

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Klinische Studie zur Indizierung des Herzzeitvolumens (HZV) und des globalen
end-diastolischen Volumens (GEDV) mittels biometrischer Daten bei
übergewichtigen und adipösen Patienten**

Simon Quirin Götz

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Diese Dissertation wurde am 20.06.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	8
1.1 Messung des HZV und des GEDV	10
1.1.1 Aufbau der Messapparate	10
1.1.2 Prinzip der Messungen	11
1.1.2.1 Die arterielle Pulskonturanalyse	11
1.1.2.1.1 <i>Theoretische Grundlage und aktuelle Anwendung</i>	11
1.1.2.1.2 <i>Einschränkungen und Lösungsansätze</i>	12
1.1.2.2 Die Thermodilutions-Methode – ein Indikatorverdünnungs-Verfahren.....	14
1.1.2.2.1 <i>Theoretische Grundlage und aktuelle Anwendung</i>	14
1.1.2.2.2 <i>Einschränkungen und Lösungsansätze</i>	17
1.1.3 Die volumetrischen Parameter des PiCCO-Systems	18
1.1.3.1 Definition der volumetrischen Parameter	18
1.1.3.2 Berechnung der volumetrischen Parameter.....	21
1.1.4 Das PiCCO-System	23
1.1.4.1 HZV-Bestimmung durch Kombination von Messverfahren	24
1.1.4.2 Bestimmung der Vorlast über das GEDV	25
1.2 Normierung von Messwerten	28
1.2.1 Normierungen in der Medizin	28
1.2.2 Normierung des HZV und des GEDV	30
1.3 Übergewicht und Adipositas	34
1.3.1 Einteilung durch den BMI	34
1.3.2 Epidemiologie	35
1.3.3 Auswirkungen auf die Intensivstation	38
2 Fragestellungen	40
3 Patienten, Material und Methoden	43
3.1 Studienart	43
3.2 Population	43
3.3 Studienablauf	44
3.3.1 Versuchsaufbau	46
3.3.2 Messungsablauf	47
3.4 Statistische Auswertung	49

4 Ergebnisse	52
4.1 Patientencharakteristika.....	53
4.2 Auswirkungen der verschiedenen Indizierungen des HZV und des GEDV	58
4.2.1 Theoretische Veränderungen der Herz- und GEDV-Indizes mit dem BMI	58
4.2.2 Veränderung der Differenzen zwischen den verschiedenen Indizierungsarten mit dem BMI.....	60
4.2.2.1 Veränderung der Differenz zwischen den Herzindizes in Abhängigkeit vom BMI....	61
4.2.2.2 Veränderung der Differenz zwischen den GEDV-Indizes in Abhängigkeit vom BMI.....	62
4.2.3 Bestimmung der BMI-Grenzwerte für klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Indizierungen	64
4.2.3.1 ROC-Analysen zu Unterschieden zwischen den Herzindizes	64
4.2.3.2 ROC-Analysen zu Unterschieden zwischen den GEDV-Indizes	66
4.2.4 Verteilung der TKPTD-Messungen in klinische Kategorien	68
4.2.4.1 Verteilung der HZV-Messungen in Abhängigkeit von ihrer Indizierung	68
4.2.4.2 Verteilung der GEDV-Messungen in Abhängigkeit von ihrer Indizierung	72
4.2.5 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen Indizierungen	75
4.2.5.1 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen Herzindizes	75
4.2.5.2 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen GEDV-Indizes	80
4.3 Vergleich der Korrelation der unindizierten Werte des HZV und des GEDV mit der des HI_{BSAact} und des $GEDVI_{BSApred}$	85
4.4 Abhängigkeit des HZV und des GEDV von biometrischen Größen	88
4.4.1 Korrelationen des HZV und des GEDV mit biometrischen Größen	89
4.4.1.1 Korrelation des HZV mit biometrischen Größen	89
4.4.1.2 Korrelation des GEDV mit biometrischen Größen	91
4.4.2 Quantitative Abhängigkeit des HZV und des GEDV von biometrischen Größen	93
4.4.2.1 Multivariate Regressionsanalyse des HZV	93
4.4.2.2 Multivariate Regressionsanalyse des GEDV	95
4.5 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Evaluierungs- und Validierungskollektiv	96
4.5.1 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Evaluierungskollektiv.....	97
4.5.2 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Validierungskollektiv.....	102
4.6 Definition der Indizes $HI_{balanced}$ und $GEDVI_{balanced}$.....	107
4.6.1 Definition des $HI_{balanced_1ste}$ und des $HI_{balanced_x}$	107
4.6.2 Definition des $GEDVI_{balanced}$	107
4.7 Überprüfung der Indizes $HI_{balanced}$ und $GEDVI_{balanced}$	108
4.7.1 Vergleich von Korrelationsfaktoren im Validierungskollektiv	108
4.7.2 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte	111

4.7.2.1 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte im Evaluierungskollektiv	111
4.7.2.2 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte im Validierungskollektiv	114
5 Diskussion	118
5.1 Auswirkungen der unterschiedlichen Indizierung des HZV und des GEDV	118
5.1.1 <i>Unterschiedliche HZV-Indizierungen nehmen nur im Kollektiv "Normalgewichtig" vergleichbare Werte an.....</i>	118
5.1.2 <i>Klinisch relevante Unterschiede zwischen den GEDV-Indizes treten schon bei Normalgewichtigen auf.....</i>	121
5.2 Die aktuellen Indizes HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$ erweisen sich als ungeeignet.....	124
5.3 Gängige Methode der Indizierung mit der DuBois-BSA-Berechnungsformel hält kritischer Prüfung nicht stand.....	126
5.4 Neue Indizierungsformeln für das HZV und das GEDV	128
5.4.1 <i>Das HZV wird neben der "Körpergröße" und dem "BWact" vor allem vom biometrischen Wert "Alter" beeinflusst.....</i>	129
5.4.2 <i>Das GEDV wird neben der "Körpergröße" und dem "Geschlecht" vor allem vom biometrischen Wert "Alter" beeinflusst</i>	131
5.4.3 <i>Neue HZV- und GEDV-Schätzformeln weisen höchste Korrelations- koeffizienten mit unindiziertem HZV bzw. GEDV auf.....</i>	134
5.5 Neue Indizes erreichen höchste Korrelationskoeffizienten und der $GEDVI_{balanced}$ verbessert die Vorhersage von kritischen HI_{BSA} -Werten	136
5.6 Neue Indizes benötigen keine Skalierung und ermöglichen eine leichte Interpretation des hämodynamischen Zustands	138
5.7 Fazit für die Praxis	139
5.8 Limitationen dieser Studie	140
6 Zusammenfassung.....	144
7 Literaturverzeichnis.....	146
8 Danksagung	158

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	Erläuterung
A		
Abb.	Abbildung	
AVDO ₂	arteriovenöse O ₂ -Konzentrationsdifferenz	
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation	S. 55
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	
B		
B	Nicht standardisierter Regressionskoeffizient B	
BMI	Body mass index	S. 34
BSA	Body surface area (Körperoberfläche)	S. 31
BSA _{act}	Body surface area berechnet mit dem BW _{act}	S. 32
BSA _{adj}	Body surface area berechnet mit dem BW _{adj}	S. 32
BSA _{id}	Body surface area berechnet mit dem BW _{id}	S. 32
BSA _{pred}	Body surface area berechnet mit dem BW _{pred}	S. 32
BW _{act}	Actual body weight (tatsächliches Körpergewicht)	S. 31
BW _{adj}	Adjusted body weight (angepasstes Körpergewicht)	S. 31
BW _{id}	Ideal body weight (ideales Körpergewicht)	S. 31
BW _{pred}	Predicted body weight (erwartetes Körpergewicht)	S. 31
C		
CPI	Cardiac power index	
D		
dP _{max}	Index der linksventrikulären Kontraktilität	
DSt	Down slope time	S. 16
E		
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index	S. 41
ELWI _{BW_{act}}	Extravaskulärer Lungenwasser Index mit dem BW _{act}	S. 41
ELWI _{BW_{adj}}	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem BW _{adj}	S. 41
ELWI _{BW_{id}}	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem BW _{id}	S. 41
ELWI _{BW_{pred}}	Extravaskulärer Lungenwasser Index indiziert mit dem BW _{pred}	S. 41
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser	S. 18
F		
G		
GCS	Glasgow coma scale	
GEDV	Global end-diastolisches Volumen	S. 25
GEDV _{BA}	GEDV geschätzt anhand biometrischer Parameter	S. 96
GEDV _{BA_1ste}	Auf Basis der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten geschätztes GEDV	S. 96
GEDV _{BA_̄x}	Auf Basis des Mittelwertes aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten geschätztes GEDV	S. 96
GEDVI	Global end-diastolischer Volumen Index	S. 31

GEDVI _{balanced}	Global end-diastolischer Volumen Index indiziert mit $GEDV_{BA_x}$	S. 107
GEDVI _{BSAact}	Global end-diastolischer Volumen Index indiziert mit der BSA _{act}	S. 32
GEDVI _{BSAadj}	Global end-diastolischer Volumen Index indiziert mit der BSA _{adj}	S. 32
GEDVI _{BSAid}	Global end-diastolischer Volumen Index indiziert mit der BSA _{id}	S. 32
GEDVI _{BSApred}	Global end-diastolischer Volumen Index indiziert mit der BSA _{pred}	S. 32
GEF	Globale Ejektionsfraktion	
H		
HF	Herzfrequenz	S. 10
HI	Herzindex	S. 31
HI _{balanced_1ste}	HZV indiziert mit HZV_{BA_1ste}	S. 107
HI _{balanced_x}	HZV indiziert mit HZV_{BA_x}	S. 107
HI _{BSAact}	HZV indiziert mit der BSA _{act}	S. 32
HI _{BSAadj}	HZV indiziert mit der BSA _{adj}	S. 32
HI _{BSAid}	HZV indiziert mit der BSA _{id}	S. 32
HI _{BSApred}	HZV indiziert mit der BSA _{pred}	S. 32
HZV	Herzzeitvolumen	S. 10
HZV _{BA}	HZV geschätzt anhand biometrischer Parameter	S. 94
HZV _{BA_1ste}	Auf Basis der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten geschätztes HZV	S. 94
HZV _{BA_x}	Auf Basis des Mittelwertes aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten geschätztes HZV	S. 94
HZV _{PC}	HZV ermittelt über Pulsconturanalyse	S. 12
I		
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen	S. 19
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen	S. 19
J-K		
L		
LA	Linkes Atrium	
LAEDV	Linksatriales end-diastolisches Volumen	S. 19
LV	Linker Ventrikel	
LVEDV	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen	S. 19
M		
MAP	Mean arterial pressure	
MTt	Mean transit time	S. 16
N		
NaCl	Natriumchlorid	
O		
O ₂	Sauerstoff	
P		
PAK	Pulmonalarterienkatheter	S. 10
PBV	Pulmonales Blutvolumen	S. 19
PEEP	Positive endexpiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)	
PiCCO	Pulse contour cardiac output (- System)	S. 46

PTV	Pulmonales Thermovolumen	S. 19
PPV	Pulse pressure variation (Pulsdruck Variation)	
PVPI	Pulmonal vaskulärer Permeabilitätsindex	
Q		
Q	Blutfluss	S. 22
R		
R ²	Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke	
RA	Rechtes Atrium	
RAEDV	Rechtsatriales end-diastolisches Volumen	S. 19
ROC	Receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)	S. 49
ROC-AUC	Receiver operating characteristic-area under the curve	S. 49
RR _{sys}	Systolischer Blutdruckwert	
RR _{dia}	Diastolischer Blutdruckwert	
RV	Rechter Ventrikel	
RVEDV	Rechtsventrikuläres end-diastolisches Volumen	S. 19
S		
SAPS	Simplified acute physiology score	
SD	Standard deviation (Standardabweichung)	
SV	Schlagvolumen	S. 10
SVI	Schlagvolumen Index	
SVV	Schlagvolumen Variation	
SVRI	Systemic vascular resistance index (peripherer Gefäßwiderstand)	
T		
T	Standardisierter Regressionskoeffizient T	
Tab.	Tabelle	
TD	Thermodilution	S. 14
TISS	Therapeutic intervention scoring system	
TKPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution	S. 16
U-Y		
Z		
ZNS	Zentrales Nervensystem	
ZVD	Zentraler Venendruck	
ZVK	Zentraler Venenkatheter	
Andere		
1ste	Messwert aus der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten	S. 50
\bar{x}	Mittelwert aller TKPTD-Messungen eines Patienten	S. 50

1 Einleitung

Die Überwachung von Intensivpatienten umfasst neben der Diagnose und Prävention auch die kurz-, mittel- und langfristige Behandlung aller Formen des Versagens von vitalen Funktionen wie z.B. des Kreislaufs bei lebensbedrohlich gefährdeten Patienten (WAGNER 2007). Um diese gewährleisten zu können, ist es erforderlich, die Pumpleistung des Herzens, das sogenannte Herzzeitvolumen (HZV), ausreichend exakt und durchgehend bestimmen zu können. Ein weiterer für die Therapie von Kreislaufproblemen wichtiger Parameter ist das globale end-diastolische Volumen (GEDV), das Auskunft über den Füllungszustand des Herzens in der Entspannungsphase gibt. Durch eine Erhöhung dieses Füllungszustandes ist es unter bestimmten Bedingungen möglich, die Pumpleistung des Herzens zu steigern. Somit ist die Kenntnis des HZV und des GEDV einer der Eckpfeiler in der Diagnose und Behandlung von Intensivpatienten. Um die beiden Parameter bestimmen zu können, bedarf es spezieller Messinstrumente. Über beinahe 40 Jahre nahm dabei der Pulmonalarterienkatheter (PAK) die Monopolstellung in der Bestimmung des Herzzeitvolumens ein (GANZ 1971). In den letzten Jahrzehnten griffen aber mehrere alternative Verfahren die Sonderstellung des PAK zur HZV-Messung an. Eines dieser Verfahren, das heute auf Intensivstationen Verwendung findet, ist das PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion Medical Systems (PULSION 2013d). Genau wie beim PAK wird dabei ein Indikator vor dem Herzen in die Blutbahn injiziert, um anschließend aus dem stromabwärts gemessenen Konzentrationsverlauf des Indikators das HZV zu bestimmen. Im Unterschied zum PAK erfolgt die Messung der Indikatorkonzentration beim PiCCO-System nicht unmittelbar hinter dem rechten Ventrikel in einer Pulmonalarterie, sondern erst nach dem linken Ventrikel. Da der Indikator dabei das gesamte Herz sowie die beiden Lungen passiert, ermöglicht dieses Verfahren neben der Ermittlung des HZV ebenfalls die Bestimmung weiterer kardiopulmonaler Parameter, wie z.B. des GEDV.

Die zur hämodynamischen Überwachung benötigten Parameter lassen sich in Drücke, wie der zentrale Venendruck (ZVD), Variabilitäten, wie die Schlagvolumenvariation (SVV), und in Volumina, wie das HZV und das GEDV, einteilen. Die Drücke und Variabilitäten lassen sich als Absolutwerte zwischen Individuen vergleichen. Im Gegensatz dazu muss die Gruppe der Volumenparameter individuell betrachtet werden. Da beispielsweise ein sehr kleiner Mensch weniger Körpergewebe mit Sauerstoff

versorgen muss als ein sehr großer Mensch, können rein aus dem gemessenen absoluten HZV-Wert, von beispielsweise "5,0 L/min", keine Rückschlüsse auf die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff gezogen werden. Um zu erkennen, ob krankhafte Volumenparameter vorliegen, wäre es ideal, Kenntnisse über die individuellen Volumina des Patienten im gesunden Zustand zu besitzen. Diese sind bei der Einlieferung des Patienten in aller Regel nicht vorhanden. Aus diesem Grund orientiert man sich bei der Entscheidungsfindung an Grenzwerten, die über individuelle Unterschiede hinweg gelten. Dies erfordert eine Vereinheitlichung – eine Normierung – der patienteneigenen Messwerte. Eine wichtige Methode dazu ist die "Indizierung". Dabei setzt man die individuellen Messwerte in Relation zu leicht bestimmbar biometrischen Parameter, wie Körpergröße, Geschlecht und Körpergewicht ("body weight") des Patienten und erhält vereinheitlichte und somit anwendbare Werte.

Einzelfallstudien wiesen in letzter Zeit darauf hin, dass die Indizierung der Volumenparameter stark von dem tatsächlichen Körpergewicht, dem "actual body weight" (BWact), beeinflusst wird (BEUTLER 2004, ADLER 2012a, 2012b). Gerade in einer Gesellschaft, in der seit Jahren sowohl ein Anstieg des durchschnittlichen Körpergewichts, als auch der Zahl der unter Adipositas leidenden Patienten zu verzeichnen ist (KELLY 2008, BRUG 2010, BERRINGTON DE GONZALEZ 2010), könnte diese Erkenntnis neue Indizierungsmethoden erfordern. Welchen großen Stellenwert die Art der Indizierung einnimmt, wird offensichtlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass auf Grund der Indizierung die Unterscheidung zwischen pathologischen und physiologischen Werten stattfindet. Somit hat die Indizierungsart einen wesentlichen Einfluss auf die Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter und wirkt sich eventuell entscheidend auf das Behandlungsschema eines Patienten aus (DEWEY 2008).

Die vorliegende Studie verfolgt daher drei Ziele:

- Zuerst wird der Einfluss verschiedener Gewichtsberechnungsformeln auf die Indizierung der Parameter HZV und GEDV untersucht.
- In einem zweiten Schritt werden die aktuellen Indizierungsformen überprüft.
- Danach wird erforscht, ob und in welchem Maße das HZV bzw. das GEDV durch biometrische Parameter beeinflussbar ist.

Bevor jedoch auf diese Thematik genauer eingegangen werden kann, bedarf es einer genaueren Darstellung der theoretischen Grundlagen, auf denen die Berechnung der hämodynamischen Parameter – speziell des HZV und des GEDV – beruht.

1.1 Messung des HZV und des GEDV

Wie für alle Pumpen ist auch für das Herz die Fördermenge (in Volumen/ Zeit) eine kennzeichnende Größe. Das sogenannte "Herzzeitvolumen" beschreibt somit diejenige Menge an Blut, die das Herz in einer vorgegebenen Zeitspanne durch die Aortenklappe in den Kreislauf pumpt. Gemittelt über die Herzschläge gilt

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

HZV = Herzzeitvolumen; SV = Schlagvolumen; HF = Herzfrequenz 1/Dauer eines Herzschlags

wobei SV das "Schlagvolumen", die geförderte Blutmenge pro Herzschlag, und HF die "Herzfrequenz", die reziproke Dauer eines Herzschlags, bedeuten.

Um das HZV im menschlichen Körper zu messen, wurden verschiedene Methoden entwickelt. Aus der Vielzahl an Möglichkeiten, wird in dieser Dissertation das Augenmerk auf die Messmethodik des PiCCO-Systems gelegt. Diese ermöglicht neben der Bestimmung des HZV auch Aussagen über die enddiastolische Füllung des Herzens, über das GEDV.

1.1.1 Aufbau der Messapparate

Beinahe 40 Jahre lang behauptete sich der Pulmonalarterienkatheter (PAK) als alleiniger "Goldstandard" zur exakten Bestimmung des HZV auf Intensivstationen. Dabei wird ein Katheter über den rechten Vorhof und durch den rechten Ventrikel in eine der Pulmonalarterien eingeschwenkt. Dieser Katheter verfügt über eine Öffnung auf Höhe des rechten Vorhofs und über eine Temperatursonde an der Spitze.

Neben dem PAK konnte sich zum hämodynamischen Monitoring zunehmend das PiCCO-System auf Intensivstationen etablieren. Dieses erfordert dabei die Anlage von zwei Kathetern (Kapitel 3.3.1; Abb. 16). Ein zentraler Venenkatheter (ZVK) wird in der Vena cava vor dem rechten Vorhof platziert. Zusätzlich erfolgt die Anlage eines speziellen arteriellen Katheters über eine der Arteriae femorales, dessen Spitze sich auf Höhe der Aortenbifurkation befindet. Neben einem Lumen zur Druckmessung verfügt dieser spezielle Katheter wie der PAK über eine Temperatursonde (PULSION 2013b).

1.1.2 Prinzip der Messungen

Während der PAK das HZV lediglich anhand einer Methode, die "Thermodilution" (Wärmeverdünnung) genannt wird berechnet, greift das PiCCO-System zudem auf ein weiteres Messverfahren zurück, das unter dem Namen "arterielle Pulskonturanalyse" bekannt ist.

1.1.2.1 Die arterielle Pulskonturanalyse

Übersicht:

Unter Berücksichtigung von patienteneigenen Korrekturfaktoren gelingt es, aus der Pulsdruckkurve von Arterien, wie z.B. der Arteria femoralis, das HZV von Herzschlag zu Herzschlag ausreichend genau zu bestimmen. Zur Ermittlung der Korrekturfaktoren sind aber regelmäßige Eichmessungen notwendig.

1.1.2.1.1 Theoretische Grundlage und aktuelle Anwendung

Die arterielle Pulskonturanalyse ermittelt das HZV aus der Form der arteriellen Pulsdruck-Kurve. Pumpt das Herz Blutvolumen in den arteriellen Kreislauf, führt dies zu einer wellenförmigen Veränderung des Blutdrucks. Anhand der Steilheit des Druckanstiegs und der Integralfläche, die diese Druckkurve in einem Druck/Zeit-Diagramm einnimmt, kann das Schlagvolumen ermittelt werden. Theoretisch ist durch dieses Verfahren eine Bestimmung des HZV durch Analyse der Pulsdruck-Kurve an peripheren Arterien möglich. Der große Vorteil läge somit in der fehlenden Invasivität durch Katheter und der Echtzeitberechnung des HZV.

Nach dem Ohm'schen Gesetz kann bei bekannter elektrischer Spannung (U) und bekanntem elektrischen Widerstand (R) die Stromstärke (I) berechnet werden.

$$R = \frac{U}{I} \text{ bzw. } I = \frac{U}{R}$$

I = Stromstärke; U = elektrische Spannung; R = elektrischer Widerstand

In Analogie dazu postulierte gegen Ende des 19. Jahrhunderts O. Frank die Annahme, dass ein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem arteriellen Fluss (SV), dem systolischen Druckverlauf (A_{sys}) und dem Widerstand des Gefäßsystems (Z) besteht. Damit schuf er die Grundlage der arteriellen Pulskonturanalyse.

$$SV = \frac{A_{(sys)}}{Z}$$

SV = Schlagvolumen ; A_(sys) = Zeitintegral der Pulsdruckkurve; Z = Widerstand des Gefäßsystems (VAN LIESHOUT 2003)

Fügt man diesen Zusammenhang in die Berechnungsformel des HZV ein, so gelingt durch die Analyse der Pulsdruckkurve eines einzelnen Herzschlags eine Echtzeitmessung des HZV.

$$HZV_{PC} = HF \times SV = HF \times \frac{A_{(sys)}}{Z}$$

HZV_{PC} = HZV über die Pulsconturanalyse ermittelt; HF = Herzfrequenz; SV = Schlagvolumen; A_(sys) = Zeitintegral der Pulsdruckkurve; Z = Widerstand des Gefäßsystems (VAN LIESHOUT 2003)

Um mit der oben angegebenen Formel das HZV_{PC} zu errechnen, muss allerdings auch der Widerstand des Gefäßsystems (Z) bekannt sein. Dieser unterliegt jedoch sowohl zwischen einzelnen Personen als auch innerhalb einer Person großen Schwankungen.

1.1.2.1.2 Einschränkungen und Lösungsansätze

Der deutsche Physiologe O. Frank schuf zwar mit seinen Überlegungen in "Die Grundform des arteriellen Pulses" (FRANK 1899) das theoretische Fundament zur Analyse der Pulsdruckkurve, für den menschlichen Körper stellen sie sich allerdings als zu ungenau heraus.

Die Problematik von O. Franks Formel liegt in ihrem allgemeinen Anspruch. Die alleinige Betrachtung des SV, des arteriellen Druckanstiegs sowie des Widerstandes der Aorta wird den inter- und intra-individuellen Verhältnissen nicht gerecht. Beispielsweise wird die Form der arteriellen Druckkurve neben dem Widerstand des Gefäßsystems zusätzlich von den elastischen Eigenschaften der Gefäße - der Compliance - sowie der Widerstandsänderung dieses Gefäßsystems - der Impedanz - maßgeblich beeinflusst (WESSELING 1993). Sowohl für die Compliance als auch für die Impedanz sind hauptsächlich zwei extrazelluläre Proteine verantwortlich. Wird der Wandaufbau dieser Gefäße histologisch untersucht, kommt einerseits das relativ dehnbare Elastin in der Tunica media, andererseits das steifere Kollagen der Tunica adventitia zum Vorschein. Diese bewirken ein nicht-lineares Impedanzverhalten mit hoher Compliance bei niedrigen intravasalen Drücken und einer niedrigeren Compliance im erhöhten

Druckbereich (ROACH 1957, BANK 1996). Zudem führen degenerative Umbauprozesse der Gefäßwand im Alter zu einer Abnahme der elastischen und zu einer Zunahme der steiferen kollagenen Fasern (AVOLIO 1998, LAURENT 2006). Neben dieser individuellen, altersabhängigen Gefäßcompliance wird die Pulsdruckkurve unter anderem auch von der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Druck (MAD) sowie durch vasoaktive Medikamente beeinflusst (KOUCHOUKOS 1970, WESSELING 1993). Damit ergeben sich nicht nur Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Patienten (inter-individuelle Unterschiede), sondern auch zwischen verschiedenen Messungen an derselben Person (intra-individuelle Unterschiede).

Warner versuchte 1953 diese Unterschiede auszugleichen, indem er eine für jedes Individuum spezifische Konstante "K" in den Berechnungsalgorithmus des HZV integrierte. Die Kalibrierung dieser Konstanten erfolgte dabei mittels einer Indikatorverdünnungsmethode wie der Thermodilution. Mit Hilfe dieser Eichmessung erhielt er gute Ergebnisse für das HZV_{PC} (WARNER 1953). Zudem berücksichtigten in den 1970er und 1990er Jahren K. Wesseling und seine Mitarbeiter in ihrem "nonlinear three-element model" die blutdruckabhängige Änderung des Aortenquerschnitts, passten die Impedanz der Aorta an das Lebensalter an und glichen die Reflexionen der peripheren Gefäße durch Einbeziehung der HF aus (WESSELING 1977, WESSELING 1993).

Das PiCCO-System orientiert sich an diesem Berechnungsmodell und lässt durch regelmäßige Eichmessungen die patienteneigenen Korrekturfaktoren in den Berechnungsalgorithmus des HZV einfließen. Andere Systeme, wie das FloTrac-System, versprechen hingegen eine Messung des HZV ohne vorherige externe Kalibrierung. Nach Herstellerangaben basiert das Grundprinzip des dafür verwendeten Algorithmus auf einer Pulsdruck-Analyse an 2000 Punkten der arteriellen Druckkurve. Anschließend vergleicht das System die Daten mit statistischen Normwerten aus einem Patientenkollektiv (EDWARDS 2013). Im Vergleich zu den beiden als "Goldstandard" geltenden Methoden der HZV-Bestimmung, dem PAK und dem PiCCO-System, erzielten einige Studien gleiche HZV-Werte (MCGEE 2007), andere hingegen fanden in ihrem Patientengut keine Übereinstimmungen (PRASSER 2007, COMPTON 2008, LEMSON 2008). Ob sich eine Berechnung des HZV ohne vorherige Eichung an das Individuum als ausreichend verlässlich bewährt, bleibt deshalb noch abzuwarten.

1.1.2.2 Die Thermodilutions-Methode - ein Indikatorverdünnungs-Verfahren

Übersicht:

Mittels der Thermodilutions-Methode sind valide, an das Individuum angepasste Einzelmessungen des HZV möglich. Sie bietet jedoch keine lückenlose Überwachung. Darüber hinaus können aber durch die Analyse des Temperaturkurven-Verlaufs Aussagen über die vom Indikator durchflossenen Räume getroffen werden.

1.1.2.2.1 Theoretische Grundlage und aktuelle Anwendung

Die Thermodilutions-Methode (Wärmeverdünnungs-Methode) stellt eine Form der Indikatorverdünnungs-Verfahren dar. Deren Grundidee basiert auf der Annahme, dass eine Indikatormenge, die in einen vaskulären Raum injiziert wird, flussabwärts erneut in gleicher Menge nachgewiesen werden kann. Je nachdem, wie schnell die gesamte Indikatormenge im verdünnten Zustand an einem bestimmten Punkt stromabwärts registriert wird, können Rückschlüsse auf die Höhe des Blutflusses gezogen werden. Aus diesen lässt sich wiederum die Fördermenge des Herzens berechnen, das HZV (HÖLLTHALER 2010).

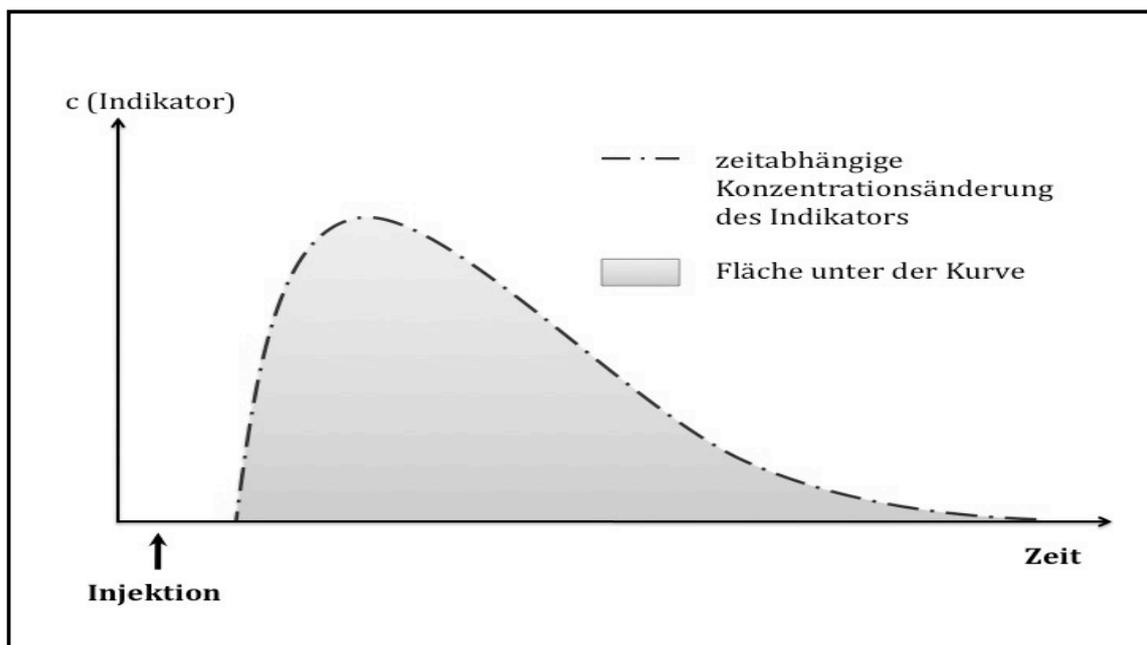


Abbildung 1: Verlauf der Indikatorverdünnungs-Kurve

Bei allen Indikatorverdünnungs-Verfahren erfolgt die Berechnung des HZV nach demselben Prinzip. Trägt man die Konzentrationsänderung des Indikators in der arteriellen Strombahn über die Zeit auf, erhält man einen charakteristischen

Kurvenverlauf (Abb. 1). Die Fläche unterhalb dieser Kurve ist dabei umgekehrt proportional zum HZV. Somit ist bei einem niedrigen HZV die Fläche groß, bei einem hohen HZV hingegen klein. Die Berechnung der Fläche einer zeitabhängigen Konzentrationskurve erfolgt dabei nach der Stewart-Hamilton-Formel (STEWART 1897, 1921, HAMILTON 1932).

Als Indikator wurden anfangs entweder Sauerstoff oder Farbstoffe verwendet. Der PAK und das PiCCO-System nutzen hingegen "Kälte". Nach Injektion einer kalten Flüssigkeit in den Blutkreislauf wird die Temperaturveränderung des Blutes mittels einer Temperatursonde registriert. Da bei diesem Vorgehen die Wärmeenergie des Blutes analog zum Farbstoff "verdünnt" wird, bezeichnet man das Verfahren als Thermodilutions-Methode.

Angewandt auf Thermodilutions-Verfahren berücksichtigt die Stewart-Hamilton-Formel das injizierte Volumen, den Temperaturunterschied zwischen dem Blut und dem Injektat sowie spezifische Korrekturfaktoren, die der unterschiedlichen Dichte und Wärmekapazität von Blut und Injektat Rechnung tragen. Zusammen mit der gemessenen Fläche unter der Thermodilutionskurve lässt sich anschließend das HZV zum Zeitpunkt der Messung bestimmen.

$$HZV_{TD} = \frac{V_{Injektat} \times (T_{Blut} - T_{Injektat}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{Blut} dt}$$

HZV_{TD} = Thermodilutionsherzzeitvolumen, V_{Injektat} = Injektionsvolumen, T_{Blut} = Bluttemperatur vor Injektion, T_{Injektat} = Injektattemperatur, K= Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat, ΔT_{Blut} = Änderung der Bluttemperatur nach der Injektion über die Zeit

Indikatorverdünnungs-Verfahren ermöglichen aber nicht nur eine Aussage über das HZV. Durch Analyse des Kurvenverlaufs sind ebenfalls Rückschlüsse über die Räume möglich, durch die der Indikator fließt. Dazu werden zwei weitere Parameter benötigt, die beide aus der Indikatorverdünnungskurve abgelesen werden können. Zum einen die mittlere Durchgangszeit – die Mean Transit time (MTt) – und zum anderen die exponentielle Abfallzeit – die Down-Slope time (DSt).

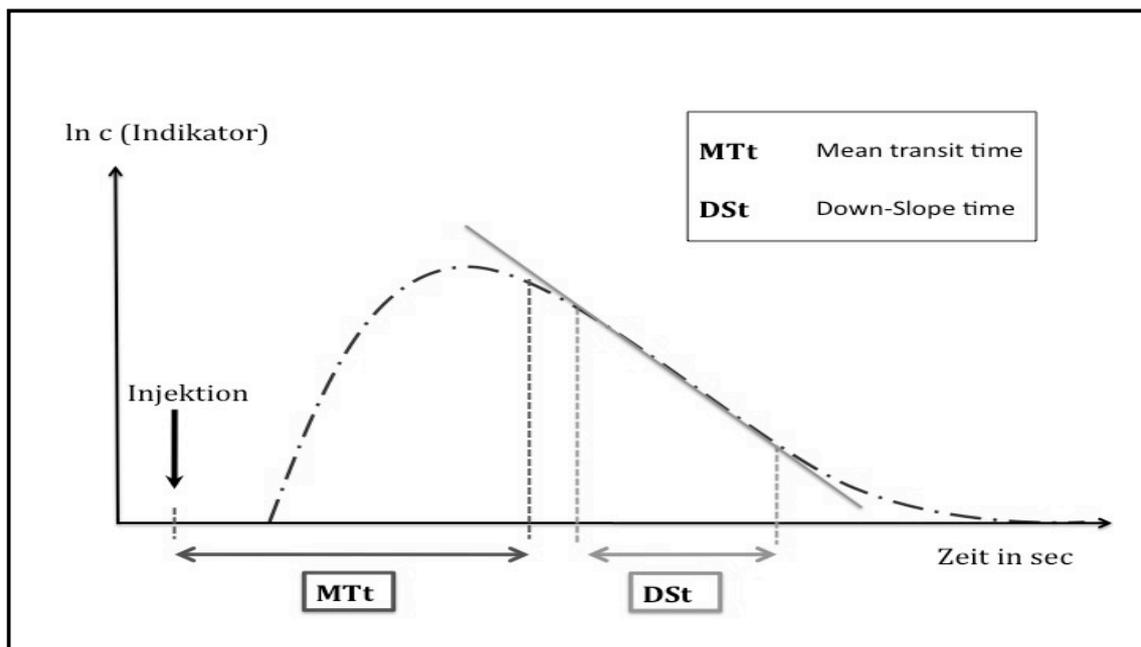


Abbildung 2: *Logarithmischer Verlauf der Indikatorverdünnungs-Kurve*
(nach: HÖLLTHALER 2010)

Als MTt wählt man dabei den Zeitpunkt, an dem die Hälfte des Indikators den arteriellen Messpunkt passiert hat. Die DSt hingegen entspricht dem Zeitraum, in dem der Verlauf der Indikatorverdünnungskurve bei logarithmischer Skalierung linear abfällt (Abb. 2).

Momentan gelten zur Bestimmung des HZV auf Intensivstationen sowohl der PAK als auch das PiCCO-System als "Goldstandards" (ROCKMANN 2011b). Durch den unterschiedlichen Aufbau der Geräte durchfließt der Indikator "Kälte" allerdings andere Räume. Beim PAK passiert der Indikator von der Injektion bis zur Registrierung den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und einen Teil der Pulmonalarterie. Das Verfahren wird deshalb nach der Lage der Messsonde als "pulmonalarterielle Thermodilution" bezeichnet.

Der bereits beschriebene Aufbau des PiCCO ermöglicht eine Injektion direkt vor das rechte Atrium. Die Messung der Indikatorkonzentration erfolgt hingegen erst nach Passage des rechten Herzens, der Lungen und des linken Herzens. Dieses Verfahren ist deshalb unter dem Namen "transkardiopulmonale Thermodilution" (TKPTD) bekannt. Aufgrund ihres unterschiedlichen Aufbaus lassen sich durch die pulmonalarterielle Thermodilution des PAK lediglich Aussagen über den Zustand des rechten Herzens treffen. Die transkardiopulmonale Thermodilution des PiCCO liefert hingegen Daten zur Bewertung des gesamten Herzens sowie der Lungen (Kapitel 1.1.3).

1.1.2.2.2 Einschränkungen und Lösungsansätze

Wie bereits beschrieben wurden verschiedene Arten von Indikatoren zur Bestimmung des HZV geprüft. Ähnlich wie 1899 für die arterielle Pulskonturanalyse war es 1870 ebenfalls ein deutscher Physiologe, der den Grundstein der Indikatorverdünnungsmethode legte. A. Fick bediente sich in seinen Überlegungen "Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln" als Indikator des über die Lungen aufgenommenen Sauerstoffs (FICK 1870). Durch diese als "Ficksches Prinzip" bekannt gewordene Methode ließ sich erstmals eine konkrete Aussage über die Größe des HZV treffen. Die praktische Umsetzung seiner Idee ist jedoch mit einigen Herausforderungen verbunden. Im Zentrum der Problematik steht dabei die Messung der Aufnahme des als Indikator verwendeten Sauerstoffs. Die gefundenen Lösungen, die Sauerstoffaufnahme zu messen, stellten sich für den klinischen Alltag jedoch als zu aufwändig und damit als nicht allgemein durchführbar heraus.

1897 entwarf G. Stewart eine Methode, in der er den Indikator Sauerstoff durch Farbstoff ersetzte (STEWART 1897). Nach Injektion des Farbstoffs "Evans Blau" über einen im rechten Herzvorhof eines Hundes liegenden Katheter, bestimmte er die Konzentrationsänderung des Farbstoffs in der arteriellen Strombahn. Im Gegensatz zum Fickschen Prinzip war die Menge des verwendeten Indikators nun leicht zu bestimmen. Dies motivierte zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Experimenten (STEWART 1921, HAMILTON 1928, KINSMAN 1929, MOORE 1929, HAMILTON 1932). Im Rahmen der Experimente erkannte man den charakteristischen Kurvenverlauf, den die Konzentration des Farbstoffs in der arteriellen Strombahn einnimmt. Bei dessen Erforschung erwarb sich vor allem der Wissenschaftler W. F. Hamilton große Verdienste. Um den Erfinder der Farbstoff-Verdünnungsmethode zu ehren und Hamilton zu würdigen, wird die Gleichung, die zur Berechnung des HZV dient, heute die "Stewart-Hamilton-Gleichung" genannt.

Die Farbstoff-Methode stellte sich als genau und zuverlässig heraus. Allerdings liefert dieses Verfahren stets nur eine Momentaufnahme des HZV zum Zeitpunkt der Injektion. Darüber hinaus reichert sich der Farbstoff bei jeder weiteren Messung in der Blutbahn an. Dies behindert die korrekte Aufzeichnung der Farbstoffkonzentrationskurve. Die Anzahl an aussagekräftigen Messungen pro Tag ist somit zwangsläufig an die Ausscheidungsrate des Indikators über Leber und Niere gebunden.

Diese Problematik inspirierte G. Fegler, den Indikator Farbstoff durch Kälte zu ersetzen (FEGLER 1954). Die Verwendung des Indikators Kälte hat gegenüber Farbstoff den Vorteil, dass das Injektat während der Passage durch den Körper im besten Fall auf Körpertemperatur erwärmt wird. Eine Behinderung weiterer Messungen durch Rezirkulation oder Anreicherung des Indikators in der Blutbahn findet somit nicht statt. Allerdings reichert sich die Trägersubstanz des Indikators Kälte durchaus an. Üblicherweise werden Volumina von 5-20 mL verwendet. Solange es bei Einzelmessungen bleibt, kann der Körper diese geringen Flüssigkeitsmengen kompensieren. Möchte man jedoch unmittelbar aufeinander folgende SV messen, stellt sich die Situation anders dar. Bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 60/min, würde dem Patienten innerhalb einer Minute 300-1200 mL und innerhalb von 5 Minuten 1,2-6 L an $\approx 5^{\circ}\text{C}$ kalter Flüssigkeit zugeführt. Trotz des geringen zugeführten Volumens bei einer Einzelmessung, würde sich innerhalb kurzer Zeit das intravasale Volumen stark erhöhen sowie die Körperkerntemperatur markant abfallen.

1.1.3 Die volumetrischen Parameter des PiCCO-Systems

Übersicht:

Durch die Injektion einer kalten Flüssigkeit vor das rechte Herz können mit dem PiCCO-System alle relevanten Volumina berechnet werden. Für den klinischen Alltag sind dabei insbesondere zwei Parameter von Interesse.

Erstens das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW):

Als Maß für Flüssigkeit außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes kann es Auskunft über interstitielle und alveoläre Flüssigkeit geben.

Zweitens das global end-diastolische Volumen (GEDV):

Dieses gilt als Maß für die end-diastolische Füllung aller vier Herzkammern und ermöglicht wichtige Rückschlüsse zur Katecholamin- und Volumentherapie.

1.1.3.1 Definition der volumetrischen Parameter

Ein großer Vorteil von Indikatorverdünnungs-Verfahren ist die Möglichkeit, die Volumina der vom Indikator durchflossenen Räume bestimmen zu können. Da in dieser Dissertation das PiCCO-System das entscheidende Messinstrument darstellt, werden im

Folgenden dessen volumetrische Parameter vorgestellt. Bei der transkardiopulmonalen Thermodilution (TKPTD) dient aktuell stets Flüssigkeit als Trägersubstanz für den Indikator "Kälte". Diese Flüssigkeit passiert auf ihrem Weg stromabwärts vom Injektionsort (V. cava) zum Detektionsort (Aorta) verschiedene am thermischen Austausch teilnehmende Räume.

Die folgende Tab.1 sowie die Abb. 3-5 dienen der Veranschaulichung.

ITTV	Intrathorakales Thermovolumen	= GEDV + PTV = ITBV + EVLW = RAEDV+RVEDV+EVLW +PBV+LAEDV+LVEDV
PTV	Pulmonales Thermovolumen	= EVLW + PBV
GEDV	Global end-diastolisches Volumen	= RAEDV+RVEDV+LAEDV+LVEDV
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen	= RAEDV+RVEDV+PBV+LAEDV+LVEDV = GEDV + PBV

Tabelle 1: Definition der durch transkardiopulmonale Thermodilution erhobenen volumetrischen Parameter

RAEDV = **Rechtsatriales Enddiastolisches Volumen**; RVEDV = **Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen**; PBV = **Pulmonales Blutvolumen**; EVLW = **Extravaskuläres Lungenwasser**; LAEDV = **Linksatriales Enddiastolisches Volumen**; LVEDV = **Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen**; ITBV = **Intrathorakales Blutvolumen**; GEDV = **global end-diastolisches Volumen**; PTV = **pulmonales Thermovolumen**

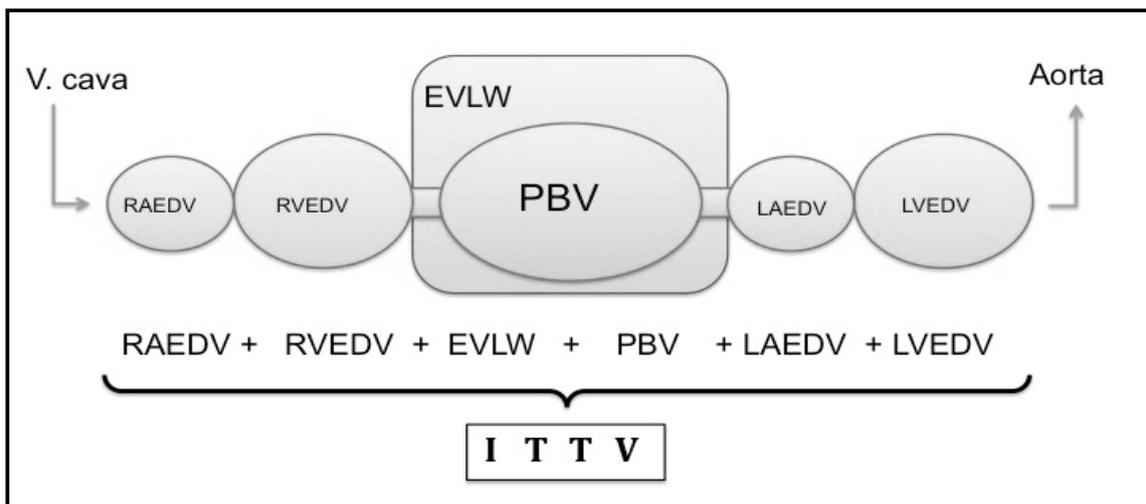


Abbildung 3: Schematische Darstellung der einzelnen Räume des ITTV (nach: HÖLLTHALER 2010)

Die Summe aller am thermischen Austausch beteiligten Räume wird als intrathorakales Thermovolumen (ITTV) bezeichnet (Abb. 3).

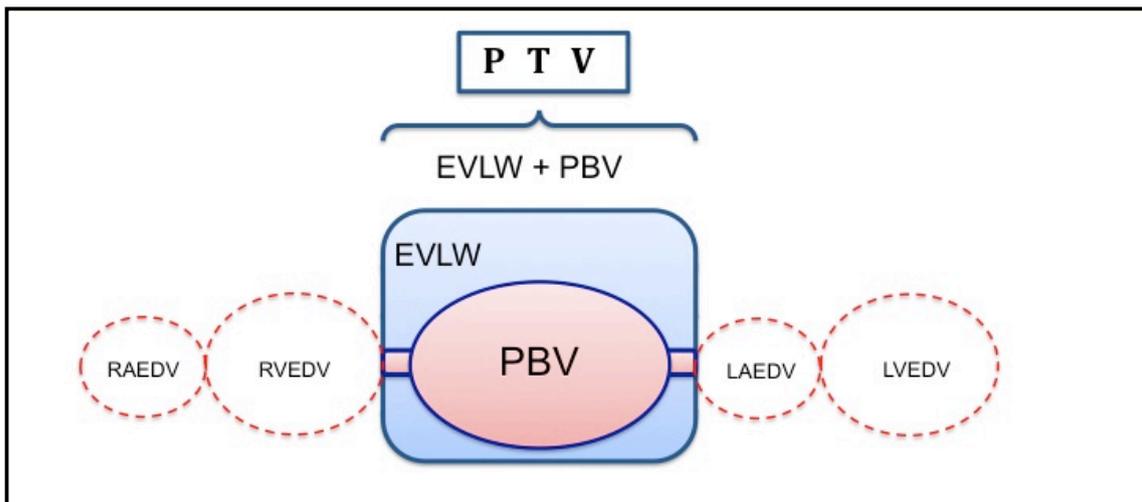


Abbildung 4: Schematische Darstellung der einzelnen Räume des PTV (nach: HÖLLTHALER 2010)

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) und das pulmonale Blutvolumen (PBV), die ebenfalls am thermischen Austausch beteiligt sind, werden als insgesamt größter Raum unter dem Begriff pulmonales Thermovolumen (PTV) zusammengefasst (Abb. 4).

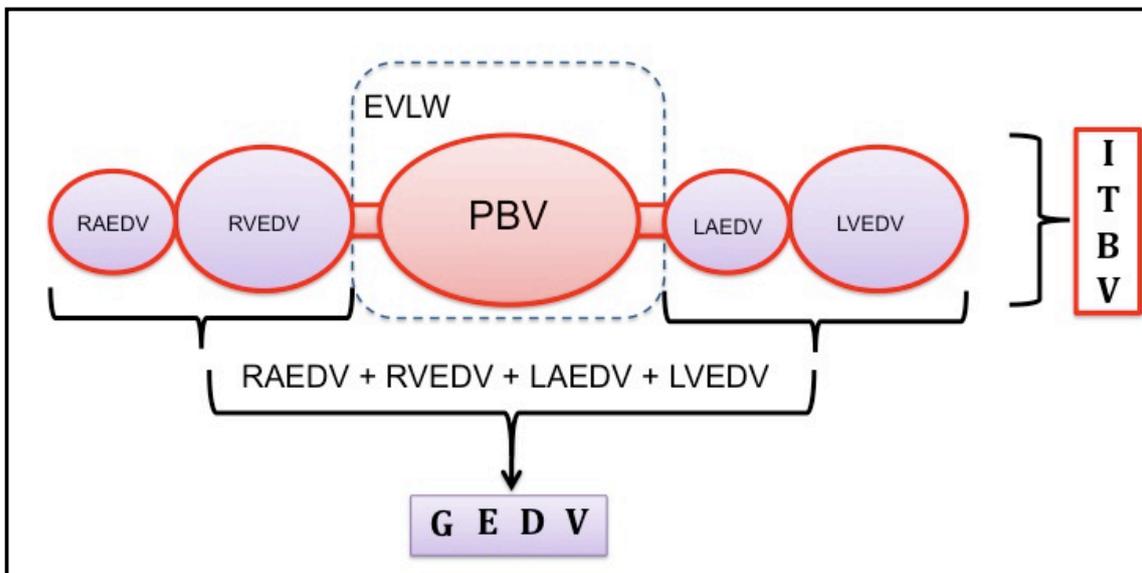


Abbildung 5: Schematische Darstellung der einzelnen Räume des ITBV und des GEDV (nach: HÖLLTHALER 2010)

Sämtliche blutdurchflossenen Räume wie das rechtsatriale end-diastolische Volumen (RAEDV), das rechtsventrikuläre end-diastolische Volumen (RVEDV), das pulmonale Blutvolumen (PBV), das linksatriale end-diastolische Volumen (LAEDV) und das linksventrikuläre end-diastolische Volumen (LVEDV) bilden das intrathorakale Blutvolumen (ITBV). Die Volumina des Herzens RAEDV, RVEDV, LAEDV und LVEDV sind nochmals gesondert als global end-diastolisches Volumen (GEDV) definiert (Abb. 5).

1.1.3.2 Berechnung der volumetrischen Parameter

Die Berechnung der volumetrischen Parameter basiert auf den bereits vorgestellten Messgrößen Mean transit time (MTt) und Down slope time (DSt) (HUBER 2008). Die schematische Abb.6 gibt dazu einen Überblick.

