bild ähnlich. Die Herzfrequenz war mit 91.94 ± 15.86 Schlägen pro Minute etwas niedriger als bei Gruppe SEP, der Perfusionsdruck war durch einen höheren MAD von 84.22 ± 16.62 mmHg und trotz höherem ZVD von 15.33 ± 6.78 mmHg erhöht. Der GEDI war mit 834.18 ± 263.46 ml/m² leicht erhöht, der SVRI

mit $1544.41 \pm 580.09 \text{ dyn*s*cm-5*m}^2$ erniedrigt und die globale Ejektionsfraktion mit $19.12 \pm 4.69 \%$ eingeschränkt. Wenn auch nicht statistisch signifikant war dies die Gruppe mit dem höchsten ELWI von $13.88 \pm 6.93 \text{ ml/kg}$ ($p = 0.244$).

In der Gruppe der gastrointestinalen Aufnahmediagnosen LBPS war die Herzfrequenz mit 85.73 ± 19.08 Schlägen pro Minute am niedrigsten, ein mittelarterieller Druck von $80.85 \pm 15.70 \text{ mmHg}$ stand einem stark erhöhten ZVD von $17.03 \pm 7.63 \text{ mmHg}$ gegenüber ($p = 0.005$; Tabelle 9).

Die Gruppe hatte im Mittel einen normwertigen GEDI von $733.13 \pm 185.25 \text{ ml/m}^2$ und einen ebenfalls erniedrigten SVRI von $1515.77 \pm 522.40 \text{ dyn*s*cm-5*m}^2$, bei einer weitestgehend intakten GEF mit $24.37 \pm 7.19 \%$. Auch hier war der ELWI mit $10.48 \pm 7.34 \text{ ml/kg}$ erhöht, wie aus Tabelle 10 ersichtlich wird.

3.3 Ergebnisse H III: Einfluss zentraler hämodynamischer Parameter im zeitlichen Verlauf auf die Mortalität

Von 81 Patientinnen und Patienten wiesen 58 (71.6 %) mindestens fünf PICCO®-Messungen vor dem definierten Endpunkt (Tod bzw. Entlassung auf die Normalstation) auf (LBPS: $19/33 = 57.6 \%$, PUL: $15/18 = 83.3 \%$, SEP = $24/30$ Patienten = 80.0%). Da die Patientinnen und Patienten der LBPS-Gruppe eher kürzer auf der ITS verblieben und daher weniger tägliche Messungen durchgeführt wurden, wurde diese Patientengruppe etwas stärker reduziert.

Die Patientinnen und Patienten der Gruppe SEP wiesen dabei einen durchschnittlichen PICCO®-Gesamtwert von 5.71 ± 3.52 auf, die Gruppe PUL von 6.40 ± 3.07 und die Gruppe LBPS von 4.0 ± 3.62 . Die Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander ($p = 0.111$, $\text{Eta}_p^2 = 0.077$).

Im Rahmen der univariaten logistischen Regression ergab sich, dass das Risiko für die Patientinnen und Patienten der Gruppe SEP zu versterben, mit steigendem PICCO®-Gesamtwert im Vergleich zur LBPS-Gruppe signifikant anstieg ($p = 0.028$), wenn es mit der LBPS-Gruppe verglichen wurde. Ähnliches fand sich für die Gruppe PUL, deren Risiko zu versterben ebenfalls mit steigendem PICCO®-Gesamtscore signifikant anstieg, wenn sie mit der Gruppe LBPS verglichen wurde ($p = 0.032$). Das Regressionsmodell erklärte dabei 16.8 % der Gesamtvarianz (Nagelkerkes $R^2 = 0.168$; Tabelle 11).

Tabelle 11: Univariate log. Regression des Einflusses von Diagnosegruppe, PICCO®-Gesamtscore und deren Interaktion auf das zeitnahe Versterben

Univariate log. Regression		
Prädiktor	OR [95%-K]	p-Wert
Diagnosegruppe		
LBPS (Referenz)		

Univariate log. Regression			
	SEP	2.03 [0.59–6.93]	<i>p</i> = 0.261
	PUL	1.96 [0.49–7.77]	<i>p</i> = 0.339
PICCO®-Gesamtscore		1.18 [1.01–1.39]	<i>p</i> = 0.042
Diagnosegruppe x			
PICCO®-Gesamtscore für:			
	LBPS (Referenz)		
	SEP	1.21 [1.02–1.44]	<i>p</i> = 0.028
	PUL	1.24 [1.02–1.50]	<i>p</i> = 0.032

Um zu testen, ob es einen kritischen PICCO®-Gesamtwert gab, ab dem ein Versterben in naher Zukunft wahrscheinlicher wurde, wurde im nächsten Schritt eine ROC-Kurve berechnet. Dies sollte es ermöglichen, einen Cut-off-Wert zu identifizieren.

Hierzu wurde im ersten Schritt eine ROC-Kurve für alle Patientinnen und Patienten berechnet, die, wie oben erläutert, einen PICCO®-Gesamtwert aufwiesen ($n = 58$). Für diese gruppenunabhängige Gesamtstichprobe zeigte sich, dass ab einem PICCO®-Gesamtscore von 6.5 das Risiko zu versterben signifikant anstieg (AUC: 0.66 ± 0.074 , 95%-KI [0.51–0.80], $p = 0.040$, $n = 58$). Dabei lag eine Sensitivität von 53.6 % und eine Spezifität von 80 % vor (siehe Abbildung 13).

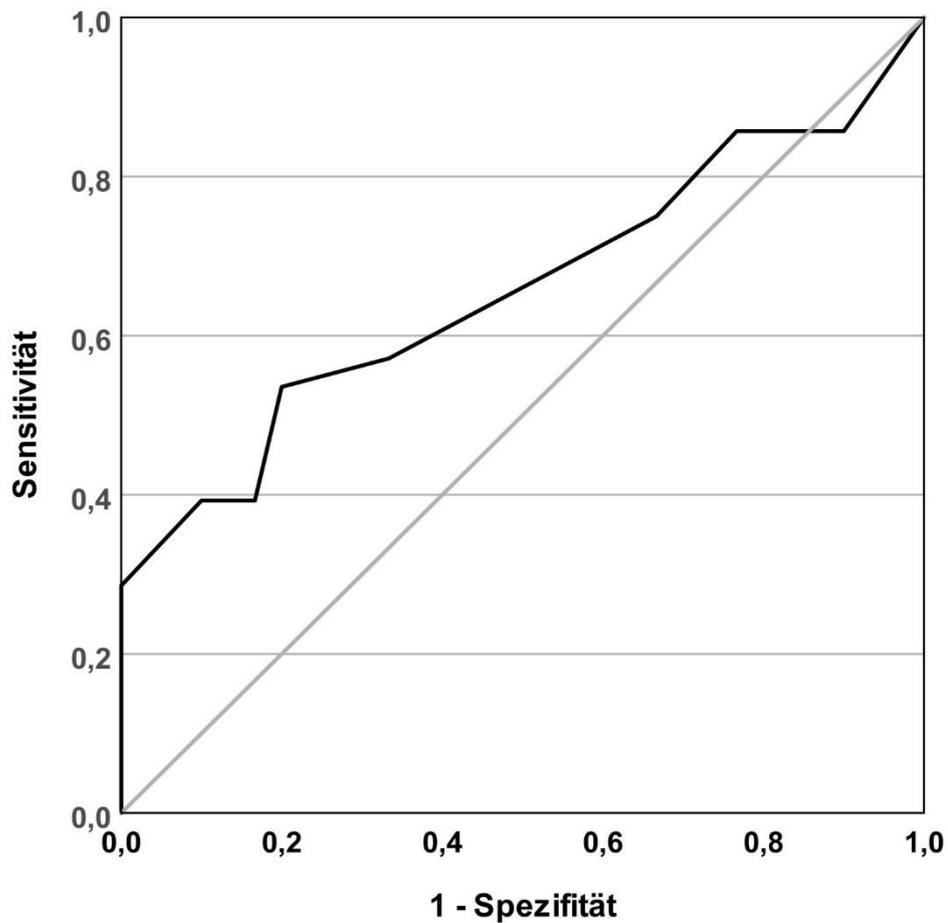


Abbildung 13: ROC-Kurve aller in die PICCO®-Gesamtscore-Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Wird die ROC-Kurve einzeln für die verschiedenen Diagnosegruppen berechnet, zeigt sich, dass der PICCO®-Gesamtscore für LBPS-Patientinnen und -Patienten keinen prädiktiven Wert für das Versterben hatte (AUC: 0.37 ± 0.015 , 95%-KI [0.07–0.67], $p = 0.353$, $n = 19$). Ein Cut-off-Wert konnte somit nicht ermittelt werden (s. Abbildung 14).

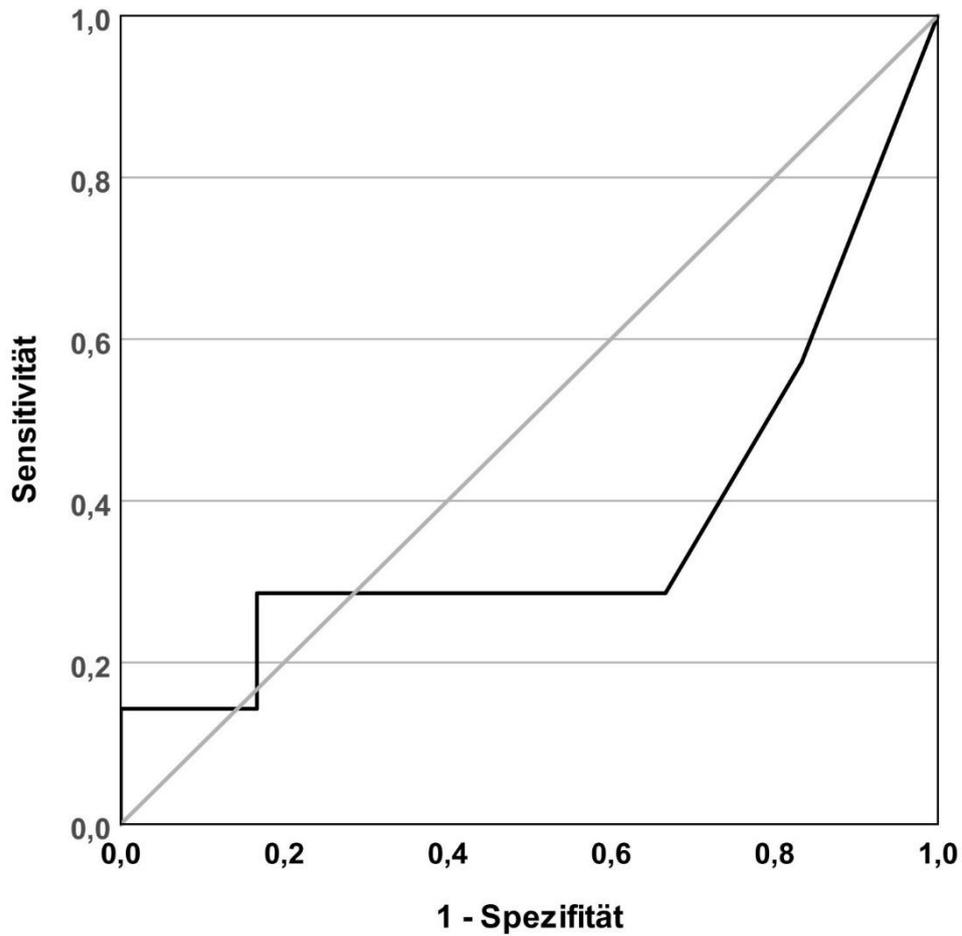


Abbildung 14: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der LBPS-Gruppe

Bei den Sepsispatientinnen und -patienten ließ sich ebenfalls kein Cut-off-Wert identifizieren, auch wenn eine Tendenz zu erkennen war (AUC: 0.685 ± 0.109 , 95%-KI [0.47–0.90], $p = 0.125$, $n = 24$; Abbildung 15).

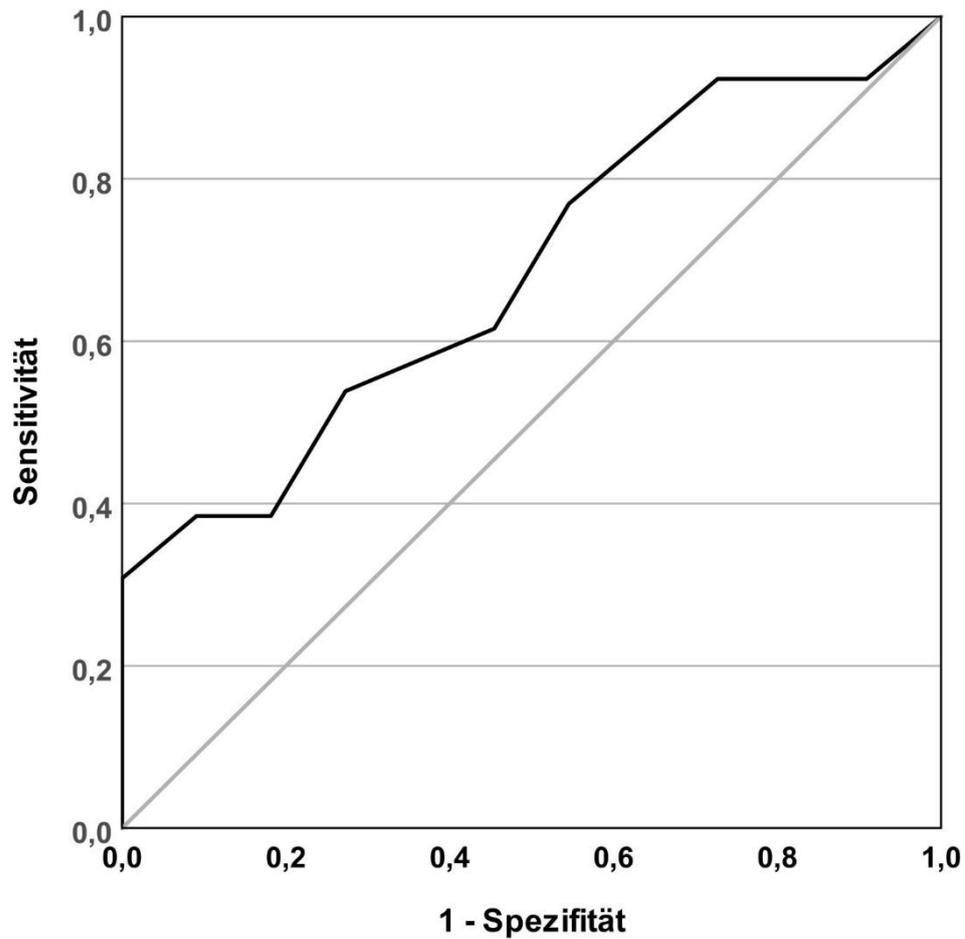


Abbildung 15: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der SEP-Gruppe

In der Gruppe PUL zeigte sich hingegen, dass ab einem PICCO®-Gesamtwert von 6.5 die Wahrscheinlichkeit zu versterben signifikant erhöht war (AUC: 0.86 ± 0.10 , 95%-KI [0.67–1.00], $p = 0.021$; $n = 15$). Die Sensitivität lag dabei bei 75.0 %, die Spezifität bei 85.6 %, wie Abbildung 16 zeigt.

