

# Technische Universität München

Fakultät für Medizin

*Transpulmonale Thermodilution: Unterscheiden sich die Werte der mindestens drei einzelnen Indikator-Dilutionen?*

**Maximilian Klaus Eckmann**

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

Vorsitz: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv.-Doz. Dr. Nikolaus Feucht

Die Dissertation wurde am 20.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.06.2021 angenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Hämodynamisches Monitoring	1
1.2 Das Herzzeitvolumen	2
1.3 Klinische Untersuchung	4
1.4 Basismonitoring	5
1.5 Erweitertes Monitoring: Methoden der Vorlasteinschätzung	7
1.5.1 Zentraler Venendruck	7
1.5.2 Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAOP)	8
1.5.3 Volumenparameter	9
1.5.4 Dynamische Vorlastparameter	9
1.5.5 Funktionstest bezüglich der Volumenreagibilität	12
1.6 Methoden der HZV-Messung	14
1.6.1 Indikator dilution	15
1.6.2 Pulsconturanalyse	17
1.6.3 Doppler-Verfahren	20
1.7 Technologien der HZV-Messung	21
1.7.1 Die Echokardiographie	21
1.7.2 Das ClearSight™-System	22
1.7.3 Das ProAQT®-System	23
1.7.4 Der Pulmonalkatheter	23
1.7.5 Das LiDCOplus®-System	25
1.7.6 Das PiCCO®-System	26
1.7.6.1 Berechnung der Volumen-Parameter	27
1.7.6.2 Der extravaskuläre Lungenwasser-Index (EVLWI)	29
1.8 Fragestellung	31
2. Methodik	33
2.1 Studienart	33
2.2 Population	33
2.3 Versuchsaufbau	34
2.4 Versuchsablauf	36

2.5 Statistische Auswertungsmethoden	44
3. Ergebnisse	45
3.1 Patientencharakteristika und hämodynamisch relevante Begleitumstände	45
3.2 Übersicht über die hämodynamischen Parameter	47
3.3 Vergleich der Einzelmessungen	48
3.3.1 Vergleich der Herzindices	49
3.3.1.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des HI	49
3.3.1.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des HI	51
3.3.1.3 Übereinstimmung der Indikatordilutionen bei Betrachtung des HI	54
3.3.2 Vergleich der Globalen enddiastolischen Volumenindices (GEDVI)	59
3.3.2.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des GEDVI	59
3.3.2.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des GEDVI	61
3.3.2.3 Übereinstimmung der Indikatordilutionen bei Betrachtung des GEDVI	64
3.3.3 Vergleich der extravaskulären Lungenwasser-Indices (EVLWI)	67
3.3.3.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des EVLWI	67
3.3.3.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des EVLWI	68
3.3.3.3 Übereinstimmung der Indikatordilutionen bei Betrachtung des EVLWI	71
3.3.4 Vergleich der Herzfrequenzen (HF)	74
3.3.4.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen der HF	74
3.3.4.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen der HF	75
3.3.5 Vergleich der mittleren arteriellen Drücke (MAP)	78
3.3.5.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des MAP	78
3.3.5.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des MAP	79
3.4 Indikatorverlust der ersten Thermodilution und Berechnung des Bias	82
3.5 Kreuztabellenvergleich des HI, GEDVI und EVLWI	83
3.6 Vergleich verschiedener Messpaare gegenüber dem Goldstandard	90
3.6.1 Vergleiche des HI	90
3.6.2 Vergleiche des GEDVI	93
3.6.3 Vergleiche des EVLWI	95
3.6.4 Berechnung der Precision und Least significant change	97
3.7 Wertung der TD bei Durchführung einer vierten und fünften Messung	98
4. Diskussion	102
4.1 Vergleich der Einzelmessungen	104
4.2 Indikatorverlust der ersten Thermodilution	106

---

4.3 Wertung der einzelnen Thermodilutionen	107
4.4 Variantenvergleich gegenüber dem Goldstandard	108
4.5 Limitationen und Ausblick	111
5. Zusammenfassung	113
Literaturverzeichnis	115
Eidesstattliche Versicherung	125

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AF</b>	Atemfrequenz
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome
<b>CE</b>	Fehlerkoeffizient
<b>CPI</b>	Cardiac power index
<b>CO</b>	Cardiac output
<b>CV</b>	Variationskoeffizient
<b>DK</b>	Druckkontrollierte Beatmung
<b>DU</b>	Druckunterstützte Beatmung
<b>EEOT</b>	Endexpiratorischer Okklusionstest
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EVLW</b>	Extravaskuläres Lungenwasser
<b>EVLWI</b>	Extravaskulärer Lungenwasserindex
<b>GCS</b>	Glasgow coma scale
<b>GEDV</b>	Globales enddiastolisches Volumen
<b>GEDVI</b>	Globaler enddiastolischer Volumenindex
<b>GEF</b>	Globale Auswurfraction
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HI</b>	Herzindex
<b>HR</b>	Herzrhythmus
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ITTV</b>	Intrathorakales Thermovolumen
<b>KÖF</b>	Körperoberfläche
<b>LA</b>	Linker Vorhof
<b>LiDCO®</b>	Lithium dilution cardiac output
<b>LSC</b>	Least significant change
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>LVEDV</b>	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
<b>MAP</b>	Mean arterial pressure
<b>MW</b>	Mittelwert

<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>PA</b>	Pulmonalarterie
<b>PAK</b>	Pulmonalis-Katheter
<b>PAOP</b>	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
<b>PBV</b>	Pulmonales Blutvolumen
<b>PCHI</b>	Herzindex aus Pulskonturanalyse
<b>PCHZV</b>	Pulskontur-Herzeitvolumen
<b>PE</b>	Percentage error
<b>PEEP</b>	Positiver endexpiratorischer Druck
<b>PiCCO<sup>®</sup></b>	Pulse contour cardiac output
<b>PLR</b>	Passive leg raise test
<b>PPV</b>	Pulsdruckvarianz
<b>PTD</b>	Pulmonalarterielle Thermodilution
<b>PTV</b>	Pulmonales Thermovolumen
<b>PVPI</b>	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
<b>RA</b>	Rechter Vorhof
<b>RAP</b>	Rechtsatrialer Druck
<b>RR</b>	Arterieller Blutdruck
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>SVI</b>	Schlagvolumenindex
<b>SVRI</b>	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
<b>SVV</b>	Schlagvolumenvarianz
<b>TD</b>	Thermodilution
<b>TPTD</b>	Transpulmonale Thermodilution
<b>TVC</b>	Tidal volume challenge
<b>VC</b>	Volume challenge
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck
<b>ZVK</b>	Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Determinanten des HZV .....	2
<b>Abb. 2:</b> Druck-Volumen-Kurve .....	3
<b>Abb. 3:</b> Algorithmus zu den Strategien des hämodynamischen Monitorings.....	6
<b>Abb. 4:</b> Berechnung der SVV .....	10
<b>Abb. 5:</b> Berechnung des HZV mittels modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus .....	16
<b>Abb. 6:</b> HZV-Berechnung mittels (trans)pulmonaler Thermodilutionstechnik.....	17
<b>Abb. 7:</b> Arterielle Druckkurve .....	18
<b>Abb. 8:</b> Berechnung des PCHZV .....	27
<b>Abb. 9:</b> Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve .....	28
<b>Abb. 10:</b> Berechnung des GEDV anhand der intrathorakalen Komponenten .....	29
<b>Abb. 11:</b> Berechnung des EVLW anhand intrathorakaler Komponenten.....	30
<b>Abb. 12:</b> 3-Spritzen-Konzept .....	31
<b>Abb. 13:</b> Funktionsweise der PiCCO®-Technologie.....	35
<b>Abb. 14:</b> Verwendetes Dokumentationsblatt bei der PiCCO®-Messung .....	43
<b>Abb. 15:</b> Boxplot Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen HI 1-3 in absoluten Werten.. .....	52
<b>Abb. 16:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des HI bei durchgeführter vierter und fünfter TD .....	53
<b>Abb. 17:</b> Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD_1 und TD_2 (Referenz).....	55
<b>Abb. 18:</b> Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD_1 und TD_3 (Referenz).....	56
<b>Abb. 19:</b> Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_3.....	56
<b>Abb. 20:</b> Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_4.....	57
<b>Abb. 21:</b> Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_5.....	58
<b>Abb. 22:</b> Boxplot Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen GEDVI 1-3 in absoluten Werten.....	62
<b>Abb. 23:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des GEDVI bei durchgeführter vierter und fünfter TD .....	63
<b>Abb. 24:</b> Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD_1 und TD_2 (Referenz) ....	64
<b>Abb. 25:</b> Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD_1 und TD_3 (Referenz) ....	65
<b>Abb. 26:</b> Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_3 ....	65
<b>Abb. 27:</b> Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_4 ....	66
<b>Abb. 28:</b> Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_5 ....	66

<b>Abb. 29:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen EVLWI 1-3 in absoluten Werten .....	69
<b>Abb. 30:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des EVLWI bei durchgeführter vierter und fünfter TD .....	70
<b>Abb. 31:</b> Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD_1 und TD_2 (Referenz)....	71
<b>Abb. 32:</b> Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD_1 und TD_3 (Referenz)....	72
<b>Abb. 33:</b> Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_3 ....	72
<b>Abb. 34:</b> Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_4 ....	73
<b>Abb. 35:</b> Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD_2 (Referenz) und TD_5 ....	73
<b>Abb. 36:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen HF 1-3 in absoluten Werten. ....	76
<b>Abb. 37:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen der HF bei durchgeführter vierter und fünfter TD .....	77
<b>Abb. 38:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen MAP 1-3 in absoluten Werten. ....	80
<b>Abb. 39:</b> Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des MAP bei durchgeführter vierter und fünfter TD .....	81
<b>Abb. 40:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen HI_1+2+3 und HI (Referenz).....	91
<b>Abb. 41:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen HI_1+2 und HI (Referenz) .....	92
<b>Abb. 42:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen HI_2+3 und HI (Referenz) .....	92
<b>Abb. 43:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI_1+2+3 und GEDVI (Referenz) .....	93
<b>Abb. 44:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI_1+2 und GEDVI (Referenz).....	94
<b>Abb. 45:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI_2+3 und GEDVI (Referenz).....	94
<b>Abb. 46:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI_1+2+3 und EVLWI (Referenz) ....	95
<b>Abb. 47:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI_1+2 und EVLWI (Referenz).....	96
<b>Abb. 48:</b> Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI_2+3 und EVLWI (Referenz).....	96
<b>Abb. 49:</b> Wertung der TD bei vier durchgeführten Messungen.....	99
<b>Abb. 50:</b> Wertung der TD bei fünf durchgeführten Messungen .....	100
<b>Abb. 51:</b> Baumdiagramm aller möglichen Konstellationen bei Wertung von drei TD unter Einhaltung der selbst auferlegten Richtlinien.....	101



**Tabellenverzeichnis**

<b>Tab. 1:</b> Voraussetzungen der dynamischen Vorlastparameter.....	11
<b>Tab. 2:</b> Übersicht über die Funktionstests bezüglich der Volumenreagibilität.....	14
<b>Tab. 3:</b> Beispiel einer Messreihe mit Einhaltung der Richtlinien, sowohl des HI als auch des GEDVI. Die Mittelwerte setzen sich aus den ersten drei TD zusammen .....	39
<b>Tab. 4:</b> Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des HI. Der GEDVI der 1. TD erfüllt zwar die Richtlinien, wird aufgrund der Ungültigkeit des HI der 1. TD jedoch aus der Wertung genommen .....	39
<b>Tab. 5:</b> Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI. Der HI der 3. TD erfüllt zwar die Richtlinien, wird aber aufgrund der Ungültigkeit des GEDVI der 3. TD jedoch aus der Wertung genommen.....	39
<b>Tab. 6:</b> Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI und anschließend erfolgter 4. TD. Die Mittelwerte setzen sich aus der gültigen 1.,2. und 4. TD zusammen. ....	40
<b>Tab. 7:</b> Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI und anschließend erfolgter 4. TD mit erneuter Überschreitung der Richtlinien, diesmal des HI. ....	40
<b>Tab. 8:</b> Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien der 3. und 4. TD und anschließend erfolgter 5. TD. Die Mittelwerte setzen sich aus der gültigen 1.,2. und 5. TD zusammen.....	41
<b>Tab. 9:</b> Patientencharakteristika.....	46
<b>Tab. 10:</b> Bedingungen der TD-Messungen.....	46
<b>Tab. 11:</b> Übersicht über die hämodynamischen Parameter .....	47
<b>Tab. 12:</b> Deskriptive Statistik der HI-Messungen während der TD 1-5.....	50
<b>Tab. 13:</b> Deskriptive Statistik der GEDVI-Messungen während der TD 1-5.....	59
<b>Tab. 14:</b> Deskriptive Statistik der EVLWI-Messungen während der TD 1-5 .....	67
<b>Tab. 15:</b> Deskriptive Statistik der HF-Messungen während der TD 1-5.....	74
<b>Tab. 16:</b> Deskriptive Statistik des MAP-Messungen während der TD 1-5 .....	78
<b>Tab. 17:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen HI_1 und HI_2.....	84
<b>Tab. 18:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI_1 und GEDVI_2.....	85
<b>Tab. 19:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI_1 und EVLWI_2 .....	86
<b>Tab. 20:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen HI_1 und HI_3.....	87
<b>Tab. 21:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen HI_2 und HI_3.....	87
<b>Tab. 22:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI_1 und GEDVI_3 .....	88

---

<b>Tab. 23:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI_2 und GEDVI_3 .....	88
<b>Tab. 24:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI_1 und EVLWI_3 .....	89
<b>Tab. 25:</b> Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI_2 und EVLWI_3 .....	89
<b>Tab. 26:</b> Studienübersicht mit Empfehlung der Anzahl an Dilutionen.....	111

## 1. Einleitung

### 1.1 Hämodynamisches Monitoring

In der modernen Medizin bildet das hämodynamische Monitoring einen wichtigen Eckpfeiler für die Überwachung von Patienten im OP-Bereich und auf Intensivstationen. Grund dafür ist die dadurch mögliche genaue Einschätzung des Blutflusses im Körper und damit auch der Sauerstoffzufuhr für die einzelnen Organe, ohne die jegliche Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers ausgeschlossen wäre (Reuter and Goetz 2005). Eine Einteilung erfolgt dabei in ein Basismonitoring und ein erweitertes Monitoring. Zu ersterem werden die Erfassung von Herzfrequenz (HF), Herzrhythmus (HR), arteriellem Blutdruck (RR), peripherer Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz (AF), Körpertemperatur und Urinausscheidung gezählt. Bei kritisch kranken Patienten wie beispielsweise bei Schock-Symptomatik, respiratorischer Insuffizienz oder vermindertem zerebralen Blutfluss wird hingegen auf das erweiterte hämodynamische Monitoring zurückgegriffen. Damit bezeichnet man das Hinzuziehen von Verfahren, durch deren Einsatz sich unter anderem der Volumenstatus und die verrichtete Herzarbeit der Patienten genauestens erfassen lassen, wie zum Beispiel den Pulmonalis-Katheter (PAK), den PiCCO® oder die Echokardiographie. Es gibt dabei kein Gerät oder eine Methode, die für jeden Kranken als Standard geeignet ist. Alle Verfahren haben in unterschiedlichen klinischen Situationen ihre Vor- und Nachteile. Ferner existieren auch keine festen Zielwerte von Herzparametern, die ein Überleben garantieren oder die Mortalität senken. Deshalb ist es sinnvoll dem jeweiligen Patienten im Hinblick auf die Krankengeschichte, Pathophysiologie, die Therapie und die Ressourcen das passende Tool zur Seite zu stellen (Janssens 2016). Hervorgehoben sei an dieser Stelle das PiCCO®-System, das mit zahlreichen Parametern die Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen vereinfacht. Verglichen mit anderen Geräten überzeugt es mit hoher Verlässlichkeit gepaart mit niedriger Invasivität. Aufgrund der Vorteile und der Verwendung dieser Technologie in der vorliegenden Studie, soll dem PiCCO®-System in dieser Arbeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Letztendlich soll das Monitoring gerade in der Intensivmedizin eine Hilfestellung bei der Diagnostik und weiteren Therapieplanung für den behandelnden Arzt sein, ob Volumen- und Medikamentengaben von Nöten sind oder nicht (Saugel, Huber et al. 2016). So kann die Gewebe- und Organdurchblutung hochgehalten werden, um eine optimale Sauerstoffversorgung der Zielorgane unter den entsprechenden Krankheitsumständen zu gewährleisten (Geldner 2016, Janssens 2016).

## 1.2 Das Herzzeitvolumen

Besonders das Herzzeitvolumen (HZV), d.h. der aus dem Herzen pro Minute ausgeworfene Blutfluss (engl. *cardiac output (CO)*), erweist sich als eine wichtige Variable der Sauerstoffversorgung im peripheren Gewebe, wie folgende Formeln zeigen (Saugel, Cecconi et al. 2015). Es ist dabei abhängig von der Herzfrequenz und dem Schlagvolumen.

$$HZV = \text{Herzfrequenz} \cdot \text{Schlagvolumen}$$

$$O_2\text{-Delivery} = HZV \text{ L/min}^{-1} \cdot \text{arterieller O}_2\text{-Gehalt ml/dl} \cdot 10$$

Bei Patienten mit kritischem Gesundheitszustand, z.B. Sepsis, liegt ein Missverhältnis zwischen  $O_2$ -Anforderung und Verbrauch bzw. Zustellung vor, was schließlich in einer  $O_2$ -Minderversorgung des Gewebes und Organdysfunktion resultiert. Durch die verbesserte Erfassung des HZV können handlungsbedürftige Situationen durch das medizinische Personal schneller und besser erkannt werden.

Neben anatomischen Aspekten wie Größe der Ventrikel, Wanddicke und Öffnungs- bzw. Schließfähigkeit der Herzklappen sind vor allem drei Faktoren ausschlaggebend für das Schlagvolumen (SV): Vorlast, Nachlast und Kontraktilität.

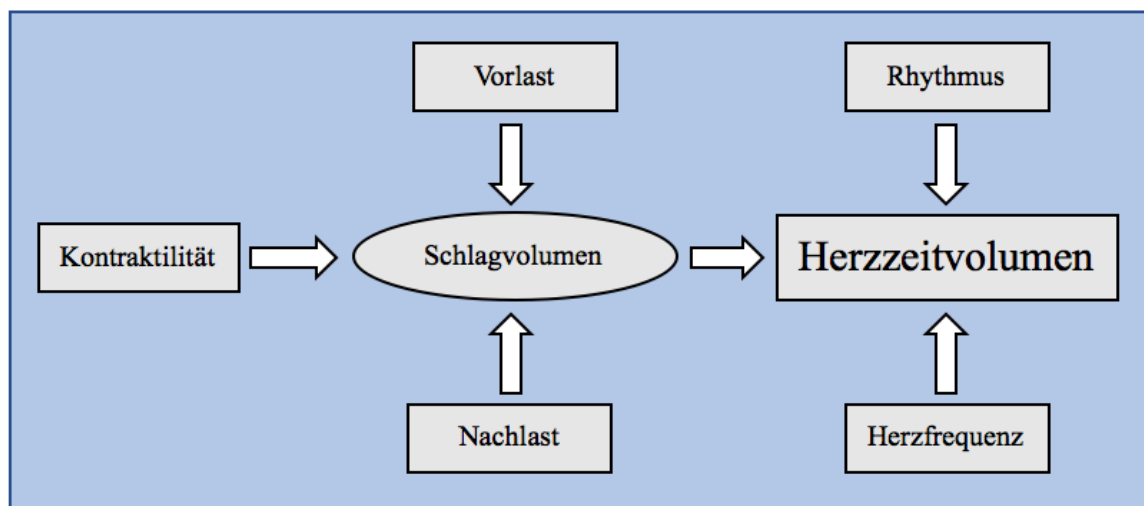


Abb. 1: Determinanten des HZV (eigene Darstellung)

Unter Vorlast (engl. *preload*) versteht man das Maß für die Vorspannung des Herzmuskels am Ende der Diastole. Als bestimmende Größe der Dehnung dient dabei das enddiastolische Ventrikelvolumen oder der enddiastolische Druck. Abhängig ist dieser vom venösen Rück-

strom und der Volumenaufnahme des Herzens. Eine verbesserte Vordehnung, d.h. eine Erhöhung der Vorlast, steigert proportional die Auswurffraktion und somit das SV durch eine stärkere Myokardkontraktion. Diese Kraftentwicklung ist auch als Frank-Starling-Mechanismus bekannt und basiert auf einer durch die Dehnung verbesserten Aktin-Myosin-Überlagerung sowie einer gesteigerten Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine für Kalzium. Ein Begriff, der diese Kraftentwicklung genauer beschreibt, ist die Volumenreagibilität. Damit ist die Fähigkeit des Herzmuskels gemeint, auf eine höhere Vorlast mit einer größeren Auswurffraktion zu antworten. Dieses Phänomen kann jedoch nicht bis in das Unermessliche gesteigert werden. Bei zu starker Vordehnung, z.B. bei Volumenüberladung, verliert das Myokard an Kontraktionskraft und das SV sinkt (Reuter, Goetz et al. 2003). Daneben birgt die Volumenüberladung bei eingeschränkter kardialer Funktion Gefahren wie Rechtsherzdekompensation oder Lungenödem (Zwissler 2000). Zur Veranschaulichung der Volumenreagibilität dient folgende Abbildung.

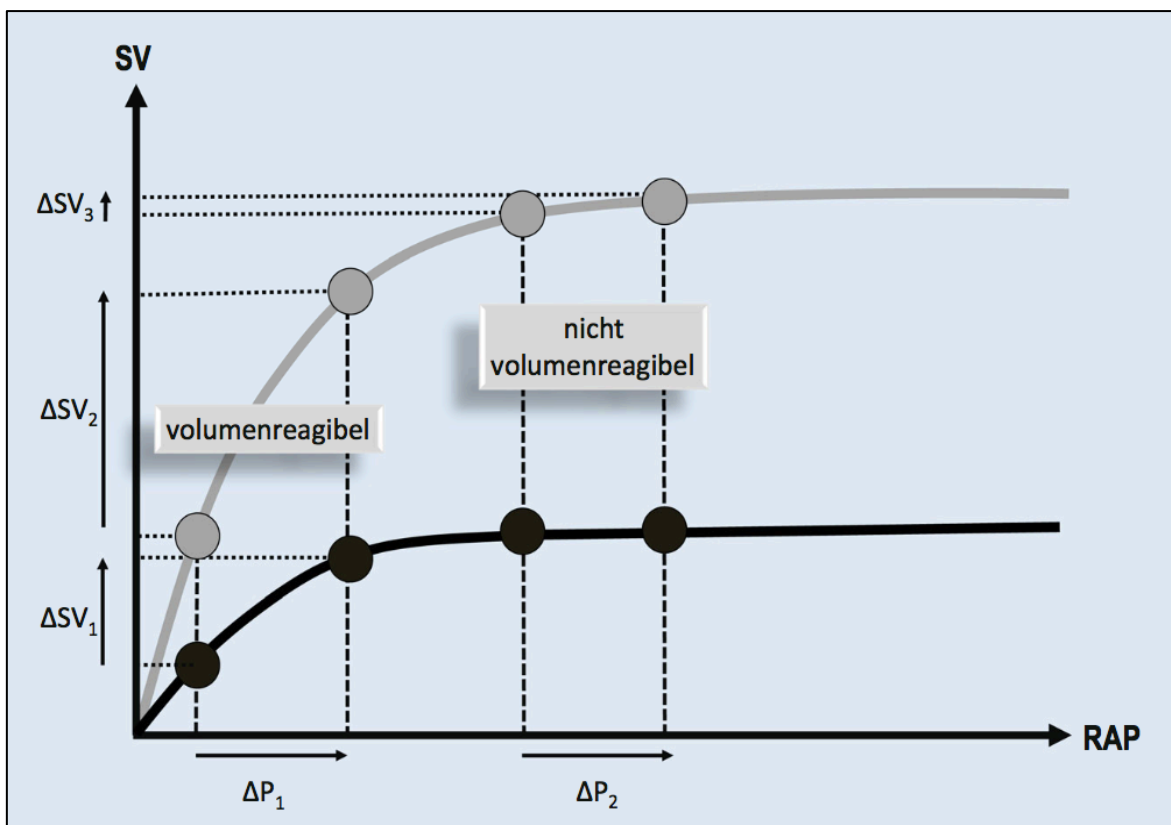


Abb. 2: Druck-Volumen-Kurve (Janssens and Kluge 2015). (RAP = rechtsatrialer Druck,  $\Delta SV$  = Änderung des SV,  $\Delta P$  = Änderung des Drucks)

Die Nachlast (engl. *afterload*) bezeichnet den Auswurf Widerstand, gegen den das Herz anpumpen muss oder auch die vorliegende Wandspannung des Ventrikels während der Systole. Für den linken Ventrikel korreliert die Nachlast physiologisch mit dem systemischen

Gefäßwiderstand, für den rechten Ventrikel mit dem Widerstand des Pulmonalkreislaufes. Bei vermehrter Nachlast, wie arterieller Hypertonie, muss das Herz gegen einen erhöhten Widerstand ankämpfen. Das Myokard muss dadurch mehr Arbeit verrichten und folglich mehr Sauerstoff verbrauchen, um ein gleichmäßiges SV zu gewährleisten. Eine hohe Nachlast ist deswegen vor allem für Patienten mit Herzerkrankungen gefährlich.

Als letzter der drei oben genannten Faktoren beschreibt die Kontraktilität die Kontraktionskraft, d.h. Geschwindigkeit und Ausmaß der Kontraktion, unabhängig von Vordehnung und Herzfrequenz. Durch eine Erhöhung dieses Parameters sowohl endogen durch Hormone wie Adrenalin oder Noradrenalin, als auch exogen durch positiv-inotrope Medikamente lässt sich ein größeres SV auswerfen. Folglich steigt auch das HZV. Ein eingeschränktes SV resultiert durch eine verminderte Kontraktilität hingegen aus Schockformen, ischämischen Herzerkrankungen, Säure-Base-Ungleichgewicht in Form einer Azidose, sowie Herzmuskelerkrankungen.

### **1.3 Klinische Untersuchung**

Die Grundlage für die Einschätzung der Hämodynamik durch den Mediziner bildet die Anamnese und die körperliche Untersuchung der kritisch kranken Person, bestehend aus Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation. Dies sollte mindestens einmal pro Tag durchgeführt werden, optimaler Weise bei jedem Schichtwechsel. Bereits bei der Inspektion kann man viel über den Blutfluss des Patienten erfahren. Herabgesetzte Vigilanz und blasse Hautfarbe lassen auf eine schlechte Durchblutung der jeweiligen Körperregionen schließen. Gefüllte Halsvenen oder ödematös geschwollene Beine deuten dagegen auf eine obere bzw. untere Einflusstauung, also einen verzögerten Rückstrom des Blutes zum Herzen, hin. Über die Palpation der Pulse, Abschätzung der Hauttemperatur und stehende Hautfalten kann man ebenfalls Hinweise zum Volumenstatus des Patienten erlangen. Zu guter Letzt weisen Perkussion und Auskultation von Thorax und Abdomen als pathologische Befunde entweder auf Volumenüberladung in Form von einem Lungenödem sowie Aszites oder auf Volumenmangel durch einen hohen HF hin (Baars 2011). Allerdings ist die klinische Untersuchung alleine für die gesundheitliche Überwachung auf Intensivstationen nicht ausreichend. Sie zeigte bereits in mehreren Studien einen schwachen Vorhersagewert im Hinblick auf den Volumenstatus der Patienten verglichen mit Geräten des hämodynamischen Monitorings (McGee, Abernethy et al. 1999, Stephan, Flahault et al. 2001). Außerdem kommt es im Krankenhausalltag des Öfteren vor, dass selbst die Ergebnisse mehrerer Untersucher am

gleichen Patienten eine geringe Übereinstimmung, eine sog. Interobserver-Übereinstimmung, vorweisen. Insgesamt wird deshalb der körperlichen Untersuchung ein schwacher Vorhersagewert nachgesagt. Schwere Blutverluste werden zwar oft hinreichend erfasst, bei moderaten Blutungen sind Zeichen einer schlechten Hämodynamik wie Hypotension oder Tachykardie jedoch häufig nicht vorhanden. Für Rekapillarierungszeit und Beurteilung des Hautkolorits gibt es laut Huber et al. zwar durchaus gute Studienergebnisse zur Einschätzung der mikrozirkulatorischen Hämodynamik (Huber, Zanner et al. 2019). Bei kritisch Kranken ist jedoch die körperliche Untersuchung zur Einschätzung der Hämodynamik nicht ausreichend (Saugel, Ringmaier et al. 2011). Für deren weitere Evaluierung sind somit Basis- sowie erweitertes Monitoring notwendig.

#### **1.4 Basismonitoring**

Das Basismonitoring auf Intensivstationen und in der perioperativen Medizin setzt sich hauptsächlich aus EKG, arterieller Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie zusammen. Atemfrequenz, Temperaturmessung und Flüssigkeitsbilanzierung gehören ebenso dazu. Vor allem die drei erstgenannten geben entweder kontinuierlich in Form von HF, HR und peripherer Sauerstoffversorgung oder diskontinuierlich via meist oszillometrisch gemessenen Blutdruck Informationen über den Sauerstofftransport. Die Werte werden dabei für das medizinische Personal visuell auf Monitoren festgehalten, akustische Signale warnen bei Über- oder Unterschreiten von Alarmgrenzen. Das Basismonitoring ist deshalb als Standard für jeden Patienten auf Intensivstationen oder im OP angesehen, um mögliche Organminderperfusionen schnellstens zu detektieren (Schröder 2016). Zur weiteren Beurteilung der Gewebeoxygenierung sollten ferner die Laborparameter, vor allem Laktat und Base Excess, im Verlauf überprüft werden. Sowohl eine Verbesserung, als auch eine Verschlechterung der Hämodynamik lässt sich dadurch allerdings nicht verlässlich abbilden (Janssens and Kluge 2015). Auch bei einer erhöhten Gefahr für Instabilitäten des Kreislaufes können durch die Parameter des Basismonitorings ursächliche Pathologien häufig nicht mehr erkannt werden. An diesem Punkt muss zum erweiterten Monitoring, z.B. in Form von Erfassung der Vorlast oder des HZV, übergegangen werden (Hansen 2016). Für den groben Algorithmus des Monitorings gibt noch einmal folgende Abb. einen Überblick.

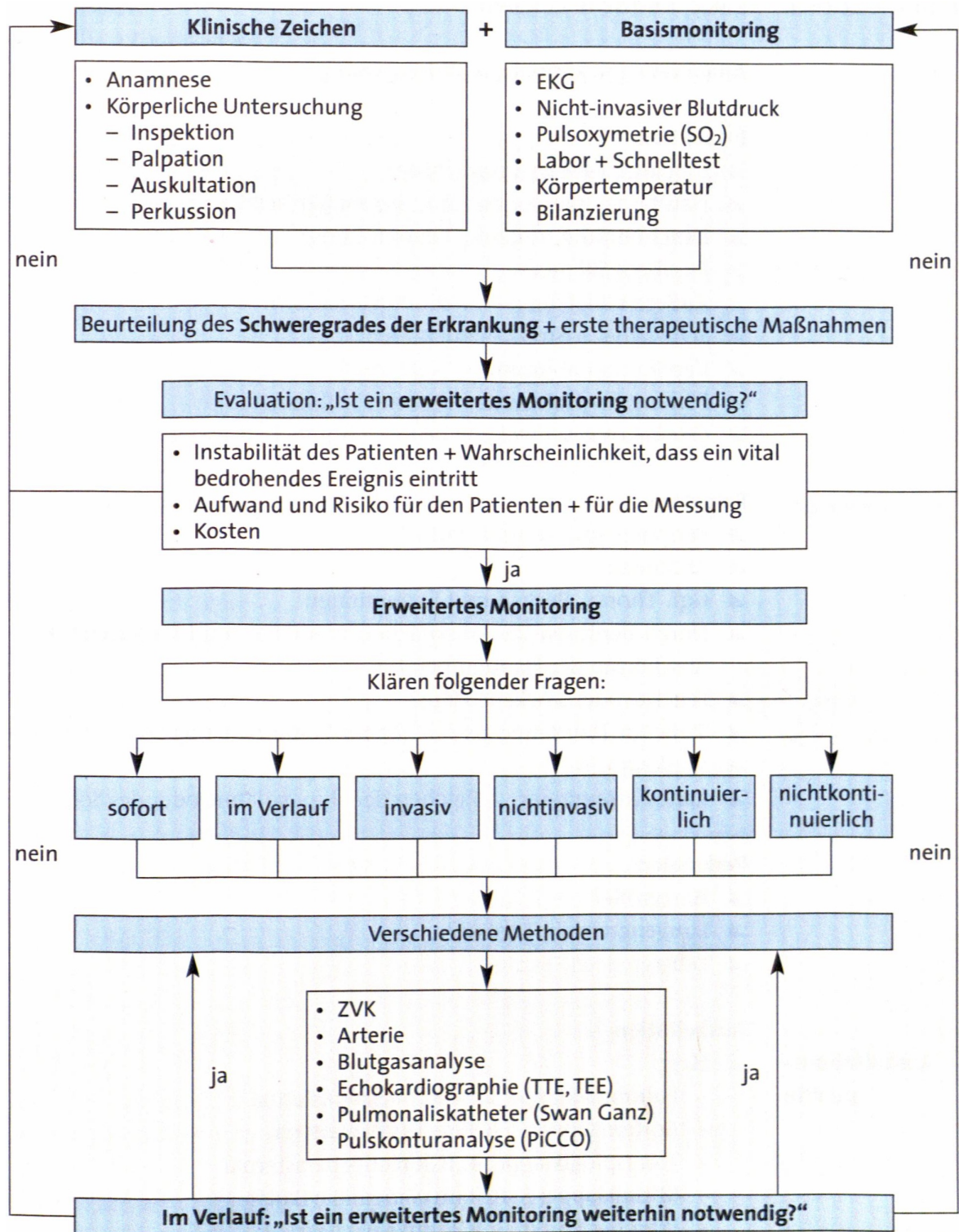


Abb. 3: Algorithmus zu den Strategien des hämodynamischen Monitorings (Baars 2011)



## **1.5 Erweitertes Monitoring: Methoden der Vorlasteinschätzung**

Die zur Vorlast-Bestimmung und damit zur Schätzung des Volumenstatus verwendeten Parameter lassen sich grob in drei Gruppen unterteilen: Drücke, Flächen und dynamische Parameter. Zur ersten Fraktion, die seit über 40 Jahren im klinischen Alltag enthalten ist, werden der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAOP) gezählt. Die Flächen, auch Volumina genannt, und die dynamischen Parameter sind nur knapp halb so lange auf dem Markt und scheinen den Drücken den Rang abzulaufen. Allerdings ist die Verwendung dieser beiden Methoden auch Limitationen unterworfen. Um diese zu umgehen, kann der Kliniker auf Funktionstest zurückgreifen, mit deren Hilfe ebenfalls Vorhersagen zur Volumenreagibilität getroffen werden können.

### **1.5.1 Zentraler Venendruck**

Der ZVD entspricht dem Druck des rechten Atriums und der V. cava superior. Er korreliert theoretisch mit der Vorlast und ist somit ein Maß für das intravasale Volumen. Als Schätzwert dient die transmurale Druckdifferenz zwischen der Innen- und Außenseite der V. cava superior. Der Atmosphärendruck fungiert hierbei als Außendruck. Voraussetzung für die Erfassung ist eine Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) mit einem Druckwandler. Über einen Dreiweghahn wird zuerst ein Nullabgleich durchgeführt. Dabei platziert der Untersucher auf dem flach liegenden Patienten den Druckwandler auf Höhe des RA. Danach öffnet er den Hahn zur Raumluft (Luftdruck) hin, um das System und den Monitor auf Atmosphärendruck zu eichen. Anschließend wird der Dreiweghahn wieder zur Atmosphäre hin verschlossen, zum ZVK-System des Patienten hin geöffnet und der Monitor zeigt den aktuellen ZVD. Im Idealfall korreliert der Wert mit dem venösen Rückstrom zum Herzen, was der diastolischen Füllung des Herzen entspricht. Messungen jenseits des Normwertes von 1-9 mmHG können pathologische Zustände bei vermindertem ZVD wie Volumenmangel oder Schock aufzeigen. Ebenso sind erhöhte Werte wegweisend für Rechtsherzversagen, Lungenembolie, Perikardtamponade, Spannungspneumothorax oder Hypervolämie (Baars 2011). Allerdings gibt es eine Reihe von Störgrößen, die Einfluss auf die Messung des ZVD nehmen können. Schon durch einen fehlerhaften Nullabgleich durch den Untersucher kann ein falsches Bild von der Vorlast entstehen. Daneben verleiten auf der einen Seite erhöhte intrathorakale Drücke bei mechanisch-beatmeten Patienten oder Pleuraergüssen, auf der anderen Seite pathologische intraabdominelle Drücke - hervorgerufen durch Aszites oder Me-

teorismus - zu einer Überschätzung der Vorlast. Ferner beeinflussen auch kardiale Pathologien wie Herzklappen-Insuffizienzen, Herzrhythmusstörungen oder erhöhte Drücke im Pulmonalkreislauf die Einschätzung des Volumenstatus. Letztendlich lässt sich festhalten, dass mit jedem artifiziellen Druck auch der ZVD steigt und dadurch überschätzt wird (Huber and Rockmann 2008). Mehrere Untersuchungen unterstellen deshalb diesem Messgerät einen schwachen Vorhersagewert in Bezug auf den Volumenstatus des Patienten. Die Genauigkeit sei demnach nicht besser als bei einem Münzwurf (Saugel, Ringmaier et al. 2011, Marik and Cavallazzi 2013). Allenfalls die Beobachtung des Verlaufes des ZVD scheint klinische Relevanz zu besitzen, eine isolierte Betrachtung kann den Volumenstatus nicht adäquat beschreiben (Berlin and Bakker 2015). Bei kritisch Kranken ist deshalb wie bei der klinischen Untersuchung besseres hämodynamisches Monitoring notwendig (Saugel, Ringmaier et al. 2011).

### **1.5.2 Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAOP)**

Ein weiterer Füllungsdruck zur Einschätzung der Vorlast ist der pulmonale Verschlussdruck (PAOP), der über den PAK erfolgt (siehe Kapitel 1.7.4). Der Katheter wird in die V. jugularis interna eingebracht und anschließend über das RA und den RV in die Pulmonalarterie (PA) vorgeschoben. Am distalen Ende des Katheters befindet sich ein aufblasbarer Ballon, mit dem der Untersucher das Gefäß verschließt: der PAK befindet sich dann in der Wedge-Position (engl. *to wedge* = festklemmen). Mithilfe einer Druckanzeige an der Spitze des Katheters kann anschließend transkapillär der Druck im LA gemessen werden. Der PAOP korreliert demnach mit dem Rückstrom zum LA. Unter dieser Annahme, dass der Blutfluss vom LA zum LV ohne Hindernis von statten geht, entspricht der PAOP annähernd dem linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck, d.h. der Vorlast des LV. Voraussetzung dafür ist die Abwesenheit einer Mitralstenose. Die Druckwerte während des ganzen Vorgangs sollten dabei zusätzlich zu einer EKG-Überwachung stets an einem Monitor angezeigt werden. Keinesfalls darf das entsprechende Gefäß zu lange durch den Ballon verschlossen bleiben, da sonst ein Infarkt der sich hinter der Katheterspitze befindenden Lungenareale droht (Striebel 2013). Weitere zahlreiche Komplikationen des PAK werden im Kapitel 1.7.4 genauer beschrieben. Aufgrund dieser Risiken und schwacher Vorhersagewerte bezüglich der Vorlast rückt man in der klinischen Praxis immer mehr von den Füllungsdrücken PAOP und ZVD ab (Della Rocca, Costa et al. 2002, Kumar, Anel et al. 2004, Osman, Ridel et al. 2007).

### 1.5.3 Volumenparameter

Genauere Parameter für die Einschätzung der Vorlast findet man bei Geräten, die Volumenberechnungen der Herzkammern anstellen. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) erhält man aus Untersuchungen mit der Echokardiographie und ist ein Maß für die Vorlast des LV. Gegenüber Druckparameter erweist es sich als besserer Prädiktor der Volumenreagibilität (Cheung, Savino et al. 1994). Angemerkt sei, dass dabei weniger die absoluten Werte, sondern vielmehr der Trendverlauf der mehrmals erhobenen Ergebnisse entscheidend sind (Batz and Dinkel 2016). Als Einschränkungen der Erfassung des LVEDV zeigen sich jedoch der vergleichsweise hohe personelle Aufwand und die starke Untersucher-Abhängigkeit (Fresenius 2014).

Ein weiterer Volumenparameter ist das globale enddiastolische Volumen (GEDV), das mittels PiCCO®-System ermittelt wird. Der Wert ergibt sich dabei aus der Differenz des Intra-thorakalen Thermovolumens (ITTV) und des pulmonalen Thermovolumens (PTV), die jeweils über Thermodilutionsverfahren errechnet werden können (siehe Kapitel 1.7.6.1). Veranschaulicht gibt das GEDV den Füllungszustand der vier Herzbinnenräume gegen Ende der Diastole wieder. Durch höhere Vorhersagekraft in Bezug auf Vorlast und Volumenreagibilität haben sich die Erfassung der Volumina bzw. GEDV in mehreren Studien von Vorteil gegenüber dem ZVD und dem Wedge-Druck des PAK erwiesen (Sakka, Bredle et al. 1999, Goedje, Seebauer et al. 2000, Reuter, Felbinger et al. 2002, Michard, Alaya et al. 2003, Renner, Gruenewald et al. 2007).

### 1.5.4 Dynamische Vorlastparameter

Eine dritte Möglichkeit die Vorlast und damit die Volumenreagibilität eines Patienten einzuschätzen ist die Messung dynamischer Parameter wie der Schlagvolumenvarianz (SVV) und der Pulsdruckvarianz (PPV). Diese Parameter werden Herzschlag für Herzschlag aufgezeichnet und mittels Pulskonturanalyse (siehe Kapitel 1.6.2) erhoben. Über 30 Sekunden werden die Schlagvolumina aufgezeichnet, gemittelt und anschließend davon die Variation errechnet.

$$SVV = (SV_{max} - SV_{min}) / SV_{mittel}$$

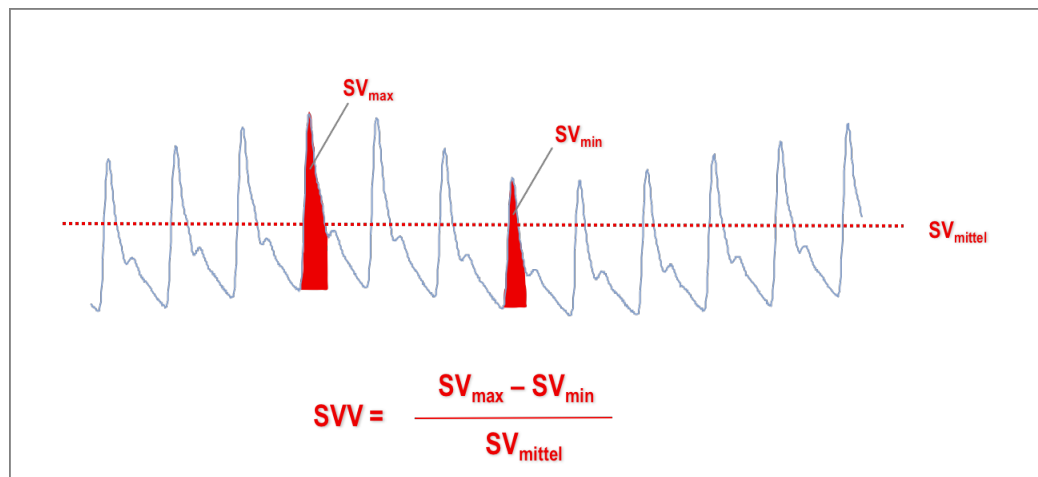


Abb. 4: Berechnung der SVV (Pulsion Medical Systems AG)

Die Schwankungen des SV entstehen bei druckbeatmeten Patienten über die zyklischen Wechsel von Inspiration zu Expiration. Durch die mechanische Überdruckbeatmung werden in der frühen Inspirationsphase die Pulmonalgefäße komprimiert und der Rückstrom zur linken Herzhälfte gesteigert. Die Vorlast und folglich das SV des LV steigen. Gleichzeitig nehmen mit dem erhöhten intrathorakalen Druck die Vorlast und das SV des RV ab. Durch die verminderte Zufuhr aus dem rechten Herzen sinkt mit leichter zeitlicher Verzögerung so auch das SV des LV wieder. Jardin beschrieb diesen Zyklus bei beatmeten Patienten bereits 1983 (Jardin, Farcot et al. 1983). Dabei wäre aber auch schon der größte Nachteil dieses Verfahrens genannt. Voraussetzungen für die Erhebung der SVV sind eine Druckbeatmung und Sinusrhythmus beim Patienten. In einer Studie von Huber traf dies allerdings nur in 9,5 % in einem Patientenkollektiv auf einer internistischen Intensivstation zu (Huber and Rockmann 2008). Die SVV ist deshalb auf der Intensivstation nur eingeschränkt nutzbar. Zu beachten ist außerdem, dass hohe Tidalvolumina die SVV beeinflussen: ein tieferes Zugvolumen geht mit einem höheren SVV-Wert einher (Reuter, Bayerlein et al. 2003). Treffen die vorherigen Kriterien jedoch zu, ist die SVV ein sehr guter Prädiktor im Hinblick auf Vorlast sowie Volumenreagibilität (Reuter, Felbinger et al. 2002, Reuter, Kirchner et al. 2003, Renner, Gruenewald et al. 2007, Hofer, Senn et al. 2008). Klassischen Vorlastparametern wie dem ZVD oder dem PAOP ist dieser Wert in Bezug auf die Steuerung von Volumentherapien klar überlegen (Berkenstadt, Margalit et al. 2001).

Der zweite dynamische Parameter, die PPV, wird analog zu dem von Jardin beschriebenen Zyklus gemessen. Bei der temporären Erhöhung bzw. Abnahme des SV fällt und sinkt auch der Pulsdruck. Anschließend berechnet auch hier der Computer die Differenz des Maximums und Minimums, dividiert durch den über 30 Sekunden gemittelten Wert. Die PPV ist

also die Variation der Pulsdruckamplitude des Atemzyklus. Allerdings gelten auch hier die gleichen Einschränkungen wie bei der SVV. Neben den bereits erwähnten Major-Kriterien Sinusrhythmus und kontrollierte Beatmung als Grundvoraussetzung existieren ferner Minor-Kriterien zur Vorhersagekraft der dynamischen Vorlastparameter. Dazu gehören ein Tidalvolumen von  $\geq 8$  ml/kg Körpergewicht, ein Druckunterschied (*driving pressure*)  $\geq 20$  cm H<sub>2</sub>O, eine Compliance von  $\geq 30$  mL/cm H<sub>2</sub>O, keine offene Thorax-Operation am Patienten, kein erhöhter intraabdomineller Druck, HF/Atemfrequenz  $\geq 3,6$ , Abwesenheit von Vasopressoren, Sedierung des Patienten, sowie ein PEEP  $\geq 10$  cm H<sub>2</sub>O. Sind die Minor-Kriterien nicht erfüllt, wird der Nutzen von SVV und PPV nicht ausgeschlossen (Cannesson, Le Manach et al. 2011, Mair, Tschirdewahn et al. 2017). Die Vorhersagekraft scheint dadurch jedoch im Bereich von 9-13 % reduziert zu sein, was letztendlich in einer „gray zone“ von 9-13 % von SVV und PPV resultiert. Werte, die sich innerhalb dieser Zone befinden, sind nicht klar mit Volumenreagibilität assoziiert und sollten vorsichtig interpretiert werden (Cannesson, Le Manach et al. 2011). Bei Werten darüber gilt der Patient als Volumen-reagibel. Einen Überblick über die Major- und Minor-Kriterien bietet **Tab. 1** nach Mair und Huber (Mair, Tschirdewahn et al. 2017).