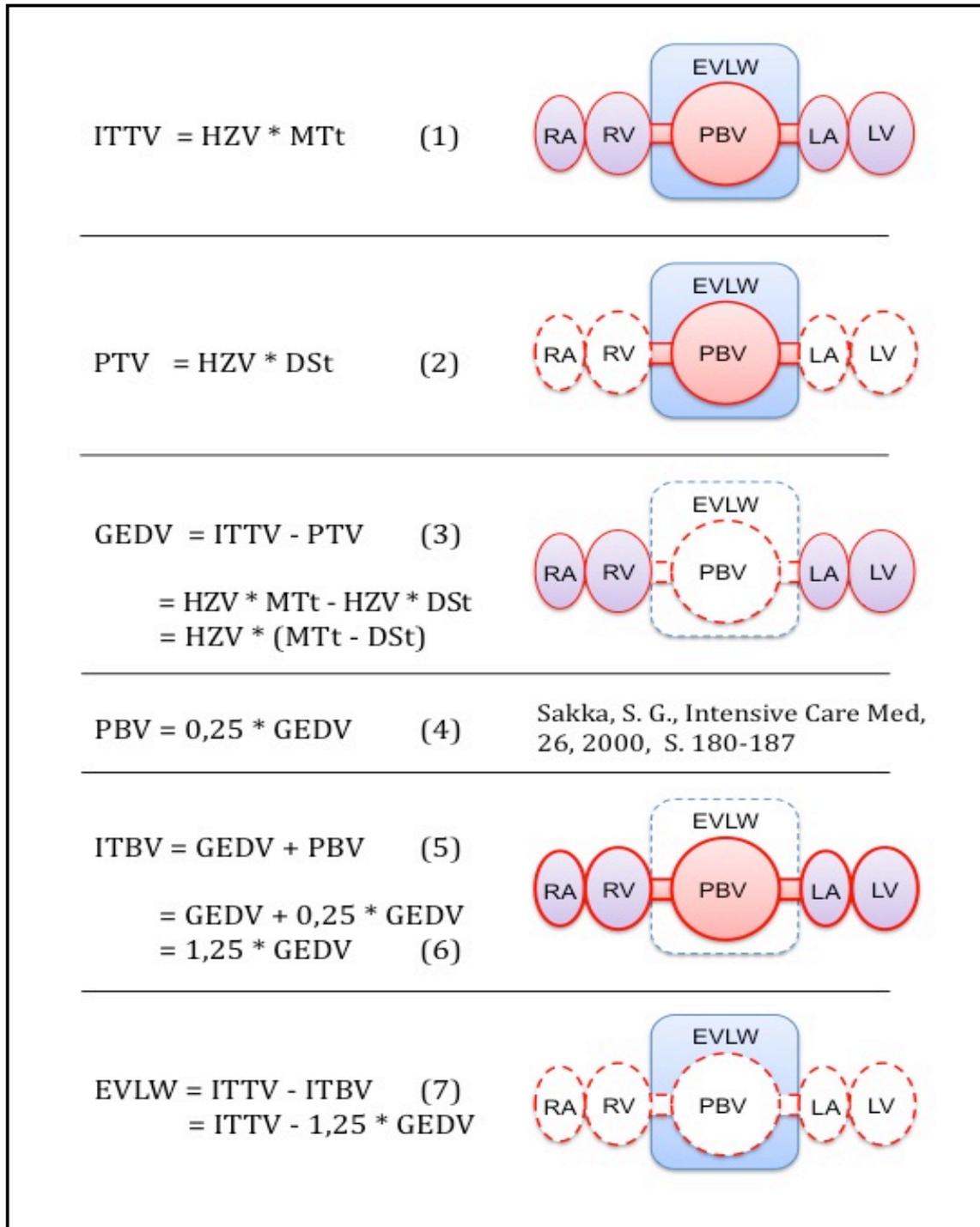


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Berechnung der durch transkardiopulmonale Thermodilution erhobenen volumetrischen Parameter.

In ihren Messungen zum Blutfluss erkannten P. Meier und K. Zierler, dass das Verteilungsvolumen des Indikators dem Produkt aus Fluss und MTt entspricht (MEIER 1954, ZIERLER 1965).

$$V (\text{Injektat}) = Q * MTt$$

MTt = Mean transit time; Q = Fluss; V = Verteilungsvolumen des Indikators

Bei der transkardiopulmonalen Thermodilution verteilt sich der Indikator "Kälte" im gesamten intrathorakalen Thermovolumen (ITTV). Der Fluss (Q) ist hingegen gleichbedeutend mit dem HZV. Nach Bestimmung der Mean transit time (MTt) und Berechnung des HZV mittels der Stewart-Hamilton-Formel ergibt sich somit das ITTV.

$$ITTV = HZV * MTt \quad (1)$$

HZV = Herzzeitvolumen; ITTV = Intrathorakales Thermovolumen; MTt = Mean transit time

E. Newman beobachtete zudem, dass die Indikatorverdünnungskurve bei logarithmischer Skalierung während der Passage des größten Raums linear abfällt. Wie zuvor in 1.1.3.1 erwähnt, handelt es sich bei dem größten am Austausch teilnehmenden Raum um das pulmonale Thermovolumen (PTV). Mittels der Down slope time (DSt) und des HZV ist es somit möglich, eine konkrete Aussage über dessen Volumen zumachen (NEWMAN 1951).

$$PTV = HZV * DSt \quad (2)$$

DSt = Down slope time; HZV = Herzzeitvolumen; PTV = Pulmonales Thermovolumen

Nach Berechnung des ITTV sowie des PTV errechnet sich durch Subtraktion das Thermovolumen des rechten und des linken Herzens, das GEDV (Abb.6).

$$GEDV = ITTV - PTV \quad (3)$$

Wenn (1) und (2) in (3) $GEDV = HZV * MTt - HZV * DSt$

$$GEDV = HZV * (MTt - DSt)$$

DSt = Down slope time; GEDV = global end-diastolisches Volumen; HZV = Herzzeitvolumen; ITTV = Intrathorakales Thermovolumen; MTt = Mean transit time

Sakka wies 2000 mit Hilfe des Prinzips der Regression nach, dass beim Menschen zwischen dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) und dem

globalen end-diastolischen Volumen (GEDV) über weite Teile physiologischer und pathophysiologischer Situationen das PBV 25% des GEDV entspricht (SAKKA 2000).

$$PBV = 0,25 * GEDV \quad (4)$$

Durch Addition des GEDV und des PBV lässt sich dadurch das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bestimmen.

$$ITBV = GEDV + PBV \quad (5)$$

bzw. wenn (4) in (5) $ITBV = GEDV + 0,25 * GEDV$

$$ITBV = 1,25 * GEDV \quad (6)$$

GEDV = global end-diastolisches Volumen; ITBV = Intrathorakales Blutvolumen

Ist das ITBV bekannt, errechnet sich das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) durch Subtraktion des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) vom intrathorakalen Thermovolumen (ITTV).

$$EVLW = ITTV - ITBV \quad (7)$$

bzw. wenn (6) in (7) $EVLW = ITTV - 1,25 * GEDV$

EVLW = extravaskuläres Lungenwasser; GEDV = global end-diastolisches Volumen; ITBV = Intrathorakales Blutvolumen; ITTV = Intrathorakales Thermovolumen

1.1.4 Das PiCCO-System

Übersicht:

Mit dem PiCCO-System steht eine vielfach in Studien getestete Technologie zur Verfügung. Neben der semi-invasiven, kontinuierlichen Bestimmung der hämodynamischen Hauptzielgröße, dem HZV, ermöglicht sie ebenfalls zuverlässige Aussagen über die kardiale Vorlast anhand des GEDV.

Das PiCCO-System (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion Medical Systems stellt das maßgebliche Messinstrument dieser Studie dar (PULSION 2013d). Bei der Vielzahl an Möglichkeiten, die Hämodynamik eines Patienten zu überwachen, behauptet es sich seit einigen Jahren weltweit auf Intensivstationen und konnte sich neben dem PAK als weiterer Standard etablieren. Da in dieser Studie das HZV und das GEDV im Mittelpunkt des Interesses stehen, wird deren Erhebung hier gesondert vorgestellt.

1.1.4.1 HZV-Bestimmung durch Kombination von Messverfahren

Das PiCCO-System ermöglicht eine kontinuierliche Bestimmung des HZV. Dazu nutzt es sowohl Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution als auch der arteriellen Pulsconturanalyse. Wie bereits beschrieben (Kapitel 1.1.2.2.2), liefert die Thermodilution valide an das Individuum und seinen Zustand angepasste Einzelmessungen. Allerdings ist eine lückenlose Bestimmung des HZV aufgrund des Volumenüberangebots und der Gefahr der Unterkühlung nicht möglich. Die arterielle Pulsconturanalyse hingegen verspricht eine Berechnung des HZV von Herzschlag zu Herzschlag. Die Exaktheit der Bestimmung unterliegt jedoch großen inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Um die Vorteile beider Methoden zu nutzen und deren jeweiligen Nachteile auszugleichen, orientiert sich das PiCCO-System an der von H. Warner 1953 beschriebenen Idee einer Eichmessung (WARNER 1953). Dabei wird der aktuelle, individuelle Zustand eines jeden Patienten mittels einer transkardiopulmonalen Thermodilutionsmessung erfasst. Diese dient anschließend zur Festlegung der Referenzwerte der arteriellen Pulsconturanalyse. Momentan empfiehlt der Hersteller eine Neukalibrierung des Systems mindestens alle acht Stunden bzw. immer dann, wenn der Gefäßwiderstand des Patienten sich um mehr als 20% ändert (PULSION 2013c).

Das PiCCO-System liefert somit statische HZV-Werte zum Messzeitpunkt der transkardiopulmonalen Thermodilution und, darauf basierend, eine durchgehende Berechnung des HZV mittels arterieller Pulsconturanalyse.

D. Reuter, S. Sakka und V. Eichhorn bestätigten in ihren 2005, 2010 und 2012 erschienenen Reviews, dem PiCCO-System eine adäquate Bestimmung des HZV (REUTER 2005, REUTER 2010, SAKKA 2012, EICHHORN 2012). Dabei nahmen sie auf Studien Bezug, die ein breites Patientenkollektiv in sowohl hämodynamisch stabilen (RODIG 1999, DELLA ROCCA 2003) als auch instabilen Zuständen (FELBINGER 2002, GODJE 2002) abdecken.

1.1.4.2 Bestimmung der Vorlast über das GEDV

Im intensivmedizinischen Monitoring sind neben dem Hauptzielparameter "HZV" auch andere Parameter von Bedeutung. Einer davon ist das global end-diastolische Volumen (GEDV). Bevor jedoch darauf eingegangen werden kann, ist zum besseren Verständnis die Erklärung der Begriffe "Vorlast" und "Frank-Starling-Mechanismus" notwendig.

Unter "Vorlast" versteht man die Vorspannung der Muskelfasern in den Herzventrikeln am Ende der Diastole. Diese wird größtenteils durch die Dehnung der Herzwände mittels des Blutvolumens erzeugt (ERB 2008). Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt hingegen einen autonomen Regelmechanismus des Herzens. Je größer die enddiastolische Wandspannung – die Vorlast – ist, desto größer ist bei der darauffolgenden Systole das ausgeworfene Blutvolumen. Bei erhöhtem Rückstrom venösen Blutes in das rechte Herz (z.B. beim Übergang vom Stehen ins Liegen), kann durch eine Steigerung des SV und damit des HZV somit ein "Blutstau" vor dem Herzen verhindert werden (LANG 2005).

Um bei Intensivpatienten ein ausreichendes HZV zu erreichen, wird neben Medikamenten oft der Frank-Starling-Mechanismus genutzt. Eine Erhöhung des intravasalen Volumens mittels Flüssigkeitssubstitution führt zu einer stärkeren enddiastolischen Füllung der Herzventrikel. Das GEDV gibt genau darüber Auskunft und ermöglicht somit wichtige Rückschlüsse zur Katecholamin- und Volumentherapie.

Wie bereits beschrieben, berechnet das PiCCO-System das GEDV aus derselben Thermodilutionskurve wie das HZV. Entscheidend für die Höhe des GEDV sind nach der Formel $GEDV = HZV * (MTt - DSt)$ das HZV, die MTt und die DSt. Jedoch handelt es sich beim GEDV nicht, wie der Name vermuten lässt, um einen anatomisch klar definierten Raum.

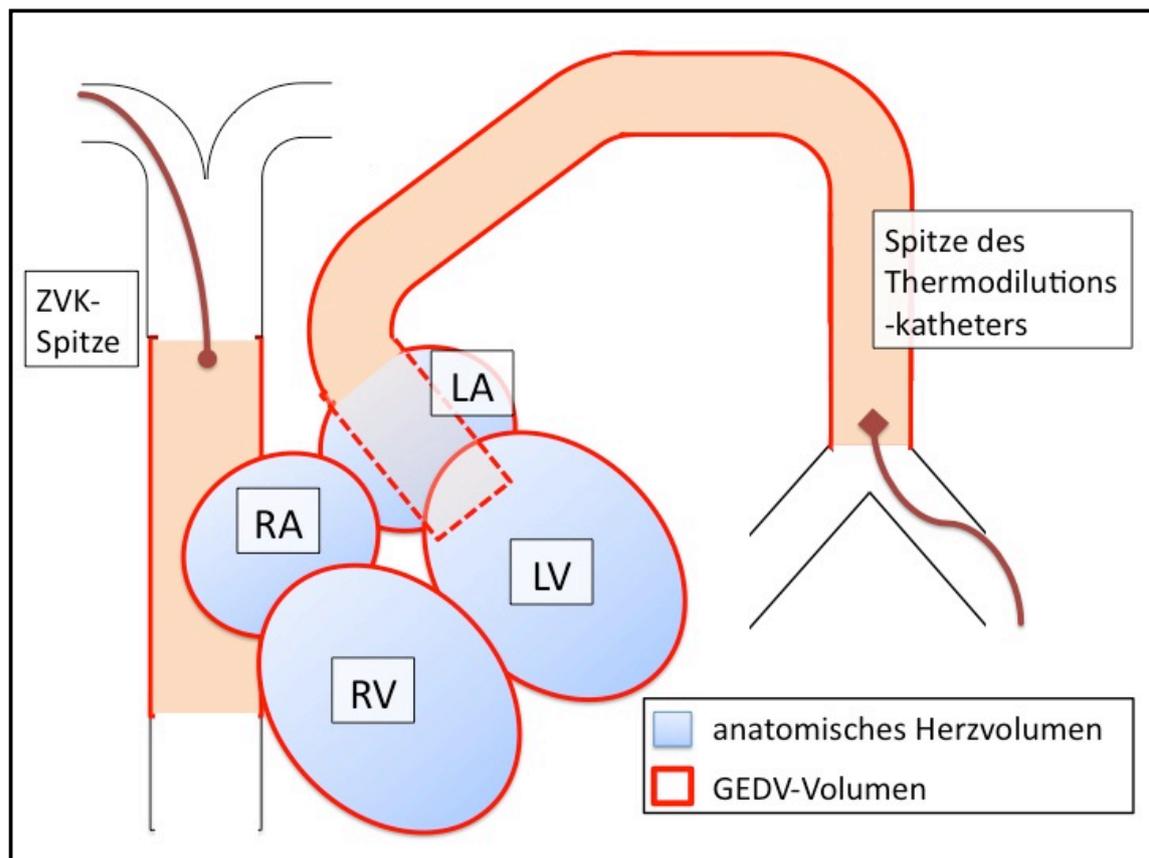


Abbildung 7: Schematische Darstellung des GEDV-Volumens und des anatomischen Herzvolumens

Wie die Abb.7 zeigt, schließt das rot umrandete GEDV neben den blau gekennzeichneten anatomischen Herzkammern auch das Volumen der Vena cava sowie der Aorta vom Injektionsort bis zur Temperatursonde mit ein.

Unter dem GEDV versteht man somit ein virtuelles Volumen zwischen der ZVK-Spitze vor dem rechten Vorhof und dem arteriellen Thermodilutionskatheter auf Höhe der Aortenbifurkation.

Die absoluten Werte der GEDV-Volumina korrelieren daher eher gering mit den absoluten Werten von echokardiographisch bestimmten Herzkammervolumina (HOFER 2005, REUTER 2005). Das Wissen über die absolute Höhe der Herzventrikelvolumina ist jedoch für intensivmedizinische Entscheidungsprozesse nicht unbedingt notwendig. Vielmehr ist die Frage nach der Volumenreagibilität von Bedeutung. Dabei gilt es herauszufinden, ob die Infusion einer gewissen Flüssigkeitsmenge zu einer Zunahme des HZV und somit zu einem verbesserten Sauerstofftransport führt, oder ob die hämodynamische und respiratorische Situation des Patienten damit zusätzlich verschlechtert wird. Eine Vielzahl an Studien konnte

übereinstimmend demonstrieren, dass das mittels Thermodilution gemessene GEDV den Drücken, wie dem zentralen Venendruck (ZVD) oder dem mittleren arteriellen Druck (MAP), in der Vorhersage dieser Volumenreagibilität sowohl bei Kindern (LOPEZ-HERCE 2009, LEMSON 2011) als auch bei Erwachsenen (PREISMAN 1997, BORELLI 1998, SAKKA 2000, SWENSON 2001, KUMAR 2004, GOEPFERT 2007, REUTER 2010) überlegen ist. Da das GEDV somit als Vorlastparameter wichtige Rückschlüsse zur Katecholamin- und Volumentherapie zulässt, ist es auch in S3-Leitlinien zur intensivmedizinischen Versorgung von Patienten zu finden (CARL 2010).

1.2 Normierung von Messwerten

Übersicht:

Um die an einem Patienten gemessenen Werte interpretieren zu können, ist oft eine Normierung – eine Vereinheitlichung – der Messwerte notwendig. Eine Methode dazu stellt die Indizierung dar. Das über TKPTD-Messung ermittelte HZV bzw. GEDV wird mit der Körperoberfläche – der body surface area (BSA) – des Patienten indiziert und anschließend als Herzindex (HI) bzw. als global end-diastolischer Volumenindex (GEDVI) bezeichnet (Abb.8). Die Berechnung der BSA erfolgt anhand der Körpergröße – body height (BH) – und des Körpergewichts – body weight (BW). Das BW kann auf unterschiedliche Arten angegeben werden. In dieser Studie wurden vier verschiedene BW-Berechnungsformeln (Tab. 2) geprüft, woraus vier Indizierungsmethoden des HZV bzw. des GEDV (Tab. 3) und damit vier Herz- bzw. GEDV-Indizes (Tab. 4) hervorgehen. Dabei besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass ein Unterschied $> 0,5 \text{ L/m}^2$ zwischen den verschiedenen Herzindizes bzw. $> 50 \text{ mL/m}^2$ zwischen den verschiedenen GEDV-Indizes klinisch relevant ist. Aktuell verwendet der PiCCO den $\text{HI}_{\text{BSAact}}$ bzw. den $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$. Das Normalwertintervall für den $\text{HI}_{\text{BSAact}}$ reicht von $2,5\text{-}5,0 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$, für den $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ von $680\text{-}800 \text{ mL/m}^2$ (PULSION 2013e).

1.2.1 Normierungen in der Medizin

Absolute Messwerte sind für sich alleinstehend nicht interpretierbar. Um sie sinnvoll einordnen zu können, bedarf es vielmehr einer geeigneten Skala. So würde die reine Anzeige von "41,0 °C" auf einem Fieberthermometer keine verwertbare Information liefern. Erst mit dem Wissen um die physiologische Körpertemperatur von $36,5\text{-}38 \text{ °C}$ ist es dem behandelnden Arzt möglich, den Messwert klinisch einzuordnen. Um in der Medizin einen einzelnen Messwert nutzbar zu machen, ist es also notwendig, gleichzeitig Wissen über den gesunden Normalzustand des erhobenen Parameters zu besitzen. Ausgehend von diesem Normalzustand lässt sich dann beurteilen, ob ein krankhafter Zustand vorliegt. Darüber hinaus liefert der Wert jedoch ebenfalls Informationen darüber, wie weit er vom Normalzustand entfernt ist und lässt somit Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung zu. Falls der Arzt ebenfalls über Kenntnisse des kranken Zustandes verfügt, ist es ihm möglich, die gemessene Temperatur von "41,0 °C" als sehr hohes Fieber zu klassifizieren und nach Zusammenschau aller Befunde seine Therapie anzupassen. Im Gegensatz zur Körpertemperatur unterscheiden sich aber die meisten

medizinisch erhobenen Messwerte erheblich zwischen verschiedenen Individuen. Betrachtet man beispielsweise die Herzfrequenz, muss der absolute Wert zwingend in Verbindung mit dem Alter und dem Trainingszustand gesetzt werden. Hat ein Neugeborenes im Normalzustand ca. 140 Schläge pro Minute, weist ein trainierter, erwachsener Sportler teilweise Pulsfrequenzen von unter 50 Schlägen pro Minute auf. Bei Annahme des Normwertintervalls von Erwachsenen (60-80 Schläge pro Minute) würde das Kind eine behandlungsbedürftige Tachykardie und der Sportler eine behandlungsbedürftige Bradykardie aufweisen.

Eine Vielzahl von Messwerten ist stark abhängig vom individuellen Alter, Geschlecht, Trainingszustand, Körpergröße oder Körpergewicht des Patienten. Wie in der Einleitung (Kapitel 1.0) erwähnt, wäre es mit Hinblick auf die Interpretation von Messungen deshalb ideal, wenn Kenntnisse über die individuellen Werte des Patienten im gesunden Zustand vorlägen. Dies würde jedoch unter anderem risikoreiche Routineuntersuchungen erfordern und hohe finanzielle Kosten nach sich ziehen, so dass gegenwärtig und in naher Zukunft keine patienteneigenen, "gesunden" Vergleichswerte zur Verfügung stehen. Um die Messwerte eines Patienten dennoch interpretieren zu können, bedient man sich deshalb statistisch ermittelter "Referenzwerte". Diese ermöglichen den Vergleich einzelner individueller Messwerte mit den Werten einer ausreichend großen sogenannten "Referenz"-Gruppe von gesunden Probanden. Allerdings ist es, wie am Beispiel der Herzfrequenz gezeigt, oft notwendig die Referenzgruppe und mit ihr die "gesunden" Referenzwerte an den Zustand des Patienten anzupassen.

Um individuelle Messwerte korrekt einzuordnen, stehen mit der "Skalierung" und der "Indizierung" zwei Methoden zur Verfügung. Bei der Skalierung vergleicht man den Messwert des Patienten mit einer beispielsweise alters-, geschlechts- oder größen-spezifischen Referenzgruppe und erhält somit gruppeneigene Referenzwerte. Die Indizierung hingegen verrechnet den gemessenen Wert mit patientenspezifischen Faktoren und hat einen für alle Patienten gültigen Referenzbereich. Am Beispiel des wohl bekanntesten Index - dem BMI - gezeigt, bedeutet das, dass durch Division des gemessenen Körpergewichts in kg (BW_{act}) mit dem Quadrat der Körpergröße in Meter ein über individuelle Unterschiede hinweg leicht zu interpretierender Gewichts-Wert zustande kommt. Die Indizes haben somit gegenüber den Skalierungen den Vorteil, ohne Verwendung unterschiedlicher Referenzwerte leicht interpretierbar zu sein.

1.2.2 Normierung des HZV und des GEDV

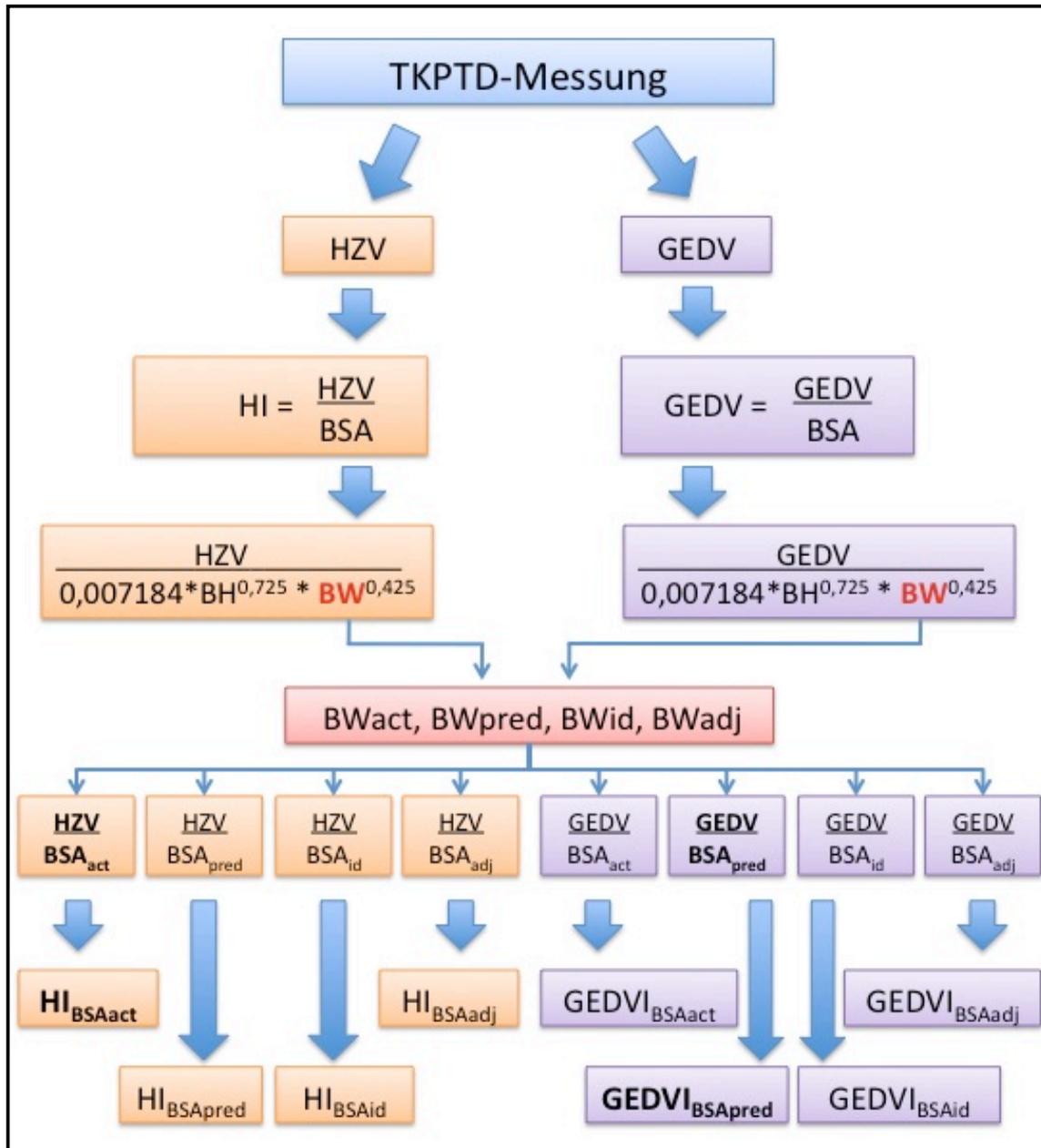


Abbildung 8: Normierung der Volumenparameter HZV und GEDV;
 Aktuell von der Pulsion Medical Systems AG verwendete Algorithmen sind
 hierbei dick gekennzeichnet.

In der Gruppe der hämodynamischen Parameter unterliegen lediglich die Volumina einer Normierung. Anders als bei den Drücken oder den Variabilitäten nimmt man bei den volumetrischen Parametern an, dass sie erheblich durch die Variablen Körpergröße, Geschlecht und Körpergewicht eines jeden Patienten beeinflusst werden. Um sie dennoch deuten zu können, stieß die Einführung von Indizes auf breite Akzeptanz. In Hinblick auf die in dieser Dissertation mittels TKPTD erhobenen volumetrischen

Parameter – HZV und GEDV – versucht man eine Vereinheitlichung dieser gemessenen Werte anhand Division durch die Körperoberfläche – die body surface area (BSA) - zu erreichen. Diese Indizes werden als Herzindex (HI) und als global end-diastolischer Volumenindex (GEDVI) bezeichnet (Abb. 8).

$$HI = \frac{HZV}{BSA}$$

HI = **H**erz**i**ndex ((L/t)/m²); HZV = Herzzeitvolumen (L/t); BSA = Körperoberfläche (body surface area) (m²)

$$GEDVI = \frac{GEDV}{BSA}$$

GEDVI = **g**lobaler **e**nd-**d**ia**s**tolischer **V**olumenindex (mL/m²); GEDV = globales end-diastolisches Volumen (mL); BSA = Körperoberfläche (body surface area) (m²)

Zur Abschätzung der menschlichen Körperoberfläche verwendete der PiCCO eine von Du Bois entwickelte mathematische Formel. In diese fließt neben der leicht zu bestimmenden Körpergröße in cm auch das Körpergewicht (BW) in kg ein (DU BOIS 1989).

$$BSA = 0,007184 * BH^{0,725} * BW^{0,425}$$

BSA = Körperoberfläche (m²); BH = Körpergröße (body height) (cm); BW = Körpergewicht (body weight) (kg)

Je nachdem, welcher Ansatzpunkt verfolgt wird, gibt es jedoch verschiedene Formeln um das benötigte Körpergewicht zu ermitteln (Abb. 8 und Tab. 2).

Berechnungsformeln für das Körpergewicht	
BW _{act}	= tatsächliches Körpergewicht
BW _{pred}	= ♂: 50 + 0.91 x (Körpergröße (cm) - 152.4) ♀: 45.5 + 0.91 x (Körpergröße (cm) - 152.4)
BW _{id}	= ♂: (Körpergröße (cm) - 100) x 0.9 ♀: (Körpergröße (cm) - 100) x 0.85
BW _{adj}	= ♂: BW _{id♂} + (BW _{act} - BW _{id♂}) x 0.4 ♀: BW _{id♀} + (BW _{act} - BW _{id♀}) x 0.4

Tabelle 2: Berechnungsformeln zur Bestimmung des Körpergewichts (SCHWARTZ 1978, ERSTAD 2004)

Formeln zur Abschätzung der Körperoberfläche	
<i>DuBois - Grundformel</i>	
BSA	= 0,007184 * BH ^{0,725} * BW ^{0,425}
<i>Korrekturformeln</i>	
BSA _{act}	= 0,007184 * BH ^{0,725} * BW _{act} ^{0,425}
BSA _{pred}	= 0,007184 * BH ^{0,725} * BW _{pred} ^{0,425}
BSA _{id}	= 0,007184 * BH ^{0,725} * BW _{id} ^{0,425}
BSA _{adj}	= 0,007184 * BH ^{0,725} * BW _{adj} ^{0,425}

Tabelle 3: *Formeln zur Abschätzung der Körperoberfläche*

Neben dem tatsächlichen Körpergewicht – actual body weight (BW_{act}) –, das dem tatsächlichen Gewicht in kg entspricht und somit keine Formel benötigt, stehen mit dem vorhergesagten Körpergewicht – predicted body weight (BW_{pred}) –, dem idealen Körpergewicht – ideal body weight (BW_{id}) – und dem angepassten Körpergewicht – adjusted body weight (BW_{adj}) gleich vier Möglichkeiten zur Auswahl, die Körperoberfläche zu berechnen. Die Tab. 2 und 3 geben hierzu einen Überblick.

HI		GEDVI	
HI _{BSAact}	$\frac{HZV}{BSA_{act}}$	GEDVI _{BSAact}	$\frac{GEDV}{BSA_{act}}$
HI _{BSApred}	$\frac{HZV}{BSA_{pred}}$	GEDVI _{BSApred}	$\frac{GEDV}{BSA_{pred}}$
HI _{BSAid}	$\frac{HZV}{BSA_{id}}$	GEDVI _{BSAid}	$\frac{GEDV}{BSA_{id}}$
HI _{BSAadj}	$\frac{HZV}{BSA_{adj}}$	GEDVI _{BSAadj}	$\frac{GEDV}{BSA_{adj}}$

Tabelle 4: *Möglichkeiten zur Berechnung der Indizes HI und GEDVI aufgrund der unterschiedlichen Abschätzung der Körperoberflächen; Aktuell von der Pulsion Medical Systems AG verwendete Algorithmen sind hierbei dick gekennzeichnet.*

Da die Körperoberfläche sowohl bei der Indizierung des HZV als auch bei der des GEDV einen Faktor darstellt, ergeben sich, wie in Abb.8 und Tab. 4 zu sehen, für die jeweiligen Indizes HI und GEDVI ebenfalls vier Möglichkeiten der Berechnung. Aktuell verwendet der Hersteller des PiCCO-Systems zur Indizierung des HZV für Patienten mit einem

Körpergewicht ≥ 15 kg den Algorithmus entsprechend dem BSAact – den HI_{BSAact} . Für die Indizierung des GEDV nutzt er hingegen den Algorithmus entsprechend dem BSAPred – den $GEDVI_{BSApred}$ (PULSION 2013a). Das Normalwertintervall für den HI_{BSAact} reicht dabei von 2,5-5,0 L/min*m², für den $GEDVI_{BSApred}$ von 680-800 mL/m² (PULSION 2013e). Weiterhin besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass ein Unterschied $> 0,5$ L/m² (= 20% des Normalwertintervalls) zwischen den verschiedenen Herzindizes bzw. > 50 mL/m² (= 42% des Normalwertintervalls) zwischen den verschiedenen GEDV-Indizes klinisch relevant ist.

1.3 Übergewicht und Adipositas

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Dabei gilt das Normalmaß als überschritten, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30% und bei Männern 20% übersteigt (OETTE 2009). Dieser Anteil kann durch direkte und indirekte Messmethoden bestimmt werden.

1.3.1 Einteilung durch den BMI

Eine von Alter sowie Geschlecht unabhängige, exakte und leicht durchzuführende indirekte Bestimmung der Gesamtfettmenge beim Erwachsenen bietet der international etablierte Body Mass Index (BMI). Er ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter.

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

Dabei korreliert er zu 95% mit der Körperfettmasse und gilt als das derzeit beste indirekte Maß zur Bestimmung der Gesamtkörperfettmasse (BENECKE 2003).

Die BMI-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Erwachsene ist in Tab.5 dargestellt.

Klassifikation des BMI	
<i>Bezeichnung</i>	<i>BMI (kg/m²)</i>
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas Grad I	30,0-34,9
Adipositas Grad II	35,0-39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 5: Klassifikation des BMI nach der WHO (WHO 2000)

Von Übergewicht wird ab einem BMI ≥ 25 kg/m² gesprochen, von Adipositas ab einem BMI ≥ 30 kg/m². In dieser Studie wird zur Einteilung in übergewichtige und adipöse Patienten ebenfalls der BMI gemäß der in Tab.5 beschriebenen Klassifikation verwendet.

1.3.2 Epidemiologie

Eine von Kelly und Yang 2008 veröffentlichte Studie zeichnet ein erschreckendes Bild zur weltweiten Lage der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. Demnach litten 2005 23,2% aller Erwachsenen weltweit unter Übergewicht sowie 9,8% aller Erwachsenen weltweit unter Adipositas (KELLY 2008). Die Abb.9 und 10 verdeutlichen diese Daten.

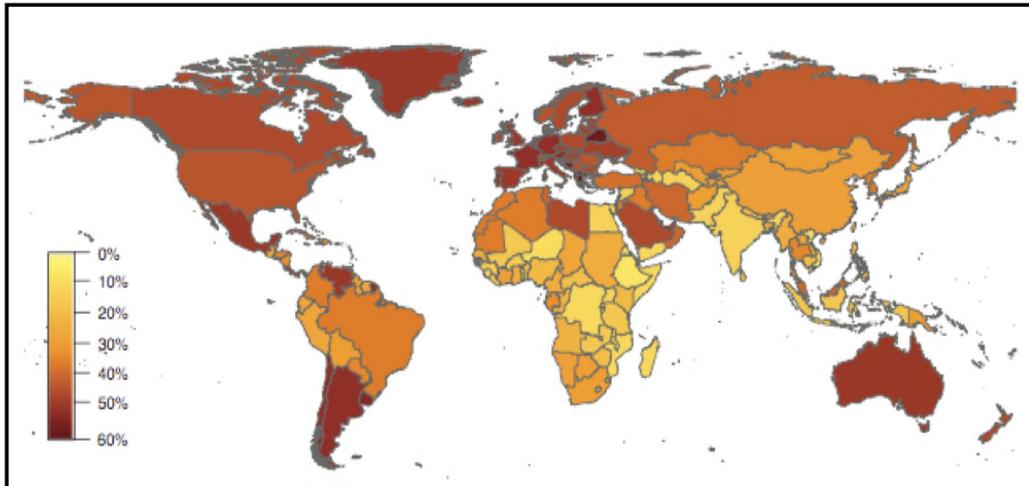


Abbildung 9: Prozentualer Anteil übergewichtiger Menschen – global (KELLY 2008)

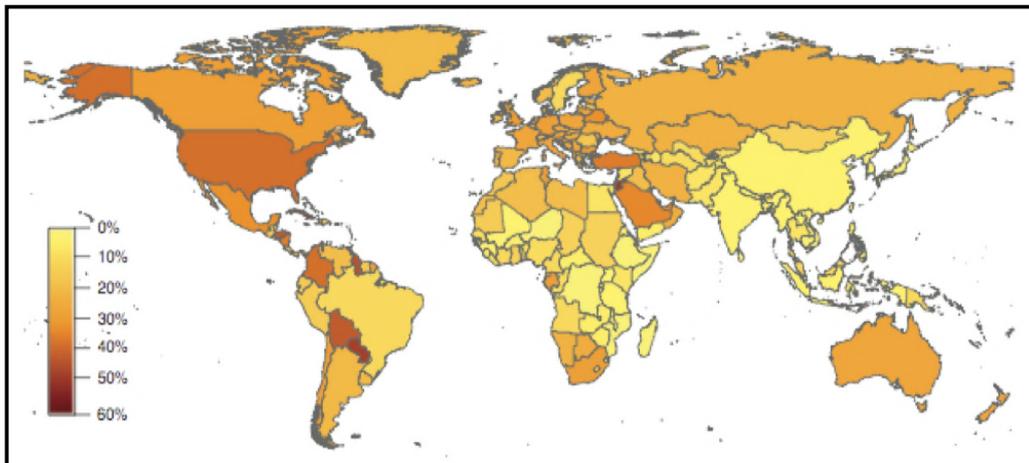


Abbildung 10: Prozentualer Anteil adipöser Menschen – global (KELLY 2008)

In den westlichen Industrieländern, wie etwa den USA, stellt sich die Lage noch dramatischer dar. Flegal erhob aus den Daten der letzten NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007-2008, dass 68% der über neunzehnjährigen Amerikaner übergewichtig und 33,8% adipös sind (FLEGAL 2010). Nicht minder besorgniserregend sind die ebenfalls 2008 erhobenen Zahlen aus der letzten nationalen

Verzehrstudie des Bundesforschungsinstituts für Ernährung und Lebensmittel in Deutschland (MAX-RUBNER-INSTITUT 2008). In dieser Studie weisen 58,2% aller Deutschen zwischen dem vierzehnten und achtzigsten Lebensjahr einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und 20,8 %, also jeder fünfte Bundesbürger zwischen dem vierzehnten und achtzigsten Lebensjahr einen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ auf. Die Studie zeigt zudem, dass der Anteil an übergewichtigen und adipösen Männern und Frauen mit steigendem Alter stets größer wird. Während bei den jungen Erwachsenen etwa ein Viertel (Frauen (18-19 Jahren): BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2 = 23,4\%$; Männer (18-19 Jahren): BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2 = 27,6\%$) übergewichtig oder adipös ist, steigt der Anteil im Alter von 70-80 Jahren auf 74,1% bei den Frauen und 84,2% bei den Männern.

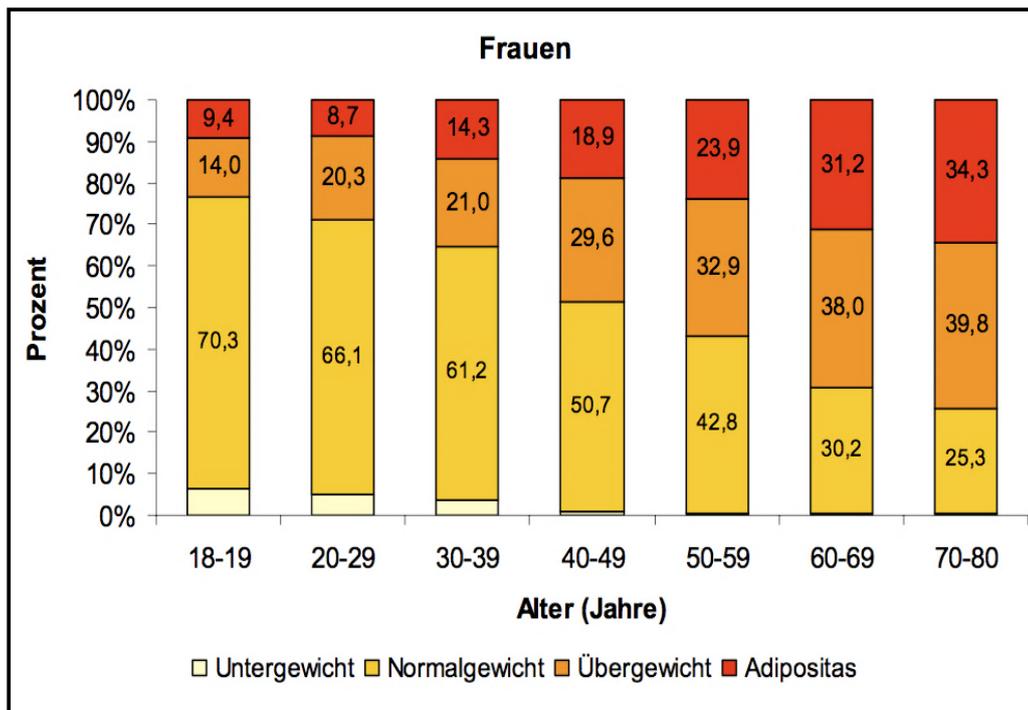


Abbildung 11: Prävalenz von Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas in der BRD unter Frauen (MAX-RUBNER-INSTITUT 2008)

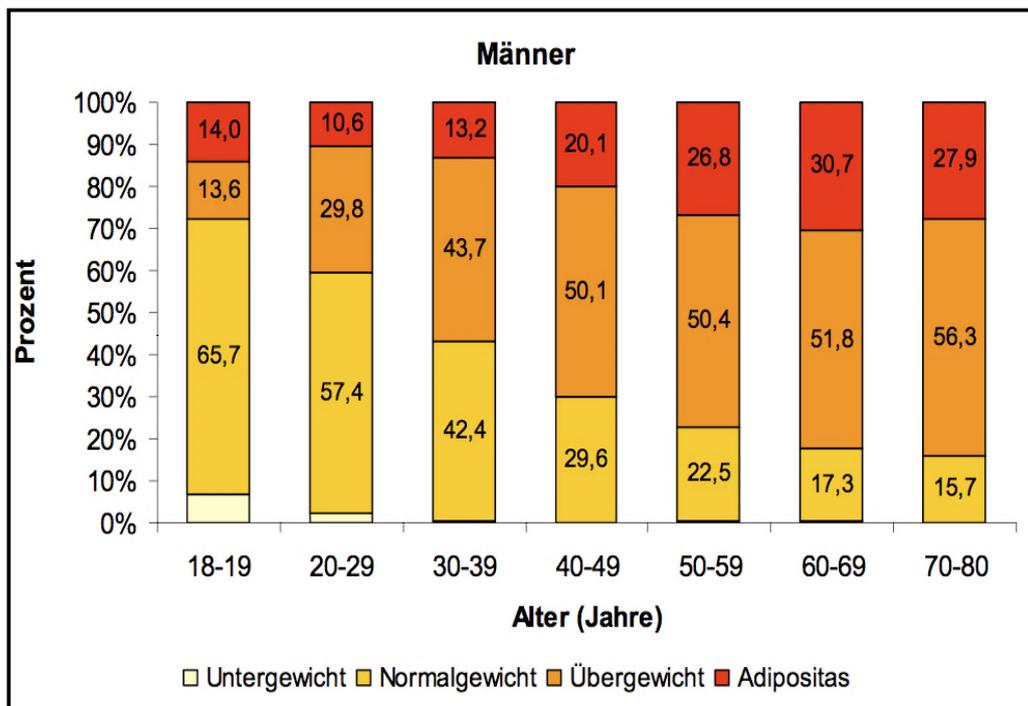


Abbildung 12: Prävalenz von Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas in der BRD unter Männern (MAX-RUBNER-INSTITUT 2008)

Die beiden Abb. 11 und 12 verdeutlichen neben der altersabhängigen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der BRD, dass in der Altersgruppe 60-69 Jahre lediglich ca. jede dritte Frau und nur ca. jeder sechste Mann nach dem BMI normalgewichtig sind.

Dies wiederum ist speziell für das Patientenkollektiv dieser Studie von Bedeutung, da hier der Mittelwert des Alters im Studienkollektiv bei $62,4 \pm 13,4$ Jahren lag. Ältere Studien zur Prävalenz der Adipositas in Deutschland kamen zu ähnlichen Ergebnissen. 2005 beschrieb G. Mensink 51,3 % aller in der BRD lebenden Frauen und 69,7 % aller in der BRD lebenden Männer zwischen dem 25. und dem 69. Lebensjahr als übergewichtig. Einen $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ wiesen 17,5 % der Frauen und 17,6 % der Männer auf (MENSINK 2005).

Neben der bereits aktuell hohen Prävalenz von Übergewicht und Adipositas prognostizierte T. Kelly 2008 einen weltweiten Anstieg dieser Krankheiten. Demnach soll sich die Zahl der übergewichtigen Weltbevölkerung bis 2030 von derzeit 937 Millionen auf 2,16 Milliarden mehr als verdoppeln. Im gleichen Zeitraum soll die Zahl der adipösen Weltbevölkerung von derzeit 396 Millionen auf 1,12 Milliarden ansteigen (KELLY 2008).

Dieser Trend scheint auch in Deutschland zu bestehen. So stieg nach U. Helmert die Prävalenz der Adipositas in der BRD in den Jahren 1985-2002 von 16,2 % bei beiden Geschlechtern um ca. 40 % auf 23,5 % bei den Frauen und auf 22,5 % bei den Männern (HELMERT 2004). Da sich ebenfalls die Zahl der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen gegenüber den 1980er- und 1990er-Jahren um 50% auf 15% in 2006 erhöht hat, ist ein Ende dieses Trends zurzeit nicht in Sicht (KURTH 2008).

1.3.3 Auswirkungen auf die Intensivstation

Sowohl in den USA als auch in Europa spiegelt sich die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Gesellschaft relativ identisch im intensivmedizinischen Patientengut wieder. So schrieb Hogue 2009 in seiner 88051 Patienten umfassenden Metaanalyse aus 22 Studien ca. einem Drittel aller Patienten auf amerikanischen Intensivstationen einen $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ zu (HOGUE 2009). Eine europaweite Studie wies hingegen 51,1% aller Intensivpatienten als übergewichtig aus (SAKR 2008).

Ob und in welchem Maß ein direkter Einfluss des BMI auf die Mortalität und Morbidität von Intensivpatienten besteht, ist zurzeit Bestandteil kontroverser Diskussionen. Einige Publikationen vertreten den Standpunkt einer positiven Korrelation zwischen der Höhe des BMI und der Mortalität (EL-SOLH 2001, BERCAULT 2004, NEVILLE 2004, BYRNES 2005, BERRINGTON DE GONZALEZ 2010). Andere weisen hingegen keine

Verbindungen (AKINNUSI 2008, SAKR 2008, HOGUE 2009) oder einen Rückgang der Mortalität bei adipösen Patienten auf (TREMBLAY 2003, OLIVEROS 2008, LENZ 2009).

Ungeachtet dieser rege geführten Diskussion herrscht allerdings Einigkeit darüber, dass die Behandlung adipöser Patienten mit anderen Herausforderungen und Risiken verbunden ist als die Normalgewichtiger. Dabei sind die nötigen Anpassungen in der Diagnostik und Therapie an die Bedürfnisse übergewichtiger und adipöser Patienten zahlreich und betreffen viele Behandlungsbereiche.

Beispielsweise führt die Vermehrung der Körpermasse bei adipösen Patienten zu einer Reduzierung der Lungencompliance und dadurch zu einem generell erhöhten Widerstand der Atemwege. Um bei mechanisch beatmeten Patienten eine ausreichende Oxygenierung des Blutes zu garantieren, erfordern die beschriebenen veränderten Verhältnisse eine Steigerung der Beatmungsdrücke, wie des PEEP oder des maximalen Inspirationsdrucks (PELOSI 1996, GOULENOK 2004, KIRALY 2011).

Ein weiteres zentrales Thema in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patienten stellt die Anpassung der Medikamentendosis dar. Wie G. Cheymol schon 1993 zu bedenken gab, ist eine wirksame aber nicht schädliche Dosierung von Medikamenten, deren pharmakokinetische Eigenschaften an Normalgewichtigen erhoben wurden, für adipöse Patienten schwierig (CHEYMOL 1993). Der höhere Anteil an Fett und der prozentual geringere Anteil an Wasser sowie die veränderte Blutzusammensetzung mit erhöhten Werten an Cholesteringruppen führen je nach Lipophilie des Medikaments zu einer veränderten Pharmakokinetik. Trotz des geschilderten enormen Bedeutungsanstiegs der Adipositas in der Medizin bemängelte B. Green die geringe Anzahl an Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen (GREEN 2004).

Im Gegensatz dazu scheinen die besonderen Bedürfnisse, die die Behandlung übergewichtiger und adipöser Patienten bezüglich des hämodynamischen Monitorings verlangt, zunehmend wahrgenommen zu werden. Das tatsächliche Körpergewicht (BW_{act}) nimmt in der momentanen Indizierungspraxis sowohl auf den Herzindex ($HI_{BSA_{act}}$) als auch auf den global end-diastolischen Volumenindex ($GEDVI_{BSA_{pred}}$) starken Einfluss. S. Beutler und A. Adler wiesen übereinstimmend darauf hin, dass dies bei Patienten mit hohen BMI-Werten zu falschen Rückschlüssen auf deren Herzleistung und deren Vorlast führen könnte (BEUTLER 2004, ADLER 2012a, 2012b).

Dazu wurden noch keine evaluierten Studien durchgeführt. Dies führt zum nächsten Kapitel "2. Fragestellung".

2 Fragestellungen

Neben dem HZV stellen die beiden volumetrischen Parameter GEDV und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) zwei weitere tragende Säulen der hämodynamischen Überwachung auf Intensivstationen dar. Mithilfe dieser drei Volumina ist es möglich, konkrete Aussagen über die Leistung des Herzens, die kardiale Vorlast und über das Bestehen eines Lungenödems zu treffen (SAKKA 2000, REUTER 2005, GOEPFERT 2007, CARL 2010, REUTER 2010, LEMSON 2011, EICHHORN 2012, SAKKA 2012). Dabei bieten sie neben der reinen Diagnostik und der Überwachung des Patienten wichtige Entscheidungshilfen in der Volumentherapie von hämodynamisch stabilen und instabilen Patienten.

Damit die erhobenen Werte anwendbar sind, werden sie im Gegensatz zu anderen Parametern der hämodynamischen Überwachung indiziert. Derzeit basiert diese Indizierung auf der Körpergröße, dem Geschlecht und dem Körpergewicht des Patienten.

Von diesen Parametern scheint das Körpergewicht einen besonders starken Einfluss auf den jeweiligen Index zu haben. Veranschaulicht wurde dies 2004 von S. Beutler und Kollegen der Harvard Medical School in Boston (BEUTLER 2004). Diese berichteten von der Behandlung eines 220 kg schweren Patienten mit einem BMI von 64 kg/m^2 im Rahmen einer postoperativen Sepsis. Aufgrund der hämodynamischen Instabilität wurden unter anderem das HZV sowie das GEDV bestimmt.

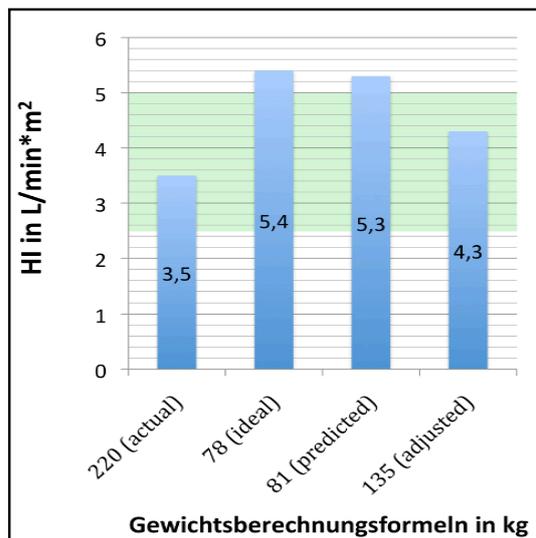


Abbildung 13:
HI-Werte je nach Indizierung

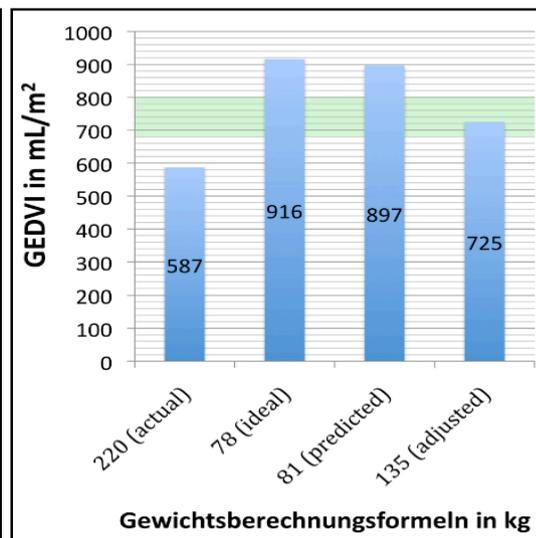


Abbildung 14:
GEDVI-Werte je nach Indizierung

Wie aus den Abb.11 und 12 ersichtlich ist, bestehen lediglich aufgrund der verwendeten Gewichtsberechnungsformel markante Unterschiede zwischen den verschiedenen Herz- und GEDV-Indizes. Dabei nehmen die Herzindizes unterschiedliche und die GEDV-Indizes sogar gegensätzliche klinische Kategorien ein. Bei diesem adipösen Patienten würden sich somit bei gleichen Ausgangswerten allein durch die Art der Indizierung drei voneinander völlig verschiedene Therapieschemata ergeben.