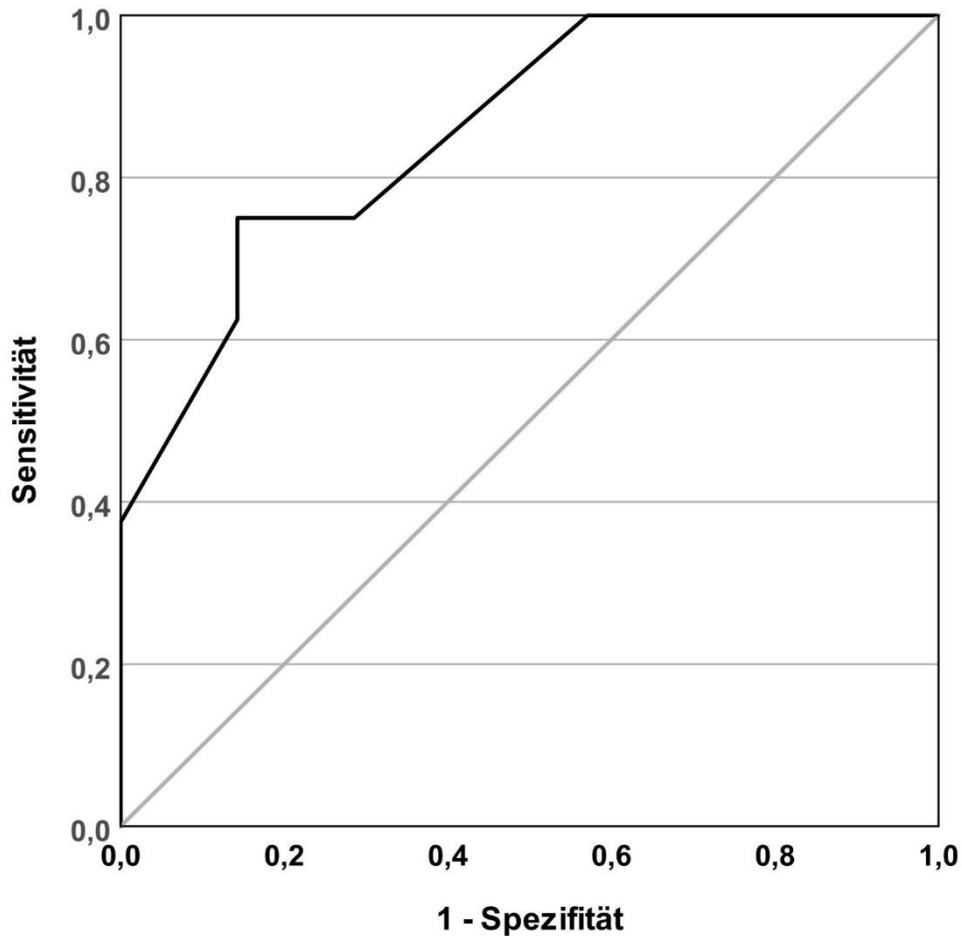


Abbildung 16: ROC-Kurve des prädikativen Wertes zu versterben in der PUL-Gruppe

Somit lässt sich feststellen, dass die Auswertung zentraler hämodynamischer Parameter im zeitlichen Verlauf einen deutlichen prädiktiven Wert für das zeitnahe Versterben hatte. Dies zeigte sich für die Gruppen SEP und PUL, wenn sie mit der Gruppe LBPS verglichen wurden. Ein höherer Wert des PICCO®-Gesamtwertes war in beiden Gruppen signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert.

Für die Gruppe PUL konnte weiterhin ein kritischer Wert von 6.5 ermittelt werden, ab welchem das Risiko zeitnah zu versterben signifikant anstieg.

4 Diskussion

4.1 Studienhintergrund

Das hämodynamische Monitoring von Intensivpatientinnen und -patienten mit MOV ist unabhängig von der Genese ein zentraler Bestandteil der Kreislauftherapie zur Aufrechterhaltung der Gewebperfusion lebensnotwendiger Endorgane. Häufig genutzt wird hierfür das PICCO®-System, das neben der Thermodilution als Goldstandard der Herzzeitvolumenmessung auch kontinuierliche Messungen zur Einschätzung der Kreislauffunktion mithilfe der PCA erlaubt. Einzelne Parameter und Indizes wurden bereits innerhalb bestimmter isolierter Patientensubgruppen untersucht. Bislang wurden die durch unterschiedliche Ursachen des MOV entstehenden hämodynamischen Profile jedoch noch nicht direkt miteinander verglichen.

In der hier durchgeführten Studie werden deshalb typische hämodynamische Profile von Intensivpatientinnen und -patienten auf einer gastroenterologischen Intensivstation identifiziert und unter Berücksichtigung der verschiedenen Aufnahmediagnosen miteinander verglichen. Dies geschieht mit dem Ziel, personalisierte Ansätze der Volumentherapie zu finden, welche die Prognose der jeweiligen Patientinnen und Patienten verbessern, oder zumindest genauere Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des individuellen Versterbens zu ermöglichen.

Um herauszufinden, ob die in unsere Studie eingeschlossen Patientinnen und Patienten eine repräsentative Stichprobe bilden und um die Ergebnisse des hämodynamischen Monitorings besser in einen Kontext setzen zu können, werden im folgenden Kapitel die Ätiologien und die Demografie unserer Patientenpopulation mit Ergebnissen aus der Literaturrecherche verglichen.

4.2 Diskussion Hypothese I

Die Hypothese 1 lautete:

Die wegen eines MOV auf einer gastroenterologischen Intensivstation aufgenommenen und mit erweitertem hämodynamischem Monitoring versorgten Patientinnen und Patienten sind unabhängig vom primären Organversagen schwer erkrankt. Die gebildeten Subgruppen der zur Aufnahme führenden Grunderkrankung unterscheiden sich nicht in ihrer Schwere, was anhand von intensivmedizinischen Scores, Mortalität und Demografie bestätigt werden soll. Diese wird nachfolgend einer Verifizierung unterzogen.

4.2.1 Verteilung der Genesen innerhalb der Studienpopulation

In unserer Studie waren Patientinnen und Patienten mit nicht pneumogener Sepsis (Gruppe SEP) am häufigsten vertreten. Mit 37 % aller in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren knapp doppelt so viele Patientinnen und Patienten von einer Sepsis betroffen, als die INSEP-Studie mit 17.9 % für deutsche Intensivstationen angibt [119]. Gleichzeitig

schießt die hohe Inzidenz der Sepsis auf unserer Station eine gastroenterologische Ätiologie der Sepsis nicht aus. Die relativ erhöhte Fallzahl gegenüber der epidemiologischen Norm ergab sich möglicherweise aus verschiedenen Gründen. Aufklärungskampagnen und auf Sepsis spezialisierte Arbeitsgruppen trugen dazu bei, das Bewusstsein gegenüber dem Krankheitsbild Sepsis zu schärfen. Die Surviving Sepsis Campaign (SSC) und deren obligate Maßnahmen, die im sogenannten ‚1-hour-Bundle‘ zusammengefasst werden, verdeutlichen auch die Notwendigkeit eines raschen und gezielten Volumenmanagements. Eine Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring auf ITS wurde somit vermutlich besonders bei einem erwarteten schweren Verlauf zügiger gestellt.

Eine bundeseinheitliche Erfassung zu epidemiologischen Daten und Fallzahlen der Sepsis, insbesondere zur 30- und 90-Tages-Mortalität, ist derzeit noch nicht ausreichend etabliert, somit ist nicht vorhersagbar, ob bei deren Beachtung sich die Ergebnisse womöglich angeglichen hätten [30].

Die zweite Gruppe bildeten 22.2 % Patientinnen und Patienten mit akutem Lungenversagen im Rahmen einer Pneumonie oder eines bereits manifesten ARDS (Gruppe PUL). Die LUNG-SAFE-Studie, deren Daten in 50 Ländern über einen Monat hinweg im Winter 2014 erhoben wurden, zeigte ein der Berlin-Klassifikation entsprechendes ARDS bei 10.4 % der Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation, wobei bei vielen die etablierten therapeutischen Standards (Bauchlage, lungenprotektive Beatmung, erhöhter PEEP) mangels eindeutiger Diagnose nicht umgesetzt wurden [8, 61].

Das ARDS ist ein sich zum Syndrom entwickelnder Symptomkomplex, der erst beim Vorliegen *aller* Kriterien diagnostiziert wird. Somit lässt sich eine erhöhte Prävalenz der pulmonal bedingten Aufnahmen in der Stichprobe im Vergleich zur LUNG-SAFE-Studie gut erklären. So wurden z. B. Patientinnen und Patienten in unserer Studie mit Hypoxämie und respiratorischen Symptomen auch ohne Vorliegen bilateraler Infiltrate in der Bildgebung in die Stichprobengruppe PUL inkludiert, sofern eine pulmonale Genese Ursache für die Aufnahme war.

Die dritte Gruppe (Gruppe LBPS) stellte eine Zusammenschau verschiedener gastrointestinaler Krankheitsbilder dar, bei denen oft neben der Aufnahmediagnose weitere gastroenterologische Komorbiditäten ähnlicher Ätiologie vorlagen. Die Inzidenz einzelner Krankheitsbilder unter den Intensivpatientinnen und -patienten lässt sich so aufgrund der schwachen Datenlage schwer quantifizieren. Orientierend lag die Inzidenz pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohner unserer drei häufigsten Aufnahmediagnosen bei 67 für obere und 36 für untere GI-Blutungen, 250 für Leberzirrhose und 30–45 für die akute Pankreatitis, wobei sich daraus nicht auf intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit oder Schwere der Erkrankung schließen lässt [24, 50].

Kommt es aufgrund einer GI-Blutung zu einer hämodynamischen Instabilität, führt eine frühe hämodynamische Stabilisierung zu geringerer Letalität [37]. Insgesamt acht unserer Patientinnen und Patienten wurden aufgrund einer GI-Blutung auf der Intensivstation überwacht, sie machten somit fast 10 % der Stichprobe aus. Im Vergleich dazu fanden Krag et al. in ihrer Studie eine klinisch relevante GI-Blutung in 2.6 % ihrer Intensivpatientinnen und -patienten [68]. Hierbei ist zu beachten, dass es sich dabei um neu aufgetretene Blutungen während des Aufenthalts auf gemischten Intensivstationen handelte, die nicht die primäre Aufnahmeindikation darstellten. Die relativ hohe Fallzahl von GI-Blutungen in unserer Kohorte lässt sich daher durch die gastrointestinale Spezialisierung erklären, denn Patientinnen und Patienten anderer Stationen mit GI-Blutung und intensivmedizinischer Überwachungsnotwendigkeit wurden bevorzugt auf unserer ITS behandelt.

Leberfunktionsstörungen sind in der Studie von McPhail et al. mit einer Prävalenz von 20 % häufig auf ITS anzutreffen und machen über 3.1 % der im Jahr 2012 in Großbritannien auf Intensivstationen aufgenommenen Patientinnen und Patienten aus [86]. Dabei sind vor allem Komplikationen durch Leberzirrhose Auslöser für die Aufnahme auf die Intensivstation, da diese zu einer hämodynamischen Instabilität führen können. Die Therapie bei der pathologischen Hämodynamik, die durch portale Hypertension und deren Folgen entsteht, wurde in 27.6 % dieser Patientinnen und Patienten durch ein erweitertes hämodynamisches Management ergänzt [34, 86].

Immerhin 4.9 % unserer Patientinnen und Patienten wurden aufgrund einer schweren akuten Pankreatitis aufgenommen. Da nur rund 15 % der Fälle einen schweren und damit engmaschig zu überwachenden schweren Verlauf in Form einer nekrotisierenden Pankreatitis entwickeln, ist der Anteil dieser Patientinnen und Patienten an der gesamten Stichprobe relativ hoch. Hierbei kann die pankreatologische Expertise von Prof. Huber eine Rolle gespielt haben, der sich eingehend mit dem hämodynamischen Monitoring bei dieser Patientengruppe befasste [50].

In der Zusammenschau der Inzidenzen lässt sich feststellen, dass von einer plausiblen Verteilung der zur Aufnahme führenden Krankheiten ausgegangen werden kann. Herauszustellen ist dabei die gastroenterologische Spezialisierung der Station mit entsprechend selektiertem Patientengut, wie die Vergleiche mit anderen Studien deutlich zeigen. Diese Spezialisierung ermöglicht einen differenzierten Vergleich der drei Gruppen und stärkt die Aussagekraft der Studie in Bezug auf gastroenterologische Erkrankungen.

4.2.2 Vergleich der Gruppen aufgrund der Demografie

In unserer Studie waren die Patientinnen und Patienten im Mittel 67.01 ± 13.37 Jahre alt, was leicht über dem in der Literatur angegebenen Alter lag: Flaatten et al. beschreiben in ihrer Studie ein steigendes Durchschnittsalter auf Intensivstationen, das 2017 bei 65 Jahren lag

[29]. Anders als bei dem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis bei Sepsis und ARDS waren die Männer in der Gruppe der gastroenterologischen Patienten mit einem Anteil von 66 % vorherrschend. Zudem waren Patientinnen und Patienten der LBPS-Gruppe mit 62.06 ± 15.05 Jahren signifikant jünger ($p = 0.020$) als die der anderen beiden Gruppen.

Wird dieser Altersunterschied ins Verhältnis zur Ätiologie gesetzt, lassen sich Übereinstimmungen zu anderen Studien finden. In der Studie von McPhail et al. war das durchschnittliche Alter von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose 52.3 ± 12.7 Jahre und 64.5 % waren Männer [86]. Auch bei der akuten Pankreatitis sind einzelne Ätiologien alters- und geschlechtsassoziiert. So sind biliäre Pankreatiden bei Frauen zwischen 55 und 75 Jahren am häufigsten, während der äthyltoxische Auslöser bei Männern zwischen 35 und 44 Jahren vorherrscht [109].

Demnach ist davon auszugehen, dass die signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen der intensivmedizinischen Realität entsprechen und am ehesten durch den Zusammenhang zwischen Ätiologie und Geschlechterverteilung bedingt sind.

4.2.3 Scores und Mortalität

Bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden verschiedene Scores, wie der APACHE II, der SAPS II oder der SOFA-Score erhoben, um eine Einschätzung der Organdysfunktion, der benötigten Behandlung sowie der Mortalitätsprädiktion vorzunehmen. Zudem erleichtert die Erhebung der Werte die Vergleichbarkeit der jeweiligen Stichprobe mit anderen Studien mit ähnlichem Patientengut.