Parameter	Kriterium	Bemerkung
Sinusrhythmus	Major	Verbindlich, starker Konsensus
Kontrollierte Beatmung	Major	Verbindlich, starker Konsensus
Tidalvolumen $\geq 8$ ml/kg Körpergewicht	Minor	Starke Empfehlung, verkleinert „gray zone“
Druckunterschied ( <i>driving pressure</i> ) $\geq 20$ cm H <sub>2</sub> O	Minor	Mäßige Empfehlung, verkleinert „gray zone“
Compliance von $\geq 30$ mL/cm H <sub>2</sub> O	Minor	Mäßige Empfehlung, verkleinert „gray zone“
Keine offene Thorax-Operation am Patienten	Minor	
Kein erhöhter intraabdomineller Druck	Minor	
HF/Atemfrequenz $\geq 3,6$	Minor	Mäßige Empfehlung, verkleinert „gray zone“
Abwesenheit von Vasopressoren	Minor	Mäßige Empfehlung, verkleinert „gray zone“
Sedierung des Patienten	Minor	Geringe Empfehlung
PEEP $\geq 10$ cm H <sub>2</sub> O	Minor	Geringe Empfehlung

**Tab. 1:** Voraussetzungen der dynamischen Vorlastparameter (Mair, Tschirdewahn et al. 2017)

Sind die Voraussetzungen erfüllt, eignet sich dieser Parameter sehr gut in Bezug auf die Frage der Volumenreagibilität und konnte in mehreren Studien genauere Vorhersagen im Vergleich zu Vorlast-Drücken oder Volumina zeigen (Michard, Boussat et al. 2000, Hofer, Muller et al. 2005, Derichard, Robin et al. 2009, Biais, Bernard et al. 2010).

### **1.5.5 Funktionstest bezüglich der Volumenreagibilität**

Liegen Limitationen bei der Verwendung der dynamischen Vorlastparameter vor, kann auch auf die sog. Funktionstests der Volumenreagibilität zurückgegriffen werden. Dazu gehören die *Volume Challenge* (VC), der *Passive Leg Raise-Test* (PLR), der *Endexpiratorische Okklusionstest* (EEOT) und die *Tidal Volume Challenge* (TVC). Sie bilden zum Teil bei Spontanatmung und Arrhythmien eine gute Alternativen zu den dynamischen Vorlastparametern (Monnet and Teboul 2013). Der älteste dieser Tests ist die VC. Dabei wird dem hämodynamisch instabilen Patienten eine bestimmte Menge 0,9 % Kochsalzlösung 30 Minuten lang infundiert. Das zu infundierende Volumen über diesen Zeitraum beträgt 7 ml pro kg Körpergewicht. Ziel der VC ist es durch die Flüssigkeitsgabe Vorlast-Reserven des Patienten anzuregen, um eventuell mit weiterem Volumen das SV und so auch das HZV zu erhöhen. Man macht sich also des Frank-Starling-Mechanismus zu Nutzen. Ein positives Ansprechen äußert sich in einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und kann am Vitalmonitor abgelesen werden. Sind Geräte des erweiterten hämodynamischen Monitorings wie die Echokardiographie oder das PiCCO®-System verfügbar, kann eine Erhöhung des SV und HZV in Echtzeit angezeigt werden (Cecconi, Parsons et al. 2011). Ein negativer Aspekt der VC ist die Gefahr einer potentiellen Volumenüberladung, vor allem, wenn sie mehrmals täglich praktiziert wird (Vincent 2011). Gesteigerte Mortalität bei septischen Schock, sowie längere Beatmungsdauer bei ARDS-Patienten können zu den negativen Folgen gehören (Wiedemann, Wheeler et al. 2006, Boyd, Forbes et al. 2011).

Bei dem PLR hingegen ist die Volumenzufuhr zum Herzen reversibel. Der Patient wird bei diesem Verfahren aus einer 45 °-erhöhten Oberkörperlage in eine horizontale Rückenlage gebracht. Parallel dazu werden die Beine durch Justierung des Fußteils des Patientenbettes angehoben. Dadurch erfolgt ein erleichterter venöser Rückstrom zum Herzen mit potentieller Erhöhung der Vorlast in Form einer kurzzeitigen Autotransfusion (Monnet and Teboul 2008). Ein Anstieg des HI um 10 % während des Manövers gegenüber der Ausgangslage zeigt im Gegensatz zu den dynamischen Vorlastparametern auch bei Spontanatmung und Arrhythmie verlässliche Ergebnisse bezüglich der Volumenreagibilität (Monnet and Teboul

2008, Cavallaro, Sandroni et al. 2010). Allerdings halten die Effekte des PLR nur ca. eine Minute an, eine Messung muss deshalb innerhalb dieses Zeitraumes stattfinden (Monnet, Rienzo et al. 2006). Daneben sollte bei der HI-Erfassung verlässliche und präzise hämodynamische Überwachungsgeräte mit der Möglichkeit zur Echtzeitmessung genutzt werden (Monnet and Teboul 2013). Eine Evaluierung des Blutdrucks alleine ist nicht ausreichend (Monnet and Teboul 2015). Danach wird der Patient wieder in seine Ausgangslage zurückgebracht. Treten während des PLR aufgrund der Lageänderung Schmerzen, Hustenanfälle, Unwohlsein oder Aufwachreaktionen nach Schlafzuständen auf, kann es zu adrenergen Stimulationen mit fälschlicher Erhöhung bzw. falscher Interpretation des HI kommen (Monnet and Teboul 2015). Ferner zeigen auch Patienten mit erhöhtem intraabdominellen Druck keine verlässlichen Ergebnisse bei diesem Test (Mahjoub, Touzeau et al. 2010). Kontraindiziert ist das Verfahren bei Patienten, die nicht mobilisiert werden können, z.B. bei Kopfverletzungen oder im OP (Monnet and Teboul 2013).

Ein weiterer Funktionstest, der Vorhersagen zur Volumenreagibilität treffen kann, ist der EEOT (Monnet, Osman et al. 2009). Dabei wird bei kontrolliert beatmeten Patienten in der endexpiratorischen Phase das Beatmungsgerät für mindestens 15 Sekunden gestoppt (Gavelli, Teboul et al. 2019). Dadurch sinkt der intrathorakale Druck, der venöse Rückstrom zum Herzen wird erleichtert, die Vorlast steigt kurzfristig. Ist das Herz volumenreagibel, erhöht sich der HI für ein paar Sekunden (Monnet, Osman et al. 2009). Auch hierbei sollen für die präzise Erfassung von HI-Änderungen Geräte mit kontinuierlicher HZV-Messung verwendet werden (Monnet and Teboul 2013). Vorteilhaft gegenüber den dynamischen Parametern erweist sich nicht nur die Anwendbarkeit bei Arrhythmien, sondern auch verlässlichere Ergebnisse bei ARDS (Monnet, Osman et al. 2009, Monnet, Bleibtreu et al. 2012, Silva, Jozwiak et al. 2013). Limitationen des EEOT hingegen liegen bei Spontanatmung eines Patienten, sowie bei niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg) vor (Myatra, Prabu et al. 2017, Gavelli, Teboul et al. 2019, Messina, Montagnini et al. 2019).

Die TVC als jüngster der genannten Tests wurde entwickelt, um die Verlässlichkeit der PPV bei niedrigen Tidalvolumina zu verbessern. Wie bereits in 1.5.4 erwähnt, sollten zur Vorhersagekraft der dynamischen Vorlastparameter mehrere Kriterien erfüllt sein. Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation werden zunehmend jedoch niedrige Tidalvolumina genutzt (Serpa Neto, Cardoso et al. 2012, Simonis, Serpa Neto et al. 2019). Das Kriterium von einem Tidalvolumen von  $\geq 8$  ml/kg Körpergewicht ist somit häufig nicht erfüllt. Für die Durchführung der TVC empfehlen Myatra et al. eine vorübergehende Erhöhung des niedrigen Tidalvolumens von 6 ml/kg auf 8 ml/kg für eine Minute (Myatra, Monnet et al. 2017,

Myatra, Prabu et al. 2017). Anschließend wird die Veränderung des PPV ( $\Delta\text{PPV}_{6-8}$ ) beobachtet. Ein  $\Delta\text{PPV}_{6-8}$  von mehr als 3,5 % sagt nach Myatra et al. eine Volumenreagibilität mit hoher Genauigkeit voraus. Die Beobachtungen lassen sich auch auf die SVV übertragen, hier allerdings mit einem Cut-Off von 2,5 % (Myatra, Monnet et al. 2017, Myatra, Prabu et al. 2017). Das Kriterium eines Tidalvolumen von  $\geq 8$  ml/kg Körpergewicht kann somit durch die TVC umgangen werden. Andere Limitationen der dynamischen Vorlastparameter wie z.B. Spontanatmung oder Arrhythmien bleiben jedoch auch bei Durchführung der TVC bestehen.

**Tab. 2** zeigt zum Abschluss dieses Kapitels eine Übersicht über die Funktionstests bezüglich der Volumenreagibilität.

Test	Stimulus	Dauer	Read-Out	Cut-Off
<i>VC</i>	Infusion von 7ml/kg 0,9 % NaCl	30 Minuten	HI	10-15 %
<i>PLR</i>	Anheben der Beine	1 Minute	HI	10 %
<i>EEOT</i>	Stoppen der Beatmung in der endexpiratorischen Phase	Mindestens 15 Sekunden	HI	5 %
<i>TVC</i>	Erhöhung des Tidalvolumens von 6 ml/kg auf 8 ml/kg	1 Minute	$\Delta\text{PPV}_{6-8}$ $\Delta\text{SVV}_{6-8}$	3,5 % 2,5 %

**Tab. 2:** Übersicht über die Funktionstests bezüglich der Volumenreagibilität (eigene Darstellung)

### 1.6 Methoden der HZV-Messung

Der Stellenwert des HZV als wichtige Determinante der Organperfusion wurde bereits am Anfang dieser Arbeit hervorgehoben. Zur Erfassung gibt es mehrere kontinuierliche und diskontinuierliche Möglichkeiten, die im Weiteren beschrieben werden. Da das HZV in keinem Bezug zu den individuellen Körpermaßen der Patienten steht, erfolgt die Angabe des Wertes in der Praxis meist per Herzindex (HI). Dieser bildet sich aus der Division des HZV durch die Körperoberfläche (KÖF) und entspricht so dem HZV pro m<sup>2</sup> KÖF.

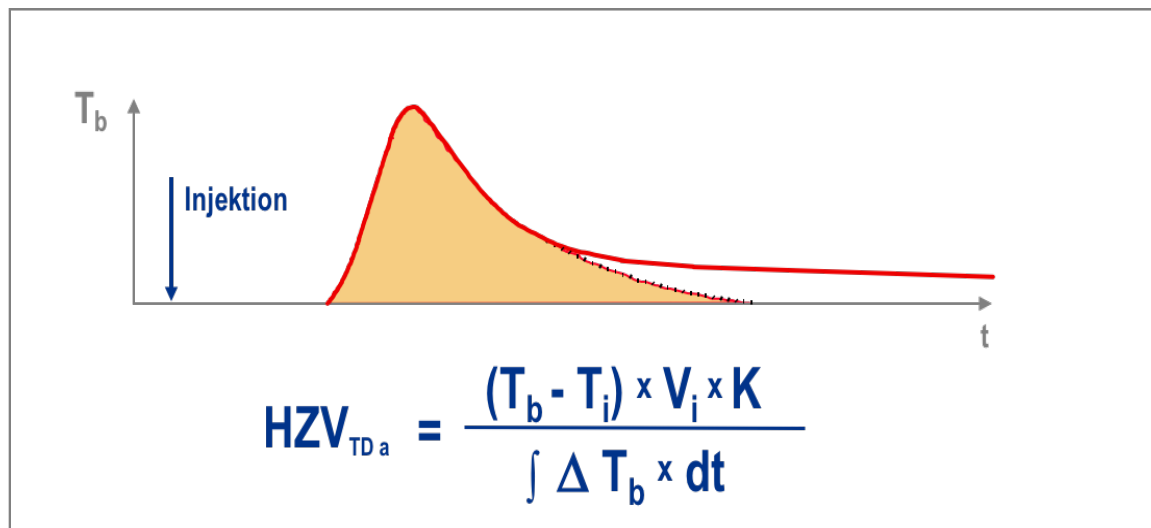
$$HI = HZV / KÖF$$



### 1.6.1 Indikator dilution

Die Indikator dilution ist eine weit verbreitete diskontinuierliche Methode der HZV-Messung. Dabei herrscht folgendes Prinzip vor: ein Indikatorstoff einer bestimmten Menge oder Konzentration wird in das Kreislaufsystem gegeben. Weiter stromabwärts detektiert ein Sensor die Konzentrationsänderung des Stoffes als eine Funktion über die Zeit. Als Indikatoren dienen dabei Wärme, Kälte, Lithium oder nicht-toxische Farbstoffe wie Indozyaningrün. Am weitesten verbreitet sind die pulmonalarterielle Thermodilution (PTD) des PAK und die transpulmonale Thermodilution (TPTD) des PiCCO®-Systems. Bei der PTD wird eine bestimmte Menge ca. 4-8 °C kalter Flüssigkeit über den PAK (meist 5-10 ml 0,9 % NaCl) möglichst schnell in das RA injiziert. Temperatursensoren am proximalen und distalen Ende des Katheters registrieren dabei den Temperaturverlauf des Blutes. Durch den Temperaturabfall über die Zeit kann so das HZV errechnet werden. Insgesamt werden dabei mindestens drei Messungen vollzogen und die Werte danach gemittelt. Ergebnisse, die mehr als 10 % von den anderen abweichen, werden ausgeschlossen. Auf dem Gebiet der HZV-Messung gilt dieses Verfahren als Goldstandard (Reuter and Goetz 2005).

Bei der TPDT durchläuft der ebenfalls auf 4-8 °C gekühlte Indikator (meist 15-20 ml 0,9 % NaCl) nicht nur das rechte Herz, sondern auch die komplette Lungenstrombahn samt LA und LV. Über einen ZVK mit Thermosonde eingebracht, wird das gekühlte NaCl schließlich mit einem weiteren Sensor, einem arteriellen Thermistorkatheter, vorzugsweise in der A. femoralis oder auch der A. radialis erfasst. Ein Computer errechnet so durch den Temperaturverlauf über die Zeit ähnlich wie bei der PTD das HZV. Auch hier sollte der Untersucher mindestens drei Messungen durchführen, abweichende Werte streichen und die Ergebnisse anschließend mitteln (Monnet, Persichini et al. 2011). Zusätzlich zu den Werten des HZV erlangt der Untersucher durch die TPTD Information über extravaskuläres Wasser in der Lunge mittels extravaskulären Lungenwasser-Index (EVLWI), sowie über die Vorlast-Parameter ITBV und GEDV (siehe Kap.1.7.6). Die Berechnung des HZV erfolgt bei beiden Methoden nach der Stewart-Hamilton-Gleichung, die in Abb. 5 zu sehen ist. Voraussetzung dafür sind vollständige Vermischung des Indikators mit dem Blut und ein konstanter Blutfluss (Janssens 2016).



$T_b$  = Bluttemperatur

$T_i$  = Injektattemperatur

$V_i$  = Injektatvolumen

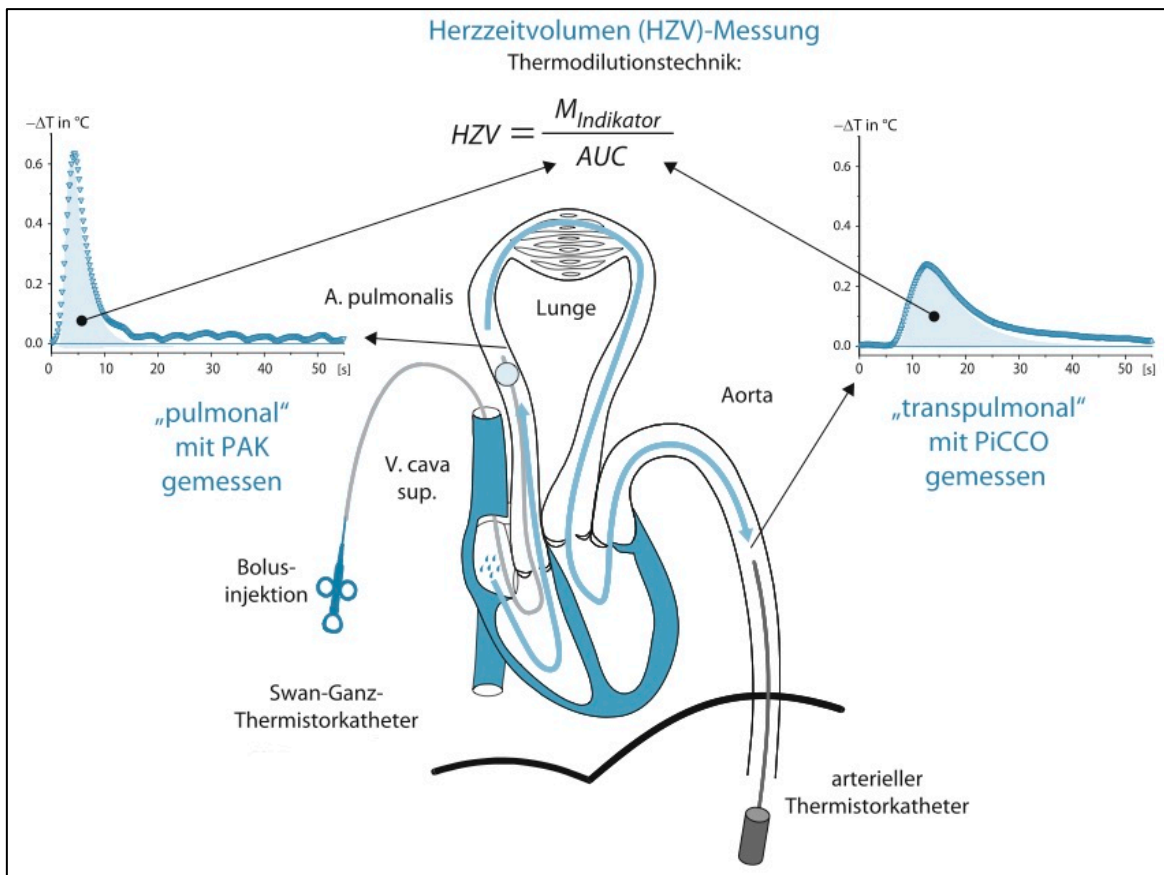
$\int \Delta T_b \cdot dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve

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

**Abb. 5:** Berechnung des HZV mittels modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus (Pulsion Medical Systems AG)

Veranschaulicht stellt das HZV die Fläche unter dem Graphen dar. Die Kurve ist dabei abhängig von der Stromstärke und der Injektionsgeschwindigkeit. Die gestrichelte Linie unter dem exponentiellen Temperatur-Abfall dient der Extrapolation des Indikators. Dies soll dem Auftreten von erneuten Temperaturgipfeln vorbeugen, wenn der Indikator zum wiederholten Male im Kreislauf die periphere Temperatursonde passiert (Reuter and Goetz 2005).

Im Unterschied zur PTD ist die transpulmonale TD-Kurve flacher und breiter. Die resultierende Fläche unter der Kurve ist jedoch gleich groß (Wietasch 2011). Eine Veranschaulichung der Unterschiede zwischen PAK und dem PiCCO<sup>®</sup>-System in der HZV-Berechnung mittels Thermodilution (TD) zeigt **Abb. 6**. Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch letztendlich kaum. Durch die geringere Invasivität bei ähnlich hoher Präzision in Bezug auf die HI-Messung stellt die TPTD eine wertvolle Alternative zur PTD des PAK dar (Monnet and Teboul 2017, De Backer, Bakker et al. 2018). Anzumerken sei, dass es sich bei diesen TD-Verfahren um statische Methoden handelt, d.h. die Hämodynamik-Parameter werden nur zum Zeitpunkt der Indikatorgabe aufgezeichnet.

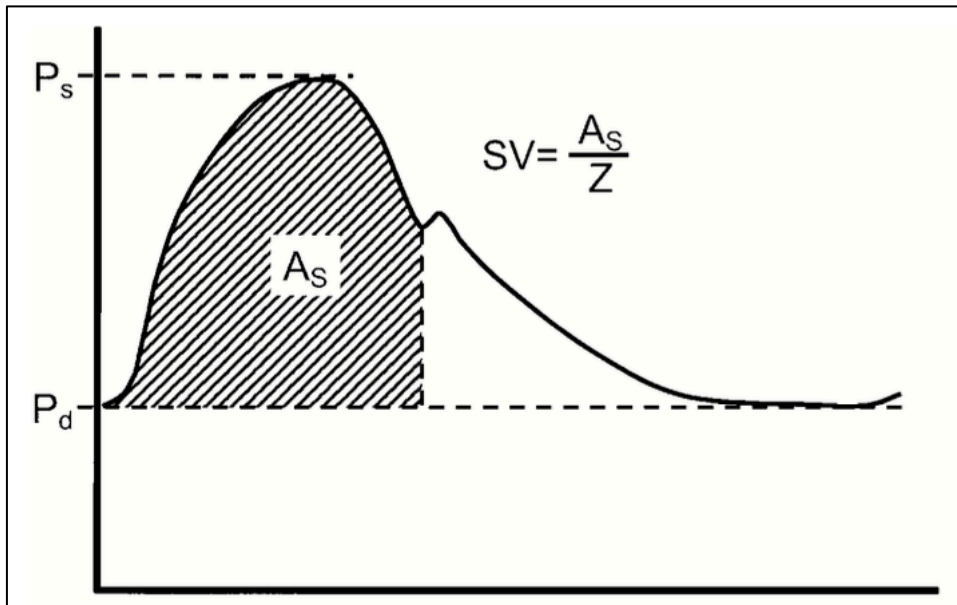


**Abb. 6:** HZV-Berechnung mittels (trans)pulmonaler Thermodilutionstechnik (Wietasch 2011) ( $M_{\text{Indikator}}$  = effektiv applizierter Indikator, AUC = area under the curve)

### 1.6.2 Pulskonturanalyse

Das zweite häufig genutzte Verfahren bei der HZV-Messung ist die Pulskonturanalyse. Diese Methode beruht auf den Theorien des Münchener Physiologen Otto Frank zu einem möglichen Bezug zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem arteriellen Blutfluss. Seine Überlegungen zur sog. Windkesselfunktion der Aorta bilden das Grundgerüst für die modernen Algorithmen der Pulskonturanalyse (Frank 1930). Während der Systole dehnt das ausgeworfene Blutvolumen des Herzen die elastische Wand der Aorta. In der Diastole hingegen treibt die Energie des gedehnten Gefäßes das Blutvolumen weiter. Auf dieser Grundlage zeigt die Pulskonturanalyse in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz den Zusammenhang zwischen dem arteriellen Druck und dem vom Gesamtwiderstand bestimmten Blutfluss. Das SV kann so aus dem Druck ( $A_{\text{sys}}$ ) als treibende Kraft für den Fluss und der charakteristischen Impedanz ( $Z_{AO}$ ) der Aorta ermittelt werden.

$$SV = A_{\text{sys}} / Z_{AO}$$



**Abb. 7:** Arterielle Druckkurve (Janssens 2000) ( $A_s$  = Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve,  $Z$  = Impedanz)

Veranschaulicht errechnet sich demnach das SV aus der Division der Fläche unter dem systolischen Teil der aortalen Druckkurve ( $A_{sys}$ ) durch die aortale Impedanz. Die Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve ist direkt proportional zum ausgeworfenen SV. Via Multiplikation mit der HF gelangt man zum Pulskontur-HZV (PCHZV) (siehe Kapitel 1.2). Wesseling erweiterte dieses Verfahren mit seiner Cz-Methode, indem er altersabhängige Faktoren (a, b, c, d) und den MAP mit in die Berechnung einbezog, um druckabhängige nichtlineare Änderungen des Aortendurchmessers auszugleichen. Außerdem sollte die HF in der Formel berücksichtigt werden, um Reflexionen in der Peripherie auszugleichen (Jansen, Wesseling et al. 1990, Wesseling, Jansen et al. 1993).

$$Z_{AO} = a / (b + c \cdot MAP) + d \cdot HF$$

Mit diesen Korrekturfaktoren kann auch der Druck einer peripheren Arterie anstelle der Aorta verwendet werden. Individuelle Impedanz von Aorta oder peripheren Gefäßen sind jedoch unbekannt, weshalb man zunächst mit einer Referenzmethode, z.B. der TPTD, das absolute  $HZV_{REF}$  bestimmt. Wird anschließend das SV der Referenzmethode ins Verhältnis zum SV der Pulskonturanalyse gesetzt, gelangt man zur individuellen aortalen Impedanz ( $Z_{AOI}$ ) (Wilhelm, Larsen et al. 2011, von Hintzenstern 2013).

$$Z_{AOI} = SV_{PC} / SV_{REF}$$

Im Gegensatz zu den Indikatordilutionen handelt es sich bei den Pulskonturverfahren um Echtzeitwerte, die Herzschlag für Herzschlag aufgezeichnet werden. Zum Goldstandard PATD bildet sie eine sehr gute Alternative, auch unter wechselnden Vorlastveränderungen zeigt die Pulskonturanalyse gute Übereinstimmungen nach Kalibration (Felbinger, Reuter et al. 2005). Man unterscheidet dabei die kalibrierten von den nicht-kalibrierten Systeme. Erstere nutzen die bereits angesprochenen Dilutionsverfahren als Referenzmethode, um auf den Patienten individuell geeicht zu werden. Um Änderungen des Gefäßtonus, z.B. durch Katecholamingabe, zu berücksichtigen, sollten Kalibrationen je nach Hersteller-Empfehlung in einem festen Zeitabstand neu durchgeführt werden. Nicht-kalibrierte Systeme besitzen dagegen einen eigenen Algorithmus für eine Autokalibrierung, basierend auf Patienteninformationen wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (Fresenius 2014). Laut aktueller Datlage können die nicht-kalibrierten Systeme es jedoch noch nicht in punkto Genauigkeit mit den kalibrierten Verfahren aufnehmen. Vor allem bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte daher auf Referenzmethoden zurückgegriffen werden, auch wenn das einer regelmäßigen Neu-Kalibrierung durch den Untersucher bedarf (Thiele, Bartels et al. 2015).

### 1.6.3 Doppler-Verfahren

Die Methode der HZV-Messung mittels Doppler-Sonde ist ein kaum invasives und seit über 40 Jahren etabliertes Verfahren. Zugangswege dieser Messung des Blutstromes in der Aorta mit dem Schallkopf liegen transthorakal und transösophageal. Letzterer wird vor allem durch die benachbarte Lage des Ösophagus zur Aorta bevorzugt. Die zu Grunde liegende Technik dieser Praktik ist der sog. Doppler-Effekt, mit dem das SV ermittelt werden kann. Hierbei reflektieren die in der Aorta descendens fließenden Erythrozyten die vom Schallkopf ausgesandten Schallwellen in einer anderen Frequenz als sie ausgeworfen worden sind. Die daraus resultierende Frequenzänderung ist proportional zur Blutflussgeschwindigkeit. Anhand der Analyse des Fluss-Zeit-Integrals (VAO), der Querschnittsfläche der Aorta (CSA) und einem Korrekturfaktor (K) lässt sich schließlich das SV errechnen.

$$SV = CSA \cdot K \cdot \int_0^T VAO(t) dt$$

Den Radius der Aorta erhält man entweder mittels Nomogramm, fußend auf Patienten-spezifischen Daten wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, oder per M-Mode. Da der Blutfluss der supraaortalen Gefäße vernachlässigt wird, ist ferner der Korrekturfaktor von großer Bedeutung, um das gemessene SV, multipliziert mit der HF, in das gesamte HZV umzurechnen (Fresenius 2014). Ob die Doppler-Methode eine gute Alternative zum Goldstandard TD-Messung bietet, ist aufgrund unterschiedlicher Studienergebnisse schwer zu sagen. Collins und Jaeggi berichten in ihre Studien von mangelnder Übereinstimmung der Doppler-Methode mit der TD-Messung (Jaeggi, Hofer et al. 2003, Collins, Girard et al. 2005). Probleme bei der Genauigkeit resultieren ferner oft aus einer schlechten Sonden-Positionierung und dynamischen Veränderungen des Aortendurchmessers (Reuter and Goetz 2005). Dagegen heben andere Untersuchungen die niedrige Invasivität der Doppler-Methode gepaart mit einer hohen Validität gegenüber dem PAK bei Änderungen des HZV hervor (Seoudi, Perkal et al. 2003, Dark and Singer 2004, Thiele, Bartels et al. 2015).

## 1.7 Technologien der HZV-Messung

Bei Patienten mit drohender hämodynamischer Instabilität ist ein erweitertes Monitoring nötig. Für den Mediziner steht für die HZV-Messung eine große Auswahl an Geräten zur Verfügung, die sich in unterschiedlichen klinischen Situationen jeweils als vor- oder nachteilhaft erweisen können. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über verschiedene Technologien der HZV-Messung geben. Die Einteilung erfolgt dabei von minimal-invasiven Verfahren bis hin zum Goldstandard der Indikatordilutionen (Janssens 2016).

### 1.7.1 Die Echokardiographie

Die einzige Methode, die in Echtzeit die Strukturen des Herzen und seine Funktionsfähigkeit visuell direkt darstellen kann, ist die Echokardiographie. Der Untersucher kann sich nebenher einen guten Überblick über die vier Determinanten des HZV machen: Die HF, die Kontraktilität aus der Berechnung der Ejektionsfraktion (EF), sowie die Nachlast mittels Zunahme der Ventrikeldichte während der Systole. Zu guter Letzt kann die Vorlast anhand dem LVEDV abgeschätzt werden, moderne Geräte sind auch in der Lage die SVV zu berechnen (Thiele, Bartels et al. 2015). Gleichzeitig können potentielle Ursachen einer hämodynamischen Instabilität sofort detektiert werden, wie beispielsweise ausgeprägter Volumenmangel, Lungenembolie oder Perikardtamponade (Striebel 2013). Besonders im Schockraum ist sie deshalb Mittel der Wahl. Das Verfahren ist dabei minimal invasiv und erfolgt transösophageal oder transthorakal, wobei letztere Zugangsmöglichkeit meist schlechtere Schallbedingungen aufweist als erstere (Batz and Dinkel 2016). Zwar scheint die Doppler-Methode, wie bereits in Kapitel 1.6.3 erläutert, nicht die PATD ersetzen zu können, die geringere Invasivität und die genauere Vorlast gegenüber den Füllungsdrücken des PAK machen sie jedoch zu einer guten Alternative (DiCorte, Latham et al. 2000, Reuter, Felbinger et al. 2002). Die Nachteile der Echokardiographie, die einen routinemäßigen kontinuierlichen Einsatz in der hämodynamischen Überwachung verhindern, bilden die starke Untersucher-Abhängigkeit, die eher diskontinuierlichen Anwendungsmöglichkeiten, sowie die teuren Anschaffungspreise für die Gerätetechnik (Striebel 2013). Kontraindikationen für den bevorzugten ösophagealen Zugang bilden Tumore des oberen Gastrointestinaltraktes, Blutungen in diesem Bereich oder Ösophagusvarizen. Sind diese abwesend, kann die Echokardiographie jederzeit als Alternative zum hämodynamischen Monitoring hinzugezogen werden.

### 1.7.2 Das ClearSight™-System

In den letzten Jahren kamen neue Technologien auf den Markt, die keinen Gefäßzugang benötigen. Eine davon ist die ClearSight™-Technik der Firma *Edwards Lifesciences*. Die vierte Generation des Nexfin®-Systems beruht auf der Methode der Photoplethysmographie. Dabei ist eine Fingermanschette mit einem Infrarotplethysmographen versehen. Die auf der Mittelphalanx angelegte Manschette komprimiert mit gleichmäßigem Druck aus einem aufblasbaren Ballon von jeder Seite die Fingerarterien, sodass dort stets ein konstantes Blutvolumen vorherrscht und keine Pulsation mehr stattfindet. Der transmurale Druck beträgt folglich null. Die Manschette bildet dabei sozusagen einen äquivalenten Gegendruck zum Blutdruck der Fingerarterie. Um das Volumen, das durch die Photoplethysmographie erfasst wird, gleichmäßig zu halten, wird der Druck tausendmal pro Sekunde angepasst. Aus dem sich stetig ändernden Gegendruck schließt das ClearSight™-System auf die Blutdruckkurve der Fingerarterie. Allerdings muss beachtet werden, dass wegen der kontinuierlichen Fingerkompression eine Manschette maximal acht Stunden belassen werden darf. Nachdem die Blutdruckkurve auf eine Arm-Druck-Kurve der A. brachialis umgerechnet worden ist, kann daraus wiederum per Cz-Methode nach Wesseling (siehe Kap. 1.6.2) eine Pulskonturanalyse durchgeführt werden. Davon ausgehend werden neben dem Blutdruck - wie bereits in vorherigen Kapiteln beschrieben - HI, SVV, HF und als Nachlastparameter der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) berechnet. Ein sog. Heart Reference Sensor gleicht dabei potentielle Druckunterschiede zwischen Herzhöhe und Fingerdrucklevel aus (Edwards Lifesciences). Die Blutdruckmessung der Nexfin®-Technologie hat sich auch gegen invasive Methoden bewährt und ist auch in der Raumfahrt im Einsatz (Hughson, Shoemaker et al. 2012, Martina, Westerhof et al. 2012). Ebenso konnte auch die HZV-Messung in Untersuchungen gegenüber Standard-Verfahren wie TD oder Doppler-Methode validiert werden (Sokolski, Rydlewska et al. 2011, van der Spoel, Voogel et al. 2012, Ameloot, Van De Vijver et al. 2013). Bei kritisch kranken Patienten mit erniedrigtem Blutfluss in den Fingern aufgrund starker Vasokonstriktion, ödematöser Hände oder Aortenklappeninsuffizienz zeigt die Photoplethysmographie jedoch keine gute Korrelation mit dem Goldstandard PAK und ist deshalb auch für die Akutversorgung bisher noch nicht geeignet (Stover, Stocker et al. 2009, Thiele, Colquhoun et al. 2011, Sangkum, Liu et al. 2016). Ferner wurde das non-invasive Verfahren in einer Vergleichsstudie als nicht austauschbar gegenüber der TPTD angesehen (Hofhuizen, Lansdorp et al. 2014). Zu guter Letzt bemängelten Monnet et al. die fehlende Verlässlichkeit der Photoplethysmographie sowohl bei den absoluten HZV-Werten, als auch bei Trendverläufen nach Volumengabe (Monnet, Picard et al. 2012). Die Einschränkungen



dieser Technologie sollten deswegen beim Einsatz in der klinischen Praxis dringend berücksichtigt werden (Sangkum, Liu et al. 2016).

### 1.7.3 Das ProAQT®-System

Zu den nicht-kalibrierten Pulskonturanalyse-Verfahren gehört das ProAQT®-System der Firma *Pulsion Medical Systems* aus München. Ohne Referenzmethode kreiert die Technik, die auf dem PiCCO®-Pulskontur-Algorithmus basiert (siehe Kap 1.7.6), automatisch einen Startwert. Dieser fußt auf Details der arteriellen Druckkurve und den jeweiligen individuellen Patientendaten, wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht. Alternativ kann auch eine aus einer externen Referenzmethode gewonnene Kalibrierung manuell eingegeben werden, um die Genauigkeit des Monitorings zu erhöhen (Pulsion Medical Systems AG). Dabei sei auch schon der größte Nachteil dieses Verfahrens genannt. Im Zweifelsfall muss das HZV zuerst über eine externe Methode bestätigt werden. Ohne Kalibrierung zeigt das System keine akzeptablen Werte im Vergleich zur TPTD, einzig im Trendverlauf scheinen Veränderungen des HZV verlässlich abgebildet zu werden (Monnet, Vaquer et al. 2015). Bei schnellen Veränderungen des Gefäßwiderstandes sind die unkalibrierten Systeme jedoch noch zu ungenau (Monnet, Anguel et al. 2010). Vorteilhaft erweist sich hingegen neben der vereinfachten Handhabung die niedrige Invasivität. Der ProAQT®-Sensor benötigt keinen speziellen Katheter, sondern ist mit jedem beliebigen arteriellen Zugang kompatibel (von Hintzenstern 2013, Fresenius 2014). Zusätzlich zum HI liefert die Technik auch verlässliche Vorlastparameter wie die SVV und PPV. Salzwedel et al. konnten beim Einsatz dieser Technik bereits geringere Komplikationsraten während Abdominal-Operationen feststellen, empfehlen bei schwerer hämodynamischer Instabilität jedoch zusätzliche und genauere Monitoring-Verfahren (Salzwedel, Puig et al. 2013).

### 1.7.4 Der Pulmonalkatheter

Der PAK, oder auch Swan-Ganz-Katheter nach den Erfindern Swan und Ganz benannt, wird bisher in der Intensivmedizin als Goldstandard für die Erfassung des HZV angesehen. Die Messung erfolgt dabei via PTD-Methode, wie in Kapitel 1.6.1 beschrieben. Um eine vermehrte Sauerstoff-Ausschöpfung des Gewebes aufgrund eines niedrigen HZVs zu detektieren, besteht anhand einer Blutprobe aus dem distalen Schenkel des Katheters die Möglichkeit die gemischtvenöse Sättigung des Blutes zu messen. Zusätzlich machten die Möglich-

keiten der Vorlast-Erfassung mittels PAOP den PAK in der Vergangenheit zu einem verbreiteten Gerät auf Intensivstationen. Neben der diskontinuierlichen PTD-Methode mit kaltem NaCl existiert auch noch ein kontinuierliches Verfahren, die sog. *Continuous cardiac output*-Messung (CCO), die annähernd ebenso verlässliche Ergebnisse hervorbringt, wie der klassische PAK (Thierry, Thebert et al. 2003). Auch Bein et al. berichten von einer klinisch akzeptablen Übereinstimmung mit bewährten, weniger invasiven Geräten wie PiCCO® oder der Doppler-Methode (Bein, Worthmann et al. 2004). Bei diesem CCO-PAK befindet sich nach korrekter Anlage am proximalen Ende des Katheters ein Heizfilament, das automatisiert Wärmeimpulse im RA abgibt. Ein Thermistor am distalen Ende des Katheters registriert anschließend die Temperaturveränderung des Blutstromes und vergleicht sie mit der Applikationssequenz. Daraus lässt sich eine TD-Kurve bilden, anhand derer wiederum das HZV errechnet wird.

Neben den bereits erwähnten schlechten Vorhersagewerten des PAOP bei der Vorlast, liegen jedoch bisher keine überzeugenden Daten vor, die den PAK mit einem besseren Outcome assoziieren (Huber and Rockmann 2008). So konnte dieses Überwachungsgerät weder die Liegedauer auf Intensivstationen oder in Krankenhäusern verkürzen, noch irgendeinen Vorteil für Patienten gegenüber der Standardpflege kreieren (Sandham, Hull et al. 2003, Harvey, Young et al. 2006). Stattdessen bemängelten Connors et al. in einer Studie die mit dem PAK verbundenen Kosten, sowie höhere Mortalität gegenüber Kontrollgruppen (Connors, Speroff et al. 1996). Shah et al. konnten in Untersuchungen zwar keine erhöhte Mortalität, aber auch keinen Vorteil im Outcome feststellen (Shah, Hasselblad et al. 2005). Probleme bereitet vor allem die mit der Rechtsherz-Katheterisierung verbundene Invasivität. Sie ist im Gegensatz zu anderen Methoden der HZV-Messung mit vielen Komplikationen verknüpft. Zur Prävention dieser sollte der PAK auch nicht mehr als 3 Tage im Patienten verweilen. Bereits Fehllagen können Arrhythmien und Lungeninfarkte hervorrufen. Als Kontraindikationen sind besonders Klappenstenosen der rechten Herzen, Endokarditiden oder Thromben zu nennen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der PAK bei ausgewählten Patienten immer noch ein nützliches Instrument für die Überwachung auf Intensivstationen sein kann (Vincent, Pinsky et al. 2008). Im Hinblick auf die möglichen Komplikationen und das Fehlen eindeutiger Indikationen verdrängen weniger invasive Techniken, wie z.B. PiCCO®, den PAK nach und nach auf dem Gebiet des hämodynamischen Monitorings (von Hintzenstern 2013).

### 1.7.5 Das LiDCOplus®-System

Eine zum PAK minimal-invasive Alternative in klinischer Anwendung ist das LiDCOplus®-System (Lithium dilution cardiac output). Zur Messung des HZV dient eine zentralvenös applizierte Lithium-Bolusinjektion von 0,15-0,3 mmol. Die darauffolgende Lithium-Dilutionskurve wird anschließend mittels einer Lithium-selektiven Elektrode im arteriellen System aufgezeichnet. Folglich ist nur ein zentraler Venenkatheter zur Injektion und ein arterieller Zugang zur Detektion von Nöten. Über die Stewart-Hamilton-Gleichung erfolgt dann analog zu den TD-Verfahren die Berechnung des HI. Verglichen mit der Goldstandard-Methode des PAK offenbarte die Li-Dilution in Studienergebnissen eine hohe Korrelation in Bezug auf den HI (Costa, Della Rocca et al. 2008, Mora, Ince et al. 2011). Linton et al. zufolge kann dieses Verfahren ebenso verlässlich bei Kindern angewandt werden (Linton, Jonas et al. 2000). Das so bestimmte HZV dient ferner der mit im System integrierten Pulskonturanalyse zur Kalibrierung. Diese sollte das medizinische Personal vor allem bei hämodynamisch instabilen Zuständen durchführen. Aus Gründen der Präzision ist es dabei empfohlen drei Dilutionsmessungen zu vollziehen (Cecconi, Dawson et al. 2009). Anhand der Pulskonturanalyse kann weiterhin kontinuierlich der HI am Monitor abgelesen werden. Damit sind auch die dynamischen Parameter SVV und PPV zur hochsensiblen Vorlast-Einschätzung verfügbar (Belloni, Pisano et al. 2008). Leidet der Patient an Arrhythmie, Aortenklappeninsuffizienz oder starker Vasokonstriktion, ist die Genauigkeit des Systems jedoch sehr eingeschränkt (Lee, Cohn et al. 2011). Bei sehr geringem Körpergewicht (<40 kg), einer aktuellen Lithium-Dauertherapie oder einer bestehenden Schwangerschaft im ersten Trimenon, ist die Li-Dilution kontraindiziert, da sonst die Gefahr einer Intoxikation besteht. Die maximal zulässige Tagesdosis ist deshalb auf 3 mmol festgesetzt. Im Umkehrschluss sind so maximal zehn Neukalibrierungen pro Tag erlaubt. In der klinischen Praxis ist das LiDCOplus®-System trotz guter Datenlage nicht so weit verbreitet, auch aufgrund der vergleichsweise hohen Kosten (Fresenius 2014, Hansen 2016). Um die Lithium-Gabe mit möglichen Nebenwirkungen zu umgehen, wurde das LiDCOrapid®-System entwickelt. Hier ist keine externe Kalibrierung nötig, es werden patientenspezifische Nomogramme zur Autokalibrierung genutzt. Durch die innere Referenzmethode und eine invasive Blutdruckmessung ohne speziellen Druckaufnehmer berechnet der Computer das SV. Im Vergleich zur TPTD fanden sich beim LiDCOrapid®-System noch keine klinisch akzeptablen Werte (Broch, Renner et al. 2011). Um die Genauigkeit der Pulskonturanalyse zu verbessern, kann dabei auch jederzeit ein extern gemessenes HZV-Ergebnis als Referenz manuell am Monitor eingegeben werden. Allerdings gibt es dazu noch zu geringe und widersprüchliche Daten.

### 1.7.6 Das PiCCO®-System

Am Schluss dieser Einleitung soll noch genauer auf das PiCCO® (Pulse Contour Cardiac Output) –System der Firma *Pulsion Medical Systems* eingegangen werden, da die vorliegende Studie auch an dieser Technologie durchgeführt wurde. Das HZV-Messprinzip dieses Gerätes beruht auf der TPTD und der Pulskonturanalyse, die beide in vorherigen Kapiteln bereits beschrieben worden sind.

Die Injektion des Indikatorbolus erfolgt über einen ZVK mit angeschlossenem Thermistor und sollte möglichst schnell durchgeführt werden, um einen optimalen Verlauf der TD-Kurve zu erhalten. Zu langsame oder unterbrochene Injektionen können zu falschen Messwerten der Volumenparameter führen (Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Einen weiteren qualitätsmindernden Faktor bildet die Verwendung NaCl auf Raumtemperatur (Huber, Kraski et al. 2014). Das Injektat sollte deswegen möglichst kalt gespritzt werden (Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Ferner ist bei der Injektion des Kältebolus der Injektionsort am Monitor einzugeben. Bei einer femoralen Lage des ZVK muss der Indikator einen längeren Weg zurücklegen als bei einer jugulären. Die längere Laufzeit führt so zu einer Überschätzung der Volumenparameter (Schmidt, Westhoff et al. 2007, Van Craenenbroeck, Van Ingelgem et al. 2010). Saugel, Huber et al. entwickelten dafür eine Korrekturformel, um den Fehler bei femoraler Lage auszugleichen (Saugel, Umgelter et al. 2010). Zu längeren Laufzeiten kann es auch bei einem pathologischen Zurückströmen des Indikators im Falle einer Aortenklappeninsuffizienz kommen (Petzoldt, Riedel et al. 2013). Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden (Hofkens, Verrijcken et al. 2015).

Die Detektion des Temperaturverlaufes findet in einem peripheren arteriellen Zugang statt, der ebenfalls mit einem Thermistor versehen ist und zusätzlich die Blutdruckkurve für die Pulskonturanalyse aufzeichnet. Im Unterschied zur TD-Kurve des PAK lässt sich beim PiCCO® eine längere Laufzeit der TD-Kurve mit geringerem Anstieg zwischen Injektion und Aufzeichnungsort feststellen. Dies ist auf die verlängerte Passage des Indikators über die Lunge zurückzuführen. Dadurch ist das System auch weniger anfällig für Arrhythmien oder Änderungen im intrathorakalem Druck, wie beispielsweise bei mechanischer Überdruckbeatmung (Giraud, Siegenthaler et al. 2011). Gegenüber dem Goldstandard stellt so die TPTD des PiCCO®-Systems eine sinnvolle und weniger invasive Alternative dar (Sakka, Reinhart et al. 1999, Della Rocca, Costa et al. 2002, Friesecke, Heinrich et al. 2009, De Backer, Bakker et al. 2018).

Die Berechnung der Pulskonturanalyse erfolgt nach der Methode nach Wesseling, wie in Kapitel 1.5.2 erläutert (Wesseling, Jansen et al. 1993). In den PiCCO®-Algorithmus fließen zusätzlich noch die Form der Druckkurve und die individuelle aortale Compliance mit ein. Letztendlich ergibt die Multiplikation der Fläche unter dem systolischen Anteil der Blutdruckkurve, d.h. des SV, mit der HF und dem patientenspezifischen Kalibrationsfaktor, der aus der TPTD ermittelt wurde, das HZV der Pulskonturanalyse (PCHZV). Um eine unzureichende Genauigkeit des PCHZV zu verhindern, sollte eine Eichung nach Hersteller-Empfehlung alle acht Stunden oder bei verändertem Gefäßtonus durchgeführt werden, z.B. nach Katecholamingabe oder einem Schock (Pulsion Medical Systems AG, Hamzaoui, Monnet et al. 2008, Fresenius 2014, Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Sollte dies einmal vernachlässigt werden oder es zu Abweichungen des PCHZV >15 % gegenüber der vorherigen TPTD kommen, kann das Gerät selbst anhand einem Trend-Alarm Empfehlungen für eine Neukalibrierung geben. Folgende Abbildung veranschaulicht noch einmal die Berechnung des PCHZV.