Berücksichtigt man den bereits gegenwärtig hohen Prozentsatz an übergewichtigen und adipösen Patienten auf Intensivstationen (SAKR 2008, HOGUE 2009), bedeutet dies für die Indizierung der hämodynamischen Parameter bei Erwachsenen, dass im Vergleich zu einer eher geringen Variabilität der Körpergröße eine zunehmende Variabilität des Körpergewichts berücksichtigt werden muss.

In Bezug auf die Indizierung des EVLW griff dieses Problem 2008 erstmals eine Studie von C. Phillips auf. Indem er die bis dahin gängige Indizierung des EVLW nach dem tatsächlichen Körpergewicht (BW_{act}), dem $ELWI_{BW_{act}}$, durch die Indizierung nach dem vorhergesagtem Körpergewicht (BW_{pred}), dem $ELWI_{BW_{pred}}$, ersetzte, konnte er eine bessere Vorhersage der Mortalität nachweisen. Dabei ist die Berechnung des vorhergesagten Körpergewichts (BW_{pred}) nicht vom aktuellen Körpergewicht (BW_{act}) abhängig, sondern basiert auf der Körpergröße und dem Geschlecht des Patienten (siehe: Kapitel 1.2.2) (PHILLIPS 2008).

Diese Studie trug dazu bei, dass der Hersteller eines handelsüblichen TKPTD-Geräts (PiCCO-Gerät, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) den bisher in seinen

Produkten verwendeten $ELWI_{BWact}$ durch den $ELWI_{BWpred}$ ersetzt. Im selben Schritt änderte der Hersteller auch den Algorithmus zur Berechnung des GEDVI vom ursprünglichen $GEDVI_{BSAact}$ hin zum $GEDVI_{BSApred}$. Die Berechnung des HI blieb dagegen unverändert an das BSA_{act} gebunden.

Nach unserem Wissen wurden weder die unterschiedlichen Herzindizes noch die verschiedenen GEDV-Indizes an einem großen Kollektiv, das sowohl normalgewichtige, übergewichtige und adipöse Patienten mit einschließt, untersucht.

Die vorliegende Studie hatte deshalb folgende Ziele:

1. Untersuchung der Auswirkungen der BSA_{act} , BSA_{adj} , BSA_{id} und der BSA_{pred} auf die Indizierung des HZV und des GEDV an einem großen Kollektiv von Patienten mit Normalgewicht ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), Übergewicht ($25 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$);
2. Analyse der Korrelation zwischen den unindizierten Werten des HZV und des GEDV im Vergleich zu der Korrelation der Werte der aktuell verwendeten Indizes HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$;
3. Analyse der Korrelationen zwischen dem HZV und den biometrischen Werten Lebensalter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht;
4. Analyse der Korrelationen zwischen dem GEDV und den biometrischen Werten Lebensalter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht;
5. Erstellen zweier neuer biometrischer Berechnungsformeln für das HZV und das GEDV;
6. Überprüfung dieser neuen Berechnungsformeln durch Vergleich der Korrelationen des unindizierten HZV und GEDV mit diesen sowie mit biometrischen Größen und anderen auf biometrischen Werten basierenden Berechnungsformeln im Evaluierungs- und Validierungskollektiv;
7. Definition zweier neuer Indizes, dem $HI_{balanced}$ und dem $GEDVI_{balanced}$;
8. Überprüfung dieser neugeschaffenen Indizes im Evaluierungs- und Validierungskollektiv.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienart

Im Rahmen dieser klinischen Dissertation wurde im Zeitraum vom 01.10.2008 bis zum 13.05.2011 Daten einer prospektiv angelegten Datenbank erhoben. Dabei stammen sämtliche Daten von Patienten der internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die zur Datenerhebung verwendeten Messinstrumente PiCCOplus und PiCCO2 stammten von der Firma Pulsion Medical System, München. Diese sind weltweit eingesetzte Geräte zur hämodynamischen Überwachung auf Intensivstationen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Technische Universität München (Projekt-Nummer:3049/11) überprüft und zugelassen.

3.2 Population

In den zwei Jahren und drei Monaten der Studie bedurften insgesamt 339 unterschiedliche Patienten unabhängig von dieser Studie einer intensivmedizinischen Überwachung mittels des PiCCO-Systems. Das Patientenkollektiv bestand aus multimorbiden Patienten, die eine intensivmedizinische Überwachung benötigten.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Die Patienten bedurften einer hämodynamischen Überwachung und verfügten dabei sowohl über einen arteriellen Zugang als auch über einen zentralen Venenkatheter (ZVK).
- Die Indikation zur hämodynamischen Überwachung durch das PiCCO-System war unabhängig von der Studie gegeben.

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten, die unter einem bekannten Links-Recht-Shunt oder einer bekannten Herzklappeninsuffizienz litten.
- Patienten, deren ZVK-Spitze nicht in der V. cava superior lag.

Die Einschlusskriterien erfüllten 283 Patienten. An diesen wurden 4575 TKPTD-Messungen vorgenommen.

3.3 Studienablauf

Alle Daten wurden anhand eines Protokolls erhoben. Wie in Abb. 15 (S.45) zu sehen ist, umfasste dieses Protokoll neben den Patientencharakteristika (Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht), Datum und Uhrzeit der Messungen, Lage des ZVK, Vitalparameter (HF, Angaben zum Herzrhythmus, RR_{sys} , RR_{dia} , MAP), den ZVD, Beatmungs-Parameter (Atemmodus, Tidalvolumen), PiCCO-Parameter (PCHI, SVRI, dPmax, $GEDVI_{BSA_{pred}}$, SVV, PPV, $ELWI_{BW_{pred}}$, SVI, $HI_{BSA_{act}}$, GEF, PVPI, CPI) sowie Angaben zur Katecholamin-Therapie. Darüber hinaus wurden bei der Aufnahme eines jeden Patienten stets dessen BMI, Hauptdiagnose sowie Prognose-Scores (APACHE II, SAPS II, TISS) dokumentiert.

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

Datum	Zeit	ZVK	HF	HR	RR	ZVD	Atg.	V _{Titel}	PCHI	SVRI	dP _{max}	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	PVPI	CPI	Pressor
		V. Jug. V. fem.	SR AA	SR AA	Sys/dia(MAD)	2-10 mmHg	SA, DU DU	vor TD	vor TD	1700- 2400	1200-2000	680- 800	≤10	≤10	3,0-7,0	40-60	3,0-5,0	25-35	1,0-3,0	0,5-0,7	
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O ändern:																					
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O ändern:																					
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O ändern:																					
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O ändern:																					
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O erhöhen																					
Volumengabe O beibehalten O reduzieren O erhöhen																					
Diuretika/UF											O ja O nein										
Katecholamine O beibehalten O ändern:																					

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

Abbildung 15: PiCCO-Protokoll ICU 2-11, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der TU München

3.3.1 Versuchsaufbau

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, bedurften unabhängig von dieser Studie einer hämodynamischen Überwachung mit Hilfe des PiCCO-Systems. Dabei wurde entweder der PiCCO plus oder der PiCCO2 verwendet. Im Gegensatz zum PiCCO plus ist es dem PiCCO2 möglich, neben hämodynamisch relevanten Parametern, ebenfalls Auskunft über die Leberfunktion und den Sauerstoffhaushalt des Körpers zu geben. Beide Geräte benutzen jedoch zur Erhebung der in dieser Studie untersuchten hämodynamischen Parameter HZV und $GEDV$ sowie zu deren Indizierung HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$ die gleiche Softwareversion 7.1. . Da sich zudem der Aufbau beider PiCCO-Systeme vom Prinzip her gleichen, wird hier ausschließlich der Aufbau des PiCCO plus beschrieben. Die Bereiche, in denen der Aufbau des PiCCO2 von dem des PiCCO plus abweicht, werden hervorgehoben.

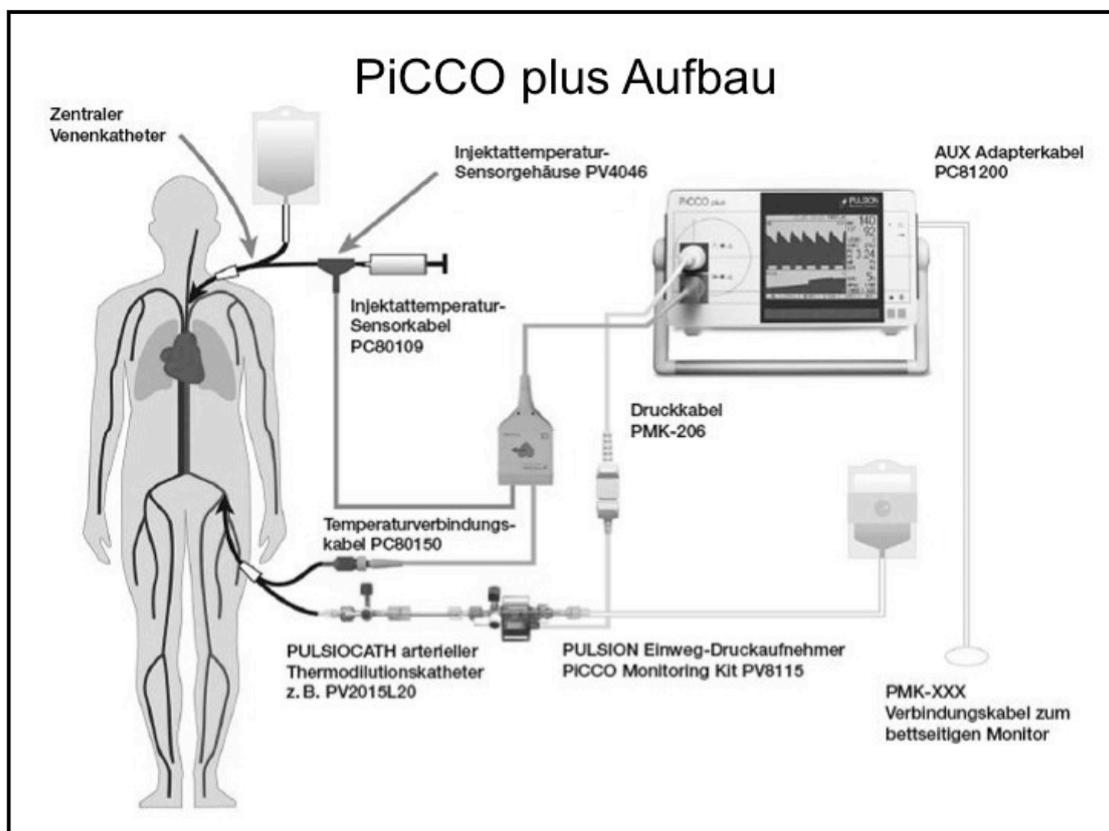


Abbildung 16: Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO-Monitoring Systems (nach: PULSION 2013b)

Zur hämodynamischen Überwachung mittels des PiCCO plus war sowohl die Anlage eines handelsüblichen ZVK als auch die eines speziellen arteriellen PiCCO-Thermodilutionskatheters (PULSIOCATH PV2015L20) notwendig (Abb.16). Vorzugsweise

erfolgte die Anlage des ZVK in die V. jugularis interna dextra, die des arteriellen PiCCO-Thermodilutionskatheters in eine der beiden Arteriae femorales.

An einen Schenkel des ZVK wurde das Injektionstemperatur-Sensorgehäuse PV4046 angebracht und über das Injektionstemperatur-Sensorkabel PC80109 mit dem Temperaturverbindungskabel PC80150 des arteriellen Katheters verbunden. Der arterielle Thermodilutionskatheter wurde an den Einweg-Druckaufnehmer (PiCCO Monitoring Kit PV8815) angeschlossen und die jeweiligen Lumina sowie eventuell zusätzlich angebrachte Dreiwegehähne mit 0,9% NaCl-Lösung gespült. Nachdem der Druckaufnehmer in Herzhöhe des Patienten am Intensivbett befestigt war, wurden sowohl die Daten des arteriellen Druckaufnehmers als auch die der beiden Temperatursensoren über die jeweiligen Verbindungskabel an das PiCCO plus-Gerät übermittelt. Neben den empfangenen aktuellen Werten des ZVD, des Blutdrucks, der Temperatur und der Herzfrequenz konnten somit zusätzlich die errechneten PiCCO-spezifischen Werte wie HI_{BSAact} und der $GEDVI_{BSApred}$ am PiCCO plus-Monitor abgelesen werden. Sobald das AUX Adapterkabel PC 81200 eine Verbindung zwischen dem PiCCO plus-Gerät und dem bettseitigen Monitor herstellte, erfolgte eine Weiterleitung der verschiedenen Werte zum Bettmonitor. Der PiCCO2 hingegen ersetzt den Bettmonitor und so werden die gemessenen Werte ohne das AUX Adapterkabel PC 81200 direkt über das arterielle Verbindungskabel und das Druckkabel auf den PiCCO2 Monitor projiziert.

3.3.2 Messungsablauf

Um die "Inter-Observer-Variabilität" möglichst gering zu halten, wurde jede Messung an den PiCCO-Geräten nach einem auf der Station routinierten Vorgehen durchgeführt. Wiederum gleichen sich die Vorgehensweisen zwischen den Geräten PiCCO plus und PiCCO2 weitgehend, sodass ausschließlich der Messablauf am PiCCO plus beschrieben wird.

Vor Beginn einer jeden Messung wurden auf einem separaten Instrumententisch ein Paar Einmalhandschuhe, eine Einmalhaube, ein Einmalmundschutz, eine Einmalkrankenunterlage 40*60cm, eine 250mL Sprühdeseinfektionsflasche, eine 4-8°C kühlschrankkalte 100mL 0,9% NaCl-Ampulle, eine G20-Kanüle, drei 20mL Einwegspritzen sowie vier Kombistopper Verschlusskone angerichtet. Darüber hinaus wurde stets ein Abwurfbehälter in Reichweite positioniert. Um eine möglichst standardisierte Ausgangssituation zu schaffen, waren alle Messungen an horizontal

liegenden Patienten durchzuführen. Nach eventueller Lagekorrektur des Patienten erfolgte die Kontrolle der Blutdruckamplitude am Monitor. Damit möglichst korrekte Messungen garantiert werden konnten, wurde einerseits ein Nullabgleich des arteriellen Druckaufnehmers mit der Umgebung durchgeführt und andererseits der aktuelle ZVD bestimmt. Dieser war per Hand in den PiCCO plus einzugeben. Im Anschluss an die hygienische Händedesinfektion wurden Einmalhandschuhe, Einmalhaube sowie der Einmalmundschutz angelegt. Ein keimarmes Arbeitsumfeld entstand, indem die Einmalkrankenunterlage zwischen den an das distale Lumen des ZVK angebrachten Dreiwegehahn und das Patientenbett platziert wurde. Mit der vorbereiteten G20-Kanüle war nach durchgeführter Desinfektion die Membran der 5°C kalten, 0,9% NaCl Ampulle zu durchstechen und die drei 20mL Einwegspritzen aufzuziehen. Diese waren jeweils mit einem Kombistopper Verschlusskonus zu verschließen. Das Thermodilutionsmenü des PiCCO plus-Gerätes wurde aufgerufen und sobald die Meldung "stabil" erschien, konnte mit der Messung begonnen werden.

Der Verschlusskonus am Dreiwegehahn wurde entfernt, die Öffnung desinfiziert und eine der drei gefüllten 20mL Einwegspritzen aufgesetzt. Sobald das PiCCO plus-Gerät das Startsignal gab, wurde der 20mL NaCl-Bolus injiziert. Der Injektionszeitpunkt wurde dabei unabhängig vom Atemzyklus zufällig gewählt. Die Thermodilutionsmessung war jeweils nach Freigabe durch das Gerät insgesamt dreimal durchzuführen. Dabei wurde stets auf eine rasche und druckkonstante Applikation geachtet. Mindestens zwei vom Gerät akzeptierte Thermodilutionsmessungen waren notwendig (GONDOS 2009), um valide Messwerte zu erhalten. Wie bereits in Kapitel 1.1.4.1 beschrieben dient dieses Vorgehen der Eichung des Geräts auf den individuellen Zustand des Patienten. Anschließend ermittelt der PiCCO das aktuelle HZV unter Berücksichtigung dieses Zustandes. Dabei sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich nicht um eine Messung, sondern um eine Berechnung des aktuellen HZV handelt.

Der beschriebene Messzyklus war routinemäßig alle acht Stunden bzw. immer dann zu wiederholen, wenn eine Änderung der eventuell bestehenden Katecholamin-Therapie eine Neukalibrierung des PiCCO-Geräts verlangte.

3.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Macintosh (Version 20.0, SPSS inc., Chicago, IL, USA) und die frei zugängliche Programmiersprache und Statistik-Software "R" (BATES 2013).

Alle Daten wurden zunächst auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Da es sich bei den erhobenen Daten um Mehrfachmessungen der gleichen Variablen am selben Patienten handelte, dürfen die Messungen an einem Individuum nicht als unabhängige Beobachtungen angesehen werden. Die Messungen sind also korreliert. Da sich zudem die Anzahl der Messungen pro Patient unterschied, bedurfte es zur Analyse teilweise spezieller statistischer Verfahren.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Messungen pro Patient zu berücksichtigen, wurde die unter anderem von J. Bland 1995 beschriebene Methode angewendet (BLAND 1995b, 1995a). So wurden für die kategorialen Daten absolute und relative Häufigkeiten von einzelnen Merkmalsausprägungen und für die quantitativen Variablen Mittelwert, Median und Standardabweichung, gewichtet nach der Anzahl an Messungen pro Patient, berechnet.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den BMI-Werten und der Differenz zwischen den einzelnen Methoden wurde die Methode "Verallgemeinerte Schätzgleichungen" (GEE, Generalized Estimating Equations) verwendet (ZEGGER 1986) Diese Methode berücksichtigt dabei die Korrelationen innerhalb der Subjekte beim Vorliegen wiederholter Messungen. Zur Schätzung der Regressionskoeffizienten wurde von einer autoregressiven Korrelationsstruktur ausgegangen, d.h. es wurde angenommen, dass Beobachtungen an einem Patienten umso stärker korrelieren, je näher die Messzeitpunkte aufeinanderfolgen.

Die durchgeführten ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) sind Verfahren zur Grenzwertoptimierung (LASKO 2005). Dabei wird geprüft, wie gut eine frei wählbare "Testvariable" eine zuvor definierte "Zustandsvariable" in Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität (LEHMANN 2005) vorhersagen kann. Dieser Vorhersagewert wird mit der ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic-Area Under the Curve)

dargestellt. Ein ROC-AUC-Wert von 0,5 entspricht der Vorhersage nach dem Zufallsprinzip. Werte von 1,0 und 0,0 stellen hingegen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Test- und der Zustandsvariablen dar. Darüber hinaus ermöglicht die ROC-Methode eine Bestimmung des sogenannten "Cut-off"-Wertes. Dieser gilt als Entscheidungsgrenze, die festlegt, ab welchem Wert der "Testvariablen" eine negative bzw. positive "Zustandsvariable" mit der höchsten Sensitivität und Spezifität vorliegt.

Die ROC-Analysen setzen von den verwendeten "Testvariablen" voraus, dass sie voneinander unabhängig sind. Diese Voraussetzung an die Datenstruktur war, wie oben beschrieben, nicht gegeben. Zwar erfolgt die Berechnung der ROC-AUC-Werte weiterhin korrekt, die Konfidenzintervalle hingegen werden als zu optimistisch angegeben (OBUCHOWSKI 1997). Um diese Problematik zu beheben, wurden die Mehrfachmessungen eines Patienten jeweils auf einen einzelnen Wert reduziert. In Bezug auf die geprüften Zustandsvariablen " $HI_{BSAact-HI-Variante} > 0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ ", " $HI_{BSAact-HI-Variante} < -0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $GEDVI_{BSApred-GEDVI-Variante} > 50 \text{ mL/m}^2$ " und " $GEDVI_{BSApred-GEDVI-Variante} < -50 \text{ mL/m}^2$ " wurden für jeden Patienten der Mittelwert der jeweiligen Differenz errechnet. Da somit nur eine Messung pro Patient bei der Prüfung der Testvariablen BMI, BW_{act} , Körpergröße und Geschlecht vorlag, sind auch die Konfidenzintervalle als korrekt anzusehen.

Darüber hinaus wurden die Einteilungen der verschiedenen Indizierungen in klinische Kategorien analysiert und die Verteilungen einander gegenübergestellt.

Auch in den Korrelationsanalysen dieser Studie wurden die Korrelationen der Messwerte miteinander berücksichtigt. So ließ man wiederum immer nur einen Wert pro Patient in die Berechnungen einfließen. Entweder wurde der in der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten erhobene Wert (1ste), oder der Mittelwert aller TKPTD-Messungen eines Patienten (\bar{x}) geprüft. Es wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den unindizierten Werten HZV und GEDV sowie zwischen deren Indizierungen errechnet (Spearman). Weiterhin wurde der Einfluss biometrischer Werte auf die unindizierten Werte durch Berechnung der jeweiligen Korrelationskoeffizienten geprüft (Spearman).

Die Variablen, die unabhängig mit dem HZV bzw. dem GEDV verbunden waren, wurden zur Berechnung der HZV- und GEDV-Schätzformeln HZV_{BA} und $GEDV_{BA}$ verwendet. Diese

Formeln erhielt man mittels multivariater linearer Regressionsanalyse der ersten oder der Mittelwerte aller Messungen eines Patienten.

Die Korrelationsfaktoren dieser neuen Schätzformeln sowie die der biometrischen Größen Geschlecht, Alter, Körpergröße, BWact, BWpred, BWid und BWadj und der auf biometrischen Werten basierenden Formeln BMI, BSAact, BSApred, BSAid und BSAadj mit den unindizierten HZV- und GEDV-Werten wurden im Evaluierungskollektiv und Validierungskollektiv berechnet (Spearman).

Durch Division des HZV mit dem HZV_{BA_1ste} bzw. dem HZV_{BA_x} und des GEDV mit dem $GEDV_{BA_x}$ wurden die Indizes $HI_{balanced_1ste}$ und $HI_{balanced_x}$ und $GEDVI_{balanced}$ definiert.

Die Vorhersagekraft der Testvariablen GEDV und deren Indizierungen des Zustandes " $HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " wurde im Evaluierungskollektiv und Validierungskollektiv durch ROC-Analysen bestimmt. Da die Konfidenzintervalle, wie oben beschrieben, aufgrund der Datenstruktur als zu optimistisch anzusehen sind, wurde die nichtparametrische Methode zur Berechnung der AUC bei geclusterten Daten nach N. Obuchowski angewandt. Dieses berücksichtigt die Korrelationen innerhalb eines Patienten (OBUCHOWSKI 1997).

In dem verwendeten Datensatz fehlen in einigen der TKPTD-Messungen einzelne hämodynamische Variablen. Die angewandten statistischen Verfahren beziehen sich auf TKPTD-Messungen mit jeweils gültigen Werten. Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

4 Ergebnisse

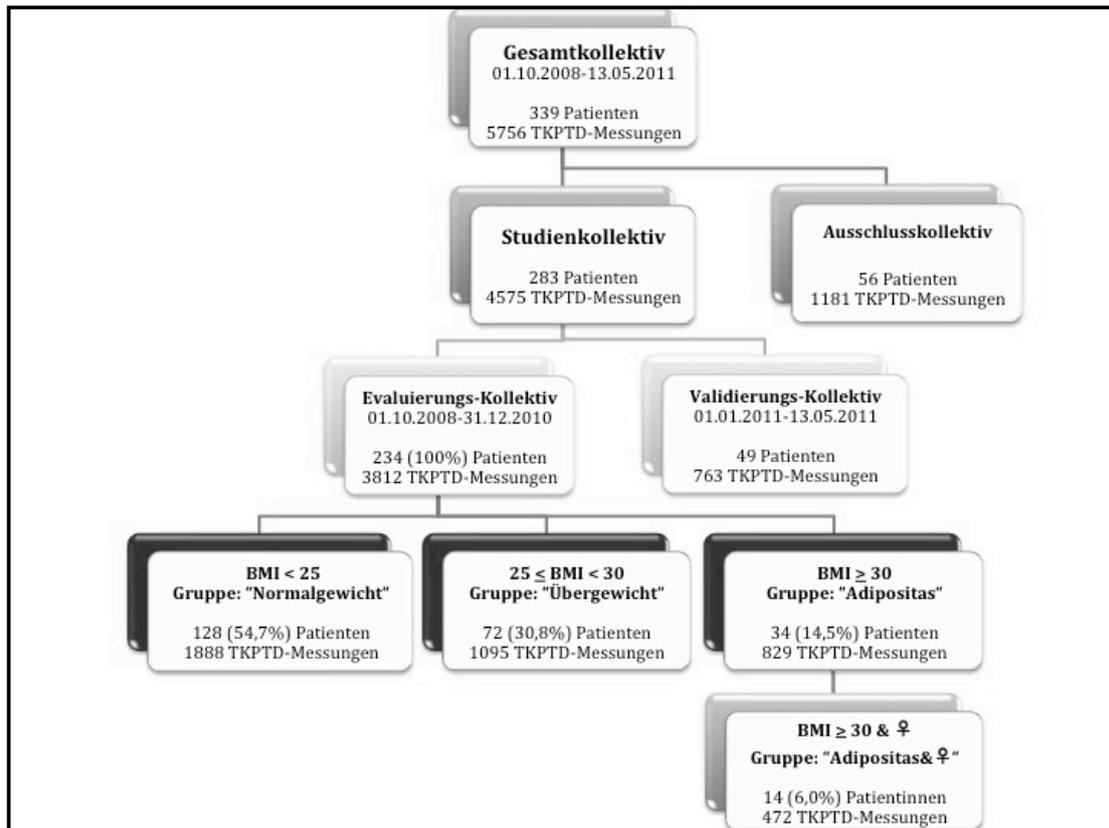


Abbildung 17: Beschreibung der verschiedenen Kollektive

Wie in Abb. 17 dargestellt wurden zwischen dem 01.10.2008 und dem 13.05.2011 an 339 Patienten 5756 transkardiopulmonale Thermodilutionsmessungen (TKPTD-Messungen) durchgeführt. 56 Patienten mit 1181 Messungen erfüllten nicht die Einschlusskriterien der Studie.

Das Studienkollektiv bestand demnach aus 283 Patienten mit 4575 TKPTD-Messungen. Dieses Studienkollektiv wurde in ein Evaluierungs- und ein Validierungs-Kollektiv untergliedert.

Dabei umfasste das Evaluierungs-Kollektiv zwischen dem 01.10.2008-31.12.2010 insgesamt 234 (= 100%) Patienten mit 3812 TKPTD-Messungen.

Das Validierungs-Kollektiv umfasste den Zeitraum zwischen 01.01.2011-13.05.2011 mit 49 Patienten und 763 TKPTD-Messungen.

Für die weitere Analyse der Daten wurden die Patienten des Evaluierungs-Kollektivs auf Basis der offiziellen Klassifikation des body mass index (BMI) in drei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe "Normalgewicht" befanden sich die Patienten, die einem BMI < 25 kg/m²

aufwiesen. 128 (54,7%) Patienten mit 1888 TKPTD-Messungen gehörten dieser Gruppe an.

Die zweite Gruppe "Übergewicht" bildeten 72 (30,8%) Patienten mit 1095 TKPTD-Messungen, die mit Werten $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ als übergewichtig betrachtet werden.

Die letzte Gruppe "Adipositas" bestand aus 34 (14,5%) Patienten mit 829 TKPTD-Messungen, die nach ihrem BMI-Wert als adipös einzustufen sind. Aus diesem Kollektiv gewann man durch zusätzliche Berücksichtigung des weiblichen Geschlechts die 14 (6,0%) Patientinnen mit 472 TKPTD-Messungen umfassende Subgruppe "Adipositas & ♀".

4.1 Patientencharakteristika

Das über zwei Jahre und drei Monate erfasste Patientenkollektiv der Studie bestand aus schwer kranken Patienten, die unabhängig von dieser Studie eine intensivmedizinische Überwachung durch das PiCCO-Systems benötigten. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München um eine internistische Intensivstation handelt. Diese ist neben internistischen Notfällen im besonderen Maß auf die Behandlung gastroenterologischer Fälle spezialisiert.

Die Patientencharakteristika der verschiedenen Kollektive sind in der Tab.6 aufgeführt.

	Evaluierungs- kollektiv (n=234 ; 100%)		Validierungs- kollektiv (n=49)		Gruppe: "Normalgewicht" (n=128 ; 54,7%)		Gruppe: "Übergewicht" (n=72 ; 30,8%)		Gruppe: "Adipositas" (n=34 ; 14,5%)		Gruppe: "Adipositas&♀" (n=14 ; 6,0%)	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Geschlecht	99♀	135♂	13♀	36♂	60♀	68♂	25♀	47♂	14♀	20♂	14♀	0♂
	42,3	57,7	26,5	73,5	46,9	53,1	34,7	65,3	41,1	58,9	100	0
Alter (Jahr)	62,4 ± 13,4		63,1 ± 12,7		63,3 ± 13,8		62,9 ± 13,8		61,9 ± 10,7		64,2 ± 7,3	
BW _{act} (kg)	75,0 ± 18,2		86,2 ± 26,8		64,1 ± 10,4		80,6 ± 8,1		103,8 ± 20,1		100,2 ± 25,6	
Körpergröße (cm)	171,1 ± 9,0		174,5 ± 7,7		170,3 ± 9,5		171,7 ± 7,8		172,5 ± 9,0		164,7 ± 6,1	
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 5,4		28,3 ± 8,6		22,0 ± 2,1		27,3 ± 1,3		34,8 ± 6,2		36,7 ± 8,0	
APACHE II Score	21,3 ± 7,5		18,2 ± 5,7		21,2 ± 8,3		21,5 ± 6,3		21,4 ± 7,2		21,3 ± 8,5	
Krankheitsursache	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Leberzirrhose	74	31,6	13	26,5	33	25,8	26	36,1	15	44,1	5	35,7
Sepsis	62	26,5	4	8,2	34	26,6	19	26,4	9	27,3	4	28,6
ARDS, Pneumonie	39	16,7	10	20,4	27	21,1	10	13,9	2	5,9	2	14,3
Kardiogener Schock	29	12,4	2	4,1	17	13,2	10	13,9	2	5,9	1	7,1
Pankreatitis	16	6,8	7	14,3	6	4,7	6	8,3	4	11,1	0	0,0
ZNS-Affektion	9	3,8	5	10,2	7	5,5	0	0,0	2	5,9	2	14,3
Andere	5	2,1	8	16,3	4	3,1	1	1,4	0	0,0	0	0,0

Tabelle 6: Patientencharakteristika der unterschiedlichen Kollektive

Die Patientenkollektive innerhalb des Studienkollektivs wiesen vergleichbare Werte in den Basis-Charakteristika Geschlecht, Alter, APACHE II Score (Definition: siehe unten sowie KNAUS 1981) und der Epidemiologie der Erkrankung auf (Tab.6 & Abb.18; S. 54 bzw. 57). Lediglich die Subgruppe "Adipositas & ♀" (n = 14; 6,0%) unterschied sich in der Körpergröße (164,7 cm ± 6,1 cm) vom Evaluierungskollektiv (171,1 cm ± 9,0 cm). Da die Einteilung in die verschiedenen Untersuchungsgruppen auf Basis der international anerkannten BMI-Klassifikation erfolgte, unterscheiden sich die Kollektive bezüglich des BMI und des BWact.

Das Kollektiv "Normalgewicht" bestand aus 128 (54,7%) Patienten mit BMI-Werten zwischen 15,79 kg/m² und 24,92 kg/m².

72 (30,8%) Patienten bildeten mit BMI-Werten zwischen 25,18 kg/m² und 29,75 kg/m² die Gruppe "Übergewicht".

In der dritten und letzten Gruppe "Adipositas" befanden sich 34 (15,5%) Patienten. Der niedrigste BMI-Wert in dieser Gruppe war 30,02 kg/m², der Höchste 51,90 kg/m². Die weitere Unterteilung dieses Kollektivs in die Subgruppe "Adipositas & ♀" mit 14 (6,0%) Patientinnen wies die gleiche BMI-Unter- und Obergrenze auf.

Das Validerungskollektiv umfasste 49 Patienten mit BMI-Werten zwischen 17,82 kg/m² und 61,34 kg/m² und wies mit einem durchschnittlichen BMI von 28,3 kg/m² einen höheren Wert auf als das Evaluationskollektiv (25,5 kg/m²).

Bei jedem auf die Intensivstation neu aufgenommenen Patienten wurde mittels des APACHE II-Scores die Schwere der Erkrankung ermittelt. Dieses häufig auf Intensivstationen verwendete Scoring-System versucht die Überlebensrate der Patienten vorherzusagen. Dabei werden sowohl für das Alter als auch für chronische Vorerkrankungen Punkte vergeben. Anschließend werden zu diesen 12 Akutparameter addiert. Zu den Akutparametern zählen die rektal gemessene Temperatur, der MAP, die HF, die Atemfrequenz, die Oxygenierung des Blutes, der GCS-Wert sowie die aus dem Blut gewonnenen Konzentrationen des Na⁺, des K⁺, des Kreatinins, des Hämatokrits und die Leukozytenanzahl. Bei einer maximalen Punktezahl von 71 liegt die Letalitätsrate zwischen 20 und 24 Punkten bereits bei 40%. In dieser Studie betrug der durchschnittliche APACHE II-Score des Evaluierungskollektivs 21,3 ± 7,5 Punkte. Die APACHE II-Werte der Untersuchungsgruppen waren miteinander vergleichbar.

Die häufigste Krankheitsentität des Evaluierungskollektivs war Leberzirrhose (31,6%) (Abb. 18). Ihr folgten in absteigender Häufigkeit Sepsis (26,5%), ARDS/Pneumonie (16,7%), kardiogener Schock (12,4%), Pankreatitis (6,8%) und ZNS-Affektion (3,8%). Nicht in diese Kategorien einzuordnende seltenere Krankheiten wie das hepatozelluläre Karzinom und das Pleuraempyem, wurden unter "Andere" Erkrankungen zusammengefasst. Sie bildeten mit 2,1% aller Erkrankungen die kleinste Gruppe. Im Validierungskollektiv war ebenfalls die Leberzirrhose (26,5%) die häufigste Krankheitsentität. Ihr folgten ARDS/Pneumonie (20,4%), Andere (16,3%), Pankreatitis (14,3%), ZNS-Affektion (10,2%), Sepsis (8,2%) und kardiogener Schock (8,2%).

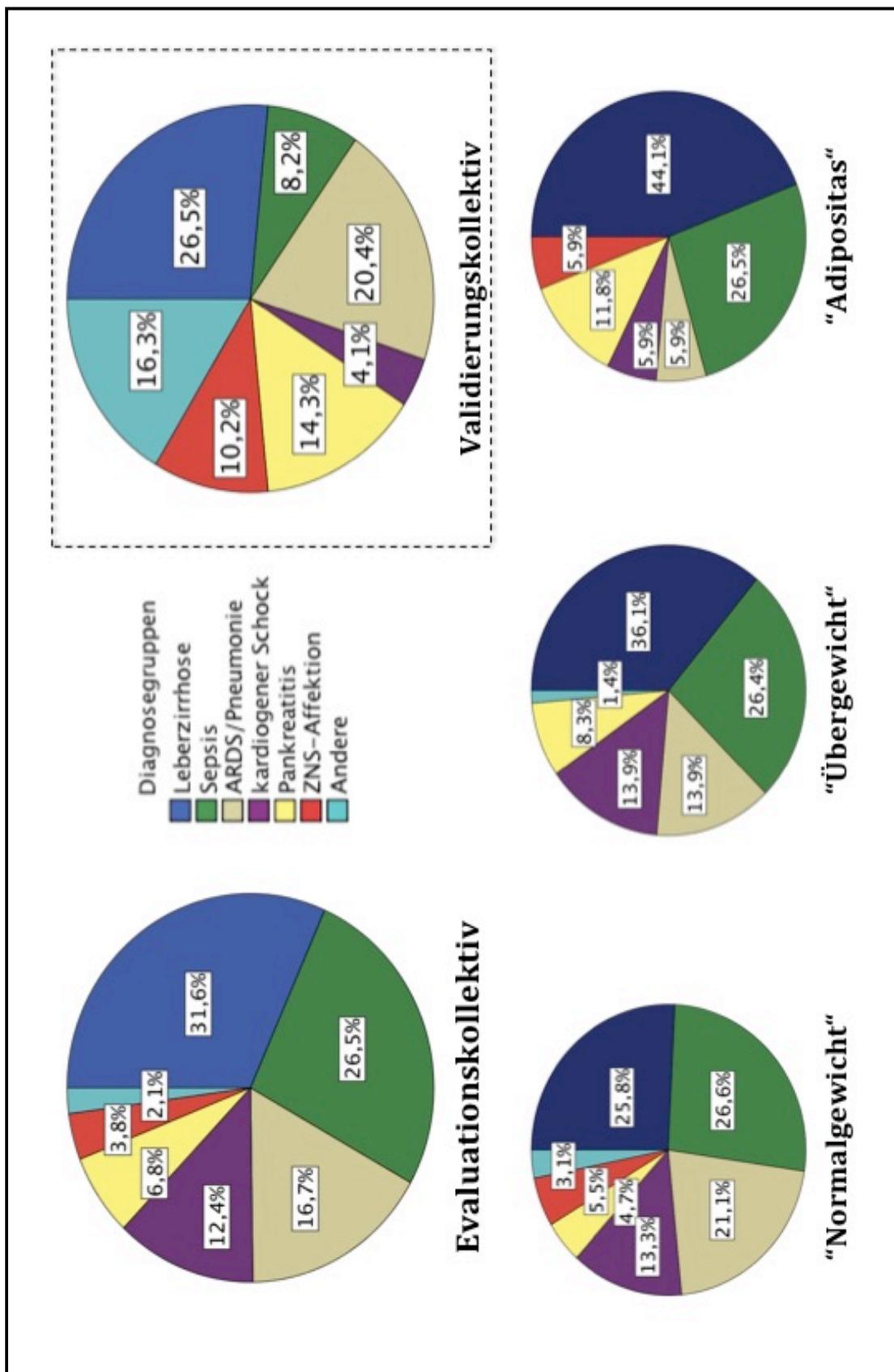


Abbildung 18: Verteilung der Krankheitsentitäten in den unterschiedlichen Kollektiven

4.2 Auswirkungen der verschiedenen Indizierungen des HZV und des GEDV

4.2.1 Theoretische Veränderungen der Herz- und GEDV-Indizes mit dem BMI

Welche theoretischen Auswirkungen die unterschiedlichen Gewichts-berechnungsformeln (Kapitel 1.1.2; Tab. 2) auf die Höhe des jeweiligen Herzindex (Kapitel 1.1.2; Tab. 4) haben, wird in Abb. 19 veranschaulicht. Als Beispiel dienen hier zwei gleich große Patienten (170 cm) unterschiedlichen Geschlechts, deren gemessenes HZV mit 6 L/min genau in der Mitte des HZV-Normalbereichs (4-8 L/min) liegt.

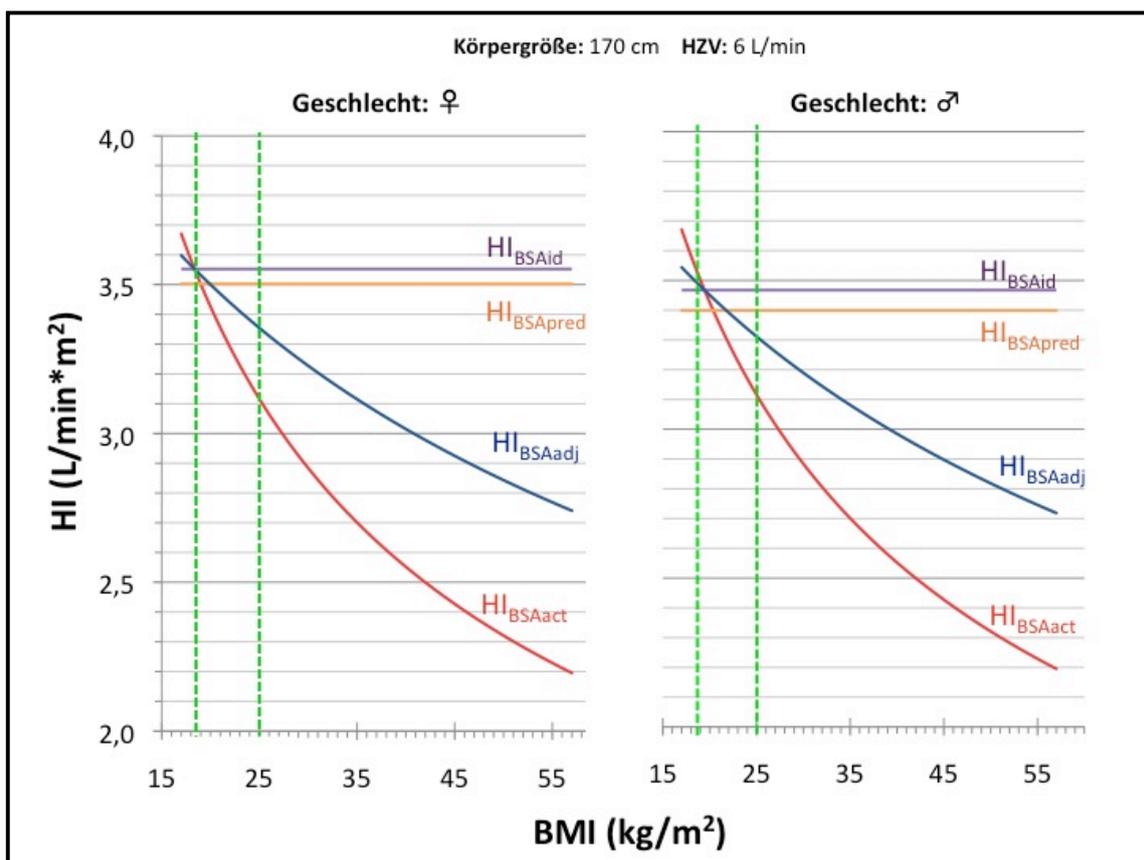


Abbildung 19: Veränderung des HI je nach Indizierung bei Änderung des BMI

Da die Indizierungsarten $HI_{BSA_{pred}}$, $HI_{BSA_{id}}$, und $HI_{BSA_{adj}}$ das Geschlecht des Patienten berücksichtigen, ergeben sich für Frau und Mann leicht unterschiedliche Kurvenverläufe. Diese gleichen sich jedoch erheblich, sodass lediglich der Kurvenverlauf am Beispiel einer Patientin beschrieben wird. Auf Unterschiede wird gesondert hingewiesen.

Wird bei einer Patientin ein konstanter Ausgangswert des HZV festgelegt, weichen die Werte des HI je nach Art der Indizierung voneinander ab. Je weiter der BMI vom grün gekennzeichneten Normalbereich zwischen 18,5-25 kg/m² abweicht, desto ausgeprägter stellen sich die Unterschiede dar.

Dabei besteht bei BMI-Werten oberhalb des Normbereichs ($x \geq 25$ kg/m²) der kleinste Unterschied gegenüber dem derzeit verwendeten HI_{BSAact} bei einer Indizierung mittels des $BSAadj$. Der größte Unterschied tritt zwischen dem HI_{BSAact} und dem HI_{BSAid} auf. Ähnliche Beobachtungen gelten auch für BMI-Werte unterhalb des Normalbereichs ($x < 18,5$ kg/m²). Die größte Abweichung tritt gegenüber dem HI_{BSAact} bei einer Indizierung des HZV mittels der BSA_{pred} auf. Der kleinste Unterschied in Bezug auf den HI_{BSAact} besteht zwischen der Indizierung mit der $BSAadj$.

Im Gegensatz zu den Kurven der vom $BWact$ abhängigen Indizes HI_{BSAact} und HI_{BSAadj} des männlichen Patienten, werden die Kurven der Frau nicht so stark vom BMI beeinflusst und verlaufen somit flacher. Allerdings liegen bei der Frau die Schnittpunkte der verschiedenen Indizes näher am unteren Rand des BMI-Normbereichs.

In der Abb. 20 sind die theoretischen Auswirkungen der unterschiedlichen Gewichtsrechnungsformeln auf die Höhe der verschiedenen GEDV-Indizes zu erkennen. Wiederum dienen zwei gleich große Patienten (170 cm) unterschiedlichen Geschlechts als Beispiel. Aktuell gelten $GEDVI_{BSA_{pred}}$ -Werte zwischen 680-800 mL/m² als physiologisch. Der gewählte $GEDVI_{BSA_{pred}}$ -Wert von 740 mL/m² liegt somit in der Mitte des Normalbereichs. Aus diesem Wert erhält man unter Berücksichtigung der gewählten Körpergröße und des gewählten Geschlechts den jeweiligen GEDV-Ausgangswert (♀: 1268 mL; ♂: 1306 mL).

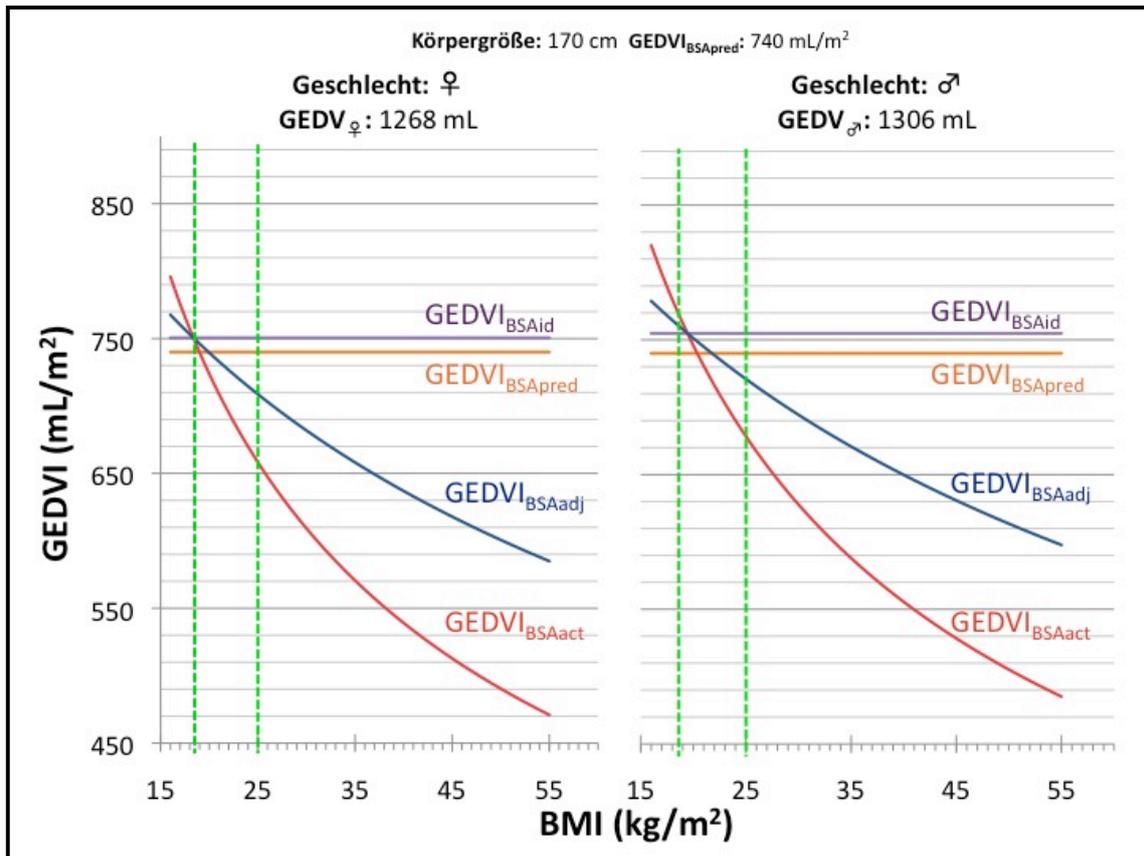


Abbildung 20: Veränderung des GEDVI je nach Indizierung bei Änderung des BMI

Wird ein GEDV-Ausgangswert festgelegt, weichen auch hier die daraus abgeleiteten unterschiedlichen GEDVI-Werte voneinander ab. Wiederum stellen sich die Unterschiede umso ausgeprägter dar, je weiter man sich vom BMI-Normalbereich entfernt. Dabei besteht in beiden Geschlechtern oberhalb des BMI-Normbereichs ($x \geq 25 \text{ kg/m}^2$) die größte Abweichung gegenüber dem $GEDVI_{BSApred}$ bei der Indizierung mittels der $BSAact$. Der kleinste Unterschied besteht zwischen der Indizierung mit der $BSAid$. Die gleiche Beobachtung ist bei BMI-Werten unterhalb des Normbereichs festzustellen. Frauen weisen im Vergleich zu Männern niedrigere GEDVI-Werte auf und die Schnittpunkte der einzelnen Kurven liegen im Gegensatz zu denen der Männer näher am unteren Rand des BMI-Normbereichs.

4.2.2 Veränderung der Differenzen zwischen den verschiedenen Indizierungsarten mit dem BMI

Nachdem in Kapitel 4.2.1 theoretische Überlegungen vorgestellt wurden, schließt sich nun die Analyse der Messungen dieser vorliegenden Studie an.

Um zu untersuchen, inwieweit sich die verschiedenen Indizierungen voneinander

unterscheiden, wurden von der aktuell verwendeten Indizierung ($HI_{BSA_{act}}$ bzw. $GEDVI_{BSA_{pred}}$) die jeweils drei anderen Indizierungsarten subtrahiert. Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben betrachtet diese Studie Unterschiede von mehr als $\pm 0,5 \text{ L/m}^2$ zwischen den unterschiedlichen Herzindizes bzw. mehr als $\pm 50 \text{ mL/m}^2$ als klinisch relevant. Die Differenzwerte aller 3812 TKPTD-Messungen wurden anschließend gegen den BMI der Patienten aufgetragen und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Damit ist es möglich, den mittleren Anstieg oder Abfall der Differenzen zwischen zwei Indizes pro BMI-Punkt anzugeben.

4.2.2.1 Veränderung der Differenz zwischen den Herzindizes in Abhängigkeit vom BMI

Die Abb. 21 stellt als Beispiel für alle in Kapitel 4.2.2.1 durchgeführten Berechnungen die Veränderung der Differenz $HI_{BSA_{act}} - HI_{BSA_{pred}}$ mit dem BMI im Evaluierungskollektiv dar.

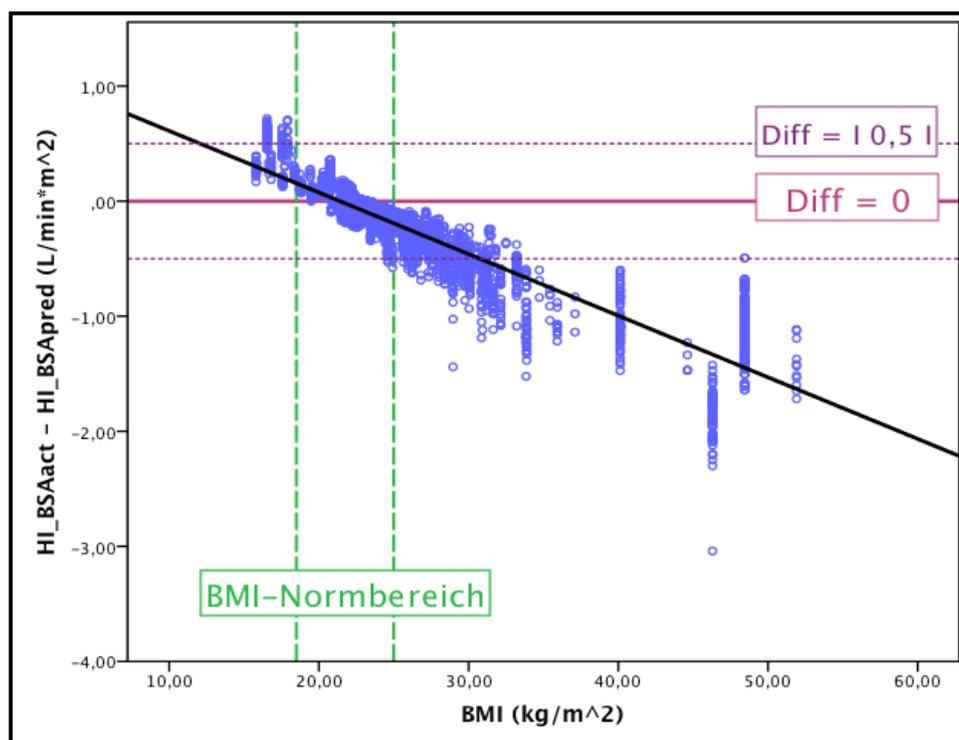


Abbildung 21: Veränderung der Differenz $HI_{BSA_{act}} - HI_{BSA_{pred}}$ mit dem BMI (Evaluierungskollektiv)

In der Abb. 21 ist zu erkennen, dass sich die Differenzen zwischen dem $HI_{BSA_{act}}$ und dem $HI_{BSA_{pred}}$ ausgehend vom grün gekennzeichneten BMI-Normalbereich nach beiden Seiten vergrößert. Dabei entfernen sich die blau gekennzeichneten Absolutwerte der Differenzen zunehmend von der violetten, durchgezogenen Linie, die mit einer Differenz von Null gleichen HI-Werten entspricht. Betrachtet man die Abbildung genauer, fällt auf,

dass sich klinisch relevante Unterschiede (lila gestrichelte Linien) vor allem bei höheren BMI-Werten, aber auch bereits im oberen BMI-Normbereich finden. Darüber hinaus zeigt die schwarze Gerade einen linearen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Differenzen und einer Erhöhung des BMI. Neben der in Abb. 21 dargestellten Differenz $HI_{BSAact}-HI_{BSApred}$ sind in Tab.7 auch die Ergebnisse der anderen Differenzen angegeben.