Für alle Patientinnen und Patienten der Studie konnte ein durchschnittlicher APACHE-II-Score von 20.41 ± 7.85 Punkten ermittelt werden. Bei einem APACHE-II-Score von 20 Punkten liegt die Mortalität laut Knaus et al. bei nicht operativen Patientinnen und Patienten bei 40 %, was unserer Gesamtstichprobe mit 38.3 % in ICU bzw. gesamt 43.2 % inklusive der post-ITS Tode entspricht. Der geringfügig geringere Score bei der Gruppe der gastrointestinalen Erkrankungen von 19.12 ± 7.62 lässt sich auf die geringere Präzision des APACHE II bei Leberversagen zurückführen, da kein Parameter für die Leberfunktion mit in die Wertung einfließt [65]. Gleichzeitig muss berücksichtigt werden, dass der Score bei Zuverlegungen auf die ICU mit einer Vorlaufzeitverfälschung (Lead Time Bias) assoziiert ist, der zum Beispiel durch eine laufende Volumentherapie zeitkritischer Parameter entsteht [87]. Dieser Bias konnte weitestgehend dadurch eliminiert werden, dass die Scores in unserer Stichprobe meist bei Aufnahme ins MRI berechnet wurden, und nur bei wenigen Patientinnen und Patienten eine nachträgliche Berechnung z. B. bei Zuverlegung erfolgte.

Eine weitere Limitation der Mortalitätsprädiktion des APACHE II ist das Einfließen untersucherabhängiger Variablen, wie der Aufnahmeindikation, welche die Berechnung der Mortalität

beeinflussten. Trotz allem liefert der APACHE-II-Score eine gute Einschätzung der Mortalität und bestätigt die Annahme einer schwer erkrankten Patientenpopulation in unserer Studie.

Der SOFA-Score unserer Patientinnen und Patienten lag im gesamten Kollektiv bei 10.00 ± 4.74 Punkten. Er war bei den Sepsispatientinnen und -patienten mit 10.77 ± 4.83 Punkten am höchsten, was gemessen an seiner Wichtigkeit zur Identifikation des septischen Schocks nicht verwunderlich ist. Der gemessene SOFA-Score der Sepsispatientinnen und -patienten zeigte dabei im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine höhergradige Organdysfunktion an (PUL: 9.17 ± 4.18 ; LBPS: 9.76 ± 4.98).

Der initiale SOFA-Score ließ sich anhand der Validierungsstudie zunächst nicht direkt in Mortalität umrechnen, was allerdings anhand zweier prospektiver Studien [28, 104] ermöglicht wurde. Bei einem Ergebnis von 8–11 Punkten gaben diese eine Mortalität von 33.3–50 % an, was sich mit der Mortalität in unserer Stichprobe deckt.

Auch beim Gruppenvergleich des SAPS-II-Scores von Le Gall et al. [72] waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen erkennbar, denn hier wichen die Diagnoseuntergruppen nur geringfügig von der mittleren Punktzahl von 43.56 ± 16.97 Punkten ab. Die vorhergesagte Mortalität anhand der ursprünglichen Studie lag für den Bereich von 42–46 Punkte bei 28.5–37 % und prädizierte eine geringere Mortalität als die in unserer Stichprobe eingetretene. Zu bedenken ist hier allerdings, dass der Score nur in der Ausgangspopulation validiert wurde und damit auf unsere Population nicht uneingeschränkt übertragbar war.

Die relativ hohen Werte der Scores verdeutlichen, dass in jeder Gruppe mehrere Organsysteme Funktionseinbußen hatten, was es uns erlaubt, MOV unterschiedlicher Auslöser im weiteren Verlauf miteinander zu vergleichen.

Die erste Hypothese kann demnach bestätigt werden: Nicht nur ist das Patientengut unserer Stichprobe schwer erkrankt, die gebildeten Subgruppen unterscheiden sich zudem nur unwesentlich in der Schwere ihrer Erkrankung.

4.3 Diskussion Hypothese II

H2.1: Für die zugrunde liegende Grunderkrankung lassen sich spezifische Unterschiede in den Parametern der Hämodynamik zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ausmachen, die wiederum zu spezifischen hämodynamischen Profilen führen.

H2.2: Die in der Literatur beschriebenen und in der Tabelle 1 zusammengefassten angenommenen hämodynamischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation können anhand der hier evaluierten Patientinnen und Patienten bestätigt werden.

4.3.1 Allgemeine Einordnung der Ergebnisse

Bevor die gebildeten Subgruppen im Einzelnen diskutiert werden, wird zunächst der Struktur aus Kapitel 1.2 folgend eine allgemeine Einordnung der Werte in den intensivmedizinischen Kontext vorgenommen.

Das Ziel des hämodynamischen Monitorings ist immer, der Patientin bzw. dem Patienten die bestmögliche Therapie zur Sauerstoffversorgung sowie zur Erhaltung und Optimierung von Organfunktionen zu bieten, um ihr bzw. sein Überleben zu ermöglichen [48]. Entscheidend ist dafür die Organperfusion: Hier erwies sich der MAD als geeigneterer Parameter, um die Perfusion abzuschätzen, der zur Vermeidung der Hypotonie als Steuerungsparameter genutzt wird [114]. Ein Zieldruck von > 65 mmHg ist allgemeiner Konsens, obwohl für manche Patientengruppen, wie z. B. Sepsispatientinnen und -patienten, höhere Ziele diskutiert werden [2, 16]. Interessanterweise war der MAD der Gruppe SEP signifikant niedriger als der der beiden anderen Gruppen (SEP: 73.57 ± 10.33 mmHg vs. PUL: 84.22 ± 16.62 mmHg, $p = 0.022$ und LBPS: 80.85 ± 15.70 mmHg, $p = 0.035$), außerdem lagen alle drei Gruppen deutlich über dem empfohlenen Wert von 65 mmHg. Höhere Werte können jedoch aufgrund anderer klinischer Parameter wie z. B. einer Verminderung der Urinausscheidung nötig werden: Zielbereiche von über 70 mmHg im septischen Schock sind nicht mit höherer Mortalität oder längeren ITS- oder Beatmungszeiten verbunden [16, 70]. In anderen Subgruppen mit distributivem Schock oder im Z. n. einem Herzstillstand konnten geringere ITS-Aufenthaltszeiten bei ähnlicher Mortalität und Beatmungszeiten mit höheren MAD-Zielen beobachtet werden, was zu der Annahme führt, dass auch andere Patientengruppen davon profitieren können [114].

Wertvolle Informationen über die Kreislaufverhältnisse liefern der HI und die Analyse seiner Determinanten. Ersterer lag in der Gesamtstichprobe bei 3.77 ± 1.39 l/(min \times m²) und damit im unteren Normalbereich. Hier zeigte sich beispielsweise in der Gruppe SEP ein Kompensationsmechanismus: einem erniedrigten SVI von 37.47 ± 16.21 ml/m² wirkte eine signifikant erhöhte Herzfrequenz von 97.27 ± 18.87 Schlägen pro Minute entgegen, um die Herzleistung aufrechtzuerhalten. HI und SVI unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0.120$). Die vorliegende Tendenz ließe sich eventuell durch eine größere Gruppengröße in Folgestudien verschärfen. Hier bleibt die Möglichkeit, beginnend mit den Vorlastparametern die Determinanten des Schlagvolumens genauer zu untersuchen.

Mit einer Grad-A-Empfehlung rät die S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen“ zur Steuerung der Volumentherapie zu Verfahren, die eine Einschätzung der Volumenreagibilität durch flussbasierte und/oder dynamische Vorlastparameter statischen Parametern vorgezogen werden [117].

Der ZVD galt im Rahmen der Early Goal Directed Therapy (EGDT) von Rivers et al. [108] noch als wichtige druckbasierte und somit statische Steuerungsgröße zur Vorlastabschätzung.

Zahlreiche Studien stuften den ZVD in seiner Wertigkeit zur Einschätzung der Volumenreagibilität herab, da er wie andere statische Parameter nur limitiert aussagekräftig ist [26]. Er reflektiert den Füllungsdruck des rechten Atriums, spiegelt aber nicht unmittelbar das intravasale Volumen wider, zudem lässt sich bei einmaliger Messung keine Vorhersage zur Steigerung der Kontraktionsleistung treffen. Während das Kreislaufsystem die Steuerung in engen Grenzen hält, spielen extrinsische und iatrogene Faktoren wie Flüssigkeitsgabe, Beatmung und Lagerung im Rahmen unserer Therapie sowie intrinsische, patientenspezifische Faktoren wie intrathorakale und abdominelle Druckverhältnisse, Compliance von Myokardium und Gefäßsystem, Frequenz und Kontraktilität des Herzens eine Rolle [43]. Diese Faktoren tragen in unterschiedlichem Ausmaß zu den signifikanten Unterschieden ($p = 0.005$) zwischen den Gruppen bei, sodass z. B. Aszites, Splenomegalie, portale Hypertension und mesenteriales Pooling zum höchsten Wert in der Gruppe LBPS mit 17.03 ± 7.63 mmHg beigetragen haben könnten.

Zur linksventrikulären Vorlastabschätzung ist der GEDI dem ZVD und dem invasiv per PAK gemessenem PCWP überlegen und auch unter Beatmung, hohem PEEP und inkonstanter myokardialer Compliance ausreichend präzise [41]. In unserer Stichprobe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p = 0.323$). Mit einem durchschnittlichen GEDI von 771.47 ± 224.09 ml/m² kann von einer adäquaten Vorlast ausgegangen werden. Allerdings überragt bereits eine Standardabweichung sowohl den oberen Normwert von 800 ml/m² als auch den unteren von 680 ml/m² deutlich, was interindividuelle Unterschiede verdeutlicht.

Die favorisierten dynamischen Parameter lassen sich nur ungenügend mit der Art der erhobenen Daten interpretieren, da hier ein interindividueller Vergleich aufgrund mangelnden Wissens der klinischen Umstände und der interindividuellen Unterschiede erschwert ist.

Zwar liegen die Schlagvolumenvariabilität (13.52 ± 6.80 %) und die Pulsdruckvariation (12.09 ± 6.96 %) im Mittel innerhalb der normwertigen 10–15 %, dabei handelt es sich aber um einen Mittelwert aus Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Variabilitäten. Da zudem Kriterien wie Sinusrhythmus und druckkontrollierte Beatmung nicht bei allen Patientinnen und Patienten erfüllt waren, lässt sich feststellen, dass die dynamischen Parameter nur individuell, zeitnah und beim Vorliegen der nötigen Voraussetzungen verwendbar sind.

Die zweite große Determinante des HZV ist die Nachlast, die mithilfe des PICCO®-Systems als SVRI gemessen wurde und gruppenübergreifend vorhanden war, wenn auch nicht signifikant erniedrigt ($p = 0.534$). Den initialen Zeichen des Schocks, wie sie in Tabelle 1 zusammengefasst sind, wurde bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung entgegengewirkt. So ermöglichen hausinterne Algorithmen die initiale Stabilisierung anhand klinischer Parameter, bevor die hämodynamische Überwachung bei besonders kritischen Patientinnen und Patienten

ausgeweitet wird: 60.5 % der Patientinnen und Patienten erhielten bei der ersten Messung beispielsweise bereits nachlaststeigernde Vasopressoren [63].

Wie auch bei den dynamischen Vorlastparametern unterliegt die Kontraktilität als letzte Determinante starken interindividuellen Schwankungen, sodass ein heterogenes Bild entsteht.

In unserer Stichprobe lagen alle Patientengruppen unter dem vom Hersteller angegebenen Normbereich des GEF von 25–35 %. Damit ist die globale Kontraktilität erniedrigt, allerdings lässt sich nicht daraus ablesen, ob eine rechts- oder linksseitig betonte Dysfunktion vorliegt.

Perny et al. maßen in ihrer Studie zeitgleich die LVEF per Ultraschall und die GEF mit dem PICCO®-System (LVEF: 31 ± 11.7 % vs. GEF: 14.2 ± 6 %) [98], während Belda et al. eine LVEF von unter 40 % vorhersagen konnten, sofern eine GEF von unter 13.5 % vorlag [6].

In beiden Studien lag die durchschnittliche GEF deutlich unter dem niedrigsten Wert der PUL-Gruppe (19.12 ± 4.69 %), sodass milde bis moderate Einschränkungen der Kontraktilität vorherrschend gewesen zu sein scheinen. Sie finden sich bei einer Vielzahl von Patientinnen und Patienten mit MOV wieder: So beschreiben Asim et al. in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 Effekte der inflammatorischen, adrenergen und iatrogenen Einflüsse bei kritisch Kranken auf der Intensivstation, bei welchen das Herz eine bidirektionale Interaktion mit den anderen Organen erfuhr [3]. Interaktionen von kardialen Ischämien, myokardiale Depressionen durch Entzündungsmediatoren, die mitochondriale Schädigung, reaktiv oxidativer Stress, iatrogene Einflüsse wie Sedierung mit Propofol und die katecholamininduzierte kardiale Dysfunktion sind aktuell Gegenstand der Forschung im MODS, die eine reduzierte GEF in unserer Stichprobe erklären können [3, 100, 118]. Des Weiteren zeigen Studien wie z. B. von Saugel et al., dass die durch HZV-Messung bestimmte kardiale Funktion substanzial mit höherem Alter abnimmt, wodurch die Werte auch im altersangeglichenen Normbereich liegen können [115, 116].

Der CPI, der als stärkster unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität bei akuten Herz-erkrankungen gilt [91], festigt dieses Bild, denn bei insignifikanten Gruppenunterschieden ($p = 0.951$) liegt die durchschnittliche linksventrikuläre Kontraktilität mit 0.68 ± 0.32 W/m² im Normbereich, der 0.5–0.7 W/m² umfasst.

Für die linksventrikuläre Kontraktilität dPmax besteht aufgrund der starken, patienteneigenen Aorten-Compliance kein Normwertbereich [23]. Morimont et al. zeigen in einer Studie an Schweinen, dass der dPmax sowohl basal als auch unter Katecholamintherapie und im Schock zuverlässig die linksventrikuläre Kontraktilität abzuschätzen vermag, sofern auf eine adäquate vaskuläre Füllung (PPV < 11 %) geachtet wurde [95].

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0.836$) und es ist es nicht möglich, nachzuvollziehen, inwiefern die geringen relativen

Unterschiede durch die individuelle Compliance der Aorta einer einzelnen Patientin bzw. eines einzelnen Patienten oder der durch die tatsächliche Kontraktilität beeinflusst wurden.