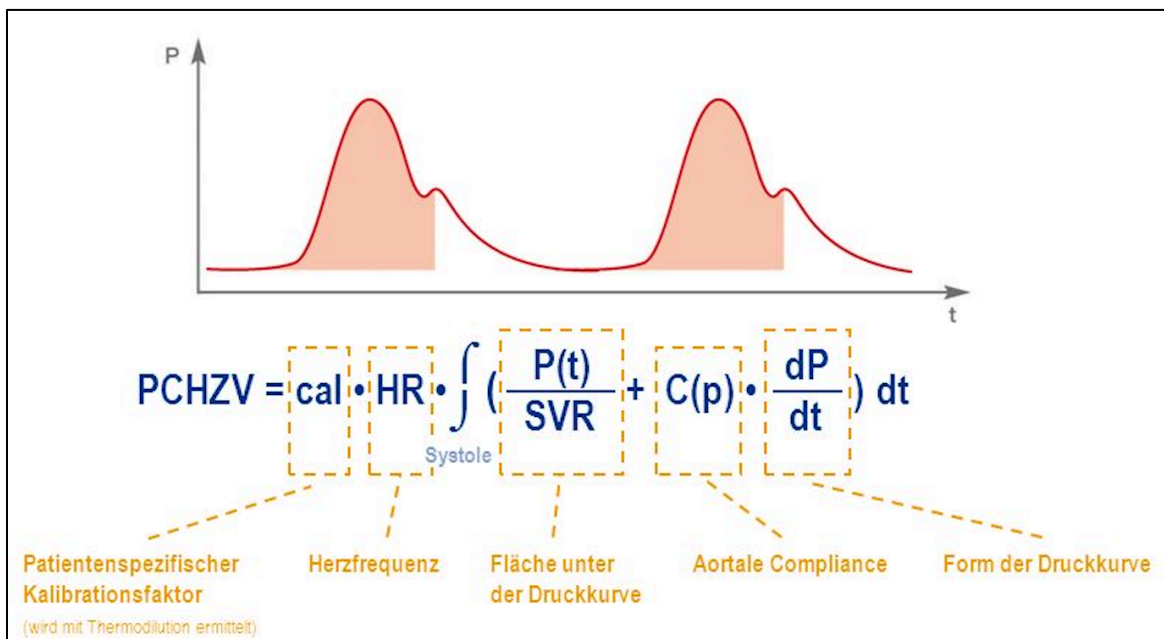


Abb. 8: Berechnung des PCHZV (Pulsion Medical Systems AG)

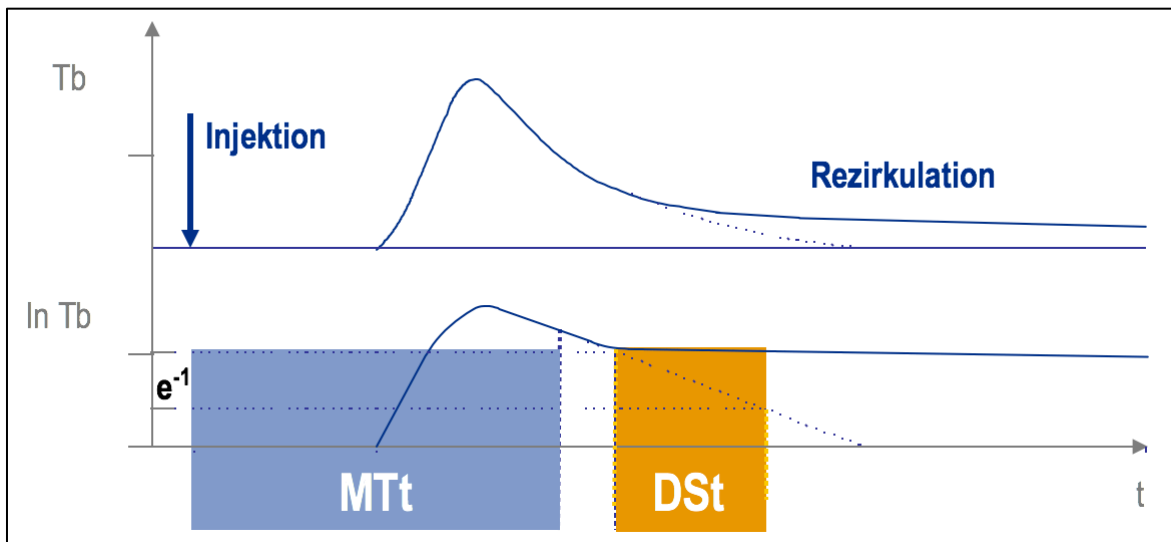
### 1.7.6.1 Berechnung der Volumen-Parameter

Bei der Vorlast-Messung besitzt das PiCCO®-System gegenüber anderen Technologien einen großen Vorteil. Es kann sowohl Volumina als auch dynamische Parameter bestimmen. Der Wert dieser Parameter wurde bereits in den vorherigen Kapiteln 1.5.3 und 1.5.4 erläutert. Für die Bestimmung der Volumina ist die Indikator-TD unerlässlich. Aus der Injektion

des gekühlten NaCl lassen sich zwei wichtige charakteristische Zeiten ermitteln, die mittlere Durchgangszeit (engl. mean transit time: MTt) und die Downslope-Zeit (engl. exponential downslope time: DSt).

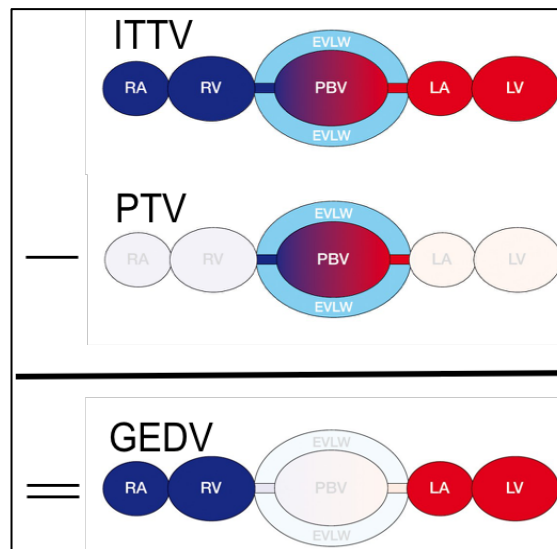
Beide sind folgendermaßen definiert (von Hintzenstern 2013):

- MTt: „mittlere Zeit, die sich aus der Summe aller Transitzeiten der im Bolus enthaltenen einzelnen Indikatorpartikel vom Ort der Injektion bis zum Ort der Detektion ergibt.“
- DSt: „Auswaschzeit, die für den monoexponentiellen Abfall der Dilutionskurve als charakteristische Zeitkonstante ermittelt wird.“



**Abb. 9:** Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve (Pulsion Medical Systems AG)  
(Tb = Bluttemperatur, ln Tb = logarithmische Bluttemperatur, t = Zeit)

Aus MTt und DSt lassen sich nun wichtige Kenngrößen für die Bestimmung von Volumina ermitteln. Das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) ist die Menge des Kältebolus, die sich vom Ort der Injektion bis zum Ort der Detektion befindet. Es setzt sich zusammen aus den vier Herzkammern (RA, RV, LA, LV), die als globales enddiastolisches Volumen (GEDV) benannt werden und dem pulmonalen Thermovolumen (PTV), das sich wiederum in das pulmonale Blutvolumen (PBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) unterteilen lässt. Das ITTV, das vom Kälte-Indikator durchströmte Volumen, erhält man durch Multiplikation des HZV mit der MTt. Subtrahiert man davon das PTV, das sich aus dem Produkt des HZV mit der DSt errechnet, erhält man das GEDV.



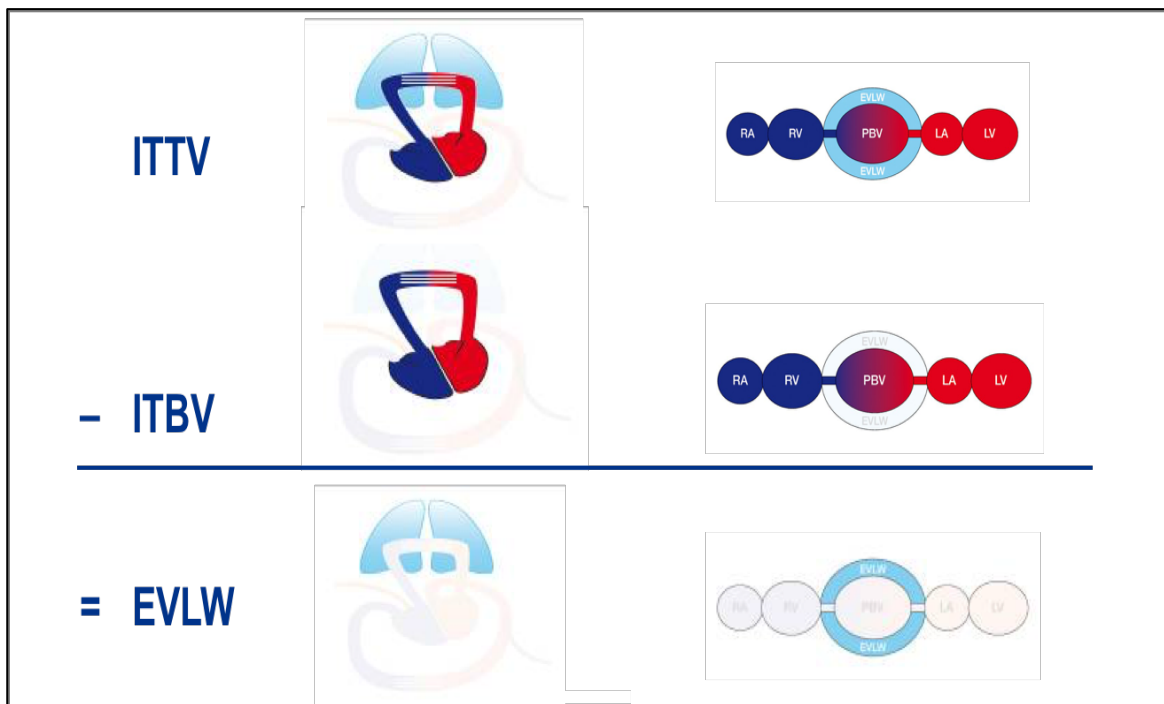
**Abb. 10:** Berechnung des GEDV anhand der intrathorakalen Komponenten (Pulsion Medical Systems AG)

Wie bei HI wird auch hier der Wert zur besseren Vergleichbarkeit in Bezug auf die KÖF gesetzt und als globaler enddiastolischer Volumen-Index (GEDVI) am Monitor angezeigt.

### 1.7.6.2 Der extravaskuläre Lungenwasser-Index (EVLWI)

Ein weiterer im PiCCO®-System enthaltener und validierter Eckpfeiler bei der Entscheidungsfindung um das weitere Therapievorgehen ist das EVLW (Tagami, Kushimoto et al. 2010, Saugel, Huber et al. 2016). Auch hier wird die Angabe als Index (EVLWI) bevorzugt, um besonders bei adipösen oder ARDS-Patienten eine bessere Vergleichbarkeit zu erhalten (Craig, Duffy et al. 2010, Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Der Wert gilt als Maß für den pulmonalen Wassergehalt außerhalb der Lungengefäße, wie bereits die Bezeichnung suggeriert, und dient der Erfassung und Quantifizierung von Lungenödemen. Ebenso können unter Beachtung des EVLWI Überwässerungen bei therapeutischer Volumengabe vermieden werden. Dabei ist dieser Parameter in mehreren Studien mit dem Outcome und dem Überleben des Patienten assoziiert (Sakka, Klein et al. 2002, Kuzkov, Kirov et al. 2006, Huber, Hollthaler et al. 2014). Errechnet wird es aus der Differenz des ITTV und des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV), bestehend aus den vier Herzkammern und den blutleitenden Gefäßen der Lunge (PBV). Das ITBV wiederum ist stets 25 % größer als das GEDV (Sakka, Rühl et al. 2000). Es lässt sich also wie folgt in einer Formel darstellen.

$$EVLW = ITTV - ITBV = ITTV - 1,25 \cdot GEDV$$

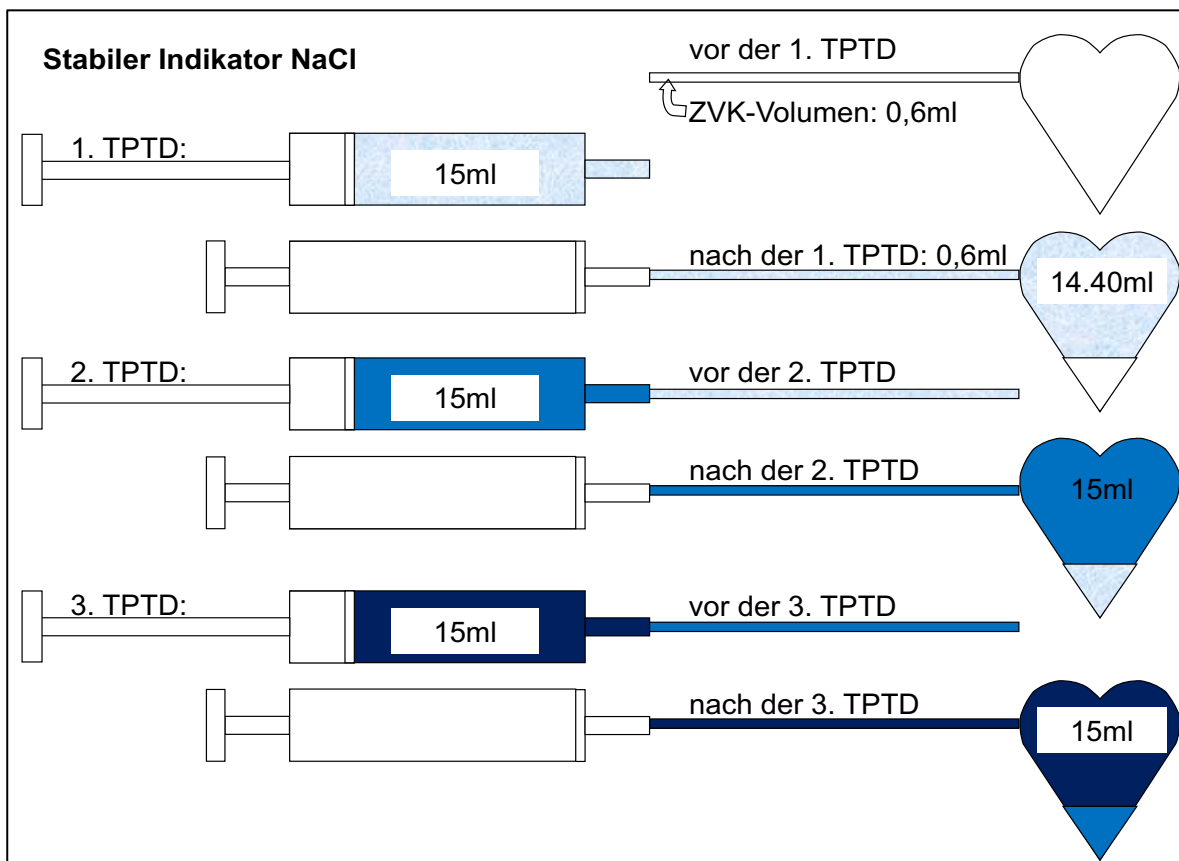


**Abb. 11:** Berechnung des EVLW anhand intrathorakaler Komponenten (Pulsion Medical Systems AG)



### 1.8 Fragestellung

Obwohl das PiCCO®-System im klinischen Alltag weit verbreitet ist, gibt es laut Hofkens et al. aufgrund mangelnden Fachwissens für die Gerätebedienung viele Fehlerquellen bei der richtigen Anwendung dieser Technologie (Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Eine mögliche Fehlerquelle findet sich bereits bei der Injektion des Indikatorbolus. Für eine ausreichende Präzision bei der TPTD ist die Mittelung von mindestens drei Einzelmessungen gefordert (Monnet, Persichini et al. 2011). Bei größeren Abweichungen einzelner Messungen erfolgt eine vierte bzw. fünfte TPTD. Als möglicher Störfaktor bei multiplen Messungen verbleibt theoretisch bei der ersten Einzelmessung ein geringer Indikatoranteil im Katheter. Ein zur Injektion verwendeter medialer Schenkel des ZVK besitzt ein Totraumvolumen von bis zu 0,6 ml. Bei einer Bolusinjektion von 15 ml kaltem 0,9 % NaCl verbleiben somit 4 % im ZVK. Für die erste TPTD stehen demnach nicht die vollen 15 ml zur Verfügung, sondern abzüglich des Totraumvolumens nur 14,4 ml. Erfolgt die zweite bzw. dritte Injektion, wird der restliche Indikator der jeweils vorherigen Messung aus dem Totraum des ZVK bewegt. Zusammen mit den nachfolgenden 14,4 ml der anschließenden Injektion ergibt sich als zirkulierender Indikator wieder das ursprünglich aufgezogene Volumen der Spritze von 15 ml. Ein Schema davon zeigt **Abb. 12**.



**Abb. 12:** 3-Spritzen-Konzept (eigene Darstellung)

Aufgrund des effektiv niedrigeren Indikatorvolumens der ersten Messung liegt es nahe, dass sich theoretisch die erste von der zweiten bzw. dritten TPTD unterscheiden muss. Durch das Verbleiben des Indikators im Totraumvolumen des ZVK bei der ersten Bolusgabe könnte es zu einer Überschätzung der TD-abhängigen Parameter HI, GEDVI und EVLWI kommen. Zudem wäre es möglich, dass wiederholt durchgeführte TPTDs zu einem Volumeneffekt mit Anstieg des GEDVI, des HI und des EVLWI führen. Das Ziel dieser Studie war deswegen einen Vergleich der Ergebnisse für diese Parameter aus den verschiedenen Einzelmessungen herbeizuführen. Als Referenz bzw. Goldstandard sollte dabei aufgrund des fehlenden Indikatorverlustes und der geringen Volumenentwicklung die zweite TD-Messung dienen. Ferner sollten die Einzelmessungen auf die Häufigkeiten besonders großer Abweichungen untersucht werden.

Da im klinischen Alltag drei TD oft zeitraubend sein können, erfolgte darüber hinaus eine Prüfung, ob neben dem Goldstandard von drei gemittelten Messungen auch nur zwei Indikator-Applikationen ausreichend sind.

## 2. Methodik

Im Folgenden werden die angewandten Methoden der vorliegenden Dissertation dargestellt. Zunächst wird dabei auf die Studienart und die Population eingegangen. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung des Versuchsaufbaus und des Versuchsablaufs zusammen mit der Erfassung der Parameter. Zum Schluss werden die statistischen Auswertungsmethoden vorgestellt.

### 2.1 Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine statistisch-retrospektive Analyse einer prospektiv angelegten Datenbank. Die Durchführung der Studie erfolgte auf der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Der Zeitraum der Studie erstreckte sich von Juni 2015 bis Mai 2016. Zur Erhebung der Daten trugen vier Doktoranden bei, die vor Studienbeginn jeweils ein eigenes Thema zugewiesen bekommen hatten. Aus einer gemeinsam angelegten Datenbank konnte dann die statistische Auswertung der jeweils einzelnen Themen erfolgen. Zusätzlich zu dem eigens erstellten Verzeichnis wurde zur Auswertung eine Datenbank einer anderen Doktorandengruppe mit deren Zustimmung hinzugezogen. Der Zeitraum dieser Messungen erstreckte sich von April 2014 bis Mai 2015. Durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München erfolgte eine Genehmigung des Ethikantrags der vorliegenden Arbeit unter der Ethiknummer 3049/11s.

### 2.2 Population

Die 1724 erhobenen Messungen, bestehend aus je 3-5 einzeln dokumentierten TPTDs, wurden an insgesamt 212 Patienten durchgeführt, die während des oben genannten Zeitraums auf den 8 Betten der Intensivstation 2/11 untergebracht waren. Bei dem Kollektiv war unabhängig von der vorliegenden Studie die Indikation zu einem erweiterten hämodynamischen Monitoring gegeben. Untersucht wurden ausschließlich Patienten, die Studien-unabhängig mit einem ZVK, einem arteriellen Zugang, einem standardmäßigem Vitaldatenmonitor, sowie mit einem PiCCO<sup>®</sup>-System der Firma *Pulsion Medical Systems SE* versehen waren. Trafen diese Voraussetzungen nicht zu, wurde der betroffene Patient nicht mit in das Kollektiv aufgenommen.

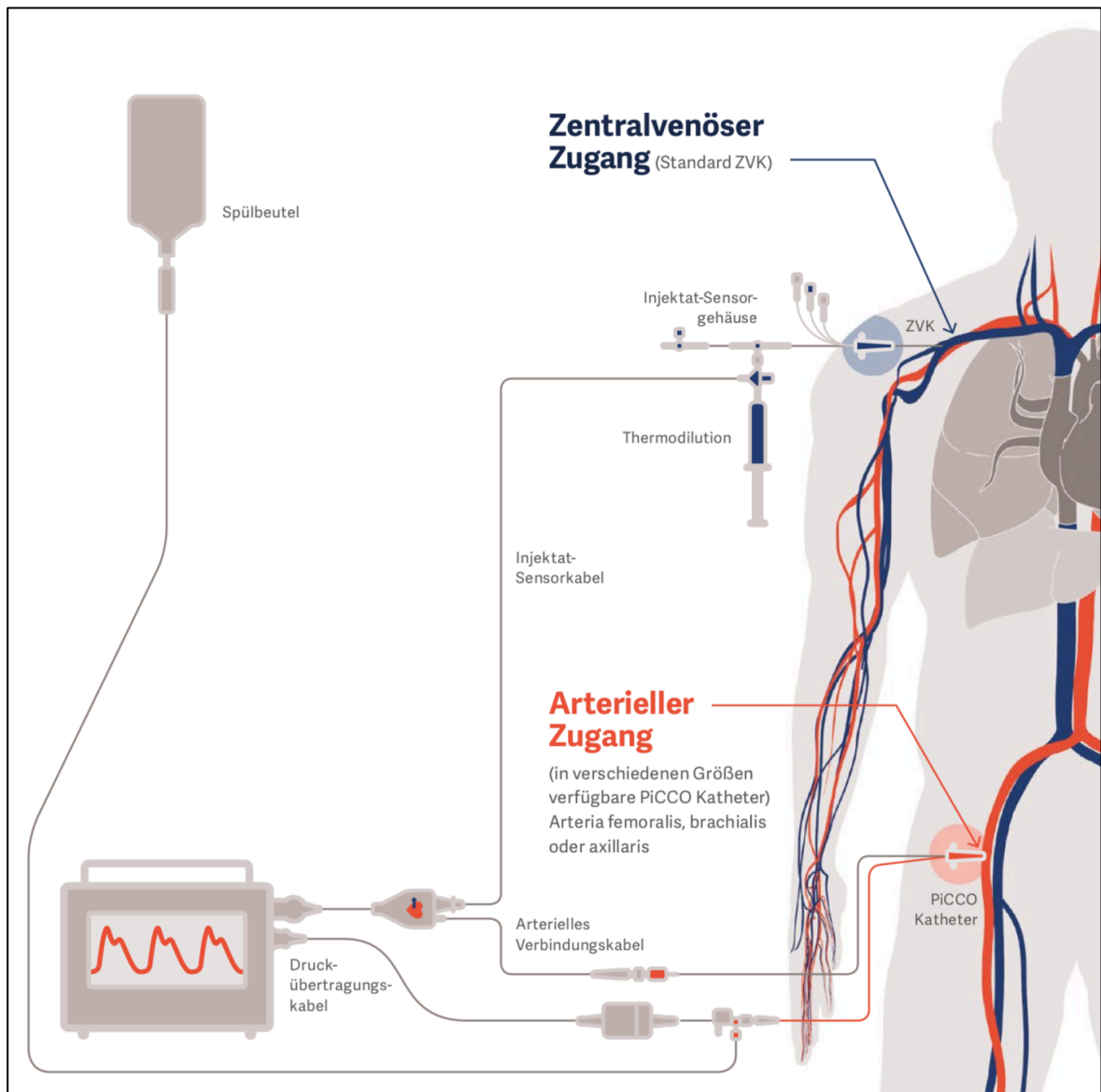
### 2.3 Versuchsaufbau

Die TPTDs wurden mit der Generation PiCCO<sup>®</sup><sub>2</sub> des PiCCO<sup>®</sup>-Systems der Firma *Pulsion Medical Systems SE* durchgeführt. Indikationen für die Anlage dieser hämodynamischen Überwachungsmethode sind septischer Schock, kardiogener Schock, kardiochirurgische Eingriffe, Polytrauma, ARDS, Pankreatitis, Verbrennungen oder große operative Eingriffe (von Hintzenstern 2013). Voraussetzung für die Installierung des PiCCO<sup>®</sup>-Systems war zunächst die Anlage eines ZVK in femoraler oder jugulärer Position. Ebenso war die Anbringung eines arteriellen Katheters obligatorisch, meist wurde dafür eine femorale Lage gewählt, in seltenen Fällen auch eine axilläre, brachiale oder radiale Lage. Bei femoraler Anlage des ZVK, wurde auf eine kontralaterale Anbringung des arteriellen Katheters geachtet. Ansonsten spielte die Seitenwahl keine Rolle.

Vor Ablauf der ersten TPTD wurde das distale Lumen des ZVK mit einem Injektat-Temperatur-Sensor versehen. Das verwendete arterielle Katheter-Modell war der *Pulsiocath PVPK2015L20-A* mit einer Länge von 20 cm. Dieser Zugang verfügte dabei über zwei Anschlüsse: ein Drucklumen für die Verbindung an den arteriellen Druckaufnehmer und einen Thermistorstecker mit Sensor für die Temperaturerfassung der TD-Messung. Anschließend wurden der venöse und arterielle TD-Sensor über ein Temperaturverbindungskabel verbunden und an den PiCCO<sup>®</sup>-Monitor angeschlossen. Ferner wurden der Druckaufnehmer und der PiCCO<sup>®</sup>-Monitor zur Aufzeichnung der Pulskonturanalyse mit einem Druckübertragungskabel verbunden. Um das arterielle Druckmesssystem kontinuierlich mit einer 0,9 % NaCl-Infusionslösung zu durchspülen, wurde bettseitig ein Druckbeutel um die Infusionslösung mit mindestens 300 mmHg aufgepumpt. Es folgte die Entlüftung und Spülung des Systems.

Nach korrekter Anbringung der oben genannten Komponenten konnte der PiCCO<sup>®</sup>-Monitor gestartet werden. Vor der ersten TPTD-Messung mussten noch wichtige patientenspezifische Daten über den Touchscreen oder Navigationshilfen am Monitor eingegeben werden. Dazu gehörten der Name des Patienten, die Auswahl Erwachsener oder Kind, Körpergröße und Körpergewicht, sowie das Geschlecht. Dies war vor allem für die bessere interindividuelle Vergleichbarkeit der Messwerte wichtig. Nach erfolgtem Null-Abgleich und initialer Kalibrierung der Pulskonturanalyse durch die TPTD konnten die hämodynamischen Parameter am PiCCO<sup>®</sup>-Monitor abgelesen werden. Zu guter Letzt konnte die arterielle Druckkurve des PiCCO<sup>®</sup>-Monitors über ein Adapterkabel auch auf den Vitalmonitor übertragen werden. Dieser zeigte neben der Druckkurve auch EKG, HF, RR<sub>sys</sub>, RR<sub>dia</sub>, MAP, ZVD und

Körpertemperatur. Eine Übersicht über die Funktionsweise der PiCCO®-Technologie zeigt **Abb. 13**.



**Abb. 13:** Funktionsweise der PiCCO®-Technologie (Getinge Group)

## 2.4 Versuchsablauf

Vor Durchführung der TPTD wurden zunächst Datum und Uhrzeit der Messung auf einem Dokumentationsblatt notiert. Ebenso die Zeit seit der letzten erfolgten TD, der Trendalarm des PiCCO®-Systems, der die prozentuale Abweichung des PCHZV von der letzten TPTD-Untersuchung wiedergibt, die ZVK-Lage und der Untersucher aus der Doktorandengruppe. Erfuhr der Patient während der TPTD eine Dialyse-Behandlung, wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Ferner wurden die patientenspezifischen Daten Name, Geburtsdatum, Größe, Gewicht und Diagnosen aus Patientenakten vermerkt und auch aktuelle Laborwerte aus morgendlichen Blutabnahmen notiert. Zusätzlich wurde die Erfassung der *Glasgow Coma Scale* (GCS) bei Neuaufnahmen auf die Intensivstation routinemäßig durchgeführt und im Protokoll registriert. Bei sedierten Patienten wurde der GCS-Wert vor der Sedierung notiert. Unmittelbar vor der Durchführung der TPTD erfolgte am Patientenbett die Dokumentation folgender Parameter mittels Ablesen am Vitalmonitor, PiCCO®-Monitor und Beatmungsgerät:

- Parameter des Herz-Kreislauf-Systems:
  - Herzfrequenz in Schläge pro Minute
  - Herzrhythmus (Sinusrhythmus oder absolute Arrhythmie)
  - Blutdruck in mmHg (systolisch/diastolisch/mittlerer arterieller Blutdruck)
  - Körpertemperatur in °C
  - HI der Pulsconturanalyse PCHI in l/min/m<sup>2</sup>
  
- Beatmungsparameter:
  - Beatmungsform (spontan, druckkontrolliert, volumenkontrolliert)
  - Assistierte Spontanbeatmung ( $\Delta$ PASB) in mbar
  - Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) in cmH<sub>2</sub>O
  - Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) in %
  - Tidalvolumen (V<sub>Tidal</sub>) in Liter
  - Atemfrequenz (AF)
  - Minutenvolumen (MV) in l/min
  - Inspirationszeit im Verhältnis zur Expirationszeit (I:E)
  - Inspiratorischer Spitzendruck (P<sub>peak</sub>) in cmH<sub>2</sub>O
  - Mittlerer Beatmungsdruck (P<sub>mean</sub>) in cmH<sub>2</sub>O

- Resistance in  $\text{cmH}_2\text{O}/\text{l}/\text{s}$
- Compliance in  $\text{ml}/\text{cmH}_2\text{O}$
- Sauerstoffgehalt der Atemluft ( $\text{O}_2$ ) in %
- Sauerstoffzufuhr über Nasenbrille bei Spontanatmung in l

Wurden die vasoaktiven Medikamente Noradrenalin (NA), Adrenalin und Terlipressin bei einem Patienten kontinuierlich infundiert, wurde dies ebenfalls mit in das Mess-Protokoll aufgenommen. Nach Erfassung der Herz-Kreislauf- und Beatmungsparameter erfolgten Blutgasanalysen. Dabei wurden der arterielle und venöse Zugang kurz mit Kochsalzlösung gespült und anschließend aus beiden Zugängen ca. 2 ml Blut mit einer Einwegspritze aspiriert. Nach Verwerfung dieser konnten noch einmal sowohl arteriell als auch venös ca. 2 ml Blut mit einem Blutgasröhrchen aspiriert werden und jeweils eine arterielle und venöse Blutgasanalyse an dem Blutgasanalysegerät der Intensivstation durchgeführt und die Ergebnisse notiert werden.

Nach Dokumentation der oben genannten Werte erfolgte die Überprüfung der arteriellen Blutdruckkurve. War das Signal am Monitor zu schwach, konnte durch eine Spülung des Katheters der Kurvenverlauf wiederhergestellt werden. Anschließend musste der Nullabgleich des Drucksystems durchgeführt werden. Dabei brachte der Untersucher den Patienten in eine Null-Grad-Liegeposition. Patienten bei denen diese Lageänderung aus medizinischer Sicht nicht vertretbar war, erfuhren dieses Manöver nicht. Sie wurden, wenn möglich, in eine Lage mit  $15\text{-}30^\circ$  erhobenen Oberkörper gebracht oder in ihrer aktuellen Lage belassen. Daraufhin eröffnete der Untersucher den 3-Wege-Hahn des Druckaufnehmers zur Atmosphäre hin. Für den korrekten Nullabgleich war dabei zu beachten, dass sich der Druckaufnehmer stets auf Höhe des RA befand. Danach musste zuerst auf dem PiCCO<sup>®</sup>-Monitor und dann auf dem Vitalmonitor eine entsprechende Taste für den Nullabgleich gedrückt werden. Nach Bestätigung der Durchführung von Seiten der Monitore wurde der 3-Wege-Hahn Richtung ZVK hin geöffnet und der aktuelle ZVD am Vitalmonitor abgelesen. Bei dem PiCCO<sup>®</sup>-Monitor musste der Wert manuell in ein dafür vorhergesehenes Feld am Touchscreen eingeben werden. Der 3-Wege-Hahn wurde anschließend wieder geschlossen. Dann konnte zur TPTD übergegangen werden. Dabei zog der Untersucher 15 ml einer 0,9 % NaCl-Lösung in eine Einmalspritze steril auf. Nach Drücken der „Start“-Taste durch den Untersucher und darauffolgender sowohl visueller als auch akustische Aufforderung des PiCCO<sup>®</sup>-Monitors sollte die Kochsalzlösung möglichst rasch und gleichmäßig injiziert werden. Während der Injektion wurden erneut HF und MAP des Patienten im Protokoll notiert. Die Messung

wurde anschließend zweimal wiederholt. Zu beachten war, dass die Kochsalzlösung zuvor in einem Kühlschrank auf ca. 4 °C gekühlt worden war. Ebenso war es unerlässlich die exakte Menge des Injektates auch am PiCCO®-Monitor einzugeben.

Für die Neukalibrierung der Pulskonturanalyse waren drei gültige TD-Messungen nötig. Dadurch sollten potentielle falsche Messergebnisse - wie z.B. durch fehlerhaftes Handling oder Ausreißer - mathematisch bereinigt werden. Das PiCCO®-System erstellte aus den gültigen Messungen automatisch Mittelwerte der einzelnen TD-Parameter. War eine Messung laut System nicht verwertbar, beispielsweise bei zu langsamer Injektion, oder lagen besondere Ausreißer vor, erfolgte eine vierte bzw. fünfte TPTD. Die Fehlmessungen mussten dann manuell aus dem PiCCO®-Monitor gestrichen werden, die drei verbleibenden Messungen wurden vom System anschließend automatisch gemittelt. Um Ausreißer ausschließen zu können, wurden für den HI als Richtlinie eine maximale Differenz von 0,50 l/min/m<sup>2</sup> und für den GEDVI eine maximale Differenz von 100 ml/m<sup>2</sup> zwischen zwei Einzelmessungen festgesetzt. Messungen, die diese Vorgaben erfüllten, wurden als „gültig“ bezeichnet. Die Verwendung solcher Richtlinien wird auch von Hofkens et al. empfohlen (Hofkens, Verrijcken et al. 2015). War die Differenz zwischen zwei Einzelmessungen größer, musste eine vierte Messung durchgeführt werden. Falls diese auch keine Übereinstimmung mit den vorherigen Werten ergab, folgte eine fünfte TD. So sollte letztendlich sichergestellt werden, dass der HI und der GEDVI dreier Einzelmessungen innerhalb der oben gesetzten Richtlinien lagen. Bei erneutem fehlenden Gleichmaß dreier Einzelmessungen nach Durchführung einer fünften TD wurden nur zwei adäquate Einzelmessungen ausgewählt und gemittelt.

Folgende Tabellen sollen die eben genannten Richtlinien nochmal als Beispiel veranschaulichen. Grün hinterlegt sind „gültige“ Messungen, rot hinterlegt sind „ungültige“ Messungen. Ist ein Parameter einer Messung gelb hinterlegt, so erfüllt der Parameter zwar die o.g. Richtlinien, wird jedoch aufgrund einer gleichzeitigen „Ungültigkeit“ des jeweiligen anderen Parameters der gleichen TD aus der Wertung genommen und nicht in die Berechnung des Mittelwerts mit einbezogen.



	1. TD	2. TD	3. TD	MW	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	2,85	2,64	2,77	2,75	Differenz der einzelnen HI $\leq 0,50$ l/min/m <sup>2</sup>
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	866	862	Differenz der einzelnen GEDVI $\leq 100$ ml/m <sup>2</sup>

**Tab. 3:** Beispiel einer Messreihe mit Einhaltung der Richtlinien, sowohl des HI als auch des GEDVI. Die Mittelwerte setzen sich aus den ersten drei TD zusammen. Es ist keine weitere TD nötig.

	1. TD	2. TD	3. TD	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	3,33	2,64	2,77	Differenz der einzelnen HI $> 0,50$ l/min/m <sup>2</sup>
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	866	Differenz der einzelnen GEDVI $\leq 100$ ml/m <sup>2</sup>

**Tab. 4:** Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des HI. Der GEDVI der 1. TD erfüllt zwar die Richtlinien, wird aufgrund der Ungültigkeit des HI der 1. TD jedoch aus der Wertung genommen. Es ist eine weitere TD nötig.

	1. TD	2. TD	3. TD	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	2,85	2,64	2,77	Differenz der einzelnen HI $\leq 0,50$ l/min/m <sup>2</sup>
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	998	Differenz der einzelnen GEDVI $> 100$ ml/m <sup>2</sup>

**Tab. 5:** Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI. Der HI der 3. TD erfüllt zwar die Richtlinien, wird aber aufgrund der Ungültigkeit des GEDVI der 3. TD jedoch aus der Wertung genommen. Es ist eine weitere TD nötig.

Zur Veranschaulichung einer Konstellation mit einer vierten Messung dienen **Tab. 6** und **Tab. 7**. Aus Ausgangskonstellation sollen die Werte aus **Tab. 5** dienen.

	1. TD	2. TD	3. TD	4. TD	MW	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	2,85	2,64	2,77	2,99	2,83	Differenz der einzelnen HI $\leq$ 0,50 l/min/m <sup>2</sup> der 1.,2. und 4. TD
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	998	890	870	Differenz der einzelnen GEDVI $\leq$ 100 ml/m <sup>2</sup> der 1.,2. und 4. TD

**Tab. 6:** Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI und anschließend erfolgter 4. TD. Die Mittelwerte setzen sich aus der gültigen 1.,2. und 4. TD zusammen. Die Ergebnisse der 3. TD werden nicht berücksichtigt. Es ist keine weitere TD nötig.

	1. TD	2. TD	3. TD	4. TD	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	2,85	2,64	2,77	3,46	Differenz der einzelnen HI $>$ 0,50 l/min/m <sup>2</sup>
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	998	890	Differenz der einzelnen GEDVI $>$ 100 ml/m <sup>2</sup>

**Tab. 7:** Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien des GEDVI und anschließend erfolgter 4. TD mit erneuter Überschreitung der Richtlinien, diesmal des HI. Die Ergebnisse der 3. und 4. TD werden nicht berücksichtigt. Es ist eine weitere TD nötig.

Zur Veranschaulichung einer Konstellation mit einer fünften Messung dient **Tab. 8**. Aus Ausgangskonstellation sollen die Werte aus **Tab. 7** dienen.

	1. TD	2. TD	3. TD	4. TD	5. TD	MW	Anmerkung
<i>HI in l/min/m<sup>2</sup></i>	2,85	2,64	2,77	3,46	2,91	2,80	Differenz der einzelnen HI $\leq 0,50$ l/min/m <sup>2</sup> der 1.,2. und 5. TD
<i>GEDVI in ml/m<sup>2</sup></i>	880	840	998	890	910	877	Differenz der einzelnen GEDVI $\leq 100$ ml/m <sup>2</sup> der 1.,2. und 5. TD

**Tab. 8:** Beispiel einer Messreihe mit Überschreitung der Richtlinien der 3. und 4. TD und anschließend erfolgter 5. TD. Die Mittelwerte setzen sich aus der gültigen 1.,2. und 5. TD zusammen. Die Ergebnisse der 3. und 4. TD werden nicht berücksichtigt.

Waren aus organisatorischen Gründen, wenn der Patient z.B. zur Endoskopie oder Radiologie musste, keine wegen mangelnder Übereinstimmung zusätzlich benötigten Messungen möglich, wurden in wenigen Fällen nach persönlichem Ermessen des Untersuchers auch drei Messungen mit geringem Überschreiten der zuvor festgesetzten Richtlinien gemittelt. Von den einzelnen TPTDs wurden jeweils die Werte für den HI, GEDVI, EVLWI, der Temperaturunterschied zwischen Injektion und Detektion ( $\Delta T$ ), sowie die Zeit von der Injektion bis zur Detektion ( $T_{inj}$ ) vom PiCCO®-Monitor abgelesen. Ferner konnten nach den TPTDs folgende gemittelte und kalibrierte Parameter dokumentiert werden.

- Flussparameter:
  - Herzindex (HI) aus TPTD und Pulskonturanalyse (PCHI) in l/min/m<sup>2</sup>
  - Schlagvolumenindex (SVI) in ml/m<sup>2</sup>
  
- Volumetrische Vorlastparameter:
  - Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDVI) in ml/m<sup>2</sup>
  
- Parameter der Volumenreagibilität:
  - Schlagvolumenvariation (SVV) in %
  - Pulsdruckvariation (PPV) in %

- Pulmonale Parameter:
  - Extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI) in ml/kg
  - Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)
  
- Nachlastparameter:
  - Systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in  $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$
  
- Kontraktilitätsparameter:
  - Linksventrikuläre Kontraktilität (dPmx) in mmHg/s
  - Globale Auswurfraction (GEF) in %
  - Cardiac Power Index (CPI) in  $\text{W}/\text{m}^2$

<b>PiCCO-Messung, arterielles Blutgas, venöses Blutgas</b>													
<b>SPECIAL:</b>													
Datum und Uhrzeit der Messung:						Untersucher:							
Zeit seit letzter Thermodilution:						Trendalarm:							
Name Patient:						Geburtsdatum:							
Größe/Gewicht:													
Diagnosen:													
Lage ZVK:													
<b>PiCCO-Messung</b>													
Allgemein:													
HF	HR	RR sys/RRsys (MAP)	ZVD	Beatmung	Form	Delta ASB	PEEP	FiO2	VTidal	AF			
MV	Ppeak	Pmean	Resistance	Compliance	I/E	%O2	Vol(l)/%	Temp.	PCHI vor TD				
<b>MESSUNGEN</b>													
Messung	HI	GEDI	ELWI	Delta T	T inj	HF	MAP	Besonderheiten					
1													
2													
3													
4													
5													
<b>ENDSUMME</b>													
SVRI	DPmax	GEDI	SVV	PPV	ELWI	SVI	HI	GEF	CFI	PVPI	CPI	Pressor1	Pressor2
<b>LABORWERTE + CAVA Schall</b>													
Crea	Bilirubin	Leukos	Thrombos	Laktat	GCS	MCL Inspir.	MCL Exspir.	Axillär Inspir.	Axillär Exspir.				

**Abb. 14:** Verwendetes Dokumentationsblatt bei der PiCCO®-Messung (eigene Darstellung)

## 2.5 Statistische Auswertungsmethoden

Die aufgezeichneten Werte wurden zunächst mithilfe der Software Microsoft Excel 2013 als Datenbank angelegt. Dabei trugen wie bereits erwähnt vier Doktoranden mit ihren Messungen bei. Zur Auswertung der Daten wurden die Statistikprogramme IBM SPSS Statistics 24 und IBM SPSS Statistics 25 benutzt. Zusätzlich zu dem eigenen Verzeichnis wurde außerdem eine weitere Excel-Datenbank einer anderen Doktorandengruppe in das Programm eingelesen. Als Erstes erfolgte die Untersuchung der Werte auf Ausreißer, Fehlmessungen oder fehlerhafte Eingaben mittels deskriptiver Analyse. Des Weiteren wurden Charakteristika der Patienten in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit untersucht. Dazu gehörte auch die Berechnung des *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Scores* (APACHE II Score) als Scoringssystem für die Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf Intensivstationen. Anschließend erfolgte die Untersuchung der einzelnen Thermodilutionsmessungen, sowie die statistischen Vergleiche der Einzelmessungen untereinander. Besonderes Augenmerk galt dabei den drei häufig im klinischen Alltag verwendeten Thermodilutionsparametern HI, GEDVI und EVLWI, sowie dem Pulsconturparameter MAP und der HF. Bei den Gegenüberstellungen der Einzelmessungen der unterschiedlichen Parameter wurde der Wilcoxon-Rangfolge-Test verwendet. Graphische Vergleiche erfolgten mittels Boxplots und Bland-Altman-Diagramme. Zur Berechnung, ob neben dem Goldstandard von drei gemittelten Messungen auch nur zwei Indikator-Applikationen ausreichend sind, erfolgten Berechnungen der Precision und des least significant change (LSC).

### 3. Ergebnisse

In diesem Abschnitt soll zunächst auf die Patientencharakteristika eingegangen und ein deskriptiver Überblick über die hämodynamischen Parameter gegeben werden. Anschließend folgt eine statistische und graphische Gegenüberstellung der TD-Parameter HI, GEDVI, EV-LWI, dem Pulskonturparameter MAP und der HF der jeweils erfolgten Einzelmessungen. Als statistische Tests dienen je nach Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstest der t-Test für verbundene Stichproben und der Wilcoxon-Rangfolge-Test.

Während der Erhebung der Daten waren für die Neukalibrierung der Pulskonturanalyse eines PiCCO®-Systems drei gültige TD-Messungen nötig. Dadurch sollten wie bereits erwähnt potentielle falsche Messergebnisse mathematisch bereinigt werden. Nach klinischem Erfordernis oder fehlerhafter Injektion war eine vierte bzw. fünfte TD durchzuführen. Die Erfassung und Wertung der ersten, zweiten und dritten TD kam in dieser Studie bzw. im klinischen Alltag von allen möglichen Konstellationen am häufigsten vor und soll deswegen genauer unter die Lupe genommen werden.

#### 3.1 Patientencharakteristika und hämodynamisch relevante Begleitumstände

Die untersuchte Population bestand aus 212 intensivpflichtigen Patienten, die überwiegend an internistischen, vor allem an gastroenterologischen Krankheiten litten. Mit 122 Patienten (57 %) stellte das männliche Geschlecht den Großteil. Die Anzahl der Frauen lag bei 90 (43 %). Dabei wurden Werte von 1042 TD (60,4 %) an Männern und 682 TD (39,6 %) an Frauen erhoben. Das durchschnittliche Alter der Population betrug  $63 \pm 14$  Jahre, die Körpergröße  $172 \pm 9$  cm, das Gewicht  $79 \pm 17$  kg und der aus den letzten beiden Variablen errechnete BMI  $27 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt wurden an dem Kollektiv 1724 Messungen, bestehend aus mindestens drei Einzelmessungen, durchgeführt. Um die Schwere der Erkrankungen genauer zu erfassen, wurde vor jeder 1. Messung der APACHE II Score berechnet. Dieser betrug  $23,4 \pm 7,7$  Punkte, was ungefähr einer Sterbewahrscheinlichkeit von 40 % entspricht. Eine Übersicht über die Patientencharakteristika zeigt **Tab. 9**.

<b>Anzahl der Patienten</b>	n = 212
<b>Geschlecht</b>	90 weiblich (43 %)
	122 männlich (57 %)
<b>Alter</b>	63 ± 14 Jahre
<b>Größe</b>	172 ± 9 cm
<b>Gewicht</b>	79 ± 17 kg
<b>BMI</b>	27 ± 6 kg/m <sup>2</sup>
<b>APACHE II</b>	23,4 ± 7,7

Tab. 9: Patientencharakteristika

Hämodynamisch relevante Begleitumstände während der TDs wie z.B. Atmung, Vorliegen von Absoluter Arrhythmie, durchgeführte Dialysen und infundierte Vasopressoren wurden ebenfalls aufgezeichnet. In 657 Messungen (38,1 %) konnte ein Patient spontan atmen, in 1067 Fällen (61,9 %) war eine maschinelle Beatmung in Form von druckunterstützter (DU) oder druckkontrollierter (DK) Beatmung nötig. Anzumerken sei außerdem, dass während 33 Messungen (1,9 %) nebenher ein Dialyseverfahren lief und bei 812 Konstellationen (47,1 %) mindestens ein Vasopressor infundiert wurde.

<b>Anzahl der Messungen</b>	n = 1724		
<b>Atmung</b>	Spontan 657/1724 (38,1 %)	Maschinell	
		DU 737/1724 (42,7 %)	DK 330/1724 (19,2 %)
<b>Absolute Arrhythmie</b>	111/1724 (6,4 %)		
<b>Dialyse</b>	33/1724 (1,9 %)		
<b>Vasopressoren</b>	812/1724 (47,1 %)		

Tab. 10: Bedingungen der TD-Messungen



### 3.2 Übersicht über die hämodynamischen Parameter

Einen Überblick über die deskriptive Statistik der einzelnen hämodynamischen Parameter aus 1724 gemittelten Messungen soll **Tab. 11** geben.