Differenz	B	95%-KI	p
$HI_{BSAact}-HI_{BSApred}$	- 0,055 L/min*m ²	-0,064- (-0,045)	< 0,001
$HI_{BSAact}-HI_{BSAid}$	- 0,055 L/min*m ²	-0,065- (-0,045)	< 0,001
$HI_{BSAact}-HI_{BSAadj}$	- 0,028 L/min*m ²	0,034- (-0,022)	< 0,001

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse der Differenz zwischen den verschiedenen Herzindizes bezüglich des BMI

Der nicht standardisierte Regressionskoeffizient (B) entspricht der Steigung der Geraden. Diese ist bei allen betrachteten Differenzen signifikant ($p < 0,001$). Pro Anstieg des BMI um einen Punkt erhöht sich die Differenz zwischen den Indizes um 0,028-0,055 L/min*m².

4.2.2.2 Veränderung der Differenz zwischen den GEDV-Indizes in Abhängigkeit vom BMI

In Analogie zur Darstellung der Differenzen zwischen dem HI_{BSAact} und dem $HI_{BSApred}$ in Abb.21, zeigt Abb.22 das Verhalten der Differenz $GEDVI_{BSApred}-GEDVI_{BSAact}$ bei ansteigenden BMI-Werten im Evaluierungskollektiv.

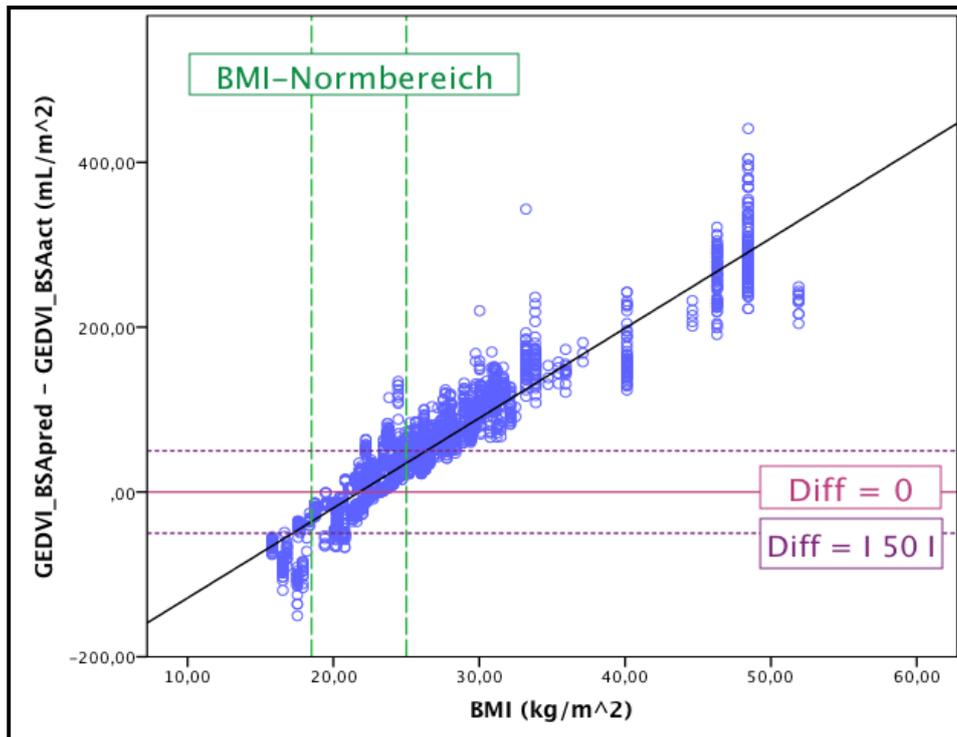


Abbildung 22: Veränderung der Differenz $GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$ mit dem BMI (Evaluierungskollektiv)

Abb.22 gibt zu erkennen, dass sich die Differenzen zwischen dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$ und dem $GEDVI_{BSA_{act}}$, ausgehend vom grün gekennzeichneten BMI-Normalbereich, nach beiden Seiten vergrößern. Dabei entfernen sich die blau gekennzeichneten Absolutwerte der Differenzen zunehmend von der violetten, durchgezogenen Linie, die wiederum gleiche $GEDVI_{BSA_{pred}}$ - und $GEDVI_{BSA_{act}}$ -Werte darstellt.

Betrachtet man die Abbildung genauer, fällt auf, dass sich relevante Unterschiede (lila gestrichelte Linien) bereits im BMI-Normbereich finden. Darüber hinaus zeigt die schwarze Gerade einen linearen Anstieg der Differenz mit dem BMI. Neben der in Abb. 22 dargestellten Differenz " $GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$ " sind aus Tab. 8 auch die Ergebnisse der anderen Differenzen abzulesen.

Differenz	B	95%-KI	p
$GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$	10,859	10,269 – 11,449	< 0,001
$GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{aid}}$	- 0,099	-0,171-(-0,27)	= 0,07
$GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{adj}}$	5,559	5,202 – 5,917	< 0,001

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse der Differenz zwischen den verschiedenen GEDV-Indizes bezüglich des BMI

Der nicht standardisierte Regressionskoeffizient (B) erreicht für die Differenzen $GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$ und $GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{adj}}$ signifikante Werte ($p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$ und dem $GEDVI_{BSA_{aid}}$ stellen sich hingegen als

nicht signifikant ($p = 0,07$) dar. Pro Anstieg des BMI um einen Punkt erhöht sich die Differenz zwischen den Indizes um $5,559 \text{ mL/m}^2$ für "GEDVI_{BSApred}-GEDVI_{BSAadj}" bzw. um $10,859 \text{ mL/m}^2$ für "GEDVI_{BSApred}-GEDVI_{BSAact}".

4.2.3 Bestimmung der BMI-Grenzwerte für klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Indizierungen

In Kapitel 4.2.2 wurde dargestellt, dass die Unterschiede zwischen den Indizierungen umso mehr in Erscheinung treten, je weiter man sich vom BMI-Normbereich entfernt. Darüber hinaus sind in den Abb.19 und 20 klinisch relevante Unterschiede zwischen den Indizierungen auch schon innerhalb dieses Bereichs zu erkennen.

Um zu untersuchen ab welchen BMI-Werten die Unterschiede zwischen den Indizierungen klinisch relevant werden, wurden ROC-Analysen (Kapitel 3.4) in Bezug auf definierte klinische Schwellenwerte angefertigt. Als Testvariablen wurden alle biometrischen Werte, die in die Berechnung der Indizes eingehen geprüft. Wie den Tab. 2 und 3 (Kapitel 1.2.2) zu entnehmen ist, sind diese das Geschlecht, das BWact sowie die Körpergröße. Zusätzlich wurden der aus dem BWact und der Körpergröße berechnete BMI geprüft.

4.2.3.1 ROC-Analysen zu Unterschieden zwischen den Herzindizes

In Hinblick auf die aktuell gültige Indizierung des HZV mit der BSAact wurden Volumenunterschiede, die mehr als $0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ vom HI_{BSAact} abwichen als klinisch relevant betrachtet. Die Abb. 23 zeigt beispielhaft die ROC-Kurve für $(\text{HI}_{\text{BSAact}} - \text{HI}_{\text{BSApred}}) < -0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ für die Testvariablen BMI, BWact, Körpergröße und Geschlecht. Dabei entspricht ein Unterschied $< -0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ dem Auseinanderweichen der Index-Werte oberhalb des BMI-Normbereichs, ein Unterschied $> 0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ dem Auseinanderweichen der Index-Werte unterhalb dieses Bereichs.

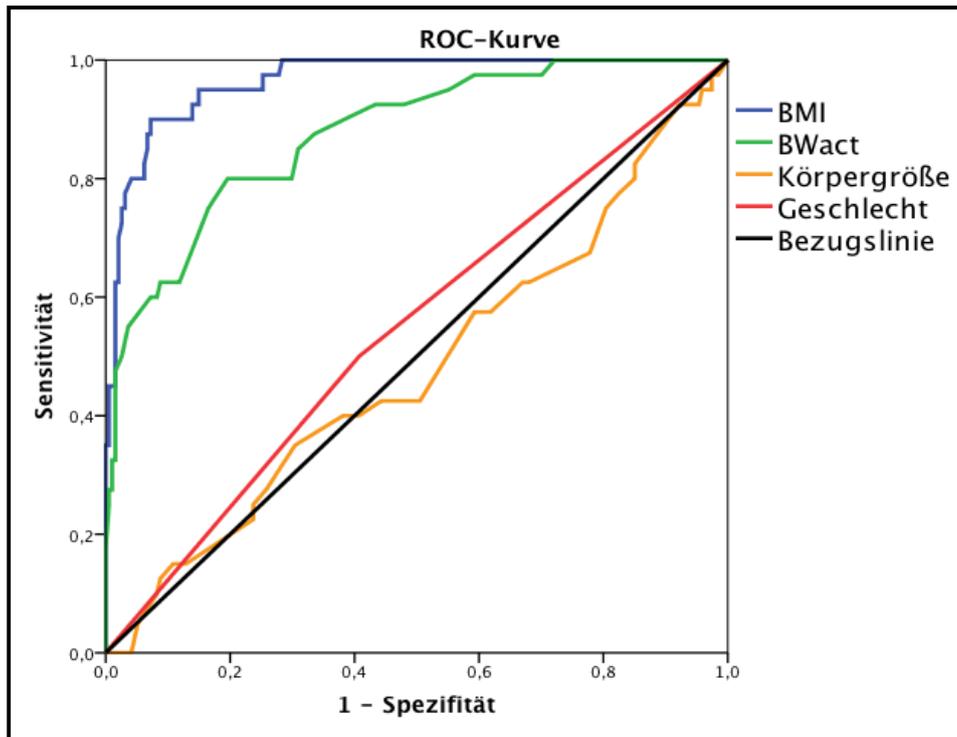


Abbildung 23: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage ($HI_{BSAact} - HI_{BSApred} < -0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$)

		BMI			
	L / min * m ²	ROC-AUC	BMI-Cut-off (kg/m ²)	Sensitivität	Spezifität
$HI_{BSAact} - HI_{BSApred}$	> 0,5	0,985	18,0	100%	97%
	< -0,5	0,965	28,4	90%	93%
$HI_{BSAact} - HI_{BSAid}$	> 0,5	0,996	16,6	100%	99%
	< -0,5	0,955	27,9	84%	93%
$HI_{BSAact} - HI_{BSAadj}$	> 0,5				
	< -0,5	0,988	30,8	100%	92%

Tabelle 9: ROC-Analyse des BMI zu den Differenzen zwischen dem HI_{BSAact} und den übrigen Indizierungen

Aus der Abb. 23 und der Tab.9 ist zu erkennen, dass der Unterschied zwischen den beiden Indizierungen jeweils am besten durch den BMI vorhergesagt wurde. Mit AUC-Werten (Kapitel 3.4) von 0,985 ($HI_{BSAact} - HI_{BSApred} > 0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$) bzw. 0,965 ($HI_{BSAact} - HI_{BSApred} < -0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$) lag er stets über denen der anderen Variablen BWact (0,923 / 0,876), Körpergröße (0,449 / 0,480) und ♀-Geschlecht (0,461 / 0,546). Der BMI schlug auch in der Vorhersage des Unterschieds $> 0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ bzw. $< -0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ mit AUC-Werten von 0,996 und 0,955 ($HI_{BSAact} - HI_{BSAid}$) und 0,988 ($HI_{BSAact} - HI_{BSAadj}$) jeweils die restlichen Variablen. Im gesamten Evaluierungskollektiv wich der HI_{BSAact} nicht um mehr als $0,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ vom HI_{BSAadj} ab.

Wie aus Tab.9 zu erkennen ist, bestehen, je nachdem welche Indizierung für das HZV gewählt wird, BMI-Grenzwerte von $18,0\text{kg/m}^2$ ($\text{HI}_{\text{BSAact}}-\text{HI}_{\text{BSApred}}$; Sensitivität: 100%; Spezifität: 97%) und $27,9\text{kg/m}^2$ ($\text{HI}_{\text{BSAact}}-\text{HI}_{\text{BSAid}}$; Sensitivität: 84%; Spezifität: 93%). Demnach ergeben sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den Herzindizes bereits bei Patienten mit geringem Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5\text{kg/m}^2$) und mittleren Übergewicht ($25\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$).

4.2.3.2 ROC-Analysen zu Unterschieden zwischen den GEDV-Indizes

Ebenso wie für das HZV und dessen aktuell gültige Indizierung wurden Volumenunterschiede, die mehr als 50 mL/m^2 vom $\text{GEDVI}_{\text{BSAored}}$ abwichen, als klinisch relevant betrachtet. Die Abb. 24 demonstriert beispielhaft die ROC-Kurve für eine Differenzen $> 50\text{ mL/m}^2$ zwischen dem aktuellen $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ und dem ehemals verwendeten $\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$. Dabei entspricht ein Unterschied $> 50\text{ mL/m}^2$ dem Auseinanderweichen der Indizes oberhalb des BMI-Normalbereichs, ein Unterschied $< -50\text{ mL/m}^2$ dem Auseinanderweichen der Indizes unterhalb dieses Bereichs. Überprüft wurden wiederum die biometrischen Werte BWact , Körpergröße und Geschlecht sowie der BMI.

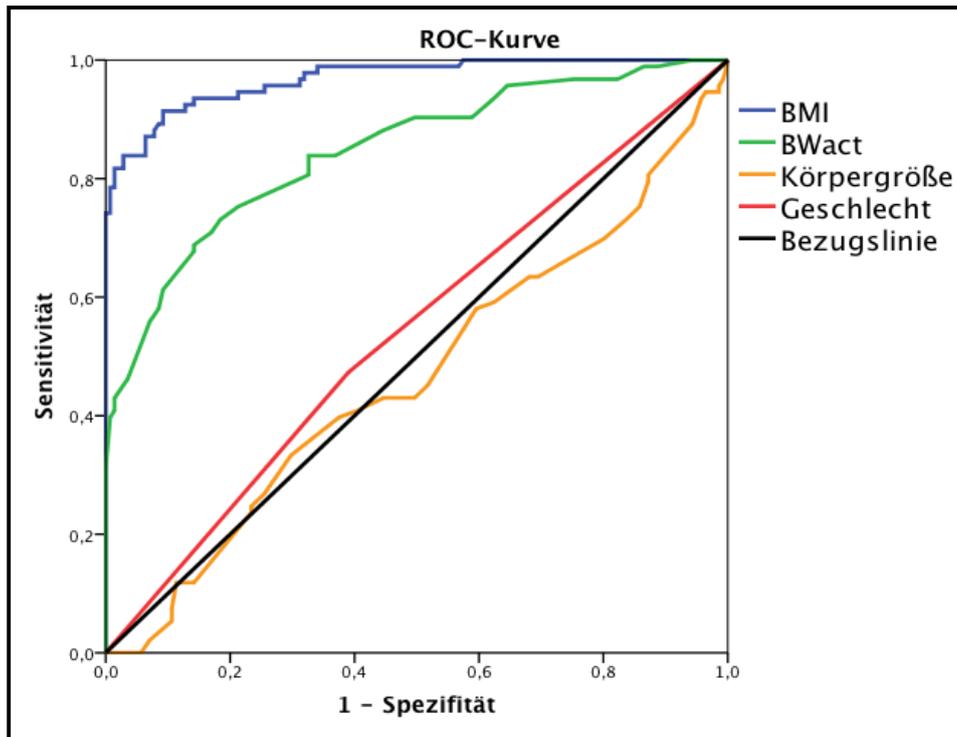


Abbildung 24: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage ($GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}} > 50 \text{ mL/m}^2$)

		BMI (kg/m^2)			
	mL / m^2	ROC-AUC	BMI-Cut-off (kg/m^2)	Sensitivität	Spezifität
$GEDVI_{BSA_{pred}}$	< -50	0,978	20,8	100%	89%
$GEDVI_{BSA_{act}}$	> 50	0,968	25,6	91,4%	90,8%
$GEDVI_{BSA_{pred}}$	< -50				
$GEDVI_{BSA_{adj}}$	> 50				

Tabelle 10: ROC-Analyse des BMI zu den Differenzen zwischen dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$ und den übrigen Indizierungen

Abb. 24 und Tab. 10 lassen erkennen, dass wiederum der BMI am besten den Unterschied zwischen den beiden Indizierungen vorhergesagt. Mit AUC-Werten von 0,978 ($GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}} < - 50 \text{ mL/m}^2$) bzw. 0,968 ($GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}} > 50 \text{ mL/m}^2$) lag er stets über denen der Variablen BWact (0,849 / 0,847), Körpergröße (0,389 / 0,466) und ♀-Geschlecht (0,512 / 0,542). Der BMI war auch in der Vorhersage der Differenz $GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{adj}} > 50 \text{ mL/m}^2$ mit AUC-Wert von 0,968-0,992 ausagekräftiger als die restlichen Variablen. Im gesamten Evaluierungskollektiv traten keine Unterschiede $< - 50 \text{ mL/m}^2$ zwischen dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$ und dem $GEDVI_{BSA_{adj}}$ auf.

Ebenfalls wich der $GEDVI_{BSA_{pred}}$ im gesamten Evaluierungskollektiv nicht um mehr als 50 mL/m^2 vom $GEDVI_{BSA_{id}}$ ab.

Die BMI-Grenzwerte von $20,8 \text{ kg/m}^2$ ($GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$; Sensitivität: 100%; Spezifität: 89%) und $25,6 \text{ kg/m}^2$ ($GEDVI_{BSA_{pred}} - GEDVI_{BSA_{act}}$; Sensitivität: 91,4%; Spezifität: 90,8%) lassen erkennen, dass sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen GEDV-Indizierungen bereits bei Normalgewichtigen ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), sowie Patienten mit minimalen Übergewicht ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) auftreten (Tab. 10).

4.2.4 Verteilung der TKPTD-Messungen in klinische Kategorien

In Hinblick auf den Praxisbezug und den klinischen Entscheidungsprozess erfolgt in den Kapiteln 4.2.4.1 und 4.2.4.2 die Einteilung der unterschiedlich indizierten HI- und GEDVI-Werte in bestehende klinische Kategorien.

4.2.4.1 Verteilung der HZV-Messungen in Abhängigkeit von ihrer Indizierung

Die Abb. 25 bildet die relative Verteilung der TKPTD-Messungen nach den unterschiedlichen Indizierungen in die klinischen Kategorien ab. HI-Werte kleiner $2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ werden als erniedrigt, HI-Werte zwischen $2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ und $5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ als normwertig und HI-Werte größer $5 \text{ L/(min} \cdot \text{m}^2)$ als erhöht angesehen (Kapitel 1.2.2). Die Tab. 11 (S. 71) zeigt je nach Indizierung die absolute und relative Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen in den verschiedenen Kollektiven.

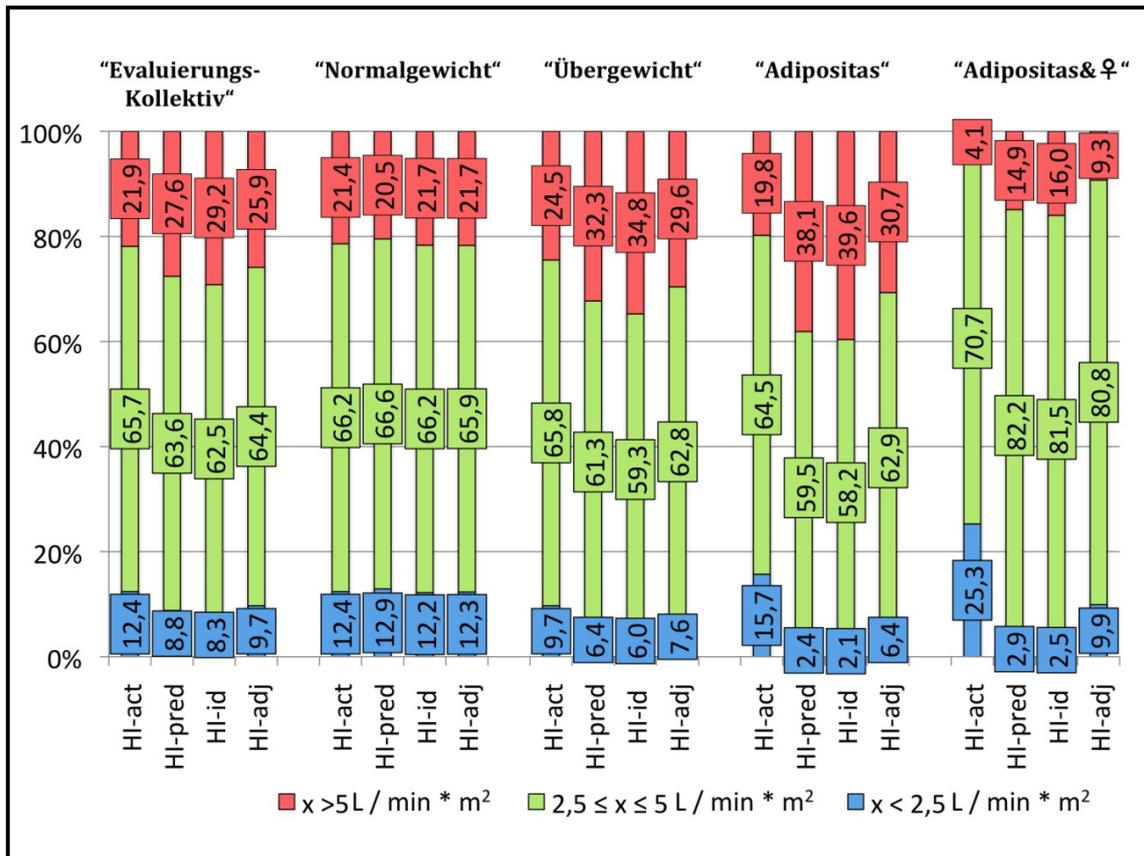


Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der Anzahl an TKPTD-Messungen der unterschiedlichen Indizierungen des HZV in erniedrigte, normale und erhöhte HI-Werte im Evaluierungskollektiv und dessen Untergruppen

Die obige Abb. 25 sowie die Tab. 11 verdeutlichen die Abhängigkeit der Höhe des HI-Wertes und damit dessen klinischer Einstufung von der Art der Indizierung.

Schon im Evaluierungskollektiv sind Unterschiede zwischen dem aktuell verwendeten HI_{BSAact} und den übrigen Indizierungen zu erkennen. Der Anteil an Messungen, die als erhöht einzustufen sind, steigt vom HI_{BSAact} mit 21,9% über 25,9% (HI_{BSAadj}) und 27,6% ($HI_{BSApred}$) auf 29,2% (HI_{BSAid}). Ähnlich verhält es sich mit dem Anteil an Messungen, die als erniedrigt eingestuft werden. Hier weisen die unterschiedlichen Indizierungen in steigender Reihenfolge 8,3% (HI_{BSAadj}), 8,8% ($HI_{BSApred}$), 9,7% (HI_{BSAadj}) und 12,4% (HI_{BSAact}) auf.

Richtet man den Blick auf die verschiedenen Untersuchungskollektive, so fällt in der normalgewichtigen Patientengruppe eine Besonderheit auf. Hier fallen die Unterschiede in der Einteilung der TKPTD-Messungen sehr gering aus. Mit einer maximalen Differenz von 17 TKPTD-Messungen (0,9%) zwischen den erhöhten 397 (21,4%) HI_{BSAact} -Werten und den 380 (20,5%) $HI_{BSApred}$ -Werten scheinen die unterschiedlichen Indizierungen im Kollektiv "Normalgewicht" vergleichbar zu sein.

Demgegenüber steigt die maximale Differenz zum derzeitig verwendeten HI_{BSAact} in den einzelnen Untersuchungsgruppen von 10,7% (Übergewicht) aller TKPTD-Messungen, über 19,8% (Adipositas) bis auf 22,8% (Adipositas & ♀) an. Die maximale Differenz zum HI_{BSAact} besteht stets zum HI_{BSAid} . Am deutlichsten zeichnet sich die Unterschiede im Kollektiv "Adipositas & ♀" ab. Im Gegensatz zum HI_{BSAact} , der jede vierte (25,3%) TKPTD-Messung als erniedrigt einordnet, stufen die anderen Indizierungen lediglich jede zehnte (HI_{BSAadj} : 9,9%) bzw. vierzigste ($HI_{BSApred}$: 2,9% HI_{BSAadj} : 2,5%) TKPTD-Messung als erniedrigt ein. Ähnliche Unterschiede sind bei den erhöhten Werten zu beobachten. Den 4,1% des HI_{BSAact} stehen 9,3% (HI_{BSAadj}), 14,9% ($HI_{BSApred}$) und 16,0% (HI_{BSAid}) gegenüber.

	L/min*m ²	HI _{BSAact}		HI _{BSApred}		HI _{BSAid}		HI _{BSAadj}	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Evaluierungs- kollektiv (n= 3706)	< 2,5	458	12,4	325	8,8	306	8,3	360	9,7
	2,5-5	2435	65,7	2357	63,6	2316	62,5	2386	64,4
	> 5	813	21,9	1024	27,6	1084	29,2	960	25,9
Gruppe: Normalgewicht (n= 1856)	< 2,5	231	12,4	239	12,9	226	12,2	229	12,3
	2,5-5	1228	66,2	1237	66,6	1228	66,2	1224	65,9
	> 5	397	21,4	380	20,5	402	21,7	403	21,7
Gruppe: Übergewicht (n= 1053)	< 2,5	102	9,7	67	6,4	63	6,0	80	7,6
	2,5-5	693	65,8	646	61,3	624	59,3	661	62,8
	> 5	258	24,5	340	32,3	366	34,8	312	29,6
Gruppe: Adipositas (n= 797)	< 2,5	125	15,7	19	2,4	17	2,1	51	6,4
	2,5-5	514	64,5	474	59,5	464	58,2	501	62,9
	> 5	158	19,8	304	38,1	316	39,6	245	30,7
Gruppe: Adipositas & ♀ (n= 443)	< 2,5	112	25,3	13	2,9	11	2,5	44	9,9
	2,5-5	313	70,7	364	82,2	361	81,5	358	80,8
	> 5	18	4,1	66	14,9	71	16,0	41	9,3

Tabelle 11: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen je nach Indizierung in den unterschiedlichen Kollektiven

4.2.4.2 Verteilung der GEDV-Messungen in Abhängigkeit von ihrer Indizierung

In Analogie zu der Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen stellt die Abb. 26 die relative Verteilung der TKPTD-GEDV-Messungen nach jeweiliger Indizierung dar. Dabei gelten GEDVI-Werte kleiner 680 mL/m^2 als erniedrigt. Der Normbereich liegt zwischen 680 und 800 mL/m^2 . Als erhöht gelten Werte über 800 mL/m^2 (Kapitel 1.2.2). Die Tab. 12 (S. 74) zeigt neben der relativen auch die absolute Verteilung der TKPTD-GEDV-Messungen.

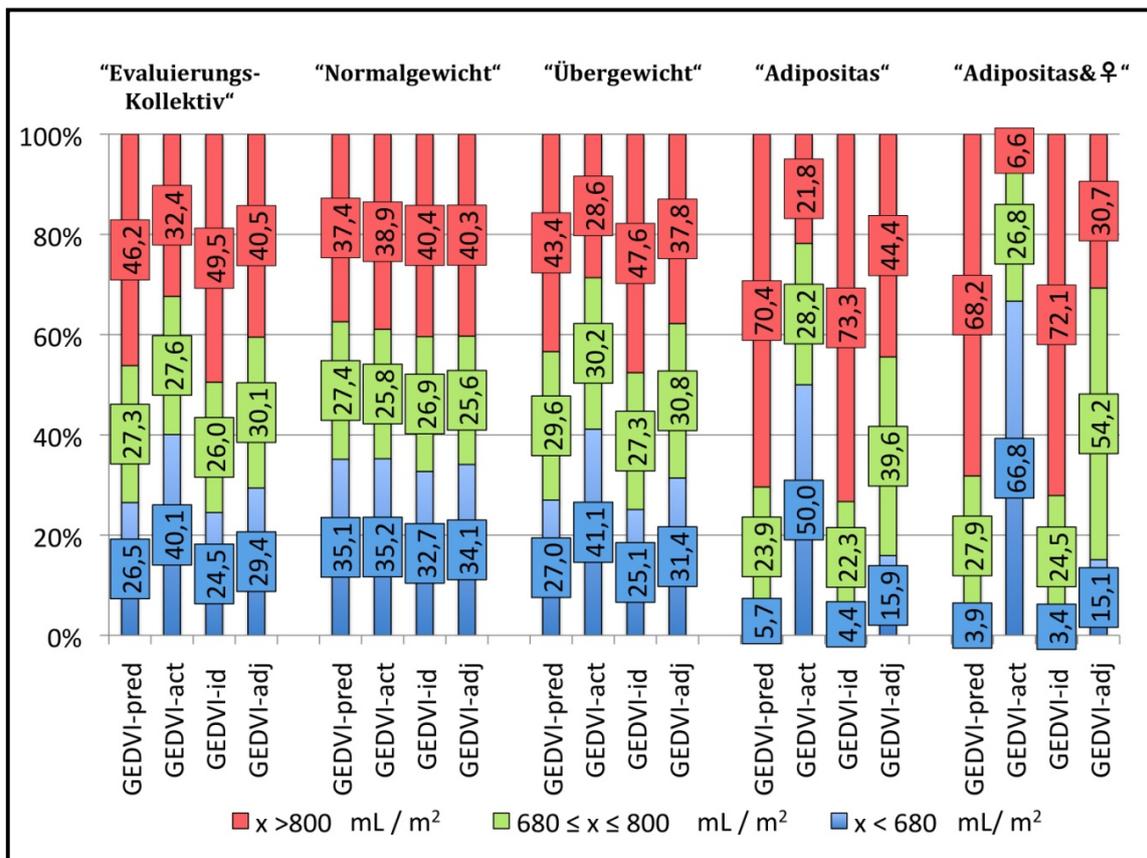


Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der Anzahl der Messungen der unterschiedlichen Indizierungen des GEDV in erniedrigte, normale und erhöhte GEDVI-Werte im Evaluierungskollektiv und dessen Untergruppen

Wie auch bei der Indizierung des HZV verdeutlicht die Abb. 24 und die Tab. 12 die Abhängigkeit der Höhe des GEDVI-Wertes und damit dessen klinischer Einstufung von der Art der Indizierung.

Wiederum sind schon im Evaluierungskollektiv Unterschiede zwischen den einzelnen Indizierungen des GEDV zu erkennen. Der aktuell verwendete $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ teilt 46,2% aller TKPTD-Messungen als erhöht ein. Damit nimmt er eine Mittelstellung zwischen dem zuvor verwendeten $\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$ (32,4%) und dem $\text{GEDVI}_{\text{BSAadj}}$ (40,5%) auf der einen

Seite und dem $GEDVI_{BSAid}$ (49,5%) auf der anderen Seite ein. Diese Mittelstellung des $GEDVI_{BSApred}$ ist auch bei Betrachtung der erniedrigten Werte zu beobachten. Beginnend mit dem $GEDVI_{BSAid}$ (24,5%) steigt der Anteil an Messungen je nach Indizierung über den aktuellen $GEDVI_{BSApred}$ (26,5%) und den $GEDVI_{BSAadj}$ (29,4%) auf 40,1% des zuvor verwendeten $GEDVI_{BSAact}$.

Bei Unterteilung des Evaluierungskollektivs in die Untergruppen nimmt die Gruppe "Normalgewicht" wiederum eine Sonderstellung ein. In dieser Gruppe sind zwar Unterschiede zu erkennen, jedoch ist die Verteilung der GEDV-Messungen sehr ähnlich (Abb.26).

Demgegenüber zeichnen sich die Unterschiede in der Einteilung der TKPTD-Messungen mit steigendem BMI immer deutlicher ab. Bemerkenswert ist dabei, dass mit Ausnahme des Kollektivs "Normalgewicht" in jeder Untersuchungsgruppe der maximale Unterschied zum aktuell verwendeten $GEDVI_{BSApred}$ jeweils mit dem ehemals verwendeten $GEDVI_{BSAact}$ besteht. Dieser erreicht ausgehend von 14,8% ("Übergewicht") aller TKPTD-Messungen über 48,6% (Adipositas) letztendlich 62,9% (Adipositas & ♀).

	mL/m ²	GEDVI _{BSApred}		GEDVI _{BSAact}		GEDVI _{BSAid}		GEDVI _{BSAadj}	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Evaluierungs-kollektiv (n= 3700)	< 680	982	26,5	1482	40,1	907	24,5	1089	29,4
	680≤x≤800	1010	27,3	1021	27,6	963	26,0	1113	30,1
	> 800	1708	46,2	1197	32,4	1830	49,5	1498	40,5
Gruppe: Normalgewicht (n= 1859)	< 680	653	35,1	655	35,2	608	32,7	633	34,1
	680≤x≤800	510	27,4	480	25,8	500	26,9	476	25,6
	> 800	696	37,4	724	38,9	751	40,4	750	40,3
Gruppe: Übergewicht (n= 1051)	< 680	284	27,0	432	41,1	264	25,1	330	31,4
	680≤x≤800	311	29,6	318	30,3	287	27,3	324	30,8
	> 800	456	43,4	301	28,6	500	47,6	397	37,8
Gruppe: Adipositas (n= 790)	< 680	45	5,7	395	50,0	35	4,4	126	15,9
	680≤x≤800	189	23,9	223	28,2	176	22,3	313	39,6
	> 800	556	70,4	172	21,8	579	73,3	351	44,4
Gruppe: Adipositas & ♀ (n= 437)	< 680	17	3,9	291	66,8	15	3,4	66	15,1
	680≤x≤800	122	27,9	117	26,8	107	24,5	237	54,2
	> 800	298	68,2	29	6,6	315	72,1	134	30,7

Tabelle 12: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-GEDV-Messungen je nach Indizierung in den unterschiedlichen Kollektiven

4.2.5 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen Indizierungen

In 4.2.4 wurde die Einteilung der unterschiedlich indizierten HI- und GEDVI-Werte in klinische Kategorien im Allgemeinen betrachtet. Im diesem Kapitel folgt jetzt der differenzierte Vergleich der vier Indizierungsformen untereinander.

4.2.5.1 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen Herzindizes

Die Tab. 13-15 (S. 76-78) ermöglichen einen Vergleich der klinischen Einteilung der HI-Werte zwischen den unterschiedlichen Indizierungsarten. Jeweils grau unterlegt ist die Anzahl an HI-Werten, die in den beiden miteinander verglichenen Indizierungen identische klinische Einteilungen liefern. Zur Veranschaulichung dient die Abb. 27. Hier erfolgt die Gegenüberstellung der Einteilung der TKPTD-Messungen nach dem HI_{BSAact} und dem $HI_{BSApred}$. Ausgehend von demselben über TKPTD bestimmten HZV-Wert werden die mittels des $BSAact$ bzw. des $BSApred$ indizierten HI_{BSAact} - und $HI_{BSApred}$ -Werte in gleiche (grün) und unterschiedliche (lila) klinische Kategorien eingordnet. Falls die Unterschiede so groß sind, dass die beiden Indizes zu einer gegensätzlichen klinischen Einschätzung führen, sind diese rot gekennzeichnet.

Evaluierungskollektiv; (n = 3706)												
L	H _{BSAact}			H _{BSApred}			H _{BSAid}			H _{BSAadj}		
	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5
$\min_x m^2$												
H _{BSAact}												
< 2,5												
2,5-5												
> 5												
H _{BSApred}												
< 2,5												
2,5-5												
> 5												
H _{BSAid}												
< 2,5												
2,5-5												
> 5												
H _{BSAadj}												
< 2,5												
2,5-5												
> 5												

Gruppe: Normalgewicht; (n = 1856)

Tabelle 13: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen je nach Indizierung (Evaluierungskollektiv / Gruppe: Normalgewicht)

Gruppe: Übergewicht; (n = 1053)												
L	H _{BSAact}			H _{BSApred}			H _{BSAid}			H _{BSAadj}		
	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5
$\min x, m^2$												
H _{BSAact}												
2,5-5												
> 5												
H _{BSApred}												
2,5-5												
> 5												
H _{BSAid}												
2,5-5												
> 5												
H _{BSAadj}												
2,5-5												
> 5												

Gruppe: Adipositas; (n = 797)

Tabelle 14: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen je nach Indizierung (Gruppe: Übergewicht/Gruppe: Adipositas)

Gruppe: Adipositas & ♀ ; (n= 443)												
L	HI _{BSAact}			HI _{BSApred}			HI _{BSAid}			HI _{BSAadj}		
	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5	< 2,5	2,5-5	> 5
min x m ²												
HI _{BSAact}	13 (2,9%)	99 (22,3%)	0 (0,0%)	13 (2,9%)	99 (22,3%)	0 (0,0%)	11 (2,5%)	101 (22,8%)	0 (0,0%)	44 (9,9%)	68 (15,3%)	0 (0,0%)
HI _{BSApred}	0 (0,0%)	265 (59,8%)	48 (10,8%)	0 (0,0%)	265 (59,8%)	48 (10,8%)	0 (0,0%)	260 (58,7%)	53 (12,0%)	0 (0,0%)	290 (65,5%)	23 (5,2%)
HI _{BSAid}	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,1%)
HI _{BSAadj}	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	13 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	31 (7,0%)	333 (75,2%)	0 (0,0%)
	0 (0,0%)	359 (81,0%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	359 (81,0%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	66 (14,9%)	0 (0,0%)	25 (5,6%)	41 (9,3%)
	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	33 (7,4%)	328 (74,0%)	0 (0,0%)
	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (6,8%)	41 (9,3%)

Tabelle 15: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-HZV-Messungen je nach Indizierung (Gruppe: Adipositas & ♀)

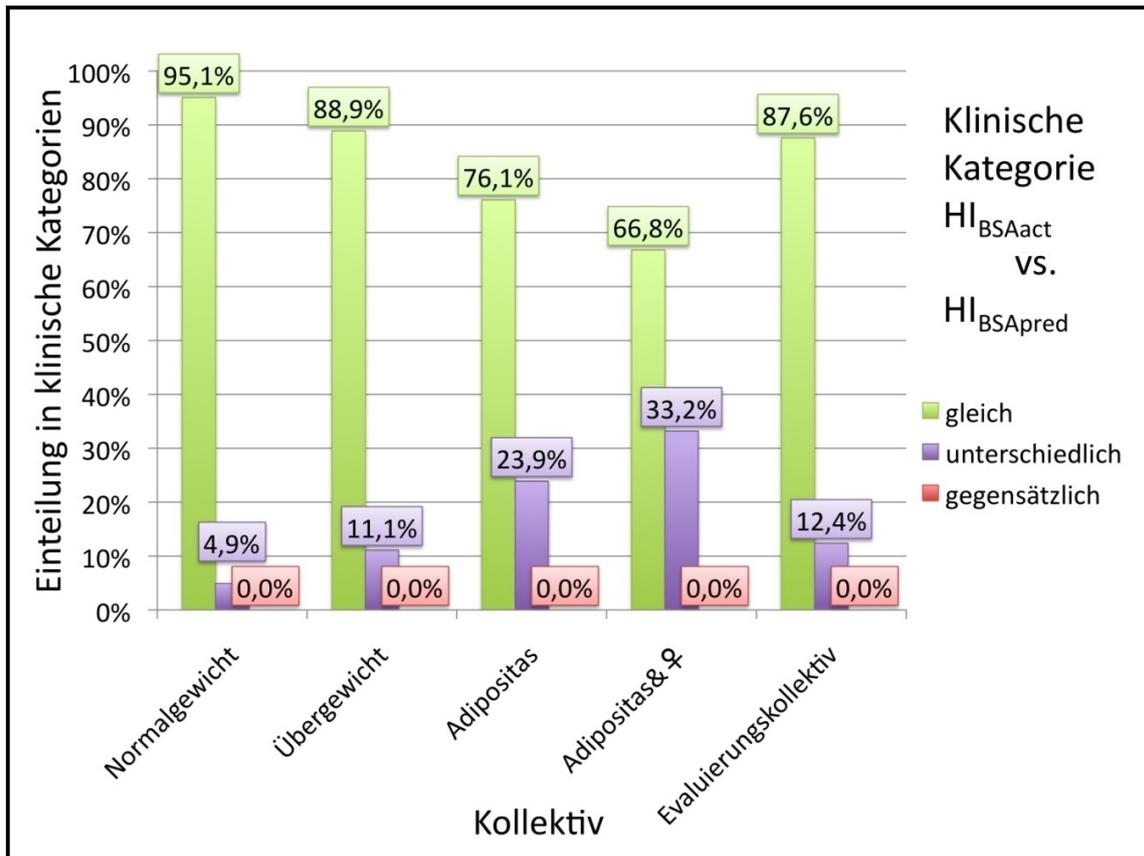


Abbildung 27: Gegenüberstellung der Einteilung der TKPTD-Messungen nach dem HI_{BSAact} und dem $HI_{BSApred}$

Wie aus der Abb. 27 zu erkennen ist, steigt der Prozentsatz an TKPTD-Messungen, die in unterschiedliche klinische Kategorien eingeordnet werden, mit dem BMI der Untersuchungsgruppen an. Im Vergleich der beiden Indizes (HI_{BSAact} und $HI_{BSApred}$) wird jedoch keine Messung in eine gegensätzliche klinische Kategorie eingeordnet.

Aus den Tab. 13-15 ist zu erkennen, dass im Evaluierungskollektiv (Tab. 13) je nach Indizierung zwischen 86,3% (HI_{BSAact} vs. HI_{BSAid}) und 97,9% ($HI_{BSApred}$ vs. HI_{BSAid}) aller TKPTD-Messungen in die gleiche Kategorie einzuordnen waren. Im Vergleich mit dem derzeit verwendeten HI_{BSAact} befinden sich je nach Indizierung 92,1% (HI_{BSAadj}), 87,6% ($HI_{BSApred}$) und 86,3% (HI_{BSAid}) in derselben klinischen Kategorie. Die minimale Übereinstimmung besteht mit der Indizierung nach dem $BSAid$, in der 13,7% aller Messungen in unterschiedliche klinische Kategorien einzuordnen waren.

In den verschiedenen Untersuchungskollektiven bietet sich ein ähnliches Bild wie in Kapitel 4.2.2.1. So steigen die Unterschiede in der klinischen Einteilung der TKPTD-Messungen wiederum mit der Höhe des BMI. Im Kollektiv Normalgewichtig (Tab. 13) stellen sich die Unterschiede mit einer minimalen Übereinstimmung von

94,9% (HI_{BSAact} vs. HI_{BSAid}) und einer maximalen Übereinstimmung von 97,8% ($HI_{BSApred}$ vs. HI_{BSAid}), noch verschwindend gering dar. Ausgehend vom Kollektiv "Übergewichtig" (Tab. 14) sinkt die minimale Übereinstimmung von 86,1 % über 66,6% (Adipositas) bis auf 65,2% (Adipositas & ♀) aller TKPTD-Messungen (stets HI_{BSAact} vs. HI_{BSAid}). In dem Kollektiv "Adipositas & ♀" (Tab. 15), in dem die Unterschiede in der Einteilung in klinische Kategorien am deutlichsten zu erkennen sind, weist, je nach Indizierung, jede fünfte (HI_{BSAact} vs. HI_{BSAadj} : 20,5%) bzw. jede dritte Messung (HI_{BSAact} vs. $HI_{BSApred}$: 33,2%; HI_{BSAact} vs. HI_{BSAid} : 34,8%) eine unterschiedliche klinische Kategorie in Bezug auf den HI_{BSAact} auf.

In allen Untersuchungsgruppen wurden keine Messungen in gegensätzliche klinische Kategorien eingeordnet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der klinischen Einteilung der einzelnen GEDV-Indizes

Die Tab. 16-18 (S. 81-83) ermöglichen einen Vergleich der klinischen Einteilung der GEDVI-Werte zwischen den unterschiedlichen Indizierungen. Jeweils grau unterlegt stellt sich die Anzahl an GEDVI-Werten dar, die in den beiden miteinander verglichenen Indizierungen gleiche klinische Einteilungen liefern. Die beigefügte Abb. 28 dient dazu, die Ergebnisse in Bezug auf die Gegenüberstellung von $GEDVI_{BSApred}$ und $GEDVI_{BSAact}$ zu veranschaulichen. Ausgehend von demselben über TKPTD bestimmten GEDV-Wert, werden die mittels des BSA_{pred} bzw. des BSA_{act} indizierten $GEDVI_{BSApred}$ - und $GEDVI_{BSAact}$ -Werte in gleiche (grün) und unterschiedliche (lila) klinische Kategorien eingeordnet. Falls die Unterschiede so groß sind, dass die beiden Indizes zu einer gegensätzlichen klinischen Einschätzung führen, sind diese wiederum rot gekennzeichnet.

Evaluierungskollektiv; (n = 3700)												
$\frac{mL}{m^2}$	GEDVI _{BSApred}			GEDVI _{BSAact}			GEDVI _{BSAid}			GEDVI _{BSAadj}		
	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800
GEDVI _{BSApre}												
< 680				941 (22,4%)	41 (1,1%)	0 (0,0%)	907 (24,4%)	75 (2,0%)	0 (0,0%)	948 (25,6)	34 (0,9%)	0 (0,0%)
680-800				373 (10,1%)	567 (15,3%)	70 (1,9%)	0 (0,0%)	888 (24,0%)	122 (3,3%)	139 (3,8%)	812 (21,9%)	59 (1,6%)
> 800				168 (4,5%)	413 (11,2%)	1127 (30,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)	267 (7,2%)	1439 (38,9%)
GEDVI _{BSAact}												
< 680	612 (32,9%)	43 (2,3%)	0 (0,0%)	885 (23,9%)	406 (11,0%)	191 (5,2%)	1075 (29,1%)	387 (10,5%)	20 (0,5%)			
680-800	41 (2,2%)	397 (21,4%)	42 (2,3%)	22 (0,6%)	519 (14,0%)	480 (13,0%)	14 (0,4%)	707 (19,1%)	300 (8,1%)			
> 800	0 (0,0%)	70 (2,8%)	654 (35,2%)	0 (0,0%)	38 (1,0%)	1159 (31,3%)	0 (0,0%)	19 (0,5%)	1178 (31,8%)			
GEDVI _{BSAid}												
< 680	608 (32,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	586 (31,5%)	22 (1,2%)	0 (0,0%)	899 (24,3%)	8 (0,2%)	0 (0,0%)			
680-800	45 (2,4%)	455 (24,5%)	0 (0,0%)	69 (3,7%)	393 (21,1%)	38 (2,0%)	187 (5,1%)	757 (20,5%)	19 (0,5%)			
> 800	0 (0,0%)	55 (3,0%)	696 (37,4%)	0 (0,0%)	65 (3,5%)	686 (36,9%)	3 (0,1%)	348 (9,4%)	1479 (40,0%)			
GEDVI _{BSAadj}												
< 680	619 (33,3%)	14 (0,8%)	0 (0,0%)	619 (33,3%)	14 (0,8%)	0 (0,0%)	600 (32,3%)	33 (1,8%)	0 (0,0%)			
680-800	34 (1,8%)	437 (23,5%)	5 (0,3%)	36 (1,9%)	421 (22,6%)	19 (1,0%)	8 (0,4%)	448 (24,1%)	20 (1,1%)			
> 800	0 (0,0%)	59 (3,2%)	691 (37,2%)	0 (0,0%)	45 (2,4%)	705 (37,9%)	0 (0,0%)	19 (1,0%)	731 (39,3%)			

Gruppe: Normalgewicht; (n = 1859)

Tabelle 16: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-GEDV-Messungen je nach Indizierung (Evaluierungskollektiv / Gruppe: Normalgewicht)

Gruppe: Übergewichtig; (n = 1051)												
$\frac{mL}{m^2}$	GEDV _{BSAapred}			GEDV _{BSAact}			GEDV _{BSAid}			GEDV _{BSAadj}		
	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800
GEDV_{BSAapred}	/											
< 680				284 (27,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	264 (25,1%)	20 (1,9%)	0 (0,0%)	284 (27,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
680-800				148 (14,1%)	163 (15,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	267 (25,4%)	44 (4,2%)	46 (4,4%)	265 (25,2%)	0 (0,0%)
> 800				0 (0,0%)	155 (14,7%)	301 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	456 (43,4%)	0 (0,0%)	59 (5,9%)	397 (37,8%)
GEDV_{BSAact}	/											
< 680	45 (5,7%)	182 (23,0%)	168 (21,3%)									
680-800	0 (0,0%)	7 (0,9%)	216 (27,3%)									
> 800	0 (0,0%)	0 (0,0%)	172 (21,8%)									
GEDV_{BSAid}	/											
< 680	35 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	35 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	264 (25,1%)	167 (15,9%)	1 (0,1%)	264 (25,1%)	102 (9,7%)	0 (0,0%)
680-800	10 (1,3%)	166 (21,0%)	0 (0,0%)	170 (21,5%)	6 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	120 (11,4%)	198 (18,8%)	0 (0,0%)	222 (21,1%)	96 (9,1%)
> 800	0 (0,0%)	23 (2,9%)	556 (70,4%)	190 (24,1%)	217 (27,5%)	172 (21,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	301 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	301 (28,6%)
GEDV_{BSAadj}	/											
< 680	45 (5,7%)	79 (10,0%)	2 (0,3%)	126 (15,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	35 (4,4%)	88 (11,1%)	3 (0,4%)	66 (6,3%)	221 (21,0%)	0 (0,0%)
680-800	0 (0,0%)	110 (13,9%)	203 (25,7%)	249 (31,5%)	64 (8,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	88 (11,1%)	225 (28,5%)	0 (0,0%)	103 (9,8%)	397 (37,8%)
> 800	0 (0,0%)	0 (0,0%)	351 (44,4%)	20 (2,5%)	159 (20,1%)	172 (21,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	351 (44,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Gruppe: Adipositas ; (n = 790)

Tabelle 17: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-GEDVMessungen je nach Indizierung (Gruppe: Übergewicht / Gruppe: Adipositas)

Gruppe: Adipositas & ♀ ; (n= 437)												
$\frac{mL}{m^2}$	GEDV _{BSAapred}			GEDV _{BSAact}			GEDV _{BSAid}			GEDV _{BSAadj}		
	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800	< 680	680-800	> 800
GEDV _{BSApred}	17 (3,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	122 (27,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	17 (3,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
GEDV _{BSAact}	152 (34,8%)	117 (26,8%)	29 (6,6%)	152 (34,8%)	117 (26,8%)	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	47 (10,8%)	75 (17,2%)	0 (0,0%)
GEDV _{BSAid}	15 (3,4%)	107 (24,5%)	169 (38,7%)	15 (3,4%)	107 (24,5%)	169 (38,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	66 (15,1%)	205 (46,9%)	20 (4,6%)
GEDV _{BSAadj}	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29 (6,6%)
GEDV _{BSAid}	15 (3,4%)	48 (11,0%)	59 (13,5%)	15 (3,4%)	48 (11,0%)	59 (13,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
GEDV _{BSAadj}	3 (0,7%)	178 (40,7%)	134 (30,7%)	3 (0,7%)	178 (40,7%)	134 (30,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	134 (30,7%)

Tabelle 18: Absolute und prozentuale Verteilung der TKPTD-GEDV-Messungen je nach Indizierung (Gruppe: Adipositas & ♀)

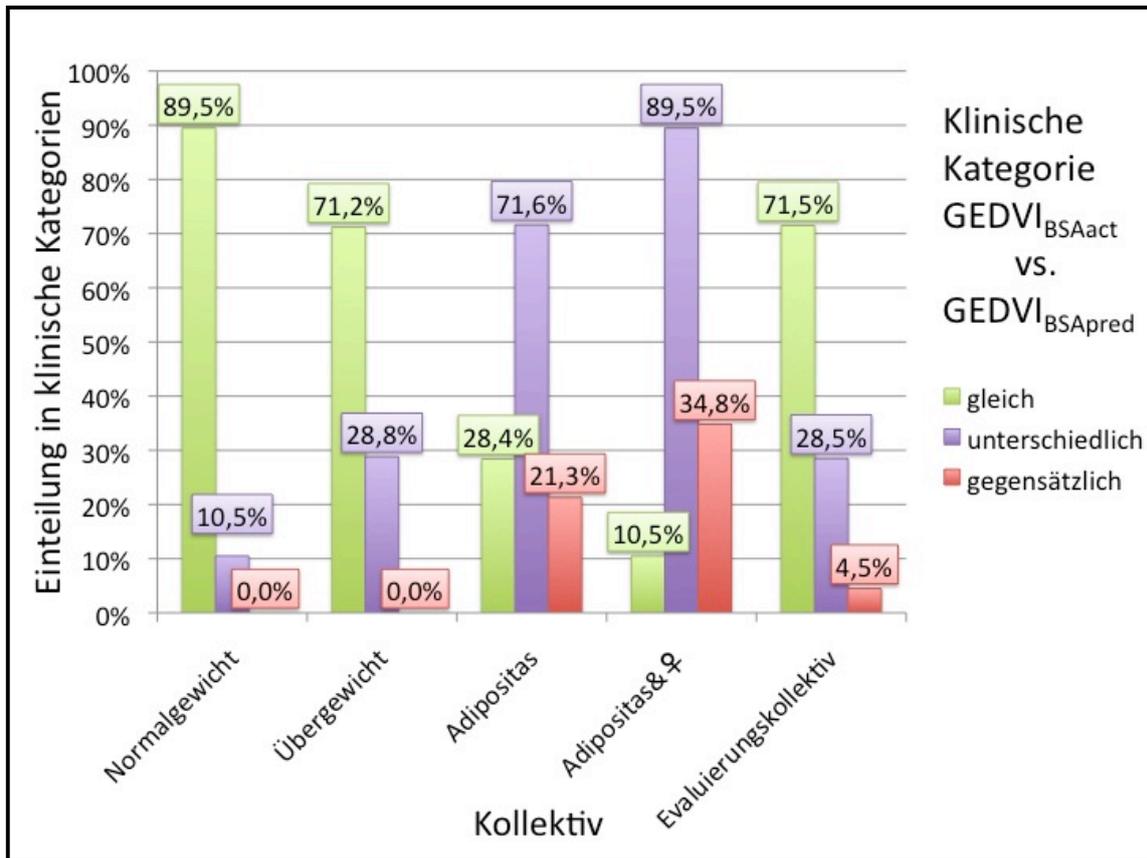


Abbildung 28: Gegenüberstellung der Einteilung der TKPTD-Messungen nach dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$ und dem $GEDVI_{BSA_{act}}$

Wie aus der Abb. 28 zu erkennen ist, steigt der Prozentsatz an TKPTD-Messungen, die in unterschiedliche klinische Kategorien eingeordnet werden, mit dem BMI der Untersuchungsgruppen an. Zudem werden im Vergleich der beiden Indizes ($GEDVI_{BSA_{act}}$ und $GEDVI_{BSA_{pred}}$) im Kollektiv "Adipositas" ca. ein Fünftel (21,3%) der Messungen in gegensätzliche klinische Kategorien eingeordnet. Im Kollektiv "Adipositas & ♀" erhöht sich der Prozentsatz auf ca. ein Drittel (34,8%) aller Messungen.