Der ELWI kann bei unterschiedlichen Krankheitsbildern, am zuverlässigsten allerdings bei ARDS und Sepsis genutzt werden, um die Volumentherapie zu leiten. Eine ELWI-gesteuerte Volumentherapie in der Optimierungs- und Stabilisierungsphase kann so Patientinnen und Patienten vor übermäßiger Volumengabe bewahren oder Entscheidungsgrundlage dafür sein, eine negative Flüssigkeitsbilanz anzustreben [115]. Initial und dauerhaft erhöhte Werte des ELWI sind als unabhängiger Prädiktor prognostisch für eine erhöhte Mortalität sowie längere Beatmungszeiten und Intensivaufenthalt [111]; in Patientinnen und Patienten mit Sepsis sind sie unabhängige Prädiktoren für ITS- Mortalität und die Entwicklung eines MOV [22, 81] und in ARDS-Patientinnen und -Patienten unabhängiger Prädiktor der ITS- und 28-Tage-Mortalität [15, 53].

In unserem Kollektiv lagen alle Gruppen mit 11.41 ± 6.93 ml/kg über dem physiologischen Wert von 10 ml/kg Körpergewicht und sind Indiz für ein vorliegendes Lungenödem. Mehrere Studien zum ELWI konnten vergleichbare, wenn nicht deutlich höhere Werte bei Patientinnen und Patienten mit MOV unterschiedlicher Genese nachweisen [15, 46, 51, 53, 60, 105].

Die leicht erhöhten Werte bei Intensivpatientinnen und -patienten werden zumeist auf eine massive inflammatorische Antwort zurückgeführt, wie sie in den meisten Krankheitsbildern unserer Studie wiederzufinden ist. Dabei spielt die dadurch hervorgerufene Mikroangiopathie mit Capillary Leakage und Endothelschädigung eine zentrale Rolle, während die Auswirkung einer iatrogenen Volumenüberladung als gering eingeschätzt wird [50]. Wie auch in der Studie von Rasch et al. [105] deuten unsere Ergebnisse in Zusammenschau mit den restlichen TPTD-Parametern auf eine primär nicht kardiogene Genese des Lungenödems unserer Stichprobe hin.

Vor dem Hintergrund dieser allgemeinen Einschätzung werden nachfolgend die einzelnen Diagnosegruppen, deren hämodynamische Veränderungen und Übereinstimmungen mit Tabelle 1 diskutiert.

4.3.2 Hämodynamisches Profil der Gruppe SEP

In der Gruppe SEP war die Herzfrequenz signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p = 0.050$), insbesondere verglichen mit der LBPS-Gruppe ($p = 0.019$), wobei eine relativ erhöhte Herzfrequenz bei Sepsis mit schlechteren Outcomes assoziiert ist [73].

Parallel zur erhöhten Herzfrequenz lag der MAD mit 73.57 ± 10.33 mmHg zwar über dem Zieldruck von ≥ 65 mmHg, war aber signifikant niedriger als bei den anderen Gruppen ($p = 0.029$). Die S3-Leitlinie zum Management der Sepsis empfiehlt mit schwacher Evidenz einen Zielwert in Höhe von 65 mmHg [16]. Höhere Zielwerte von 85 mmHg haben aber keinen

Einfluss auf die Mikrozirkulation, das Laktat und den Sauerstoffverbrauch. Sie führen allerdings zu einem erhöhten Herzindex sowie einem erhöhten Risiko für Arrhythmien, wodurch höhere Zielwerte generell nicht empfohlen werden können [16, 70].

Aus den leicht erhöhten ZVD-Werten (11.52 ± 4.72 mmHg), weitgehend normwertigen enddiastolischen Volumina (776.83 ± 236.90 ml/m²) und bei Katecholamintherapie (73.3 %) vermindertem peripherem Gefäßwiderstand (1391.40 ± 483.09 dyn*s*cm-5*m²) lässt sich ablesen, dass die Hämodynamik die zu erwartenden Veränderungen aus Tabelle 1 zum Großteil widerspiegelt. Dass der mittelarterielle Druck und die Vorlast bei der ersten TPTD-Messung nicht stärker erniedrigt sind, ist wahrscheinlich ein Effekt der Vorlaufzeitverfälschung (Lead Time Bias), die aufgrund der strikten Implementierung von Guidelines wie dem 1-hour-Bundle der SCC in der Frühphase entsteht [14].

Das weitere hämodynamische Management orientiert sich meist am ROSE-Konzept. Die Volumentherapie in der Frühphase (Resuscitation Phase) ist initial meist laktatgesteuert und geht, seit Rivers et al. eine signifikante Verbesserung des Outcomes und der Mortalität gegenüber der damaligen Standardversorgung beweisen konnten, meist in protokollbasierte Volumentherapieschemata über [80, 108]. Bereits hier könnten durch frühe hämodynamische Überwachung nicht volumenreagible Patientinnen und Patienten vor Volumenüberladung bewahrt werden.

Im klinischen Alltag erfolgten einige der ersten TPTD-Messungen allerdings erst in der Optimierungsphase, denn die Resuscitation Phase läuft zeitgleich mit der Etablierung der Zugänge und dem Aufbau der TPTD ab. In dieser und den folgenden Phasen stellt der ELWI einen wichtigen Trendparameter dar, der mit 10.97 ± 7.06 ml/kg bei einigen Patientinnen und Patienten bereits bei der ersten Messung erhöht war und einen schwereren Verlauf prognostizierte [22, 111].

Tritt im Rahmen der Sepsis eine myokardiale Dysfunktion auf, ist sie einer der Hauptprädiktoren mit einer Mortalitätsrate bis zu 70 %. Im Falle des Überlebens zeigt sie sich aber zumeist reversibel nach 7–10 Tagen [110]. Romero-Bermejo et al. fassen dabei in ihrer Übersichtsarbeit einen paradoxen Effekt zusammen, bei dem Überlebende eine initial verminderte LVEF < 40 % mit stark erhöhten endsystolischen und diastolischen Volumina sowie normalen Schlagvolumina aufwiesen, die sich nach spätestens zehn Tagen normalisierten, während Nichtüberlebende vermehrt normale LVEF und Volumina aufwiesen [108]. Dies ist mit unserer Subgruppe aufgrund der Wahl der Parameter nur bedingt vergleichbar: Während die Schlagvolumina leicht erniedrigt waren, lag der GEDI in der Norm, während die mit der LVEF korrelierende GEF erniedrigt war. Eine eindeutige Einschätzung der Kontraktilität ist hierdurch nicht möglich.

Tatsächlich waren unsere Einschätzungen vor Studienbeginn bezüglich HF, SVRI und ELWI, die in Tabelle 1 dargestellt sind, richtig, entsprechend wären der Blutdruck und der mittelarterielle Druck ohne Vasopressorengabe erniedrigt gewesen. Die angenommene erniedrigte Vorlast konnte anhand unserer Werte für ZVD, GEDI und der dynamischen Parameter nicht nachgewiesen werden, und auch die vermutete initial gesteigerte Kontraktilität hatte sich zum Zeitpunkt der Messungen durch eine beginnende Therapie bereits normalisiert.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das vorliegende hämodynamische Profil mit den pathophysiologischen Mechanismen der Sepsis gut erklärt werden kann und die hämodynamischen Parameter auf ein Patientengut hinweisen, das sich in der Optimierungsphase der Volumentherapie befindet. Ebenfalls denkbar und an teilweise hohen Standardabweichungen erkennbar ist, dass die individuellen Verläufe sich stark voneinander unterscheiden und es durch die gemittelte Gruppenbetrachtung zur Unschärfe der Ergebnisse kommt. Ein hämodynamisches Profil, das sich insbesondere im Bereich des erweiterten hämodynamischen Monitorings signifikant von den anderen Gruppen abhebt, konnte nicht nachgewiesen werden.

4.3.3 Hämodynamisches Profil der Gruppe PUL

Wie die Sepsis ist auch das akute Lungenversagen eine intensivmedizinische Notfallsituation mit hoher Sterblichkeit, die einer unverzüglichen Therapie bedarf. Das ARDS kann sowohl z. B. im Rahmen einer Pneumonie initial auftreten und zur Aufnahme auf die ITS führen als auch eine Komplikation einer schweren Sepsis darstellen. Nicht nur ist die schwere Sepsis die häufigste Ätiologie des ARDS, zusätzlich weisen beide Krankheitsbilder einen ähnlichen zugrunde liegenden Pathomechanismus wie eine endotheliale Dysfunktion und Entzündungsreaktion auf [125].

In unserer Stichprobe wurden die Patientinnen und Patienten anhand ihrer Aufnahmediagnose in Gruppen eingeteilt, die Gruppenzugehörigkeit einer Patientin bzw. eines Patienten mit Sepsis, die bzw. der daraufhin ein ARDS entwickelte, blieb dementsprechend bestehen. Anzumerken ist, dass unter Patientinnen und Patienten mit sepsisinduziertem ARDS eine größere Fatalitätsrate besteht als unter Patientinnen und Patienten mit anderen Risikofaktoren für ARDS [64]. Um die potenzielle Unschärfe unserer Einordnung zu prüfen und die Gruppen klarer voneinander abzugrenzen, wurde der Beatmungsstatus der Gruppen genauer analysiert.

Hier verdeutlicht Tabelle 7, dass sich der allgemeine Beatmungsstatus der drei Patientengruppen nicht unterschied ($p = 0.298$). Im direkten Vergleich von Gruppe PUL vs. Gruppe SEP war allerdings ein starker Trend zur signifikant häufigeren Atemunterstützung (DU und DK) bei der Gruppe PUL bemerkbar, was die Gruppen bezüglich des pneumogenen Geschehens voneinander abgrenzt (61.1 % vs. 33.3 %, $X^2_{(1)} = 3.53$, $p = 0.06$). Daher ist es möglich, dass sich der signifikante Unterschied beim MAD im Vergleich zu Gruppe SEP dadurch teilweise erklären lässt, wenn auch die Datenlage in unserer Stichprobe diesen Schluss nicht zulässt. An

dieser Stelle wären eine Fallzahl, die eine Unterscheidung in druckkontrollierte und druckunterstützte Beatmung beinhaltet sowie die Erfassung der weiteren Beatmungsmodalitäten zum genauen Zeitpunkt der Messung vonnöten, um eine Aussage treffen zu können.

Das ARDS wird häufig mit hämodynamischer Instabilität assoziiert, nicht zuletzt aufgrund der pulmonalen Hypertonie und der Auswirkung der mechanischen Beatmung auf den rechten Ventrikel. Der erhöhte intrathorakale Druck verringert den venösen Rückstrom und der erhöhte transpulmonale Druck verringert die rechtsventrikuläre Nachlast. Beim ARDS sind der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP), ein erniedrigter diastolischer systemischer arterieller Druck (dSAP), erhöhte rechtsventrikuläre Drücke und ein hohes rechts- zu linksventrikuläres Schlagvolumenverhältnis (RVSV/LVSV) prognostisch ungünstig [133].

Bei Herzfrequenz (SEP vs. PUL: $p = 0.322$), Schlagvolumenindex ($p = 0.120$) und HI ($p = 0.637$) konnten keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen festgestellt werden, allerdings fällt der im Vergleich zu beiden anderen Gruppen höhere mittelarterielle Druck von 84.22 ± 16.62 mmHg auf ($p = 0.029$), welcher den dSAP widerspiegelt. Gleichzeitig kann der erhöhte zentralvenöse Druck von 15.33 ± 6.78 mmHg als Surrogatparameter für erhöhte rechtsventrikuläre Drücke genutzt werden.

Dass der ZVD noch immer ein wertvoller Parameter ist [121], kommt bei der Betrachtung der anderen Vorlastparameter zum Tragen: Einer der Hauptkritikpunkte der Thermodilution ist die fehlende Unterscheidung des rechten und linken Ventrikels beim GEDI, sodass eine zusätzliche Untersuchung, z. B. mit Ultraschall, vonnöten ist. So beschreiben Monnet et al. eine Einschränkung der Aussagekraft der TPTD: Der GEDI ist bei Dilatation des rechten Herzens (z. B. im ARDS) meist erhöht, während CFI und GEF erniedrigt sind und die linksventrikuläre Kontraktion unverändert bleibt [94].

Dieses Bild findet sich auch in der Gruppe PUL wieder: Der GEDI ist mit 834.18 ± 263.46 ml/m² wenn auch nicht signifikant, so doch erhöht, während die GEF mit 19.12 ± 4.69 % erniedrigt ist und der CPI als Marker der linksventrikulären Kontraktilität mit 0.70 ± 0.30 W/m² im oberen Normbereich liegt.

Auch im ARDS sind dynamische Parameter wie die PPV gute Prädiktoren für die Volumenreagibilität [128], die in unserer Stichprobe bei 13.24 ± 8.11 % lag. Wie bereits im allgemeinen Vergleich der Gruppen angemerkt wurde, entstehen falsch positive Effekte durch Spontanatmung, Arrhythmien, erhöhte intraabdominelle Drücke und rechtsventrikuläre Dysfunktion (in Gruppe PUL 38.9 % SA, absolute Arrhythmie: 22.2 %), während negative Effekte durch Effekte der Beatmung wie geringes Tidalvolumen, geringe Lungen-Compliance und sehr hohe Atemfrequenzen zum Zeitpunkt der Messung unbekannt bleiben [94]. Somit ist davon auszugehen, dass das gemessene Ergebnis womöglich stark von Drittvariablen beeinflusst wurde.

Die Stärke der TPTD im hämodynamischen Management des ARDS liegt in der Möglichkeit, das Lungenödem zu quantifizieren und seine Ätiologie zu bestimmen: Hier zeigten sich in der Gruppe PUL durchschnittlich die höchsten Werte für ELWI von 13.88 ± 6.93 ml/kg bei der ersten Messung. Speziell in solchen Situationen bietet sich der ELWI an um anhand des ROSE-Konzepts wie von Malbrain et al. beschrieben, die Optimierung und Stabilisierung des Volumenbedarfs und die Extraktion und Mobilisierung von Flüssigkeitsverschiebungen zu leiten [80].

Wenn die Frage nach der Präferenz von TPTD oder Ultraschall bei ARDS beantwortet werden soll, lautet die aktuelle Empfehlung, beide Verfahren zu verwenden. Als Strategie mit dem größten Potenzial zur rechtsventrikulären Protektion erwies sich ein kontinuierliches HZV-Monitoring, das bei Änderungen in Parametern wie z. B. des PPV zügig durch eine Echokardiografie ergänzt wird, um Rechtsherzversagen auszuschließen [133]

Werden diese Ergebnisse mit den Angaben in Tabelle 1 verglichen, wird deutlich, dass das Erstellen eines hämodynamischen Profils bei akutem Lungenversagen durchaus möglich ist. Dabei lässt es sich aber anhand der uns zur Verfügung stehenden Parameter nicht sicher von der Sepsis abgrenzen, weil klinische Zeichen für Rechts- bzw. Linksherzbelastung nicht adäquat abgebildet werden und der Einfluss der Beatmung nicht abgeschätzt werden kann.