	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
HF	1723	92,36	17,93	92,00	36	150
RR sys	1722	129,38	20,01	127,00	87	198
RR dia	1722	58,32	11,84	56,00	27	115
RR MAP	1722	82,98	14,04	80,50	33	148
ZVD	1712	15,41	7,92	14,00	0	47
PCHI	1662	4,26	1,45	4,01	0,18	12
SVRI	1713	1409,51	662,16	1327,00	10	9951
dPmax	1698	1342,73	484,855	1268,50	106	4202
GEDVI	1718	821,86	194,434	798,00	252	1901
SVV	1647	13,21	7,39	12,00	1	44
PPV	1657	11,45	7,32	10,00	1	40
EVLWI	1720	11,03	4,752	10,00	2	41
SVI	1716	47,21	15,27	46,00	4	110
HI	1723	4,26	1,33	4,01	0,41	9,47
GEF	1710	24,31	6,41	24,00	7	44
PVPI	1719	1,71	0,87	1,50	0,2	17,0
CPI	1709	0,76	0,28	0,70	0,1	3,2

**Tab. 11:** Übersicht über die hämodynamischen Parameter

### 3.3 Vergleich der Einzelmessungen

Ziel der Studie war es die Einzelmessungen des TD-Verfahrens zu analysieren und zu vergleichen. Neben den TD-Parametern HI, GEDVI und EVLWI wurden auch der MAP als Pulsconturparameter, sowie die HF als klassischer Parameter der Hämodynamik untersucht. Dabei wurden die Mittelwerte der jeweiligen Einzelmessungen dieser Variablen gegenübergestellt. Anzumerken sei, dass der Vergleich der Mittelwerte der TD 1-5 ohne Berücksichtigung auf eine Wertung der Messungen innerhalb der selbst gesetzten Richtlinien (siehe 2.4) erfolgte.

Zunächst wurden bei der statistischen Auswertung dieser Untergruppe Messungen mit bewusst falschen Einstellungen für andere Fragestellungen der Doktorandengruppe aussortiert. Dabei handelte es sich um Fälle mit bewusst jugulärer Einstellung bei femoraler ZVK-Anlage. Ebenso wurden TDs mit Shaldon-Katheter-Anlagen aus der Auswertung genommen, da bei diesen ein besonders hoher Indikatorverlust und dadurch eine geringe Vergleichbarkeit mit einem herkömmlichen ZVK vermutet wurde.

Danach erfolgte die Gegenüberstellung der Mittelwerte aller Einzelmessungen in den Variablen HI, GEDVI, EVLWI, HF und MAP. Angemerkt sei, dass es sich dabei um unterschiedliche Fallzahlen handelte, da während der Studiendurchführung nach klinischer Erfordernis eine 4. bzw. 5. Messung häufig nicht notwendig gewesen war. In den meisten Fällen waren nur drei Indikator dilutionen erfolgt. Um einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Fallzahlen vorzubeugen, wurden die einzelnen Indikator dilutionen bei der statistischen Auswertung paarweise nur mit gleichen N dem Wilcoxon- bzw. t-Test unterzogen. Graphisch wurden die Ergebnisse mit Boxplots untermauert, bei den ersten drei TD mit absoluten Werten, bei den Vergleichen inklusive der Bolusgaben vier und fünf mit Differenzen der Mittelwerte, da sich hier die Fallzahl stark unterschied. Abschließend wurden bei jedem Parameter die häufigen Paarvergleiche der ersten bis dritten Messung nochmals Unterschiede und Korrelation mittels Bland-Altman-Plots dargestellt.

Um je nach Verteilung der Paare den dafür vorgesehenen statistischen Test anzuwenden, wurde zunächst die Untersuchung des Kollektivs auf Normalverteilung untersucht. Dabei zeigte sich im Kolmogorov-Smirnov-Test überwiegend eine Nicht-Normalverteilung der Differenzen der einzelnen Variablen. Als normalverteilt erwiesen sich lediglich die Vergleiche HI\_1 vs. HI\_5 ( $p = 0,096$ ), HI\_2 vs. HI\_5 ( $p = 0,200$ ), HI\_3 vs. HI\_5 ( $p = 0,200$ ), HI\_4 vs. HI\_5 ( $p = 0,200$ ), GEDVI\_2 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,094$ ), GEDVI\_3 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,178$ ) und GEDVI\_4 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,200$ ). Bei diesen Paaren wurde deswegen eine

Gegenüberstellung mittels t-Test vorgenommen. Für die überwiegend nicht-normalverteilten Fälle wurde der Wilcoxon-Rangfolge-Test angewendet.

### 3.3.1 Vergleich der Herzindices

#### 3.3.1.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des HI

Während der HI nach Aussortierung der Messungen mit Shaldon-Katheter und bewusst falschen Einstellungen (siehe 3.3) bei der 1., 2. und 3. Messung mit 1601, 1601 und 1589 Fällen relativ häufig vorlag, konnten bei der 4. und 5. Messung nur 315 bzw. 75 TDs verzeichnet werden. Der Unterschied der Fallzahlen resultierte bei der 4. und 5. Messung aus der häufig fehlenden Notwendigkeit einer zusätzlichen Messung (siehe 2.4). Der geringe Unterschied zwischen den ersten drei TDs, die standardmäßig immer durchgeführt werden sollten, entstand aus organisatorischen Gründen, wenn der Patient dringlich zu einer endoskopischen oder radiologischen Untersuchung musste. Eine dritte Messung wurde in diesem Fall unterlassen. Ferner zeigte das PiCCO<sup>®</sup>-System in seltenen Fällen bei der 3. Messung kein Ergebnis an.

Die Mittelwerte betragen dabei mit aufsteigender Reihenfolge der Messungen  $4,26 \pm 1,37$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_1),  $4,23 \pm 1,34$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_2),  $4,25 \pm 1,35$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_3),  $4,42 \pm 1,43$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_4),  $4,38 \pm 1,35$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_5). Auffällig waren hier der leicht erhöhte Mittelwert von HI\_1 gegenüber HI\_2 und HI\_3, sowie die relativ starke Erhöhung von HI\_4 und HI\_5 im Vergleich zu den ersten drei Messungen.

Eine Erklärung dafür besteht darin, dass die zusätzlichen Dilutionen TD\_4 und TD\_5 vor allem bei hohen HI-Werten durchgeführt werden mussten. Wenn man eine ähnliche prozentuale Schwankung der Messergebnisse bei hohen Werten wie bei niedrigeren Werten bedenkt, resultieren letztendlich trotzdem höhere Schwankungen der absoluten Werte. Schwankungen bei hohen HI-Werten der ersten drei TD führten somit zu häufigeren Überschreitungen der gesetzten Richtlinien (maximale Differenz der einzelnen HI von 0,50 l/min/m<sup>2</sup>, maximale Differenz der GEDVI von 100 ml/m<sup>2</sup> zwischen zwei Einzelmessungen) und damit zur Notwendigkeit einer zusätzlichen TD. Bei Bewertung der Ergebnisse von TD\_4 und TD\_5 ist somit ein internes Bias zu beachten. **Tab. 12** gibt einen Überblick über die Werte des HI.

	N	Min.	Max.	MW	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
HI_1 in l/min/m <sup>2</sup>	1601	0,43	9,49	4,257	1,365	4,06	3,28	5,06
HI_2 in l/min/m <sup>2</sup>	1601	0,38	9,74	4,227	1,341	4,03	3,30	5,02
HI_3 in l/min/m <sup>2</sup>	1589	0,42	9,90	4,253	1,348	4,06	3,32	5,025
HI_4 in l/min/m <sup>2</sup>	315	1,51	9,52	4,415	1,433	4,22	3,43	5,33
HI_5 in l/min/m <sup>2</sup>	75	1,65	7,29	4,378	1,347	4,29	3,27	5,08

Tab. 12: Deskriptive Statistik der HI-Messungen während der TD 1-5

Graphisch sind die Ergebnisse der TD 1-3 in **Abb. 15** veranschaulicht. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Fallzahlen der Indikatordilutionen 4 und 5 wurden in diesem Boxplot-Diagramm nur die häufigeren TD 1-3 als absolute Werte aufgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit innerhalb der unterschiedlichen Fallzahlen erfolgte eine graphische Darstellung der Bolusgaben 4 und 5 separat in einem Diagramm in **Abb. 16** als mittlere Differenzen der einzelnen Indikatordilutionen. Die Differenzen einer vierten zu den vorherigen drei TD konnten in 315 Fällen als neue Variable errechnet werden. Als Mittelwerte ergaben sich  $-0,0227 \pm 0,70298$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_4 – HI\_1),  $0,0348 \pm 0,64598$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_4 – HI\_2) und  $0,0003 \pm 0,67239$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_4 – HI\_3).

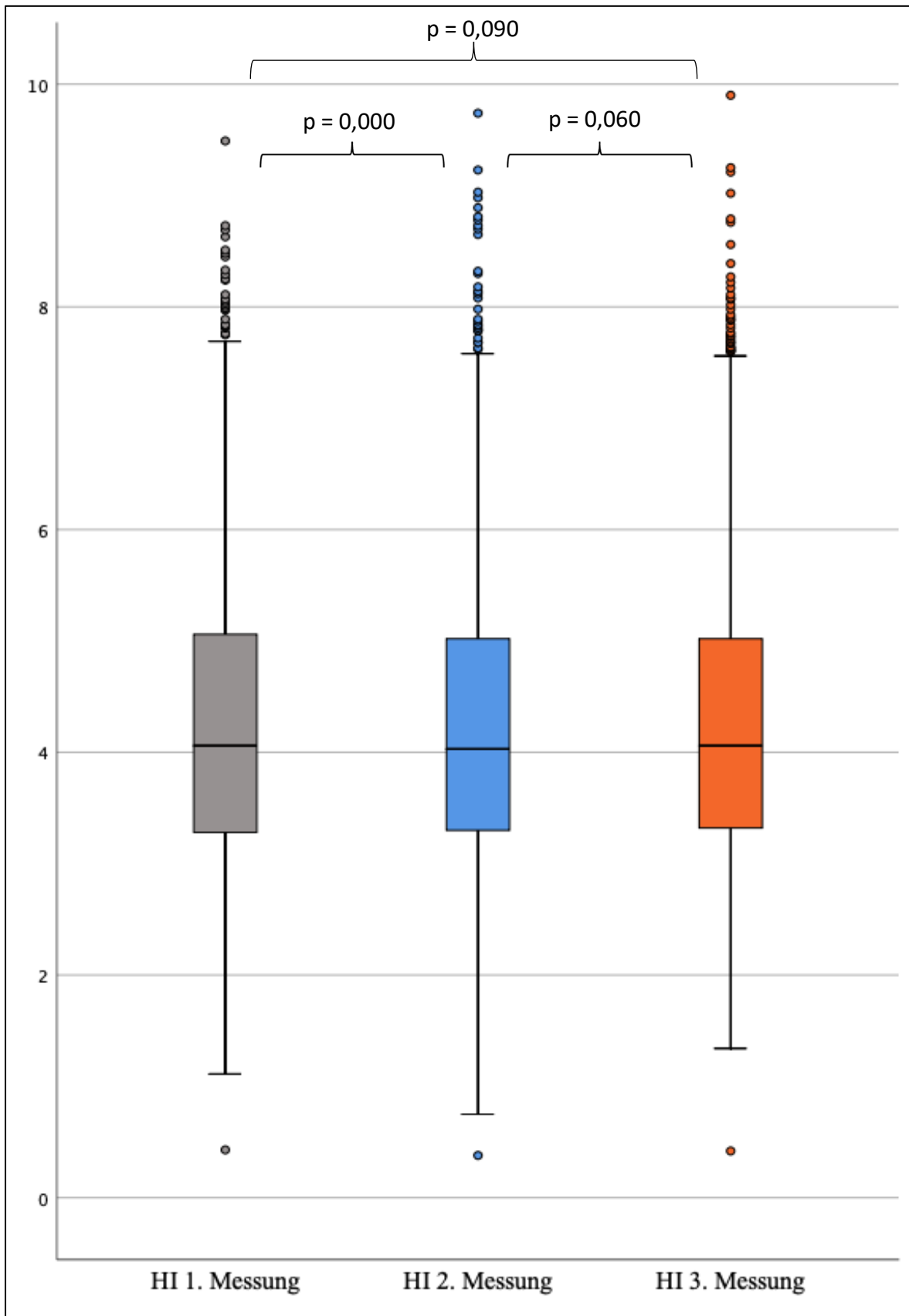
Deutlich weniger Differenzen einer fünften zu zuvor durchgeführten Bolusgaben konnten aufgrund der niedrigeren Fallzahl einer fünften Indikatordilution ermittelt werden. In 75 Gegenüberstellungen zeigten sich folgende Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichung:  $-0,0513 \pm 0,97139$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_5 – HI\_1),  $0,0663 \pm 0,79009$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_5 – HI\_2),  $0,0579 \pm 0,66801$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_5 – HI\_3) und  $0,0484 \pm 0,65671$  l/min/m<sup>2</sup> (HI\_5 – HI\_4).

Weitaus häufiger war es möglich die mittleren Differenzen von HI\_1, HI\_2 und HI\_3 zu berechnen. In 1601 Vergleichen zwischen HI\_2 und HI\_1 ergab sich eine mittlere Differenz

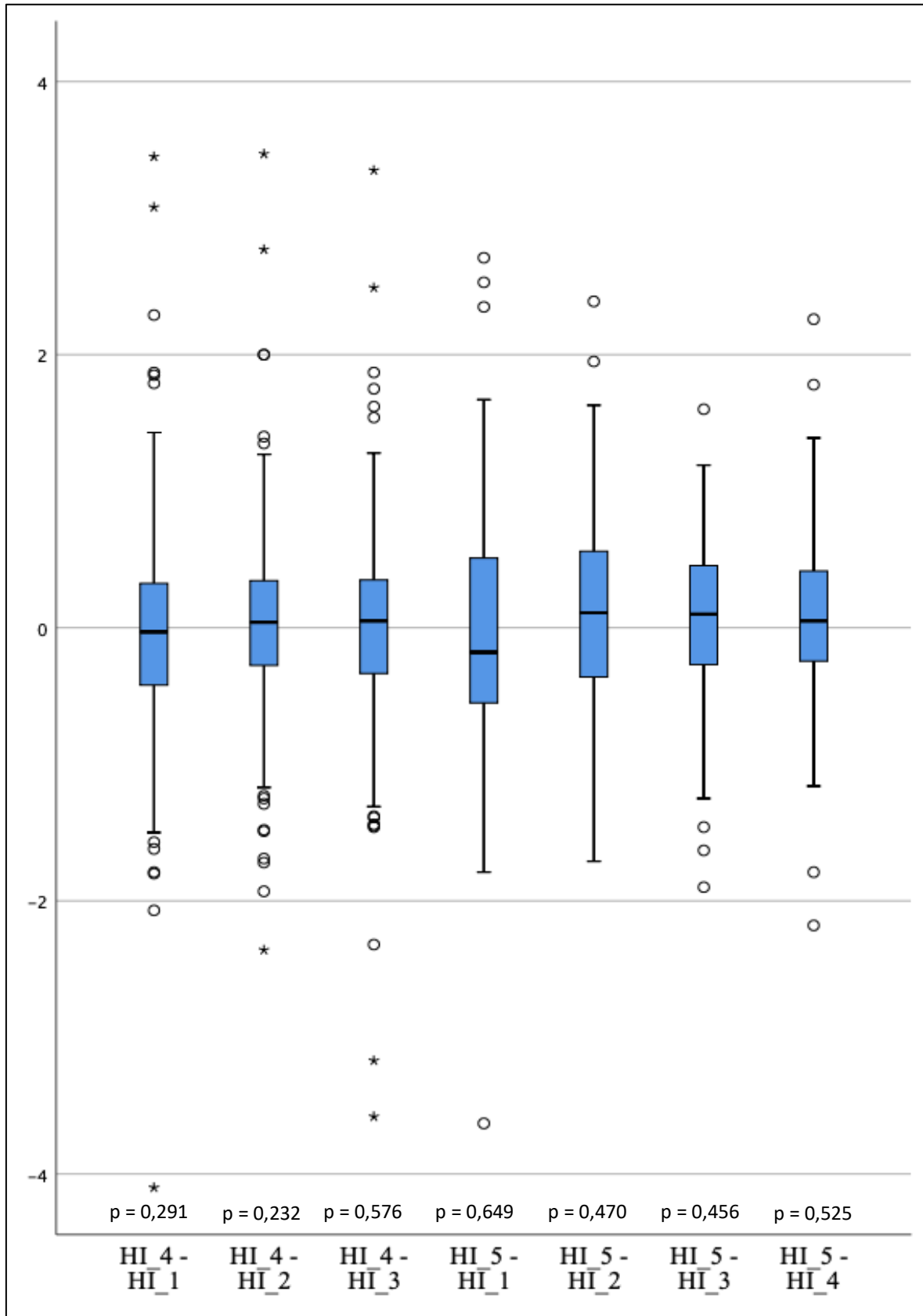
von  $-0,0295 \pm 0,45419$  l/min/m<sup>2</sup>. Bei den ferner erstellten Variablen HI\_3 – HI\_1 und HI\_3 – HI\_2 zeigten sich in 1589 Vergleichen Mittelwerte von  $-0,0109 \pm 0,47571$  l/min/m<sup>2</sup> bzw.  $0,0195 \pm 0,43593$  l/min/m<sup>2</sup>. Auffällig waren hierbei die negativen Mittelwerte bei Verwendung von HI\_1 als Subtrahend. Dies bestärkte die Vermutung einer Überschätzung des HI bei der ersten TD gegenüber den nachfolgenden Bolusgaben. Geht man davon aus, dass die zweite TD ohne Indikatorverlust und minimalen Volumenzuwachs als die korrekteste Messung anzusehen ist, kann man aus den mittleren Differenzen der zweiten TD einen stetigen geringen Volumenzuwachs ablesen, da mit aufsteigender Messung auch ein steigender Mittelwert zu verzeichnen war. Beleg dafür sind die positiven Werte der mittleren Differenzen bei Verwendung von HI\_4 und HI\_5 als Minuend. Ausnahmen bildeten nur - wie bereits erwähnt - die Verwendung von HI\_1 als überschätzter Subtrahend.

### 3.3.1.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des HI

In der statistischen Gegenüberstellung mittels Wilcoxon-Rangfolgetest bzw. t-Test mit Falausschluss Test für Test zeigten sich folgende Ergebnisse. Paarweise konnte beim HI nur ein hoch signifikanter Unterschied des Messpaares HI\_1 vs. HI\_2 ( $p = 0,000$ ) errechnet werden. Der Test bestätigte dabei die in 1.8 vorgebrachte Vermutung, das Totraumvolumen des ZVK würde bei der ersten Messung zu einer Überschätzung des HI führen. Alle anderen Paare unterschieden sich nicht signifikant voneinander: HI\_1 vs. HI\_3 ( $p = 0,090$ ), HI\_1 vs. HI\_4 ( $p = 0,291$ ), HI\_1 vs. HI\_5 ( $p = 0,649$ ), HI\_2 vs. HI\_3 ( $p = 0,060$ ), HI\_2 vs. HI\_4 ( $p = 0,232$ ), HI\_2 vs. HI\_5 ( $p = 0,470$ ), HI\_3 vs. HI\_4 ( $p = 0,576$ ), HI\_3 vs. HI\_5 ( $p = 0,456$ ) und HI\_4 vs. HI\_5 ( $p = 0,525$ ). Die p-Werte sind graphisch veranschaulicht in **Abb. 15** und **Abb. 16** zu finden. Gegenüber dem Ergebnis des HI\_2 lag bei HI\_1 vermutlich eine Überschätzung des Wertes durch das Totraumvolumen des ZVK vor. Der überschätzte HI\_1 wiederum unterschied sich womöglich nicht von den Werten der TD 3-5, da sich hier durch die mehrmaligen Bolusgaben ein geringer Anstieg des HI entwickelt hatte.



**Abb. 15:** Boxplot Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen HI 1-3 in absoluten Werten. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.



**Abb. 16:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des HI bei durchgeführter vierter und fünfter TD. Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen der Differenzen. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches

### 3.3.1.3 Übereinstimmung der Indikatordilutionen bei Betrachtung des HI

Zur besseren Vergleichbarkeit zweier Messmethoden wurde zusätzlich das seit 1986 etablierte Punkt-Streu-Diagramm nach Bland und Altman verwendet. Es handelt sich dabei um ein statistisches Verfahren zur Beurteilung der Übereinstimmung zweier Verfahren (Bland and Altman 1986). Auf der Ordinate wurde die mittlere Differenz der Messpaare aufgetragen, auf der Abszisse die Mittelwerte der jeweiligen Messpaare. Die schwarze Linie in den Bland-Altman-Diagrammen symbolisierte den Bias der jeweiligen zwei Messungen, d.h. die mittlere Differenz zweier zu vergleichender Messungen. Als Minuend wurde die zu überprüfende Messmethode, als Subtrahend der Goldstandard bzw. die Referenzmethode verwendet (Bland and Altman 1986). Je geringer der Bias ausfiel, desto höher entsprach die Genauigkeit der zu überprüfenden Messmethode dem Goldstandard (Bland and Altman 1986, Critchley and Critchley 1999, Cecconi, Rhodes et al. 2009).

Aufgrund der im klinischen Alltag häufig dreifach durchgeführten TD und der niedrigen Fallzahlen der vierten und fünften Indikatordilution wurden mit diesem Diagramm nur Vergleiche der ersten drei Bolusgaben untersucht. Als Referenz wurde dabei die zweite HI-Messung verwendet, da sie keinem potentiellen Indikatorverlust unterlag wie die erste TD und ferner keinen so starken Volumeneffekt zeigen konnte wie die dritte TD. Bei der Gegenüberstellung der ersten und dritten TD wurde HI\_3 als Referenz angenommen, da dem Indikatorverlust ein größerer Fehler zugerechnet wurde als einem potentiellen Volumeneffekt. In allen drei Vergleichen der ersten drei Bolusgaben lag dabei ein sehr niedriges Bias vor:  $0,0295 \pm 0,45419 \text{ l/min/m}^2$  (HI\_1 – HI\_2),  $0,0109 \pm 0,47571 \text{ l/min/m}^2$  (HI\_1 - HI\_3) und  $0,0195 \pm 0,43593 \text{ l/min/m}^2$  (HI\_3 - HI\_2). Die Genauigkeit der Einzelmessungen war also ähnlich hoch. Allerdings lässt sich daraus auch schließen, dass die TD-Messungen von HI\_1 und HI\_3 leicht überschätzt wurden, bzw. sich eine Erhöhung des HI\_3 durch die Volumengabe entwickelt hatte. Außerdem zeigten alle eine vergleichbare Präzision. Diese wurde durch das upper und lower limit of agreement gekennzeichnet. Dargestellt durch die roten Linien, lagen sie bei allen Diagrammen ähnlich weit auseinander. Innerhalb dieser Linien fanden sich jeweils 95 % der gemessenen Werte (Bland and Altman 1986, Cecconi, Rhodes et al. 2009). Beim Vergleich HI\_1 vs. HI\_2 betrug die Übereinstimmungsgrenzen  $0,9197$  bzw.  $-0,8607 \text{ l/min/m}^2$ , bei HI\_1 vs. HI\_3  $0,9433$  bzw.  $-0,9215 \text{ l/min/m}^2$  und bei HI\_2 vs. HI\_3  $0,8739$  bzw.  $-0,8349 \text{ l/min/m}^2$ . Die Bland-Altman-Plots sind in den **Abb. 17-19** veranschaulicht. Mit in die Diagramme integriert wurde die Berechnung des Percentage Error (PE). Dieser resultiert aus der Division des Produktes der SD der mittleren Differenz



zweier zu vergleichender Messmethoden mit 1,96 durch den Mittelwert der zu vergleichenden Messmethoden. Gemäß Critchley et. al. sollte der PE unter 30 % liegen, um die zu überprüfende Messmethode gegenüber dem Goldstandard als gleichwertig bzw. austauschbar ansehen zu können (Critchley and Critchley 1999). Der PE betrug bei den Gegenüberstellungen HI\_1 vs. HI\_2 und HI\_1 vs. HI\_3 21,0 % bzw. 21,9 %. Einen geringfügig niedrigeren PE konnte der Vergleich HI\_2 vs. HI\_3 mit einem Wert von 20,1 % verzeichnen.

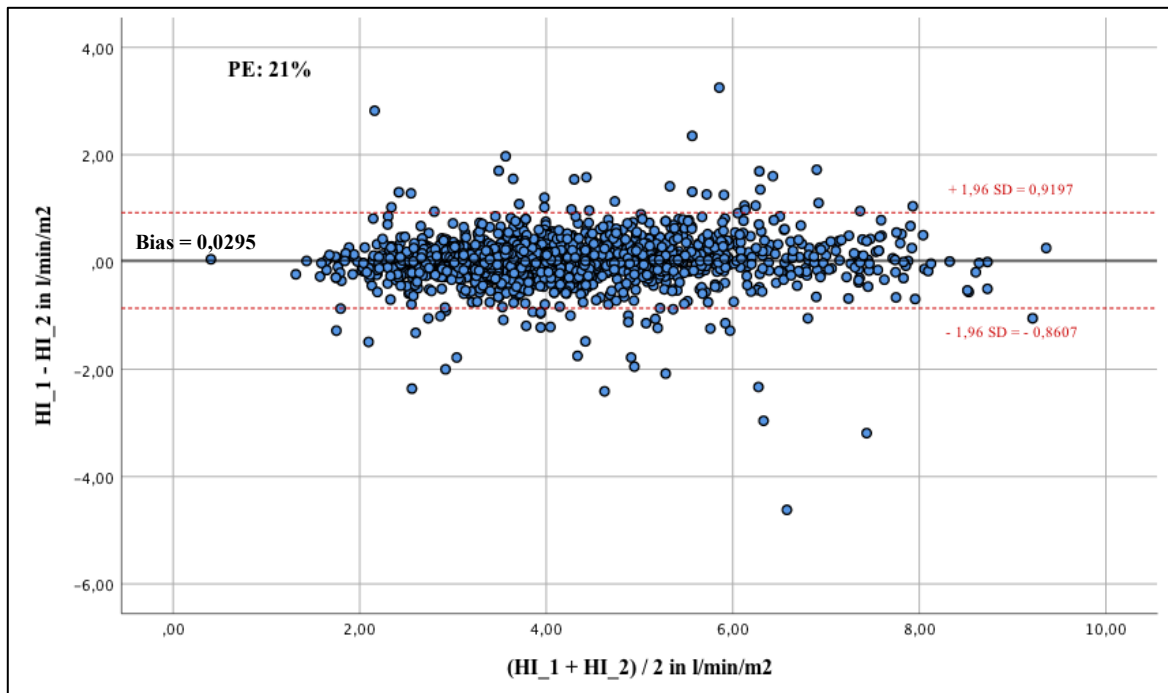


Abb. 17: Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD\_1 und TD\_2 (Referenz)

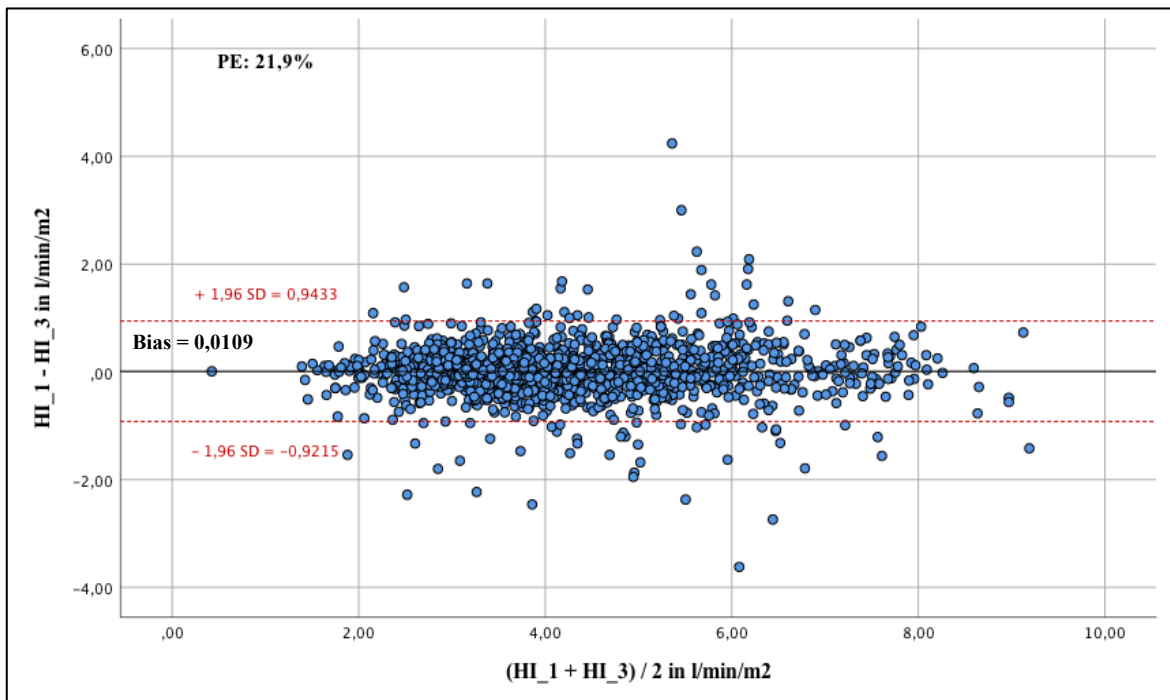


Abb. 18: Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD\_1 und TD\_3 (Referenz)

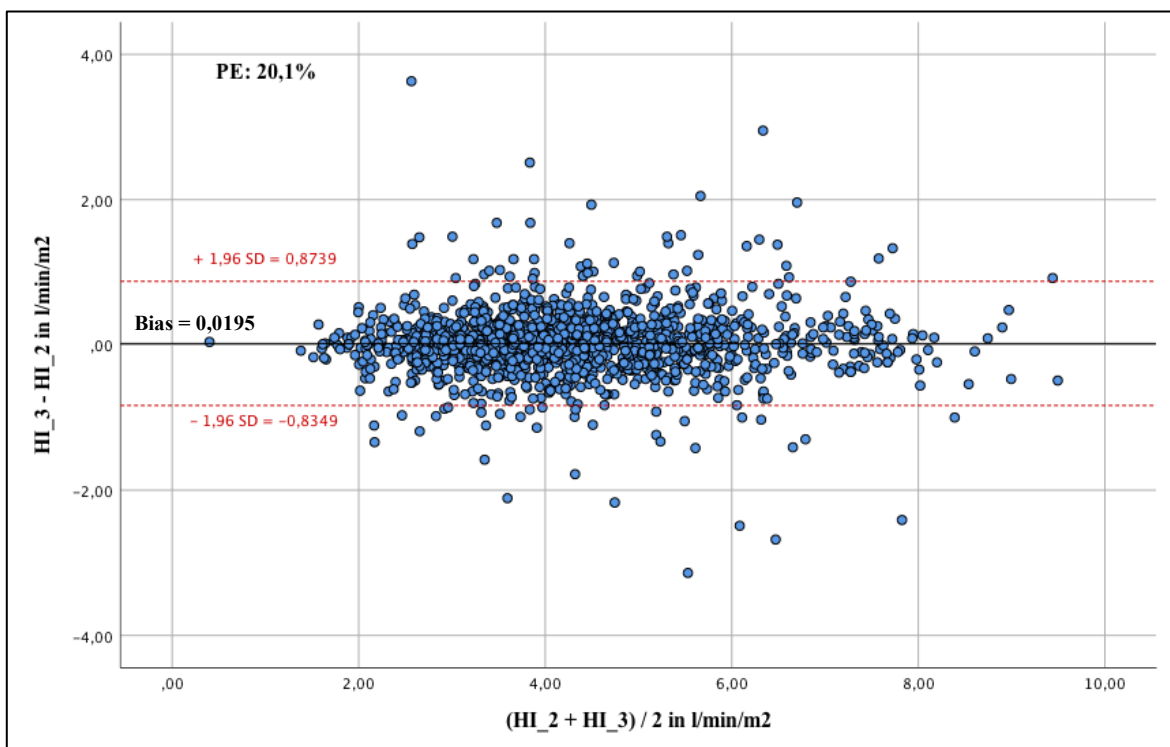


Abb. 19: Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_3

Ferner erfolgte die Darstellung von Bland-Altman-Plots, die die vierte und fünfte TD betrafen. Als Referenz diente erneut die zweite TD. Hier zeigten neben der mittleren Differenz auch die weiter auseinanderweichenden limits of agreement eine abweichende Tendenz zum Goldstandard. Der Bias betrug  $0,0348 \pm 0,64598 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_4 - \text{HI}_2$ ) bzw.  $0,0663 \pm 0,79009 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_5 - \text{HI}_2$ ). Die upper limits of agreement lagen bei  $1,3009 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_2$  vs.  $\text{HI}_4$ ) bzw.  $1,6149 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_2$  vs.  $\text{HI}_5$ ), die lower limits of agreement bei  $-1,2313 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_2$  vs.  $\text{HI}_4$ ) bzw.  $-1,4823 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{HI}_2$  vs.  $\text{HI}_5$ ). Der berechnete PE ergab bei  $\text{HI}_4$  28,7 % und bei  $\text{HI}_5$  35,6 %. Nach Critchley et al. war demnach der HI der fünfte TD gegenüber der zweiten nicht austauschbar (Critchley and Critchley 1999). Allerdings sollte auch hier beachtet werden, dass die erhöhten PE-Werte auch ein Ergebnis einer Selektion von instabilen Messungen sind, wie bereits in 3.3.1.1 erwähnt.

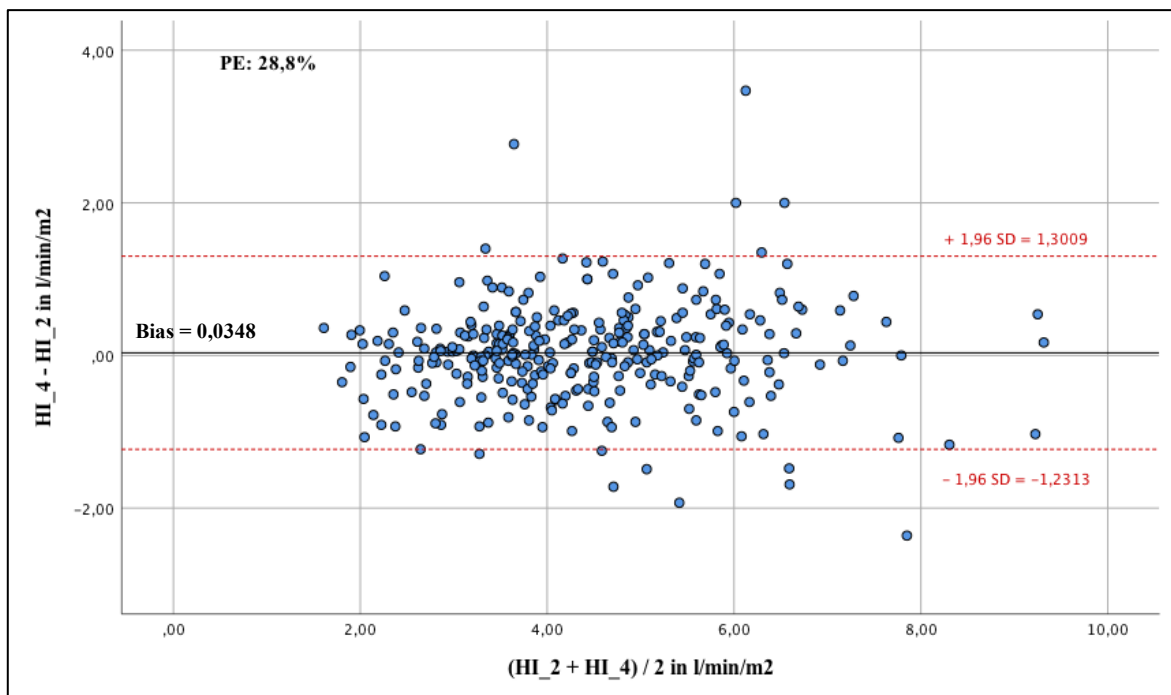


Abb. 20: Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_4

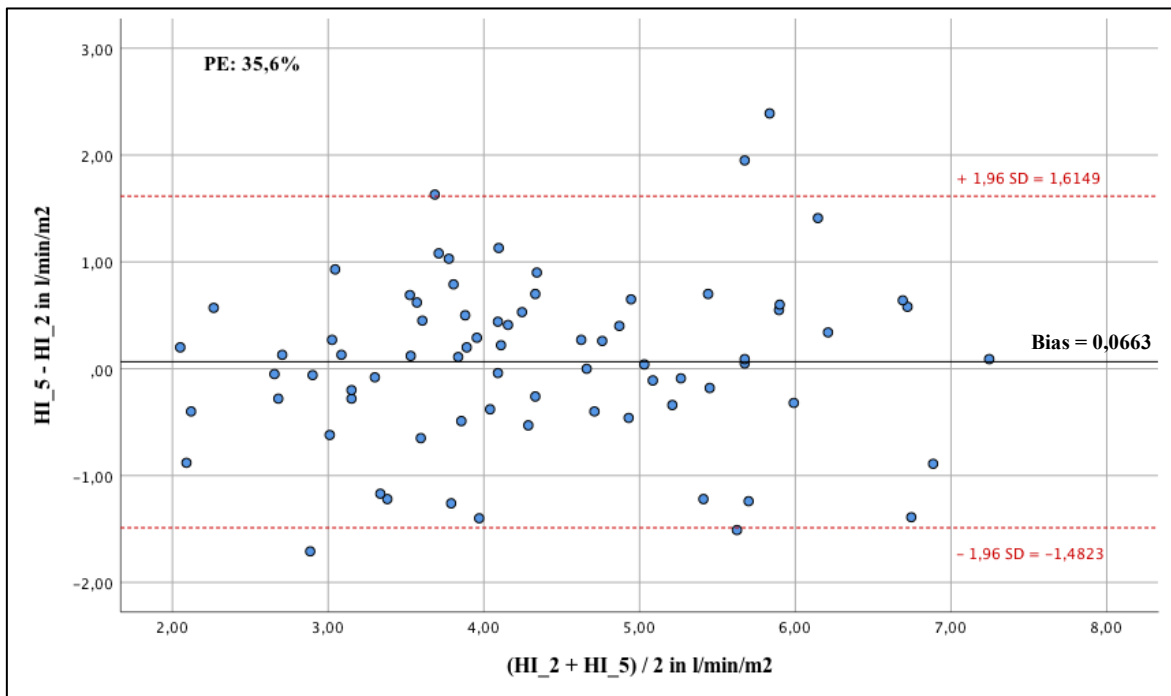


Abb. 21: Bland-Altman-Vergleich des HI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_5

### 3.3.2 Vergleich der Globalen enddiastolischen Volumenindices (GEDVI)

#### 3.3.2.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des GEDVI

Ebenso wie bei den Herzindices lagen auch bei der Auswertung der GEDVIs aufgrund des klinischen Erfordernisses unterschiedliche Fallzahlen vor. GEDVI\_1 konnten 1597 valide Messungen mit einem Mittelwert von  $817,71 \pm 195,93$  ml/m<sup>2</sup> aufgezeichnet werden, es folgten GEDVI\_2 mit 1596 TDs bei einem Mittelwert von  $808,58 \pm 188,02$  ml/m<sup>2</sup> und GEDVI\_3 mit 1581 TDs mit einem Mittelwert von  $810,29 \pm 195,24$  ml/m<sup>2</sup>. Die leichten Unterschiede resultierten wie bei der Auswertung des HI (siehe 3.3.1.1) aus vom PiCCO®-System nicht detektierten Werten oder dringend anstehenden Untersuchungen des Patienten, sodass weitere TPTDs unterlassen werden mussten.

GEDVI\_4 bzw. GEDVI\_5 wiesen mit 313 bzw. 73 Fällen nur geringe Untersuchungsmengen auf. Der Mittelwert betrug  $900,64 \pm 210,30$  ml/m<sup>2</sup> bzw.  $972,88 \pm 224,07$  ml/m<sup>2</sup>. Besonders auffällig zeigten sich die Erhöhung von GEDVI\_1 gegenüber GEDVI\_2 und GEDVI\_3, vermutlich in Form einer bereits in Kapitel 1.8 vermutete Überschätzung der ersten TD durch das Totraumvolumen des ZVK. Ferner zeigen bei den absoluten Werten sich deutlich abweichende Ergebnisse von GEDVI\_4 und GEDVI\_5 im Vergleich zu den ersten drei Messungen. Einen Überblick gibt **Tab. 13**.

	N	Min.	Max.	MW	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
<b>GEDVI_1 in ml/m<sup>2</sup></b>	1597	179	2165	817,71	195,93	799	685,50	929,50
<b>GEDVI_2 in ml/m<sup>2</sup></b>	1596	330	2089	808,58	188,02	781	683,00	922,00
<b>GEDVI_3 in ml/m<sup>2</sup></b>	1581	230	2296	810,29	195,24	787	679,00	923,00
<b>GEDVI_4 in ml/m<sup>2</sup></b>	313	293	1978	900,64	210,30	886	776,00	1016,00
<b>GEDVI_5 in ml/m<sup>2</sup></b>	73	331	1541	972,88	224,07	964	838,50	1089,50

**Tab. 13:** Deskriptive Statistik der GEDVI-Messungen während der TD 1-5

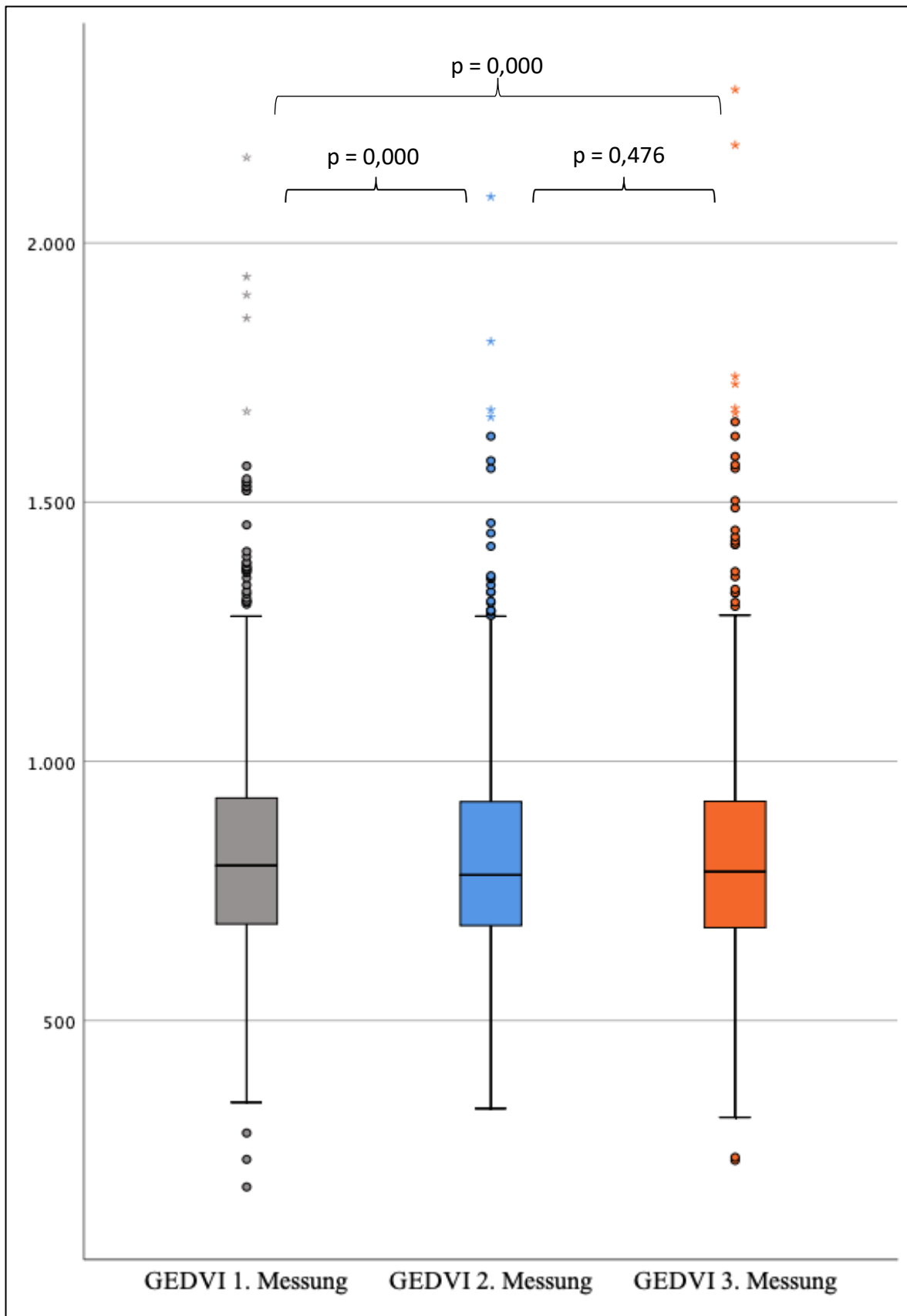
Die Ergebnisse der absoluten Werte des GEDVI in den TD 1-3 sind in **Abb. 22** dargestellt. Wie bei der Auswertung des HI wurden aufgrund der niedrigen Fallzahlen der Indikatordilutionen 4 und 5 erneut nur die häufigeren TD 1-3 als absolute Werte in einem Boxplot aufgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit innerhalb der unterschiedlichen Fallzahlen erfolgte erneut eine graphische Darstellung der Bolusgaben 4 und 5 separat in einem Diagramm in **Abb. 23** als mittlere Differenzen der einzelnen Indikatordilutionen.

Die Differenzen einer vierten zu den vorherigen drei TD konnten in 313 (GEDVI\_4 – GEDVI\_1), 312 (GEDVI\_4 – GEDVI\_2) bzw. 311 Fällen (GEDVI\_4 – GEDVI\_3) als neue Variable errechnet werden. Dabei ergaben sich Werte von  $-12,38 \pm 183,577 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_4 – GEDVI\_1),  $2,16 \pm 158,696 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_4 – GEDVI\_2),  $-4,31 \pm 167,384 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_4 – GEDVI\_3). Mittlere Differenzen, die auch eine fünfte TD involvierten, konnten in 73 (GEDVI\_5 – GEDVI\_1, GEDVI\_5 – GEDVI\_2 und GEDVI\_5 – GEDVI\_3) bzw. 71 Fällen (GEDVI\_5 – GEDVI\_4) berechnet werden. Die Ergebnisse beliefen sich auf  $-32,79 \pm 264,455 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_1),  $-5,45 \pm 200,190 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_2),  $-1,32 \pm 183,773 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_3) und  $4,11 \pm 149,817 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_4). Hervorzuheben waren in diesen Paaren die relativ hohen und mit negativem Vorzeichen versehenen Ergebnisse bei Beteiligung der ersten TD.

Auch bei den weitaus zahlreicheren mittleren Differenzen zwischen den Bolusgaben eins, zwei und drei zeigten sich negative Werte, wenn GEDVI\_1 als Subtrahend verwendet wurde. 1595 (GEDVI\_2 – GEDVI\_1) bzw. 1580 (GEDVI\_3 – GEDVI\_1) und 1579 Paare (GEDVI\_3 – GEDVI\_2) lieferten mittlere Differenzen von  $-9,10 \pm 100,044 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_2 – GEDVI\_1),  $-6,44 \pm 108,100 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_3 – GEDVI\_1) und  $1,80 \pm 95,187 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_3 – GEDVI\_2). Die in allen Vergleichen vorliegende Erhöhung des GEDVI\_1 weist wie schon bei der Analyse des HI auf eine Überschätzung der ersten TD hin.