Ähnlich wie beim HI in 4.2.3.1 verdeutlichen die Tab. 16-18 die Abhängigkeit der Höhe des GEDVI und damit dessen klinischer Einstufung von der Art des zur Indizierung herangezogenen Körpergewichts.

Im Evaluierungskollektiv (Tab. 16) sind je nach Indizierung zwischen 71,5% ($GEDVI_{BSA_{pred}}$ vs. $GEDVI_{BSA_{act}}$) und 94,7% ($GEDVI_{BSA_{pred}}$ vs. $GEDVI_{BSA_{aid}}$) aller TKPTD-Messungen in die gleiche Kategorie einzuordnen. Bemerkenswert hierbei ist, dass die geringste Übereinstimmung zwischen der ehemals verwendeten Indizierung $GEDVI_{BSA_{act}}$ und der derzeitig verwendeten Indizierung $GEDVI_{BSA_{pred}}$ besteht (71,5%). Weiterhin fällt bei der Gegenüberstellung dieser beiden Indizierungen auf, dass mehr als jede vierte

(28,5%) der 3700 TKPTD-Messungen in unterschiedlichen Kategorien liegen. 168 TKPTD-Messungen (4,5%) befanden sich sogar in gegensätzlichen klinischen Kategorien.

Diese Differenzen treten im Untersuchungskollektiv "Normalgewicht" nicht auf (Tab. 16). Dort stellten sich die Unterschiede mit einer minimalen Übereinstimmung von 89,5% ($\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ vs. $\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$) und einer maximalen Übereinstimmung von 95,7% ($\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ vs. $\text{GEDVI}_{\text{BSAid}}$) milder dar. Passend dazu sind keine gegensätzlichen Einteilungen in diesem Kollektiv nachzuweisen.

Demgegenüber sinkt die minimale Übereinstimmung von 65,2% (Übergewicht) auf 27,0% (Adipositas), um im Kollektiv "Adipositas & ♀" lediglich noch 10,1% zu erreichen (stets: $\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$ vs. $\text{GEDVI}_{\text{BSAid}}$) (Tab. 17; Tab. 18). In dieser Untersuchungsgruppe unterscheidet sich die klinische Einteilung am deutlichsten. Im Vergleich mit dem aktuellen $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ weisen je nach Indizierung 4,3% ($\text{GEDVI}_{\text{BSAid}}$), 48,3% ($\text{GEDVI}_{\text{BSAadj}}$) und 89,5% ($\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$) aller TKPTD-Messungen unterschiedliche Kategorien auf. Der Anteil an TKPTD-Messungen, die in gegensätzliche Kategorien eingestuft werden, erhöht sich von 21,3% im Kollektiv "Adipositas" auf 34,8% im Kollektiv "Adipositas & ♀" (stets: $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$ vs. $\text{GEDVI}_{\text{BSAact}}$).

4.3 Vergleich der Korrelation der unindizierten Werte des HZV und des GEDV mit der des $\text{HI}_{\text{BSAact}}$ und des $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$

Der Frank-Starling-Mechanismus (Kapitel 1.1.4.2) beschreibt eine Steigerung des Schlagvolumens (SV) bei zunehmender Vorlast (GEDV). Somit ist eine Korrelation zwischen dem HZV (= $\text{SV} \cdot \text{HF}$) bzw. dessen Indizierungen und dem GEDV bzw. dessen Indizierungen anzunehmen. Aufgrund der Form der Frank-Starling Kurve ist dabei eher von einer quadratischen als von einer linearen Korrelation auszugehen.

Um zu überprüfen, ob die derzeitigen Indizierungen ($\text{HI}_{\text{BSAact}}$ und $\text{GEDVI}_{\text{BSApred}}$) die hämodynamischen Verhältnisse besser darstellen als die unindizierten Werte, wurden lineare und quadratische Korrelationsanalysen angefertigt (Abb. : 29-32).

Der Einfluss der unterschiedlichen Anzahl an Messungen pro Patient wurde beseitigt, indem die Korrelationsanalysen einerseits mit der ersten TKPTD-Messung eines jeden der 234 Patienten (1ste) und andererseits mit den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden der 234 Patienten (\bar{x}) im Evaluierungskollektiv durchführt wurden.

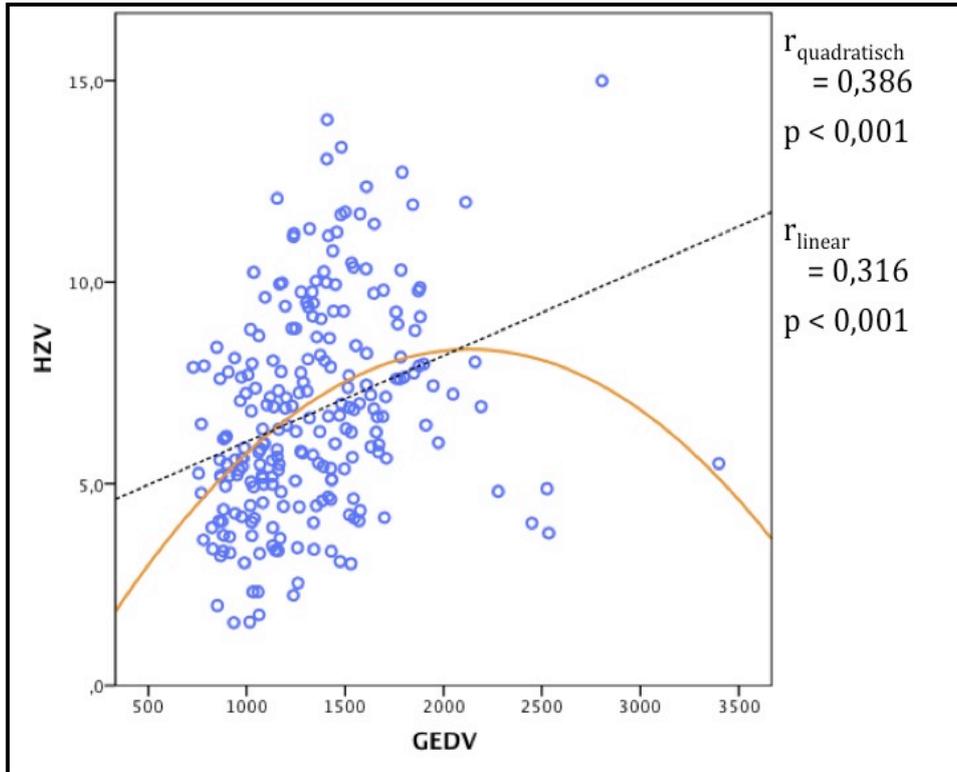


Abbildung 29: Korrelation des HZV mit dem GEDV (1ste /Evaluierungskollektiv)

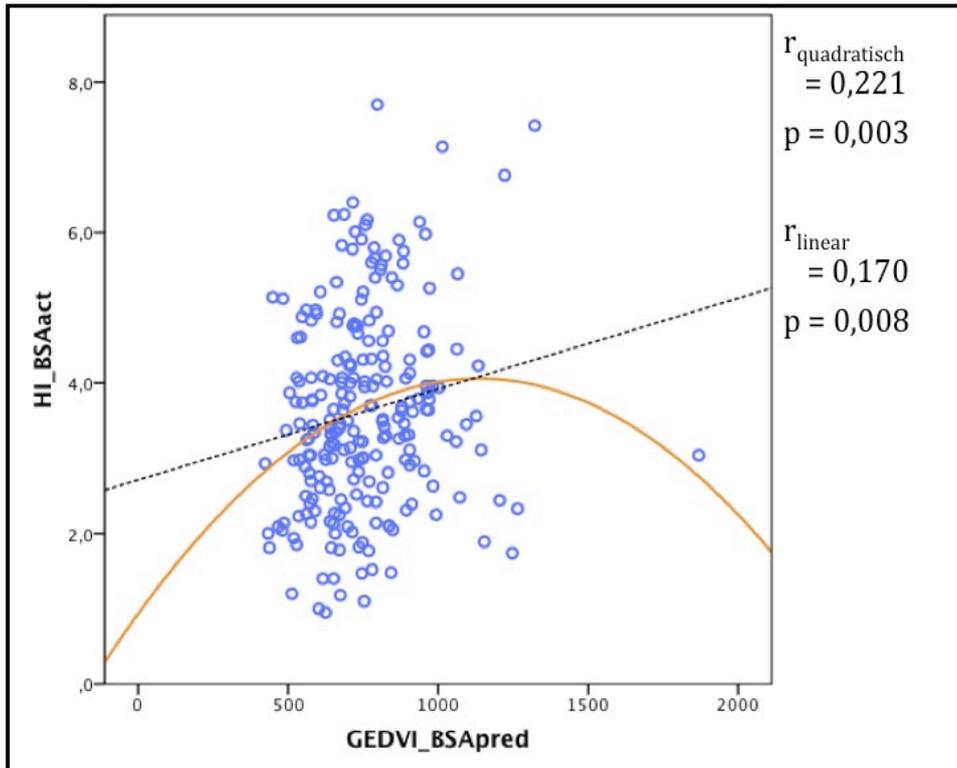


Abbildung 30: Korrelation des HI_{BSAact} mit dem $GEDVI_{BSApred}$ (1ste /Evaluierungskollektiv)

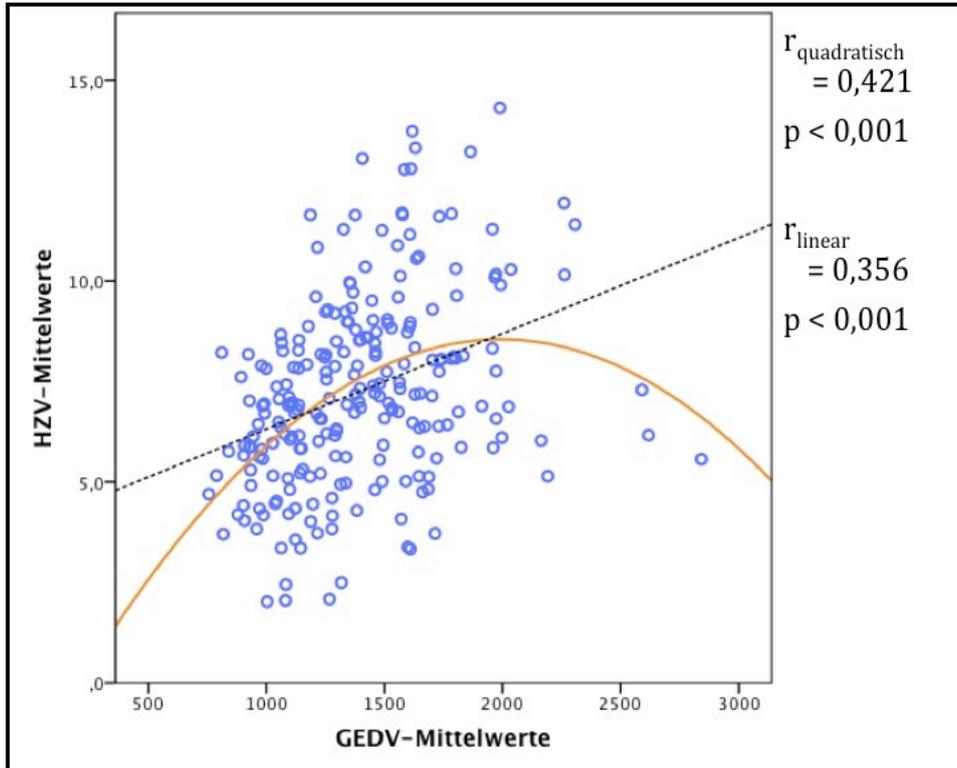


Abbildung 31: Korrelation des HZV mit dem GEDV (\bar{x} /Evaluierungskollektiv)

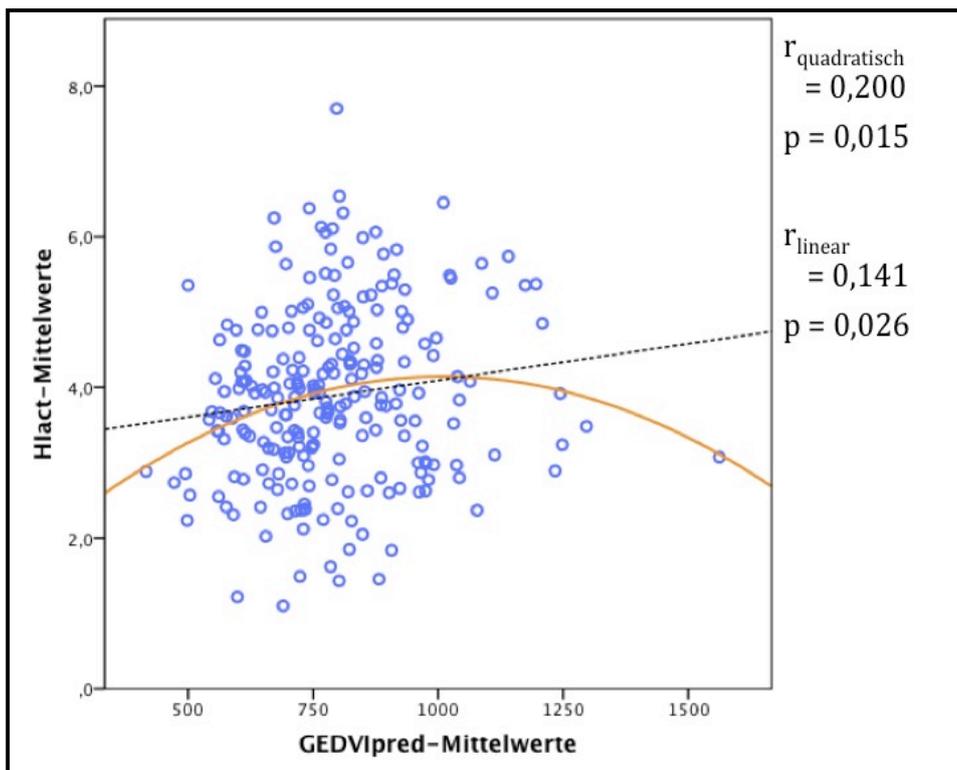


Abbildung 32: Korrelation des HI_{BSAact} mit dem $GEDVI_{BSApred}$ (\bar{x} /Evaluierungskollektiv)

Wie aus den Abb. 29-32 zu erkennen ist, weisen sowohl das HZV mit dem GEDV wie auch das HI_{BSAact} mit $GEDVI_{BSApred}$ signifikante lineare und quadratische Korrelationskoeffizienten auf.

Dabei sind die quadratischen Korrelationskoeffizienten sowohl in den ersten Messungen (1ste: HZV vs. GEDV: $r_{quadratisch} = 0,386$; HI_{BSAact} vs. $GEDVI_{BSApred}$: $r_{quadratisch} = 0,221$) als auch in den Mittelwerten aller Messungen eines Patienten (\bar{x} : HZV vs. GEDV: $r_{quadratisch} = 0,421$; HI_{BSAact} vs. $GEDVI_{BSApred}$: $r_{quadratisch} = 0,200$) stets größer als die Linearen.

Die unindizierten Werte HZV und GEDV erzielten sowohl in der Gruppe der 1. Messungen eines jeden Patienten als auch in der Gruppe der Mittelwerte aller Messungen eines Patienten höhere Korrelationskoeffizienten als die aktuellen Indizierungen (1ste: $r_{quadratisch} = 0,386$; $p < 0,001$ (Abb. 29) vs. $r_{quadratisch} = 0,221$; $p = 0,003$ (Abb. 30); \bar{x} : $r_{quadratisch} = 0,421$; $p < 0,001$ (Abb.: 31) vs. $r_{quadratisch} = 0,200$; $p = 0,015$ (Abb. 32))

4.4. Abhängigkeit des HZV und des GEDV von biometrischen Größen

Die Daten aus 4.3 legen nahe, dass zumindest in einem Studienkollektiv aus erwachsenen Intensivpatienten die derzeitigen Indizierungen die pathophysiologischen Verhältnisse des Kreislaufs eher verzerren, als sie verbessert darzustellen. Um Aufschluss darüber zu gewinnen, von welchen Parametern das HZV bzw. das GEDV abhängig ist, wurde in Kapitel 4.4.1 die Korrelation verschiedener biometrischer Werte zu den jeweiligen Volumina analysiert. Anschließend wurden die gefundenen Zusammenhänge in Kapitel 4.4.2 mittels multivariater Regressionsanalysen quantifiziert.

Dabei wurde beide Male den Einfluss der unterschiedlichen Anzahl an Messungen pro Patient beseitigt, indem wie in Kapitel 4.3 die folgenden Korrelationsanalysen einerseits mit der ersten TKPTD-Messung eines jeden der 234 Patienten (1ste) und andererseits mit den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden der 234 Patienten (\bar{x}) im Evaluierungskollektiv durchgeführt wurde.

4.4.1 Korrelationen des HZV und des GEDV mit biometrischen Größen

4.4.1.1 Korrelation des HZV mit biometrischen Größen

Wie Tab. 19 (S. 90) zu entnehmen ist, korrelieren im Evaluierungskollektiv sowohl die HZV-Werte der ersten TKPTD-Messungen wie auch die der Mittelwerte der TKPTD-Messungen eines jeden Patienten signifikant mit den biometrischen Größen Geschlecht (1ste: $p = 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$), Alter (1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$), Körpergröße (1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$) und den verschiedenen Gewichtsformen (jeweils 1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$). Im Kollektiv "Adipositas" ergeben die auf dem tatsächlichen Gewicht beruhenden Gewichtsformen BWact (1ste: $p = 0,168$; \bar{x} : $p = 0,209$) und BWadj (1ste: $p = 0,061$; \bar{x} : $p = 0,126$) keine signifikanten Werte. Die nicht auf dem tatsächlichen Gewicht, sondern auf der Körpergröße und dem Geschlecht beruhenden Gewichtsarten, BWpred (1ste: $p = 0,0014$; \bar{x} : $p = 0,030$), und BWid (1ste: $p = 0,014$; \bar{x} : $p = 0,030$) hingegen weisen signifikante Werte auf.

Sieht man von den Gewichtsformen ab, die andere biometrische Größen zu ihrer Berechnung heranziehen (BWpred, BWid, BWadj), so korrelieren die HZV-Werte der ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten am stärksten mit dem Alter ($r = -0,467$; $p < 0,001$). Diesem folgen mit $r = 0,336$ ($p < 0,001$) die Körpergröße und mit $r = 0,288$ ($p < 0,001$) das BWact. Bei der Korrelation der HZV-Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten besteht wiederum der stärkste Zusammenhang mit dem Alter ($r = -0,455$; $p < 0,001$). BWact ($r = 0,366$; $p < 0,001$) und Körpergröße ($r = 0,363$; $p < 0,001$) weisen ähnliche Korrelationen auf.

Zusammenfassung:

In Bezug auf die unindizierten HZV-Werte der ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten, wie auch auf die der Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten im Evaluierungskollektiv lässt sich ein signifikanter Anstieg des HZV mit der Körpergröße und dem BWact, sowie ein signifikanter Abfall des HZV mit dem Alter festhalten. Darüber hinaus weisen Frauen signifikant kleinere HZV auf als Männer.

HZV	Evaluierungskollektiv (n=234 ; 100%)		Kollektiv: "Normalgewicht" (n=128 ; 54,7%)		Kollektiv: "Übergewicht" (n=72 ; 30,8%)		Kollektiv: "Adipositas" (n=34 ; 15,5%)	
	1 ^{ste}	\bar{x}	1 ^{ste}	\bar{x}	1 ^{ste}	\bar{x}	1 ^{ste}	\bar{x}
♀-Geschlecht	r	- 0,212	- 0,148	- 0,192	- 0,235	- 0,336	- 0,359	- 0,353
	p	= 0,001	< 0,001	= 0,030	= 0,047	= 0,004	= 0,037	= 0,040
Alter	r	- 0,467	- 0,455	- 0,486	- 0,381	- 0,443	- 0,596	- 0,494
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	= 0,003
Körpergröße	r	0,336	0,363	0,318	0,331	0,395	0,426	0,374
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	= 0,012	= 0,029
BW _{act}	r	0,288	0,366	0,311	0,326	0,336	0,242	0,221
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	= 0,005	= 0,004	= 0,168	= 0,209
BW _{pred}	r	0,324	0,359	0,302	0,317	0,399	0,418	0,372
	p	< 0,001	< 0,001	= 0,001	= 0,007	= 0,001	= 0,014	= 0,030
BW _{id}	r	0,325	0,359	0,305	0,317	0,399	0,418	0,372
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	= 0,007	= 0,001	= 0,014	= 0,030
BW _{adj}	r	0,343	0,407	0,323	0,339	0,382	0,325	0,267
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	= 0,004	= 0,001	= 0,061	= 0,126

Tabelle 19: Korrelation des HZV mit biometrischen Werten in den unterschiedlichen Kollektiven; (Spearman)

4.4.1.2 Korrelation des GEDV mit biometrischen Größen

Wie aus Tab. 20 (S. 92) ersichtlich ist, korrelieren im Evaluierungskollektiv sowohl die GEDV-Werte der ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten wie auch die der Mittelwerte der TKPTD-Messungen eines jeden Patienten signifikant mit den biometrischen Größen Geschlecht (1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$), Alter (1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$), Körpergröße (1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$) und den verschiedenen Gewichtsformen (jeweils 1ste: $p < 0,001$; \bar{x} : $p < 0,001$). Im Kollektiv "Adipositas" verfehlt das Alter (1ste: $p < 0,293$; \bar{x} : $p < 0,850$) und das BWact (1ste: $p = 0,130$) signifikante Werte.

Sieht man von den Gewichtsformen ab, deren Berechnung auf anderen biometrischen Größen basiert (BWpred, BWid, BWadj), so korrelieren im Evaluierungskollektiv die GEDV-Werte der ersten TKPTD-Messung sowie die GEDV-Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten am stärksten mit der Körpergröße (1ste: $r = 0,543$; \bar{x} : $r = 0,591$). Dieser schließen sich das ♀-Geschlecht (1ste: $r = -0,493$; \bar{x} : $r = -0,544$) und das BWact (1ste: $r = 0,468$; \bar{x} : $r = 0,510$) an.

Zusammenfassung:

In Bezug auf die GEDV-Werte der ersten TKPTD-Messung wie auch auf die der Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten ist im Evaluierungskollektiv ein signifikanter Anstieg des GEDV mit der Körpergröße, dem BWact sowie dem Alter nachweisbar. Darüber hinaus weisen Frauen signifikant kleinere GEDV auf als Männer.

GEDV	Evaluierungskollektiv (n=234 ; 100%)		Kollektiv: "Normalgewicht" (n=128 ; 54,7%)		Kollektiv: "Übergewicht" (n=72 ; 30,8%)		Kollektiv: "Adipositas" (n=34 ; 15,5%)	
	1 st	\bar{x}	1 st	\bar{x}	1 st	\bar{x}	1 st	\bar{x}
♀-Geschlecht	r	-0,493	-0,400	-0,475	-0,617	-0,610	-0,621	-0,682
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Alter	r	0,238	0,240	0,234	0,303	0,349	0,186	0,034
	p	<0,001	<0,001	=0,008	=0,001	=0,003	=0,293	=0,850
Körpergröße	r	0,543	0,591	0,535	0,571	0,610	0,469	0,632
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,005	<0,001
BW _{act}	r	0,468	0,510	0,537	0,567	0,587	0,265	0,465
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,130	=0,006
BW _{pred}	r	0,558	0,608	0,541	0,600	0,628	0,520	0,666
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,002	<0,001
BW _{td}	r	0,558	0,608	0,542	0,600	0,628	0,520	0,666
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,002	<0,001
BW _{adj}	r	0,573	0,625	0,580	0,597	0,622	0,339	0,562
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,050	=0,001

Tabelle 20: Korrelation des GEDV mit biometrischen Werten in den unterschiedlichen Kollektiven; (Spearman)

4.4.2 Quantitative Abhängigkeit des HZV und des GEDV von biometrischen Größen

In Kapitel 4.4.1 konnten signifikante Zusammenhänge des HZV und des GEDV mit den biometrischen Größen Körpergröße, BWact, Alter sowie dem Geschlecht nachgewiesen werden. Um die gefundenen Zusammenhänge zu quantifizieren, wurde eine multivariate Regressionsanalyse des HZV und des GEDV bezogen auf diese biometrischen Größen durchgeführt.

4.4.2.1 Multivariate Regressionsanalyse des HZV

Multivariate Regressionsanalyse			biometrische Größen		
			Alter in Jahren	BWact in kg	Körpergröße in cm
HZV in L/min(n = 234)	1ste	B	-0,076	0,021	0,065
		T	- 6,867	3,357	2,246
		p	< 0,001	= 0,026	= 0,001
		95%-KI	-0,098 – (-0,054)	0,003 – 0,039	0,027 – 0,103
	\bar{x}	B	- 0,067	0,032	0,054
		T	-6,683	3,866	3,252
		p	<0,001	< 0,001	= 0,001
		95%-KI	- 0,086 – (-0,047)	0,016 – 0,048	0,021 – 0,087

Tabelle 21: Multivariate, lineare Regressionsanalyse des HZV in Bezug auf biometrische Größen (1ste / \bar{x}); B = Nicht standardisierter Regressionskoeffizient; T = standardisierter Regressionskoeffizient;

Die multivariate Regressionsanalyse der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten (Tab. 21) zeigt, dass das HZV mit dem "Alter" ($p < 0,001$), dem "BWact" ($p < 0,001$) und der "Körpergröße" ($p = 0,001$) verbunden ist. Die biometrische Größe "Geschlecht", weist keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Pro Lebensjahr sinkt das HZV um 0,076 L/min (95%-KI: -0,098 – (-0,054)). Pro kg an Körpergewicht steigt das HZV hingegen um 0,021 L/min (95%-KI: 0,003 – 0,039). Ebenso erhöht sich das HZV um 0,065 L/min (95%-KI: 0,027 – 0,103) pro cm an Körpergröße.

In der Analyse der HZV-Mittelwerte nimmt das "Alter", mit einer Senkung des HZV um - 0,067 L/min pro Lebensjahr (95%-KI: - 0,086 – (-0,047); p < 0,001), am stärksten Einfluss (T = -6,683) auf das HZV. Das BWact (T = 3,8661) führte pro kg Körpergewicht zu einem Anstieg des HZV um 0,032 L/min (95%-KI: 0,016 – 0,048; p < 0,001). Einen ähnlichen Effekt hatte die Körpergröße (T = 3,252) mit einem Anstieg des HZV um 0,054 L/min (95%-KI: 0,021 – 0,087; p = 0,001).

Ausgehend von diesen multivariaten Regressionsanalysen wurden für beide Messreihen neue auf die Biometrie abgestimmte Berechnungsformeln für das HZV, das HZV_{BA_1ste} und das $HZV_{BA_ \bar{x}}$ erstellt (Tab. 22).

			R²
HZV_{BA} (L/min)	1ste	= -1,088 – 0,076*Alter (Jahren) + 0,021*BWact (kg) + 0,065*Körpergröße (cm)	0,295
	\bar{x}	= -0,246 – 0,067*Alter (Jahren) + 0,032*BWact (kg) + 0,054*Körpergröße (cm)	0,337

Tab.22: Definition der Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} und $HZV_{BA_ \bar{x}}$ (1ste / \bar{x})

Dabei erreicht das Bestimmtheitsmaß (R²) der multivariaten Regressionsanalyse der HZV-Mittelwerte (R² = 0,337) höhere Werte, als das der ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten (R² = 0,295) (Tab.22).

4.4.2.2 Multivariate Regressionsanalyse des GEDV

Multivariate Regressionsanalyse			biometrische Größen			
			Alter in Jahren	Körpergröße in cm	BWact in kg	♀-Geschlecht
GEDV in mL (n = 234)	1ste	B	9,952	19,694	1,757	-132,059
		T	6,612	6,432	1,394	-2,422
		p	< 0,001	< 0,001	= 0,165	= 0,016
		95%-KI	6,986 – 12,918	13,660 – 25,727	-0,727 – 4,242	-239,510 – (-24,609)
	\bar{x}	B	9,460	15,351	3,635	-150,189
		T	7,442	5,421	3,417	-3,275
		p	< 0,001	< 0,001	= 0,001	= 0,001
		95%-KI	6,995 – 11,965	9,772 – 20,930	1,539 – 5,731	-240,540 – (-59,837)

Tab.23: Multivariate, lineare Regressionsanalyse des GEDV in Bezug auf biometrische Größen (1ste / \bar{x})

Die Analyse der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten (Tab. 23) zeigt, dass das GEDV mit dem "Alter" ($p < 0,001$), der "Körpergröße" ($p < 0,001$) und dem "Geschlecht" ($p = 0,016$) verbunden ist. Die biometrische Größe "BWact" weist keinen signifikanten Zusammenhang auf ($p = 0,165$).

Pro Lebensjahr steigt das GEDV um 10mL (95%-KI: 6,986 – 12,918). Pro cm an Körpergröße erhöht es sich um 19,7mL (95%-KI: 13,660 – 25,727). Durchschnittlich liegen die GEDV-Werte der Frauen um 132,1mL (95%-KI: -239,510 – (-24,609)) unter denen der Männer.

Bei der Analyse der Mittelwerte eines jeden Patienten bleibt die Reihenfolge der biometrischen Parameter mit dem größten Einfluss auf das GEDV unverändert. Angeführt von dem "Alter" ($T = 7,442$) mit einem Anstieg von 9,5mL pro Lebensjahr (95%-KI: 6,995 – 11,965; $p < 0,001$) folgt die "Körpergröße" ($T = 5,421$) mit einem Anstieg von 15,4mL pro cm (95%-KI: 9,772 – 20,930; $p < 0,001$) und das "Geschlecht" ($T = -3,275$). Dabei ist das GEDV bei Frauen im Durchschnitt um 150,2mL niedriger als bei Männern (95%-KI: -240,540 – (-59,837), $p = 0,001$). Im Gegensatz zu der Messreihe in der lediglich die erste TKPTD-Messung eines jeden Patienten berücksichtigt wurde, weist in der Analyse der GEDV-Mittelwerte das "BWact" ($T = 3,417$) mit einem Anstieg

von 3,6mL pro kg an Körpergewicht signifikante Werte auf (95%-KI: 1,539 – 5,731; p = 0,001).

Ausgehend von diesen multivariaten Regressionsanalysen wurden für beide Messreihen neue auf die Biometrie abgestimmte Berechnungsformeln für das GEDV, das $GEDV_{BA_1ste}$ und das $GEDV_{BA_x}$ erstellt (Tab. 24).

				R ²
GEDV_{BA} (mL)	1ste	♂	= -2601,300 + 9,952*Alter (Jahren) +19,694*Körpergröße (cm)	0,399
		♀	= -2601,300 + 9,952*Alter (Jahren) +19,694*Körpergröße (cm) - 132,059	
	\bar{x}	♂	= -2028,579 + 9,460*Alter (Jahren) +15,351*Körpergröße (cm) + 3,635*BWact (kg)	0,498
		♀	= -2028,579 + 9,460*Alter (Jahren) +15,351*Körpergröße (cm) + 3,635*BWact (kg) - 150,189	

Tab. 24: Definition der Berechnungsformeln $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ (1ste / \bar{x})

Wiederum erreicht das Bestimmtheitsmaß der multivariaten Analyse der GEDV-Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten ($R^2 = 0,498$) höhere Werte, als die der ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten ($R^2 = 0,399$) (Tab.24).

4.5 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Evaluierungs- und Validierungskollektiv

Zur Überprüfung der aus dem Evaluierungskollektiv neugeschaffenen Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} , HZV_{BA_x} , $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ wurden ihre Korrelation mit dem unindizierten HZV bzw. GEDV untersucht. Zum Vergleich wurden ebenfalls die Korrelation mit einzelnen biometrischen Daten sowie mit Berechnungsformeln, die auf biometrischen Werten basieren geprüft (Tab. 25 und 26; S. 98 bzw. 103). Dabei wurden die Korrelationsfaktoren für die biometrischen Daten "Geschlecht", "Alter", "Körpergröße" sowie der vier unterschiedlichen Körpergewichtsformen (BWact, BWpred, BWid, BWadj) berechnet. Als Berechnungsformeln wurden der BMI sowie die verschiedenen Körperoberflächen (BSAact, BSApred, BSAid und BSAadj) überprüft.

Den Einfluss der unterschiedlichen Anzahl an Messungen pro Patient wurde wie in Kapitel 4.3 und 4.4 beseitigt, indem die Korrelationsanalysen einerseits mit der ersten TKPTD-Messung (1ste) und andererseits mit den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten (\bar{x}) des Kollektivs durchgeführt wurden.

Die Korrelationsanalysen wurden einerseits im Evaluierungskollektiv (4.7.1) und andererseits im unabhängigen Validierungskollektiv (4.7.2) durchgeführt.

4.5.1 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Evaluierungskollektiv

Die Tab. 25 (S. 98) zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalysen im Evaluierungskollektiv. Zur besseren Übersicht sind erneut die schon aus Kapitel 4.3. bekannten Korrelationsfaktoren für die biometrischen Größen "♀-Geschlecht", "Alter", "Körpergröße" und die vier Körpergewichtsformen angegeben. Die Abb. 33-40 (S. 99-100) dienen der Veranschaulichung der Tab. 25. Dabei wird mit Blick auf die HI- und GEDVI-Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines Patienten jeweils der höchste Wert der neugeschaffenen Berechnungsformeln (Abb. 33 bzw. Abb. 37) mit dem aktuellen Indizierungsfaktor BSA_{act} bzw. BSA_{pred} verglichen (Abb. 34 bzw. Abb. 38). Darüber hinaus zeigen sie den größten erzielten Korrelationsfaktor der einzelnen biometrischen Größen (Abb. 35 bzw. Abb. 39) und den größten erreichten Korrelationsfaktor der aus biometrischen Werten kombinierten Berechnungsformeln (Abb. 36 bzw. Abb. 40).

	♀	Alter	Größe	BW				BMI	BSA				HZV BA_1ste	HZV BA_ \bar{x}	
				act	pred	id	adj		act	pred	id	adj			
HZV(n=234)	r	-0,212	0,336	0,288	0,324	0,325	0,343	0,141	0,346	0,367	0,369	0,383	0,543	0,537	
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,031	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
GEDV(n=234)	r	-0,268	0,363	0,366	0,359	0,359	0,407	0,228	0,429	0,409	0,406	0,447	0,574	0,580	
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,001	<0,001	=0,003	=0,003	<0,001	<0,001	<0,001	
												GEDV BA_1ste		GEDV BA_ \bar{x}	
HZV(n=234)	r	0,238	0,543	0,468	0,558	0,558	0,573	0,144	0,441	0,522	0,521	0,513	0,631	0,631	
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,028	<0,001	<0,001	0,071	<0,001	<0,001	<0,001	
GEDV(n=234)	r	0,233	0,591	0,510	0,608	0,608	0,625	0,232	0,535	0,573	0,571	0,592	0,687	0,706	
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	=0,041	=0,043	<0,001	<0,001	<0,001	

Tabelle 25: Korrelation des unindizierten HZV und GEDV mit biometrischen Daten und biometrisch angepassten Berechnungsformeln inklusive der aus dem Evaluationskollektiv erhobenen HZV_{BA_1ste}, HZV_{BA_ \bar{x}} , GEDV_{BA_1ste} und GEDV_{BA_ \bar{x}} ; (Spearman); (Evaluationskollektiv)

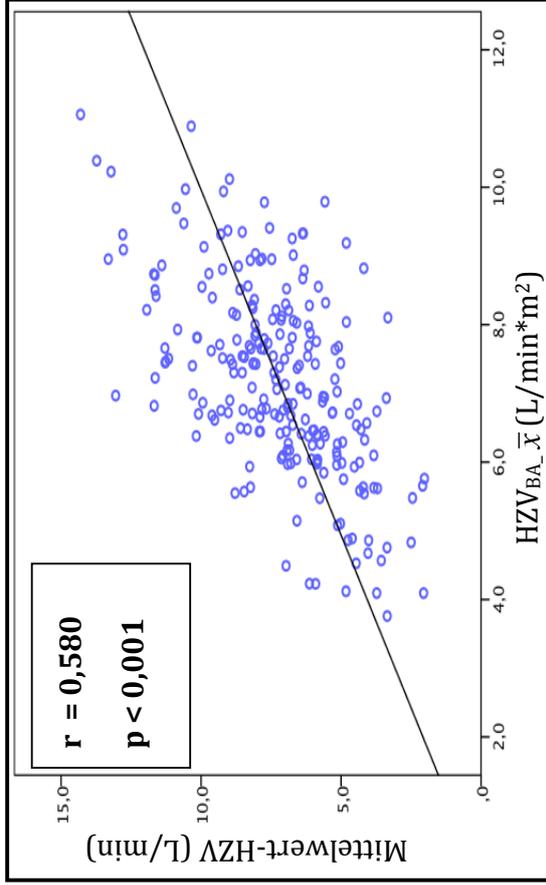


Abbildung 33: Korrelation der HZV- \bar{x} mit dem HZV $_{BA_x}$

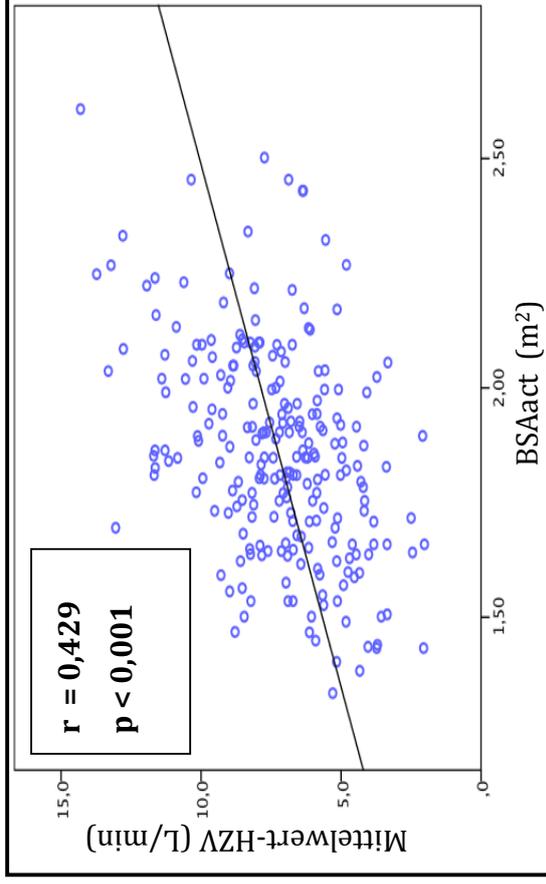


Abbildung 34: Korrelation der HZV- \bar{x} mit der BSAact

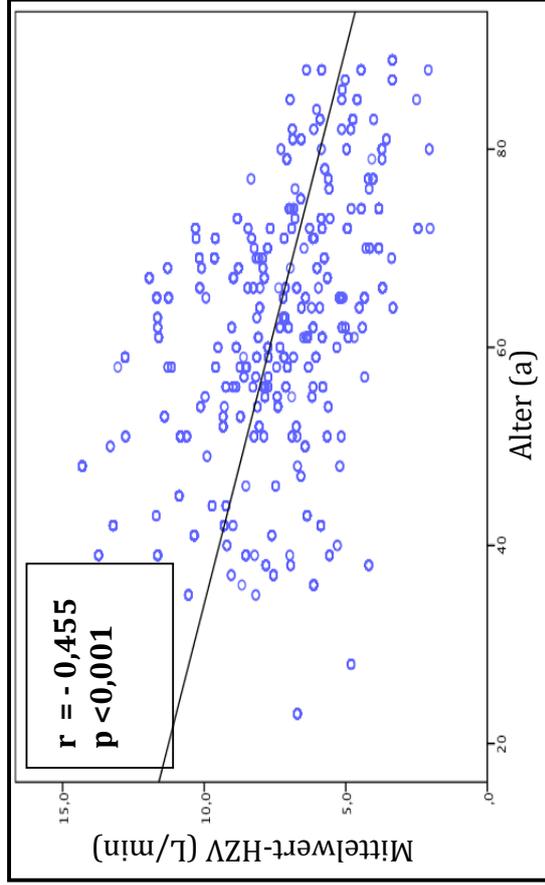


Abbildung 35: Korrelation der HZV- \bar{x} mit dem "Alter"

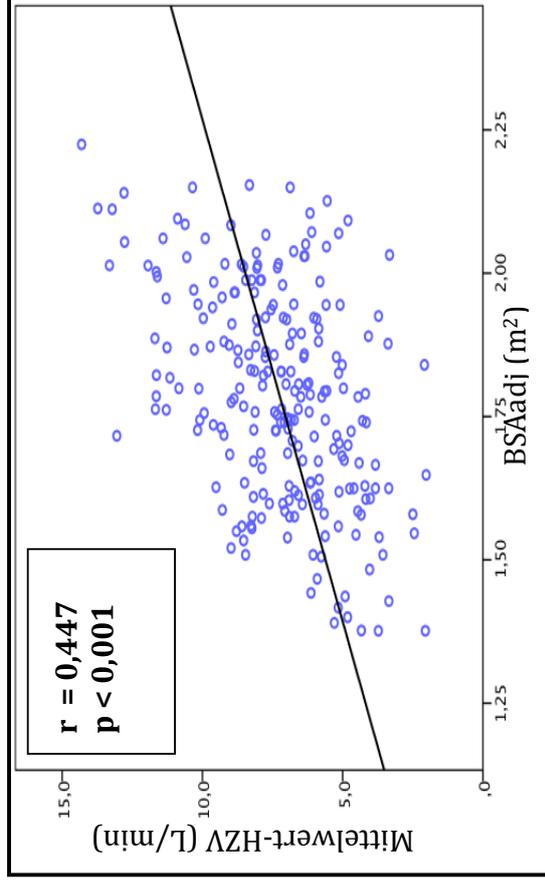


Abbildung 36: Korrelation der HZV- \bar{x} mit der BSAadj

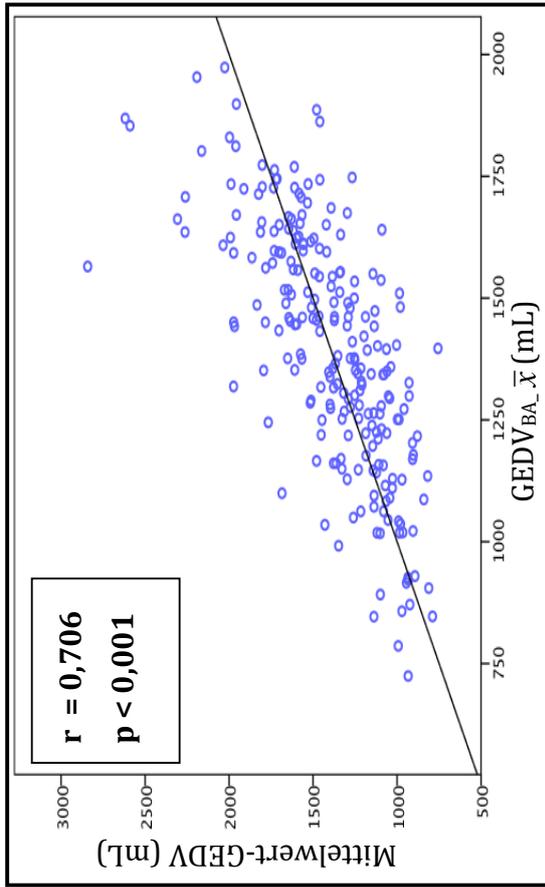


Abbildung 37: Korrelation der $GEDV_{BA_x̄}$ mit dem $GEDV_{BA_x̄}$

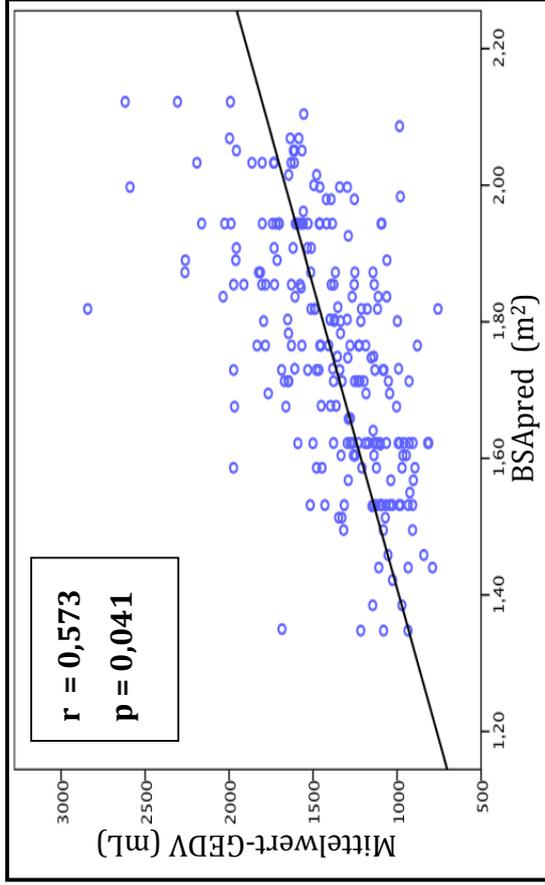


Abbildung 38: Korrelation der $GEDV_{x̄}$ mit der BSA_{pred}

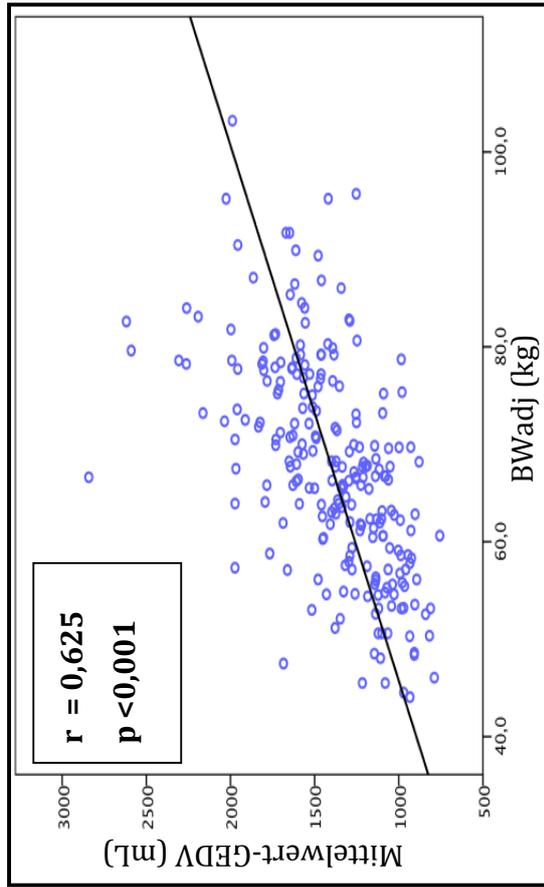


Abbildung 39: Korrelation der $GEDV_{x̄}$ mit dem " BW_{adj} "

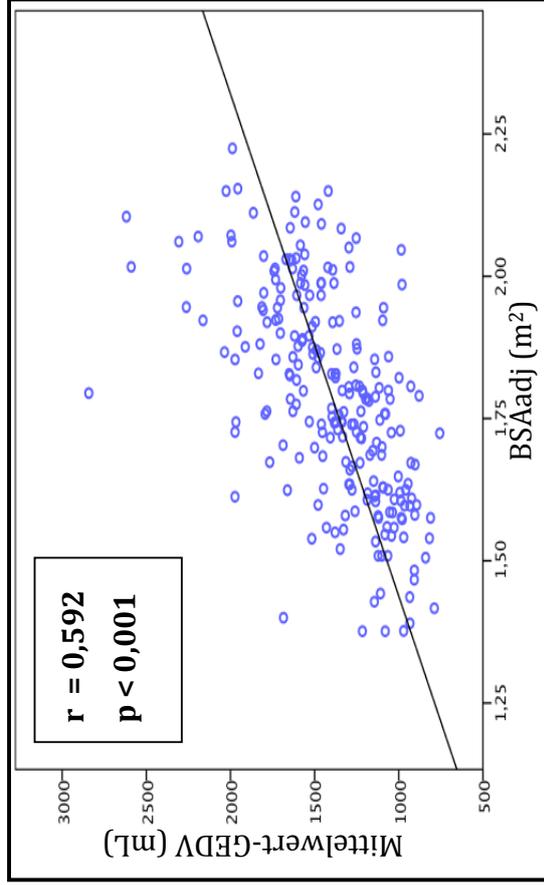


Abbildung 40: Korrelation der $GEDV_{x̄}$ mit der BSA_{adj}

Aus der Tab. 25 und den Abb. 33-40 ist zu erkennen, dass die auf Basis der multivariaten Regressionsanalyse gewonnenen Berechnungsformeln im Evaluierungskollektiv sowohl für das HZV als auch für das GEDV die höchsten Korrelationsfaktoren erzielen.

Bezogen auf das HZV liegt neben dem Korrelationsfaktor der aus der ersten TKPTD-Messung gewonnenen Berechnungsformel $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,543$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,574$, $p < 0,001$), auch der Korrelationsfaktor der aus den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten erhobenen Berechnungsformel $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ (1ste: $r = 0,537$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,580$, $p < 0,001$) deutlich über den Korrelationsfaktoren des ihnen folgenden Alters (HZV: 1ste: $r = -0,467$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = -0,455$, $p < 0,001$) und des BSAadj (HZV: 1ste: $r = 0,383$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,447$, $p < 0,001$). Das gegenwärtig verwendete BSAact nimmt unter den 14 geprüften Parametern mit einem $r = 0,346$ ($p < 0,001$) für die erste TKPTD-Messung und einem $r = 0,429$ ($p < 0,001$) für die Mittelwerte aller Messungen eines jeden Patienten lediglich Platz sieben bzw. fünf ein.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich für die Korrelationen mit dem GEDV ab. Auch hier erzielen die Korrelationsfaktoren der beiden neugeschaffenen Formeln, $\text{GEDV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,631$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,687$, $p < 0,001$) und $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ (1ste: $r = 0,631$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,706$, $p < 0,001$) die höchsten r -Werte im Evaluierungskollektiv. Wiederum liegen beide r -Werte deutlich über dem folgenden Wert des "BWadj" (1ste: $r = 0,573$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,625$, $p < 0,001$). Das aktuell zur Indizierung des GEDV verwendete "BSApred" erreicht mit r -Werten von $0,522$ ($p < 0,001$) für die erste TKPTD-Messung eines jeden Patienten und $0,429$ ($p < 0,001$) für die Mittelwerte aller Messungen eines jeden Patienten mit Platz sechs bzw. sieben von 14 getesteten Variablen nur Mittelmaß.