4.3.4 Hämodynamisches Profil der Gruppe LBPS

Um die Gruppe der gastrointestinalen Aufnahmediagnosen mit den beiden vorausgegangenen Profilen vergleichen zu können, müssen deren Heterogenität und Auswirkung auf die Ergebnisse genauer beleuchtet werden. Wie Tabelle 4 zeigt, bestand die dritte Gruppe aus Patienten mit Pathologien der Leber, GI-Blutung, akuter Pankreatitis und einigen sonstigen Aufnahmediagnosen. Da keine dieser Gruppen für sich genommen eine repräsentative Stichprobengröße erreichen konnte, wurde sie als Gruppe gastrointestinaler Aufnahmediagnosen unter dem Akronym LBPS zusammengefasst.

Die zu erwartenden hämodynamischen Veränderungen der GI-Blutung aus Tabelle 1 unterscheiden sich dabei wesentlich von den zuvor besprochenen zwei Hauptgruppen an Krankheitsbildern. Bei Vorliegen einer hämorrhagischen Ursache im Vergleich zu einer distributiven Genese hätten wir einen höheren SVRI erwartet, als er in der Stichprobe tatsächlich vorlag. Tatsächlich ist dieser Wert im Mittel erniedrigt, zwar etwas höher als bei PUL und SEP, unterscheidet sich aber nicht signifikant von ihnen ($p = 0.534$), was mehrere Ursachen haben kann: Zum einen gilt auch hier der Verdacht der Vorlaufzeitverfälschung, der bereits in der Diskussion zur Sepsis erörtert wurde, zum anderen war in unserer Stichprobe die GI-Blutung als häufigste Aufnahmediagnose meist erst Folge von anderen zugrunde liegenden Erkrankungen. So kann eine Patientin bzw. ein Patient mit GI-Blutung aufgrund von leberzirrhosebedingten Ösophagusvarizen gleichzeitig einen hyperdynamen Kreislauf aufweisen [130]. Es ist

bemerkenswert, dass mehr als die Hälfte der Patienten der LBPS-Gruppe aufgrund anderer Ätiologien aufgenommen wurden. So sind die Pathomechanismen der akuten Pankreatitis ähnlich der Sepsis [50], und auch bei Leberzirrhose verringert sich durch portale Hypertension, überregulierter NO-Synthese und mesenteriales Pooling der systemische Gefäßwiderstand [34].

Gleichzeitig hatte diese Gruppe den geringsten ELWI ($p = 0.244$), der aber im Vergleich zur physiologischen Norm mit 10.48 ± 7.34 trotzdem erhöht war. Einfluss auf diesen Parameter könnten etwa die der Sepsis ähnelnden Effekte der Pankreatitis oder pulmonale Veränderungen im Rahmen des Leberversagens sein: Etwa 5–30 % der Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose entwickeln ein hepato-pulmonales Syndrom (HPS) mit funktionellen arterio-venösen intrapulmonalen Shunts, das durch eine Trias aus gestörtem Gasaustausch, arterieller Hypoxämie und intrapulmonaler Gefäßdilataion ohne weitere zugrunde liegende kardiale oder pulmonale Erkrankung gekennzeichnet ist [66]. Dadurch, dass der verminderte SVRI auf eine hochregulierte NO-Produktion hinweisen kann, die auch Mitursache des mesenterialem Poolings und des HPS ist, sind vasodilatativ bedingte Auswirkungen auf den ELWI wahrscheinlich. Dass diese Effekte nicht zu einem höheren mittleren ELWI in dieser Gruppe führten, kann auf den Einfluss der Patientinnen und Patienten mit GI-Blutung zurückzuführen sein.

Ähnliche pathophysiologische Hintergründe können auch dazu geführt haben, dass die LBPS-Gruppe jene mit dem höchsten ZVD von 17.03 ± 7.63 mmHg ($p = 0.005$) war. Mesenteriales Pooling und Hepato- bzw. Splenomegalie erhöhen den intraabdominellen Druck (Intra-Abdominal Pressure [IAP]) [79], der direkt mit dem ZVD korreliert [85, 99, 121].

Studien mit vergleichbarem Patientengut berichten ebenfalls erhöhte ZVDs: Bei Patientinnen und Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis lagen z. B. selbst bei bestätigter Hypovolämie oft erhöhte Werte vor [51]. Mayr et al. konnten den Einfluss von Ascites bei dekompensiertem Leberversagen auf den ZVD eindrücklich bestätigen: Bei der Parazentese der ersten 500 ml Aszites konnten substantielle signifikante Effekte auf den IAP und ZVD gemessen werden, während MAP, HI, GEDI und SVRI sich nicht veränderten [85]. Auch Phillip et al. berichten von positiven Auswirkungen der Reduktion des IAP auf die Beatmung und hämodynamische Stabilität [99]. Besonders im Hinblick auf das MOV, in dem sich die Patientinnen und Patienten befinden (vgl. Kapitel 4.2.3), sind auch die Effekte der Beatmung, wie sie in Kapitel 4.3.3 beschrieben wurden, allein durch die PEEP-Korrektur des ZVD nicht sicher ausgeglichen [85].

Die mit 24.37 ± 7.19 % in der LBPS-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant ($p = 0.009$) erhöhte GEF betont an dieser Stelle eher die erniedrigte globale

Ejektionsfraktion von SEP und PUL, da nicht klar ist, welche der Subgruppen innerhalb der LBPS-Gruppe zur Bildung des Mittelwerts beitrug.

Die Effekte einer Pankreatitis auf das hämodynamische Profil abzuschätzen, gestaltet sich angesichts der Tatsache, dass weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten diese Aufnahme-diagnose hatten, und somit nur knapp jede achte Patientin bzw. jeder achte Patient in der LBPS-Gruppe abgebildet wird, schwierig. Wie in Tabelle 1 ersichtlich wurde, gleicht das erwartete hämodynamische Profil der Pankreatitis dem der Sepsis recht genau, wodurch Patientinnen und Patienten mit Pankreatitis das hämodynamische Profil der LBPS-Gruppe in diese Richtung beeinflusst haben könnten.

Wird das tatsächliche Profil der LBPS-Gruppe mit den drei erwarteten Profilen aus der Tabelle 1 verglichen, so weichen unsere Einschätzungen vor allem in den Kategorien Vorlast und Nachlast ab: Der ZVD war erhöht und der GEDI normal statt vermutet erniedrigt und der SVRI zeigte sich entgegen unseren initialen Einschätzungen zumindest für den Fall der GI-Blutung erniedrigt statt erhöht. Die Einschätzung der Parameter, bei denen für alle Krankheitsbilder ähnliche Effekte erwartet wurden, konnten allerdings bestätigt werden: Niedrige Blutdrücke, weitgehend intakte Kontraktilität und leicht erhöhte Werte des ELWI lagen im Rahmen der Annahmen.

4.3.5 Allgemeines Fazit zu H II:

Die Diskussion der zweiten Hypothese zeigt, dass es nur im Falle einiger weniger Parameter möglich ist, signifikante Gruppenunterschiede in der Hämodynamik festzustellen. Somit ist das Erstellen hämodynamischer Profile anhand der Aufnahme-diagnose nur bedingt möglich.

Erkennbar ist, dass sich die einzelnen Gruppen im Mittel den hämodynamischen Annahmen aus Tabelle 1 zwar annähern, jedoch der individuelle hämodynamische Zustand nicht ausreichend beleuchtet werden kann. Dadurch, dass sich hämodynamische Situationen zügig ändern können, vermag eine einmalige statische Analyse der Daten zum Aufnahmezeitpunkt nicht a priori den Krankheitsverlauf abzuschätzen.

4.4 Diskussion Hypothese III:

Die Messreihen bestimmter hämodynamischer Parameter einzelner Patientinnen und Patienten lassen eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit, in naher Zukunft zu versterben, zu. Dies gilt im Speziellen für den HI, den GEDI und den ELWI, die sich im Therapieschema zum zielgerichteten Volumenmanagement wiederfinden [115].

Im dritten Schritt der Studie wurde die Aussagekraft der drei häufig genutzten Parameter des hämodynamischen Monitorings – HI, GEDI und ELWI – im zeitlichen Verlauf untersucht, um anhand einer personalisierten Hämodynamik die Wahrscheinlichkeit zu versterben, besser

einschätzen zu können. Grundlage dieser Annahme war das auf Intensivstationen weitverbreitete PICCO®-Entscheidungsmodell des Herstellers Pulsion, das unter anderem von Saugel et al. validiert wurde (vgl. Abbildung 4) [115].

Im Gegensatz zu den ersten beiden Hypothesen, in welchen die erste Messung als fester Datenpunkt eines One-Point-per-Patient-Ansatzes untersucht wurde, um Profile zu erstellen, wurden nun im Rahmen einer explorativen Datenanalyse klinisch häufig genutzte TPTD-Parameter in einen zeitlichen Verlauf gesetzt, um eine Wahrscheinlichkeit zu versterben, vorhersagen zu können. Die im Behandlungsalgorithmus verwendeten Werte sind dabei bereits erfasst und die Berechnung des PICCO®-Gesamtwerts wurde bewusst einfach gehalten, sodass eine mögliche Benutzung im klinischen Alltag mit niedriger Hemmschwelle möglich ist.

Basierend auf dem Entscheidungsbaum wurden die Parameter $HI < 3$, $GEDI < 700$ und $ELWI > 10$ als zentrale Prädiktoren festgelegt. Dies geschah unter der Annahme, dass bei einer Patientin bzw. einem Patienten, die bzw. der über einen längeren Zeitraum vermehrt Werte außerhalb dieser Zielbereiche aufwies, die Wahrscheinlichkeit, in naher Zukunft (< 1 Woche) zu versterben, erhöht war.

Der festgelegte Zeitrahmen wurde durch die letzten fünf Messungen jeder Patientin und jedes Patienten definiert, wodurch sich die Stichprobe auf 58 Patientinnen und Patienten verkleinerte. Die Ergebnisse der Studie zeigen ähnliche durchschnittliche PICCO®-Gesamtwerte ohne signifikante Unterschiede (SEP: 5.71 ± 3.52 ; PUL 6.40 ± 3.07 ; LBPS 4.0 ± 3.62 ; $p = 0.111$), sodass sich ein isolierter Einfluss der Diagnosegruppe auf ein zeitnahes Versterben nicht bestätigen ließ.

Die daraufhin durchgeführte univariate logistische Regressionsanalyse ergab eine gruppenübergreifend höhere Wahrscheinlichkeit, bei höheren PICCO®-Gesamtwerten zu versterben ($p = 0.042$). Dies bestätigte unsere Hypothese, dass, je länger und je mehr Parameter außerhalb des Normbereichs liegen, desto höher das Risiko zu versterben liegt.

Werden die Diagnosegruppe und der PICCO®-Gesamtwert in Verbindung zueinander gesetzt, so stieg mit Gruppe LBPS als Referenz das Risiko zu versterben für beide anderen Gruppen signifikant an (SEP $p = 0.028$; PUL $p = 0.032$), wobei das Regressionsmodell 16.8 % der Gesamtvarianz erklärte.

Um einen Cut-off-Wert des Scores zu ermitteln, ab dem ein Versterben in naher Zukunft wahrscheinlicher wurde, wurde eine ROC-Kurvenanalyse für die Gesamtstichprobe und die einzelnen Gruppen durchgeführt. Sie identifizierte einen signifikanten PICCO®-Gesamtwert Cut-off von 6.5, ab welchem das Risiko zu versterben in der Gesamtstichprobe signifikant mit einer Sensitivität von 53.6 % und einer Spezifität von 80 % anstieg (AUC: 0.66 ± 0.074 , 95%-KI [0.51 – 0.80], $p = 0.040$, $N = 58$).

In der Betrachtung der ROC-Kurven für die Gruppen zeigte sich, dass der PICCO®-Gesamtscore in der LBPS-Gruppe keinen prädiktiven Wert für das Versterben hatte ($p = 0.353$), während in der SEP-Gruppe zwar eine Tendenz ($p = 0.125$) erkennbar war, aus der jedoch ebenfalls kein gruppenspezifischer Cut-off-Wert ermittelt werden konnte.

Einzig in der Gruppe PUL zeigte sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben, die ab einem PICCO®-Gesamtwert von 6.5 signifikant erhöht war (AUC: 0.86 ± 0.10 , 95%-KI [0.67–1.00], $p = 0.021$ $n = 15$). Die Sensitivität lag dabei bei 75.0 %, die Spezifität bei 85.6 %.

Eine Limitation der Aussagekraft des PICCO®-Gesamtwerts stellt die Varianz zwischen den Zeitabständen einzelner Messungen dar, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht im Studienprotokoll definiert wurden, allerdings den klinischen Alltag abbilden.

Bei fünf Messungen und mindestens einer Messung am Tag entspricht das maximale Zeitintervall 120 Stunden, allerdings wurden bei einigen Patientinnen und Patienten die Messungen nicht täglich zur gleichen Zeit durchgeführt, sodass sich Zeitabstände von über 24 Stunden ergeben konnten. Andererseits wurde bei manchen Patientinnen und Patienten auch zwei bis dreimal am Tag gemessen, sodass der Beobachtungszeitraum deutlich kürzer als bei den oben beschriebenen Patientinnen und Patienten war. Dies erhöht somit die Varianz der Beobachtungsdauer.

Zwischen Beginn der Intensivbehandlung und der nun untersuchten Zeitspanne entstand zudem ein Performance-Bias: Die Patientinnen und Patienten erhielten unterschiedliche Behandlungen entsprechend ihrer Erkrankung, zudem fielen schnell genesene oder versterbende Patientinnen und Patienten frühzeitig aus der Betrachtung heraus. Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung der Gruppengrößen, denn die LBPS-Gruppe wurde stärker reduziert als die Gruppen SEP und PUL, deren Krankheitsbilder oft eine längere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation verursachen [7, 132, 139].

Bezüglich des ELWI fällt auf, dass beim Zeitpunkt der ersten Messung alle Subgruppen außerhalb des Zielbereichs von unter 10 ml/kg lagen. Dieser Grenzwert wird in mehreren Studien als valider Grenzwert zur Diskriminierung eines Lungenödems an Lungengesunden bestätigt [127]. Die wegweisende Studie von Sakka et al. zeigt, dass der Grad des extravaskulären Lungenwassers bei Aufnahme mit der Mortalität korrelierte und identifiziert einen Cut-off-Wert von 14 ml/kg [111]. In unserer Stichprobe betrug der ELWI der PUL-Gruppe mit 13.88 ± 6.93 den gruppenübergreifend höchsten Wert. Diese Beobachtung legt nahe, dass ein pathologischer ELWI stärkeren Einfluss auf den PICCO®-Gesamtscore und dessen Aussagekraft haben könnte als Abweichungen von HI und GEDI, da mit dem ELWI ein in mehreren Studien nachweislich unabhängiger Mortalitätsprädiktor in die Berechnung einfließt [81, 111, 140]. Zeitgleich ist ein hoher ELWI als Langzeitmarker einer positiven Flüssigkeitsbilanz auch bei Sepsis

prognostisch ungünstig [10], was die Tendenz für die Prädiktivität in dieser Gruppe erklären könnte.