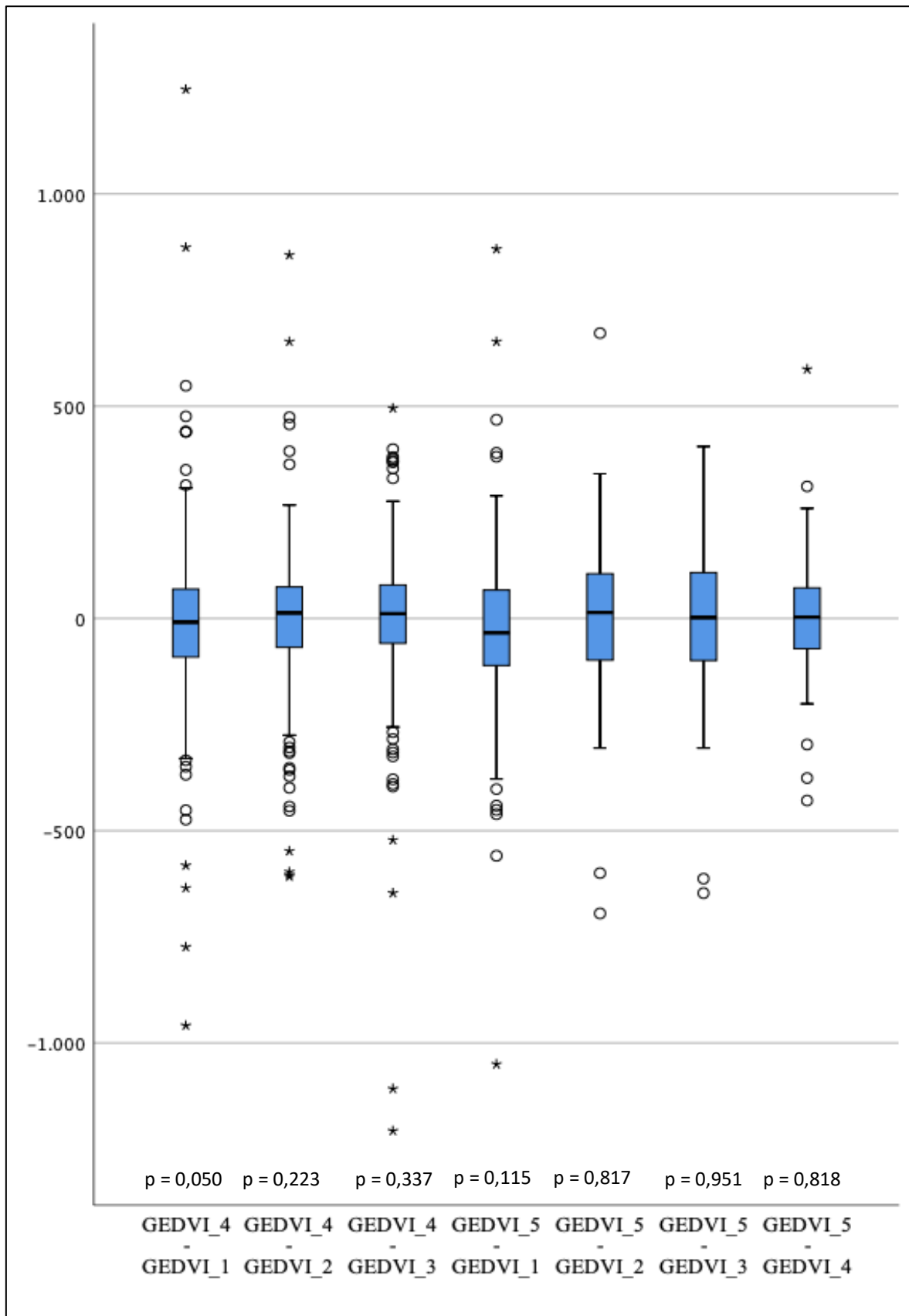
### 3.3.2.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des GEDVI

In der statistischen Gegenüberstellung mittels Wilcoxon-Rangfolgetest bzw. t-Test mit Falausschluss Test für Test zeigten sich folgende Ergebnisse. Als statistisch hoch signifikant erwiesen sich die Vergleiche zwischen GEDVI\_1 vs. GEDVI\_2 ( $p = 0,000$ ) und GEDVI\_1 vs. GEDVI\_3 ( $p = 0,000$ ). Dies bekräftigt erneut den Verdacht der Volumenüberschätzung bei der ersten TD. Bei den übrigen Vergleichen konnte kein signifikanter Unterschied der Messpaarungen festgestellt werden: GEDVI\_1 vs. GEDVI\_4 ( $p = 0,050$ ), GEDVI\_1 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,115$ ), GEDVI\_2 vs. GEDVI\_3 ( $p = 0,476$ ), GEDVI\_2 vs. GEDVI\_4 ( $p = 0,223$ ), GEDVI\_2 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,817$ ), GEDVI\_3 vs. GEDVI\_4 ( $p = 0,337$ ), GEDVI\_3 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,951$ ) und GEDVI\_4 vs. GEDVI\_5 ( $p = 0,818$ ). Der statistische Testvergleich bekräftigte somit wie in 3.3.2.1 die in 1.8 vorgebrachte Vermutung einer Volumenüberschätzung der ersten TD. GEDVI\_4 und GEDVI\_5 unterschieden sich im Gegensatz zur deskriptiven Statistik nicht signifikant von den TD\_1-3.



**Abb. 22:** Boxplot Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen GEDVI 1-3 in absoluten Werten. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleichs.

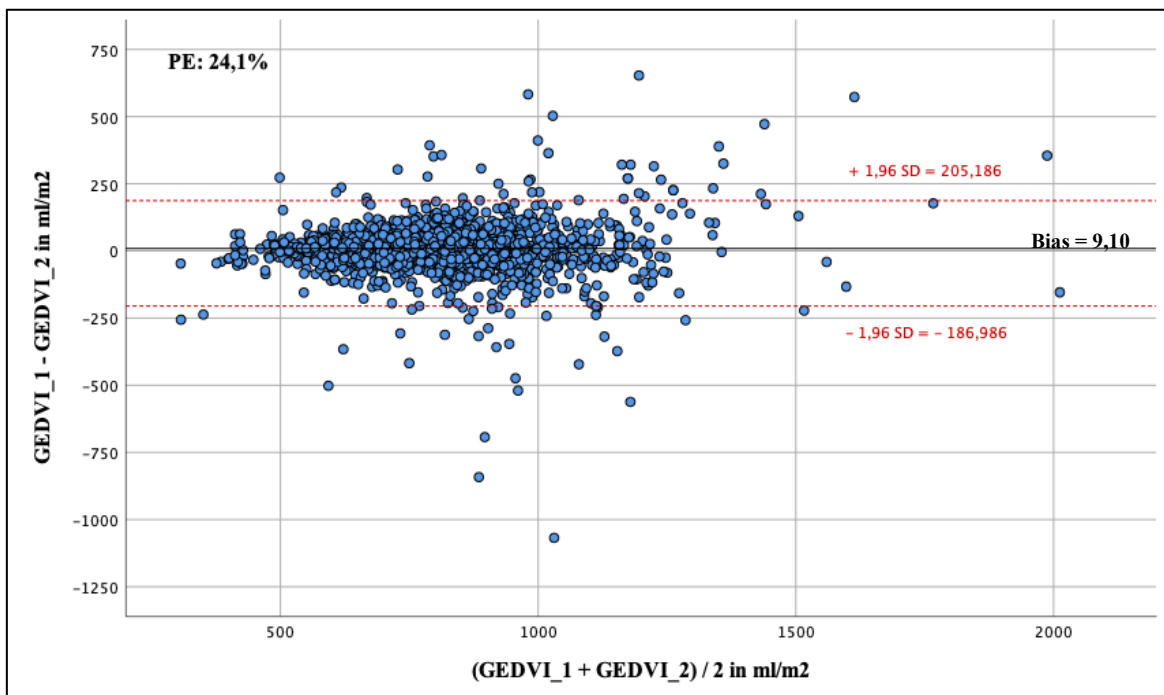




**Abb. 23:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des GEDVI bei durchgeführter vierter und fünfter TD. Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen der Differenzen. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.

### 3.3.2.3 Übereinstimmung der Indikator dilutionen bei Betrachtung des GEDVI

Um eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen GEDVI-Messungen im Hinblick auf Präzision und Genauigkeit zu erlangen, wurden Bland-Altman-Plots mehrerer Messpaare entworfen. Sie sind in **Abb. 24-28** dargestellt. Als Referenz diente dabei wieder die zweite TD. Bei Betrachtung des Bias kristallisierte sich erneut ein Genauigkeitsverlust der ersten Bolusgabe heraus ( $9,10 \pm 100,04 \text{ ml/m}^2$ ). Die übrigen Vergleiche zeigten mit  $6,44 \pm 108,1 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_1 – GEDVI\_3),  $1,8 \pm 95,19 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_3 – GEDVI\_2),  $2,16 \pm 158,69 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_4 – GEDVI\_2) und  $-5,45 \pm 200,19 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_2) geringere mittlere Differenzen. Die upper und lower limits of agreement lagen bei  $205,186 \text{ ml/m}^2$  und  $-186,986$  (GEDVI\_1 – GEDVI\_2),  $218,316 \text{ ml/m}^2$  und  $-205,436$  und (GEDVI\_1 – GEDVI\_3),  $188,367$  und  $-184,767 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_3 – GEDVI\_2),  $313,204$  und  $-308,884 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_4 – GEDVI\_2),  $386,922$  und  $-397,822 \text{ ml/m}^2$  (GEDVI\_5 – GEDVI\_2). Als Maße der Präzision offenbarten sie Mängel bei der vierten und fünften durchgeführten TD. Dies spiegelte sich auch bei der Berechnung des PE wider. Lagen die Prozentsätze innerhalb der Vergleiche der ersten drei Messungen noch unter der von Critchley et al. geforderten Grenzen, so überschritten die Bolusgaben vier und fünf mit Werten von  $36,4 \%$  und  $44,1 \%$  jene (Critchley and Critchley 1999). Ebenso wie bei der Betrachtung des HI sollte auch hier beachtet werden, dass die erhöhten PE-Werte der 4. und 5. TD auch ein Ergebnis einer Selektion von instabilen Messungen sind.



**Abb. 24:** Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD\_1 und TD\_2 (Referenz)

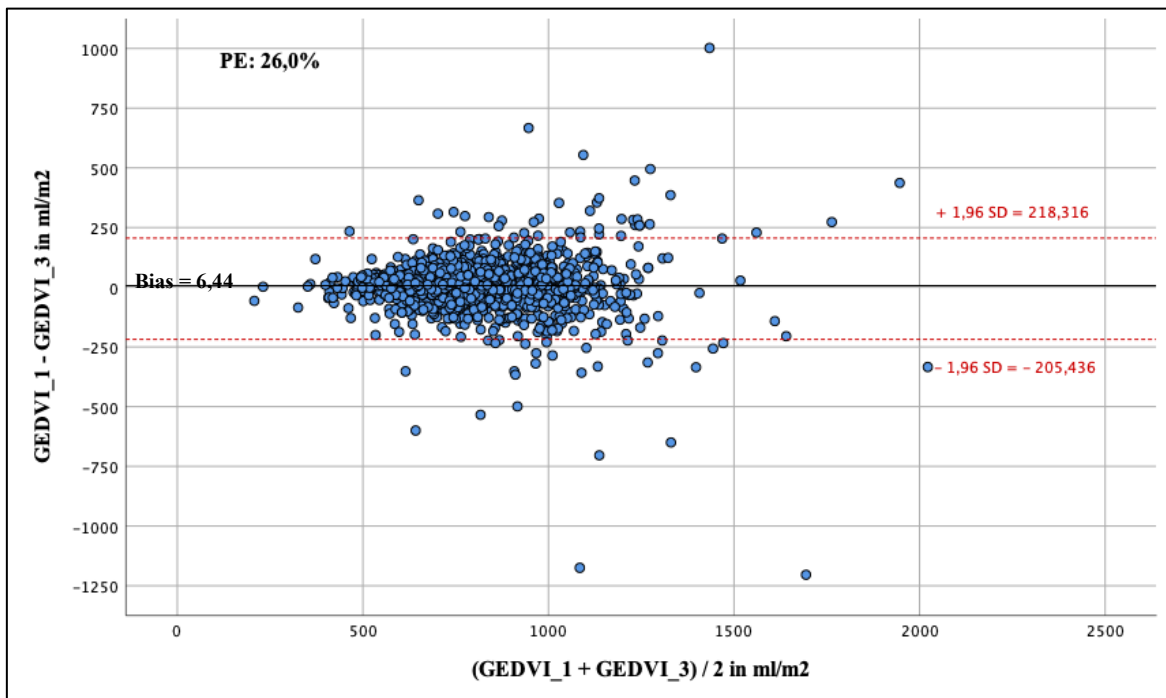


Abb. 25: Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD\_1 und TD\_3 (Referenz)

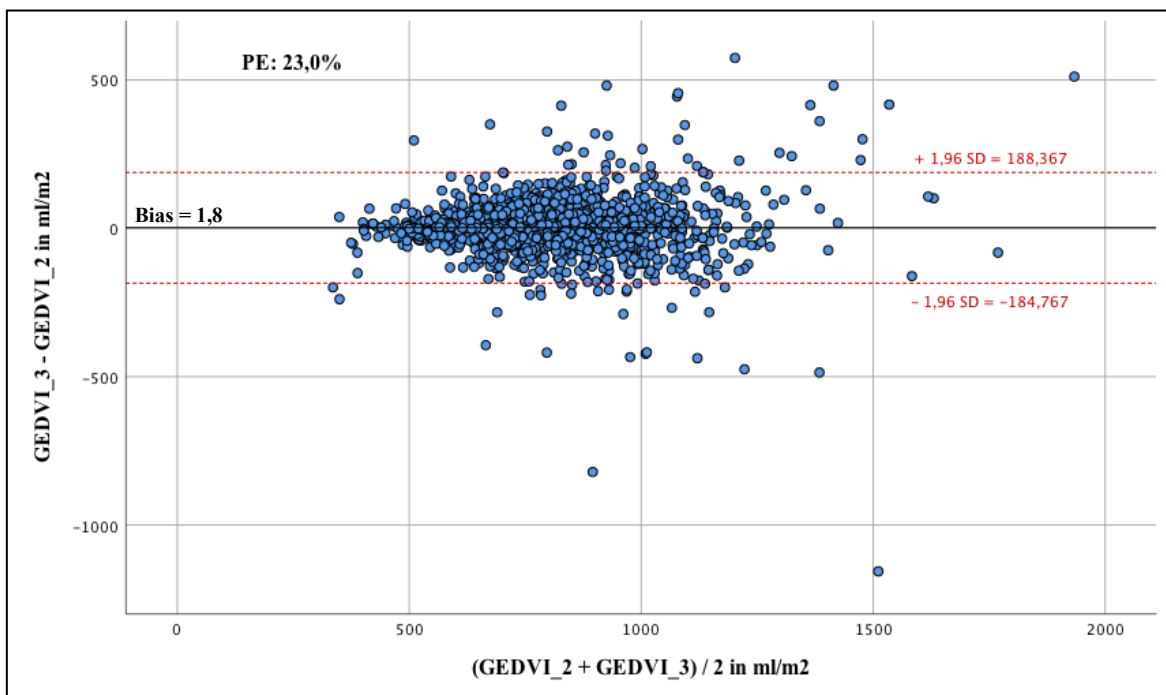


Abb. 26: Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_3

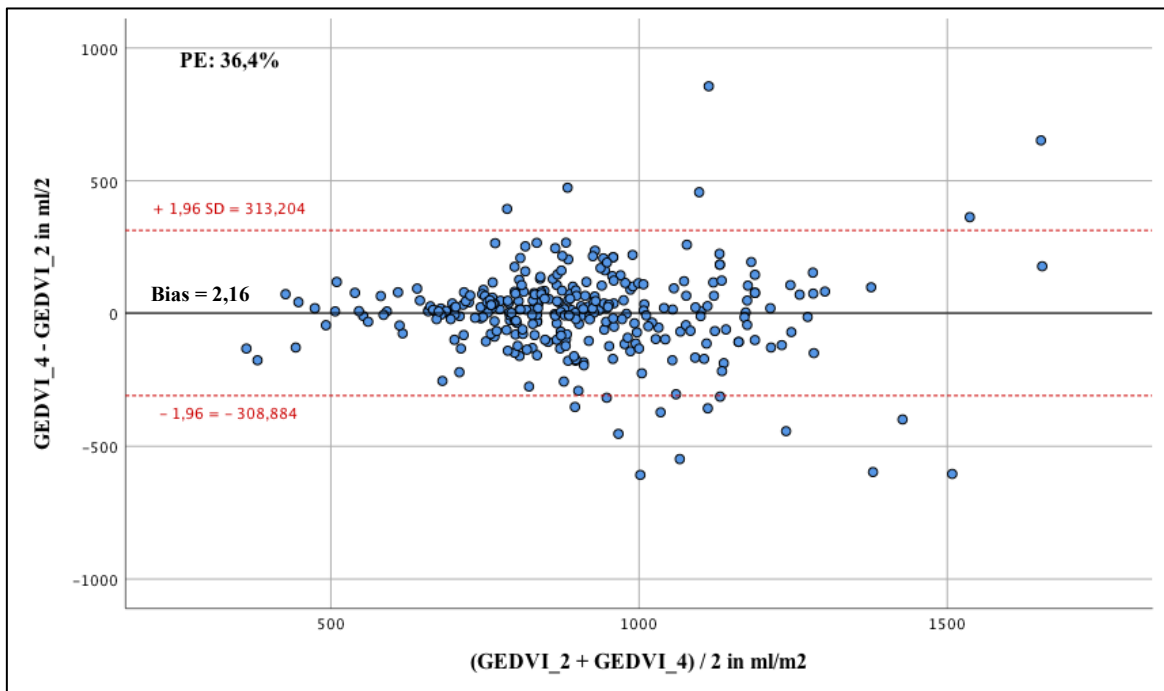


Abb. 27: Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_4

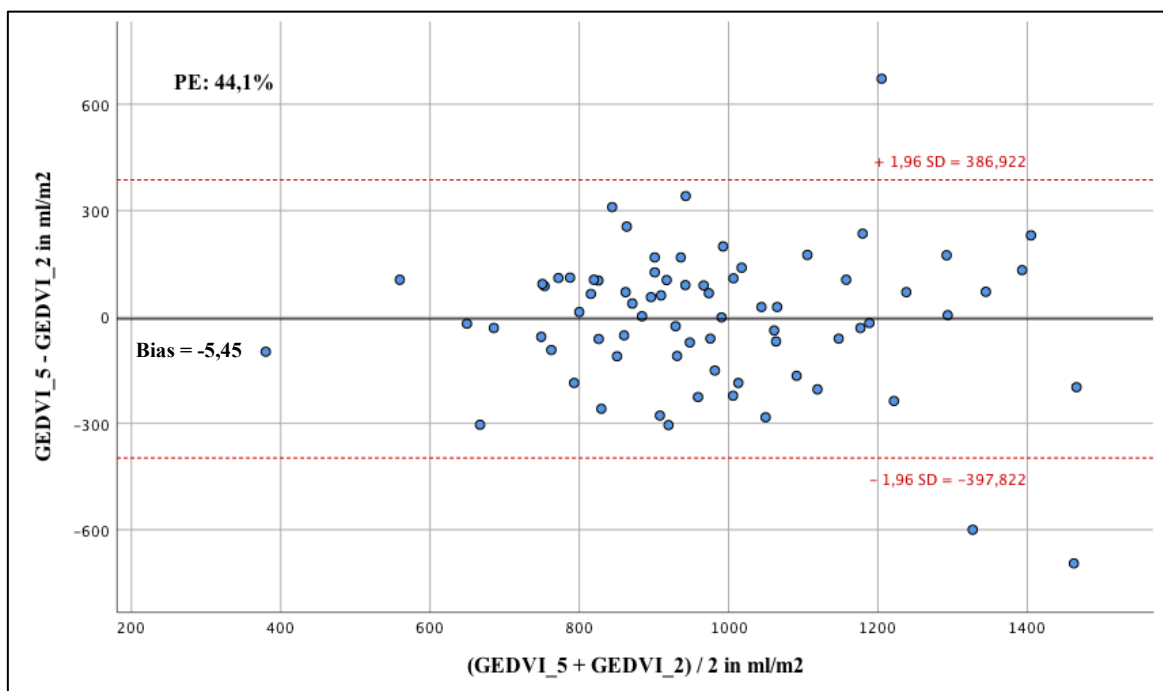


Abb. 28: Bland-Altman-Vergleich des GEDVI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_5

### 3.3.3 Vergleich der extravaskulären Lungenwasser-Indices (EVLWI)

#### 3.3.3.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des EVLWI

Wie bereits in den vorherigen zwei Kapiteln handelte es sich auch bei den Aufzeichnungen des EVLWI um unterschiedliche Fallzahlen. Während der ersten TD konnte 1594mal ein Wert aufgezeichnet werden. Bei der zweiten und dritten TD waren es mit 1593 bzw. 1583 Messungen geringfügig weniger. Die leichten Unterschiede resultierten wie bei der Auswertung des HI (siehe 3.3.1.1) und des GEDVI (siehe 3.3.2.1) aus vom PiCCO®-System nicht detektierten Werten oder dringend anstehenden Untersuchungen des Patienten. Aufgrund der fehlenden Häufigkeit einer vierten oder fünften TD, lagen in diesen Fällen nur 311 bzw. 75 Aufzeichnungen vor. Bei der Analyse der Mittelwerte zeigten sich die Messwerte der ersten drei TDs mit  $11,01 \pm 5,00$  ml/kg (EVLWI\_1),  $10,94 \pm 4,87$  ml/kg (EVLWI\_2) und  $10,93 \pm 4,91$  ml/kg (EVLWI\_3) relativ ähnlich. Die Ergebnisse der vierten und fünften TD hoben sich mit  $11,77 \pm 5,1$  ml/kg und  $11,80 \pm 4,90$  ml/kg erneut etwas von den ersten drei TDs ab. Die abweichenden Werte von TD\_4 und TD\_5 resultieren auch hier aus instabilen Messungen der ersten drei TDs. Eine Zusammenfassung all dieser Werte und eine graphische Darstellung der absoluten Werte der EVLWI-Messungen eins bis drei finden sich in **Tab. 14** und **Abb. 29**.

	N	Min.	Max.	MW	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
<b>EVLWI_1 in ml/kg</b>	1594	1	43	11,01	5,00	10	8	13
<b>EVLWI_2 in ml/kg</b>	1593	2	43	10,94	4,87	10	8	13
<b>EVLWI_3 in ml/kg</b>	1583	2	40	10,93	4,91	10	8	13
<b>EVLWI_4 in ml/kg</b>	311	2	30	11,77	5,11	10	8	14
<b>EVLWI_5 in ml/kg</b>	75	3	27	11,80	4,90	10	8	14

**Tab. 14:** Deskriptive Statistik der EVLWI-Messungen während der TD 1-5

Separat sind in **Abb. 30** wie in den vorherigen Kapiteln aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen die mittleren Differenzen der Bolusgaben vier und fünf dargestellt. Sehr geringfügig unterschiedliche Ergebnisse kamen bei Involvierung einer vierten TD zu Tage:  $-0,02 \pm 2,72$  ml/kg (EVLWI\_4 – EVLWI\_1),  $0,04 \pm 2,34$  ml/kg (EVLWI\_4 – EVLWI\_2) und  $-0,04 \pm 2,33$  ml/kg (EVLWI\_4 – EVLWI\_3). Wurde die fünfte Messung als Minuend verwendet, lagen die mittleren Differenzen etwas weiter auseinander:  $-0,23 \pm 2,78$  ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_1),  $-0,39 \pm 2,86$  ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_2),  $-0,03 \pm 2,39$  ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_3),  $-0,42 \pm 2,89$  ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_4).

Bei der Untersuchung der häufig durchgeführten ersten drei Bolusgaben offenbarten sich ebenfalls sehr geringe mittlere Differenzen:  $-0,04 \pm 1,62$  ml/kg (EVLWI\_2 – EVLWI\_1),  $-0,04 \pm 1,66$  ml/kg (EVLWI\_3 – EVLWI\_1),  $0,00 \pm 1,52$  ml/kg (EVLWI\_3 – EVLWI\_2). Im Gegensatz zu den Analysen des HI und des GEDVI war hier folglich keine Abweichung einer Messung, insbesondere der ersten, erkennbar.

### 3.3.3.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des EVLWI

Mittels Wilcoxon-Rangfolge-Test wurden auch die Werte des EVLWI statistisch verglichen. Dabei zeigte sich bei keinem Paarvergleich der Einzel-TD mit Fallausschluss Test für Test ein signifikanter Unterschied: EVLWI\_1 vs. EVLWI\_2 ( $p = 0,591$ ), EVLWI\_1 vs. EVLWI\_3 ( $p = 0,599$ ), EVLWI\_1 vs. EVLWI\_4 ( $p = 0,796$ ), EVLWI\_1 vs. EVLWI\_5 ( $p = 0,280$ ), EVLWI\_2 vs. EVLWI\_3 ( $p = 0,930$ ), EVLWI\_2 vs. EVLWI\_4 ( $p = 0,889$ ), EVLWI\_2 vs. EVLWI\_5 ( $p = 0,236$ ), EVLWI\_3 vs. EVLWI\_4 ( $p = 0,985$ ), EVLWI\_3 vs. EVLWI\_5 ( $p = 0,598$ ) und EVLWI\_4 vs. EVLWI\_5 ( $p = 0,471$ ). Durch die Ergebnisse lag folglich die Vermutung nahe, dass bei Betrachtung des EVLWI die einzelnen Indikator-dilutionen nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Insbesondere die erste TD zeigte trotz des Totraumvolumens des ZVK keine abweichenden Werte. Die Daten bekräftigten damit die in 3.3.3.1 erhaltenen Ergebnisse.

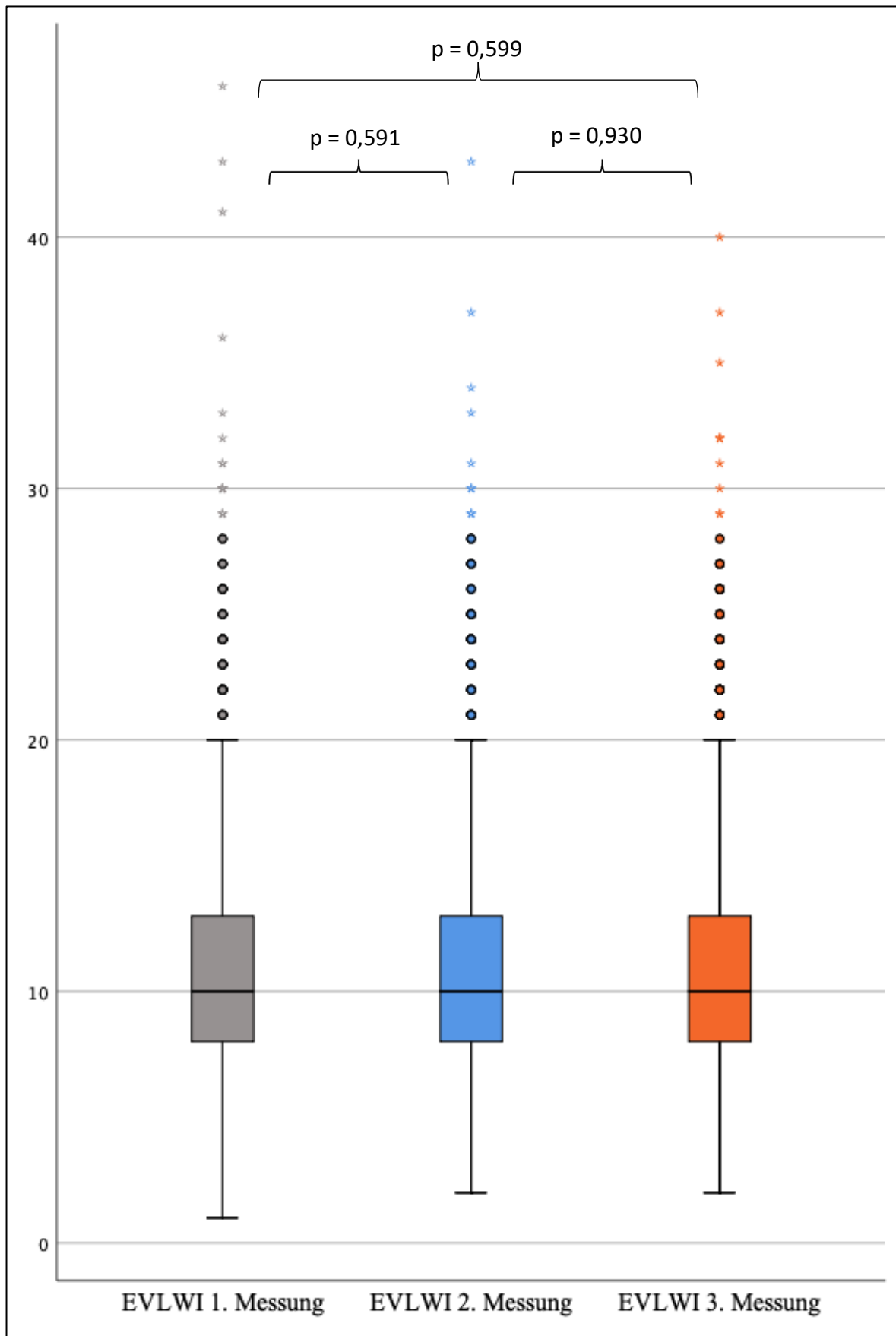
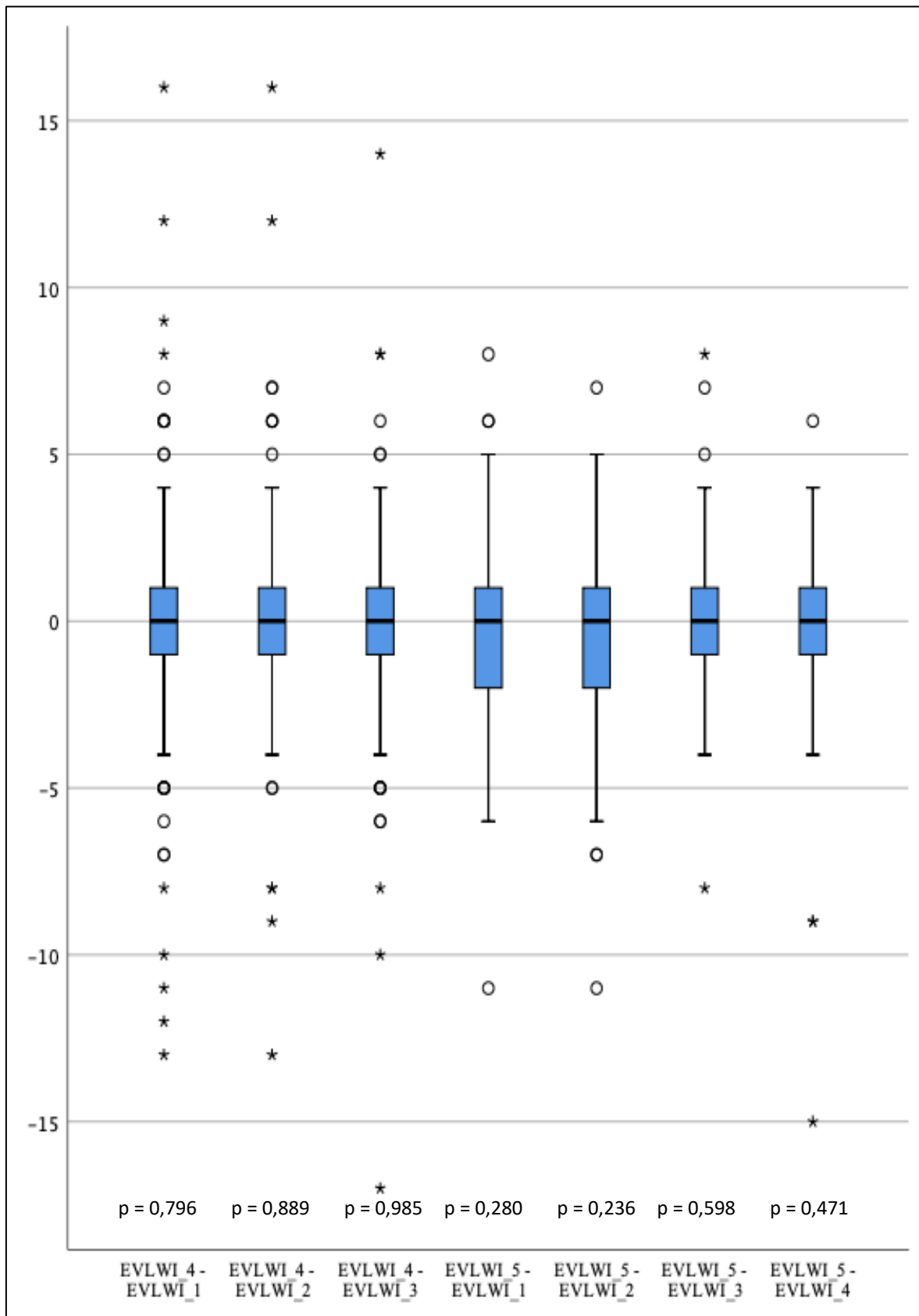


Abb. 29: Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen EVLWI 1-3 in absoluten Werten. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.

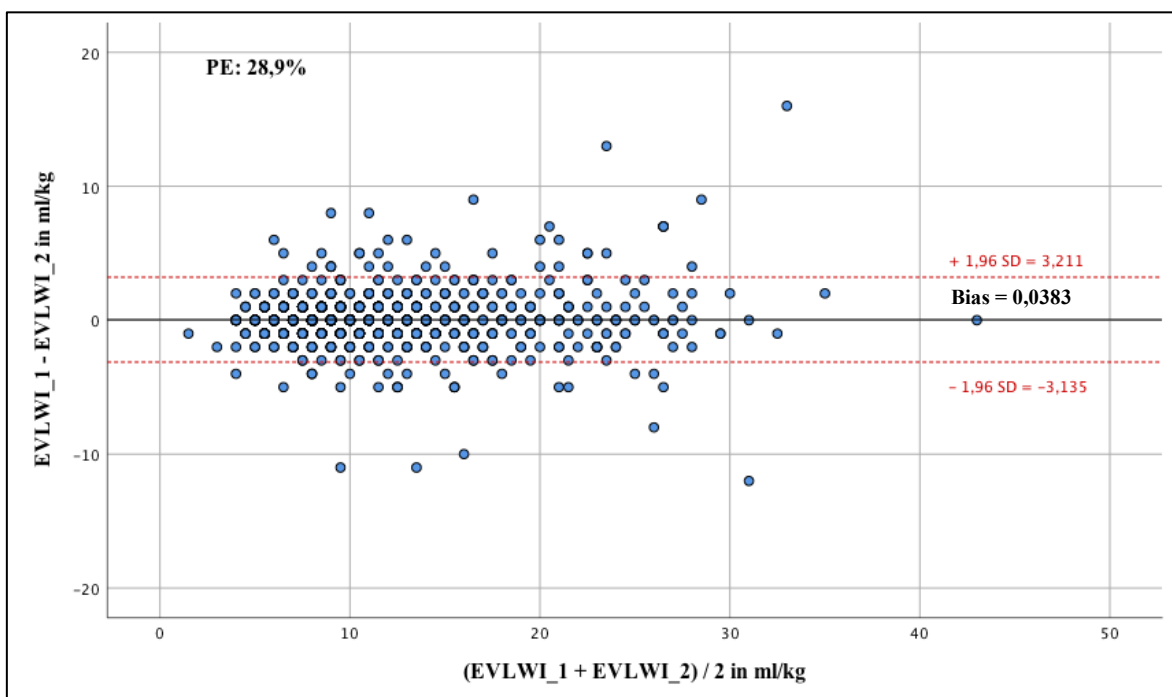


**Abb. 30:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des EVLWI bei durchgeführter vierter und fünfter TD. Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen der Differenzen. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches



### 3.3.3.3 Übereinstimmung der Indikatorverdünungen bei Betrachtung des EVLWI

Wie bei der Untersuchung der Parameter HI und GEDVI wurden auch bei der Analyse des EVLWI Bland-Altman-Plots entworfen. Als Goldstandard diente ebenfalls TD\_2. Aus den Berechnungen ergaben sich unterschiedliche Bias von  $0,038 \pm 1,619$  ml/kg (EVLWI\_1 – EVLWI\_2),  $0,036 \pm 1,655$  ml/kg (EVLWI\_3 – EVLWI\_1),  $0,000 \pm 1,517$  ml/kg (EVLWI\_3 – EVLWI\_2),  $0,040 \pm 2,341$  ml/kg (EVLWI\_4 – EVLWI\_2) und  $-0,390 \pm 2,861$  ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_2). Die upper und lower limits of agreement lagen bei 3,211 und -3,135 ml/kg (EVLWI\_1 – EVLWI\_2), 3,280 und -3,208 ml/kg (EVLWI\_1 – EVLWI\_3), 2,973 und -2,973 ml/kg (EVLWI\_3 – EVLWI\_2), 4,628 und -4,548 ml/kg (EVLWI\_4 – EVLWI\_2), 5,218 und -5,998 ml/kg (EVLWI\_5 – EVLWI\_2). Um eine Austauschbarkeit der einzelnen Dilutionen gegenüber der Referenzmethode TD\_2 zu untersuchen, wurden ferner die PE der Messpaare kalkuliert. Dabei zeigte sich eine Ähnlichkeit im Sinne einer Austauschbarkeit der ersten (PE = 28,9 %) und dritten TD (27,2 %). Die erste Messung war demnach auch der dritten sehr ähnlich (PE = 29,6 %). Keine Austauschbarkeit konnte hingegen bei der vierten (PE = 39,1 %) und fünften Bolusgabe (PE = 46,7 %) nachgewiesen werden, was jedoch wie bei Betrachtung von HI und GEDVI auf die selektierten instabilen Messungen zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind in **Abb. 31-35** dargestellt.



**Abb. 31:** Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD\_1 und TD\_2 (Referenz)

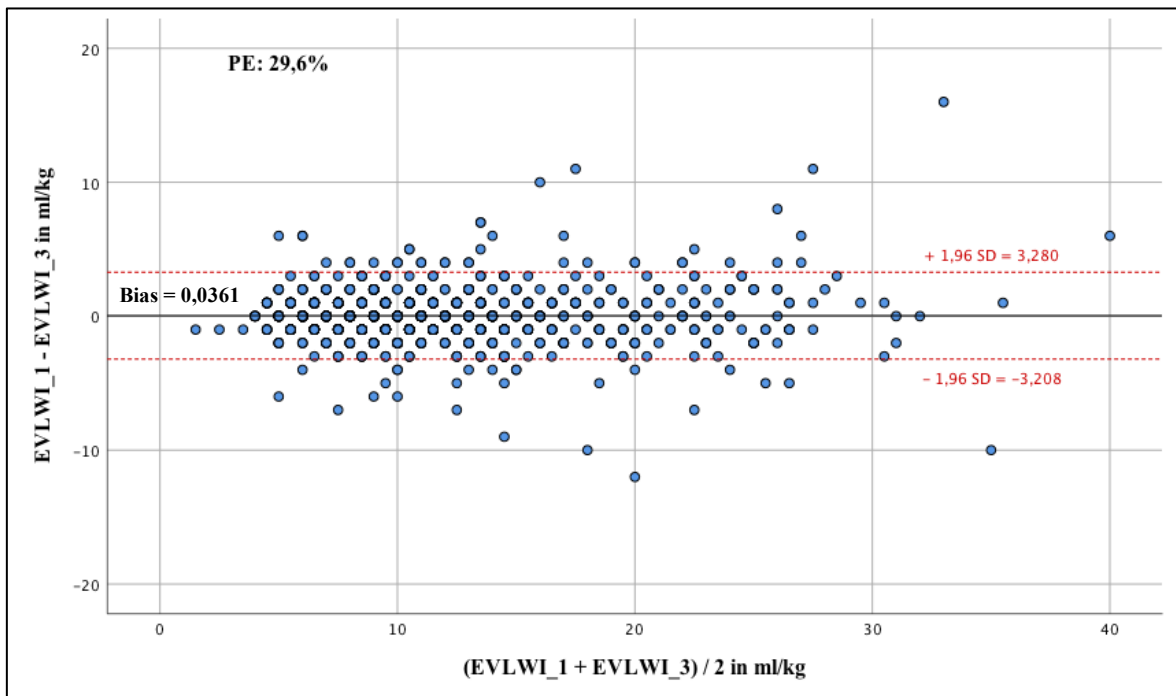


Abb. 32: Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD\_1 und TD\_3 (Referenz)

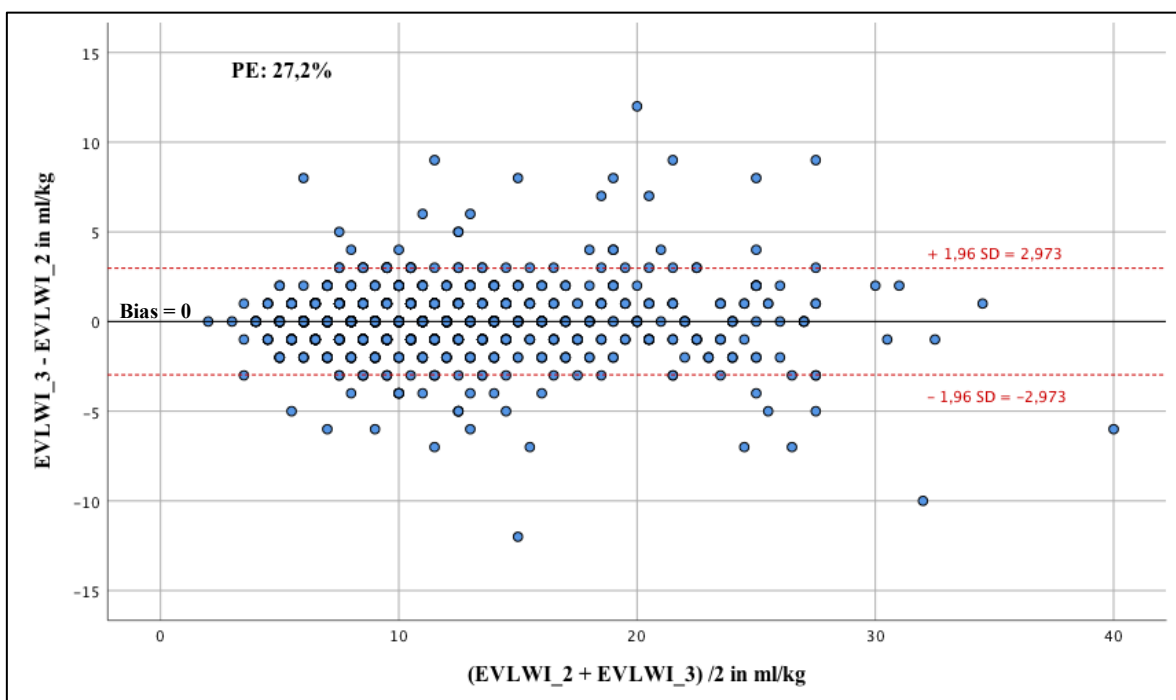


Abb. 33: Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_3

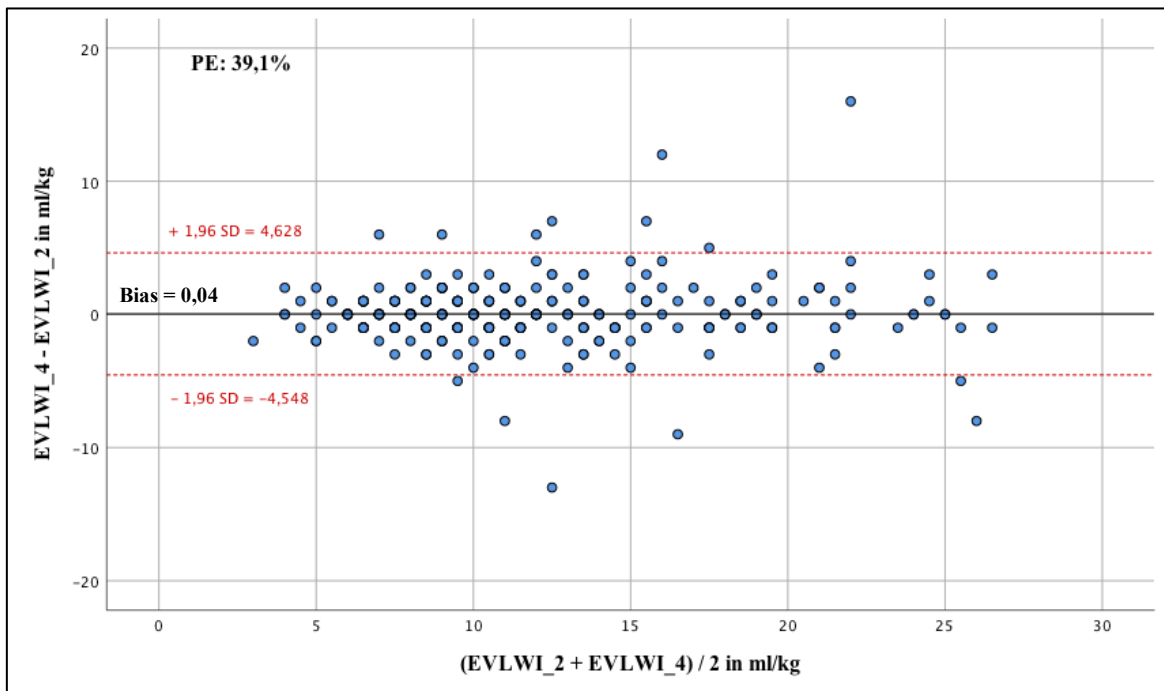


Abb. 34: Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_4

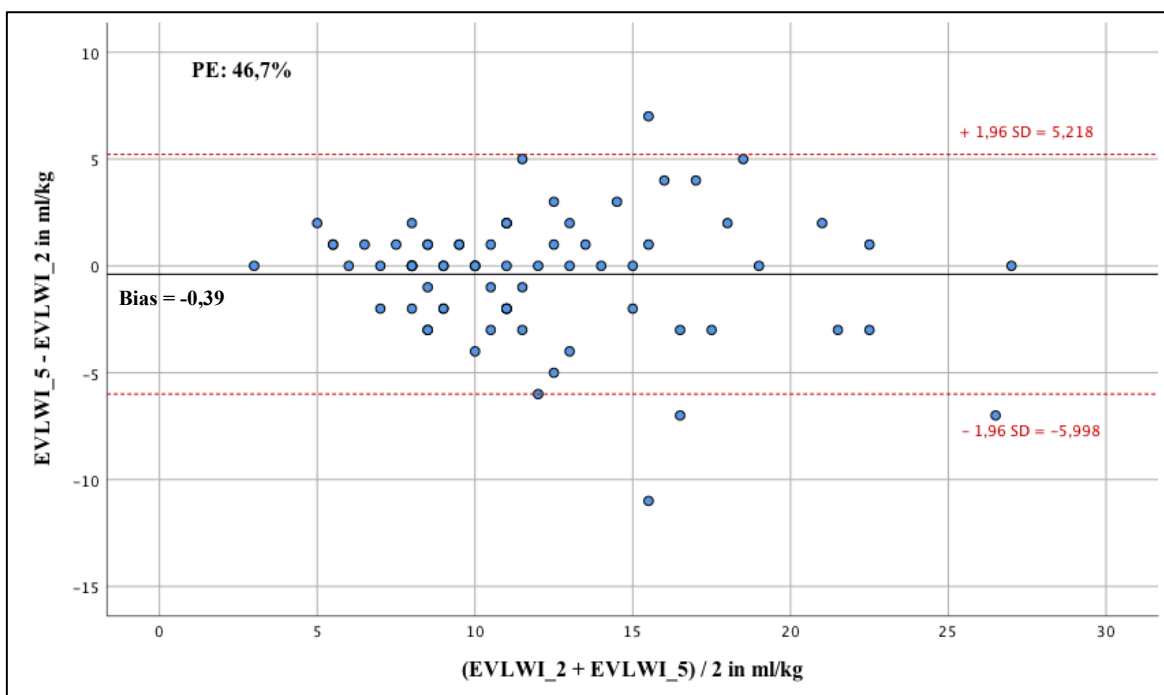


Abb. 35: Bland-Altman-Vergleich des EVLWI zwischen TD\_2 (Referenz) und TD\_5

### 3.3.4 Vergleich der Herzfrequenzen (HF)

#### 3.3.4.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen der HF

Auch bei der Analyse der HF der einzelnen Indikator-dilutionen galt es die unterschiedlichen Fallzahlen zu berücksichtigen. Wie bereits bei den Parametern HI, GEDVI und EVLWI lagen die Erfassungen der ersten drei TD mit 1474, 1480 und 1471 Fällen weit über denen der vierten und fünften Bolusgabe, die nur 284 bzw. 75 Inhalte vorweisen konnte. Die Mittelwerte betragen  $92,39 \pm 17,57$  bpm (HF\_1),  $92,07 \pm 17,51$  bpm (HF\_2) und  $91,96 \pm 17,58$  bpm (HF\_3). Etwas davon abweichend zeigten sich HF\_4 und HF\_5 mit Werten von  $88,85 \pm 17,35$  bpm und  $87,44 \pm 19,10$  bpm. **Tab. 15** fasst die Ergebnisse noch einmal zusammen.