Stellt man die beiden Berechnungsmethoden $\text{BA}_{1\text{ste}}$ und $\text{BA}_{\bar{x}}$ im Evaluierungskollektiv einander gegenüber, fällt auf, dass die Formeln $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,543$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,574$, $p < 0,001$), $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ (1ste: $r = 0,537$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,580$, $p < 0,001$), $\text{GEDV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,631$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,687$, $p < 0,001$) und $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ (1ste: $r = 0,631$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,706$, $p < 0,001$) für das HZV bzw. für das GEDV jeweils vergleichbar hohe Werte annehmen.

Zusammenfassung:

Die neuen Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} , HZV_{BA_x} , $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ erzielen im Evaluierungskollektiv die höchsten Korrelationsfaktoren. Dabei sind der Korrelationsfaktor des HZV_{BA_1ste} mit dem des HZV_{BA_x} , und der des $GEDV_{BA_1ste}$ mit dem des $GEDV_{BA_x}$ vergleichbar.

4.5.2 Überprüfung der neuen Berechnungsformeln im Validierungskollektiv

Wie in Kapitel 4.5.1 dienen die Abb. 41-48 (S. 104-105) der Veranschaulichung der Tab. 26 (S. 103). Im Gegensatz zum vorherigen Kapitel wurden die aus dem Evaluierungskollektiv erhobenen, neugeschaffenen Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} , HZV_{BA_x} , $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ jedoch im unabhängigen Validierungskollektiv angewandt.

	♀	Alter	Größe	BW				BMI	BSA				HZV BA_1ste	HZV BA_̄	
				act	pred	id	adj		act	pred	id	adj			
HZV(n=49)	r	-0,339	0,488	0,603	0,484	0,486	0,691	0,490	0,644	0,484	0,488	0,689	0,721	0,749	
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
̄	r	-0,277	0,417	0,542	0,412	0,414	0,612	0,446	0,594	0,413	0,416	0,607	0,696	0,714	
		p	=0,054	=0,003	<0,001	=0,003	=0,003	>0,001	=0,001	<0,001	=0,003	=0,003	<0,001	<0,001	<0,001
GEDV(n=49)	r	-0,355	0,236	0,550	0,280	0,274	0,566	0,492	0,507	0,263	0,260	0,501	0,415	0,631	
		p	=0,012	=0,012	<0,001	=0,052	=0,057	<0,001	<0,001	=0,068	=0,071	<0,001	=0,003	<0,001	
		r	-0,367	0,267	0,546	0,308	0,303	0,574	0,482	0,513	0,293	0,290	0,519	0,433	0,641
		p	=0,009	=0,064	<0,001	=0,031	=0,034	<0,001	<0,001	<0,001	=0,041	=0,043	<0,001	=0,002	<0,001

Tabelle 26: Korrelation des unindizierten HZV und GEDV mit biometrischen Daten und biometrisch angepassten Berechnungsformeln inklusive der aus dem Evaluationskollektiv erhobenen HZV_{BA_1ste}, HZV_{BA_̄}, GEDV_{BA_1ste} und BA_̄ (GEDV); (Spearman); (Validierungskollektiv)

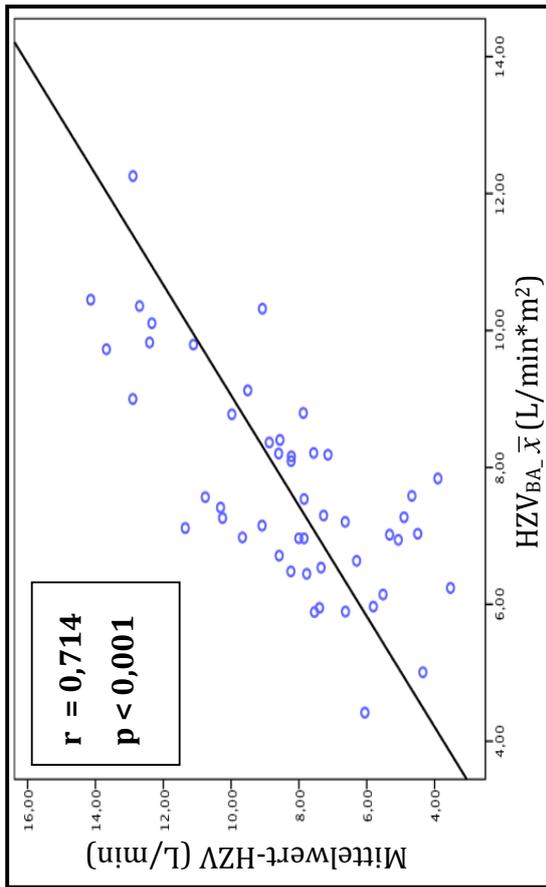


Abbildung 41: Korrelation der HZV- \bar{x} mit dem HZV_{BA} \bar{x}

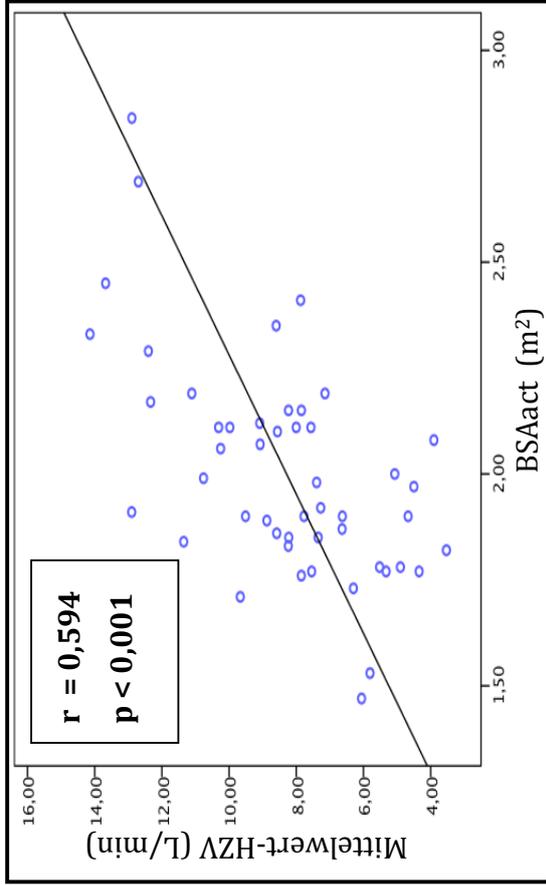


Abbildung 42: Korrelation der HZV- \bar{x} mit der BSAact

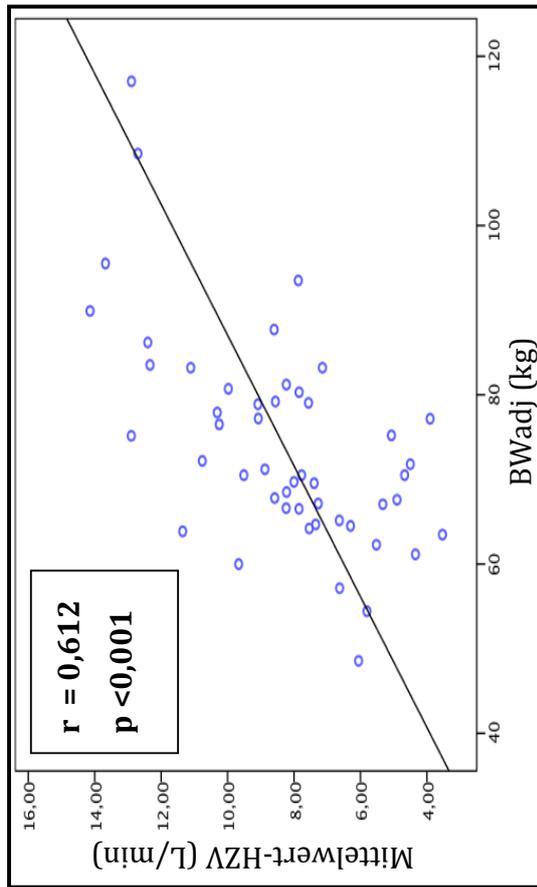


Abbildung 43: Korrelation der HZV- \bar{x} mit dem "BWadj"

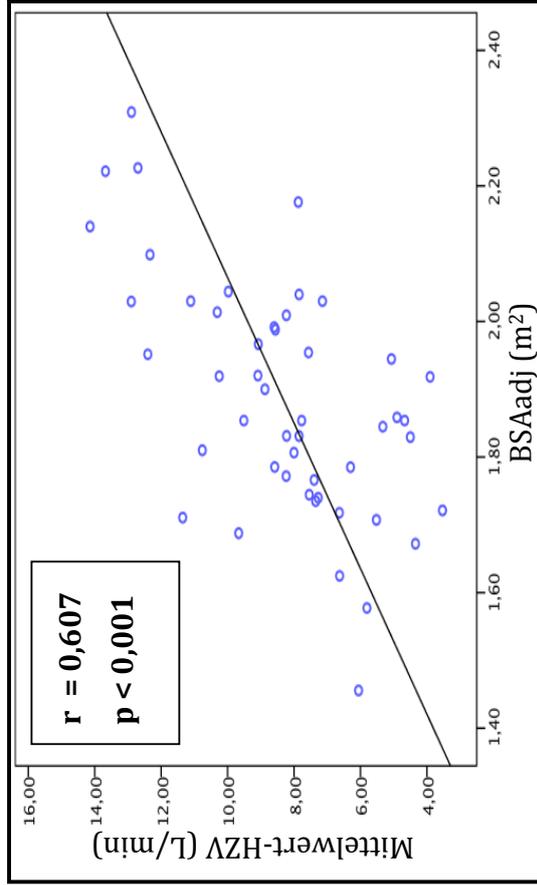


Abbildung 44: Korrelation der HZV- \bar{x} mit der BSAadj

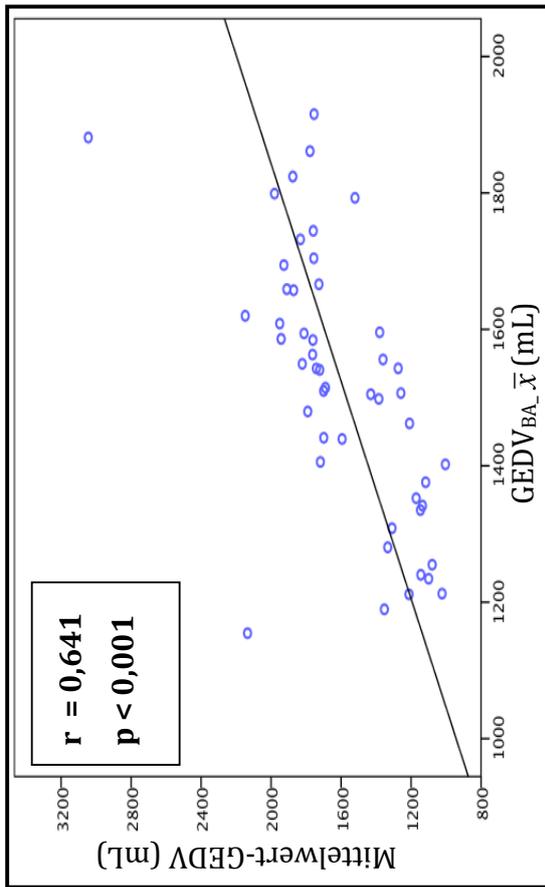


Abbildung 45: Korrelation der GEDV- \bar{x} mit dem GEDV $_{BA_x̄}$

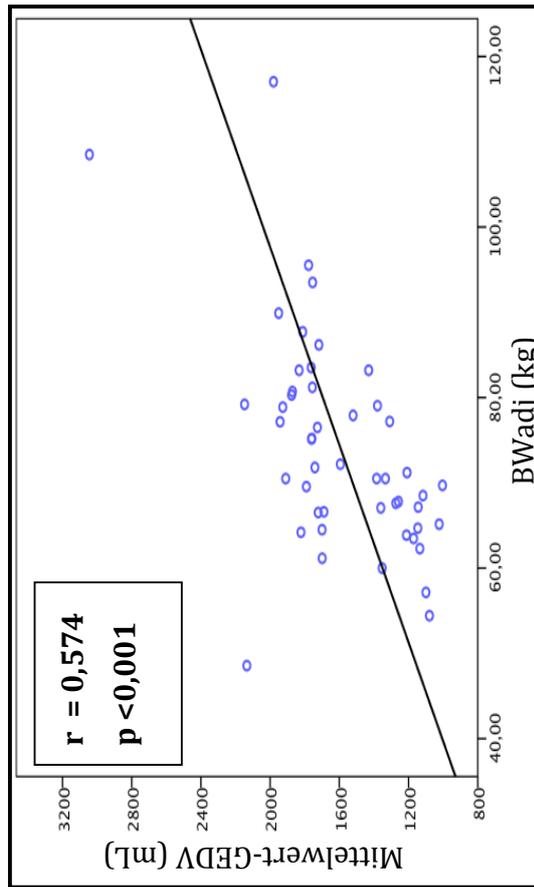


Abbildung 47: Korrelation der GEDV- \bar{x} mit dem BWadj

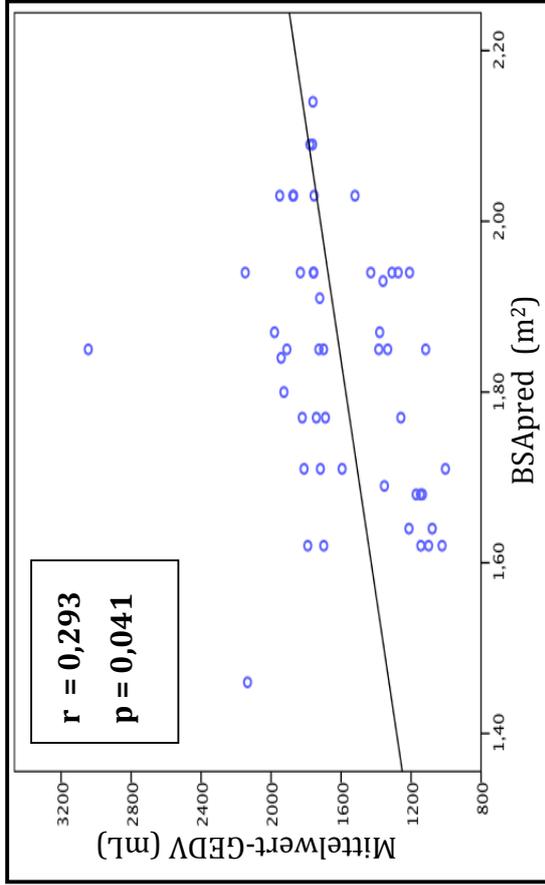


Abbildung 46: Korrelation der GEDV- \bar{x} mit der BSApred

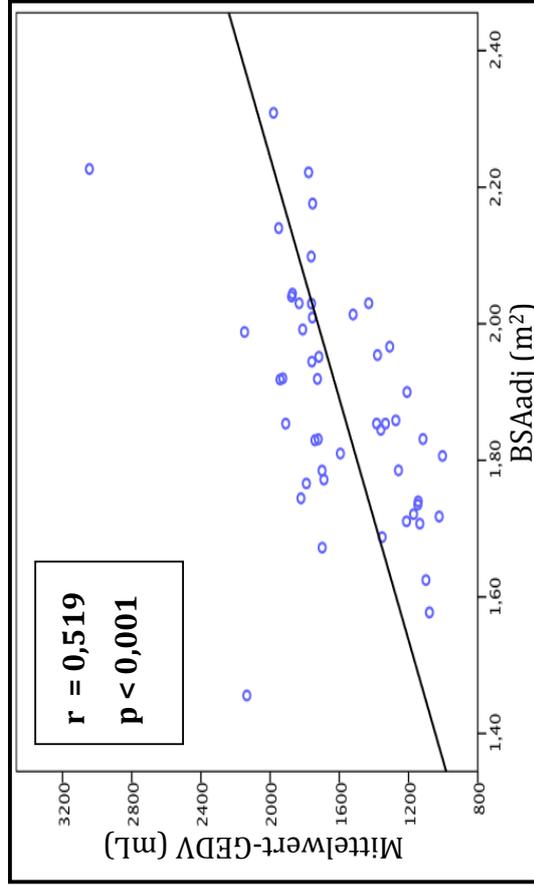


Abbildung 48: Korrelation der GEDV- \bar{x} mit der BSAadj

Aus den Abb. 41-48 und der Tab. 26 ist zu erkennen, dass die neuen Berechnungsformeln $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$, $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$, $\text{GEDV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ und $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ im unabhängigen Validierungskollektiv die höchsten Korrelationsfaktoren mit dem HZV bzw. dem GEDV aufweisen.

Sowohl der Korrelationsfaktor des $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,721$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,696$, $p < 0,001$) als auch der des $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$, (1ste: $r = 0,749$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,714$, $p < 0,001$) liegen deutlich über den Korrelationsfaktoren des ihnen folgenden "BWadj" (HZV: 1ste: $r = 0,691$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,612$, $p < 0,001$) und des "BSAadj" (HZV: 1ste: $r = 0,689$, $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,607$, $p < 0,001$). Das gegenwärtig verwendete "BSAact" nimmt unter den 14 geprüften Parametern mit einem $r = 0,644$ ($p < 0,001$) für die erste TKPTD-Messung eines jeden Patienten und einem $r = 0,594$ ($p < 0,001$) für die Mittelwerte aller Messungen eines jeden Patienten jeweils Platz fünf ein.

In Bezug auf die Korrelationen mit dem GEDV verfehlt die aus der ersten Messung eines jeden Patienten des Evaluierungskollektivs erhobene Berechnungsformel $\text{GEDV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,415$; $p = 0,003$; \bar{x} : $r = 0,433$, $p = 0,002$) im Validierungskollektiv die hohen r -Werte, die sie im Evaluierungskollektiv erzielte. Unter den 14 Testgrößen nimmt sie lediglich den 7. Platz ein. Im Gegensatz dazu erreicht die aus dem Mittelwert aller Messungen eines jeden Patienten des Evaluierungskollektivs erhobene Berechnungsformel $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$, (1ste: $r = 0,631$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,641$, $p < 0,001$) die höchsten r -Werte im Validierungskollektiv. Dabei liegen beide r -Werte wiederum deutlich über den folgenden Werten des BWadj (1ste: $r = 0,566$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,574$, $p < 0,001$). Die aktuell zur Indizierung des GEDV verwendete "BSApred" weist mit einem $p = 0,068$ für die erste TKPTD-Messung eines jeden Patienten im Validierungskollektiv keinen signifikanten Wert auf. Für die Mittelwerte aller Messungen eines jeden Patienten erreicht die "BSApred" mit einem $p = 0,041$ zwar signifikante Werte, nimmt mit dem dazugehörigen $r = 0,293$ jedoch lediglich Platz elf von 14 ein.

Zusammenfassung:

Im unabhängigen Validierungskollektiv erzielen die neuen Berechnungsformeln $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$, $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ und $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ die höchsten Korrelationsfaktoren mit dem HZV bzw. dem GEDV. Die Korrelationsfaktoren aus den Berechnungsformeln $\text{HZV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ und $\text{HZV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ waren dabei vergleichbar. Im Gegensatz dazu übertraf die $\text{GEDV}_{\text{BA}_{\bar{x}}}$ -Formel, die das "BWact" in ihrer Berechnung berücksichtigt, die Formel $\text{GEDV}_{\text{BA}_{1\text{ste}}}$ (1ste: $r = 0,415$; $p < 0,001$; \bar{x} : $r = 0,433$, $p < 0,001$) deutlich.

4.6 Definition der Indizes $HI_{balanced}$ und $GEDVI_{balanced}$

Die aus der multiplen Regressionsanalyse gewonnenen Berechnungsformeln BA_{1ste} und $BA_{\bar{x}}$ liefern lediglich absolute Werte. Um die errechneten Werte für den klinischen Gebrauch nutzbar und unter verschiedenen Patienten vergleichbar zu machen, wurden die beiden Indizes $HI_{balanced}$ und $GEDVI_{balanced}$ definiert.

4.6.1 Definition des $HI_{balanced_{1ste}}$ und des $HI_{balanced_{\bar{x}}}$

Der $HI_{balanced_{1ste}}$ ist definiert durch den Quotienten aus dem durch transkardiopulmonale Thermodilution gemessenen HZV und dem über biometrische Parameter berechneten $HZV_{BA_{1ste}}$. Der $HI_{balanced_{\bar{x}}}$ ist definiert durch den Quotienten aus dem durch transkardiopulmonale Thermodilution gemessenen HZV und dem über biometrische Parameter berechneten $HZV_{BA_{\bar{x}}}$.

$$HI_{balanced_{1ste}} = \frac{HZV_{TKPTD}}{HZV_{BA_{1ste}}}$$

$$HI_{balanced_{\bar{x}}} = \frac{HZV_{TKPTD}}{HZV_{BA_{\bar{x}}}}$$

$HI_{balanced_{1ste}}$ = Herzindex $balanced_{1ste}$ (dimensionslos); $HI_{balanced_{\bar{x}}}$ = Herzindex $balanced_{\bar{x}}$ (dimensionslos); HZV_{TKPTD} = Herzzeitvolumen aus transkardiopulmonaler Thermodilutionsmessung (l/t); $HZV_{BA_{1ste}}$ = Herzzeitvolumen errechnet aus der Formel für biometrisch angepasstes Herzzeitvolumen basierend auf der ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten; $HZV_{BA_{\bar{x}}}$ = Herzzeitvolumen errechnet aus der Formel für biometrisch angepasstes Herzzeitvolumen basierend auf den Mittelwerten aller Messungen eines jeden Patienten

4.6.2 Definition des $GEDVI_{balanced}$

Der $GEDVI_{balanced}$ ist definiert durch den Quotienten aus dem auf Basis der transkardiopulmonalen Thermodilution errechneten GEDV und dem über biometrische Parameter berechneten $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$.

$$GEDVI_{balanced} = \frac{GEDV_{TKPTD}}{GEDV_{BA_{\bar{x}}}}$$

$GEDVI_{balanced}$ = globaler end-diastolischer Volumenindex $balanced$ (dimensionslos); $GEDV_{TKPTD}$ = globales end-diastolisches Volumen aus transkardiopulmonaler Thermodilutionsmessung (mL); $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$ = globales end-diastolisches Volumen errechnet aus der Formel für biometrisch angepasstes Herzzeitvolumen basierend auf den Mittelwerten aller Messungen eines jeden Patienten

4.7 Überprüfung der Indizes HI_{balanced} und $GEDVI_{\text{balanced}}$

Um die neu geschaffenen Indizes zu prüfen, wurden analog zum Kapitel 4.3 Korrelationsanalysen im Validierungskollektiv durchgeführt. Zusätzlich wurde die Korrelation der neuen Indizes geprüft. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.7.1 dargestellt.

In Kapitel 4.7.2 wurde darüber hinaus die Fähigkeit des GEDV und seiner verschiedenen Indizierungen, die kritischen Grenzwerte " $HI_{\text{BSAact}} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $HI_{\text{BSAact}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " zu erkennen untersucht. Dabei prüfte man ebenfalls die Vorhersage der gleichen Grenzwerte von HI_{BSApred} , HI_{BSAid} und HI_{BSAadj} . Diese Analyse wurde sowohl im Evaluierungskollektiv (Kapitel 4.7.2.1) als auch im Validierungskollektiv (Kapitel 4.7.2.2) durchgeführt.

4.7.1 Vergleich von Korrelationsfaktoren im Validierungskollektiv

Die Abb. 49-52 demonstrieren beispielhaft die Korrelation der unindizierten Werte HZV vs. $GEDV$ (Abb. 49), der aktuellen Indizierungen HI_{BSAact} vs. $GEDVI_{\text{BSApred}}$ (Abb. 50) sowie der neuen Indizierungen $HI_{\text{balanced}_1\text{ste}}$ vs. $GEDVI_{\text{balanced}}$ (Abb. 51) und $HI_{\text{balanced}_\bar{x}}$ vs. $GEDVI_{\text{balanced}}$ (Abb. 52). Die Analysen wurden jeweils an den ersten TKPTD-Messungen eines jeden Patienten des Validierungskollektivs durchgeführt.

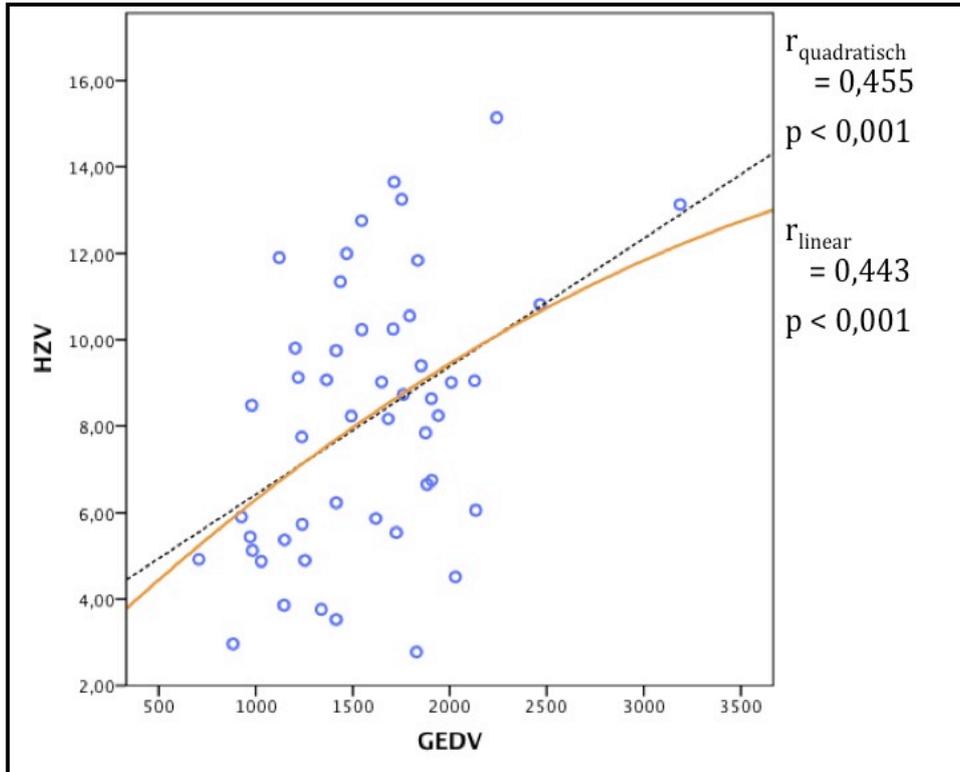


Abbildung 49: Korrelation des HZV mit dem GEDV (1ste/Validierungskollektiv)

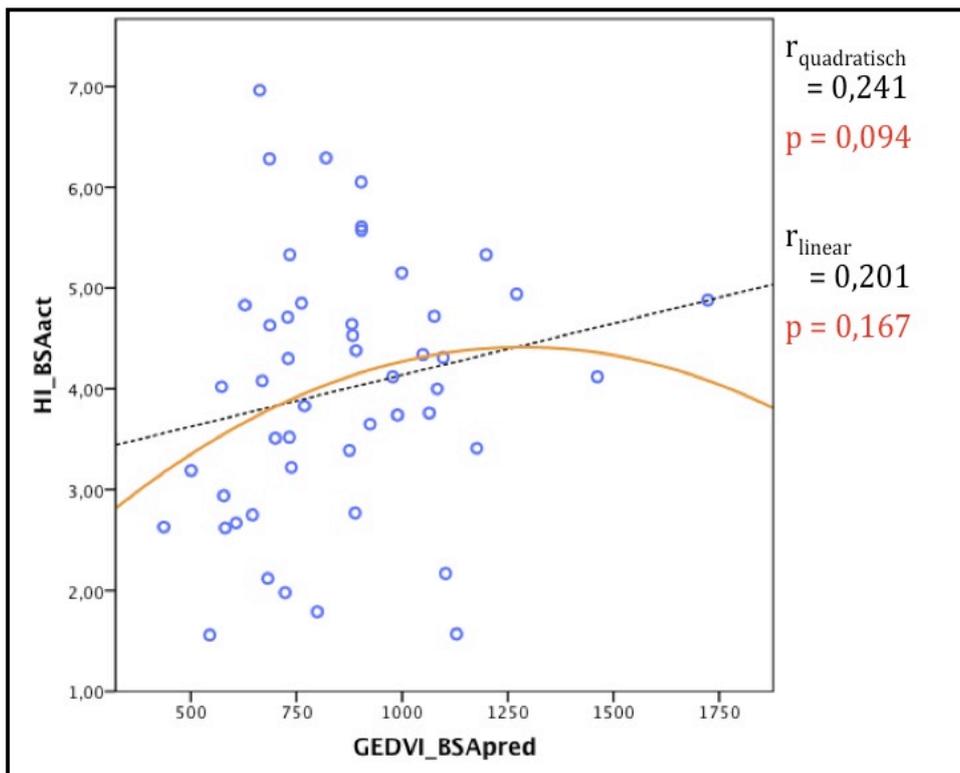


Abbildung 50: Korrelation HI_{BSAact} mit dem $GEDVI_{BSApred}$ (1ste/Validierungskollektiv)

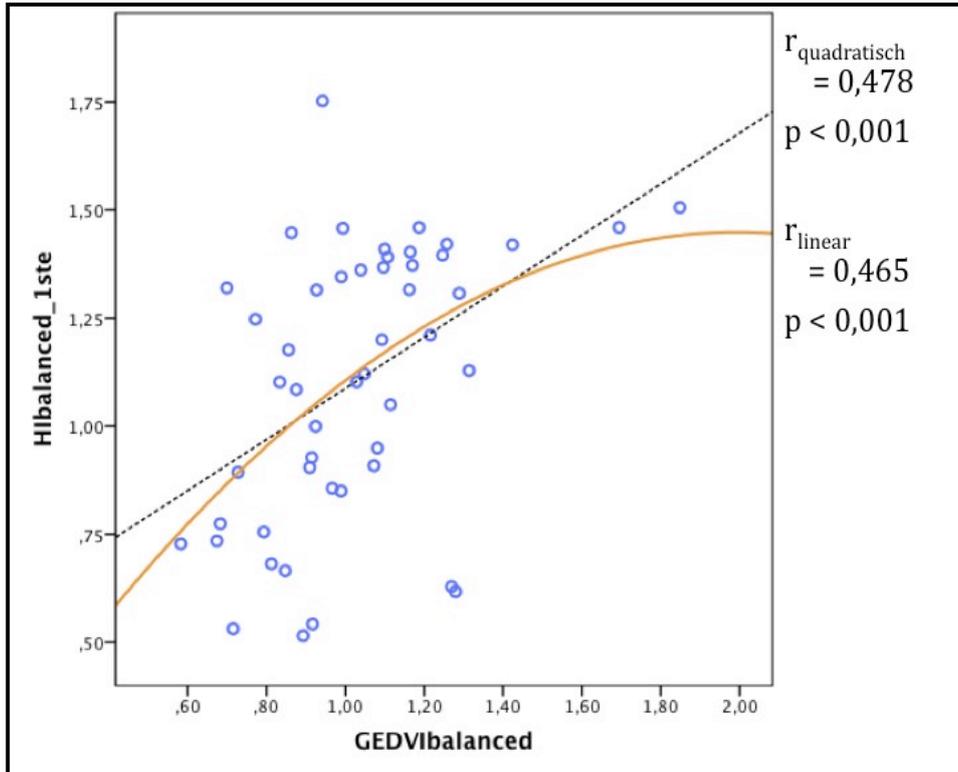


Abbildung 51: Korrelation $HI_{\text{balanced}_1\text{ste}}$ mit dem $GEDVI_{\text{balanced}}$ (1ste/Validierungskollektiv)

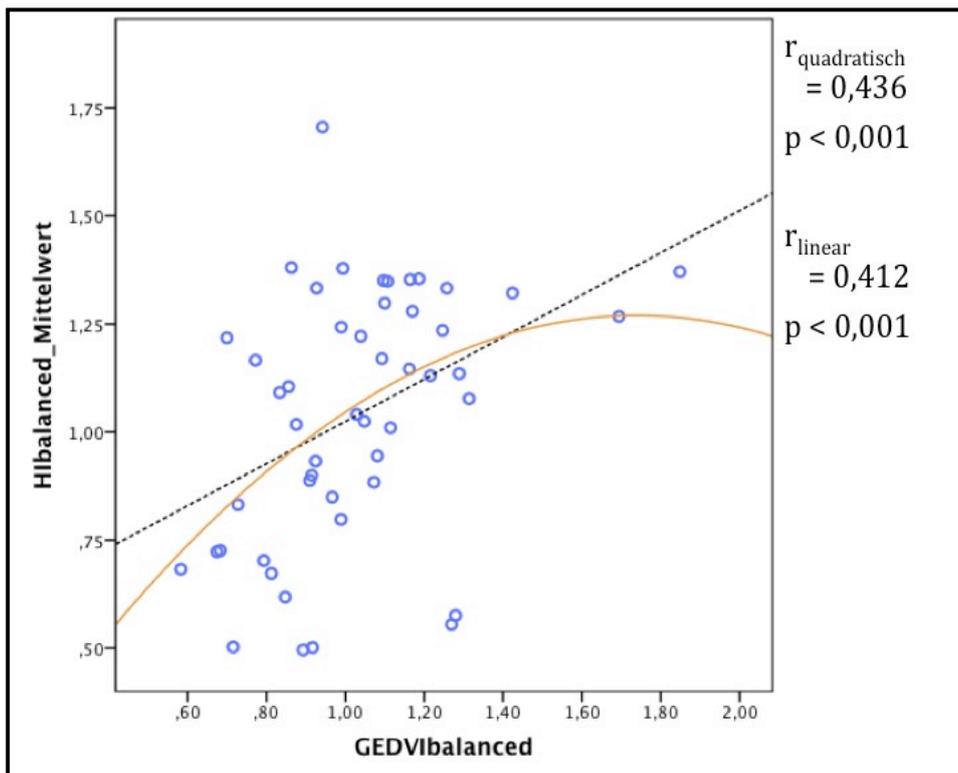


Abbildung 52: Korrelation $HI_{\text{balanced}_\bar{x}}$ mit dem $GEDVI_{\text{balanced}}$ (1ste/Validierungskollektiv)

Wie aus den Abb. 49-52 zu entnehmen ist, weisen sowohl das HZV mit dem GEDV sowie die neuen Indizes signifikante lineare und quadratische Korrelationskoeffizienten auf. Hingegen erreichen die aktuellen Indizes HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$ mit $p = 0,094$ bzw. $p = 0,167$ keinen signifikanten Korrelationswert.

Die quadratischen Korrelationskoeffizienten (HZV vs. GEDV: $r_{quadratisch} = 0,455$; $HI_{balanced_1ste}$ vs. $GEDVI_{balanced}$: $r_{quadratisch} = 0,478$; $HI_{balanced_x}$ vs. $GEDVI_{balanced}$: $r_{quadratisch} = 0,436$) sind den linearen wiederum überlegen. Der Korrelationskoeffizient der Indizierungsvarianten $HI_{balanced_x}$ und $GEDVI_{balanced}$ liegt jedoch immer leicht unter dem der unindizierten Werte. $HI_{balanced_1ste}$ vs. $GEDVI_{balanced}$ erreicht hingegen im unabhängigen Validierungskollektiv höhere Korrelationsfaktoren als die unindizierten Werte HZV und GEDV.

4.7.2 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte

4.7.2.1 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte im Evaluierungskollektiv

Die Abb. 53 und 54 zeigen beispielhaft die ROC-Kurve für " $HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " der Testvariablen GEDV, $GEDVI_{BSAact}$ und $GEDVI_{BSAbalanced}$. In Tab. 27 (S. 113) sind die ROC-AUC-Werte aller geprüften Indizierungen im Evaluierungskollektiv aufgelistet.

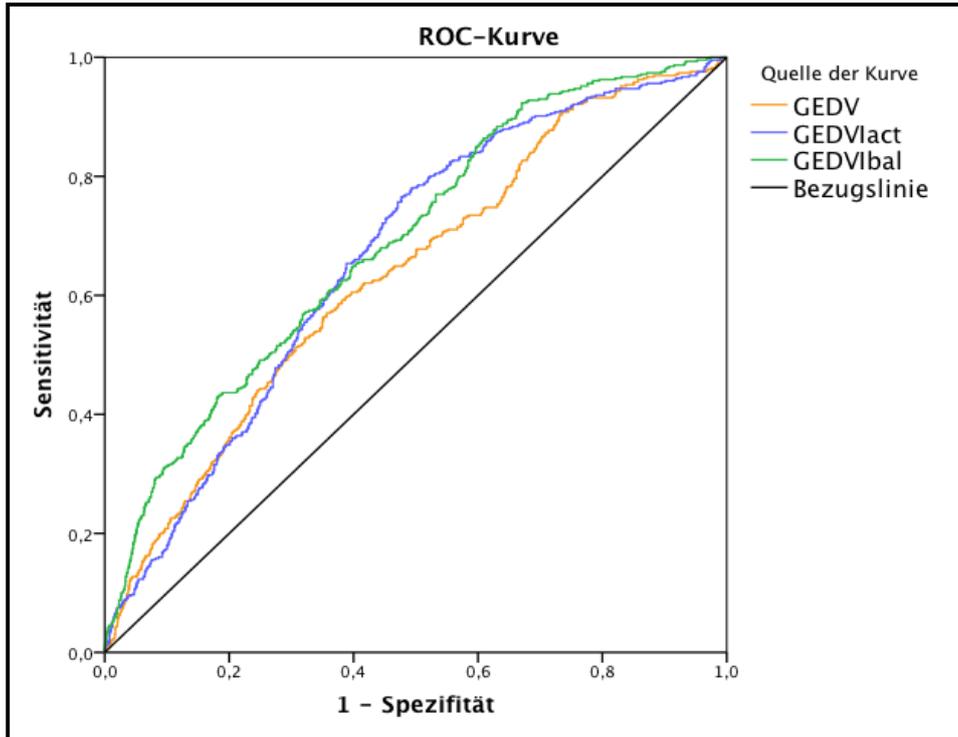


Abbildung 53: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage " $HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ " (Evaluierungskollektiv)

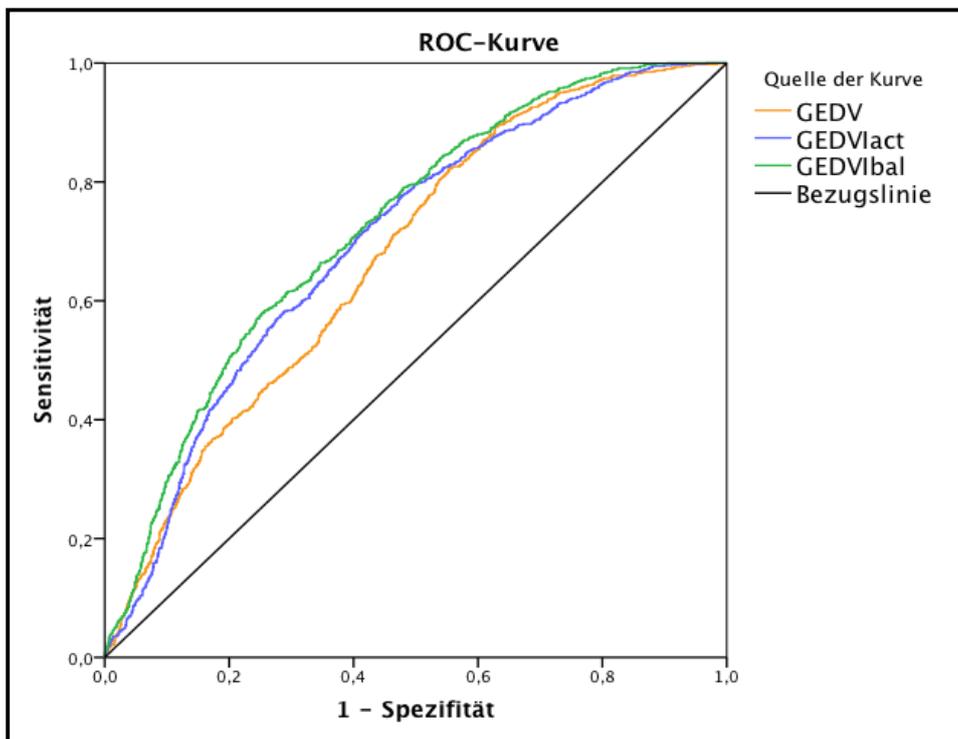


Abbildung 54: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage " $HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$ " (Evaluierungskollektiv)

Evaluierungskollektiv (n = 3812)		Testvariable							
		GEDV	GEDVI _{BSAact}	GEDVI _{BSApred}	GEDVI _{BSAid}	GEDVI _{BSAadj}	GEDVI _{balanced}		
Zustandsvariable $x \wedge 2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$	HI _{BSAact}	AUC	0,636	0,664	0,588	0,590	0,634	0,689	
		95%-KI	0,548-0,724	0,601-0,727	0,497-0,679	0,499-0,681	0,568-0,699	0,615-0,763	
	HI _{BSApred}	AUC	0,721	0,654	0,693	0,694	0,682	0,758	
		95%-KI	0,647-0,769	0,571-0,736	0,618-0,768	0,619-0,770	0,602-0,762	0,695-0,822	
	HI _{BSAid}	AUC	0,730	0,660	0,700	0,702	0,689	0,789	
		95%-KI	0,657-0,803	0,579-0,740	0,627-0,774	0,628-0,775	0,611-0,767	0,701-0,825	
	HI _{BSAadj}	AUC	0,692	0,664	0,656	0,658	0,668	0,731	
		95%-KI	0,617-0,768	0,592-0,736	0,580-0,732	0,582-0,733	0,598-0,739	0,667-0,795	
	$x > 5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$	HI _{BSAact}	AUC	0,675	0,700	0,664	0,665	0,690	0,723
			95%-KI	0,598-0,751	0,629-0,773	0,588-0,740	0,589-0,740	0,623-0,758	0,657-0,789
		HI _{BSApred}	AUC	0,676	0,644	0,657	0,658	0,659	0,694
			95%-KI	0,604-0,749	0,576-0,712	0,584-0,731	0,585-0,731	0,595-0,724	0,632-0,756
HI _{BSAid}		AUC	0,675	0,642	0,654	0,655	0,657	0,691	
		95%-KI	0,604-0,759	0,575-0,710	0,583-0,726	0,583-0,726	0,594-0,721	0,630-0,753	
HI _{BSAadj}		AUC	0,678	0,672	0,663	0,663	0,677	0,709	
		95%-KI	0,602-0,754	0,605-0,739	0,586-0,740	0,587-0,740	0,612-0,741	0,647-0,771	

Tabelle 27: ROC-Analyse zur Vorhersage des Zustands "HI_{xxx} < 2,5 L/min*m²" und "HI_{xxx} > 5 L/min*m²" durch das GEDV und dessen unterschiedliche Indizierungen (Evaluierungskollektiv)

Der $GEDVI_{balanced}$ weist mit 0,689 ($HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,758 ($HI_{BSApred} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,789 ($HI_{BSAid} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) und 0,731 ($HI_{BSAadj} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) stets die größten ROC-AUC-Werte aller geprüften Testvariablen auf (Tab. 27). Dabei liegt der $GEDVI_{balanced}$ konsequent über den grau unterlegten ROC-AUC-Werten der identisch indizierten Indizes.

Alle genannten Beobachtungen treffen ebenfalls auf die Zustandsvariable aller geprüften " $HI_{BSA} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " zu. Auch hier nahm der $GEDVI_{balanced}$ mit 0,723 ($HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,694 ($HI_{BSApred} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,691 ($HI_{BSAid} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) und 0,709 ($HI_{BSAadj} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) stets die größten ROC-AUC-Werte an.

4.7.2.2 Vorhersagekraft des GEDV und der GEDV-Indizes für klinische Grenzwerte im Validierungskollektiv

Wie in 4.7.2.1 demonstrieren die Abb. 55 und 56 beispielhaft die ROC-Kurve für " $HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " der Testvariablen GEDV, $GEDVI_{BSAact}$ und $GEDVI_{BSAbalanced}$. Tab. 28 (S. 116) gibt wiederum die ROC-AUC-Werte der zusätzlich geprüften Indizierungen an. Diesmal wurden die aus dem Evaluierungskollektiv erhobene Berechnungsformel jedoch auf die ersten Messungen eines jeden Patienten im unabhängigen Validierungskollektiv angewandt.

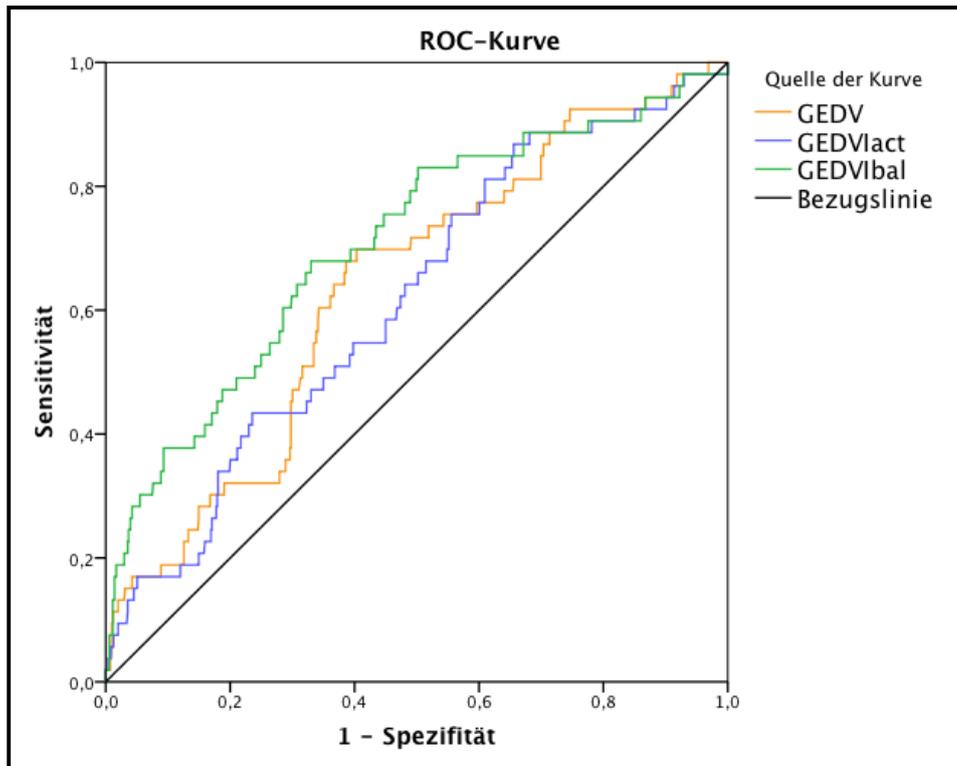


Abbildung 55: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage " $HI_{BSAact} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " (Validierungskollektiv)

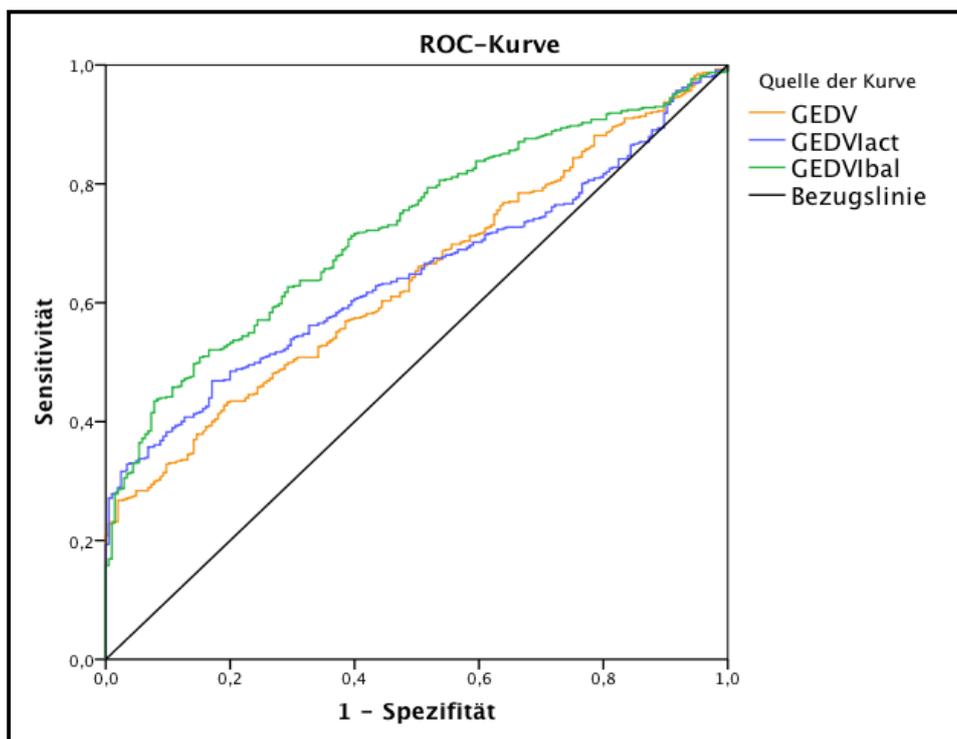


Abbildung 56: ROC-AUC-Kurven zur Vorhersage " $HI_{BSAact} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " (Validierungskollektiv)

Validierungskollektiv (n = 763)		Testvariable									
		GEDV	GEDVI _{BSAact}	GEDVI _{BSApred}	GEDVI _{BSAid}	GEDVI _{BSAadj}	GEDVI _{balanced}				
Zustandsvariable $x < 2,5 \text{ L/min}^2$	HI _{BSAact}	AUC	0,637	0,616	0,647	0,646	0,639	0,707			
		95%-KI	0,487-0,786	0,464-0,769	0,492-0,803	0,490-0,803	0,484-0,795	0,554-0,860			
	HI _{BSApred}	AUC	0,656	0,594	0,662	0,660	0,638	0,714			
		95%-KI	0,468-0,844	0,415-0,774	0,472-0,851	0,470-0,850	0,449-0,827	0,536-0,892			
	HI _{BSAid}	AUC	0,678	0,616	0,686	0,685	0,662	0,735			
		95%-KI	0,500-0,857	0,441-0,791	0,500-0,791	0,504-0,865	0,481-0,843	0,570-0,899			
	HI _{BSAadj}	AUC	0,641	0,596	0,654	0,653	0,633	0,706			
		95%-KI	0,463-0,818	0,423-0,769	0,479-0,829	0,476-0,829	0,457-0,809	0,546-0,867			
	$x > 5 \text{ L/min}^2$	HI _{BSAact}	AUC	0,640	0,646	0,634	0,633	0,644	0,725		
			95%-KI	0,501-0,779	0,514-0,779	0,507-0,761	0,505-0,761	0,516-0,771	0,627-0,822		
HI _{BSApred}		AUC	0,696	0,596	0,700	0,699	0,647	0,737			
		95%-KI	0,569-0,824	0,440-0,753	0,575-0,825	0,572-0,824	0,510-0,858	0,634-0,840			
HI _{BSAid}		AUC	0,688	0,591	0,692	0,691	0,641	0,727			
		95%-KI	0,560-0,816	0,437-0,745	0,567-0,817	0,564-0,817	0,503-0,777	0,622-830			
HI _{BSAadj}		AUC	0,672	0,607	0,670	0,669	0,640	0,725			
		95%-KI	0,573-0,834	0,431-0,720	0,588-0,840	0,585-0,839	0,507-0,776	0,628-0,829			

Tabelle 28: ROC-Analyse zur Vorhersage des Zustands " $HI_{xxx} < 2,5 \text{ L/min}^2$ " und " $HI_{xxx} > 5 \text{ L/min}^2$ " durch das GEDV und dessen unterschiedliche Indizierungen (Validierungskollektiv)

Wie im Evaluierungskollektiv weist der $\text{GEDVI}_{\text{balanced}}$ mit 0,707 ($\text{HI}_{\text{BSAact}} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,714 ($\text{HI}_{\text{BSApred}} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,735 ($\text{HI}_{\text{BSAid}} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) und 0,706 ($\text{HI}_{\text{BSAadj}} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) auch im Validierungskollektiv die größten ROC-AUC-Werte aller geprüften Testvariablen auf. Dabei übertreffen die ROC-AUC-Werte des $\text{GEDVI}_{\text{balanced}}$ konsequent die grau unterlegten Werte der identisch indizierten Indizes.

Die eben genannten Beobachtungen treffen auch auf die Zustandvariablen aller geprüften $\text{HI}_{\text{BSA}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ im Validierungskollektiv zu. Auch hier nahm der $\text{GEDVI}_{\text{balanced}}$ mit 0,725 ($\text{HI}_{\text{BSAact}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,737 ($\text{HI}_{\text{BSApred}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$), 0,727 ($\text{HI}_{\text{BSAid}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) und 0,725 ($\text{HI}_{\text{BSAadj}} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) stets die größten ROC-AUC-Werte an.

5 Diskussion

5.1 Auswirkungen der unterschiedlichen Indizierung des HZV und des GEDV

Nach denen in Kapitel 2. "Fragestellung" definierten Zielen der Studie werden zunächst die Auswirkungen der unterschiedlichen Indizierungen des HZV (Kapitel 5.1.1) und des GEDV (Kapitel 5.1.2) diskutiert.