Die Relevanz und Nutzbarkeit des PICCO®-Gesamtwerts waren zum Zeitpunkt unserer Studie stark eingeschränkt und vermögen offenbar noch keine besonders genaue und für andere Patientengruppen generalisierbare Aussagen zu treffen. Um dies in Folgestudien zu ermöglichen, sind eine größere Stichprobe und ein der Forschungsfrage angepasstes Studienprotokoll notwendig, in das auch weitere Aspekte einfließen können: Eine Gewichtung der drei Parameter, ein Fokus auf deren Konstellation zueinander oder das Identifizieren weiterer Parameter, die nicht auf dem PICCO®-Entscheidungsmodell basieren, könnten die Aussagekraft erhöhen. Hier könnten bei ausreichender Fallzahl ausbalancierte Subgruppenanalysen ermöglicht werden, zudem könnte der Frage nach einer subgruppenspezifischen Anpassung der definierten Zielwerte nachgegangen werden.

Angesichts des explorativen Charakters des dritten Studienteils und der aufkommenden Erkenntnisse ist es offensichtlich, dass weiterer Forschungsbedarf besteht. Insbesondere eine vertiefte serielle Evaluation transpulmonaler Messungen bietet die Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit des Versterbens bei Patientinnen und Patienten im MOV genauer zu beurteilen. Die Studie unterstreicht die Notwendigkeit, die bisherigen Ergebnisse an größeren Patientengruppenpopulationen zu replizieren und zu erweitern, um solide Grundlagen für klinische Anpassungen zu schaffen. Deutlich wird aber, dass ein individueller, auf der Patientin bzw. dem Patienten basierender Ansatz, welcher den zeitlichen Verlauf berücksichtigt, einen potenziell größeren Wert hat, um den dynamischen Prozess abzubilden, als Vergleiche eines statischen Parameterbildes aus Hypothese II.

4.5 Limitationen

Durch das retrospektive Studiendesign basiert die Datenerhebung auf einer Datenbank, die nicht spezifisch auf die Forschungsfrage abgestimmt war, sondern aus klinischen Datendokumenten bestand. Dies kann zu einer unstrukturierten Datenerhebung und gegebenenfalls einem Datenverlust geführt haben.

Des Weiteren bestehen ein geografischer und regionaler Fokus, institutionsbezogene Faktoren und gegebenenfalls saisonale Einflüsse, die zu einer Stichprobenverzerrung geführt haben könnten. Zur Validierung der hier gefundenen Ergebnisse wäre somit eine über einen längeren Zeitraum laufende prospektive, multizentrische Studie mit genau definierten primären und sekundären Endpunkten und einer strukturierten Datenerhebung sinnvoll. Dies könnte auch die Limitation bezüglich der in dieser Studie erhobenen Patientengruppe in ihrer Wertigkeit ausgleichen: Als Limitation hinsichtlich der Studienprobandinnen und -probanden gilt das zwar hochselektierte, aber auch heterogene Patientengut, bei dem eine größere Stichprobe weitere Vergleiche zwischen Subgruppen zugelassen hätte.

Weitere Limitationen der Datenerhebung ergeben sich aus den physikalischen Limitationen der Messverfahren und des PICCO®-Systems [94]. So bieten vergleichende Studien mit anderen Messverfahren wie Ultraschall und konkurrierenden Wettbewerbern wie EV1000 oder das Einbeziehen von Biomarkern, Subphenotypisierung, Beatmungsparametern oder Katecholamintherapie viel Potenzial für weitere Forschung [84, 138].

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, akkurate hämodynamische Parameter mit den zugrunde liegenden Erkrankungen der Patientinnen und Patienten in Verbindung zu bringen. Dazu wurden 81 Intensivpatientinnen und -patienten (55.6 % weiblich) der internistisch-gastroenterologischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar anhand ihrer Aufnahmediagnose in die Gruppen SEP (nicht pneumogene Sepsis; 37 %), PUL (akutes Lungenversagen; 22.2 %) und LBPS (diverse gastroenterologische Diagnosen; 40.7 %) eingeteilt und ihre mithilfe des PICCO®-Systems gemessenen hämodynamischen Parameter miteinander verglichen.

Im ersten Schritt wurde die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen anhand demografischer Daten, intensivmedizinischer Scores und der Mortalität geprüft.

Die drei Diagnosegruppen unterschieden sich hauptsächlich in Bezug auf ihr Alter (SEP: 70.37 ± 12.08 , PUL: 70.50 ± 9.23 , LBPS: 62.06 ± 15.05 , $p \leq 0.035$), wobei andere Faktoren wie Scores, Beatmungsdauer, Liegedauer und Mortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten. Die relative Größe der Gruppe SEP führen wir auf ein erhöhtes Bewusstsein um ihre intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit und ihre relative Häufigkeit zurück. Das signifikant jüngere Alter der LBPS-Gruppe führen wir unter anderem auf ätiologische und lebensstilbasierte Faktoren zurück. Die hohen Scores von APACHE II, SOFA und SAPS II zeigten, dass alle Gruppen schwere Organdysfunktionen aufwiesen. Die errechnete Mortalität, v. a. des APACHE-II-Scores, entsprach dabei weitgehend den beobachteten Mortalitätsraten unserer Stichprobe.

Die erste Hypothese, dass unsere Stichprobe schwer erkrankt ist und sich die Subgruppen in Bezug auf die Schwere der Erkrankung nur unwesentlich unterscheiden, konnte also bestätigt werden.

Im zweiten Schritt wurden die hämodynamischen Profile der Gruppen zunächst mit Vorgaben aus der Literatur und anschließend untereinander verglichen.

Das hämodynamische Profil der Gruppe SEP zeigte hohe Herzfrequenzen mit erniedrigtem mittelarteriellem Druck, erhöhtem ZVD bei normwertigem GEDI sowie einen erniedrigten SVRI und erhöhten ELWI, was sich, bis auf den zuvor vermuteten niedrigen ZVD in die vor Studienbeginn angestellten Überlegungen einreicht.

Das hämodynamische Profil der Gruppe PUL, bei dem wir aus ätiologischer Sicht Ähnlichkeiten mit dem der Sepsis vermuteten, wies ebenfalls hohe Herzfrequenzen, einen erhöhten ZVD bei insignifikant höherem GEDI sowie erniedrigter SVRI auf, während sich ein erhöhter MAD nicht sicher auf die Beatmung zurückführen lässt. Hier werden auch die Stärken und Schwächen der PICCO®-Technologie deutlich: Erstens lässt sich mithilfe unserer TPTD-Parameter keine genaue Aussage zur Rechtsherzbelastung treffen, auch wenn die Konstellation aus

erhöhtem ZVD und hohem GEDI mit erhaltener Kontraktilität Hinweise darauf gibt. Hier ist ein kontinuierliches Monitoring indiziert, um optimal additive Diagnostik bei dynamischen Veränderungen hinzuzuziehen. Zweitens stellt der in unserer Stichprobe erhöhte ELWI einen wertvollen Parameter zur Quantifizierung des Lungenödems dar, der durch das Einsetzen der TPTD gewonnen wird.

Das Erstellen des Profils der Gruppe LBPS gestaltete sich von allen drei Gruppen am schwierigsten, nicht zuletzt, weil die ätiologische Heterogenität der Gruppe teils gegensätzliche Vermutungen bezüglich ihrer hämodynamischen Auswirkungen und Parameterkonstellationen vereint. Niedrigere Herzfrequenzen und erhaltene Kontraktilität am Beispiel der GEF könnten Hinweise auf erhaltene Kompensationsmechanismen des jüngeren und gegebenenfalls kardial gesünderen Patientenguts sein, gleichzeitig können erhöhte mittelarterielle und zentralvenöse Drücke Ausdruck des Einflusses von Aszites und allgemein erhöhten intraabdominellen Drücken der gastrointestinal vorerkrankten Patientinnen und Patienten sein. Ein erniedrigter SVRI und ein leicht erhöhter ELWI lassen sich am ehesten durch die angestoßenen Prozesse im MOV erklären. Insgesamt erscheint das Erstellen eines allgemeinen ‚gastrointestinalen Profils‘ nicht sinnvoll, vielmehr ist eine größere Stichprobe nötig, um eine fundierte Subgruppenanalyse durchführen und einzelne Profile erstellen zu können,

Die im Gruppenvergleich der ersten Messung erstellten Profile lassen sich also mit ihren pathophysiologischen Auslösern in Verbindung bringen, allerdings ähneln sich die unterschiedlichen Profile oder lassen sich nur unscharf voneinander abgrenzen, wobei sich jedoch die individuellen Verläufe stark unterscheiden. Dadurch werden die Bedeutung und Notwendigkeit einer individualisierten Herangehensweise deutlich, sodass die Gruppenvergleiche um eine individuelle Betrachtung erweitert wurden.

Dazu wurde im dritten Schritt anhand einer logistischen Regressionsanalyse der zeitliche Einfluss von zentralen hämodynamischen Parametern bei Patientinnen und Patienten der drei Gruppen auf die Mortalität untersucht. Die letzten fünf Messungen von HI, GEDI und ELWI wurden genutzt, um einen PICCO®-Gesamtwert (SEP 5.71 ± 3.52 , PUL 6.40 ± 3.07 , LBPS 4.0 ± 3.62 ; min. 0, max. 15) zu erstellen.

Ein isolierter Einfluss der Diagnosegruppe auf ein zeitnahes Versterben ließ sich dabei nicht bestätigen ($p = 0.111$), allerdings zeigte die univariate logistische Regressionsanalyse eine gruppenübergreifend höhere Wahrscheinlichkeit, bei höheren Werten zu versterben ($p = 0.042$). Das Risiko, bei höheren Werten zu versterben, war mit der LBPS-Gruppe als Referenz sowohl für SEP ($p = 0.028$) als auch PUL ($p = 0.032$) signifikant erhöht. Die ROC-Kurvenanalyse zur Ermittlung eines PICCO®-Gesamtwert-Cut-offs ergab für die Gesamtstichprobe einen Wert von 6.5 AUC: 0.66 ± 0.074 , 95%-KI [0.51–0.80], $p = 0.040$, $N = 58$).

In der Einzelbetrachtung der Gruppen konnte für SEP (0.125) und LBPS (0.353) kein Cut-off ermittelt werden, einzig für die Gruppe PUL zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben ab einem Score von 6.5 signifikant erhöht war (AUC: 0.86 ± 0.10 , 95%-KI [0.67–1.00], $p = 0.021$ $n = 15$). Die gute Vorhersagekraft bei pulmonalen Erkrankungen lässt sich gegebenenfalls durch den verstärkten Einfluss einzelner Parameter erklären. Der Frage nach dem unabhängigen Einfluss der Parameter, ihrer Gewichtung und dem Hinzuziehen weiterer Parameter sollte mithilfe einer größeren Stichprobe nachgegangen werden.

Aufgrund der Ergebnisse, deren Implikationen, aber auch der diskutierten Limitationen der hier vorliegenden Studie lässt sich sagen, dass für die Personalisierung der Intensivmedizin ein hoher Forschungsbedarf besteht, der weit über die Grenzen der Hämodynamik hinausgeht. Auch in Zukunft wird klinisches Personal vor der großen Aufgabe stehen, die komplexen Zusammenhänge richtig zu interpretieren, um die im Einzelfall richtige Entscheidung treffen zu können.

In diesem Rahmen konnte die hier vorliegende Dissertation verdeutlichen, dass ein individueller, auf die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten basierender Ansatz, welcher den zeitlichen Verlauf der klinischen Messwerte berücksichtigt, einen vielversprechenden Ansatz in der Patientenforschung darstellt.

Literaturverzeichnis

1. A. Acheampong und J.-L. Vincent, „A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis“. *Crit Care Jg.* 19, Art. 251, 12.2015, <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>
2. P. Asfar, P. Radermacher und M. Ostermann, „MAP of 65: target of the past?“. *J Intensive Care Med*, Jg. 44, Nr. 9, S. 1551–1552, 07.2018, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5292-8>
3. M. Asim, F. Amin und A. El-Menyar, „Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum“. *Qatar Med J*, Jg. 2020, Nr. 1, S. 22, 09.2020, <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.22>
4. T. Avni, A. Lador, S. Lev, L. Leibovici, P. Mical und A. Grossman, „Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis“. *PloS one*, Jg. 10, Nr. 8, Art. e0129305, 08.2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129305>
5. AWMF S3-Leitlinie, „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“, 11.2017 – AWMF Registernummer 001-021.
6. F. J. Belda, G. Aguilar, J. L. Jover, C. Ferrando, S. Postigo und B. Aznárez, „Validación clínica de la valoración mínimamente invasiva de la función sistólica“. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, Jg. 57, Nr. 9, S. 559–564, 2010, [https://doi.org/10.1016/S0034-9356\(10\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0034-9356(10)70282-6)
7. G. Bellani *et al.*, „Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries“. *JAMA*, Jg. 315, Nr. 8, S. 788–800, 02.2016, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
8. G. Bellani, J. G. Laffey, T. Pham, E. Fan und LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, „The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition!“ *Crit Care*, Jg. 20, Nr. 1, S. 268, 09.2016, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1443-x>
9. C. Berry, *Critical Care Scoring Systems – Critical Care Medicine – MerckManuals Professional Edition*, 12.2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.merckmanuals.com/professional/critical-care-medicine/approach-to-the-critically-ill-patient/critical-care-scoring-systems> (Zugriff am: 17.02.2023).
10. G. Beyer *et al.*, „S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003“. *Z Gastroenterol*, Jg. 60, Nr. 3, S. 419–521, 03.2022, <https://doi.org/10.1055/a-1735-3864>
11. J. Beyer und K. Messmer, „Der Einfluss von PEEP-Beatmung auf Gesamthämodynamik und regionale Organdurchblutung“. *Klin Wochenschr*, Jg. 59, Nr. 23, S. 1289–1295, 12.1981, <https://doi.org/10.1007/BF01711178>