	N	Min.	Max.	MW	SD	Me- dian	25. Perzentile	75. Perzentile
<b>HF_1 in bpm</b>	1474	34	152	92,39	17,57	92,00	81,00	104,00
<b>HF_2 in bpm</b>	1480	34	149	92,07	17,51	91,00	81,00	104,00
<b>HF_3 in bpm</b>	1471	36	156	91,96	17,58	91,00	80,00	104,00
<b>HF_4 in bpm</b>	284	32	140	88,85	17,35	87,00	76,25	99,00
<b>HF_5 in bpm</b>	75	37	128	87,44	19,10	85,00	74,00	101,00

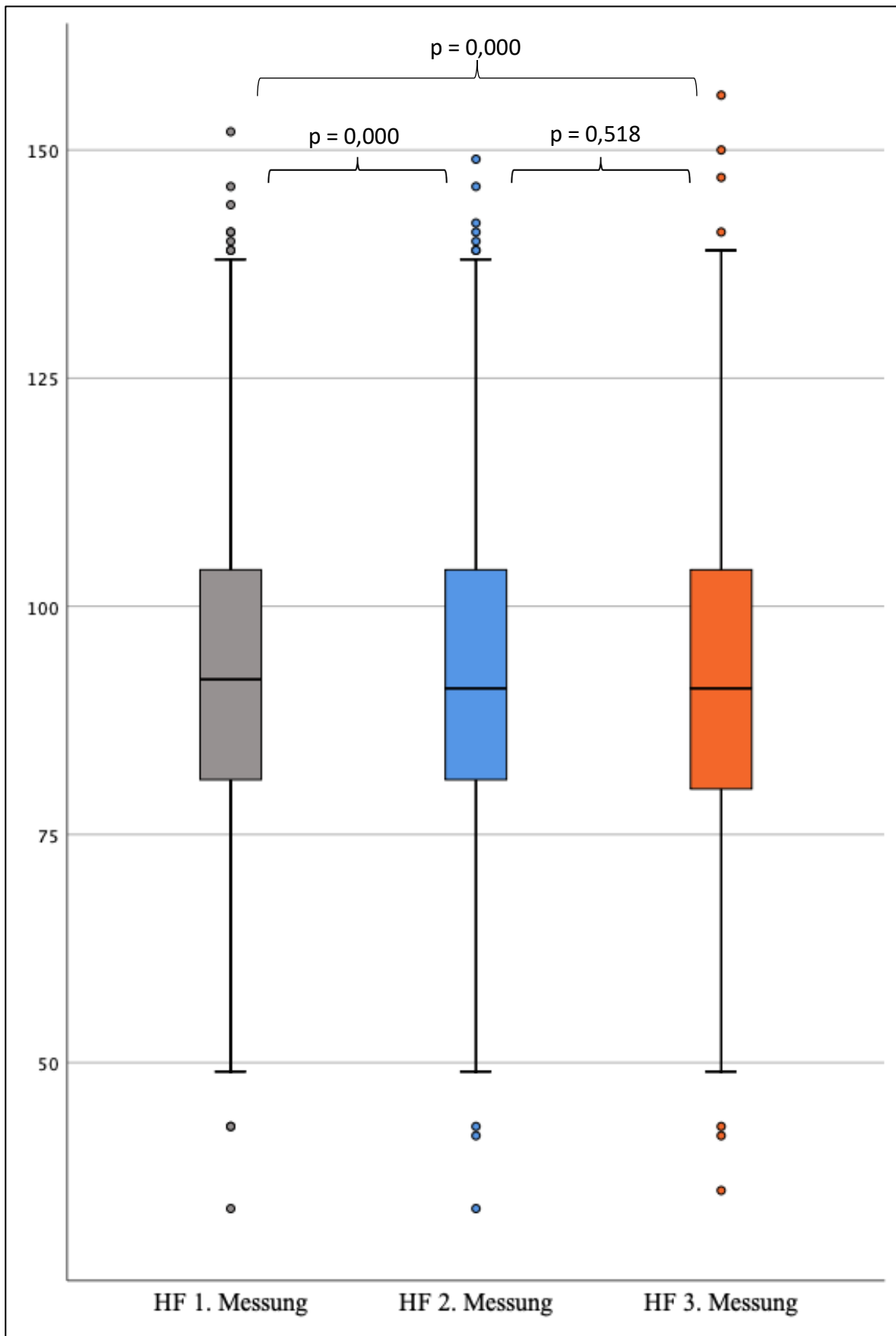
**Tab. 15:** Deskriptive Statistik der HF-Messungen während der TD 1-5

Eine graphische Darstellung der absoluten Werte der TD 1-3 erfolgte in **Abb. 36**. Wie in den bereits abgehandelten Kapiteln des Ergebnisteils wurde auch bei der Auswertung der HF ein Boxplot der mittleren Differenzen bei durchgeführten vierten und fünften Indikator-dilutionen erstellt. Dadurch sollte aufgrund der stark unterschiedlichen Fallzahlen eine bessere Vergleichbarkeit gegeben sein. Die mittleren Differenzen dieser Messpaare betragen  $-0,58 \pm 6,52$  bpm (HF\_4 – HF\_1),  $0,00 \pm 6,02$  bpm (HF\_4 – HF\_2),  $-0,9 \pm 4,45$  bpm (HF\_4 – HF\_3),  $0,17 \pm 7,27$  bpm (HF\_5 – HF\_1),  $1,28 \pm 5,82$  bpm (HF\_5 – HF\_2),  $0,87 \pm 6,15$  bpm (HF\_5 – HF\_3),  $0,19 \pm 6,08$  bpm (HF\_5 – HF\_4). Die Werte sind in **Abb. 37** zusammengefasst.

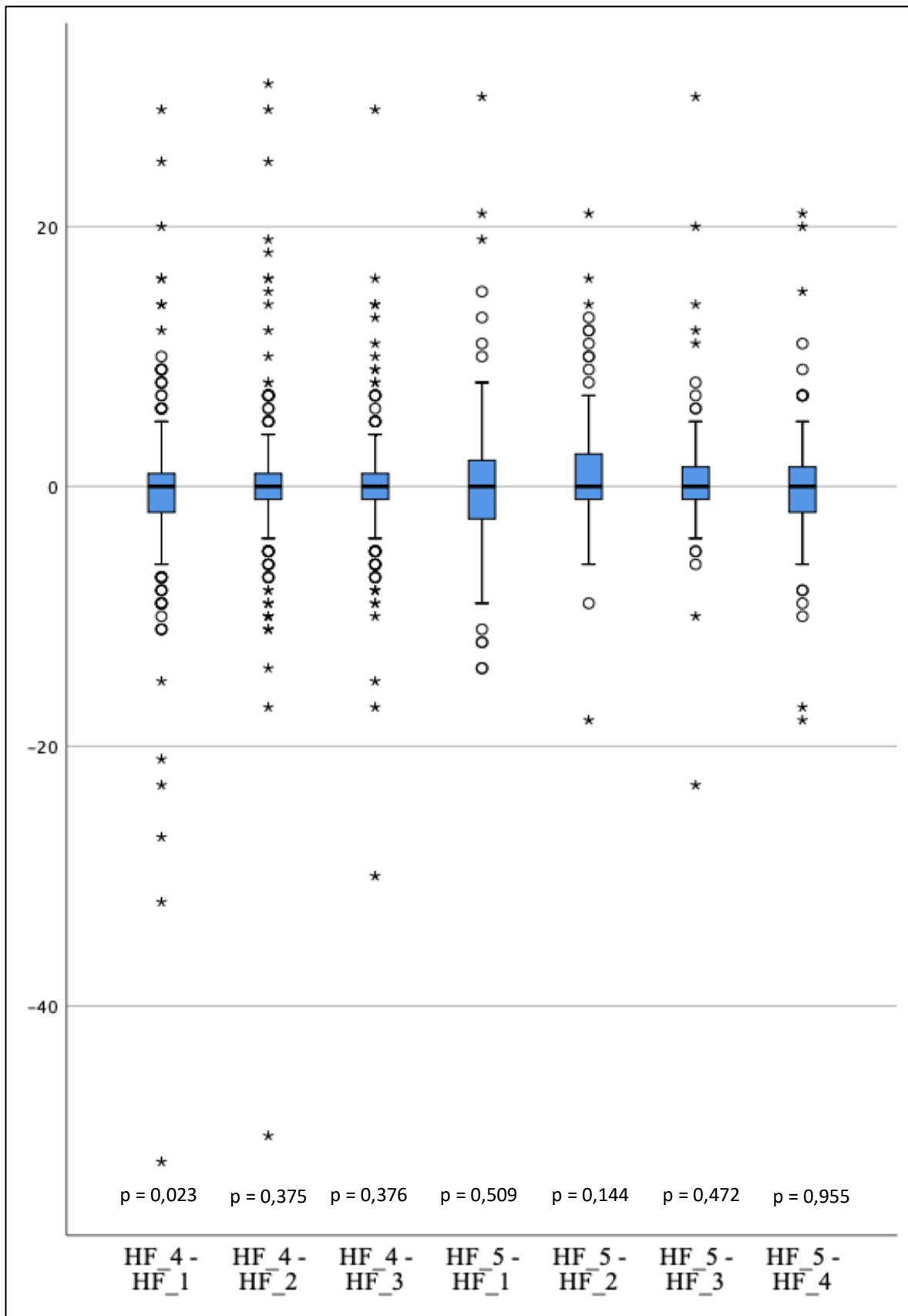
Ferner wurden separat auch die Differenzen ausschließlich der weitaus häufiger erhobenen ersten drei TD berechnet. Als Ergebnisse offenbarten sich Mittelwerte von  $-0,20 \pm 3,8$  bpm (HF\_2 – HF\_1),  $-0,29 \pm 4,26$  bpm (HF\_3 – HF\_1) und  $-0,05 \pm 3,66$  bpm (HF\_3 – HF\_2). Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass sich bis auf eine Ausnahme (HF\_5 – HF\_1) stets negative Ergebnisse bei Verwendung von HF\_1 als Subtrahend ergaben. Daraus konnte auf eine höhere HF während der ersten TD gegenüber den folgenden geschlossen werden. Des Weiteren war interessant, dass sich eine größere SD, bzw. Streuung bei Beteiligung einer vierten und fünften TD offenbarte.

#### 3.3.4.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen der HF

In der statistischen Untersuchung mittels Wilcoxon-Rangfolge-Test mit Fallausschluss Test für Test ergaben sich höchst signifikante Unterschiede in den Paarvergleichen HF\_1 vs. HF\_2 ( $p = 0,000$ ) und HF\_1 vs. HF\_3 ( $p = 0,000$ ). Ferner konnte ein signifikanter Unterschied bei HF\_1 vs. HF\_4 ( $p = 0,023$ ) nachgewiesen werden. Die restlichen Gegenüberstellungen konnten keine abweichenden Tendenzen der Paare aufzeigen: HF\_1 vs. HF\_5 ( $p = 0,509$ ), HF\_2 vs. HF\_3 ( $p = 0,518$ ), HF\_2 vs. HF\_4 ( $p = 0,375$ ), HF\_2 vs. HF\_5 ( $p = 0,144$ ), HF\_3 vs. HF\_4 ( $p = 0,376$ ), HF\_3 vs. HF\_5 ( $p = 0,472$ ) und HF\_4 vs. HF\_5 ( $p = 0,955$ ). Der Unterschied der HF bei der ersten Bolusgabe, der auch bei den mittleren Differenzen festgestellt wurde, ist vermutlich auf eine Aufmerksamkeitsreaktion bzw. Sympathikusaktivierung des Patienten zu Beginn der Untersuchung zurückzuführen, wenn der Untersucher ans Bett trat bzw. die erste TD durchgeführt wurde. Dies würde zusätzlich neben dem Indikatorverlust der ersten TD zu einer fälschlichen Erhöhung des HI beitragen. Bei den nachfolgenden TD pendelte sich die HF auf einem niedrigeren Niveau ein. Auch hier sind die unterschiedlichen MW der späteren TD gegenüber den frühen TD 1-3 selektiert instabilen Messungen zuzuschreiben. Lagen höhere Herzindices vor, waren letztendlich auch niedrigere Frequenzen nötig, um das HZV aufrechtzuerhalten.



**Abb. 36:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen HF 1-3 in absoluten Werten. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.



**Abb. 37:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen der HF bei durchgeführter vierter und fünfter TD. Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen der Differenzen. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.

### 3.3.5 Vergleich der mittleren arteriellen Drücke (MAP)

#### 3.3.5.1 Deskriptive Statistik und mittlere Differenzen des MAP

Als letzte Parameter sollte der MAP als Vertreter der Pulskonturanalyse untersucht werden. Auf den ersten Blick zeigten sich auch hier die Mittelwerte auf einem ähnlichen Niveau. Auffällig war ein leicht anwachsender MAP mit steigender Bolusgabe. Lag der MW bei der ersten TD noch im Durchschnitt bei  $82,55 \pm 14,22$  mmHg, war bei der fünften TD bereits ein Wert von  $84,55 \pm 15,22$  mmHg zu verzeichnen. Dazwischen war mit  $82,81 \pm 14,18$  mmHg (MAP\_2) und  $83,04 \pm 14,00$  mmHg (MAP\_3) ein stetiger Anstieg erkennbar. Nur MAP\_4 mit  $83,02 \pm 14,24$  mmHg fiel leicht aus der Reihe. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in **Tab. 16**, die absoluten Werte der mit großem Abstand zahlreicheren TD 1-3 sind in **Abb. 38** dargestellt.

	N	Min.	Max.	MW	SD	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
<b>MAP_1 in mmHg</b>	1474	42	132	82,55	14,22	80,00	72,00	92,00
<b>MAP_2 in mmHg</b>	1484	52	135	82,81	14,18	80,00	72,00	92,00
<b>MAP_3 in mmHg</b>	1470	55	134	83,04	14,00	81,00	72,00	92,00
<b>MAP_4 in mmHg</b>	281	54	124	83,02	14,24	82,00	73,00	91,00
<b>MAP_5 in mmHg</b>	75	61	131	84,55	15,22	81,00	74,00	94,00

**Tab. 16:** Deskriptive Statistik des MAP-Messungen während der TD 1-5

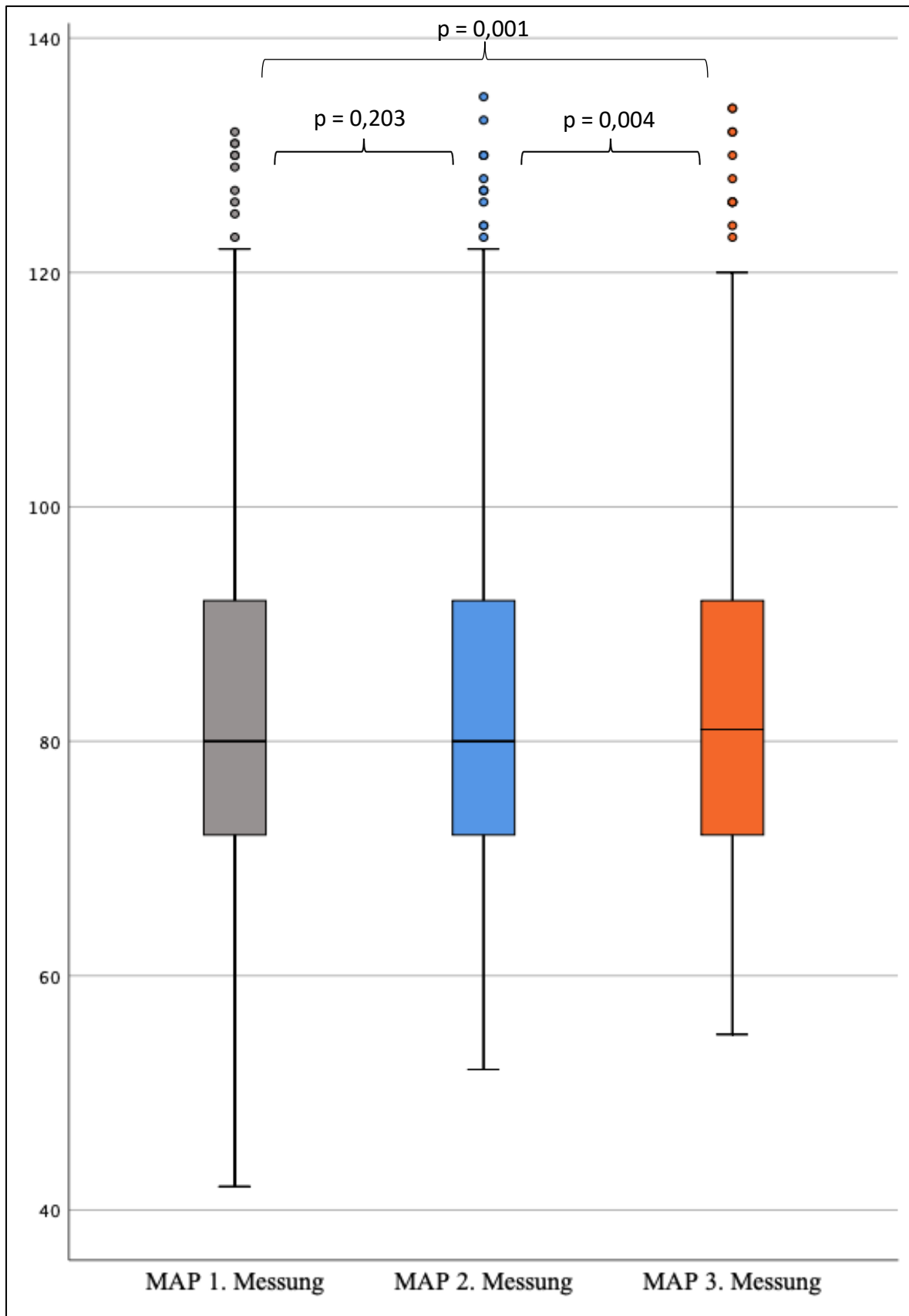
Die mittleren Differenzen der ersten drei Bolusgaben untereinander sowie die Involvierung der vierten Messungen offenbarten bei der weiteren deskriptiven Untersuchung etwas geringere Werte und Standardabweichungen als die mittleren Differenzen bei Beteiligung mit einer fünften TD. Während letztere mit relativ großen Abweichungen mit Werten von  $2,16 \pm 5,78$  mmHg (MAP\_5 – MAP\_1),  $1,75 \pm 6,22$  mmHg (MAP\_5 – MAP\_2),  $1,65 \pm 4,67$  mmHg (MAP\_5 – MAP\_3) und  $1,37 \pm 6,52$  mmHg (MAP\_5 – MAP\_4) im Mittelwert aufwartete, wurden bei der ersten Gruppe geringere Differenzen aufgezeichnet:  $0,20 \pm 4,28$



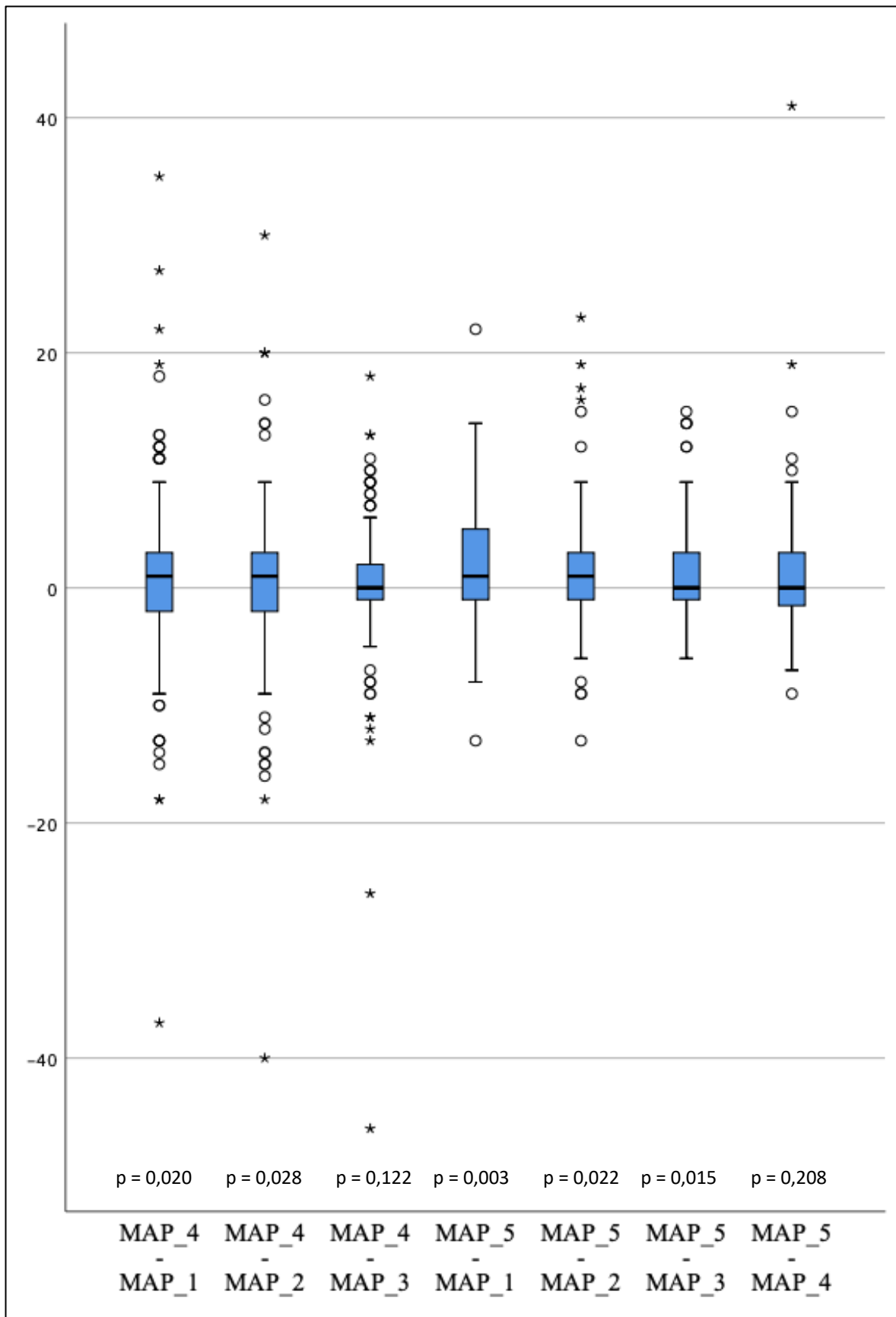
mmHg (MAP\_2 – MAP\_1),  $0,48 \pm 4,83$  mmHg (MAP\_3 – MAP\_1),  $0,27 \pm 3,92$  mmHg (MAP\_3 – MAP\_2),  $0,64 \pm 6,33$  mmHg (MAP\_4 – MAP\_1),  $0,48 \pm 5,74$  mmHg (MAP\_4 – MAP\_2) und  $0,15 \pm 4,92$  mmHg (MAP\_4 – MAP\_3).

### 3.3.5.2 Statistischer Testvergleich der Einzeldilutionen des MAP

Wie bei den bereits abgehandelten Parametern erfolgte auch bei der Auswertung des MAP ein statistischer Vergleich der Indikatordilutionen mit Fallausschluss Test für Test. Dabei zeigten sich überwiegend signifikante Unterschiede. Betroffen waren die Gegenüberstellungen MAP\_1 vs. MAP\_4 ( $p = 0,020$ ), MAP\_2 vs. MAP\_4 ( $p = 0,028$ ), MAP\_2 vs. MAP\_5 ( $p = 0,022$ ) und MAP\_3 vs. MAP\_5 ( $p = 0,015$ ). Als hoch signifikant erwiesen sich die Paare MAP\_1 vs. MAP\_5 ( $p = 0,003$ ), MAP\_2 vs. MAP\_3 ( $p = 0,004$ ) und als höchst signifikant der Vergleich MAP\_1 vs. MAP\_3 ( $p = 0,001$ ). Keine statistische Tendenz zur signifikanten Unterscheidung konnte in den Fällen MAP\_1 vs. MAP\_2 ( $p = 0,203$ ), MAP\_3 vs. MAP\_4 ( $p = 0,122$ ) und MAP\_4 vs. MAP\_5 ( $p = 0,208$ ) errechnet werden. Blickt man auf die Ergebnisse zurück, fällt auf, dass nicht unmittelbar aufeinander durchgeführte TD statistisch einen Unterschied im MAP aufwiesen. Unmittelbar nacheinander aufgezeichnete Werte ähnelten sich hingegen eher (MAP\_1 vs. MAP\_2, MAP\_3 vs. MAP\_4, MAP\_4 vs. MAP\_5). Durch die steigende Anzahl durchgeführter TD erhöhte sich folglich nach mehreren Bolusgaben der MAP signifikant.



**Abb. 38:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Messungen MAP 1-3 in absoluten Werten. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.



**Abb. 39:** Boxplot-Diagramm: Gegenüberstellung der mittleren Differenzen des MAP bei durchgeführter vierter und fünfter TD. Zu beachten sind die unterschiedlichen Fallzahlen der Differenzen. Mit dargestellt sind die p-Werte des statistischen Testvergleiches.

### 3.4 Indikatorverlust der ersten Thermodilution und Berechnung des Bias

Wie bereits in Kapitel 1.8 besprochen bestand bei Injektion der ersten TD ein zu überbrückendes Totraumvolumen des ZVK. Dieses betrug am medialen Schenkel, an dem die Bolusgaben durchgeführt wurden, 0,6 ml. Auf das Indikatorvolumen von 15 ml hochgerechnet entsprach das einem Verlust des Indikators von 4 %. Da theoretisch weniger Indikator im Blutkreislauf erschien, hätte die Fläche unter der TD-Kurve geringer sein sollen als bei nachfolgenden Applikationen ohne Indikatorverlust (Wietasch 2011): das HZV wäre überschätzt worden. Um die Überlegungen auch in der Praxis zu testen, wurde aus dem Gesamtkollektiv der Bias zwischen HI\_1 und HI\_2 berechnet. Die mittlere Differenz lag bei  $0,0295 \pm 0,45419$  l/min/m<sup>2</sup>. Verglichen mit HI\_2 als Goldstandard-Methode ohne potentiellen Indikatorverlust und geringe Volumenentwicklung entsprach dies bei einem Mittelwert von HI\_2 von  $4,2296 \pm 1,33843$  l/min/m<sup>2</sup> nur 0,69 % an Überschätzung des HI\_1 gegenüber des HI\_2. Diese Prozentangabe stand in der Praxis somit nicht exakt in Einklang mit den theoretischen Überlegungen.

Ebenso erfolgte die Berechnung der prozentualen Fehleinschätzungen des GEDVI\_1 und des EVLWI\_1. Erneut fungierte die 2. Messung als Goldstandard-Methode gegenüber den ersten TD. Bei Berechnung der mittleren Differenz ergaben sich Werte von  $9,10 \pm 100,044$  ml/m<sup>2</sup> (GEDVI) und  $0,0383 \pm 1,61881$  ml/kg (EVLWI). Gegenüber den Mittelwerten der Goldstandard-Methoden  $808,58 \pm 188,016$  ml/m<sup>2</sup> (GEDVI) und  $10,94 \pm 4,870$  ml/kg (EVLWI) entsprach dies einer Überschätzung von 1,13 % (GEDVI) und 0,35 % (EVLWI). Auch diese Ergebnisse entsprachen in diesem Ausmaß bei Weitem nicht den Vermutungen aus Kapitel 1.8.

### 3.5 Kreuztabellenvergleich des HI, GEDVI und EVLWI

Eine weitere Untersuchung bezüglich der Überschätzung der ersten TD erfolgte durch die Erstellung von Kreuztabellen. Dabei wurden die Variablen HI, GEDVI und EVLWI jeweils in die drei Kategorien „zu niedrig“, „normwertig“ und „zu hoch“ aufgeteilt. Als Normwerte dienten die Vorgaben der Hersteller-Firma des PiCCO®-Systems. Sie lagen bei 3-5 l/min/m<sup>2</sup> (HI), 680-800 ml/m<sup>2</sup> (GEDVI) und 3-7 ml/kg (EVLWI) und wurden als Kategorie 2 eingestuft (Pulsion Medical Systems AG). Darunterliegende Werte wurden in Kategorie 1 als zu niedrig, höher vorkommende Werte in Kategorie 3 als zu hoch klassifiziert. Um eine mögliche Überschätzung der ersten TD und eine Korrelation der Bolusgaben zu untersuchen, wurden die kategorisierten ersten und zweiten Messungen in Kreuztabellen aufgetragen. Dadurch sollten Kategorienwechsel der ersten gegenüber der zweiten Applikation detektiert werden. Innerhalb der Kategorien zeigten alle Vergleiche jedoch eine hohe Korrelation, d.h. eine Zuteilung der ersten Messung zu einer bestimmten Kategorie war stark mit einer Zuteilung der zweiten Messung in dieselbe Kategorie assoziiert. Hierfür wurde als Ordinal-Maß Kendall Tau b verwendet. Die Werte betragen 0,830 (HI), 0,770 (GEDVI) und 0,797 (EVLWI), was einer hohen Korrelation entspricht. Ebenso ergab sich eine hohe Konkordanz, d.h. eine hohe Treffsicherheit für einen Verbleib in einer Kategorie (HI 87,3%, GEDVI 78,8%, EVLWI 92,7%). Bei allen drei Kreuztabellen waren die Ergebnisse dabei höchst signifikant ( $p = 0,000$ ).

Bei den Vergleichen des HI<sub>1</sub> vs. HI<sub>2</sub> behielt HI<sub>1</sub> bei zu niedriger Einstufung in 83,3 % seine Kategorie. In der normwertigen Einteilung verharrte der HI auch nach TD<sub>2</sub> zu 89,4 %. In nur 5,6 % bzw. 5,0 % wurde bei der zweiten Bolusgabe zu „zu niedrig“ bzw. „zu hoch“ übergegangen. Wurde die erste Messung als „zu hoch“ eingestuft, blieb dieses Prädikat in 85,4 % bestehen, zu 14,6 % wechselte sie in Kategorie 2. Bei zu niedriger Klassifikation des HI<sub>2</sub> entstammte HI<sub>1</sub> zu 18,9 % aus einer normalen Wertung, bei normaler Klassifikation in 88,5 % ebenfalls aus einer normalen Wertung. In 4,8 % war HI<sub>1</sub> dann „zu niedrig“, bzw. in 6,7 % „zu hoch“ gewesen. Nach Zuteilung von HI<sub>2</sub> in die höchste Kategorie befanden sich beide Variablen zu 88,8 % in jener Einteilung, zu 11,2 % war ein Kategorienwechsel von HI<sub>1</sub> aus der normalen Wertung zu HI<sub>2</sub> in die überhöhte Wertung erfolgt.

		HI_2			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
HI_1	zu niedrig	Anzahl	219	44	0	263
		% innerhalb von HI_1	83,3%	16,7%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von HI_2	81,1%	4,8%	0,0%	16,4%
	normal	Anzahl	51	818	46	915
		% innerhalb von HI_1	5,6%	89,4%	5,0%	100,0%
		% innerhalb von HI_2	18,9%	88,5%	11,2%	57,0%
	zu hoch	Anzahl	0	62	364	426
		% innerhalb von HI_1	0,0%	14,6%	85,4%	100,0%
		% innerhalb von HI_2	0,0%	6,7%	88,8%	26,6%
Gesamt	Anzahl	270	924	410	1604	
	% innerhalb von HI_1	16,8%	57,6%	25,6%	100,0%	
	% innerhalb von HI_2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 17: Kreuztabellenvergleich zwischen HI\_1 und HI\_2  
Kendall Tau b: 0,830, p = 0,000, Konkordanz: 87,3%

In der Kreuztabelle des GEDVI\_1 und GEDVI\_2 war bei Zuteilung von GEDVI\_1 zu Kategorie 1 GEDVI\_2 zu 81,1 % in der gleichen Kategorie zu finden. Zu 16,0 % war GEDVI\_2 dann normwertig, zu 2,9 % wurde er sogar zu hoch eingestuft. Wurde GEDVI\_1 als „normal“ eingestuft, folgte in 68,4 % auch GEDVI\_2 als normwertig, ein Kategorienwechsel lag dabei in 17,2 % der Fälle in „zu niedrig“ und in 14,4 % der Fälle in „zu hoch“ vor. Bei Einteilung des GEDVI\_1 in Kategorie 3 wurde auch GEDVI\_2 zu 83,3 % in die gleiche Kategorie eingestuft. In 15,9 % erfolgte ein Wechsel in eine normwertige Einordnung.

Bei Betrachtung des GEDVI\_2 konnte bei zu niedrigem GEDVI in 79,2 % auch GEDVI\_1 der gleichen Gruppe zugeteilt werden. In 19,3 % entstammte GEDVI\_1 aus der Kategorie 2. Wurde GEDVI\_2 selbst in die Kategorie „normal“ eingeteilt, lag auch GEDVI\_1 zu 61,2 % darin, in 26,3 % war dieser zuvor als zu hoch klassifiziert worden. Bei zu hoher Einstufung des GEDVI\_2 wich GEDVI\_1 in 8,4 % in Kategorie 2 und 1,5 % in Kategorie 1 ab, zu 90,1 % fanden sich beide im gleichen Tabellenfeld.

		GEDVI_2			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
GEDVI_1	zu niedrig	Anzahl	304	60	11	375
		% innerhalb von GEDVI_1	81,1%	16,0%	2,9%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_2	79,2%	12,4%	1,5%	23,4%
	normal	Anzahl	74	295	62	431
		% innerhalb von GEDVI_1	17,2%	68,4%	14,4%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_2	19,3%	61,2%	8,4%	26,9%
	zu hoch	Anzahl	6	127	665	798
		% innerhalb von GEDVI_1	0,8%	15,9%	83,3%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_2	1,6%	26,3%	90,1%	49,8%
Gesamt	Anzahl	384	482	738	1604	
	% innerhalb von GEDVI_1	23,9%	30,0%	46,0%	100,0%	
	% innerhalb von GEDVI_2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 18:** Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI\_1 und GEDVI\_2  
Kendall Tau b: 0,770, p = 0,000, Konkordanz 78,8%

Ferner wurde auch eine Kreuztabelle unter Betrachtung des EVLWI\_1 und EVLWI\_2 erstellt. In 33,3 % wurden bei zu niedrigem Ergebnis des EVLWI\_1 auch zu niedrige Werte des EVLWI\_2 festgestellt. Die restlichen 66,7 % fanden sich in der normalen Wertung. Allerdings galt es zu berücksichtigen, dass sich die Fallzahl nur auf 3 belief. Lag eine normale Einteilung des EVLWI\_1 vor, so konnte bei der darauffolgenden Messung auch in 84,9 % ein EVLWI auf gleichem Niveau festgestellt werden. In 15,1 % war der anschließende EVLWI zu hoch. Wurde TD\_1 als „zu hoch“ eingestuft, blieb dieses Prädikat in 95,1 % bestehen, zu 4,8 % wechselte sie nach der zweiten Applikation des Indikators in Kategorie 2. War hingegen EVLWI\_2 normwertig, entstammte auch die erste Messung zu 83,6 % innerhalb dieser Grenzen. Weitaus seltener erfolgte zu 0,5 % bzw. 15,9 % ein Sprung bei zuvor zu niedriger bzw. zu hoher Wertung in die normwertige Kategorie. Bei zu großer Einstufung des EVLWI\_2 stimmten 95,5 % mit einer zuvor ermittelten TD\_1 in dieser Kategorie überein. 4,5 % des EVLWI\_1 entstammten wiederum der Wertung „normal“.

		EVLWI_2			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
EVLWI_1	zu niedrig	Anzahl	1	2	0	3
		% innerhalb von EVLWI_1	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_2	50,0%	0,5%	0,0%	0,2%
	normal	Anzahl	0	310	55	365
		% innerhalb von EVLWI_1	0,0%	84,9%	15,1%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_2	0,0%	83,6%	4,5%	22,8%
	zu hoch	Anzahl	1	59	1176	1236
		% innerhalb von EVLWI_1	0,1%	4,8%	95,1%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_2	50,0%	15,9%	95,5%	77,1%
Gesamt	Anzahl	2	371	1231	1604	
	% innerhalb von EVLWI_1	0,1%	23,1%	76,7%	100,0%	
	% innerhalb von EVLWI_2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 19:** Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI\_1 und EVLWI\_2  
Kendall Tau b: 0,797, p = 0,000, Konkordanz 92,7%

Tendenziell zeigte die erste Messung nicht nur bei den Vergleichen der ersten und zweiten, sondern auch bei den Gegenüberstellungen der ersten und dritten Messung eine zu hohe Einteilung, wenn auch jeweils nur sehr selten. Wurden HI\_2 und HI\_3 nur zu 25,6 % bzw. 26,1 % als zu hoch eingestuft, waren es bei HI\_1 26,6 %. Auch bei den Kreuztabellen des GEDVI offenbarte die erste TD zu 49,8 % die höchste Kategorie, GEDVI\_2 und GEDVI\_3 wurden nur zu 46,0 % und 47,3 % in jene eingeteilt. Die erste Messung des EVLWI wurde in 77,1 % als zu hoch angesehen, die darauffolgenden Messungen nur in 76,7 % (EVLWI\_2) bzw. erneut 77,1 % (EVLWI\_3). Die Ergebnisse bekräftigen wiederum die vorgebrachte Vermutung einer Volumenüberschätzung, wenn auch nur in geringem Ausmaß. Im Anschluss sind ergänzend die Kreuztabellen der Vergleiche der TD\_1 und 3 sowie TD\_2 und 3 dargestellt.



		HI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
HI_1	zu niedrig	Anzahl	211	43	9	263
		% innerhalb von HI_1	80,2%	16,3%	3,4%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	81,2%	4,6%	2,1%	16,4%
	normal	Anzahl	49	817	49	915
		% innerhalb von HI_1	5,4%	89,3%	5,4%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	18,8%	88,3%	11,7%	57,0%
	zu hoch	Anzahl	0	65	361	426
		% innerhalb von HI_1	0,0%	15,3%	84,7%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	0,0%	7,0%	86,2%	26,6%
Gesamt	Anzahl	260	925	419	1604	
	% innerhalb von HI_1	16,2%	57,7%	26,1%	100,0%	
	% innerhalb von HI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 20:** Kreuztabellenvergleich zwischen HI\_1 und HI\_3  
Kendall Tau b: 0,801, p = 0,000, Konkordanz 86,5%

		HI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
HI_2	zu niedrig	Anzahl	218	44	8	270
		% innerhalb von HI_2	80,7%	16,3%	3,0%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	83,8%	4,8%	1,9%	16,8%
	normal	Anzahl	42	829	53	924
		% innerhalb von HI_2	4,5%	89,7%	5,7%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	16,2%	89,6%	12,6%	57,6%
	zu hoch	Anzahl	0	52	358	410
		% innerhalb von HI_2	0,0%	12,7%	87,3%	100,0%
		% innerhalb von HI_3	0,0%	5,6%	85,4%	25,6%
Gesamt	Anzahl	260	925	419	1604	
	% innerhalb von HI_2	16,2%	57,7%	26,1%	100,0%	
	% innerhalb von HI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 21:** Kreuztabellenvergleich zwischen HI\_2 und HI\_3  
Kendall Tau b: 0,815, p = 0,000, Konkordanz 87,5%

		GEDVI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
GEDVI_1	zu niedrig	Anzahl	304	62	9	375
		% innerhalb von GEDVI_1	81,1%	16,5%	2,4%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	76,8%	13,8%	1,2%	23,4%
	normal	Anzahl	82	270	79	431
		% innerhalb von GEDVI_1	19,0%	62,6%	18,3%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	20,7%	60,0%	10,4%	26,9%
	zu hoch	Anzahl	10	118	670	798
		% innerhalb von GEDVI_1	1,3%	14,8%	84,0%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	2,5%	26,2%	88,4%	49,8%
Gesamt	Anzahl	396	450	758	1604	
	% innerhalb von GEDVI_1	24,7%	28,1%	47,3%	100,0%	
	% innerhalb von GEDVI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 22: Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI\_1 und GEDVI\_3  
Kendall Tau b: 0,757, p = 0,000, Konkordanz 77,5%

		GEDVI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
GEDVI_2	zu niedrig	Anzahl	314	61	9	384
		% innerhalb von GEDVI_2	81,8%	15,9%	2,3%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	79,3%	13,6%	1,2%	23,9%
	normal	Anzahl	71	309	102	482
		% innerhalb von GEDVI_2	14,7%	64,1%	21,2%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	17,9%	68,7%	13,5%	30,0%
	zu hoch	Anzahl	11	80	647	738
		% innerhalb von GEDVI_2	1,5%	10,8%	87,7%	100,0%
		% innerhalb von GEDVI_3	2,8%	17,8%	85,4%	46,0%
Gesamt	Anzahl	396	450	758	1604	
	% innerhalb von GEDVI_2	24,7%	28,1%	47,3%	100,0%	
	% innerhalb von GEDVI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 23: Kreuztabellenvergleich zwischen GEDVI\_2 und GEDVI\_3  
Kendall Tau b: 0,770, p = 0,000, Konkordanz 79,1%

		EVLWI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
EVLWI_1	zu niedrig	Anzahl	1	1	1	3
		% innerhalb von EVLWI_1	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	50,0%	0,3%	0,1%	0,2%
	normal	Anzahl	0	313	52	365
		% innerhalb von EVLWI_1	0,0%	85,8%	14,2%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	0,0%	85,8%	4,2%	22,8%
	zu hoch	Anzahl	1	51	1184	1236
		% innerhalb von EVLWI_1	0,1%	4,1%	95,8%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	50,0%	14,0%	95,7%	77,1%
Gesamt	Anzahl	2	365	1237	1604	
	% innerhalb von EVLWI_1	0,1%	22,8%	77,1%	100,0%	
	% innerhalb von EVLWI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 24:** Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI\_1 und EVLWI\_3  
Kendall Tau b: 0,813, p = 0,000, Konkordanz 93,3%

		EVLWI_3			Gesamt	
		zu niedrig	normal	zu hoch		
EVLWI_2	zu niedrig	Anzahl	1	0	1	2
		% innerhalb von EVLWI_2	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	50,0%	0,0%	0,1%	0,1%
	normal	Anzahl	1	319	51	371
		% innerhalb von EVLWI_2	0,3%	86,0%	13,7%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	50,0%	87,4%	4,1%	23,1%
	zu hoch	Anzahl	0	46	1185	1231
		% innerhalb von EVLWI_2	0,0%	3,7%	96,3%	100,0%
		% innerhalb von EVLWI_3	0,0%	12,6%	95,8%	76,7%
Gesamt	Anzahl	2	365	1237	1604	
	% innerhalb von EVLWI_2	0,1%	22,8%	77,1%	100,0%	
	% innerhalb von EVLWI_3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tab. 25:** Kreuztabellenvergleich zwischen EVLWI\_2 und EVLWI\_3  
Kendall Tau b: 0,827, p = 0,000, Konkordanz 93,8%

### 3.6 Vergleich verschiedener Messpaare gegenüber dem Goldstandard

Bei Erhebung der Untersuchungsergebnisse wurden - wie bereits erwähnt – mindestens drei TD durchgeführt. Bei Abweichung einer HI-Aufzeichnung von  $\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$  gegenüber den anderen zweien oder Abweichung eines GEDVI-Einzelwertes von  $\pm 100 \text{ ml/m}^2$  wurde eine vierte Bolusgabe durchgeführt. Wies auch diese Messung dieselben Abweichungen auf, erfolgte eine fünfte TD. Der gemittelte Variablen HI, GEDVI und EVLWI der drei gewerteten TD wurden als Gesamt-HI, Gesamt-GEDVI bzw. Gesamt-EVLWI in der Datenbank notiert. Diese Mittelung erfolgte auf Empfehlung des Herstellers, da das Totraumvolumen der ersten Bolusgabe und potentielle atemzyklusabhängige Schwankungen der Bluttemperatur die zu einer fehlerhaften Berechnung durch das PiCCO<sup>®</sup>-System führen konnten (Pulsion Medical Systems AG, Wietasch 2011). Unter diesen Voraussetzungen konnten 1267 Messungen erhoben werden, die aus drei „gültigen“ TD gemittelt wurden, d.h. aus denjenigen TD, die die in 2.4 auferlegten Richtlinien (Differenzen der einzelnen HI-Werte  $\leq 0,5 \text{ l/min/m}^2$  und einzelnen GEDVI-Werte  $\leq 100 \text{ ml/m}^2$ ) erfüllten.

Die Mittelwerte des HI, GEDVI und EVLWI von drei gemittelten Messungen wurden unter Einhaltung der Richtlinien als Goldstandard erhoben. Gegen diese Referenz als Optimum wurden die gemittelten Parameter ausschließlich der ersten drei TD verglichen (TD\_123), wie sie der aktuellen Studienlage nach im klinischen Alltag zum Einsatz kommen sollten (Monnet, Persichini et al. 2011). Zusätzlich wurden als Vergleich die Mittelwerte der addierten TD\_1 und TD\_2 sowie die Mittelwerte der addierten TD\_2 und TD\_3 untersucht. Diese Gegenüberstellung sollte prüfen, ob anstatt der Goldstandard-Methode von mindestens drei durchgeführten Messungen im klinischen Alltag auch ein Mittelwert aus nur zwei erfolgten Bolusgaben vertretbar war. Dabei wurden explizit die Paare der TD\_1 und TD\_2 sowie TD\_2 und TD\_3 ausgewählt. Das erste Paar wurde verwendet, da es im Alltag am schnellsten durchzuführen ist. Das zweite Paar wurde aufgrund eines fehlenden potentiellen Indikatorverlustes der ersten TD ermittelt.

#### 3.6.1 Vergleiche des HI

Die deskriptiven Statistiken der o.g. Vergleiche des HI zeigten folgende Ergebnisse: HI (Referenz):  $4,2202 \pm 1,3009 \text{ l/min/m}^2$ , HI\_123:  $4,2279 \pm 1,3022 \text{ l/min/m}^2$ , HI\_12:  $4,2285 \pm 1,3083 \text{ l/min/m}^2$ , HI\_23:  $4,219 \pm 1,2997 \text{ l/min/m}^2$ .

Bei genauerer Betrachtung mittels Wilcoxon-Rangfolge-Test offenbarten die Vergleiche HI\_123 vs. HI ( $p=0,032$ ) und HI\_23 vs. HI ( $p=0,014$ ) signifikante Unterschiede. Der Mittelwert der addierten Messungen 1 und 2 unterschied sich hingegen nicht signifikant von der Goldstandard-Methode aus drei gemittelten Messungen unter Einhaltung der Richtlinien ( $p=0,410$ ). Zur Testung der Übereinstimmung der o.g. Varianten mit der Goldstandard-Methode wurden Bland-Altman-Diagramme angefertigt. Die Genauigkeit der Konstellation HI\_2+3 lag dem Goldstandard mit einer mittleren Differenz von  $-0,0014 \pm 0,1767$  l/min/m<sup>2</sup> dabei am nächsten. Es folgten die Konstellationen HI\_1+2+3 mit  $0,0075 \pm 0,1428$  l/min/m<sup>2</sup> und HI\_1+2 mit  $0,0081 \pm 0,1857$  l/min/m<sup>2</sup>. Die Ergebnisse der Präzision lieferten jedoch leicht veränderte Verhältnisse. Hier wies HI\_1+2 mit  $0,372072$  bzw.  $-0,355872$  l/min/m<sup>2</sup> höhere limits of agreement auf als HI\_1+2+3 mit  $0,2873292$  bzw.  $-0,272329$  l/min/m<sup>2</sup> und HI\_2+3 mit  $0,3449124$  bzw.  $-0,347712$  l/min/m<sup>2</sup>. Zur Überprüfung der Austauschbarkeit wurde ferner der PE ermittelt. In der Reihenfolge HI\_1+2+3 (PE: 6,6%), HI\_2+3 (8,2%) und HI\_1+2 (8,6%) kamen die Varianten dem Goldstandard am nächsten. Alle lagen somit weit unter der von Critchley et al. geforderten 30-Prozent-Hürde (Critchley and Critchley 1999).