5.1.1 Unterschiedliche HZV-Indizierungen nehmen nur im Kollektiv "Normalgewichtig" vergleichbare Werte an

Aktuell wird das HZV im klinischen Alltag zumeist bezogen auf die "BSAact" indiziert (BEUTLER 2004, STELFOX 2006, DEWEY 2008, ADLER 2012a). Ihre Berechtigung findet diese Methode unter anderem in Studien von G. Cayler oder L. Krovetz. Cayler konnte in seiner Studie einen überaus hohen Korrelationsfaktor ($r = 0,92$) zwischen dem HZV und der "BSAact" nachweisen. Darüber hinaus zeigten sowohl Cayler als auch Krovetz, dass die "BSAact" über Altersgruppen und Geschlecht hinweg besser mit dem HZV korreliert als das "BWact" (CAYLER 1963, KROVETZ 1965). Auch aktuellere Studien von 1997 und 2006 gaben dem HI_{BSAact} gegenüber einem HI indiziert mit dem "BWact" den Vorrang (DE SIMONE 1997, STELFOX 2006).

Allerdings hängt der hohe Korrelationsfaktor, den Cayler 1963 in seinen Studien erhielt, wohl stark mit dem betrachteten pädiatrischen Patientengut zusammen. In einem erwachsenen Patientengut, in dem eine stärkere Schwankung des individuellen Körpergewichts bei einer weit geringeren Schwankung der Körpergröße berücksichtigt werden muss, war bis jetzt kein ähnlich hoher Korrelationsfaktor nachweisbar.

Die von Cayler, Krovetz, de Simone und Stelfox beschriebene höhere Korrelation des HZV mit der "BSAact" als mit dem "BWact", ist wohl auch auf die beschriebenen Schwankungen zurückzuführen. Die "BSAact" berücksichtigt neben dem "BWact" auch die Körpergröße des Patienten. In höheren BMI-Bereichen würde eine Indizierung, die lediglich auf dem "BWact" beruht, zwangsläufig durch dessen starken Einfluss verzerrt werden. In einem erwachsenen Patientengut mit normal-, übergewichtigen und adipösen Patienten, erreicht das "BWact" somit stets niedrigere Korrelationsfaktoren mit dem HZV als die "BSAact".

Dennoch wird gerade die scheinbar mäßigende Wirkung des "BSAact" vor allem in

höheren BMI-Bereichen zunehmend in Frage gestellt. Beutler wies mit seiner 2004 beschriebenen Fallstudie daraufhin, dass, je nachdem welche Art des Körpergewichts zur Berechnung des "BSA" herangezogen wird, die daraus abgeleiteten Herzindizes unterschiedliche klinische Zustände widerspiegeln (BEUTLER 2004). Auch Adler zeigte vor kurzem die Notwendigkeit einer geeigneten Indizierung (ADLER 2012a) für die steigende Anzahl adipöser Patienten auf Intensivstationen (SAKR 2008, HOGUE 2009). Hingegen nahm er an, dass die verschiedenen BSA-Berechnungsformeln für Patienten im normalgewichtigen und übergewichten BMI-Bereich vergleichbare Werte liefern.

Die theoretische Abb. 19 der vorliegenden Studie macht bereits deutlich, dass, je nachdem welches Körpergewicht zur Berechnung der "BSA" verwendet wird, die daraus abgeleiteten Herzindizes mit steigenden BMI zunehmend von einander abweichen.

Diese theoretische Überlegung wird durch die Daten dieser Studie gestützt. In Bezug auf den aktuell verwendeten " HI_{BSAact} " stiegen die Unterschiede zu den anderen Indizierungsmethoden im Evaluierungskollektiv mit dem BMI signifikant ($p < 0,001$) an (Tab. 7). Dabei lässt die Abb. 21 erkennen, dass klinisch relevante Unterschiede ($x > 0,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2 = 20\%$ des Normalwertintervalls) vor allem bei höheren BMI-Werten, aber auch bereits im oberen BMI-Normbereich auftreten. Die Höhe der Unterschiede sind dabei stark vom BMI abhängig (Tab. 9; ROC-AUC: 0,955-0,996). So ergeben sich mit BMI-Grenzwerten von $18,0 \text{ kg/m}^2$ und $27,9 \text{ kg/m}^2$ schon bei Patienten mit geringem Untergewicht ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) bzw. mäßigem Übergewicht ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Indizierungen (Tab. 9).

Diese Ergebnisse werden durch die Analyse der klinischen Einteilung der HZV-Messungen bestätigt. Wie aus der Abb. 25 und der Tab. 11 zu erkennen ist, verdoppelt sich im Kollektiv "Adipositas" ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) der Anteil an TKPTD-Messungen mit erhöhtem HI-Wert ($\geq 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) von $\approx 20\%$ (HI_{BSAact}) über $\approx 30\%$ (HI_{BSAadj}) und $\approx 38\%$ ($HI_{BSApred}$) auf letztlich $\approx 40\%$ (HI_{BSAid}). Ebenso reduziert sich der Anteil an Messungen mit erniedrigtem HI-Wert ($< 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$) von $\approx 16\%$ (HI_{BSAact}) über $\approx 6\%$ (HI_{BSAadj}) auf letztlich $\approx 2\%$ ($HI_{BSApred}$, HI_{BSAid}) um den Faktor acht. Zwar nehmen die unterschiedlichen Herzindizes in der Gegenüberstellung keine gegensätzlichen klinischen Kategorien ein, jedoch führt jede fünfte (HI_{BSAact} vs. HI_{BSAadj} : $\approx 20\%$) bis dritte (HI_{BSAact} vs. $HI_{BSApred}$: $\approx 32\%$; HI_{BSAact} vs. HI_{BSAid} : $\approx 33\%$) HZV-Messung zu einer unterschiedlichen klinischen Kategorie (Tab. 14; Abb. 27).

Die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Herzindizes verstärken sich nochmals, wenn zudem das Geschlecht berücksichtigt wird (Tab. 11; Abb. 25). So wird im Kollektiv "Adipositas & ♀" nach dem "HI_{BSAact}" lediglich jede 25. Messung (4,1%) als erhöht betrachtet. Der "HI_{BSAid}" ordnet hingegen jede sechste Messung (16,0%) als erhöht ein (Abb. 25). Diese Unterschiede zwischen den Indizierungen bestehen auch in den als erniedrigt eingestuften Messungen. Ordnet der "HI_{BSAact}" jede vierte Messung (25,3%) als erniedrigt ein, weisen der "HI_{BSAid}" und der "HI_{BSApred}" hingegen nur 2,5-2,9% aller Messungen erniedrigte Werte zu. Bei der Gegenüberstellung der Indizierungen steigt die Anzahl der Messungen, die in unterschiedliche Kategorien eingeordnet werden, nochmals leicht an (Tab. 15; Abb. : 27).

Die gezeigten Unterschiede zwischen den Indizierungen treten allerdings nicht nur im adipösen Patientenkollektiv auf. Zwar fallen die Unterschiede in den klinischen Einteilungen bei übergewichtigen Patienten ($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) passend zu der theoretischen Abb. 19 zwischen den Indizierungen milder aus, sollten aber dennoch nicht übersehen werden. So steigt der Anteil der als erhöht angegebenen Messungen ausgehend vom "HI_{BSAact}" (24,5%) je nach verwendeter Indizierung um ein Fünftel (HI_{BSAadj}: 29,6%) bis um nahezu die Hälfte (HI_{BSAid}: 34,8%) an (Abb. 25). Gleichzeitig fällt der Anteil der als erniedrigt eingestuften Messungen von den 9,7% (HI_{BSAact}) um ein Fünftel (HI_{BSAadj}: 7,6%) bis ein Drittel (HI_{BSAid}: 6,0%). Aus der Gegenüberstellung zeichnet sich mit einer unterschiedlichen klinischen Einteilung von 7 (HI_{BSAadj}) - 14% (HI_{BSAid}) aller Messungen in diesem Kollektiv ein abgeschwächtes, aber dennoch zu berücksichtigendes Bild ab (Tab. 13-15; Abb. 27).

Hingegen liefern die verschiedenen Herzindizes innerhalb des Kollektivs "Normalgewicht" klinisch vergleichbare Werte. Wie aus der Abb. 25 und der Tab. 13 leicht abgelesen werden kann, ist die Verteilung in die klinischen Kategorien nahezu identisch. Auch in der Gegenüberstellung nehmen die Indizes mit Unterschieden bei lediglich 3 - 5% aller Messungen vergleichbare Werte an (Tab. 13).

Zusammenfassung:

Im Rahmen dieser Dissertation konnte zum ersten Mal die von Beutler an einem einzelnen septischen Patienten mit extremer Adipositas per magna ($\text{BMI} = 64 \text{ kg/m}^2$) angestellten Überlegungen zur Auswirkung der unterschiedlichen Indizierung des HZV in einem großen Kollektiv mit unterschiedlichen Krankheitsbildern nachgewiesen werden. Mit BMI-Grenzwerten von $18,0 \text{ kg/m}^2$ und $27,9 \text{ kg/m}^2$ konnte gezeigt werden,

dass klinisch relevante Unterschiede zwischen den Indizierungen bei unter- und übergewichtigen sowie bei adipösen Patienten auftreten. Zwar nehmen die unterschiedlichen Herzindizes in der Gegenüberstellung keine gegensätzlichen klinischen Kategorien ein, jedoch führt je nach Indizierungsmethode jede fünfte bis dritte HZV-Messung zu einer unterschiedlichen klinischen Kategorie. Die größten Unterschiede treten bei adipösen, weiblichen Patienten auf. Lediglich im BMI-Normbereich nehmen die HZV-Indizierungen vergleichbare Werte an. Der nicht durch Daten belegten Annahme von Adler, dass die unterschiedlichen BSA-Berechnungsformeln im übergewichtigen BMI-Bereich vergleichbare Werte liefern (ADLER 2012a, 2012b), muss anhand der Daten dieser Studie somit widersprochen werden. Dagegen decken sich die Daten mit der von Adler geäußerten Vermutung, dass bei normalgewichtigen Patienten die untersuchten Indizierungen identische HI-Werte annehmen.

5.1.2 Klinisch relevante Unterschiede zwischen den GEDV-Indizes treten schon bei Normalgewichtigen auf

Die von Beutler aufgeführten Überlegungen beziehen sich nicht nur auf die Indizierung des HZV. In derselben Fallstudie wies er darauf hin, dass sich die gleichen Unterschiede auch für andere volumetrische Parameter, wie das GEDV ergeben (BEUTLER 2004). Genau wie momentan das HZV wurde auch das GEDV früher mit der "BSAact" indiziert. Gutgesell konnte 1990 zeigen, dass bei echokardiographisch und angiokardiologisch gewonnenen Daten das end-diastolische Volumen der vier Herzkammern mit der BSAact in Verbindung steht (GUTGESELL 1990). Allerdings prüfte Gutgesell in seinen Untersuchungen keine anderen Berechnungsformeln für die "BSA" als das "BWact". Die Änderung der Indizierung des GEDV weg vom "BSAact" hin zum "BSApred" erfolgte im Berechnungsalgorithmus der PiCCO-Software aufgrund einer Studie zu einem anderen Volumenparameter, dem ELWI. Phillips demonstrierte eine verbesserte Vorhersage von Lungenödemem und der Mortalität von Intensivpatienten durch den ELWI auf Basis des "BWpred" (PHILLIPS 2008). Diese Daten wurden in einer Vielzahl von Studien überprüft und bestätigt (BERKOWITZ 2008, CRAIG 2010, HÖLLTHALER 2010, LETOURNEAU 2012). Hingegen erfuhr die Frage nach einer geeigneten Indizierung des Vorlastparameters GEDV bis jetzt nur geringe Aufmerksamkeit (WOLF 2009, MALBRAIN 2010). Zwar gab es in der Vergangenheit durchaus Studien, die sich mit dem

GEDVI beschäftigten, jedoch meist in Bezug auf die Verwendung als Preload-Marker in der Volumentherapie (REUTER 2002, MICHARD 2003, HOFER 2005, CECCHETTI 2008, GALSTIAN 2011).

Genau wie für die Herzindizes zeigt die Abb. 20 das theoretische Auseinanderweichen der verschiedenen GEDV-Indizes mit steigendem BMI.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese theoretischen Überlegungen.

So stiegen in Bezug auf den aktuell verwendeten "GEDVI_{BSApred}" die Unterschiede zu den Indizierungsmethoden "GEDVI_{BSAadj}" und "GEDVI_{BSAact}" im Evaluierungskollektiv mit dem BMI signifikant ($p < 0,001$) an. Die beiden Indizes "GEDVI_{BSApred}" und "GEDVI_{BSAid}" waren hingegen in Übereinstimmung mit den theoretischen Überlegungen vergleichbar ($p = 0,07$) (Tab. 8). Wie aus der Abb. 22 zu erkennen ist, treten klinisch relevante Unterschiede ($x > 50 \text{ mL/m}^2 = \approx 40\%$ des Normalwertintervalls) schon innerhalb des BMI-Normbereichs auf. Diese sind erneut stark vom BMI abhängig (Tab. 10; ROC-AUC: 0,968-0,992). Besondere Beachtung verdient die Tatsache, dass sich mit BMI-Grenzwerten von $20,8 \text{ kg/m}^2$ und $25,6 \text{ kg/m}^2$ klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen GEDV-Indizierungen bereits bei Normalgewichtigen ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), sowie Patienten mit minimalen Übergewicht ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) ergeben (Tab. 10).

Diese Ergebnisse werden durch die Analyse der klinischen Einteilung der GEDV-Messungen bestätigt. Die Daten der vorliegenden Studie belegen einen starken Einfluss der unterschiedlichen Indizierungen auf die GEDVI-Mittelwerte bei adipösen Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Der Anteil an Messungen, die erhöhte GEDVI-Werte ($> 800 \text{ mL/m}^2$) liefern, verringert sich je nach Indizierungsart ausgehend von $\approx 70\%$ (GEDVI_{BSApred}; GEDVI_{BSAid}) um mehr als ein Drittel auf $\approx 45\%$ (GEDVI_{BSAadj}) bzw. mehr als zwei Drittel auf $\approx 20\%$ (GEDVI_{BSAact}) (Tab. 12; Abb. 26). Diese beachtlichen Unterschiede sind auch in der Einteilung in erniedrigte Werte ($< 680 \text{ mL/m}^2$) zu beobachten. Dabei erhöht sich der Prozentsatz ausgehend von $\approx 5\%$ (GEDVI_{BSAid}; GEDVI_{BSApred}) über $\approx 15\%$ (GEDVI_{BSAadj}) letztendlich um den Faktor zehn auf 50% (GEDVI_{BSAact}).

Ähnlich wie bei der Indizierung des HZV verstärken sich die gezeigten nennenswerten Unterschiede zwischen den Indizierungen abermals, wenn lediglich die adipösen Patientinnen betrachtet werden.

Die Unterschiede zwischen den Einteilungen in klinische Kategorien vermindern sich im Kollektiv "Übergewicht" zwar etwas, bleiben aber dennoch enorm (Tab. 12; Abb. 26).

Den $\approx 50\%$ als erhöht eingestuften TKPTD-Messungen des "GEDVI_{BSAid}" stehen die $\approx 30\%$ des "GEDVI_{BSAact}" gegenüber. Das gleiche Bild ergibt sich bei der Einteilung in die erniedrigten Werte. Dort stehen den $\approx 40\%$ des "GEDVI_{BSAact}" die 25% des "GEDVI_{BSAid}" gegenüber. Erst im Kollektiv "Normalgewicht" liefern die Indizierungen vergleichbare klinische Einteilungen.

Hervorzuheben bleibt jedoch, dass mit Ausnahme des Kollektivs "Normalgewicht" in jeder Untersuchungsgruppe der maximale Unterschied zum aktuell verwendeten "GEDVI_{BSApred}" jeweils mit dem ehemals verwendeten "GEDVI_{BSAact}" bestand. Dieser stieg ausgehend von $14,4\%$ ("Übergewicht") aller Messungen über $48,6\%$ (Adipositas) letztendlich auf $62,9\%$ (Adipositas & ♀) an.

In der Gegenüberstellung der Indizierungen treten nochmals die dramatischen Auswirkungen der unterschiedlichen Indizierungen hervor (Tab. 16-18; Abb. 28). Anders als bei den verschiedenen Herzindizes, wo immerhin stets die Mehrheit aller TKPTD-Messungen in dieselbe klinische Kategorie eingeordnet wurde, sinkt die Zahl der Übereinstimmungen zwischen den "GEDVI_{BSApred}" und den beiden Indizes "GEDVI_{BSAadj}" und "GEDVI_{BSAact}" mit steigenden BMI dramatisch ab. Weisen im Kollektiv "Normalgewicht" noch $\approx 95\%$ und 90% aller indizierten Werte die gleiche klinische Kategorie auf (Tab. 16), so fällt die Übereinstimmung im Kollektiv "Übergewicht" auf $\approx 90\%$ und $\approx 70\%$ und im Kollektiv "Adipositas" auf $\approx 65\%$ und $\approx 30\%$ (Tab. 17), um letztlich mit $\approx 50\%$ und $\approx 10\%$ im Kollektiv "Adipositas & ♀" lediglich jede zweite bis zehnte TKPTD-Messung in die gleiche Kategorie einzuordnen wie der "GEDVI_{BSApred}" (Tab. 18; Abb. 26). Dieses krasse Missverhältnis zwischen den Indizierungen, wird im Kollektiv "Adipositas" abermals übertroffen. Durch den Wechsel der Indizierung vom GEDVI_{BSAact} auf "GEDVI_{BSApred}" wird in hohen BMI-Bereichen jede fünfte (21%) bzw. jede dritte ("Adipositas & ♀": 35%) Messung in die gegensätzliche klinische Kategorie eingeordnet (Tab. 18-19; Abb. 28).

Zusammenfassung:

Genau wie für die Indizierung des HZV bestätigen die Daten dieser Studie zum ersten Mal Beutlers Überlegungen zur Indizierung des GEDV mittels unterschiedlicher BSA-Berechnungsformeln bei adipösen Patienten (BEUTLER 2004). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen den Indizierungen mit BMI-Grenzwerten von $20,8 \text{ kg/m}^2$ und $25,6 \text{ kg/m}^2$ bereits im Kollektiv "Normalgewicht" klinische Relevanz aufweisen. Mit Ausnahme des Kollektivs "Normalgewicht" besteht in

jeder Untersuchungsgruppe der größte Unterschied zum aktuell verwendeten "GEDVI_{BSApred}" jeweils mit dem früher verwendeten "GEDVI_{BSAact}". Zudem führen die beiden Indizierungen im Kollektiv "Adipositas" sogar zu gegensätzlichen klinischen Beurteilungen des Volumenstatus. Auch in der Gegenüberstellung mit dem "GEDVI_{BSAadj}" ergeben sich deutliche Unterschiede in der klinischen Einteilung der GEDVI-Werte. Aufgrund der Ergebnisse dieser vorliegenden Studie erscheint eine Änderung der Indizierungsart unter Beibehaltung der Referenzwerte nicht vertretbar.

5.2 Die aktuellen Indizes HI_{BSAact} und GEDVI_{BSApred} erweisen sich als ungeeignet

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in Übereinstimmung mit dem Frank-Starling-Mechanismus das HZV mit dem GEDV ($p < 0,001$) und das "HI_{BSAact}" mit dem "GEDVI_{BSApred}" (1ste: $p = 0,008$; \bar{x} : $p = 0,026$) signifikant korreliert.

Die Aussagekraft dieser Korrelation wird jedoch von manchen Wissenschaftlern bezweifelt (VAN DER HEIJDEN 2009, BIGATELLO 2010). Wie in der Einleitung (Kapitel 1.1.3.2; Abb. 7) ausführlich erläutert, entspricht das GEDV dem Produkt aus HZV und der Differenz von "mittlerer Durchgangszeit" (MTt) und "Down slope time" (DSt) ($GEDV = HZV \cdot (MTt - DSt)$). Dabei wird sowohl das HZV als auch die MTt und die DSt mittels derselben Thermodilutionskurve bestimmt. Eine Kopplung zwischen den beiden Parametern ist aufgrund ihrer Berechnungsart deshalb denkbar.

Verschiedene Studien konnten jedoch unter speziellen Voraussetzungen die Unabhängigkeit dieser beiden Parameter voneinander zeigen. 2001 wies W. Buhre einen signifikanten Abfall des HZV bei gleichbleibenden GEDV an Patienten nach, die vorübergehend unter der Wirkung des Beta-Blockers "Esmolol" standen (BUHRE 2001). Ebenso konnte F. Michard 2003 in einer prospektiven klinischen Studie an Patienten im septischen Schock zeigen, dass unter dem positiv inotropen Effekt von Dobutamin das HZV signifikant anstieg, wohingegen sich das GEDV nicht signifikant erhöhte (MICHARD 2003). Neben diesen Studien stehen den theoretischen Bedenken von L. Bigatello und M. van der Heijden noch weitere Arbeiten gegenüber, die deren Überlegungen in der Praxis widerlegen (COMBES 2004, CECCHETTI 2008). Die im Rahmen dieser Dissertation geprüften Korrelationen dürfen deshalb als aussagekräftig angesehen werden.

So erhöhen sich die errechneten Korrelationskoeffizienten in Übereinstimmung mit der Frank-Starling-Kurve, die bei zunehmender Vorlast (GEDV) einen nicht-linearen Anstieg und Abfall des Schlagvolumens (SV) beschreibt, unter der Annahme einer quadratischen anstelle einer linearen Korrelation. Der Vergleich der linearen Korrelationskoeffizienten des "HI_{BSAact}" und dem "GEDVI_{BSApred}" liefert mit $r = 0,170$ (Abb. 30) und $r = 0,141$ (Abb. 32) nahezu identische Werte wie der lineare Korrelationskoeffizient von $r = 0,13$ in der Studie von M. Malbrain (MALBRAIN 2010). Die deutlich höheren r-Werte der quadratischen Korrelationskoeffizienten von 0,386 (Abb. 29) und 0,421 (Abb. 31) bescheinigen den unindizierten Werten HZV und GEDV auf den ersten Blick dennoch einen eher mittleren Korrelationsgrad. Berücksichtigt man allerdings die pathophysiologische Komplexität von Intensivpatienten sowie den oben beschriebenen Einfluss der häufig auf Intensivstationen eingesetzten positiv inotropen Medikamente auf das GEDV und das HZV, so sind diese Korrelationskoeffizienten als hoch einzustufen. Besondere Beachtung dagegen verdient die Tatsache, dass die derzeit verwendeten Indizierungen "HI_{BSAact}" und "GEDVI_{BSApred}" nur ca. halb so hohe quadratische Korrelationskoeffizienten (1ste: $r = 0,221$ (Abb. 30); \bar{x} : $r = 0,200$ (Abb. 32)) aufwiesen wie die unindizierten Werte HZV und GEDV. Die erheblich verminderte Korrelation zwischen den aktuellen Indizes lässt vermuten, dass zumindest in einem erwachsenen Studienkollektiv einer Intensivstation die derzeitigen Indizierungen die pathophysiologischen Verhältnisse des Kreislaufs eher verzerren als sie verbessert darzustellen. Sie erscheinen somit für die klinische Anwendung als ungeeignet.

Zusammenfassung:

Das HZV und das GEDV korrelieren in Übereinstimmung mit dem Frank-Starling-Mechanismus signifikant. Dabei erreichen die quadratischen Korrelationsfaktoren (1ste: 0,386; \bar{x} : 0,421) höhere Werte als die linearen (1ste: $r = 0,170$; \bar{x} : $r = 0,141$). Die aktuellen Indizierungen weisen im Vergleich nur ca. halb so hohe Korrelationskoeffizienten (1ste: $r = 0,221$; \bar{x} : $r = 0,200$) auf. Da sie somit die pathophysiologischen Verhältnisse des Kreislaufs eher verzerren als sie verbessert darzustellen, erscheinen sie für die klinische Anwendung als ungeeignet.

5.3 Gängige Methode der Indizierung mit der

DuBois-BSA-Berechnungsformel hält kritischer Prüfung nicht stand

Die Frage nach der Ursache der gezeigten schlechteren Korrelation der Indizes im Vergleich zu den unindizierten Werten lässt zunächst den Blick auf die zur Indizierung verwendete BSA-Berechnungsformel von DuBois fallen.

Im Vergleich mit anderen Indizierungsformen der hämodynamischen Parameter wie dem BWact erwies sich die Indizierung mit der DuBois-BSA-Formel im Hinblick auf Korrelation und Beeinflussbarkeit durch hohe BMI-Werte als überlegen (KROVETZ 1965, DE SIMONE 1997, STELFOX 2006). Wie bereits in Kapitel 5.1.1 erwähnt wies Cayler mit $r = 0,92$ eine überaus hohe Korrelation zwischen dem BSAact und dem HZV nach (CAYLER 1963). Auch in einer aktuellen Studie von 2012 bezeichnete S. Chang die Indizierung des HZV mit der DuBois-BSA-Formel als ein nützliches Instrument, um die HZV-Werte zwischen Patienten vergleichen zu können (CHANG 2012).

Jedoch prüften diese Studien die DuBois-BSA-Formel entweder lediglich im Vergleich zu einem evtl. noch ungeeigneteren Parameter oder aber, wie bei Cayler, nur an vornehmlich pädiatrischen Patienten, die zwischen zehn Wochen und 15 Jahren alt waren. Eine Verallgemeinerung der damals gefundenen hohen Korrelation auf ein erwachsenes Studienkollektiv erscheint deshalb ohne weitere Studien als nicht zulässig. Chang wiederum erhob seine Ergebnisse an gesunden Probanden und mit einer abgeänderten Form der originalen DuBois-BSA-Formel. Bedauerlicherweise macht Chang in seiner Studie keine Gewichts- oder BMI-Angaben zu den Probanden. Die Mängel der DuBois-Indizierungsweise manifestieren sich, wie in Kapitel 5.1 gezeigt, erst jenseits des normalgewichtigen BMI-Bereichs. In einem Studienkollektiv, das aus gesunden und somit normalgewichtigen Probanden besteht, muss die Aussage von Changs Studie bezüglich der Nützlichkeit der Indizierung zumindest angezweifelt werden.

Doch auch in medizinischen Bereichen jenseits des hämodynamischen Monitorings wird die Brauchbarkeit der DuBois-BSA-Formel zunehmend in Zweifel gezogen. Sowohl in Einzelstudien (TURNER 1995, PETERS 2004) als auch in mehreren Reviews (DELANAYE 2009, RUGGIERI 2009, DELANAYE 2011) zur Indizierung der glomerulären Filtrationsrate wird von der Verwendung der DuBois-BSA-Formel abgeraten.

Shuter und Aslani richteten 2000 ihren Blick auf die Ursprünge der DuBois-BSA-Formel. In ihrem Artikel verwiesen sie darauf, dass diese, häufig für die Medikamentendosierung und zur Indizierung angewendete Formel, 1916 lediglich an der erschreckend niedrigen Zahl von neun Probanden erhoben wurde. Darüber hinaus wiesen sie darauf hin, dass die damals angewandten statistischen Verfahren heutigen Standards nicht genügen. Durch Reevaluierung des damals verwendeten Datensatzes mit modernen statistischen Verfahren konnten sie zeigen, dass sich erhebliche Änderungen in den Faktoren und Exponenten der BSA-Berechnungsformel nach DuBois ergeben würden (SHUTER 2000). Davon abgesehen entspricht der heutige Ernährungszustand der Patienten, auf die diese Formel angewandt wird, nur noch selten dem der Probanden, von denen sie abgeleitet wurde (VERBRAECKEN 2006). Untersuchungen zeigten ebenfalls, dass in adipösen Studienkollektiven die DuBois-Formel im Vergleich mit anderen, an größeren Kollektiven erhobenen und mit modernen statistischen Verfahren berechneten BSA-Berechnungsformeln die Körperoberfläche um bis zu 20% unterschätzt (LIVINGSTON 2001). Zudem konnte Wolf 2009 nachweisen, dass die eigentliche Grundidee einer Indizierung der hämodynamischen Parameter, nämlich die Vergleichbarkeit der Werte zwischen verschiedenen Patienten, durch eine Indizierung mithilfe der DuBois-Formel nicht umgesetzt wird. Selbst nach der Indizierung des GEDV mittels des "BSApred", traten zwischen den "GEDV_{BSApred}"-Werten der Patienten weiterhin signifikante Unterschiede in Bezug auf "Geschlecht", "BWact" und "Alter" auf (WOLF 2009). Zwar gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen international etablierten Standard zur Berechnung der Körperoberfläche, jedoch scheint die traditionelle Verwendung der DuBois-BSA-Berechnungsformel von 1916 in einer Vielzahl intensivmedizinischer Geräte, wie Vigileo, LiDCO und dem in dieser Studie verwendeten PiCCO, einer kritischen Prüfung nicht standhalten zu können.

Die Mängel, die eine Indizierung der volumetrischen Parameter mit der DuBois-BSA-Berechnungsformel vor allem im übergewichtigen und adipösen Patientengut mit sich bringt, führten zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einerseits empfahlen Beutler und Verbracken, sich dieser Mängel in der Therapieentscheidung bei adipösen Patienten lediglich bewusst zu sein (BEUTLER 2004, VERBRAECKEN 2006). Adler hingegen forderte, bei adipösen Patienten mangels einer anderen Lösung die unindizierten Werte der volumetrischen Parameter für die Therapieentscheidung anstelle der Indizes zu verwenden (ADLER 2012a, 2012b). Beide Lösungsansätze erscheinen jedoch

mangelhaft, da sie zum einen keine genaue Vorgehensweise in der Therapieentscheidung bieten und zum anderen die Verwendung von unindizierten Werten die klinische Brauchbarkeit dieser Parameter stark reduzieren dürfte. Vielmehr weisen die bisherigen Ergebnisse der hier vorliegenden und anderer Studien (TURNER 1995, BEUTLER 2004, PETERS 2004, DEWEY 2008, DELANAYE 2009, RUGGIERI 2009, WOLF 2009, DELANAYE 2011, ADLER 2012a, 2012b) sowie die aufgeführten Einwände gegen die gängige Indizierungspraxis mit der DuBois-Formel (SHUTER 2000, LIVINGSTON 2001, VERBRAECKEN 2006, WOLF 2009) darauf hin, dass die Zeit für eine neue Indizierung der hämodynamischen Parameter nicht nur gekommen, sondern sogar schon überfällig ist.

Zusammenfassung:

Die momentane Verwendung der DuBois-BSA-Berechnungsformel in einer Vielzahl an intensivmedizinischen Geräten wie dem PiCCO-System hält einer kritischen Prüfung nicht stand. Die vor allem bei übergewichtigen und adipösen Patienten auftretenden Mängel, die eine Indizierung der volumetrischen Parameter mit der DuBois-Formel mit sich bringt, werden durch die bereits vorgeschlagenen Lösungsansätze nicht zufriedenstellend behoben. Die Ergebnisse dieser und anderer Studien zeigen die Notwendigkeit einer neuen, geeigneteren Indizierungsart der hämodynamischen Parameter.

5.4 Neue Indizierungsformeln für das HZV und das GEDV

In Bezug auf den volumetrischen Parameter EVLW ist bereits eine breite Diskussion in der Fachwelt zu dessen geeigneter Indizierung entstanden. Dabei wird zur Indizierung des EVLW einerseits das auf den biometrischen Werten "Geschlecht" und "Körpergröße" basierende "BWpred" (BERKOWITZ 2008, PHILLIPS 2008, CRAIG 2010, HÖLLTHALER 2010, LETOURNEAU 2012) geprüft. W. Huber wies hingegen an einem großen Kollektiv eine bessere Vorhersage erniedrigter Oxygenierungswerte anhand einer Indizierung rein nach der Körpergröße nach (HUBER 2013).

Um Aufschluss darüber zu gewinnen, von welchen Parametern das HZV bzw. das GEDV abhängig ist, wurden die Beziehungen verschiedener biometrischer Werte zu dem jeweiligen Volumen analysiert (Kapitel 4.4).

5.4.1 Das HZV wird neben der "Körpergröße" und dem "BWact" vor allem vom biometrischen Wert "Alter" beeinflusst

Die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie zeigen, dass neben den in der aktuellen Indizierung des HZV berücksichtigten biometrischen Werten "BWact" und "Körpergröße", auch das "Alter" und das "Geschlecht" signifikante Korrelationen mit dem HZV im Evaluierungskollektiv aufweisen (Tab. 19). Dabei erreicht das "Alter" stets die höchsten Korrelationskoeffizienten noch vor der "Körpergröße" und den verschiedenen BW-Berechnungsformeln. Aufschlussreich ist zudem, dass die biometrische Größe "BWact" und die das "BWact" in seiner Berechnung berücksichtigende biometrische Größe "BWadj" im Kollektiv "Adipositas" mit $p = 0,168$ und $p = 0,209$ bzw. $p = 0,061$ und $p = 0,126$ signifikante Werte zum Teil deutlich verfehlen. Führt man sich den starken Einfluss des "BWact" auf die aktuelle Indizierung des HZV vor Augen, könnte dies ein Grund für die schwache Korrelation zwischen den gegenwärtig verwendeten Indizes " HI_{BSAact} " und " $GEDVI_{BSApred}$ " sein. Insgesamt aber belegen die geprüften Korrelationen dieser Studie im Evaluierungskollektiv einen signifikanten Anstieg des HZV mit der "Körpergröße" und dem "BWact" sowie einen gegenwärtig in der Indizierung nicht berücksichtigten signifikanten Abfall des HZV mit dem "Alter". Die niedrigen signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen dem HZV und dem weiblichen Geschlecht ($r = -0,212$ und $r = -0,268$) deuten zudem auf einen eher geringen Unterschied des HZV zwischen den Geschlechtern hin.

Die Ergebnisse dieser Arbeit halten dem Vergleich mit Ergebnissen von Studien stand, die auf anderen Messmethoden als der Thermodilution basierten.

So beschreiben Daten, die mittels Echokardiographie oder der indirekten Fick-Rückatem-Methode (WILMORE 2001) gewonnen wurden, einen signifikanten Anstieg des HZV, des SV und oder der Ejektionsfraktion mit der Körpergröße und dem "BWact" (DE SIMONE 1997, TURLEY 2006).

MRT-Untersuchungen an großen Studienkollektiven belegen in Übereinstimmung mit den Daten dieser vorliegenden Studie einen Abfall des HZV mit dem Alter (SLOTWINER 1998, NIKITIN 2006, CAIN 2009, CARLSSON 2012).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser vorliegenden Studie konnten verschiedene Studien keinen signifikanten Unterschiede des HZV zwischen den beiden Geschlechtern feststellen (COLLIS 2001, SALTON 2002, HUDSMITH 2005, TURLEY 2006, CAIN 2009, CARLSSON 2012). Der in den Korrelationsanalysen der Daten dieser vorliegenden Studie

nachgewiesene Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das HZV ist jedoch sehr gering und somit eventuell zu vernachlässigen. Diese Vermutung unterstreichen auch die Ergebnisse der anschließend durchgeführten multiplen Regressionsanalyse. In Übereinstimmung mit den oben genannten Studien ist ein Einfluss des Geschlechts auf das HZV nicht mehr nachzuweisen (Tab. 21). Hingegen werden alle anderen Abhängigkeiten des HZV von den geprüften biometrischen Werten bestätigt.

Die differenzierte Betrachtung der Ergebnisse aus der ersten TKPTD-Messung (1ste) und aus den Mittelwerten aller TKPTD-Messung eines jeden Patienten (\bar{x}), unterscheiden sich zwar in der tatsächlichen Höhe des Einflusses der verschiedenen biometrischen Werte, nicht aber in ihrer Rangfolge.

So zeigen die Daten dieser Studie, dass der zur Zeit in der Indizierung unberücksichtigte biometrische Faktor "Alter", genau wie bei der Korrelation der Werte mit dem HZV, wiederum den mit Abstand stärksten Einfluss (1ste: $T = -6,867$, \bar{x} : $T = -6,683$) auf das HZV hat (Tab. 21).

Dabei sinkt das HZV pro Lebensjahr um 0,076 L/min (1ste) bzw. 0,067 L/min (\bar{x}).

Pro kg an Körpergewicht steigt das HZV hingegen um 0,021 L/min (1ste) bzw. 0,032 L/min (\bar{x}).

Pro cm an Körpergröße steigt das HZV um 0,065 L/min (1ste) bzw. 0,054 L/min (\bar{x}).

Der biometrische Wert "Geschlecht" nahm keine signifikanten Werte an.

Die beiden aus multiplen Regressionsanalysen gewonnenen biometrisch angepassten HZV-Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} und HZV_{BA_x} schätzen somit anhand von drei leicht zu erhebenden biometrischen Größen das bei dem jeweiligen Patienten zu erwartende HZV. Im Vergleich der beiden aus der multiplen Regressionsanalyse erstellten biometrisch angepassten HZV-Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} und HZV_{BA_x} (Tab. 22), stellt sich die aus den Mittelwerten aller TKPTD-Messung gewonnene Berechnungsformel HZV_{BA_x} aufgrund des höheren Bestimmtheitsmaßes von $R^2 = 0,337$ gegenüber der Berechnungsformel HZV_{BA_1ste} (HZV) mit $R^2 = 0,295$ als überlegen dar.

Zusammenfassung:

Neben den bereits in der aktuellen Indizierung berücksichtigen "BWact" und der Körpergröße hat vor allem der biometrische Wert "Alter" Einfluss auf die Höhe des HZV. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Vielzahl von anderen Studien überein. Die beiden aus multiplen Regressionsanalysen gewonnenen HZV-Schätzformeln " HZV_{BA_1ste} " und

“ $HZV_{BA_{\bar{x}}}$ “ verwenden drei leicht zu erhebende biometrische Größen. Dabei ist die “ $HZV_{BA_{\bar{x}}}$ “-Formel der “ $HZV_{BA_{1ste}}$ “-Formel aufgrund des höheren Bestimmtheitsmaßes überlegen.

Darüber hinaus verfehlen die beiden Gewichtsformen “BWact“ und “BWadj“ im Kollektiv “Adipositas“ signifikante Werte. Die Verwendung von Indizierungen, die stark vom “BWact“ beeinflusst werden, erscheint somit in hohen BMI-Bereichen nicht korrekt.

5.4.2 Das GEDV wird neben der “Körpergröße“ und dem “Geschlecht“ vor allem vom biometrischen Wert “Alter“ beeinflusst

In der Korrelationsanalyse des GEDV mit biometrischen Werten wiesen neben den zur Berechnung des $GEDV_{BSA_{pred}}$ berücksichtigten biometrischen Werten “Körpergröße“ und “Geschlecht“ auch das “Alter“ und das “BWact“ signifikante Werte (stets $p < 0,001$) im Evaluierungskollektiv auf (Tab. 20). Die Daten zeigen einen signifikanten Anstieg des GEDV mit der “Körpergröße“, dem “BWact“ sowie dem “Alter“. Frauen hatten ein signifikant kleineres GEDV als Männer.

Um diese Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können, ist es notwendig auf den in der Einleitung erläuterten Unterschied zwischen dem Volumen des durch TKPTD-Messung erhaltenen GEDV und dem der anatomischen Herzkammern hinzuweisen. Wie in Kapitel 1.1.4.2 beschrieben schließt das GEDV neben den Volumina der anatomischen Herzkammern ebenfalls das Volumen vom Ende der ZVK-Spitze bis zum rechten Vorhof sowie den Raum von der Aortenklappe bis zur Spitze des arteriellen Thermodilutionskatheters mit ein (Abb. 7). Das GEDV ist also nicht gleichbedeutend mit dem anatomischen Volumen der Herzkammern.

Dies widerspricht aber nicht den Ergebnissen mehrerer MRT-Studien, die höhere endsystolische und enddiastolische Volumina bei Männern nachweisen konnten (LORENZ 1999, SANDSTEDTE 2000, SALTON 2002, ALFAKIH 2003, HUDSMITH 2005, CLAY 2006, PEACE 2008, CAIN 2009). Vielmehr dienen diese nachgewiesenen morphologischen Unterschiede zwischen Mann und Frau als Beleg für die Richtigkeit des über TKPTD-Messungen festgestellten geschlechtsabhängigen GEDV. Jedoch fanden sich zum Teil in den gleichen Studien Aussagen, die den Ergebnissen dieser vorliegenden Studie scheinbar widersprechen. So beschrieben mehrere Autoren eine Verringerung der Herzkammervolumina mit dem “Alter“ (LORENZ 1999, SANDSTEDTE 2000, SALTON 2002, ALFAKIH 2003, HUDSMITH 2005, PEACE 2008,

CAIN 2009, CHANG 2012). Gegenüber den mittels MRT oder sonographisch gemessenen anatomischen Herzkammervolumina weisen die der vorliegenden Studie und die von Wolf 2009 ebenfalls mittels TKPTD gemessenen GEDV hingegen einen Anstieg mit dem "Alter" auf. Der von Wolf aufgeführte Erklärungsansatz dieser Diskrepanz erweist sich hierbei als schlüssig. Dabei belegt er ausreichend mit Quellen, dass der Durchmesser und die Länge der Aorta im Alter ansteigt (ARONBERG 1984, MOHIADDIN 1990, PEARCE 1993, HAGER 2002, ITANI 2002, MAO 2008). Die daraus resultierende Zunahme des GEDV könnte demnach für die altersabhängige Erhöhung des GEDV trotz sinkender Herzkammervolumina im Alter verantwortlich sein (WOLF 2009). Unabhängig vom Nachweis eines morphologischen Korrelats bleibt der gefundene Anstieg des transkardiopulmonal gemessenen GEDV mit dem Lebensalter dennoch von entscheidendem Stellenwert für die korrekte Interpretation und Indizierung des GEDV. Studien zeigten zudem die auch in den Daten dieser vorliegenden Studie aufgetretenen Korrelationen des GEDV bzw. der Herzkammervolumina mit der "Körpergröße" und dem "BWact" (PEACE 2008, WOLF 2009). Weiterhin weisen die auf einer Kombination von biometrischen Werten beruhenden Gewichtsberechnungsformeln "BWpred", "BWid" und "BWadj" stets hohe Korrelationskoeffizienten auf. Dies könnte als Hinweis darauf dienen, dass eine Formel unter Berücksichtigung zusätzlicher Parameter das zu erwartende GEDV eventuell korrekter abschätzt. Dabei darf der Einfluss des "BWact" allerdings nicht überbewertet werden, da sowohl der Korrelationskoeffizient des "BWact" als auch der des "BWadj", das in seiner Berechnung das "BWact" berücksichtigt, im Kollektiv "Adipositas" absinken oder sogar signifikante Werte verfehlen (Tab. 20). Die Daten der oben genannten Studien sowie die aufgeführten Überlegungen decken sich mit den aus der multiplen Regressionsanalyse gewonnenen Ergebnissen. Der signifikante Einfluss der biometrischen Größe "Geschlecht" wird mit GEDV-Werten, die bei Männern 132 mL (1ste) bis 150 mL (\bar{x}) höher sind als bei Frauen, und standardisierten Regressionskoeffizienten von $T = -2,422$ (1ste) bzw. $T = -3,275$ (\bar{x}) gegenüber dem weiblichen Geschlecht deutlich (Tab. 23). Die höchsten standardisierten Regressionskoeffizienten (1ste: $T = 6,612$, \bar{x} : $T = 7,442$) erreichte aber, wie zuvor beim HZV das "Alter", mit einer Erhöhung des GEDV von 9,952 mL (1ste) bzw. 9,460 mL (\bar{x}) pro Lebensjahr. Die darauf folgende "Körpergröße" erhöhte das GEDV um 19,694 mL (1ste) bzw. 15,352 mL (\bar{x}) pro cm.

Der Einfluss des "BWact" war hingegen in der jeweils ersten TKPTD-Messung eines jeden Patienten nicht signifikant ($p = 0,165$). Dagegen wies es unter den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten mit $p = 0,001$ signifikante Werte auf und erhöhte das GEDV um 3,635 mL pro kg Körpergewicht (Tab. 23).

Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse weisen hohe Gemeinsamkeiten mit denen von Wolf auf (WOLF 2009).

Dabei stieg das GEDV von Patienten, die sich elektiv an einem Hirntumor operieren ließen, um 131,1 mL bei Männern, um 13,0 mL pro cm an Körpergröße und um 2,9 mL pro kg an BWact.

Es konnte also wie Wolf 2009 mit den Daten dieser Studie in einer anderen Population einen nahezu identischen Anstieg des GEDV mit der "Körpergröße", dem "BWact" und dem männlichen Geschlecht nachgewiesen werden.

Im Vergleich der beiden aus den multiplen Regressionsanalysen erstellten biometrisch angepassten GEDV-Berechnungsformeln $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ (Tab. 24) erweist sich wiederum die aus den Mittelwerten aller TKPTD-Messung gewonnen Berechnungsformel $GEDV_{BA_x}$ aufgrund des höheren Bestimmtheitsmaßes von $R^2 = 0,498$ gegenüber der Berechnungsformel $GEDV_{BA_1ste}$ mit $R^2 = 0,399$ als überlegen.

Zusammenfassung:

Die Daten dieser vorliegenden Studie zeigen, dass neben den bereits in der aktuellen Indizierung des GEDV berücksichtigen biometrischen Werten Geschlecht und Körpergröße vor allem das Alter Einfluss auf die Höhe des GEDV hat. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Vielzahl an anderen Studien überein. Die aus der multiplen Regressionsanalyse gewonnenen absoluten Werte sind dabei nahezu identisch mit denen einer früheren Studie (WOLF 2009).

Die auf Basis der multiplen Regressionsanalyse definierten GEDV-Berechnungsformeln $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ nutzen drei bzw. vier leicht zu erhebende biometrische Größen.

Die $GEDV_{BA_x}$ -Formel berücksichtigt im Gegensatz zu der $GEDV_{BA_1ste}$ -Formel neben dem "Alter", der "Körpergröße" und dem "Geschlecht" zusätzlich das "BWact". Sie erscheint aufgrund des höheren Bestimmtheitsmaßes als überlegen.

5.4.3 Neue HZV- und GEDV-Schätzformeln weisen höchste

Korrelationskoeffizienten mit unindiziertem HZV bzw. GEDV auf

Die Korrelationen der vier neugeschaffenen Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} , HZV_{BA_x} , $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ mit dem unindizierten HZV bzw. GEDV zeigen sich sowohl im Evaluierungs- als auch im unabhängigen Validierungskollektiv überlegen. Dabei sind ihre Korrelationskoeffizienten nicht nur höher als die der einzelnen biometrischen Werte, sondern auch als die der verschiedenen DuBois-Berechnungsformeln, der "BSAact", der "BSApred", der "BSAid" und der "BSAadj" und des "BMI" (Tab. 25; Tab. 26). Da die neuen Berechnungsformeln auf der Basis der biometrischen Werte der Patienten des Evaluierungskollektivs erhoben wurden, ist es denkbar, dass die überlegene Korrelation im Evaluierungskollektiv auf diese Tatsache zurückzuführen ist. Dies würde zu dem Schluss führen, dass die Formeln, trotz der Erhebung an einem großen und an verschiedenen Krankheiten leidenden Patientenkollektiv, lediglich auf ein relativ eng definiertes Patientengut anwendbar sind. Der Nutzen für den klinischen Alltag wäre somit fraglich.

Die Patienten des Validierungskollektivs sind hingegen von der Erhebung der neuen HZV- und GEDV-Schätzformeln unabhängig. Da auch in diesem unabhängigen Kollektiv die jeweils höchsten Werte durch das HZV_{BA_1ste} , das HZV_{BA_x} und das $GEDV_{BA_x}$ erreicht werden, zeigt, dass die Formeln bei verschiedenen Krankheitszuständen und unterschiedlichen biometrischen Werten der Patienten (Tab. 26) gut geeignet sind.

Berücksichtigt man die pathophysiologische Komplexität von Intensivpatienten sowie den Einfluss der auf Intensivstationen eingesetzten Medikamente auf die Hämodynamik (BUHRE 2001, MICHARD 2003), so sind die im Evaluierungskollektiv erreichten Korrelationskoeffizienten der Schätzformeln mit Werten von $r = 0,580$ (HZV_{BA_x}) und $r = 0,706$ ($GEDV_{BA_x}$) bereits als hoch anzusehen (Abb. 33 Abb. 37). Dennoch erhöht sich der Korrelationskoeffizient des HZV_{BA_x} im unabhängigen Validierungskollektiv nochmals auf $r = 0,714$ (Abb. 41). Auch der Korrelationskoeffizient des $GEDV_{BA_x}$ weist mit $r = 0,641$ (Abb. 45) erneut einen hohen Wert auf.

Die bereits in Kapitel 5.4.1 diskutierten Korrelationen der einzelnen biometrischen Werte mit dem HZV zeigen sich nochmals verstärkt im Validierungskollektiv. Dagegen erzielen die in Kapitel 5.4.2 diskutierten Korrelationskoeffizienten der einzelnen biometrischen Werte in Bezug auf das GEDV lediglich niedrige Werte (Tab. 26) und

verfehlen teilweise signifikante Werte. Bei der Interpretation der Höhe der Korrelationsfaktoren muss die im Gegensatz zum Evaluierungskollektiv (BWact: $75,0 \pm 18,2$ kg) stärker auftretende Standardabweichung des "BWact" (BWact: $86,2 \pm 26,8$ kg) im Validierungskollektiv berücksichtigt werden (Tab. 6).

Die neugeschaffene $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$ -Formel (Tab. 24) beschreibt eine Abhängigkeit des GEDV vom "BWact". Die Standardabweichung des "BWact" ist im Vergleich zu den der anderen biometrischen Parameter groß. Deshalb unterscheiden sich die GEDV-Werte des Validierungskollektivs in Übereinstimmung mit der $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$ -Formel abhängig vom "BWact" stärker untereinander als in Folge von anderen biometrischen Parametern. Der somit größere Einfluss des "BWact" auf die GEDV-Werte des Validierungskollektivs führt zu einer Abschwächung des Einflusses der biometrischen Größen "Alter", "Körpergröße" und "Geschlecht" sowie zu den erhöhten Korrelationskoeffizient des "BWact" und des "BSAact". Auch an den Korrelationsfaktoren des HZV im Validierungskollektiv ist zu erkennen, dass die Korrelationskoeffizienten des "BWact" und des "BSAact" sich aufgrund der Gewichtsschwankungen zwischen den Patienten nahezu verdoppeln.

Trotz der schwachen und zum Teil nicht signifikanten Werte der Korrelationskoeffizienten zwischen dem GEDV und einzelnen biometrischen Größen darf somit wegen der starken Schwankung des "BWact" und der bereits aufgeführten Literatur von einer Abhängigkeit des GEDV von den biometrischen Größen "Alter" (ARONBERG 1984, MOHIADDIN 1990, PEARCE 1993, HAGER 2002, ITANI 2002, MAO 2008), "Körpergröße" (PEACE 2008, WOLF 2009) und "Geschlecht" (LORENZ 1999, SANDSTEDTE 2000, SALTON 2002, ALFAKIH 2003, HUDSMITH 2005, CLAY 2006, PEACE 2008, CAIN 2009) ausgegangen werden.

Unabhängig davon erreichen die aktuell zur Indizierung verwendeten DuBois-BSA-Formeln, "BSAact" und "BSApred" sowohl im Evaluierungskollektiv als auch im Validierungskollektiv in der Rangfolge der vierzehn geprüften Korrelationen mit Plätzen von 5-7 stets nur das obere Mittelfeld. Die das "BWact" nicht berücksichtigende "BSApred" verfehlt im Validierungskollektiv in Bezug auf das GEDV sogar signifikante Werte (1ste: $p = 0,068$) (Tab. 26; Tab 27).

Der Vergleich der aus den ersten TKPTD-Messungen (1ste) und den Mittelwerten aller TKPTD-Messungen eines jeden Patienten (\bar{x}) gewonnenen HZV- und GEDV-Berechnungsformeln lässt erkennen, dass die beiden Formeln für das HZV sowohl im Evaluierungskollektiv als auch im Validierungskollektiv ähnlich hohe

Korrelationskoeffizienten annehmen (Tab. 26; Tab 27). Demgegenüber unterscheiden sich die Korrelationskoeffizienten der beiden Berechnungsformeln $GEDV_{BA_1ste}$ und $GEDV_{BA_x}$ vor allem im Validierungskollektiv erheblich. Dieser Unterschied ist vermutlich auf die Berücksichtigung des "BWact" im Berechnungsalgorithmus der $GEDV_{BA_x}$ -Formel im Gegensatz zur $GEDV_{BA_1ste}$ -Formel zurückzuführen. Aufgrund des höheren Bestimmtheitsmaßes (Tab. 24) sowie ihrer vom Patientenkollektiv unabhängigen hohen Korrelation mit dem GEDV (Tab. 27) stellt sich die Berechnungsformel $GEDV_{BA_x}$ als für den klinischen Gebrauch nützlicher dar.