12. F. Boissier *et al.*, „Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome“. *J Intensive Care Med*, Jg. 39, Nr. 10, S. 1725–1733, 05.2013, <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2941-9>
13. G. Braun, „Management von gastrointestinalen Blutungen auf der Intensivstation“. *Gastroenterologe*, Jg. 15, Nr. 1, S. 34–40, 02.2020, <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00420-3>
14. J. Briegel und P. Möhnle, „Surviving Sepsis Campaign update 2018: the 1-h-Bundle: Hintergrund zu den neuen Empfehlungen“. *Anaesthetist*, Jg. 68, Nr. 4, S. 204–207, 03.2019, <https://doi.org/10.1007/s00101-019-0571-5>
15. L. M. Brown, C. S. Calfee, J. P. Howard, T. R. Craig, M. A. Matthay und D. F. McAuley, „Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury“. *Ann. Intensive Care*, Jg. 3, Nr. 1, S. 25, 08.2013, <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-25>
16. F. M. Brunkhorst *et al.*, „S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge: Langfassung“. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, Jg. 115(Suppl 2), S. 37–109, 05.2020, <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>
17. J.-M. Cavillon, M. Singer und T. Skirecki, „Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads“. *EMBO Mol Med*, Jg. 12, Nr. 4, Art. e10128, 03.2020, <https://doi.org/10.15252/emmm.201810128>
18. A. B. Cavalcanti *et al.*, „Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial“. *JAMA*, Jg. 318, Nr. 14, S. 1335–1345, 10.2017, <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14171>
19. M. Cecconi *et al.*, „Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine“. *J Intensive Care Med*, Jg. 40, Nr. 12, S. 1795–1815, 11.2014, <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
20. R. K. Chakraborty und B. Burns, *StatPearls. Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
21. C. Charron *et al.*, „Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis“. *J Intensive Care Med*, Jg. 37, Nr. 5, S. 785–790, 05.2011, <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2180-x>
22. F.-T. Chung *et al.*, „Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis“. *PloS one*, Jg. 5, Nr. 12, Art. e15265, 12.2010, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015265>
23. R. Cottis, N. Magee und D. J. Higgins, „Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care“. *Intensive and Crit Care Nurs*, Jg. 19, Nr. 5, S. 301–307, 10.2003, [https://doi.org/10.1016/S0964-3397\(03\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S0964-3397(03)00063-6)

24. A. M. DiGregorio und H. Alvey, *Gastrointestinal Bleeding*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
25. V. Eichhorn, M. S. Goepfert, C. Eulenburg, M. L. N. G. Malbrain und D. A. Reuter, „Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcadiopulmonary thermodilution: A metaanalysis of the literature“. *Med Intensiva*, Jg. 36, Nr. 7, S. 467–474, 10.2012, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.014>
26. T. G. Eskesen, M. Wetterslev und A. Perner, „Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness“. *J Intensive Care Med*, Jg. 42, Nr. 3, S. 324–332, 03.2016, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4168-4>
27. L. Evans *et al.*, „Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021“. *J Intensive Care Med*, Jg. 47, Nr. 11, S. 1181–1247, 10.2021, <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
28. F. L. Ferreira, D. P. Bota, S. Bross, C. Mélot und J.-L. Vincent, „Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients“. *JAMA*, Jg. 286, Nr. 14, S. 1754–1758, 10.2001, <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
29. H. Flaatten *et al.*, „The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU“. *J Intensive Care Med*, Jg. 43, Nr. 9, S. 1319–1328, 02.2017, <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4718-z>
30. C. Fleischmann-Struzek, D. Schwarzkopf und K. Reinhart, „Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit: Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten“. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, Jg. 117, Nr. 4, S. 264–268, 01.2021. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00777-5>
31. AMBOSS, *Flüssigkeits- und Volumentherapie*. 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/fM0kLg#Zdcd855cc341b397b9cb80abc02400d0e> (Zugriff am: 13.02.2023).
32. I. Garutti *et al.*, „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*, Jg. 121, Nr. 3, S. 736–745, 09.2015, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000875>
33. N. Gassanov, E. Caglayan, A. Nia und F. Er, „Der PiCCO-Katheter (The PiCCO catheter)“. *Dtsch med Wochenschr*, Jg. 135, Nr. 46, S. 2311–2314, 2010, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267517>

34. A. L. Gerbes *et al.*, „Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ‚Komplikationen der Leberzirrhose‘“. *Z Gastroenterol*, Jg. 57, Nr. 5, S. 611–680, 05.2019, <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>
35. P. Ginès, E. Solà, P. Angeli, F. Wong, M. K. Nadim und P. S. Kamath, „Hepatorenal syndrome“. *Nat Rev Dis Primers*, Jg. 4, Nr. 1, S. 23, 09.2018, <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>
36. M. S. Goepfert *et al.*, „Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial“. *Anesthesiol*, Jg. 119, Nr. 4, S. 824–836, 10.2013, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829bd770>
37. M. Götz *et al.*, „S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutung (S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding – Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS)“. *Gastroenterologe*, Jg. 55, Nr. 9, S. 883–936, 09.2017, <https://doi.org/10.1055/s-0043-116856>
38. J. Götze und R. Riessen, „Infektiologische Notfälle – Fokus Sepsis“. *Notf.med. up2date*, Jg. 14, Nr. 2, S. 209–223, 2019, <https://doi.org/10.1055/a-0756-8367>
39. J. R. Greer, „Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis“. *BJA Education*, Jg. 15, Nr. 6, S. 316–321, 12.2015, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv003>
40. C. Guérin *et al.*, „Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom“. *J Intensive Care Med*, Jg. 46, Nr. 12, S. 2385–2396, 11.2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06306-w>
41. M. Habicher *et al.*, „S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz- Kreislauf – ein Update“. *Anaesthesist*, Jg. 67, Nr. 5, S. 375–379, 04.2018, <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0433-6>
42. G. Herold, *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung*. Köln: Gerd Herold, 2021
43. M. Heßler, P.-H. Arnemann und C. Ertmer, „Under pressure – Der Stellenwert des zentralen Venendrucks in der modernen Intensivmedizin“. *Intensivmed.up2date*, Jg. 11, Nr. 03, S. 197–212, 2015, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392645>
44. T. Hori *et al.*, „Systemic hemodynamics in advanced cirrhosis: Concerns during perioperative period of liver transplantation“. *World J. Hepatol*, Jg. 8, Nr. 25, S. 1047–1060, 09.2016, <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i25.1047>
45. W. Hu, C.-W. Lin, B.-W. Liu, W.-H. Hu und Y. Zhu, „Extravascular lung water and pulmonary arterial wedge pressure for fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome“. *Multidiscip Respir Med*, Jg. 9, Nr. 1, S. 3, 01.2014, <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-3>

46. W. Huber *et al.*, „Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO₂/FiO₂: a two-center study in 231 patients“. *PLoS one*, Jg. 9, Nr. 8, Art. e103854, 08.2014, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103854>
47. W. Huber, J. Koenig, B. Saugel, T. Schuster, R. Schmid und S. Mair, „Accuracy of the PiCCO₂-derived pulse contour cardiac index (Cl_{pc}): development and validation of a calibration index in two independent collectives“. *Crit Care*, Jg. 16, Nr. S1, Art. P222, 03.2012, <https://doi.org/10.1186/cc10829>
48. W. Huber und F. Rockmann, „Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings“. *Intensivmed*, Jg. 45, Nr. 6, S. 337–359, 07.2008, <https://doi.org/10.1007/s00390-008-0894-y>
49. W. Huber und A. P. Ruiz de Garibay, „Optionen der extrakorporalen Unterstützung bei Multiorganversagen“. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, Jg. 115, Nr. Suppl 1, S. 28–36, 02.2020, <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00658-3>
50. W. Huber, J. Schneider und R. M. Schmid, „Therapie der schweren akuten Pankreatitis“. *Gastroenterologe*, Jg. 15, Nr. 1, S. 41–52, 02.2020, <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00422-1>
51. W. Huber *et al.*, „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*, Jg. 36, Nr. 8, S. 2348–2354, 08.2008, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809928>
52. U. Iqbal, H. Anwar und M. Scribani, „Ringer’s lactate versus normal saline in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis“. *J Dig Dis*, Jg. 19, Nr. 6, S. 335–341, 05.2018, <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12606>
53. M. Jozwiak *et al.*, „Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome“. *Crit Care Med*, Jg. 41, Nr. 2, S. 472–480, 02.2013, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826ab377>
54. D. Juneja, O. Singh, P. Nasa und R. Dang „Comparison of newer scoring systems with the conventional scoring systems in general intensive care population“. *Minerva anestesiol*, 78(2): 194–200, 02.2012.
55. S. P. Kane. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Calculator*. 2022 [Online]. Verfügbar unter: <https://clincalc.com/icumortality/APACHEII.aspx>. (Zugriff am: 30.09.2022).
56. S. P. Kane, *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Calculator*. 2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx>. (Zugriff am: 30.09.2022).
57. S. P. Kane, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Calculator*. 2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx>. (Zugriff am: 30.09.2022).

58. S. P. Kane, *Combination ICU Mortality Calculator (APACHE II, SAPS II, SOFA) – ClinCalc.com*. 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://clincalc.com/IcuMortality/Default.aspx>. (Zugriff am: 14.02.2023).
59. P. Kasper, H.-M. Steffen und G. Michels, „Zirrhatische Kardiomyopathie (Cirrhotic cardiomyopathy)“. *Dtsch med Wochenschr*, Jg. 146, Nr. 16, S. 1070–1076, 2021, <https://doi.org/10.1055/a-1321-9523>
60. D. J. Kelm, J. T. Perrin, R. Cartin-Ceba, O. Gajic, L. Schenck und C. C. Kennedy, „Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death“. *Shock*, Jg. 43, Nr. 1, S. 68–73, 01.2015, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>
61. A. Kersten und C. Cornelissen, „Acute respiratory distress syndrome: Diagnostik und Therapie – State of the Art“. *Pneumologie*, Jg. 17, Nr. 4, S. 238–248, 05.2020, <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00326-5>
62. B. E. Keuning *et al.*, „Mortality prediction models in the adult critically ill: A scoping review“. *Acta Anaesthesiol Scand*, Jg. 64, Nr. 4, S. 424–442, 12.2019, <https://doi.org/10.1111/aas.13527>
63. C. Keussen, „Therapeutika in der Intensivmedizin“ in: *Praktische Arzneitherapie*, J. C. Frölich und W. Kirch, Hrsg., Berlin und Heidelberg: Springer, 2003, S. 145–156.
64. W.-Y. Kim und S.-B., „Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update“. *Tuberc Respir Dis*, Jg. 79, Nr. 2, S. 53–57, 04.2016, <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.53>
65. W. A. Knaus, E. A. Draper und D. P. Wagner, „APACHE II: a severity of disease classification system“. *Crit Care Med*, Jg. 13, Nr. 10, S. 818–829, 10.1985.
66. D. G. Koch und M. B. Fallon, „Hepatopulmonary syndrome“. *Clin Liver Dis*, Jg. 18, Nr. 2, S. 407–420, 05.2014, <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.01.003>
67. A. Kosaraju, A. Goyal, Y. Grigorova und A. N. Makaryus, *Left Ventricular Ejection Fraction*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
68. M. Krag *et al.*, „Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients“. *J Intensive Care Med*, Jg. 41, Nr. 5, S. 833–845, 05.2015, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3725-1>
69. A. A. Kramer, T. L. Higgins und J. E. Zimmerman, „Comparison of the Mortality Probability Admission Model III, National Quality Forum, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV hospital mortality models: implications for national benchmarking*“. *Crit Care Med*, Jg. 42, Nr. 3, S. 544–553, 03.2014, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66a49>

70. F. Lamontagne *et al.*, „Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial“. *J Intensive Care Med*, Jg. 42, Nr. 4, S. 542–550, 02.2016, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4237-3>
71. R. Larsen, „Sepsis und septischer Schock“. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, S. 958–963, 06.2016, https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_66
72. J.-R. Le Gall J-R, „A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study“. *JAMA*, Jg. 270, Nr. 24, S. 2957, 12.1993, <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
73. L. Leibovici *et al.*, „Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality“. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, Jg. 100, Nr. 10, S. 629–634, 10.2007, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm074>
74. A. I. Lenkin *et al.*, „Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial“. *Crit Care Res Pract*, Art. 821218, 2012, <https://doi.org/10.1155/2012/821218>
75. J. L. LeTourneau, J. Pinney und C. R. Phillips, „Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk“. *Crit Care Med*, Jg. 40, Nr. 3, S. 847–854, 03.2012, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236f60e>
76. M. M. Levy, L. E. Evans und A. Rhodes, „The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update“. *Crit Care Med*, Jg. 46, Nr. 6, S. 997–1000, 06.2018, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
77. H. Lier, M. Bernhard und B. Hossfeld, „Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock“. *Anaesthesist*, Jg. 67, Nr. 3, S. 225–244, 02.2018, <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0411-z>
78. C. Lotz, P. M. Lepper und R. M. Muellenbach, „Akutes Lungenversagen (ARDS)“. *Intensivmed.up2date*, Jg. 15, Nr. 02, S. 135–154, 2019, <https://doi.org/10.1055/a-0628-0455>
79. M. L. N. G. Malbrain *et al.*, „Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study“. *Crit Care Med*, Jg. 33, Nr. 2, S. 315–322, 02.2005, <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000153408.09806.1b>
80. M. L. N. G. Malbrain *et al.*, „Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D’s and the four phases of fluid therapy“. *Ann Intensive Care*, Jg. 8, Nr. 1, S. 66, 05.2018, <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
81. J. Mallat *et al.*, „Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients“. *J Crit Care*, Jg. 27, Nr. 4, S. 376–383, 08.2012, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.009>

82. C. Manglitz, *Therapieoptimierung bei dekompensierter Leberzirrhose durch intensiviertes Monitoring der Hämodynamik mittels PiCCO. Kurzfassung einer medizinischen Dissertation*. Medizinische Fakultät Heidelberg, 2009
83. L. Martin, M. Derwall, C. Thiemermann und T. Schürholz, „Herz in der Sepsis: Molekulare Mechanismen, Diagnose und Therapie der septischen Kardiomyopathie“. *Anaesthesist*, Jg. 66, Nr. 7, S. 479–490, 07.2017, <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0329-x>
84. M. A. Matthay *et al.*, „Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome“. *J Intensive Care Med*, Jg. 46, Nr. 12, S. 2136–2152, 12.2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06296-9>
85. U. Mayr *et al.*, „Impact of large volume paracentesis on respiratory parameters including transpulmonary pressure and on transpulmonary thermodilution derived hemodynamics: A prospective study“. *PloS one*, Jg. 13, Nr. 3, Art. e0193654, 03.2018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193654>
86. M. J. W. McPhail, F. Parrott, J. A. Wendon, D. A. Harrison, K. A. Rowan und W. Bernal, „Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units“. *Crit Care Med*, Jg. 46, Nr. 5, S. 705–712, 05.2018, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002961>
87. MDCalc, *APACHE II Score – MDCalc*. 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/1868/apache-ii-score> (Zugriff am: 14.02.2023).
88. MDCalc, *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score – MDCalc*. 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/691/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score> (Zugriff am: 14.02.2023).
89. MDCalc, *Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) – MDCalc*. 2023. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/4044/simplified-acute-physiology-score-saps-ii> (Zugriff am: 14.02.2023).
90. K. Medlej, *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score*. 2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/691/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#evidence> (Zugriff am: 30.09.2022).
91. D. D. Mendoza, H. A. Cooper und J. A. Panza, „Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease“. *Am Heart J*, Jg. 153, Nr. 3, S. 366–370, 03.2007, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.11.014>
92. P. Mercado *et al.*, „Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Hemodynamic and Cardiac Effects of an Open Lung Strategy With Recruitment Maneuver Analyzed Using Echocardiography“. *Crit Care Med*, Jg. 46, Nr. 10, S. 1608–1616, 10.2018, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003287>