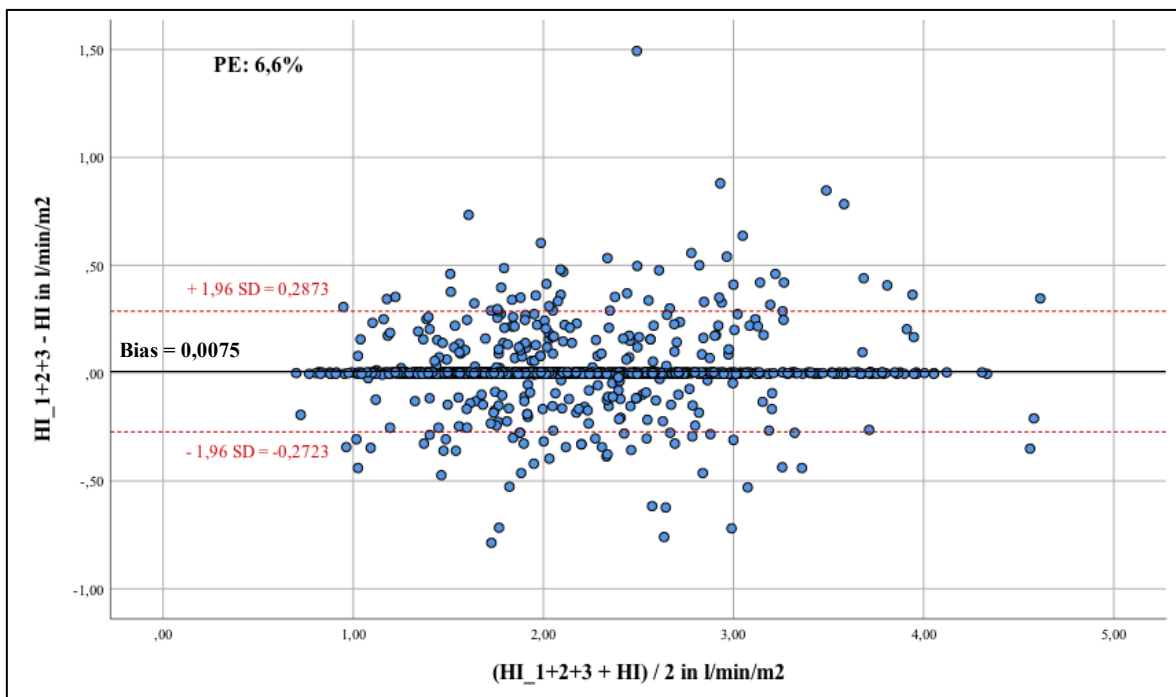


Abb. 40: Bland-Altman-Vergleich zwischen HI\_1+2+3 und HI (Referenz)

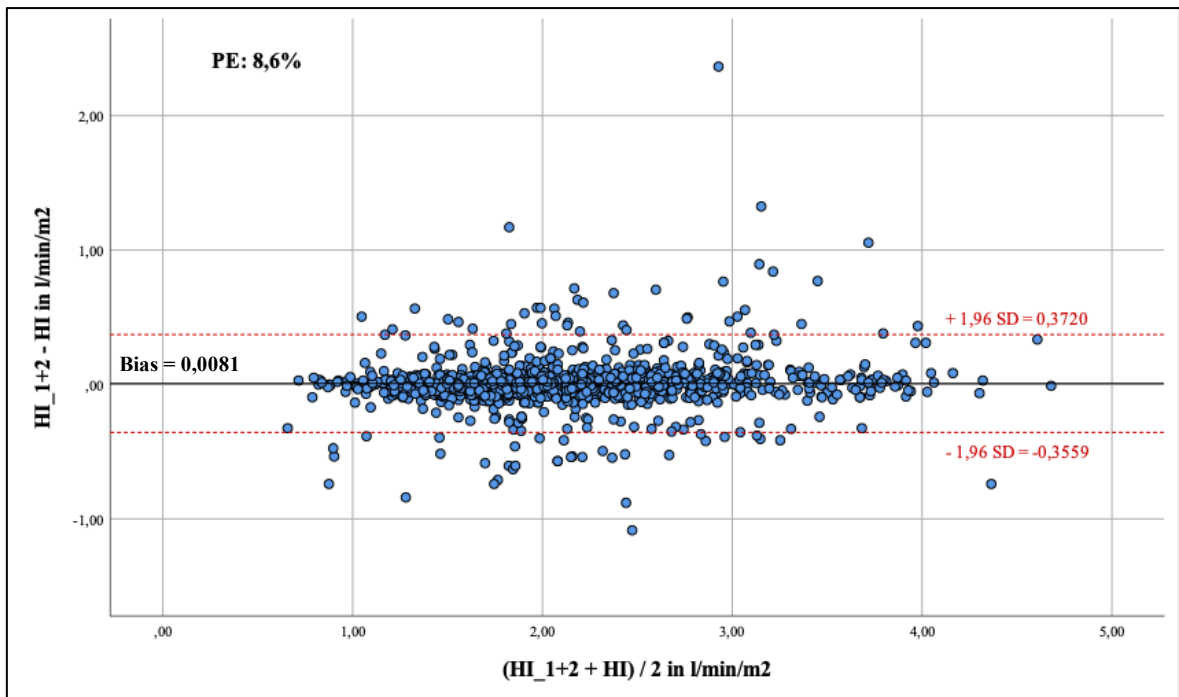


Abb. 41: Bland-Altman-Vergleich zwischen HI\_1+2 und HI (Referenz)

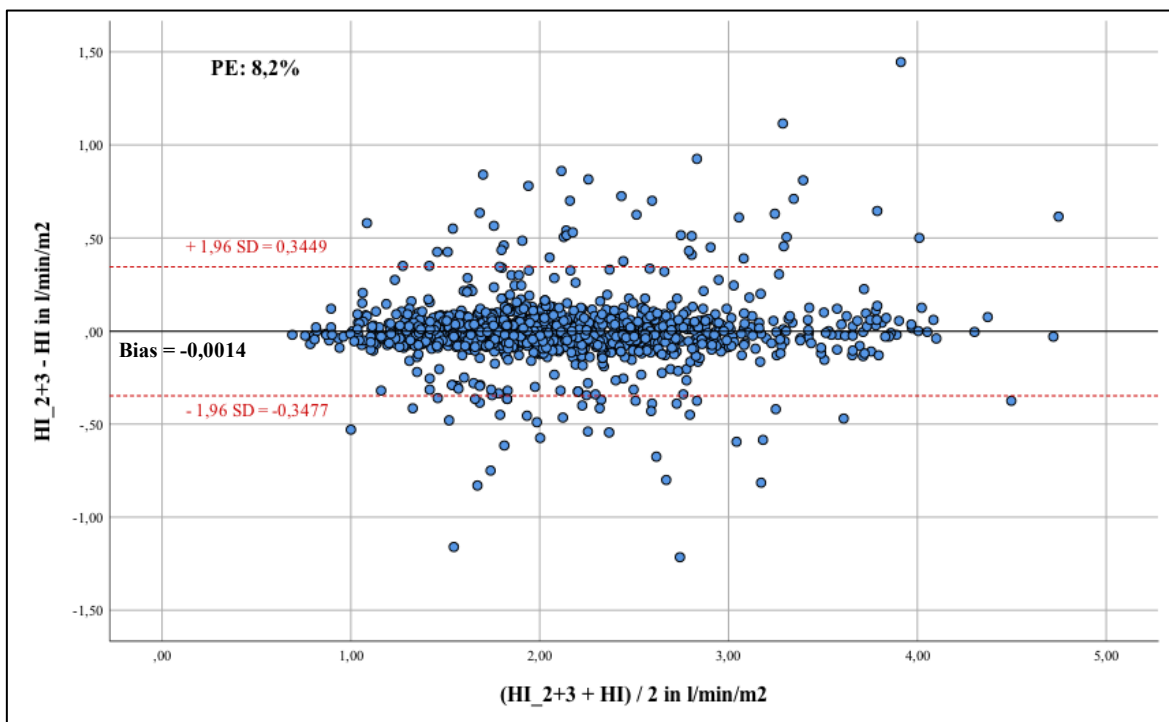


Abb. 42: Bland-Altman-Vergleich zwischen HI\_2+3 und HI (Referenz)

### 3.6.2 Vergleiche des GEDVI

In der deskriptiven Untersuchung des GEDVI traten folgende Mittelwerte zu Tage: GEDVI (Referenz):  $793,540 \pm 172,229$  ml/m<sup>2</sup>, GEDVI\_123:  $795,618 \pm 172,968$  ml/m<sup>2</sup>, GEDVI\_12:  $796,919 \pm 174,187$  ml/m<sup>2</sup>, GEDVI\_23:  $792,825 \pm 173,780$  ml/m<sup>2</sup>. Neben der deskriptiven Statistik wurde bei der Varianten-Analyse des GEDVI auch der Mittelwert-Vergleich anhand Wilcoxon-Rangfolge-Test durchgeführt. Dabei unterschieden sich alle drei Varianten signifikant (GEDVI\_123:  $p = 0,011$ ) bis höchst signifikant (GEDVI\_1+2 und GEDVI\_2+3:  $p = 0,000$ ) von der Goldstandard-Methode.

Die Genauigkeit war in Bland-Altman-Diagrammen erneut bei GEDVI\_2+3 am höchsten ( $-0,66 \pm 43,32$  ml/m<sup>2</sup>). Es folgten wie bei der Analyse der HI-Varianten GEDVI\_1+2+3 ( $2,14 \pm 37,12$  ml/m<sup>2</sup>) und GEDVI\_1+2 ( $3,44 \pm 46,74$  ml/m<sup>2</sup>). Ebenso offenbarte GEDVI\_1+2 mit  $95,0406$  bzw.  $-88,1606$  ml/m<sup>2</sup> die höchsten limits of agreement vor GEDVI\_2+3 mit  $84,24916$  bzw.  $-85,56916$  ml/m<sup>2</sup> und GEDVI\_1+2+3 mit  $74,90304$  bzw.  $-70,62304$  ml/m<sup>2</sup>. Die beste Austauschbarkeit zeigte GEDVI\_1+2+3 (PE: 9,2 %) vor GEDVI\_2+3 (PE: 10,7 %) und GEDVI\_1+2 (PE: 11,2 %).

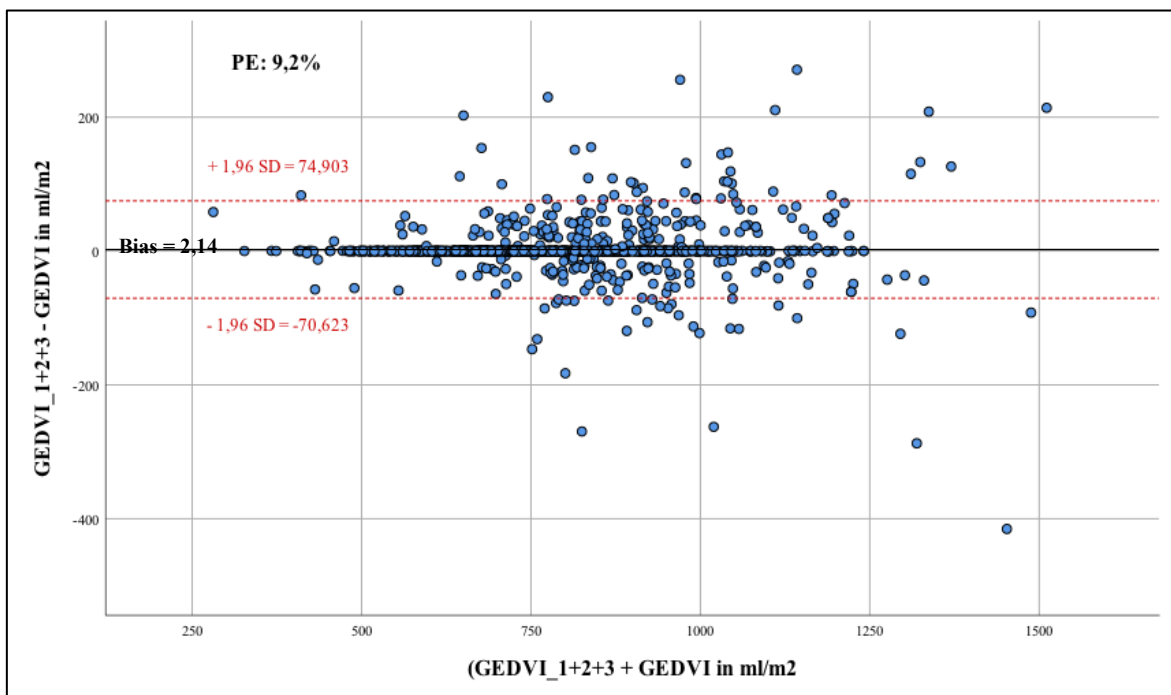


Abb. 43: Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI\_1+2+3 und GEDVI (Referenz)

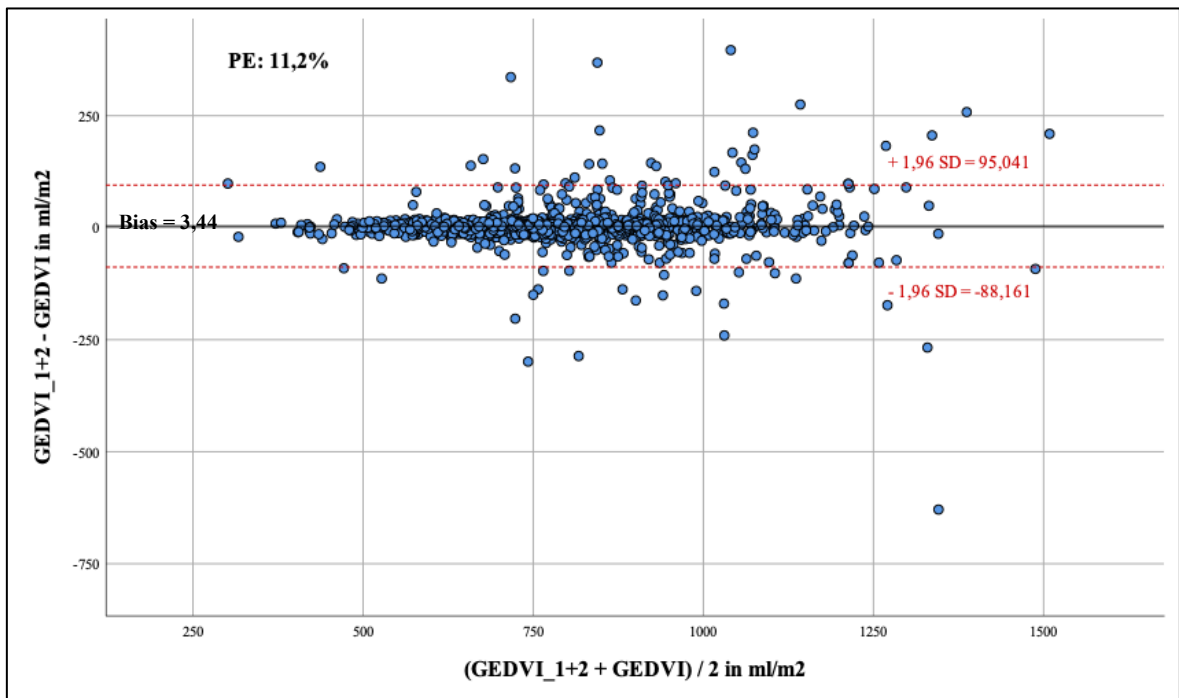


Abb. 44: Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI\_1+2 und GEDVI (Referenz)

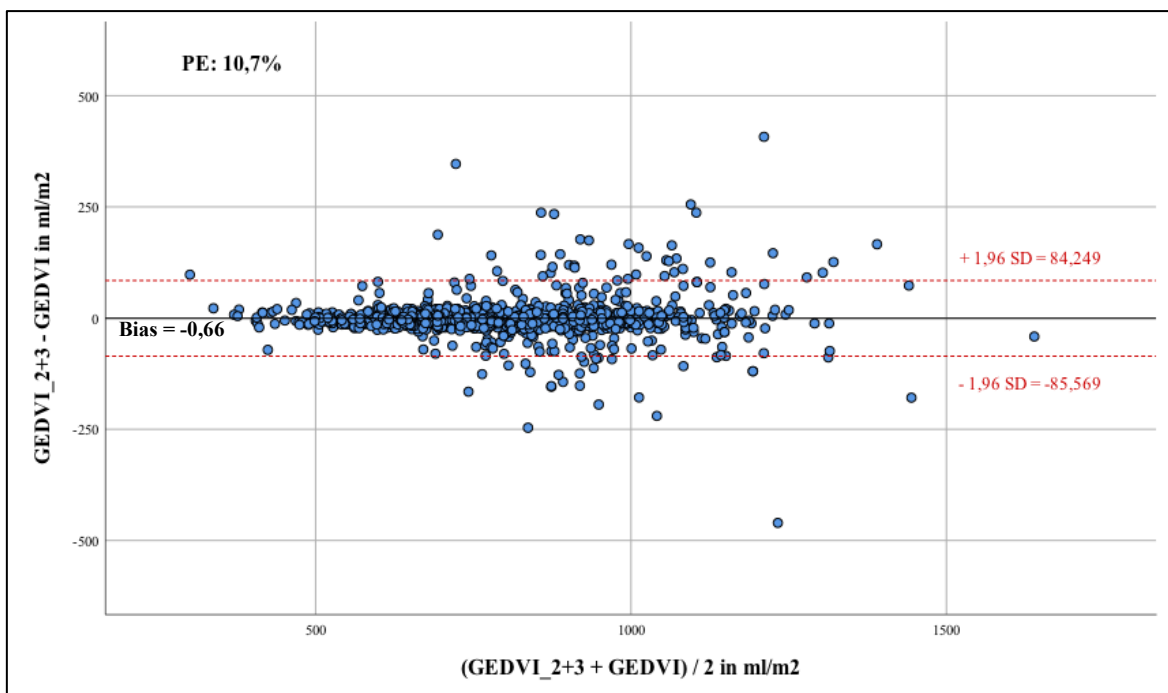


Abb. 45: Bland-Altman-Vergleich zwischen GEDVI\_2+3 und GEDVI (Referenz)



### 3.6.3 Vergleiche des EVLWI

Zuletzt erfolgte auch bei Betrachtung des EVLWI eine deskriptive Analyse der Mittelwerte: EVLWI (Referenz):  $10,73 \pm 4,618$  ml/kg, EVLWI\_123:  $10,706 \pm 4,588$  ml/kg, EVLWI\_12:  $10,713 \pm 4,614$  ml/kg, EVLWI\_23  $10,686 \pm 4,577$  ml/kg.

Der Mittelwert-Vergleich im Wilcoxon-Rangfolge-Test konnte keine signifikanten Unterschiede feststellen (EVLWI\_1+2+3:  $p = 0,688$ , EVLWI\_1+2:  $p = 0,967$ , EVLWI\_2+3:  $p = 0,072$ ). In puncto Genauigkeit konnte diesmal die Kombination aus TD\_1+2 die besten Ergebnisse vorweisen ( $-0,01 \pm 0,73$  ml/kg), gefolgt von EVLWI\_1+2+3 ( $-0,02 \pm 0,53$  ml/kg) und EVLWI\_2+3 ( $-0,04 \pm 0,62$  ml/kg). Die höchsten limits of agreement offenbarte EVLWI\_1+2 vor ( $1,41492$  bzw.  $-1,43491$  ml/kg). Etwas niedriger lagen sie bei EVLWI\_2+3 ( $1,16932$  bzw.  $-1,24932$  ml/kg) und EVLWI\_1+2+3 ( $1,101292$  bzw.  $-1,05292$  ml/kg). Die PE betragen 9,6 % (EVLWI\_1+2+3), 11,3 % (EVLWI\_2+3) und 13,3 % (EVLWI\_1+2).

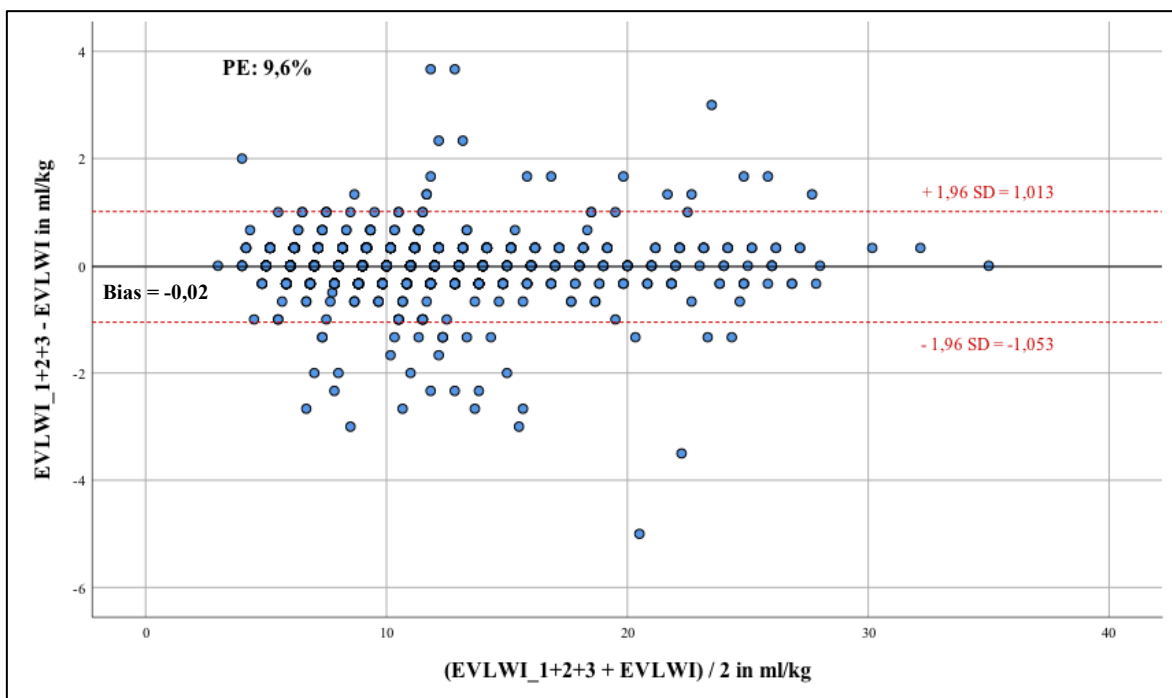


Abb. 46: Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI\_1+2+3 und EVLWI (Referenz)

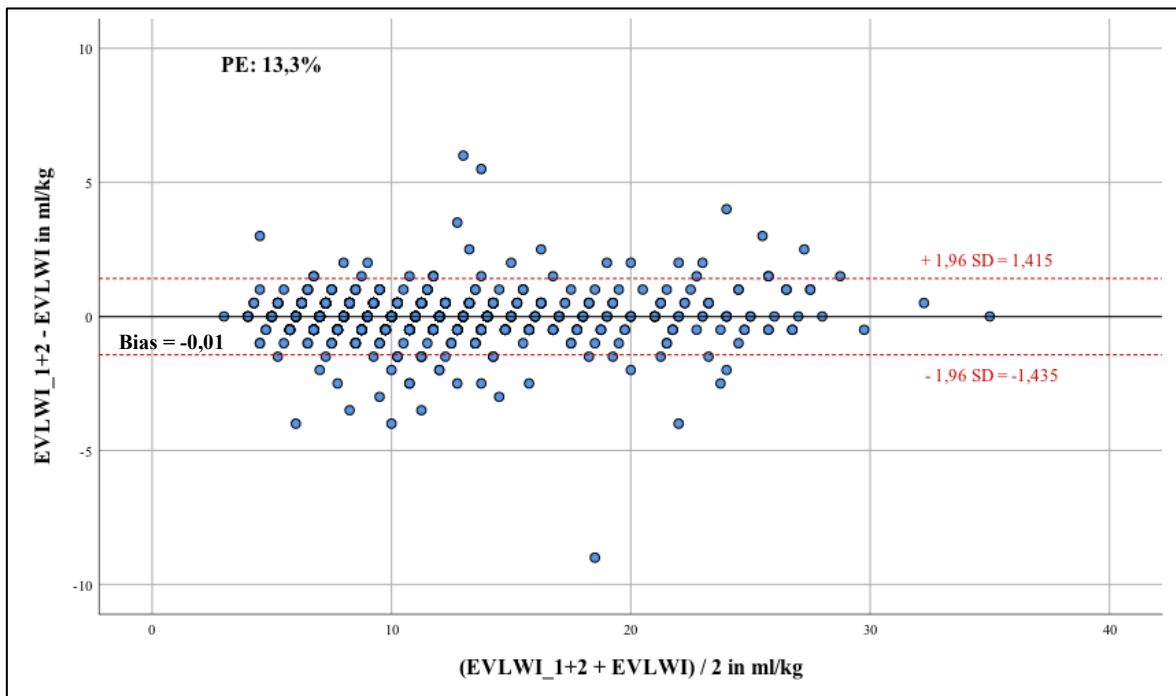


Abb. 47: Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI\_1+2 und EVLWI (Referenz)

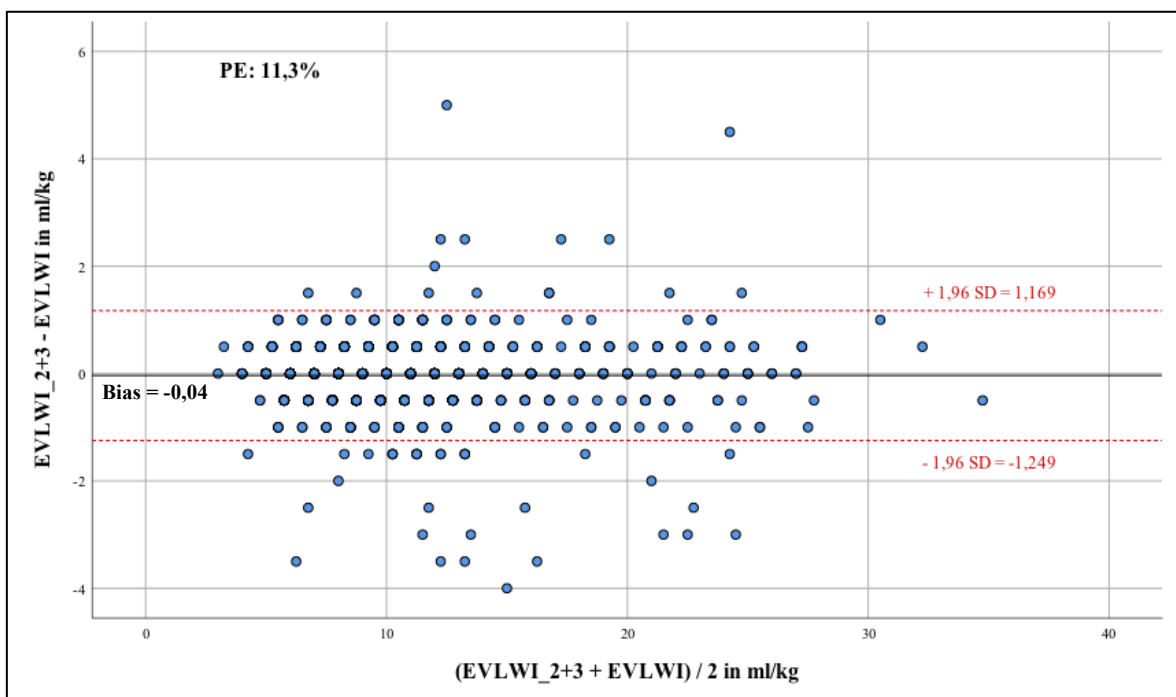


Abb. 48: Bland-Altman-Vergleich zwischen EVLWI\_2+3 und EVLWI (Referenz)

### 3.6.4 Berechnung der Precision und Least significant change

Zur Prüfung der Austauschbarkeit reicht nach Cecconi et al. der PE alleine nicht aus (Cecconi, Rhodes et al. 2009). Um die statistischen Fehler mehrerer Messungen zu berücksichtigen, soll deshalb über die Berechnung des Variationskoeffizienten (CV) und des Fehlerkoeffizienten (CE) die Precision ermittelt werden. In statistischer Hinsicht wird der zufällige Fehler, der eine Ungenauigkeit von einer einzelnen Messung erzeugt, durch den CV beschrieben. Errechnet wird dieser via Division der SD durch den Mittelwert. Werden mehrere Messungen für ein Gesamtergebnis verwendet, ist der CE geeigneter. Dieser wird per Division des CV durch die Wurzel der Anzahl der Messungen ermittelt. Eine Multiplikation mit dem Faktor 2 ergibt dann die Precision (Cecconi, Rhodes et al. 2009). Laut Squara et al. ist dabei ein Präzisionslevel von unter 10 % anzustreben (Squara, Cecconi et al. 2009). Die Formeln sind zur Veranschaulichung noch einmal aufgelistet.

$$CV = \frac{SD}{MW}$$

$$CE = \frac{CV}{\sqrt{n}}$$

$$Precision = 2 \cdot CE$$

Wenn ein Gerät hoch präzise ist, kann es auch kleine Änderungen erkennen. Deswegen sollte zusätzlich zur Precision der Least significant change (LSC) berechnet werden. Dabei handelt es sich um die kleinste gemessene Veränderung, die notwendig ist, um einen echten Unterschied einer Messung zu detektieren (Cecconi, Rhodes et al. 2009). Der LSC ergibt sich aus dem Produkt der Precision mit  $\sqrt{2}$ . Werte < 15 % sind dabei wünschenswert (Cecconi, Dawson et al. 2009, Tagami, Kushimoto et al. 2012).

$$LSC = Precision \cdot \sqrt{2}$$

Unter Berücksichtigung der gesetzten Richtlinien ergaben sich bei Mittelung der ersten drei TD Precision-Ergebnisse von 5,81 % (HI), 5,91 % (GEDVI) und 7,34 % (EVLWI). Die

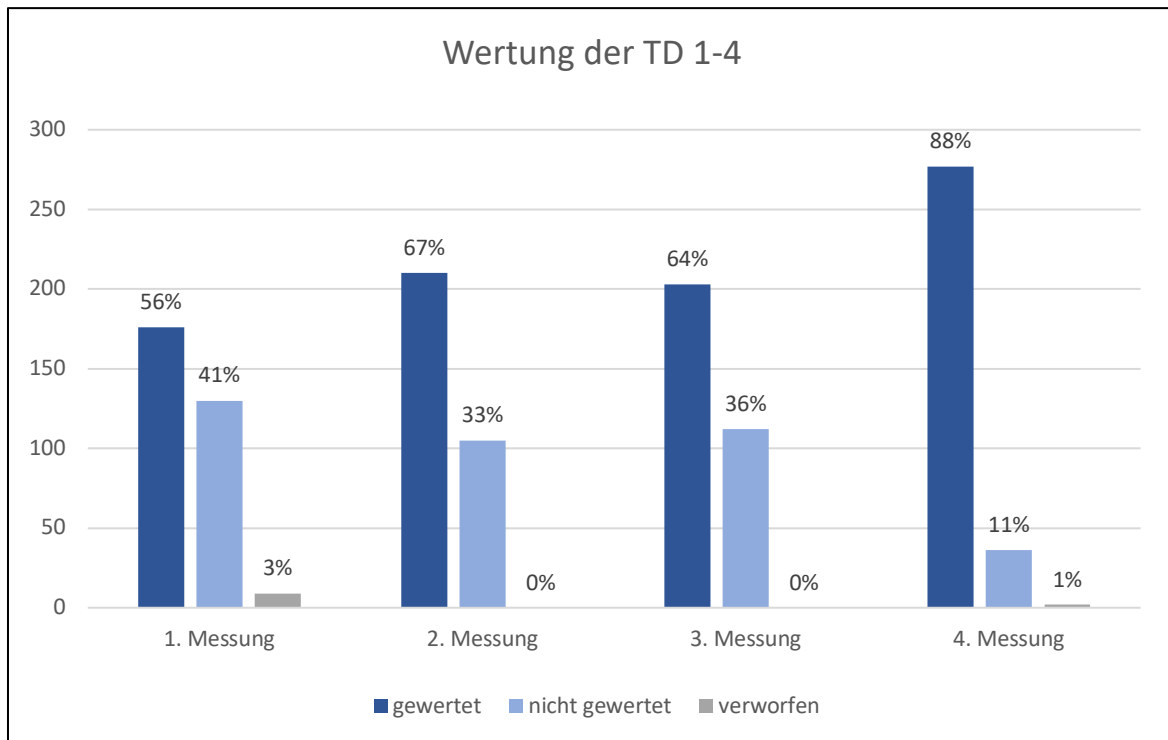
Mittelung ausschließlich der ersten zwei TD offenbarte Werte von 6,63 % (HI), 6,87 % (GEDVI) und 7,61 % (EVLWI). Geringfügig präziser zeigte sich die Konstellation TD\_2+3 mit 5,93 % (HI), 5,95 % (GEDVI) und 7,21 % (EVLWI). Der LSC zeigte bei drei Applikationen Ergebnisse von 8,21 % (HI), 8,36 % (GEDVI) und 10,39 % (EVLWI). Bei der Zusammenfassung der ersten zwei Messungen lagen die Resultate im Bereich von 9,38 % (HI), 9,72 % (GEDVI) und 10,76 % (EVLWI). Die Mittelung der TD\_23 ergab 8,38 % (HI), 8,42 (GEDVI) und 10,20 % (EVLWI).

Selbst bei Betrachtung aller Messungen ohne Berücksichtigung der Richtlinien konnten alle Parameter bei der Mittelung der TD eins bis drei unter der geforderten 10 %-Grenze erfasst werden. Die Precision des HI betrug 6,59 %, des GEDVI 6,69 % und des EVLWI 8,07 %. Auch die Mittelungen von TD\_1 und TD\_2 zeigte laut Squara et al. annehmbare Werte von 7,20 % (HI), 7,38 % (GEDVI) und 8,30 % (EVLWI). Etwas präziser waren erneut die gemittelten TD\_2 und TD\_3 mit 6,87 % (HI), 6,92 % (GEDVI) und 7,96 % (EVLWI).

Der LSC ergab bei TD\_123 9,32 % (HI), 9,46 % (GEDVI) und 11,41 % (EVLWI). TD\_12 offenbarte Werte von 10,18 % (HI), 10,44 % (GEDVI) und 11,74 % (EVLWI). TD\_23 lieferte Ergebnisse von 9,72 % (HI), 9,78 % (GEDVI) und 11,26 % (EVLWI). Letztendlich zeigten sich auch hier alle Werte deutlich kleiner als die geforderten 15 %.

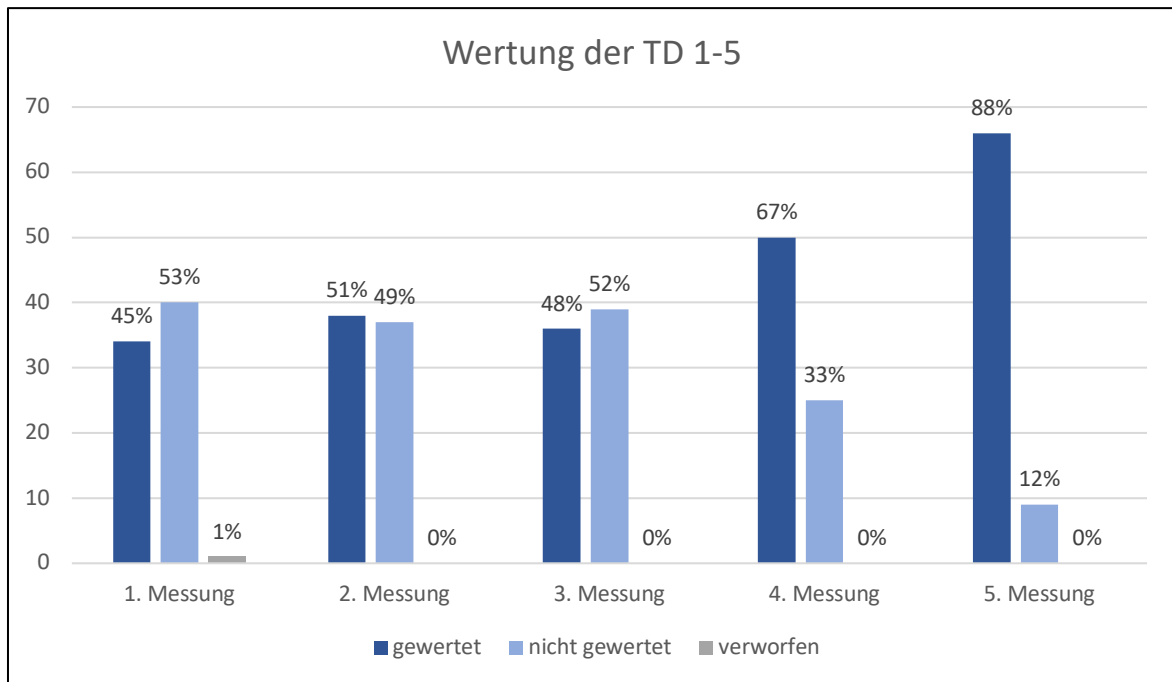
### 3.7 Wertung der TD bei Durchführung einer vierten und fünften Messung

Wie bereits in vorherigen Kapiteln genauer erläutert wurde, wurden bei mangelnder Übereinstimmung der ersten drei Messungen eine vierte und ggf. eine fünfte TD durchgeführt. Bei der Analyse der Wertungen bei vier erfolgten Applikationen fiel auf, dass vor allem die erste Bolusgabe mit 130 (41 %) von insgesamt 315 Fällen am häufigsten aus der Wertung genommen wurde, bzw. in 9 Fällen (3 %) bei fehlerhaften Berechnungen des PiCCO®-Systems verworfen wurde. 176 erste Messungen (56 %) erhielten das Prädikat gewertet. TD\_2 und TD\_3 konnten 210 (67 %) bzw. 204 (64 %) gewertete Messungen aufweisen, 105 (33 %) bzw. 111 (36 %) Messungen wurden nicht gewertet. Bei Durchführung einer vierten TD konnten mit 277 gewerteten Fällen (88 %) vergleichsweise viele Messungen gewertet werden. Nur 36 Bolusgaben (11 %) wurden nicht gewertet, bzw. 9 (1 %) verworfen. Eine Veranschaulichung der Daten zeigt **Abb. 49**.



**Abb. 49:** Wertung der TD bei vier durchgeführten Messungen

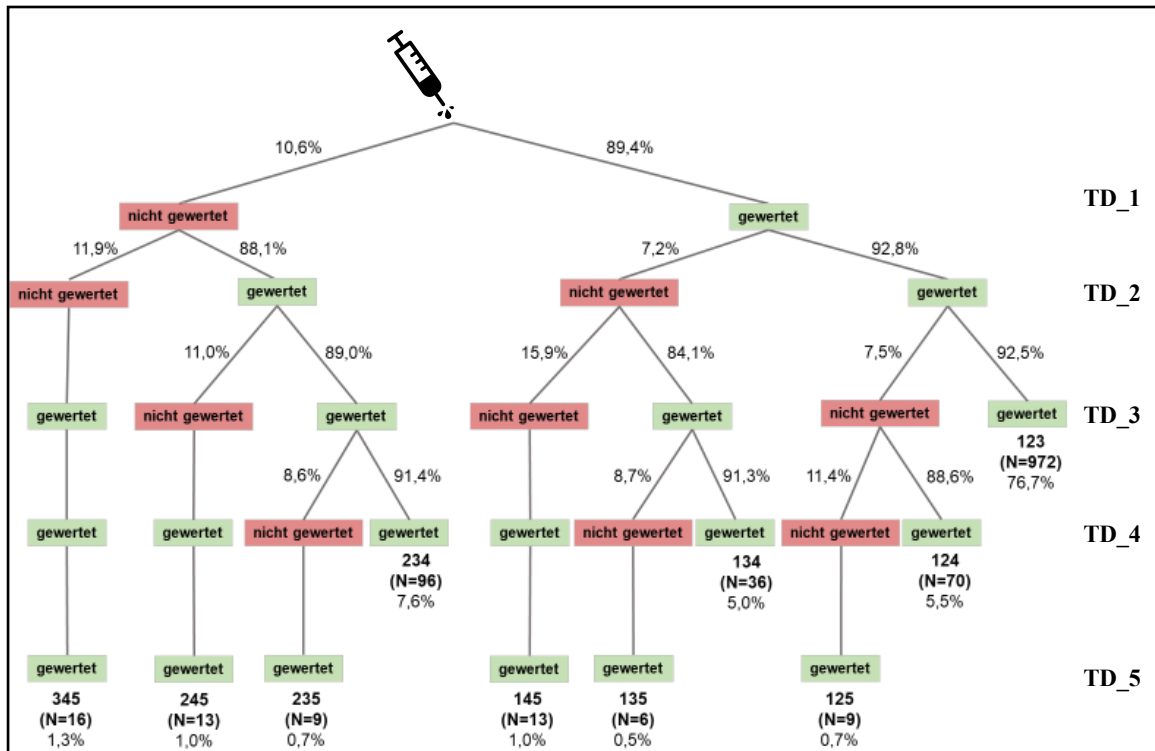
In 75 Fällen musste aufgrund mangelnder Übereinstimmung der ersten vier TD eine fünfte TD durchgeführt werden. Dabei zeigte erneut die erste Bolusgabe die meisten nicht gewerteten ( $N = 40$ , 53 %) bzw. verworfenen Fälle (1). Es folgten die dritte und zweite Messung mit 39 (52 %) und 37 (49 %) nicht gewerteten Aufzeichnungen. Gewertet wurden bei TD\_1 34 (45 %), bei TD\_2 38 (51 %) und bei TD\_3 36 Messungen (48 %). Die Wertungen der vierten und fünften Bolusgaben waren zu den ersten dreien mit 50 (67 %) und 66 Fällen (88 %) vergleichsweise hoch. Nur 25 Fälle (33 %) bei TD\_4 bzw. 9 Fälle (12 %) bei TD\_5 wurden nicht gewertet. Eine Zusammenfassung ist in **Abb. 50** dargestellt.



**Abb. 50:** Wertung der TD bei fünf durchgeführten Messungen

Darüber hinaus wurde bei Einhaltung der Richtlinien von HI und GEDVI die möglichen Kombinationen von drei durchgeführten Messungen in einem Baumdiagramm aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Konstellation in der vorliegenden Studie. Am häufigsten wurden mit 972 Fällen TD\_1, TD\_2 und TD\_3 zusammen gewertet (76,7 %). Es folgten die Konstellationen TD\_234 und TD\_124 mit 96 (7,6 %) bzw. 70 Aufzeichnungen (5,5 %). Eine Übersicht aller Kombinationen mit ihrer Fallzahl und Anteil an allen gewerteten Messungen bietet **Abb. 51**.

Da in 40 Fällen drei Bolusgaben nicht nach den Richtlinien passend zusammengesetzt werden konnten, wurden unter diesen Umständen nur zwei TD gemittelt, die sich im  $HI \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> und im  $GEDVI \pm 100$  ml/m<sup>2</sup> unterschieden. Am häufigsten wurde hierbei die Kombination aus TD\_1 und TD\_2 (N = 23), TD\_2 und TD\_3 (N = 6) und TD\_1 und TD\_3 (N = 5) gewertet.



**Abb. 51:** Baumdiagramm aller möglichen Konstellationen bei Wertung von drei TD unter Einhaltung der selbst auferlegten Richtlinien. Das Diagramm zeigt von oben nach unten die Messungen eins bis fünf. Die Prozentwerte an den Abzweigungen geben die Wahrscheinlichkeit einer gewerteten bzw. nicht gewerteten TD an. N ergibt die Anzahl der erhobenen Konstellationen, die Prozentzahl darunter zeigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer solchen Konstellation in der Studie.

## 4. Diskussion

Durch die weitaus niedrigere Invasivität, ebenbürtige Messgenauigkeit und Möglichkeit der Schlag-für-Schlag-HZV-Messung mittels Pulskonturanalyse stellt der PiCCO® den PAK als Goldstandard in Frage (Sakka, Reinhart et al. 1999, Della Rocca, Costa et al. 2002, Friesecke, Heinrich et al. 2009, De Backer, Bakker et al. 2018). Zudem wartet das PiCCO®-System in Kombination von Volumina und dynamischen Parametern mit einer weitaus besseren Detektion der Volumenreagibilität auf. Die Erfassung des EVLWI stellt ebenso einen zusätzlichen Vorteil bei der Therapieplanung dar und sollte zusammen mit HI und GEDVI im hämodynamischen Management Intensiv-pflichtiger Patienten berücksichtigt werden (Saugel, Huber et al. 2016). Die einzig relevanten Komplikationen können bei der Anlage des arteriellen Zugangs und ZVKs in Form von Punktionsverletzungen, Minderversorgung des nachfolgenden Stromgebietes oder Entzündungen mit Sepsis erfolgen (Belda, Aguilar et al. 2010, von Hintzenstern 2013). Da die Anlage beide Zugänge aber bei der Mehrzahl des Patientenkollektivs auf Intensivstationen standardmäßig erfolgen, müssen diese beim Einsatz des PiCCO®-Systems nicht zusätzlich eingebracht werden. So gesehen erhöht sich die Komplikationsgefahr aufgrund der hämodynamischen Überwachung durch den PiCCO® nur unwesentlich (Wietasch 2011). Das System hat sich in der Vergangenheit als etablierte Methode in der erweiterten hämodynamischen Überwachung erwiesen. Trotzdem kann es besonders bei der Handhabung der Indikator-dilution zu mehreren Fehlerquellen kommen (Hofkens, Verrijcken et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob aufgrund des vorhandenen Totraumvolumens des ZVK die erste Messung der TPTD sich grundlegend von den nachfolgenden unterscheidet. Da neben dem Totraumvolumen der ersten Bolusgabe häufig Fehlerquellen wie Schwankungen des Atemzyklus oder Extrasystolen auftreten, wird in der Fachliteratur eine Minimierung der Abweichungen durch Mehrfachmessung gefordert (Nishikawa and Dohi 1993). Wietasch empfiehlt im Lehrbuch *Praxis der Intensivmedizin* daher bei Benutzung des PiCCO®-System drei bis fünf Messungen gleichmäßig verteilt über den Atemzyklus (Wietasch 2011). Auch Monnet et al. raten bei der erweiterten hämodynamischen Überwachung mittels PiCCO®-System zu mindestens drei Indikator-Applikationen, um eine akzeptable Präzision bei Erhebung der Parameter HI, GEDVI und EVLWI zu erhalten (Monnet, Persichini et al. 2011). Ebenso befürworten Hofkens et al. in einem Review die Durchführung von mindestens drei TD (Hofkens, Verrijcken et al. 2015). Dennoch ist in der



Fachliteratur bisher nicht beschrieben, ob bei Durchführung der ersten TD das Totraumvolumen des ZVK zu einem systematischen Fehler bei der ersten Messung und somit zu einer Verzerrung der gemittelten Parameter führt. Dieser Punkt sollte in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden. Des Weiteren stellte sich die Frage, wie häufig drei durchgeführte TPTD bei Erhebung der Daten nicht ausreichten und daraufhin eine vierte oder gar eine fünfte Bolusgabe erfolgen musste.

Da im klinischen Alltag die Durchführung von mehreren TD zeitaufwändig sein kann, ist der Untersucher am Patienten oft geneigt so wenig Indikator-Applikationen wie nötig auszuführen. Eine mögliche Variante ist dabei nur die Mittelung der ersten drei TD ohne zusätzliche vierte bzw. fünfte Bolusgabe bei abweichenden Ergebnissen. Eine weitere Konstellation ist die Mittelung der zweiten und dritten TD bei Verwerfung der ersten TD aufgrund des Totraumvolumens des ZVK. Zu guter Letzt können auch einfach nur die erste und zweite TD gemittelt werden, um möglichst viel Zeit einzusparen. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb untersucht zu welchem Fehler diese drei Varianten gegenüber dem standardisierten Vorgehen führen würden.

Hierzu erfolgte auf der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts des Isar eine Analyse an 212 Patienten (90 Frauen, 122 Männer), an denen 1724 gemittelte TD durchgeführt wurden. Aufgrund von bewusst falschen Messeinstellungen oder Anlage eines Shalton-Katheters wurden davon jedoch nur 1601 gemittelte TD in die Auswertung mit einbezogen. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs betrug  $63 \pm 14$  Jahre. Die Patienten waren dabei in der Regel schwer erkrankt, wie der APACHE II Score von  $23,4 \pm 7,7$  Punkten zeigt. Die prognostizierte Mortalität lag dadurch bei etwa 40 %.

Basierend auf dieser Methodik wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die erste Messung unterscheidet sich in den Parametern HI und GEDVI signifikant von den nachfolgenden TD.
2. Der theoretische Indikatorverlust bestätigt sich in der Praxis nicht in dem vermuteten Ausmaß.
3. Zusätzliche Messungen waren in 23,3 % der Fälle unter Einhaltung der selbst auferlegten Richtlinien nötig.
4. Die Durchführung von zwei TD ist ausreichend, um eine akzeptable Präzision zu erhalten.