Zusammenfassung:

Die Daten dieser vorliegenden Studie zeigen, dass die neugeschaffenen Berechnungsformeln HZV_{BA_1ste} , HZV_{BA_x} und $GEDV_{BA_x}$ sowohl im Evaluierungskollektiv als auch im unabhängigen Validierungskollektiv nicht nur große, sondern auch die höchsten Korrelationskoeffizienten überhaupt erreichen. Dabei liegen die Werte deutlich über den der aktuell zur Indizierung des HZV und GEDV verwendeten Formeln "BSAact" und "BSApred".

Die Schätzformel $GEDV_{BA_1ste}$, die das "BWact" in ihrer Berechnung nicht berücksichtigt, stellt sich aufgrund einer niedrigen Korrelation mit dem GEDV im Validierungskollektiv und einem niedrigen Bestimmtheitsmaß als unzureichend heraus.

5.5 Neue Indizes erreichen höchste Korrelationskoeffizienten und der $GEDVI_{balanced}$ verbessert die Vorhersage von kritischen HI_{BSA} -Werten

Die auf Basis der neugeschaffenen, überlegenen Berechnungsformeln definierten Indizes $HI_{balanced_1ste}$, $HI_{balanced_x}$ und $GEDVI_{balanced}$ wurden im unabhängigen Validierungskollektiv überprüft. Die Ergebnisse bestätigen zunächst die in Kapitel 5.2 am Evaluierungskollektiv erhobenen Ergebnisse.

Die erneut schwache Korrelation ($r = 0,201$) zwischen den derzeitigen Indizierungen HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$ verfehlt im Validierungskollektiv sogar signifikante Werte ($p = 0,167$ (Abb. 50)). Hingegen erreicht der Korrelationskoeffizient der unindizierten Werte HZV und GEDV im Validierungskollektiv mit $r = 0,443$ wiederum einen unter der pathophysiologischen Komplexität von Intensivpatienten sowie unter der Therapie mit hämodynamisch wirksamen Medikamenten als hoch anzusehenden Wert (Abb. 49). Dabei ist dieser wie im Evaluierungskollektiv ca. doppelt so hoch wie derjenige der aktuellen Indizierungen. Die neugeschaffenen Indizierungen $HI_{balanced_1ste}$ und

GEDVI_{balanced} konnten diesen Korrelationskoeffizienten mit $r = 0,465$ jedoch übertreffen (Abb. 51). Der Korrelationsfaktor des $HI_{balanced_x}$ mit dem GEDVI_{balanced} erreicht hingegen mit $r = 0,412$ einen leicht niedrigeren Wert (Abb. 52).

Der Nachweis einer höheren Korrelation zwischen zwei Werten muss allerdings für sich alleine noch kein Argument für die Überlegenheit einer neuen Indizierungspraxis sein. Da in der klinischen Entscheidungsfindung die Vorhersage von kritischen Grenzwerten durch hämodynamische Variable einen hohen Stellenwert einnimmt, wurden deshalb die Vorhersagekraft des GEDV und seiner verschiedenen Indizierungen für die aktuell gültigen Grenzwerte " $HI_{BSA} < 2,5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " und " $HI_{BSA} > 5 \text{ L/min}\cdot\text{m}^2$ " geprüft. Die klinische Brauchbarkeit der aus dem Evaluierungskollektiv erhobenen Indizes konnte dadurch gezeigt werden, dass die ROC-AUC-Werte des GEDVI_{balanced} sowohl bei der Vorhersage von erniedrigten, als auch von erhöhten HI-Werten stets alle anderen geprüften Indizierungsarten sowie den unindizierten GEDV-Wert übertreffen (Tab. 27; Tab. 28). Der aktuell verwendete GEDVI_{BSApred} erreicht im Validierungskollektiv zwar zumeist hinter dem GEDVI_{balanced} die nächst höchsten AUC-Werte, unterlag aber im Evaluierungskollektiv unter anderem den Werten des unindizierten GEDV.

Zusammenfassung:

Der Vergleich der Korrelationen im Validierungskollektiv bestätigt die Ergebnisse und Überlegungen aus den Kapiteln 5.2 und 5.3. So weisen die unindizierten Messwerte HZV und GEDV einen ca. doppelt so hohen Korrelationskoeffizienten auf wie die aktuellen Indizierungen. Zudem verfehlen das HI_{BSAact} und das GEDVI_{BSApred} im Validierungskollektiv sogar signifikante Werte. Dies unterstreicht die Feststellung aus Kapitel 5.3, dass zumindest die Kombination dieser Indizierungsmethoden die pathophysiologischen Verhältnisse des Kreislaufs eher verzerren als sie verbessert darzustellen. Da zudem der GEDVI_{BSApred} in der Vorhersage klinischer Grenzwerte im Evaluierungskollektiv dem unindizierten GEDV unterlegen war, erscheinen die beiden Indizierungsmethoden für die klinische Anwendung als ungeeignet.

Demgegenüber besteht zwischen den beiden neuen Indizes $HI_{balanced_1ste}$ und GEDVI_{balanced} ein höherer Korrelationskoeffizient als zwischen den unindizierten Messwerten. Darüber hinaus ist der GEDVI_{balanced} in der Vorhersage klinischer Grenzwerte sowohl im Evaluierungs- als auch im Validierungskollektiv dem unindizierten GEDV sowie allen anderen Indizes überlegen.

5.6 Neue Indizes benötigen keine Skalierung und ermöglichen eine leichte Interpretation des hämodynamischen Zustands

Die in Kapitel 5.3 beschriebene kritische Prüfung der DuBois-BSA-Formeln von 1916 lässt deren breitgefächerte Mängel, wie beispielsweise die Erhebung an lediglich neun Probanden und anderer Faktoren und Exponenten in der DuBois-BSA-Formel bei Verwendung heutiger statistischer Verfahren (SHUTER 2000) sowie die Überbewertung des Einflusses des "BWact" (BEUTLER 2004, ADLER 2012a, 2012b) und die weiterhin bestehenden signifikanten Unterschiede der $GEDVI_{BSA_{pred}}$ -Werte in Bezug auf "Geschlecht", "Alter" und "BWact" nach erfolgter Indizierung (WOLF 2009), klar erkennen.

Die in dieser Studie berechneten schwachen Korrelationskoeffizienten des $HI_{BSA_{act}}$ mit dem $GEDVI_{BSA_{pred}}$, sowie die mittelmäßigen Korrelationskoeffizienten des HZV mit der "BSAact" und des GEDV mit der "BSApred" unterstreichen zudem die Angreifbarkeit der momentanen Indizierungspraxis. Bezüglich der aufgezeigten Mängel des aktuellen $GEDVI_{BSA_{pred}}$ wird von Studien vorgeschlagen, diese durch eine an das "Alter" und das "Geschlecht" angepasste Skalierung der Normwerte abzuschwächen (WOLF 2009, LEMSON 2011). Dies würde unter Berücksichtigung der weiten Altersspanne von 18 bis ca. 100 Lebensjahren der Patienten zu einer Vielzahl an unübersichtlichen neuen Norm- und Grenzwerten in der Behandlung führen. Darüber hinaus würde sich die Anzahl dieser Norm- und Grenzwerte unter Beachtung des Geschlechts nochmals verdoppeln. Ebenfalls wäre nach den Ergebnissen von Eichhorn eine Berücksichtigung des jeweiligen Krankheitsbildes notwendig (EICHHORN 2012). Führt man sich zusätzlich vor Augen, dass diese Skalierungen nicht nur für einen einzelnen hämodynamischen Parameter zu entwickeln wären, erkennt man die Schwierigkeiten, die eine derart gestaltete Indizierung mit sich brächte. Die Verwendung im klinischen Alltag dürfte sich als überaus mühsam und unübersichtlich herausstellen.

Im Gegensatz zu diesen Schwierigkeiten führt eine Indizierung des HZV und des GEDV mit denen in dieser Studie berechneten Schätzformeln, $HZV_{BA_{1ste}}$, $HZV_{BA_{\bar{x}}}$ und $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$ zu den zwischen Patienten einfach vergleichbaren Indizes, $HI_{balanced_{1ste}}$, $HI_{balanced_{\bar{x}}}$ und $GEDVI_{balanced}$. Dabei schätzen die Formeln $HZV_{BA_{1ste}}$ und $HZV_{BA_{\bar{x}}}$ das anhand der biometrischen Werte "Alter", "BWact" und "Körpergröße" zu erwartende physiologische HZV des jeweiligen Patienten. Die Formel $GEDV_{BA_{\bar{x}}}$ benötigt zur Schätzung des physiologischen GEDV eines Patienten neben dessen biometrischen

Werten "Alter", "BWact" und "Körpergröße" zusätzlich das "Geschlecht". Die benötigten Parameter sind dabei schnell und einfach zu erheben. Durch die Indizierung des aus der TKPTD-Messung erhaltenen HZV bzw. GEDV mit dem von den biometrischen Formeln errechneten Normalzustand des Patienten erhält man die leicht zu interpretierenden Werte des $HI_{\text{balanced}_1\text{ste}}$, $HI_{\text{balanced}_\bar{x}}$ und $GEDVI_{\text{balanced}}$. Diese geben prozentual an, wie weit der gemessene TKPTD-Wert den durch biometrische Parameter geschätzten physiologischen Wert über- oder unterschreitet. Zwar bräuchte man selbstverständlich neue Studien, um die Grenzwerte dieser Indizierungsart zu definieren; dennoch dürften die Vorteile dieser Methode überwiegen. Durch den Vergleich der aktuellen Messung mit dem zu erwartenden Normalwert des Patienten ist eine Skalierung nach "Alter", "BWact", "Körpergröße" oder "Geschlecht" nicht mehr notwendig. Darüber hinaus sind die angegebenen Prozentwerte von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten leicht zu interpretieren und können zwischen verschiedenen Patienten hervorragend verglichen werden.

5.7 Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen HZV-Indizierungsarten bei unter- und übergewichtigen sowie bei adipösen Patienten ergeben. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den einzelnen GEDV-Indizierungsarten treten hingegen bereits bei normalgewichtigen Patienten auf. Ein Wechsel im Berechnungsalgorithmus des HI oder des GEDVI darf somit nicht ohne Anpassung der Normalwerte erfolgen.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Einfluss des "BWact" auf die aktuelle Indizierungsmethode des HZV jenseits des BMI-Normbereichs zu erniedrigten HI_{BSAact} -Werten führt. Um zu überprüfen, ob diese dem hämodynamischen Zustand des Patienten entsprechen, bedarf es neuer Studien. Bis dahin sollten bei übergewichtigen und adipösen Patienten die vom PiCCO-System angegebenen HI_{BSAact} -Werte stets kritisch hinterfragt werden.

Die gemeinsame Verwendung der aktuellen Indizes HI_{BSAact} und $GEDVI_{\text{BSApred}}$ wird durch die in dieser Studie erhobenen Daten nicht gestützt. Vielmehr ergeben sich Hinweise darauf, dass die zur Zeit in vielen intensivmedizinischen Geräten verwendete Indizierungspraxis den hämodynamischen Zustand eines Patienten schlechter abbildet als die unindizierten Werte. Den Ausschlag gebenden Anteil daran scheint die

DuBois-BSA-Berechnungsformel zu haben. Sie sollte aufgrund ihrer zahlreichen Mängel nicht weiter verwendet werden.

Zur Indizierung der in dieser Dissertation untersuchten hämodynamischen Parameter HZV und GEDV bieten sich hingegen die neu geschaffenen HZV- und GEDV-Schätzformeln HZV_{BA_1ste} und $GEDV_{BA_x}$ an. Diese schätzen anhand von individuellen biometrischen Werten den bei diesem Patienten zu erwartenden Normwert.

Die Überlegenheit dieser Indizierungsart folgt aus drei durchgeführten Tests.

Zum einen weisen die Schätzformeln sowohl im Evaluierungs- als auch im unabhängigen Validierungskollektiv die größten Korrelationskoeffizienten mit den unindizierten Werten HZV und GEDV auf. Darüber hinaus besteht zwischen den beiden Indizes $HI_{balanced_1ste}$ und $GEDVI_{balanced}$ ein höherer Korrelationskoeffizient als zwischen den aktuellen Indizierungen oder den unindizierten Werten. Zudem kann der neugeschaffene $GEDVI_{balanced}$ eine bessere Vorhersage der HI-Grenzwerte für sich beanspruchen, als das unindizierte GEDV und alle anderen GEDV-Indizes. Eine Indizierung, die auf den biometrischen Werten "Alter", "Geschlecht", "BWact" und "Körpergröße" beruht, scheint deshalb in der Beurteilung der Hämodynamik eines Patienten den momentanen Indizierungen sowie den unindizierten Werten überlegen zu sein.

Die Division des aktuellen Messwerts durch den zu erwartenden Normalwert des Patienten führt zu einem leicht zu interpretierenden Prozentwert der Abweichung.

Aufgrund der oben genannten Vorteile und der einfachen klinischen Anwendung dieser neuen Indizierungsart, sollten die hämodynamischen Parameter HZV und GEDV mit Formeln indiziert werden, die anhand des "Alters", des "Geschlecht", der "Körpergröße" sowie des "BWact" den Normalwert des Patienten abschätzen.

Zwar sind neue Studien notwendig, um die Grenzwerte dieser Indizierungsart zu definieren, dennoch dürften die Vorteile dieser Methode auch jetzt schon überwiegen.

5.8 Limitationen dieser Studie

An dieser Stelle soll auf die Limitationen dieser Studie eingegangen werden.

Die Anzahl an TKPTD-Messungen pro Patient unterscheidet sich sowohl im Evaluierungs- als auch im Validierungskollektiv zum Teil erheblich. Zwar weisen beide Kollektive pro Patient eine vergleichbare Anzahl an TKPTD-Messungen auf, dennoch bestehen innerhalb der Kollektive große Unterschiede in der Anzahl der Mehrfachmessungen. Anders als es in einer kontrollierten experimentellen Studie

möglich ist, war es aus ethischen und praktischen Gründen unter klinischen Bedingungen nicht durchführbar, jeweils die gleiche Anzahl an TKPTD-Messungen pro Patient zu erheben. Berücksichtigt man den Unterschied in der Anzahl an TKPTD-Messungen pro Patient nicht, führt dies durch intra-individuelle Korrelationen zu statistisch falschen Ergebnissen. Da man sich in den Berechnungen dieser Problematik bewusst waren, wurden spezielle statistische Verfahren angewendet, um diese zu beheben (BLAND 1995b, 1995a, OBUCHOWSKI 1997, GONEN 2001) Die angewandten statistischen Verfahren wurden im Methodikteil dieser Studie (Kapitel 3.4) ausreichend erläutert.

Obwohl die Ergebnisse dadurch statistisch valide sind, muss bei der Interpretation der Ergebnisse besonderes Augenmerk auf die Auswahl der verwendeten TKPTD-Messungen gelegt werden. In dieser Studie entschieden man sich, einerseits die jeweils erste Messung eines jeden Patienten (1ste) und andererseits den Mittelwert aller Messungen eines jeden Patienten (\bar{x}) zu untersuchen. Dabei spiegelt die erste Messung den Zustand des Patienten zu Beginn des Intensivaufenthalts wieder. Der Mittelwert aller Messungen hingegen berücksichtigt sämtliche Zustandsformen des Patienten während seines Intensivaufenthalts. Nachteilig an den Werten der ersten Messung ist, dass es sich, wie bei jeder Einzelmessung, um Extremwerte handeln kann. Demgegenüber darf bei einem APACHE II-Score von $21,3 \pm 7,5$ mit einer Letalitätsrate von ca. 40% davon ausgegangen werden, dass die gemessenen Werte unter Umständen pathologischer wurden. Die Verwendung der Mittelwerte aller TKPTD-Messungen eines Patienten ist gegenüber Extremwerten widerstandsfähiger, bildet aber sämtliche hämodynamische Zustandsformen des Patienten während des Intensivaufenthalts ab.

Die beschriebenen Nachteile jeder Berechnungsvariante sind jedoch in einer klinischen Studie wie dieser unter den Bedingungen des intensivmedizinischen Alltags nicht zu umgehen. Sie müssten in einer neuen kontrollierten Studie behoben werden. In dieser Studie entschied man sich, um die Vorteile, die jede Berechnungsvariante bietet, zu nutzen und um ihre Nachteile abzumildern, die Berechnungen stets mit beiden Varianten durchzuführen.

Eine weitere mögliche Limitation dieser vorliegenden Studie liegt in der Bestimmung des "BWact" bei der Datenerhebung. Da die Verwendung einer Gewichtswaage bei intensivpflichtigen Patienten sehr aufwändig und in einigen Fällen unter der Nutzen-Risiko Abwägung für den Patienten nicht durchzuführen ist, wurde das "BWact" entweder durch Befragung des Patienten oder seiner Angehörigen erhoben. War beides

nicht möglich, wurde das letzte auf der zuverlegenden Station bzw. im zuverlegenden Krankenhaus notierte "BWact" recherchiert. Eine weitere Problematik in Bezug auf das "BWact" war, dass sich das "BWact" eines Patienten während des Intensivaufenthalts verändern konnte. So führen z.B. die in beiden Kollektiven häufig aufgetretenen Krankheiten Leberzirrhose und Pankreatitis zum Teil zu massiven Ödemen oder Aszites. Beachtet man allerdings, dass das Durchschnittsgewicht der Kollektive 75,0 kg und 86,2 kg entsprach, so würden Wassereinlagerungen von z.B. 5 Liter lediglich 6,6 – 5,8% des Körpergewichts entsprechen. Auf die Indizierung haben Schwankungen dieser Größenordnung einen sehr geringen Einfluss. Deshalb entspricht unser Vorgehen der am ehesten unter klinischen Bedingungen realisierbaren Methode zur Bestimmung des "BWact", auch wenn eine exakte, tägliche Bestimmung mittels Waage wünschenswert gewesen wäre.

Darüber hinaus weist der in dieser Studie zur Kollektiveinteilung verwendete BMI kritische Punkte auf. Er berücksichtigt beispielsweise nicht den Körperfettgehalt eines Patienten. Somit hat ein trainierter, muskulöser Sportler bei gleichem "BWact" und gleicher Körpergröße denselben BMI wie ein muskulär dystropher Mensch. Da Sportler jedoch nachweislich größere und schwerere Herzen haben, könnte dies die untersuchten Parameter HZV und GEDV beeinflussen (HUONKER 1996). Um diese Möglichkeit zu berücksichtigen, wäre eine Bestimmung der fett-freien Körpermaße (FFM) nötig. Die Messung der FFM ist jedoch unter den alltäglichen Anforderungen einer Intensivstation kaum durchführbar. Da der BMI aber trotz seiner Schwächen zu 95% mit der Körperfettmasse korreliert, wird er momentan als bestes klinisches Maß zur Bestimmung der Körperfettmasse angesehen und ist darüber hinaus weltweit etabliert (BENECKE 2003).

Kritisch zu betrachten ist außerdem, dass über die zur klinischen Einteilung der TKPTD-Messungen und zur Überprüfung des $GEDVI_{balanced}$ verwendeten Grenzwerte kein international akzeptierter Konsens besteht. In Bezug auf den HI_{BSAact} geben dabei einige Autoren beispielsweise untere Grenzwerte von 2,5 L/min*m² oder aber, wie der Hersteller des PiCCO, von 3,0 L/min*m² an (HEROLD 2009, PULSION 2013e). Auch bezüglich der oberen Grenzwerte findet man in der Literatur mit 4 bzw. 4,5 oder 5 L/min*m² unterschiedliche Angaben (STRIEBEL 2007, KEHL 2011, ROCKMANN 2011a). Weiterhin beruhen die aktuellen Normwerte des $GEDVI_{BSApred}$ lediglich auf Expertenmeinungen (WOLF 2009, EICHHORN 2012). Da trotz intensiver Literaturrecherche keine Validierungsstudien zu den Normwerten des HI_{BSAact} und des

GEDVI_{BSApred} gefunden wurden und die absolute Höhe der Grenzwerte letztendlich nicht entscheidend für die Aussage dieser Studie ist, entschied man sich, den in der Literatur niedrigsten und höchsten angegebenen Grenzwert zu verwenden.

Ein anderer Kritikpunkt ist, dass die Patienten dieser Studie keine gesunden Probanden waren. Insbesondere litten sie an einzelnen oder an einer Kombination aus unterschiedlichen Krankheitsbildern wie Leberzirrhose, Sepsis, Pankreatitis oder kardiogenem Schock. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass diese Krankheiten unmittelbar Einfluss auf die untersuchten Parameter "HZV" und "GEDV" haben (HORTON 1988, LANDRY 2001, HOTCHKISS 2003, HUBER 2011, SOTO SOTO 2012). Somit unterliegen die in dieser vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse den Einflüssen dieser Krankheiten und deren hämodynamisch wirksamen Therapie. Generell ist es schwierig, aus einem intensivmedizinischen Kollektiv heraus eine Formel zu erheben, die den physiologischen Normalzustand des HZV oder des GEDV wiedergeben soll. Zwar konnte gezeigt werden, dass die erhobenen Formeln auch in einem unabhängigen intensivmedizinischen Validierungskollektiv mit einer anderen Konstellation von Krankheitsentitäten den bisherigen Indizierungen überlegen sind, dennoch bedürfen die Formeln einer Überprüfung und gegebenenfalls Neudefinition anhand eines hämodynamisch gesunden Patientenkollektivs. Darüber hinaus handelt es sich trotz der großen Anzahl an Patienten und der vielen TKPTD-Messungen, die in dieser Studie betrachtet wurden, um Daten, die von einer einzelnen Intensivstation stammen. Falls in Zukunft eine Evaluierung der Formeln durchgeführt wird, sollten die erhobenen Daten von kreislaufgesunden Patienten verschiedener Altersgruppen stammen.

6 Zusammenfassung

Nahezu die Hälfte der westlichen Bevölkerung gilt als übergewichtig oder adipös. Zudem steigt weltweit die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. Diese Entwicklung ist auch in Deutschland nachzuweisen. Neben den zahlreichen Auswirkungen der Fettleibigkeit auf die individuelle Gesundheit und auf die medizinische Versorgung, darf nicht vergessen werden, dass auch die Diagnostik bei diesen Patienten geeignete Anpassungen erfordert.

Auf Intensivstationen stehen dabei insbesondere Veränderungen, die sich bei der hämodynamischen Überwachung ergeben, im Zentrum des Interesses.

In der vorliegenden Studie wurden drei Ziele verfolgt.

- Die Auswirkungen verschiedener Gewichtsformen auf die Indizierung der wichtigen hämodynamischen Parameter "Herzzeitvolumen" (HZV) und "global end-diastolisches Volumen" (GEDV) konnte das erste Mal an einem großen Kollektiv ($n = 283$) gezeigt werden.

Relevante klinische Unterschiede zwischen den einzelnen HZV-Indizierungsarten ergeben sich bei unter- und übergewichtigen sowie bei adipösen Patienten. Relevante klinische Unterschiede zwischen den einzelnen GEDV-Indizierungsarten treten bereits bei normalgewichtigen Patienten auf. Ein Wechsel im Berechnungsalgorithmus des Herzindex (HI) oder des global end-diastolischen Volumen-Index (GEDVI), darf somit in keinem Fall ohne Neudefinition der Normalwerte erfolgen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass der starke Einfluss des BWact auf die momentane Indizierung des HZV jenseits des BMI-Normalbereichs zu erniedrigten HI_{BSAact} -Werten führt. Ob das dem hämodynamischen Zustand des Patienten entspricht, muss in neuen Studien geklärt werden. Bis dahin sollten bei übergewichtigen und adipösen Patienten die vom PiCCO-System angegebenen HI_{BSAact} -Werte stets kritisch hinterfragt werden.

- Die gemeinsame Verwendung der aktuellen Indizes HI_{BSAact} und $GEDVI_{BSApred}$ wird durch die Ergebnisse dieser Studie nicht gestützt. Es ergaben sich vielmehr Hinweise darauf, dass die gegenwärtige Indizierungspraxis den

hämodynamischen Zustand eines Patienten schlechter abbildet, als die unindizierten Werte. Einen großen Anteil daran, scheint die Körperoberflächen-Berechnungsformel nach DuBois zu haben. Aufgrund der Ergebnisse dieser vorliegenden Studie und den Ergebnissen anderer Studien, wird daher von deren Verwendung abgeraten.

- Darüber hinaus belegt diese vorliegende Studie eine starke Abhängigkeit des HZV und des GEDV von biometrischen Werten. Dabei sinkt das HZV mit dem Alter und steigt mit dem BWact und der Körpergröße. Das GEDV hingegen steigt mit dem Alter, der Körpergröße und dem BWact. Frauen weisen ein kleineres GEDV auf als Männer.

Ausgehend von diesen Ergebnissen werden neue HZV- und GEDV-Berechnungsformeln angegeben. Nach der Grundidee, dass es ideal wäre, Kenntnisse über die individuellen Volumina des Patienten im gesunden Zustand zu besitzen, schätzen diese Formeln anhand patienteneigener und bei der Aufnahme auf die Station leicht zugänglicher biometrischer Werte den zu erwartenden HZV- bzw. GEDV-Normalwert. Mit Hilfe dieser Formeln wurden die Indizes $HI_{\text{balanced}_1\text{ste}}$ und $GEDVI_{\text{balanced}}$ definiert. Sowohl die Formeln, als auch die Indizes stellten sich im Evaluations- und im unabhängigen Validierungskollektiv als überlegen dar. Da die neugeschaffenen Indizes den momentanen Volumenstatus des Patienten in Prozent zu dessen individuellen Normalwert angeben, sind sie einfach zu interpretieren und somit im klinischen Alltag leicht anzuwenden.

Die gewonnenen Ergebnisse sollten in einer kontrollierten Studie an gesunden Probanden überprüft werden. Das untersuchte Kollektiv sollte dabei aus Probanden mit unterschiedlichem Ernährungszustand, Alter, Geschlecht und unterschiedlicher Körpergröße bestehen. Des Weiteren sollten sie nicht dem Einfluss hämodynamisch wirksamer Medikamente oder Krankheiten unterliegen.

Als wesentliches Ergebnis dieser Studie sollte der hämodynamische Parameter HZV mit Formeln indiziert werden, die anhand des Alters, der Körpergröße und des BWact den individuellen Normalwert eines Patienten schätzen. Zur Indizierung des GEDV sollten Formeln verwendet werden, die neben dem Alter, der Körpergröße und dem BWact auch das Geschlecht des Patienten berücksichtigen.

7 Literaturverzeichnis

Adler A. C., Nathanson B. H., Raghunathan K., Mcgee W. T. 2012a. Indexed hemodynamic measurements may be inappropriate at body surface area extremes. *Crit Care*. 16 (2012a), S. 149.

Adler A. C., Nathanson B. H., Raghunathan K., Mcgee W. T. 2012b. Misleading indexed hemodynamic parameters: the clinical importance of discordant BMI and BSA at extremes of weight. *Crit Care*. 16 (2012b), S. 471.

Akinnusi M. E., Pineda L. A., El Solh A. A. 2008. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 36 (2008), S. 151-158.

Alfakih K., Plein S., Thiele H., Jones T., Ridgway J. P., Sivananthan M. U. 2003. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*. 17 (2003), S. 323-329.

Aronberg D. J., Glazer H. S., Madsen K., Sagel S. S. 1984. Normal thoracic aortic diameters by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 8 (1984), S. 247-250.

Avolio A., Jones D., Tafazzoli-Shadpour M. 1998. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*. 32 (1998), S. 170-175.

Bank A. J., Wang H., Holte J. E., Mullen K., Shammas R., Kubo S. H. 1996. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation*. 94 (1996), S. 3263-3270.

Bates, Chambers J., Dalgaard P., Falcon S., Gentleman R., Hornik K., Iacus S., Ihaka R., Leisch F., Ligges U., Lumley T., Maechler M., Murdoch D., Murrell P., Plummer M., Ripley B., Sarkar D., Lang D., Tierney L., Urbanek S., Ihaka R. (2013). The R Project for Statistical Computing (<http://www.r-project.org/>) Stand: 12.03.2013.

Benecke A., Vogel H. Übergewicht und Adipositas. In: "Gesundheitsberichterstattung des Bundes". (Hrsg.), Robert Koch Institut, Berlin, 2003, 16. Auflage. S. 1-16

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

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

Berrington De Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J. R., Flint A. J., Hannan L., Macinnis R. J., Moore S. C., Tobias G. S., Anton-Culver H., Freeman L. B., Beeson W. L., Clipp S. L., English D. R., Folsom A. R., Freedman D. M., Giles G., Hakansson N., Henderson K. D., Hoffman-Bolton J., Hoppin J. A., Koenig K. L., Lee I. M., Linet M. S., Park Y., Pocobelli G., Schatzkin A., Sesso H. D., Weiderpass E., Willcox B. J., Wolk A., Zeleniuch-Jacquotte A., Willett W. C., Thun M. J. 2010. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 363 (2010), S. 2211-2219.

Beutler S., Schmidt U., Michard F. 2004. Hemodynamic monitoring in obese patients: a big issue. *Crit Care Med.* 32 (2004), S. 1981.

Bigatello L. M., Kistler E. B., Noto A. 2010. Limitations of volumetric indices obtained by trans-thoracic thermodilution. *Minerva Anesthesiol.* 76 (2010), S. 945-949.

Bland J. M., Altman D. G. 1995a. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1-- Correlation within subjects. *BMJ.* 310 (1995a), S. 446.

Bland J. M., Altman D. G. 1995b. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2-- Correlation between subjects. *BMJ.* 310 (1995b), S. 633.

Borelli M., Benini A., Denkewitz T., Acciaro C., Foti G., Pesenti A. 1998. Effects of continuous negative extrathoracic pressure versus positive end-expiratory pressure in acute lung injury patients. *Crit Care Med.* 26 (1998), S. 1025-1031.

Brug J., Lien N., Klepp K. I., Van Lenthe F. J. 2010. Exploring overweight, obesity and their behavioural correlates among children and adolescents: results from the Health-promotion through Obesity Prevention across Europe project. *Public Health Nutr.* 13 (2010), S. 1676-1679.

Buhre W., Kazmaier S., Sonntag H., Weyland A. 2001. Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand.* 45 (2001), S. 863-867.

Byrnes M. C., Mcdaniel M. D., Moore M. B., Helmer S. D., Smith R. S. 2005. The effect of obesity on outcomes among injured patients. *J Trauma.* 58 (2005), S. 232-237.

Cain P. A., Ahl R., Hedstrom E., Ugander M., Allansdotter-Johnsson A., Friberg P., Arheden H. 2009. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging.* 9 (2009), S. 2.

Carl M., Alms A., Braun J., Dongas A., Erb J., Goetz A., Goepfert M., Gogarten W., Grosse J., Heller A. R., Heringlake M., Kastrup M., Kroener A., Loer S. A., Marggraf G., Markewitz A., Reuter D., Schmitt D. V., Schirmer U., Wiesenack C., Zwissler B., Spies C. 2010. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci.* 8 (2010), S. 12.

Carlsson M., Andersson R., Bloch K. M., Steding-Ehrenborg K., Mosen H., Stahlberg F., Ekmehag B., Arheden H. 2012. Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson.* 14 (2012), S. 51.

Cayler G. G., Rudolph A. M., Nadas A. S. 1963. Systemic Blood Flow in Infants and Children with and without Heart Disease. *Pediatrics.* 32 (1963), S. 186-201.

Cecchetti C., Lubrano R., Cristaldi S., Stoppa F., Barbieri M. A., Elli M., Masciangelo R., Perrotta D., Travasso E., Raggi C., Marano M., Pirozzi N. 2008. Relationship between global end-diastolic volume and cardiac output in critically ill infants and children. *Crit Care Med.* 36 (2008), S. 928-932.

Chang S. A., Choe Y. H., Jang S. Y., Kim S. M., Lee S. C., Oh J. K. 2012. Assessment of left and right ventricular parameters in healthy Korean volunteers using cardiac magnetic resonance imaging: change in ventricular volume and function based on age, gender and body surface area. *Int J Cardiovasc Imaging*. 28 Suppl 2 (2012), S. 141-147.

Cheymol G. 1993. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet*. 25 (1993), S. 103-114.

Clay S., Alfakih K., Radjenovic A., Jones T., Ridgway J. P., Sinvananthan M. U. 2006. Normal range of human left ventricular volumes and mass using steady state free precession MRI in the radial long axis orientation. *MAGMA*. 19 (2006), S. 41-45.

Collis T., Devereux R. B., Roman M. J., De Simone G., Yeh J., Howard B. V., Fabsitz R. R., Welty T. K. 2001. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation*. 103 (2001), S. 820-825.

Combes A., Berneau J. B., Luyt C. E., Trouillet J. L. 2004. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 30 (2004), S. 1377-1383.

Compton F. D., Zukunft B., Hoffmann C., Zidek W., Schaefer J. H. 2008. Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (Flotrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth*. 100 (2008), S. 451-456.

Craig T. R., Duffy M. J., Shyamsundar M., Mcdowell C., Mclaughlin B., Elborn J. S., Mcauley D. F. 2010. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 38 (2010), S. 114-120.

De Simone G., Devereux R. B., Daniels S. R., Mureddu G., Roman M. J., Kimball T. R., Greco R., Witt S., Contaldo F. 1997. Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults. Assessment of relations with body size and impact of overweight. *Circulation*. 95 (1997), S. 1837-1843.

Delanaye P., Krzesinski J. M. 2011. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract*. 119 (2011), S. 289-292.

Delanaye P., Mariat C., Cavalier E., Krzesinski J. M. 2009. Indexing glomerular filtration rate for body surface area: myth and reality. *Nephrol Ther*. 5 (2009), S. 614-622.

Della Rocca G., Costa M. G., Coccia C., Pompei L., Di Marco P., Vilardi V., Pietropaoli P. 2003. Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth*. 50 (2003), S. 707-711.

Dewey F. E., Rosenthal D., Murphy D. J., Jr., Froelicher V. F., Ashley E. A. 2008. Does size matter? Clinical applications of scaling cardiac size and function for body size. *Circulation*. 117 (2008), S. 2279-2287.

Du Bois D., Du Bois E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 5 (1989), S. 303-311; discussion 312-303.

Edwards L. C. (2013). Minimalinvasive Hämodynamische Überwachung (<http://www.edwards.com/de/Products/MinInvasive/Pages/flotractalgorithm.aspx>) Stand: 19.02.2013.

Eichhorn V., Goepfert M. S., Eulenburg C., Malbrain M. L., Reuter D. A. 2012. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcadiopulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature. *Med Intensiva.* 36 (2012), S. 467-474.

El-Solh A., Sikka P., Bozkanat E., Jaafar W., Davies J. 2001. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest.* 120 (2001), S. 1989-1997.

Erb J. Intraoperative Echokardiographie. In: "Anästhesiologie". Spies C., Kochs E., Adams H.A. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008, 2. Auflage. S. 653

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

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

Felbinger T. W., Reuter D. A., Eltzhig H. K., Moerstedt K., Goedje O., Goetz A. E. 2002. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth.* 14 (2002), S. 296-301.

Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. In: "Gesammelte Schriften". Fick, R. (Hrsg.), Stahel'sche Verlags-Anstalt, Würzburg, 1870, 3. Auflage. S. 16

Flegal K. M., Carroll M. D., Ogden C. L., Curtin L. R. 2010. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 303 (2010), S. 235-241.

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

Galstian G. M., Bychinin M. V., Gorodetskii V. M., Aleksanian M. 2011. Assessment of cardiac output and intrathoracic blood volume by means of transpulmonary thermodilution and ultrasound dilution: similarities and differences. *Anesteziol Reanimatol.* (2011), S. 48-53.

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

Godje O., Hoke K., Goetz A. E., Felbinger T. W., Reuter D. A., Reichart B., Friedl R., Hannekum A., Pfeiffer U. J. 2002. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 30 (2002), S. 52-58.

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

Gondos T., Marjanek Z., Kisvarga Z., Halasz G. 2009. Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary? *Eur J Anaesthesiol.* 26 (2009), S. 508-512.

Gonen M., Panageas K. S., Larson S. M. 2001. Statistical issues in analysis of diagnostic imaging experiments with multiple observations per patient. *Radiology.* 221 (2001), S. 763-767.

Goulenok C., Monchi M., Chiche J. D., Mira J. P., Dhainaut J. F., Cariou A. 2004. Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest.* 125 (2004), S. 1441-1445.

Green B., Duffull S. B. 2004. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 58 (2004), S. 119-133.

Gutgesell H. P., Rembold C. M. 1990. Growth of the human heart relative to body surface area. *Am J Cardiol.* 65 (1990), S. 662-668.

Hager A., Kaemmerer H., Rapp-Bernhardt U., Blucher S., Rapp K., Bernhardt T. M., Galanski M., Hess J. 2002. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123 (2002), S. 1060-1066.

Hamilton W. F., Moore J. M., Kinsman J. M., Spurling R. G. 1928. Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. *Am. J. Physiol.* 84 (1928), S. 338-334.

Hamilton W. F., Moore J. M., Kinsman J. M., Spurling R. G. 1932. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am. J. Physiol.* 99 (1932), S. 534-551.

Helmert U., Strube H. 2004. The development of obesity in Germany in the period from 1985 until 2000. *Gesundheitswesen.* 66 (2004), S. 409-415.

Herold G. Kardiologie. In: "Herold 2009". Herold, G. (Hrsg.), Herold Verlag, Köln, 2009, 1. Auflage. S. 137

Hofer C. K., Furrer L., Matter-Ensner S., Maloigne M., Klaghofer R., Genoni M., Zollinger A. 2005. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth.* 94 (2005), S. 748-755.

Hogue C. W., Jr., Stearns J. D., Colantuoni E., Robinson K. A., Stierer T., Mitter N., Pronovost P. J., Needham D. M. 2009. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 35 (2009), S. 1152-1170.

Höllthaler J. (2010). Klinisch-experimentelle Studie zum extravaskulären Lungenwasser (EVLW) in übergewichtigen Patienten: Korrelation des extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI) mit Oxygenierungsmarkern in Abhängigkeit von der gewählten Indizierung des EVLW (<http://d-nb.info/100819977X/34>) Stand: 19.02.2013.

Horton J. W., Burnweit C. A. 1988. Hemodynamic function in acute pancreatitis. *Surgery.* 103 (1988), S. 538-546.

Hotchkiss R. S., Karl I. E. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 348 (2003), S. 138-150.

Huber W., Mair S., Gotz S. Q., Tschirdewahn J., Siegel J., Schmid R. M., Saugel B. 2013. Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 39 (2013), S. 146-150.

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

Huber W., Schmid R. M. 2011. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations. *Internist (Berl).* 52 (2011), S. 823-830.

Hudsmith L. E., Petersen S. E., Francis J. M., Robson M. D., Neubauer S. 2005. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 7 (2005), S. 775-782.

Huonker M., Halle M., Keul J. 1996. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int J Sports Med.* 17 Suppl 3 (1996), S. S164-172.

Itani Y., Watanabe S., Masuda Y., Hanamura K., Asakura K., Sone S., Sunami Y., Miyamoto T. 2002. Measurement of aortic diameters and detection of asymptomatic aortic aneurysms in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Heart Vessels.* 16 (2002), S. 42-45.

Kehl F. Monitoring. In: "Intensivmedizin. Fragen und Antworten: 850 Fakten für die Prüfung Spezielle Intensivmedizin". Kehl, F., Schulz-Stübner, S. (Hrsg.), Springer DE, Berlin, 2011, 3. Auflage. S. 4

Kelly T., Yang W., Chen C. S., Reynolds K., He J. 2008. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 32 (2008), S. 1431-1437.

Kinsman J. M., Moore J. W., Hamilton W. F. 1929. Injection method: physical and mathematical considerations. *Am. J. Physiol.* 89 (1929), S. 322-330.

Kiraly L., Hurt R. T., Van Way C. W., 3rd. 2011. The outcomes of obese patients in critical care. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 35 (2011), S. 29S-35S.

Knaus W. A., Zimmerman J. E., Wagner D. P., Draper E. A., Lawrence D. E. 1981. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 9 (1981), S. 591-597.

Kouchoukos N. T., Sheppard L. C., McDonald D. A. 1970. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ Res.* 26 (1970), S. 611-623.

Krovetz L. J. 1965. The physiologic significance of body surface area. *J Pediatr.* 67 (1965), S. 841-862.

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

Kurth B. M., Pott E. (2008). Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Kindergesundheit/KiGGS_GPA.pdf)
Stand: 22.02.2013.

Landry D. W., Oliver J. A. 2001. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 345 (2001), S. 588-595.

Lang F. Steuerung der Herz­t­atigkeit. In: "Basiswissen Physiologie". Lang, F., P., L. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, T­ubingen, 2005, 2. Auflage. S. 67

Lasko T. A., Bhagwat J. G., Zou K. H., Ohno-Machado L. 2005. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *J Biomed Inform.* 38 (2005), S. 404-415.

Laurent S., Tropeano A. I., Boutouyrie P. 2006. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. *J Hypertens Suppl.* 24 (2006), S. S13-18.

Lehmann T. Quantitative Entscheidungsmodelle. In: "Handbuch der medizinischen Informatik". Lehmann, T. (Hrsg.), Hanser Verlag, M­unchen, 2005, 2. Auflage. S. 490

Lemson J., Merkus P., Van Der Hoeven J. G. 2011. Extravascular lung water index and global end-diastolic volume index should be corrected in children. *J Crit Care.* 26 (2011), S. 432-412.

Lemson J., Van Der Hoeven J. G. 2008. Clinical value of an arterial pressure-based cardiac output measurement device. *Crit Care.* 12 (2008), S. 403-403.

Lenz M., Richter T., Muhlhauser I. 2009. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 106 (2009), S. 641-648.

Letourneau J. L., Pinney J., Phillips C. R. 2012. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit Care Med.* 40 (2012), S. 847-854.

Livingston E. H., Lee S. 2001. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281 (2001), S. 586-591.

Lopez-Herce J., Bustinza A., Sancho L., Mencia S., Carrillo A., Moral R., Bellon J. M. 2009. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatr Int.* 51 (2009), S. 59-65.

Lorenz C. H., Walker E. S., Morgan V. L., Klein S. S., Graham T. P., Jr. 1999. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 1 (1999), S. 7-21.

Malbrain M. L., De Potter T. J., Dits H., Reuter D. A. 2010. Global and right ventricular end-diastolic volumes correlate better with preload after correction for ejection fraction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 54 (2010), S. 622-631.

Mao S. S., Ahmadi N., Shah B., Beckmann D., Chen A., Ngo L., Flores F. R., Gao Y. L., Budoff M. J. 2008. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. *Acad Radiol.* 15 (2008), S. 827-834.

Max-Rubner-Institut. (2008). Nationale Verzehrstudie II, Ergebnisbericht, Teil 1 (http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_Ergebnisbericht.pdf?__blob=publicationFile) Stand: 22.02.2013.

Mcgee W. T., Horswell J. L., Calderon J., Janvier G., Van Severen T., Van Den Berghe G., Kozikowski L. 2007. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care.* 11 (2007), S. R105.

Meier P., Zierler K. L. 1954. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol.* 6 (1954), S. 731-744.

Mensink G. B., Lampert T., Bergmann E. 2005. Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 48 (2005), S. 1348-1356.

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

Mohiaddin R. H., Schoser K., Amanuma M., Burman E. D., Longmore D. B. 1990. MR imaging of age-related dimensional changes of thoracic aorta. *J Comput Assist Tomogr.* 14 (1990), S. 748-752.

Moore J. W., Kinsman J. M., Hamilton W. F., Spurling R. G. 1929. Cardiac output determinations: Comparison of the injection method with the direct Fick procedure. *Am. J. Physiol.* . 89 (1929), S. 331-339.

Neville A. L., Brown C. V., Weng J., Demetriades D., Velmahos G. C. 2004. Obesity is an independent risk factor of mortality in severely injured blunt trauma patients. *Arch Surg.* 139 (2004), S. 983-987.

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

Nikitin N. P., Loh P. H., De Silva R., Witte K. K., Lukaschuk E. I., Parker A., Farnsworth T. A., Alamgir F. M., Clark A. L., Cleland J. G. 2006. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* 108 (2006), S. 76-83.

Obuchowski N. A. 1997. Nonparametric analysis of clustered ROC curve data. *Biometrics.* 53 (1997), S. 567-578.

Oette K. Adipositas. In: "Herold 2009". Herold, G. (Hrsg.), Herold Verlag, Köln, 2009, 1. Auflage. S. 667-671

Oliveros H., Villamor E. 2008. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 16 (2008), S. 515-521.

Peace R. A., Adams P. C., Lloyd J. J. 2008. Effect of sex, age, and weight on ejection fraction and end-systolic volume reference limits in gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 15 (2008), S. 86-93.

Pearce W. H., Slaughter M. S., Lemaire S., Salyapongse A. N., Feinglass J., Mccarthy W. J., Yao J. S. 1993. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery*. 114 (1993), S. 691-697.

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

Peters A. M. 2004. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 31 (2004), S. 137-149.

Phillips C. R., Chesnutt M. S., Smith S. M. 2008. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med*. 36 (2008), S. 69-73.

Prasser C., Bele S., Keyl C., Schweiger S., Trabold B., Amann M., Welnhof J., Wiesenack C. 2007. Evaluation of a new arterial pressure-based cardiac output device requiring no external calibration. *BMC Anesthesiol*. 7 (2007), S. 9.

Preisman S., Pfeiffer U., Lieberman N., Perel A. 1997. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*. 23 (1997), S. 651-657.

Pulsion M. S. (2013a). 3. Technische Fragen (<http://www.pulsion.de/index.php?id=434#c754>) Stand: 12.02.2013.

Pulsion M. S. (2013b). Aufbau (<http://www.pulsion.com/index.php?id=6051>) Stand: 07.02.2013.

Pulsion M. S. (2013c). Critical Care (<http://www.pulsion.com/index.php?id=433>) Stand: 18.02.2013.

Pulsion M. S. (2013d). PiCCO-Technologie (<http://www.pulsion.com/index.php?id=6218>) Stand: 08.03.2013.

Pulsion M. S. (2013e). PiCCO-Technologie Normalwerte (http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCO_decisiontree_DE_PC81602_R1_0_131008.pdf) Stand: 28.02.2013.

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

Reuter D. A., Goetz A. E. 2005. [Measurement of cardiac output]. *Anaesthesist*. 54 (2005), S. 1135-1151; quiz 1152-1133.

Reuter D. A., Huang C., Edrich T., Shernan S. K., Eltzschig H. K. 2010. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*. 110 (2010), S. 799-811.

Roach M. R., Burton A. C. 1957. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol*. 35 (1957), S. 681-690.

Rockmann F. Anhang. In: "Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin". Rockmann, F. (Hrsg.), Medizinisch Wissenschaftlicher Verlagsverlag, Berlin, **2011a**, 2. Auflage. S. 178

Rockmann F. Das PiCCO®-System. In: "Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin". Rockmann, F. (Hrsg.), Medizinisch Wissenschaftlicher Verlagsverlag, Berlin, **2011b**, 2. Auflage. S. 73-89

Rodig G., Prasser C., Keyl C., Liebold A., Hobbhahn J. 1999. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 82 (1999), S. 525-530.

Ruggieri G. 2009. Is body surface area (BSA) suitable for indexing renal and dialysis clearances and other physiological parameters? A theoretical approach and a critical analysis (Part 2). *Clin Ter*. 160 (2009), S. 133-138.

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

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

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

Salton C. J., Chuang M. L., O'donnell C. J., Kupka M. J., Larson M. G., Kissinger K. V., Edelman R. R., Levy D., Manning W. J. 2002. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol*. 39 (2002), S. 1055-1060.

Sandstede J., Lipke C., Beer M., Hofmann S., Pabst T., Kenn W., Neubauer S., Hahn D. 2000. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 10 (2000), S. 438-442.

Schwartz S. N., Pazin G. J., Lyon J. A., Ho M., Pasculle A. W. 1978. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis*. 138 (1978), S. 499-505.

Shuter B., Aslani A. 2000. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. *Eur J Appl Physiol*. 82 (2000), S. 250-254.

Slotwiner D. J., Devereux R. B., Schwartz J. E., Pickering T. G., De Simone G., Ganau A., Saba P. S., Roman M. J. 1998. Relation of age to left ventricular function in clinically normal adults. *Am J Cardiol.* 82 (1998), S. 621-626.

Soto Soto J., Geiger X., Johnson M. M. 2012. Acute right ventricular failure in a patient with hepatic cirrhosis. *Case Rep Pulmonol.* 2012 (2012), S. 127583.

Stelfox H. T., Ahmed S. B., Ribeiro R. A., Gettings E. M., Pomerantsev E., Schmidt U. 2006. Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. *Crit Care Med.* 34 (2006), S. 1243-1246.

Stewart G. N. 1897. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol.* 22 (1897), S. 159-183.

Stewart G. N. 1921. The output of the heart in dogs. *Amer. J. Physiol.* . 57 (1921), S. 27.

Striebel H. Hämodynamik. In: "Die operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis". Striebel, H. (Hrsg.), Schattenau Verlag, Frankfurt, 2007, 1. Auflage. S. 736

Swenson J. D., Bull D., Stringham J. 2001. Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 15 (2001), S. 580-583.

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

Turley K. R., Stanforth P. R., Rankinen T., Bouchard C., Leon A. S., Rao D. C., Skinner J. S., Wilmore J. H., Spears F. M. 2006. Scaling submaximal exercise cardiac output and stroke volume: the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med.* 27 (2006), S. 993-999.

Turner S. T., Reilly S. L. 1995. Fallacy of indexing renal and systemic hemodynamic measurements for body surface area. *Am J Physiol.* 268 (1995), S. R978-988.

Van Der Heijden M., Verheij J., Van Nieuw Amerongen G. P., Groeneveld A. B. 2009. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med.* 37 (2009), S. 1275-1281.

Van Lieshout J. J., Toska K., Van Lieshout E. J., Eriksen M., Walloe L., Wesseling K. H. 2003. Beat-to-beat noninvasive stroke volume from arterial pressure and Doppler ultrasound. *Eur J Appl Physiol.* 90 (2003), S. 131-137.

Verbraecken J., Van De Heyning P., De Backer W., Van Gaal L. 2006. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* 55 (2006), S. 515-524.

Wagner B. Allgemeine Intensivmedizin. In: "Pädiatrie - Grundlagen und Praxis". Lentze, M., Schulte, F., Schaub, J., Spranger, J. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg, 2007, 3. Auflage. S. 1772-1777

Warner H. R., Swan H. J., Connolly D. C., Tompkins R. G., Wood E. H. 1953. Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol.* 5 (1953), S. 495-507.

Wesseling K. H. 1977. Pulse contour cardiac output as a clinically valuable tool for intensive patient monitoring. A critique of a recent paper. *Basic Res Cardiol.* 72 (1977), S. 82-88.

Wesseling K. H., Jansen J. R., Settels J. J., Schreuder J. J. 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol.* 74 (1993), S. 2566-2573.

Who. (2000). Obesity: Preventing and managing the globalepidemic ([http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS 894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf)) Stand: 12.02.2013.

Wilmore J. H., Stanforth P. R., Gagnon J., Rice T., Mandel S., Leon A. S., Rao D. C., Skinner J. S., Bouchard C. 2001. Cardiac output and stroke volume changes with endurance training: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* 33 (2001), S. 99-106.

Wolf S., Riess A., Landscheidt J. F., Lumenta C. B., Friederich P., Schurer L. 2009. Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Crit Care.* 13 (2009), S. R202.

Zeger S. L., Liang K. Y. 1986. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* 42 (1986), S. 121-130.

Zierler K. L. 1965. Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes. *Circ Res.* 16 (1965), S. 309-321.

8 Danksagung

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

Weiterhin gilt mein Dank allen Ärztinnen und Ärzten sowie dem gesamten Pfltegeam der Station der 2/11 der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar unter Prof. Schmid, die diese Dissertation tatkräftig unterstützten und sie durch ihre Mithilfe erst ermöglichten. Besonders hebe ich hierbei die Mitarbeit von Frau Andrea Herrmann und Herrn PD Dr. med. Bernd-Christopher Saugel hervor.

Frau Dipl-Stat. Petra Wolf und Frau Dipl-Stat. Ina-Christine Rondak vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar danke ich sehr herzlich für die hervorragende Beratung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Diethelm Düchs und Herrn Johannes Schießl M.A. für die Anregungen zu dieser Arbeit. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Christina Düchs, die mich mit viel Verständnis fortwährend motivierte und mir bei der Lösung auftretender Probleme tatkräftig zur Seite stand. Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Großvater Prof. Dr. Bernhard Schleißheimer, meiner Taufpatin Marie-Luise Fleischmann sowie meinem Firmpaten Erich Anton Wagner für die jahrelange Unterstützung während des Studiums. Ebenfalls bedanke ich mich bei meinen Geschwistern Martin Maximilian und Franziska Elisabeth Götz für die Bereicherung in meinem Leben. Bei ACDC bedanke ich mich im besonderen für die musikalische Unterstützung mit dem Album "The Razors Edge" während der Dateneingabe und dem Erstellen von Graphiken.

Und schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern Monika Maria Angelika und Klaus-Peter Götz, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer zur Seite standen. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.