93. F. Michard, D. Chemla und J.-L. Teboul J-L, „Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey?“. *Crit Care*, Jg. 19, Art. 144, 12.2015, <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0869-x>
94. X. Monnet und J.-L. Teboul, „Transpulmonary thermodilution: advantages and limits“. *Crit Care*, Jg. 21, Nr. 1, S. 147, 06.2017, <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1739-5>
95. P. Morimont, B. Lambermont, T. Desai, N. Janssen, G. Chase und V. D’Orio, „Arterial dP/dtmax accurately reflects left ventricular contractility during shock when adequate vascular filling is achieved“. *BMC Cardiovasc Disord*, Jg. 12, Nr. 1, S. 13, 03.2012, <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-13>
96. M. Nguyen-Tat *et al.*, „Obere gastrointestinale Blutung mit hämorrhagischem Schock am Ende einer Urlaubsreise: Präklinische und innerklinische Versorgung eines gastrointestinalen Notfalls“. *Z Gastroenterol*, Jg. 52, Nr. 5, S. 441–446, 2014, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366210>
97. A. Norse, F. Guirgis, L. P. Black und E. L. De Vos „Updates and Controversies in the Early Management of Sepsis and Septic Shock“, *EB Medicine*, 4.2021. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock>. (Zugriff am: 15.11.2023).
98. J. Perny, A. Kimmoun, P. Perez und B. Levy, „Evaluation of cardiac function index as measured by transpulmonary thermodilution as an indicator of left ventricular ejection fraction in cardiogenic shock“. *Biomed Res Int*, Art. 598029, 06.2014, <https://doi.org/10.1155/2014/598029>
99. V. Phillip *et al.*, „Effects of paracentesis on hemodynamic parameters and respiratory function in critically ill patients“. *BMC gastroenterology*, Jg. 14, Art. 18, 01.2014, <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-18>
100. S. Pollard, S. B. Edwin und C. Alaniz, „Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock“. *J Clin Pharm Ther*, Jg. 40, Nr. 7, S. 438–450, 07.2015.
101. L. D. Procter, *Schock – Intensivmedizin – MSD Manual Profi-Ausgabe*. 2020. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/intensivmedizin/schock-und-volumenersatz/schock>. (Zugriff am: 15.09.2022).
102. Picco Technology, *Pulsion Medical Systems SE Picco Technology Brochure*. O. J. [Online]. Verfügbar unter: https://www.getinge.com/dam/hospital/documents/english/picco_technology_brochure-en-non_us.pdf. (Zugriff am: 01.09.2022).
103. ARDS Definition Task Force *et al.*, „Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition“. *JAMA*, Jg. 307, Nr. 23, S. 2526–2533, 06.2012, <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>

104. A. G. Rapsang und D. C. Shyam, „Scoring systems in the intensive care unit: A compendium“. *Indian J Crit Care Med*, Jg. 18, Nr. 4, S. 220–228, 04.2014, <https://doi.org/10.4103/0972-5229.130573>
105. S. Rasch et al., „Increased extravascular lung water index (EVLWI) reflects rapid non-cardiogenic oedema and mortality in COVID-19 associated ARDS“. *Sci Rep*, Jg. 11, Nr. 1, Art. 11524, 06.2021, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91043-3>
106. X. Repessé, C. Charron und A. Vieillard-Baron, „Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle“. *Chest*, Jg. 147, Nr. 1, S. 259–265, 01.2015, <https://doi.org/10.1378/chest.14-0877>
107. C. J. Reuß et al., „Flüssigkeitstherapie: Intensivmedizinische Studien aus 2018/2019 (Fluid therapy: Intensive care studies from 2018-2019)“. *Anaesthetist*, Jg. 68, Nr. 10, S. 697–701, 08.2019, <https://doi.org/10.1007/s00101-019-00639-y>
108. E. Rivers et al., „Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock“. *N Engl J Med*, Jg. 345, Nr. 19, S. 1368–1377, 11.2001, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
109. S. E. Roberts, S. Morrison-Rees, A. John, J. G. Williams, T. H. Brown und D. G. Samuel, „The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*, Jg. 17, Nr. 2, S. 155–165, 3–4.2017, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>
110. F. J. Romero-Bermejo, M. Ruiz-Bailen, J. Gil-Cebrian und M. J. Huertos-Ranchal, „Sepsis-induced cardiomyopathy“. *Curr Cardiol Rev*, Jg. 7, Nr. 3, S. 163–183, 08.2011, <https://doi.org/10.2174/157340311798220494>
111. S. G. Sakka, M. Klein, K. Reinhart und A. Meier-Hellmann, „Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients“. *Chest*, Jg. 122, Nr. 6, S. 2080–2086, 12.2002, <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2080>
112. S. G. Sakka et al., „Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution“. *J Intensive Care Med*, Jg. 26, Nr. 2, S. 180–187, 03.2000, <https://doi.org/10.1007/s001340050043>
113. R. Santa Cruz, F. Villarejo, C. Irrazabal und A. Ciapponi, „High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome“. *Cochrane Database Syst Rev*, Jg. 3, Art. CD009098, 03.2001, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009098.pub3>
114. S. Sarkar, S. Singh und A. Rout, „Mean Arterial Pressure Goal in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“. *J Clin Med Res*, Jg. 14, Nr. 5, S. 196–201, 05.2022, <https://doi.org/10.14740/jocmr4702>
115. B. Saugel, W. Huber, A. Nierhaus, S. Kluge, D. A. Reuter und J. Y. Wagner, „Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock“. *Biomed Res Int*, Art. 8268569, 09.2016, <https://doi.org/10.1155/2016/8268569>

116. B. Saugel *et al.*, „Indexation of cardiac output to biometric parameters in critically ill patients: A systematic analysis of a transpulmonary thermodilution-derived database“. *J Crit Care*, Jg. 30, Nr. 5, S. 957–962, 06.2015, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.011>
117. E. Schneck, M. Sander, B. Saugel, d. A. Reuter und M. Habicher, „Kommentar zur aktualisierten S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen (Comments on the updated German S3 guidelines on intravascular volume therapy in adults)“. *Anaesthetist*, Jg. 70, Nr. 5, S. 413–419, 05.2001, <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00929-4>
118. W. Schulte, J. Bernhagen und R. Bucala, „Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets – an updated view“. *Mediators Inflamm*, Art. 165974, 06.2013, <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
119. SepNet Critical Care Trials Group, „Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study“. *J Intensive Care Med*, Jg. 42, Nr. 12, S. 1980–1989, 12.2016, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>
120. R. Shi *et al.*, „Tidal volume challenge to predict preload responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome under prone position“. *Crit Care*, Jg. 26, Nr. 1, Art. 219, 07.2022, <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04087-w>
121. B. H. Siegler *et al.*, „ZVD – adé? Bitte nicht!: Kommentar zur S3-Leitlinie ‚Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen‘“. *Anaesthetist*, Jg. 64, Nr. 7, S. 489–493, 07.2015, <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0050-6>
122. A. Sielenkämper, T. Prien und H. van Aken, „Der Patient im Schock – Pathophysiologie, Ursachen und therapeutische Grundsätze (CME 1/01)“. *A&I Online – Anästhesiologie & Intensivmedizin*, Jg. 42, S. 180–191, 03.2001.
123. D. M. Spies, *(Erweitertes) hämodynamisches Monitoring und Volumen – pin-up-docs – don't panic*. 2022. [Online]. Verfügbar unter: <https://pin-up-docs.de/2022/05/01/haemodynamisches-monitoring/>. (Zugriff am: 13.02.2023).
124. T. Standl, T. Annecke, I. Cascorbi, A. R. Heller, A. Sabashnikov und W. Teske, „The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock“. *Dtsch Arztebl Int*, Jg. 115, Nr. 45, S. 757–768, 2018, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0757>
125. R. D. Stapleton, B. M. Wang, L. D. Hudson, G. D. Rubenfeld, E. S. Caldwell und K. P. Steinberg, „Causes and timing of death in patients with ARDS“. *Chest*, Jg. 128, Nr. 2, S. 525–532, 08.2005, <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.525>
126. H. W. Striebel, *Die Anästhesie*, 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH, 2014.

127. T. Tagami und M. E. H. Ong, „Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when?“. *Curr Opin Crit Care*, Jg. 24, Nr. 3, S. 209–215, 06.2018, <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000503>
128. J.-L. Teboul, X. Monnet, D. Chemla und F. Michard, „Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation“. *Am J Respir Crit Care Med*, Jg. 199, Nr. 1, S. 22–31, 01.2019, <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0088CI>
129. J.-L. Teboul *et al.*, „Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients“. *J Intensive Care Med*, Jg. 42, Nr. 9, S. 1350–1359, 05.2016, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4375-7>
130. J. Trebicka und M. Götz, „Vorgehen bei gastrointestinaler Blutung – die neue Leitlinie“. *Dtsch med Wochenschr*, Jg. 143, Nr. 7, S. 503–508, 2018, <https://doi.org/10.1055/s-0043-114049>
131. C. J. C. Trepte *et al.*, „Thermodilution-derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function“. *Crit Care Med*, Jg. 39, Nr. 9, S. 2106–2112, 09.2011, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821cb9ba>
132. N. van Mourik *et al.*, „Cumulative fluid balance predicts mortality and increases time on mechanical ventilation in ARDS patients: An observational cohort study“. *PloS one*, Jg. 14, Nr. 10, Art. e0224563, 10.2019, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224563>
133. A. Vieillard-Baron *et al.*, „Experts‘ opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation“. *J Intensive Care Med*, Jg. 42, Nr. 5, S. 739–749, 04.2016, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4326-3>
134. J. L. Vincent *et al.*, „The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine“. *J Intensive Care Med*, Jg. 22, Nr. 7, S. 707–710, 07.1996, <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
135. H. P. Wiedemann *et al.*, „Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury“. *N Engl J Med*, Jg. 354, Nr. 24, S. 2564–2575, 06.2006, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062200>
136. T. H. Wirtz, T. Puengel, L. Buendgens, T. Luedde, Ch. Trautwein und A. Koch, „Diagnostik und Therapie der schweren akuten Pankreatitis in der Intensivmedizin (Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis in critical care)“. *Dtsch Med Wochenschr*, Jg. 145, Nr. 12, S. 850–862, 2020 <https://doi.org/10.1055/a-0949-0878>
137. B. U. Wu *et al.*, „Lactated Ringer’s solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis“. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Jg. 9, Nr. 8, Art. 710-717.e1, 02.2011, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.04.026>
138. Z. Xu *et al.*, „Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory“. *Crit Care*, Jg. 26, Nr. 1, Art. 197. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04071-4>

139. Z. Yuanbo *et al.*, „ICU management based on PiCCO parameters reduces duration of mechanical ventilation and ICU length of stay in patients with severe thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome“. *Ann Intensive Care.*, Jg. 6, Nr. 1, Art. 113, 11.2016, <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0217-6>
140. Z. Zhang, B. Lu und H. Ni, „Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature“. *J Crit Care*, Jg. 27, Nr. 4, S. 1–8, 08.2012, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.09.006>
141. Z. Zhang Z, B. Lu, X. Sheng und N. Ji, „Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis“. *J Anesth*, Jg. 25, Nr. 6, S. 904–916, 12.2011, <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1217-1>

Danksagung

Nicht die Glücklichen sind dankbar. Es sind die Dankbaren, die glücklich sind.

Francis Bacon

Allen voran möchte ich mich bei meinem leider viel zu früh verstorbenen ersten Doktorvater Prof. Wolfgang Huber bedanken. Sein Verlust war für mich persönlich ein schwerer Schlag. Ich bin dankbar, ihn als Lehrmeister gehabt zu haben und seinen optimistisch-zuversichtlichen Forschungsgeist in meinem Herzen weitertragen zu dürfen, und hoffe, er jubelt mit mir im Intensivmedizinerhimmel mit.

Einen großen Dank gebührt an dieser Stelle PD Dr. Sebastian Rasch, der mich unter seine Fittiche nahm und mit Rat und Tat zur Seite stand, um diese Arbeit zum Abschluss bringen zu können. Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei meinem Mentor PD Dr. Sebastian Schmid, der mich selbst aus Ulm noch tatkräftig unterstützte, um der Bürokratie zu trotzen, und Prof. Dr. Roland Schmidt für die großartige Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des Klinikums rechts der Isar forschen zu dürfen.

Ein riesengroßes Dankeschön geht an Dr. Magdalene Ortmann, die mit ihrem unbändigen Know-how meine Überlegungen in statistische Formen zu gießen vermochte, und an Dr. Ücker, deren Sinn für literarische Struktur vielen Gedanken half, sich an den richtigen Stellen in Text zu verwandeln.

Hinter einem Manuskript wie diesem stehen viele Stunden der Arbeit und Unterstützung, deshalb möchte ich mich weiterhin bedanken:

bei dem gesamten Personal der Intensivstation R3a für seine Unterstützung,

bei Estere, Viki und Julia, die mich bereits durch die Zeiten der Datenerhebung begleiteten,

bei Sengül, ohne deren pausenlosen Einsatz, Hilfe und Humor es kein Studienbüro gäbe,

bei Mario, Renate, Tom, Susanne und Eli, für ihre Gastfreundschaft bei meinen unzähligen Reisen von Riga nach München und danach,

bei Christoph und Martin für die Fähigkeit, kleine Krisen in den großen Kontext zu setzen,

bei Thomas, Andreas, Christoph, Barbara und Janina, meinen Vorbildern, die mir beigebracht haben, wie man Arzt werden kann, ohne bereits promoviert zu sein,

bei meinen Lektorinnen und Lektoren Paul, Thomas, Marija, Matthias, Markus und Roberta, für neue Blickwinkel und etliche Kommas,

bei meiner Familie, die mich jeden Schritt meines Weges begleitet, stützt und mich, manchmal mit sanftem Nachdruck, aber immer mit bedingungslos liebevoller Unterstützung trägt,

und ganz besonders bei Julia, ohne die ich dieses Abenteuer nie vollbringen hätte wollen.

Auch wenn die Promotion eine Leistung ist, die allein erbracht wird, so ist der Wegesrand meiner Route gesäumt von Unterstützern, Freundinnen und Freunden sowie der Familie, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Euch allen, die mir den Rücken gestärkt haben, ist diese Arbeit gewidmet – ich bin stolz und unendlich dankbar darum, zu wissen, dass es euch gab und gibt.