#### 4.1 Vergleich der Einzelmessungen

Nach Aussortierung der Messungen mit Shaldon-Anlage und bewusst falschen Einstellungen aus Gründen der Einheitlichkeit wurden die Parameter HI, GEDVI, EVLWI, HF und MAP zunächst deskriptiv untersucht. Insgesamt wurden so 1601 Fälle analysiert. Dabei zeigten sich bei Betrachtung der TD-Parameter HI, GEDVI und EVLWI erhöhte Werte der ersten Indikator-Bolusgabe gegenüber der zweiten und dritten. Dies lieferte erste Hinweise für eine Überschätzung der ersten Messung durch das Totraumvolumen des ZVK. Weiter fiel auf, dass sich die eben genannten Parameter in TD\_4 und TD\_5 nochmal mit leicht erhöhten Werten von den ersten drei TD unterschieden. Diese Messungen waren jedoch nur erfolgt, wenn mindestens eine der ersten drei Indikator-Applikationen die selbst gesetzten Richtlinien ( $HI \leq \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$ ,  $GEDVI \leq \pm 100 \text{ ml/m}^2$ ) überschritten hatte. Eine Einhaltung von maximalen Differenzen wird auch von Hofkens et al. empfohlen. Allerdings wird in deren Review - im Gegensatz zu absoluten Werten wie in unserer Studie - eine maximale Abweichung von 15 % einer einzelnen TD gegenüber dem Mittelwert aus drei TD geraten (Hofkens, Verrijcken et al. 2015).

Die erhöhten Werte gegenüber den ersten drei Messungen resultierten jedoch nicht aus der Volumenüberladung durch die zusätzlichen Bolusgaben, sondern sind auf ein internes Bias bei durchgeführter TD\_4 und TD\_5 zurückzuführen. Eine Erklärung dafür besteht darin, dass die zusätzlichen Dilutionen TD\_4 und TD\_5 vor allem bei hohen Werten von HI oder GEDVI durchgeführt werden mussten. Wenn man eine ähnliche prozentuale Schwankung der Messergebnisse bei hohen Werten wie bei niedrigeren Werten bedenkt, resultieren letztendlich trotzdem höhere Schwankungen der absoluten Werte.

Im statistischen Testvergleich mittels Wilcoxon-Rangfolge-Test konnten nur signifikante Unterschiede bei den Gegenüberstellungen HI\_1 vs. HI\_2 ( $p = 0,000$ ), GEDVI\_1 vs. GEDVI\_2 ( $p = 0,000$ ), GEDVI\_1 vs. GEDVI\_3 ( $p = 0,000$ ) festgestellt werden. Auch hier ließ die erste Messung somit abweichende Tendenzen erahnen. Die Analyse des EVLWI blieb komplett ohne nachgewiesenen Unterschied. In den Bland-Altman-Diagrammen zeigten dagegen alle drei genannten Parameter in Hinblick auf die ersten drei TD jeweils gute Übereinstimmungen. Der Bias symbolisiert dabei die Genauigkeit, d.h. wie nahe die zu prüfende Messung an die Referenz reicht. Die Präzision versinnbildlicht, wie nahe die Werte wiederholt erfolgter Messungen aneinander liegen (Cecconi, Rhodes et al. 2009). Als ein Maß für die Genauigkeit verschiedener Messmethoden des HI gilt ferner der Percentage Error (Critchley and Critchley 1999). Bis auf den HI der fünften Indikator-Applikation, lagen alle

anderen Bolusgaben bei Verwendung von TD\_2 als Referenz unterhalb der von Critchley et al. geforderten 30 %-Hürde. Damit galten die Messungen HI\_1, HI\_3 und HI\_4 als austauschbar gegenüber der selbst auserkorenen Goldstandard-Messung HI\_2. Gerechtfertigt wurde die Wahl aufgrund des fehlenden Totraumvolumen und der geringsten Volumenentwicklung der nachfolgenden Bolusgaben.

Zur Prüfung einer Austauschbarkeit wurde die Berechnung des PE auch bei der Analyse des GEDVI und EVLWI angewandt. Auch hier zeigten die Vergleiche der ersten drei TD bei allen Parametern gute Ergebnisse im Sinne eines Unterschreitens der 30 %-Grenze. Allerdings muss bei Betrachtung der Prozentwerte des GEDVI und EVLWI angemerkt werden, dass der PE ursprünglich ausschließlich als ein Maß der Genauigkeit des HZV gesehen wurde (Critchley and Critchley 1999).

Deskriptiv wurde darüber hinaus die Entwicklung der HF und des MAP über maximal fünf aufeinanderfolgende TD unter die Lupe genommen. Sie offenbarte eine erhöhte HF bei Untersuchungsbeginn, die am ehesten als eine Sympathikus-Aktivierung im Sinne einer Aufmerksamkeitsreaktion des Patienten zu deuten ist. Da das Herzzeitvolumen und damit der HI von der HF abhängig ist, könnte diese Erhöhung der Herzfrequenz zu Beginn der Untersuchung ein weiterer Grund für die Erhöhung des HI der 1. TD sein.

Bei den nachfolgenden TD pendelte sich die HF durch die Gewöhnung des Patienten an das Setting auf einem stetig abfallenden Niveau ein. Dies bestätigte auch der Wilcoxon-Rangfolge-Test (HF\_1 vs. HF\_2:  $p = 0,000$ , HF\_1 vs. HF\_3:  $p = 0,000$ , HF\_1 vs. HF\_4:  $p = 0,023$ ).

Basierend auf diesen Ergebnissen führt dies zur Bekräftigung der These, dass sich die erste Messung signifikant von den anderen unterscheidet.

Ebenso könnte die sich mit zunehmender Messdauer abfallende HF ein Ergebnis einer langsamen Volumenentwicklung sein. Da mehr Volumen über den Frank-Starling-Mechanismus zur einer Erhöhung des Schlagvolumens führt, könnte gleichzeitig die HF gesenkt werden, um das HZV aufrecht zu erhalten.

Ferner erhöhte sich bei genauerer Betrachtung des Blutdrucks der MAP in der deskriptiven und statistischen Auswertung signifikant nach mehreren Bolusgaben stetig. Auch dies lässt generell eine leichte Blutdrucksteigerung bei Volumenzuwachs mit steigender Messung vermuten.

## 4.2 Indikatorverlust der ersten Thermodilution

Ein weiterer wesentlicher Punkt der vorliegenden Arbeit ist der Indikatorverlust der ersten Messung. Auf das Totraumvolumen des ZVK hochgerechnet, sollten bei der ersten Applikation 0,6 ml (4 %) Indikatorflüssigkeit nicht mit in die Berechnung der TD-Parameter mit einfließen. Theoretisch wäre dadurch auch eine 4 %-Überschätzung der TD-Parameter das Resultat. Die Ergebnisse konnten diese Vermutung jedoch nur ansatzweise bestätigen. Besonders auf den EVLWI zeigte das Totraumvolumens einen geringen Einfluss (0,35 % Überschätzung). Es folgten der HI (0,69 %) und der GEDVI (1,13 %). Da der EVLWI umgekehrt abhängig vom GEDVI ist (siehe 1.7.6.2), ist der niedrige Wert des EVLWI als Ergebnis der höheren Überschätzung des GEDVI zu sehen.

Der Frage einer Überschätzung der ersten Messung ging auch der Kreuztabellenvergleich der o.g. TD-Parameter nach. Mit hoher Signifikanz ( $p = 0,000$ ) verblieben die ersten drei Messungen sowohl bei Analyse des HI, als auch des GEDVI und des EVLWI, in derselben Kategorie. Tendenziell zeigte dabei TD\_1 häufiger eine zu hohe Einstufung als TD\_2 (HI: 26,6 % vs. 25,6 %, GEDVI: 49,8 % vs. 46,0 %, EVLWI: 77,1 % vs. 76,7 %). Ein geringer systematischer Fehler war somit erkennbar. In dem vermuteten Ausmaß bewahrheitete sich die Sorge nach einer auffälligen Überschätzung der ersten Messung jedoch nicht.

Eine Erklärung für die in der Praxis geringere Überschätzung liefert eine Studie von Huber et al. (Huber, Kraski et al. 2014). Darin wird gezeigt, dass bei Verwendung von Raum-temperiertem Indikator gegenüber gekühlter Flüssigkeit eine geringe, aber signifikante Überschätzung der TD-Parameter HI, GEDVI und EVLWI entsteht. Die Ergebnisse dieser Studie finden Bezug zur vorliegenden Arbeit, da rückblickend auch hier unfreiwillig Raum-temperierter Indikator bei der ersten TD verwendet wurde. Der Indikator wird in diesem Fall beispielsweise durch die notwendige Vorfüllung des ZVK mit Raum-temperierter 0,9 % NaCl-Lösung zum Schutz vor Luftembolien bei Anlage des Katheters gebildet. Weitere Vorfüllungen können durch die Gabe von Infusionen oder länger zurückliegende TD zustande kommen. Da sich die Lumina des externalen Teils des ZVK außerhalb des Körpers befinden, nimmt der Inhalt mit der Zeit auch die Temperatur des Raumes an. Bei ca. 21 °C Raumtemperatur wird die Vorfüllung des ZVK im Hinblick auf die Temperaturdifferenz zum Blutkreislauf zu einem Indikator (Huber, Kraski et al. 2014). So gehen letztendlich bei der ersten Messung zwar 0,6 ml an gekühltem Indikator verloren, der jedoch von erwärmten Indikator ersetzt wird. Die Vermischung der beiden Indikatoranteile führte in der vorliegenden Studie dann zur geringen Überschätzung des HI und GEDVI.

Die Fehleinschätzung durch den Raum-temperierten Indikator lässt sich mit Hilfe eines Bruches darstellen, wenn man davon ausgeht, dass die Körpertemperatur ca. 37 °C und die Raumtemperatur bzw. des vorgefüllten extrakorporalen ZVK ca. 21 °C beträgt.

$$\frac{\text{Körpertemperatur in } ^\circ\text{C} - \text{Temperatur Indikator ZVK in } ^\circ\text{C}}{\text{Körpertemperatur in } ^\circ\text{C} - \text{Temperatur Indikator Spritze in } ^\circ\text{C}} =$$

$$\frac{37\text{ }^\circ\text{C} - 21\text{ }^\circ\text{C}}{37\text{ }^\circ\text{C} - 4\text{ }^\circ\text{C}} = \frac{16\text{ }^\circ\text{C}}{33\text{ }^\circ\text{C}} = 48,9\%$$

So gesehen gehen knapp 50 % der 0,6 ml Indikatorflüssigkeit „verloren“, was letztendlich 0,3 ml bzw. 2 % der Indikatorflüssigkeit und somit auch eine 2 %-Überschätzung der Parameter der ersten TD bedeuten würde. Rückblickend auf die Ergebnisse der eigenen Studie reichen die Überlegungen gut an die tatsächlichen Resultate heran (HI 0,69 %, GEDVI 1,13 %).

### 4.3 Wertung der einzelnen Thermodilutionen

Andererseits konnte unter den Vorgaben der selbst auferlegten Richtlinien beobachtet werden, dass bei notweniger Durchführung einer zusätzlichen Messung die erste Applikation zu 44 % nicht gewertet bzw. verworfen wurde. Gegenüber den folgenden TD war dies mindestens 8 % mehr (TD\_2: 33 %, TD\_3: 36 %, TD\_4: 12 %). Musste eine fünfte Messung erfolgen, so wurden knapp die Hälfte aller TD\_1 nicht gewertet bzw. verworfen (54 %). Allerdings lagen auch TD\_2 und TD\_3 in diesem Bereich (49 % bzw. 52 %). Zusätzlich durchgeführte Messungen wurden hingegen häufig gewertet (88 % bei vier Bolusgaben, 67 % bzw. 88 % bei fünf Bolusgaben). Zu beachten ist hier jedoch die Entwicklung eines Bias bei abweichenden ersten drei TD. Bei erfolgter vierter oder fünfter Messung steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die zusätzlichen Indikator-Applikationen innerhalb der Richtlinien mindestens einer der ersten TD zugeordnet werden können. Der Trugschluss, dass zusätzlich erfolgte Bolusgaben als „besser“ oder weniger abweichend erschienen als die Grundmessungen, muss dabei vermieden werden.

Trotz der o.g. Ergebnisse darf nicht vergessen werden, dass unter Einhaltung der Richtlinien von 1267 gemittelten Untersuchungen in 1133 Fällen (89,4 %) die erste Messung gewertet werden konnte. Die bisher geäußerten Bedenken bezüglich fehlender Übereinstimmung

bzw. markanter Überschätzung gegenüber nachfolgenden TD waren also unbegründet. Eine Durchführung mindestens einer zusätzlichen Messung war in 315 Fällen notwendig (24,8 %), eine fünfte Messung musste in 75 Fällen erfolgen (5,9 %).

#### 4.4 Variantenvergleich gegenüber dem Goldstandard

Um im klinischen Alltag ein genaues Abbild der Hämodynamik eines Patienten zu erlangen, wurden, wie bereits erwähnt, möglichst drei Messungen gemittelt, die geringere Abweichungen untereinander hatten als  $\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$  den HI betreffend und  $\pm 100 \text{ ml/m}^2$  den GEDVI betreffend. Eine Mittelung von drei TD-Ergebnisse unter Einhaltung dieser Richtlinien wurde als Goldstandard bei Erhebung der Daten angesehen. Ein weiteres Hauptziel dieser Dissertation war es festzustellen, ob verschiedene, selbst gewählte Varianten gemittelter TD Kriterien für eine Austauschbarkeit gegenüber diesem Goldstandard aufweisen konnten. Als Varianten wurde auf die gemittelten Messungen eins, zwei und drei (TD\_123), die gemittelten Messungen ein und zwei (TD\_12) und die gemittelten Messungen zwei und drei (TD\_23) zurückgegriffen. Die erste Variante wurde ausgewählt, da die TD\_123 im klinischen Alltag am häufigsten genutzt werden. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde diese Konstellation in 972 Fällen (76,7 %) verwendet. Monnet et al. raten in ihrer Studie *Precision of the transpulmonary thermodilution measurements* zur Mittelung der ersten drei Indikator-Applikationen (Monnet, Persichini et al. 2011). Die zweite und dritte Konstellation unserer Arbeit sollten prüfen, ob auch ein Mittelwert aus zwei erfolgten Bolusgaben statistisch vertretbar wäre. 2009 hatten Gondos et al. bereits diesen Vorschlag nach statistischer Untersuchung an einer Datenbank von 30 Patienten vorgebracht, da in deren Studie die Präzision auch nach zwei Messungen ausreichend war (Gondos, Marjanek et al. 2009). Im klinischen Alltag würde dies bei Weglassen unnötiger Messungen eine Zeitersparnis gewährleisten und einer unnötigen Volumenüberladung vorbeugen. Gerade bei Patienten auf Intensivstationen mit einem erhöhten Auftreten von Herzinsuffizienz oder Lungenödem wäre dies von Vorteil (Gondos, Marjanek et al. 2009). Die Mittelung von TD\_12 wurde gewählt, da sie für das Personal am schnellsten durchzuführen ist, die Konstellation TD\_23 wurde aufgrund des fehlenden potentiellen Indikatorverlustes der TD\_1 verwendet.

Die Austauschbarkeit der verschiedenen Konstellationen gegenüber dem Goldstandard konnte mittels Berechnung des PE für alle drei Parameter am wahrscheinlichsten für TD\_123 nachgewiesen werden (HI: 6,6 %, GEDVI: 9,1 %, EVLWI: 9,6 %). Auch die anderen Konstellationen konnten die 30 %-Grenze des PE deutlich unterbieten und galten somit

als gleichwertig gegenüber dem Goldstandard. Im Wilcoxon-Rangfolge-Test zeigten sich jedoch komplett unterschiedliche Ergebnisse. Während bei Testung des HI nur TD\_12 ( $p = 0,410$ ) keinen signifikanten Unterschied zur Referenz-Methode aufweisen konnte, so bleiben bei Analyse des EVLWI alle Varianten ohne Unterschied (EVLWI\_1+2+3:  $p = 0,688$ , EVLWI\_1+2:  $p = 0,967$ , EVLWI\_2+3:  $p = 0,072$ ). Alle Konstellationen des GEDVI wiederum offenbarten signifikante Unterschiede (TD\_123:  $p = 0,011$ , TD\_12 und TD\_23:  $p = 0,000$ ).

Die Genauigkeit in Form des Bias lag bei Analyse des HI und GEDVI bei TD\_23 am höchsten und stützt somit die These der Überschätzung von TD\_1. Bei Betrachtung des EVLWI konnte TD\_23 die besten Ergebnisse vorweisen. Die Präzision betreffend lag bei allen Parametern die Variante aus den ersten drei gemittelten Messungen vorne. Rückblickend lässt die gute Übereinstimmung der vorgeschlagenen Varianten einen Einsatz im klinischen Alltag absolut realistisch und vernünftig erscheinen. Vor allem die Durchführung von nur zwei TD wäre sehr Zeit ersparend und würde einer Volumenüberladung der Patienten vorbeugen. Bemerkenswert ist hierzu vor allem das Ergebnis des Wilcoxon-Tests. Hier konnte bei der Untersuchung des HI nur unsere vorgeschlagene Variante TD\_12 keinen signifikanten Unterschied zum Goldstandard aufweisen.

Nach Cecconi et al. gehören zu einer statistischen Vergleichbarkeit zweier Methoden jedoch nicht nur der Bias als Maß der Genauigkeit, die Limits of agreement bzw. das 95 %-Konfidenzintervall als Maße der Präzision und der PE bei Analyse des HI als Maß der Austauschbarkeit. Hinzugezogen wird außerdem der Begriff der Precision, die sich aus dem Variationskoeffizienten und dem Fehlerkoeffizienten errechnet (Cecconi, Rhodes et al. 2009). Dabei ist ein Wert von unter 10 % anzustreben (Squara, Cecconi et al. 2009). Anzumerken sei, dass der Begriff der Precision semantisch irreführend ist. Wenn man von Präzision spricht, ist logischerweise eine hohe Prozentzahl wünschenswert. Da aber ein möglichst niedriger Wert anzustreben ist, der die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Fehlers der Messserie angibt, wäre wohl die Bezeichnung „Präzisionskoeffizient“ besser.

In der Fachliteratur sind bisher drei aufeinanderfolgende TD für eine adäquate Precision gefordert. Eine Studie von Monnet et al. aus dem Jahr 2011 konnte an 91 Patienten mit jeweils einer Messserie von fünf Bolusgaben am PiCCO®-System eine Notwendigkeit der Durchführung von mindestens drei TD nachweisen (Monnet, Persichini et al. 2011). Zwei TD reichten für eine adäquate Precision nach Squara et al. nicht aus, erst drei Indikator-

Applikationen sorgten für Werte der Parameter HI, GEDVI und EVLWI unterhalb der geforderten 10 %-Hürde. Neben den eigenen Ergebnissen stützen Monnet et al. ihre Aussagen auch auf eine Arbeit von Stetz et al. (Stetz, Miller et al. 1982). Darin wird nach statistischer Analyse der Fachliteratur ebenfalls empfohlen für eine adäquate Genauigkeit drei TD durchzuführen. Kritisch anzumerken sei, dass diese Arbeit bereits sehr lange zurückliegt und sich die Daten auch auf die PATD und nicht auf die TPTD beziehen.

Ebenso raten Cecconi et al. auf Basis ihrer Studie aus dem Jahr 2009 zur Durchführung von mindestens drei Dilutionen, um eine Precision von unter 10 % zu erhalten (Cecconi, Dawson et al. 2009). Untersucht wurde dabei jedoch nur der HI. Anzumerken ist ferner, dass die Dilutionen nicht als Thermodilution erfolgten, sondern mit dem LiDCO<sup>®</sup>-System auf Basis einer Lithium-Dilution durchgeführt wurden.

Im Gegensatz dazu steht eine Studie aus dem Jahr 2009 von Gondos et al. (Gondos, Marjanek et al. 2009). An 30 Patienten, die jeweils einer Messserie von 5 Indikator-Applikationen unterzogen wurden, zeigte sich eine ausreichende Precision des PiCCO<sup>®</sup>-Systems nach bereits zwei TD. Allerdings wurden nur HI und GEDVI ohne EVLWI untersucht.

Eine Arbeit, die einer genaueren Betrachtung bedarf, ist ferner eine Studie von Tagami et al. (Tagami, Kushimoto et al. 2012). Die Untersucher raten auch hier für eine ausreichende Precision der TD-Parameter zur Durchführung von mindestens drei Indikator-Applikationen. Jedoch unterschreiten HI, GEDVI und EVLWI bereits nach zwei TD bei Weitem die geforderte 10 %-Hürde von Squara (Squara, Cecconi et al. 2009). Auch die LSC liegen nach zwei Bolusgaben im Bereich von 10 % und damit deutlich unter der empfohlenen Grenze von 15 % (Cecconi, Dawson et al. 2009, Tagami, Kushimoto et al. 2012). Lediglich die statistische Analyse des PVPI lässt Tagami et al. aufgrund erhöhter Precision- und LSC-Werte zu einer Durchführung von drei TD verleiten.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit geht bei Betrachtung der Precision hervor, dass anstatt der in der Fachliteratur geforderten drei aufeinanderfolgenden TD die Durchführung von nur zwei TD ausreichend ist. Nach den Forderungen von Squara et al. waren die Kriterien für eine ausreichende Precision sowohl mit, als auch ohne Verwendung von Richtlinien, bei allen drei betrachteten Parametern absolut erfüllt. Ebenso befanden sich der LSC des HI, GEDVI und EVLWI im adäquaten Bereich. Auch hier kann im Hinblick auf Zeitersparnis und Vorbeugen von Volumenüberladung für eine Durchführung von nur zwei TD plädiert werden.



Die Ergebnisse der eigenen Studie werden zu guter Letzt sowohl durch eine deutlich höhere Anzahl von Patienten, als auch durch eine höhere Anzahl an durchgeführten TPTD gestützt, als die Studien, die die Durchführung von mindestens drei Dilutionen empfehlen. Eine Übersicht hierzu bildet abschließend **Tab. 26**.

Studie	Gerät	Anzahl der Patienten	Anzahl der Messungen	Untersuchte Parameter	Empfohlene Dilutionen
Cecconi 2009	LiDCO®	35	53	HI	3
Gondos 2009	PiCCO®	30	30	HI GEDVI	2
Monnet 2011	PiCCO®	91	91	HI GEDVI EVLWI	3
Tagami 2012	PiCCO®	88	462	HI GEDVI EVLWI PVPI	3
Eigene Studie	PiCCO®	212	1601	HI GEDVI EVLWI	2

**Tab. 26:** Studienübersicht mit Empfehlung der Anzahl an Dilutionen

#### 4.5 Limitationen und Ausblick

In der Fachliteratur waren sich Experten bisher uneinig, wie viele TD eine ausreichende Genauigkeit und Präzision gewährleisten. Es ist nicht endgültig geklärt, ob dafür zwei oder drei TD vom klinischen Personal durchgeführt werden müssen. Allerdings gibt es dazu auch zu wenige Studien, um eine eindeutige Tendenz aussprechen zu können.

Mit der vorliegenden Arbeit kann dabei eine klare Empfehlung zur Applikation von nur zwei Indikatorboli gegeben werden. Dies kann insofern als gewichtende Aussage gegenüber den anderen Arbeiten ausgelegt werden, da die Fallzahl an Patienten und seriellen Messungen in dieser Studie deutlich höher liegt als in den bisher erfolgten. Ein schwerwiegender systematischer Fehler konnte aufgrund des Totraumvolumens des ZVK nicht festgestellt werden. Deswegen kann klar zu einer Durchführung von nur zwei TD geraten werden. Auch wenn

dabei die Variante TD\_23 etwas präziser erscheint, sollte einer Mittelung der ersten zwei TD aufgrund des Faktors Zeitersparnis nichts im Wege stehen.

Bei Erhebung und Auswertung bzw. Analyse der Daten gibt es jedoch noch ein paar Limitationen anzumerken. Die Arbeitsgruppe, die für die Erhebung der Daten zuständig war, bestand aus vier Doktoranden. Zur Auswertung wurde die eigene Datenbank durch Daten einer zweiten Doktorandengruppe, der ebenfalls vier Personen angehörten, ergänzt. Bei acht unterschiedlichen Untersuchern kann es dabei zu Unterschieden bei der Erhebung der Daten kommen. Dies betrifft nicht nur die Durchführung der TD, sondern auch die Dokumentation der Daten am Patientenbett oder die Eingabe der Daten in Microsoft Excel als digitalen Speicher. Die Sorgfalt unterscheidet sich dabei von Untersucher zu Untersucher.

Ferner erfolgten die TD nicht nach einem festen Schema wie in anderen Studien, sondern nach klinischem Erfordernis. Es wurde jedoch versucht möglichst einen festen Rhythmus von acht Stunden nach Empfehlung der Hersteller-Firma einzuhalten.

Auch bei der Auswertung der Daten sind Limitationen zu erwähnen. So wurde bei den Vergleichen der Einzelmessungen untereinander und den Gegenüberstellungen verschiedener gemittelter TD-Varianten auch bei den Parametern GEDVI und EVLWI der PE zur Analyse verwendet. Dieser ist jedoch nicht für diese Parameter validiert und bisher nur für das HZV gültig.

Ebenso ist die Verwendung der zweiten TD bei den Vergleichen der Einzelmessungen als Goldstandard kritisch zu betrachten. Die theoretischen Überlegungen als Referenz-Methode mögen durchaus berechtigt und sinnvoll erscheinen, allerdings gibt es keinen wissenschaftlichen Beweis, dass die zweite Messung als vollkommenste angesehen werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Das erweiterte hämodynamische Monitoring bildet einen wichtigen Eckpfeiler bei der modernen Überwachung von Intensivpatienten. Im Hinblick auf Diagnostik und weitere Therapieplanung ist es für das behandelnde medizinische Personal essentiell stetig eine Übersicht über den aktuellen Volumenstatus und die verrichtete Herzarbeit kritisch kranker Patienten zu haben. Ein weit verbreitetes Messsystem des erweiterten hämodynamischen Monitorings ist das PiCCO®-System. Das Messprinzip dieses Systems beruht auf der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) und der Pulskonturanalyse. Als Indikator der TPTD wird auf 4°C gekühltes 0,9% NaCl verwendet. Zusätzlich zu den Werten des Herzzeitvolumens (HZV) erhält der Untersucher nach jeder TD Information über extravaskuläres Wasser in der Lunge (EVLW) sowie Vorlastparameter wie das globale enddiastolische Volumen (GEDV). Hochgerechnet auf die Körperoberfläche werden diese Hauptparameter der TPTD bevorzugt als Index wiedergegeben (HI, EVLWI, GEDVI). Um Ungenauigkeiten der stetigen HZV-Erfassung über die Pulskonturanalyse zu vermeiden, ist alle 8 Stunden eine Neukalibrierung über drei gemittelte TDs nötig. Lagen in der vorliegenden Studie besondere Ausreißer vor, erfolgte eine vierte bzw. fünfte TPTD, wie auch in der Literatur empfohlen. Um Ausreißer ausschließen zu können, wurden für den HI als Richtlinie eine maximale Differenz von 0,50 l/min/m<sup>2</sup> und für den GEDVI eine maximale Differenz von 100 ml/m<sup>2</sup> zwischen zwei Einzelmessungen festgesetzt. Messungen, die diese Vorgaben erfüllten, wurden als „gültig“ bezeichnet. War die Differenz zwischen zwei Einzelmessungen größer, musste eine vierte Messung durchgeführt werden. Falls diese auch keine Übereinstimmung mit den vorherigen Werten ergab, folgte eine fünfte TD. So sollte letztendlich sichergestellt werden, dass der HI und der GEDVI dreier Einzelmessungen innerhalb der oben gesetzten Richtlinien lagen. In der Literatur gibt es bislang die Empfehlung für eine ausreichende Präzision den Mittelwert von 3 einzelnen TPTDs zu berechnen. Allerdings sind sich Experten uneinig, ob nicht auch 2 TDs für eine akzeptable Präzision ausreichen. Eine mögliche Fehlerquelle der ersten TD liegt in der Injektion des ersten Indikatorbolus über einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Aufgrund des geringen Totraumvolumens des ZVK verbleibt bei der ersten TD ein geringer Anteil des Indikators im ZVK. Für die erste TD steht somit nicht das volle Indikatorvolumen zur Verfügung. In der Fachliteratur ist bisher nicht beschrieben, ob dadurch ein systematischer Fehler und somit eine Verzerrung der gemittelten Parameter resultiert. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob aufgrund des vorhandenen Totraumvolumens des ZVK die erste TD sich grundlegend von den nachfolgenden unter-

scheidet. Ferner sollte geprüft werden, ob auch zwei anstatt drei gemittelte TDs eine adäquate Präzision zeigen. Da im klinischen Alltag die Durchführung von mehreren TDs zeitaufwendig sein kann, ist man als Untersucher geneigt so wenig Indikator-Applikationen wie nötig auszuführen. Hierfür wurde ein Kollektiv aus 212 Patienten untersucht, das auf der Intensivstation 2/22 im Klinikum rechts der Isar München untergebracht war. Aus diesem Kollektiv wurden 1601 gemittelte TDs in die Auswertung mit einbezogen. Basierend auf dieser Methodik wurde nach statistischer Analyse mittels Wilcoxon-Rangfolgetest festgestellt, dass sich die erste TD signifikant in den Parametern HI und GEDVI von der nachfolgenden TD unterscheidet. Allerdings konnte der theoretische Indikatorverlust sich in der Praxis nicht in dem vermuteten Ausmaß bestätigen. Bei der Gegenüberstellung des EVLWI konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die durchschnittlich deutlich höheren Mittelwerte von HI, GEDVI und EVLWI einer vierten und fünften TD sind letztendlich auf einen Bias selektierter Messungen zurückzuführen. Belege hierfür sind die nicht signifikanten Unterschiede der zusätzlichen Messungen TD\_4 und TD\_5 im Wilcoxon-Rangfolge-Test. Eine Erklärung dafür besteht darin, dass die zusätzlichen Dilutionen TD\_4 und TD\_5 vor allem bei hohen Werten durchgeführt werden mussten. Wenn man eine ähnliche prozentuale Schwankung der Messergebnisse bei hohen Werten wie bei niedrigeren Werten bedenkt, resultieren letztendlich trotzdem höhere Schwankungen der absoluten Werte.

Auch anhand der Berechnung des Percentage Error galt sowohl die erste Messung im Hinblick auf alle drei Parameter als austauschbar gegenüber der zweiten und dritten, als auch die Mittelung der ersten beiden TDs austauschbar gegenüber der aktuellen Empfehlung von drei gemittelten TDs. Trotz des signifikanten Unterschiedes von HI und GEDVI der ersten TD im Wilcoxon-Test gegenüber den nachfolgenden TDs konnte auch nach Mittelung der ersten beiden TDs durch Berechnung von Precision und Least significant change (LSC) eine akzeptable Präzision festgestellt werden. Im Hinblick auf Zeitersparnis und Vorbeugen von Volumenüberladung kann in der vorliegenden Arbeit klar für die Durchführung von nur zwei TDs plädiert werden. Insgesamt liegen nach aktueller Studienlage bisher wenig Daten vor, um eine eindeutige Empfehlung aussprechen zu können, ob zwei oder drei TDs gemittelt werden sollen. Die vorliegende Arbeit kann im Hinblick darauf jedoch eine gewichtige Aussage treffen, da die Fallzahl der Patienten und die seriellen Messungen deutlich höher liegen als in den bisher erfolgten Studien. Weitere Studien hierfür wären wünschenswert, um eindeutige Empfehlungen für die Anzahl durchzuführender TDs auszusprechen.

## Literaturverzeichnis

- Ameloot, K., K. Van De Vijver, O. Broch, N. Van Regenmortel, I. De Laet, K. Schoonheydt, H. Dits, B. Bein and M. L. Malbrain (2013). "Nexfin noninvasive continuous hemodynamic monitoring: validation against continuous pulse contour and intermittent transpulmonary thermodilution derived cardiac output in critically ill patients." ScientificWorldJournal **2013**: 519080.
- Baars, T. E., R. (2011). Internistische Intensiv- und Notfallmedizin. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Batz, G. and M. Dinkel (2016). "Hämodynamisches Monitoring - Bildgebende bzw. Ultraschallverfahren." Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **51**(10): 626-634.
- Bein, B., F. Worthmann, P. H. Tonner, A. Paris, M. Steinfath, J. Hedderich and J. Scholz (2004). "Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output." J Cardiothorac Vasc Anesth **18**(2): 185-189.
- Belda, F. J., G. Aguilar, J. L. Teboul, D. Pestaña, F. J. Redondo, M. Malbrain, J. C. Luis, F. Ramasco, A. Umgelter, J. Wendon, M. Kirov, E. Fernández-Mondéjar, P. I. G. for the, C. Ferrando, A. Riquelme, R. Cabadas, Z. Molnar, S. G. Sakka, M. Madrazo, A. A. Smetkin and A. Gómez-Rice (2010). "Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring‡." BJA: British Journal of Anaesthesia **106**(4): 482-486.
- Belloni, L., A. Pisano, A. Natale, M. R. Piccirillo, L. Piazza, G. Ismeno and G. De Martino (2008). "Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echocardiography, and pulmonary artery catheter." J Cardiothorac Vasc Anesth **22**(2): 243-248.
- Berkenstadt, H., N. Margalit, M. Hadani, Z. Friedman, E. Segal, Y. Villa and A. Perel (2001). "Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery." Anesth Analg **92**(4): 984-989.
- Berlin, D. A. and J. Bakker (2015). "Starling curves and central venous pressure." Crit Care **19**: 55.
- Biais, M., O. Bernard, J. C. Ha, C. Degryse and F. Sztark (2010). "Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery." Br J Anaesth **104**(4): 407-413.
- Bland, J. M. and D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet **1**(8476): 307-310.
- Boyd, J. H., J. Forbes, T. A. Nakada, K. R. Walley and J. A. Russell (2011). "Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality." Crit Care Med **39**(2): 259-265.
- Broch, O., J. Renner, J. Höcker, M. Gruenewald, P. Meybohm, J. Schöttler, M. Steinfath and B. Bein (2011). "Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery." Critical Care **15**(1): R76.
- Cannesson, M., Y. Le Manach, C. K. Hofer, J. P. Goarin, J. J. Lehot, B. Vallet and B. Tavernier (2011). "Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach." Anesthesiology **115**(2): 231-241.

- Cavallaro, F., C. Sandroni, C. Marano, G. La Torre, A. Mannocci, C. De Waure, G. Bello, R. Maviglia and M. Antonelli (2010). "Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies." Intensive Care Med **36**(9): 1475-1483.
- Cecconi, M., D. Dawson, R. M. Grounds and A. Rhodes (2009). "Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique." Intensive Care Medicine **35**(3): 498-504.
- Cecconi, M., A. K. Parsons and A. Rhodes (2011). "What is a fluid challenge?" Curr Opin Crit Care **17**(3): 290-295.
- Cecconi, M., A. Rhodes, J. Poloniecki, G. Della Rocca and R. M. Grounds (2009). "Bench-to bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output." Crit Care **13**(1): 201.
- Cheung, A. T., J. S. Savino, S. J. Weiss, S. J. Aukburg and J. A. Berlin (1994). "Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function." Anesthesiology **81**(2): 376-387.
- Collins, S., F. Girard, D. Boudreault, P. Chouinard, L. Normandin, P. Couture, M.-J. Caron and M. Ruel (2005). "Le Doppler œsophagien et la thermodilution ne sont pas interchangeables pour préciser le débit cardiaque." Canadian Journal of Anesthesia **52**(9): 978.
- Connors, A. F., Jr., T. Speroff, N. V. Dawson, C. Thomas, F. E. Harrell, Jr., D. Wagner, N. Desbiens, L. Goldman, A. W. Wu, R. M. Califf, W. J. Fulkerson, Jr., H. Vidaillet, S. Broste, P. Bellamy, J. Lynn and W. A. Knaus (1996). "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators." Jama **276**(11): 889-897.
- Costa, M. G., G. Della Rocca, P. Chiarandini, S. Mattelig, L. Pompei, M. S. Barriga, T. Reynolds, M. Cecconi and P. Pietropaoli (2008). "Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique." Intensive Care Med **34**(2): 257-263.
- Craig, T. R., M. J. Duffy, M. Shyamsundar, C. McDowell, B. McLaughlin, J. S. Elborn and D. F. McAuley (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**(1): 114-120.
- Critchley, L. A. and J. A. Critchley (1999). "A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques." J Clin Monit Comput **15**(2): 85-91.
- Dark, P. M. and M. Singer (2004). "The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults." Intensive Care Medicine **30**(11): 2060-2066.
- De Backer, D., J. Bakker, M. Cecconi, L. Hajjar, D. W. Liu, S. Lobo, X. Monnet, A. Morelli, S. N. Myatra, A. Perel, M. R. Pinsky, B. Saugel, J.-L. Teboul, A. Vieillard-Baron and J.-L. Vincent (2018). "Alternatives to the Swan-Ganz catheter." Intensive Care Medicine **44**(6): 730-741.
- Della Rocca, G., G. M. Costa, C. Coccia, L. Pompei, P. Di Marco and P. Pietropaoli (2002). "Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation." Anesth Analg **95**(4): 835-843, table of contents.

- Della Rocca, G., M. G. Costa, L. Pompei, C. Coccia and P. Pietropaoli (2002). "Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique." *Br J Anaesth* **88**(3): 350-356.
- Derichard, A., E. Robin, B. Tavernier, M. Costecalde, M. Fleyfel, J. Onimus, G. Lebuffe, J. P. Chambon and B. Vallet (2009). "Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery." *Br J Anaesth* **103**(5): 678-684.
- DiCorte, C. J., P. Latham, P. E. Greulich, M. V. Cooley, P. A. Grayburn and M. E. Jessen (2000). "Esophageal Doppler monitor determinations of cardiac output and preload during cardiac operations." *Ann Thorac Surg* **69**(6): 1782-1786.
- Edwards Lifesciences. "The ClearSight System." 02.02.2017, from <http://www.edwards.com/eu/products/mininvasive/pages/clearsightsystem.aspx>.
- Felbinger, T. W., D. A. Reuter, H. K. Eltzschig, J. Bayerlein and A. E. Goetz (2005). "Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis." *J Clin Anesth* **17**(4): 241-248.
- Frank, O. (1930). "Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie." *Z Biol* **90**: 405-409.
- Fresenius, M. H., M.; Zink W. (2014). *Repetitorium Intensivmedizin*. Berlin Heidelberg 2014, Springer Verlag.
- Friesecke, S., A. Heinrich, P. Abel and S. B. Felix (2009). "Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method." *Crit Care Med* **37**(1): 119-123.
- Gavelli, F., J. L. Teboul and X. Monnet (2019). "The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath!" *Crit Care* **23**(1): 274.
- Geldner, G. (2016). "Hämodynamisches Monitoring - Von der Anwendung zur Interpretation." *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **51**(10): 608-609.
- Getinge Group. "PiCCO Technologie." Retrieved 12.12.2019, from [https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technologie-brochure-de\\_r07-screen.pdf](https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/picco-technologie-brochure-de_r07-screen.pdf).
- Giraud, R., N. Siegenthaler and K. Bendjelid (2011). "Transpulmonary thermodilution assessments: precise measurements require a precise procedure." *Crit Care* **15**(5): 195.
- Goedje, O., T. Seebauer, M. Peyerl, U. J. Pfeiffer and B. Reichart (2000). "Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation." *Chest* **118**(3): 775-781.
- Gondos, T., Z. Marjanek, Z. Kisvarga and G. Halasz (2009). "Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary?" *Eur J Anaesthesiol* **26**(6): 508-512.
- Hamzaoui, O., X. Monnet, C. Richard, D. Osman, D. Chemla and J. L. Teboul (2008). "Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period." *Crit Care Med* **36**(2): 434-440.
- Hansen, M. (2016). "Hämodynamisches Monitoring - Erweitertes Monitoring." *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **51**(10): 616-625.

- Harvey, S., D. Young, W. Brampton, A. B. Cooper, G. Doig, W. Sibbald and K. Rowan (2006). "Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care." Cochrane Database Syst Rev(3): Cd003408.
- Hofer, C. K., S. M. Muller, L. Furrer, R. Klaghofer, M. Genoni and A. Zollinger (2005). "Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting." Chest **128**(2): 848-854.
- Hofer, C. K., A. Senn, L. Weibel and A. Zollinger (2008). "Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system." Crit Care **12**(3): R82.
- Hofhuizen, C., B. Lansdorp, J. G. van der Hoeven, G. J. Scheffer and J. Lemson (2014). "Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy." J Crit Care **29**(1): 161-165.
- Hofkens, P. J., A. Verrijcken, K. Merveille, S. Neiryneck, N. Van Regenmortel, I. De Laet, K. Schoonheydt, H. Dits, B. Bein, W. Huber and M. L. Malbrain (2015). "Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: results of a survey and state-of-the-art review." Anaesthesiol Intensive Ther **47**(2): 89-116.
- Huber, W., J. Hollthaler, T. Schuster, A. Umgelter, M. Franzen, B. Saugel, C. Cordemans, R. M. Schmid and M. L. Malbrain (2014). "Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: a two-center study in 231 patients." PLoS One **9**(8): e103854.
- Huber, W., T. Kraski, B. Haller, S. Mair, B. Saugel, A. Beitz, R. M. Schmid and M. L. Malbrain (2014). "Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution." J Crit Care **29**(6): 1133.e1137-1133.e1114.
- Huber, W. and F. Rockmann (2008). "Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring." Intensivmedizin und Notfallmedizin **45**(6): 337-359.
- Huber, W., R. Zanner, G. Schneider, R. Schmid and T. Lahmer (2019). "Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques." Front Med (Lausanne) **6**: 50.
- Hughson, R. L., J. K. Shoemaker, A. P. Blaber, P. Arbeille, D. K. Greaves, P. P. Pereira-Junior and D. Xu (2012). "Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station." Journal of Applied Physiology **112**(5): 719.
- Jaeggi, P., C. K. Hofer, R. Klaghofer, P. Fodor, M. Genoni and A. Zollinger (2003). "Measurement of cardiac output after cardiac surgery by a new transesophageal Doppler device." J Cardiothorac Vasc Anesth **17**(2): 217-220.
- Jansen, J. R., K. H. Wesseling, J. J. Settels and J. J. Schreuder (1990). "Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery." Eur Heart J **11 Suppl I**: 26-32.
- Janssens, U. (2000). "Hämodynamisches Monitoring." Der Internist **41**(10): 995-1018.
- Janssens, U. and S. Kluge (2015). "Indikation und Steuerung der Volumentherapie." Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin **110**(2): 110-117.
- Janssens, U. J., C.; Hennersdorf, M.; Ferrari, M.; Fuhrmann, J.; Buerke, M.; Ebel, H.; Graf, T.; Thiele, H.; Kelm, M.; Simonis, G. (2016). "Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin." Kardiologe **10**: 149-169.
- Jardin, F., J. C. Farcot, P. Gueret, J. F. Prost, Y. Ozier and J. P. Bourdarias (1983). "Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support." Circulation **68**(2): 266-274.



- Kumar, A., R. Anel, E. Bunnell, K. Habet, S. Zanotti, S. Marshall, A. Neumann, A. Ali, M. Cheang, C. Kavinsky and J. E. Parrillo (2004). "Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects." Crit Care Med **32**(3): 691-699.
- Kuzkov, V. V., M. Y. Kirov, M. A. Sovershaev, V. N. Kuklin, E. V. Suborov, K. Waerhaug and L. J. Bjertnaes (2006). "Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury." Crit Care Med **34**(6): 1647-1653.
- Lee, A. J., J. H. Cohn and J. S. Ranasinghe (2011). "Cardiac Output Assessed by Invasive and Minimally Invasive Techniques." Anesthesiology Research and Practice **2011**: 17.
- Linton, R. A., M. M. Jonas, S. M. Tibby, I. A. Murdoch, T. K. O'Brien, N. W. Linton and D. M. Band (2000). "Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit." Intensive Care Med **26**(10): 1507-1511.
- Mahjoub, Y., J. Touzeau, N. Airapetian, E. Lorne, M. Hijazi, E. Zogheib, F. Tinturier, M. Slama and H. Dupont (2010). "The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension." Crit Care Med **38**(9): 1824-1829.
- Mair, S., J. Tschirdewahn, S. Gotz, J. Frank, V. Phillip, B. Henschel, C. Schultheiss, U. Mayr, S. Noe, M. Treiber, R. M. Schmid, B. Saugel and W. Huber (2017). "Applicability of stroke volume variation in patients of a general intensive care unit: a longitudinal observational study." J Clin Monit Comput **31**(6): 1177-1187.
- Marik, P. E. and R. Cavallazzi (2013). "Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense." Crit Care Med **41**(7): 1774-1781.
- Martina, J. R., B. E. Westerhof, J. van Goudoever, E. M. de Beaumont, J. Truijen, Y. S. Kim, R. V. Immink, D. A. Jobsis, M. W. Hollmann, J. R. Lahpor, B. A. de Mol and J. J. van Lieshout (2012). "Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin(R)." Anesthesiology **116**(5): 1092-1103.
- McGee, S., W. B. Abernethy, 3rd and D. L. Simel (1999). "The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic?" Jama **281**(11): 1022-1029.
- Messina, A., C. Montagnini, G. Cammarota, S. De Rosa, F. Giuliani, L. Muratore, F. Della Corte, P. Navalesi and M. Cecconi (2019). "Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study." Eur J Anaesthesiol **36**(8): 583-591.
- Michard, F., S. Alaya, V. Zarka, M. Bahloul, C. Richard and J. L. Teboul (2003). "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock." Chest **124**(5): 1900-1908.
- Michard, F., S. Boussat, D. Chemla, N. Anguel, A. Mercat, Y. Lecarpentier, C. Richard, M. R. Pinsky and J. L. Teboul (2000). "Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure." Am J Respir Crit Care Med **162**(1): 134-138.
- Monnet, X., N. Anguel, B. Naudin, J. Jabot, C. Richard and J.-L. Teboul (2010). "Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices." Critical Care **14**(3): R109-R109.

- Monnet, X., A. Bleibtreu, A. Ferre, M. Dres, R. Gharbi, C. Richard and J. L. Teboul (2012). "Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance." Crit Care Med **40**(1): 152-157.
- Monnet, X., D. Osman, C. Ridel, B. Lamia, C. Richard and J.-L. Teboul (2009). "Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients." Critical care medicine **37**(3): 951-956.
- Monnet, X., R. Persichini, M. Ktari, M. Jozwiak, C. Richard and J. L. Teboul (2011). "Precision of the transpulmonary thermodilution measurements." Crit Care **15**(4): R204.
- Monnet, X., F. Picard, E. Lidzborski, M. Mesnil, J. Duranteau, C. Richard and J. L. Teboul (2012). "The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge." Crit Care **16**(5): R212.
- Monnet, X., M. Rienzo, D. Osman, N. Anguel, C. Richard, M. R. Pinsky and J. L. Teboul (2006). "Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill." Crit Care Med **34**(5): 1402-1407.
- Monnet, X. and J.-L. Teboul (2013). "Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances." Critical Care **17**(2): 217.
- Monnet, X. and J.-L. Teboul (2015). "Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!" Critical Care **19**(1): 18.
- Monnet, X. and J.-L. Teboul (2017). "Transpulmonary thermodilution: advantages and limits." Critical Care **21**(1): 147.
- Monnet, X. and J. L. Teboul (2008). "Passive leg raising." Intensive Care Med **34**(4): 659-663.
- Monnet, X., S. Vaquer, N. Anguel, M. Jozwiak, F. Cipriani, C. Richard and J. L. Teboul (2015). "Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients." Br J Anaesth **114**(2): 235-243.
- Mora, B., I. Ince, B. Birkenberg, K. Skhirtladze, E. Pernicka, H. J. Ankersmit and M. Dworschak (2011). "Validation of cardiac output measurement with the LiDCO pulse contour system in patients with impaired left ventricular function after cardiac surgery." Anaesthesia **66**(8): 675-681.
- Myatra, S. N., X. Monnet and J.-L. Teboul (2017). "Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation." Critical Care **21**(1): 60.
- Myatra, S. N., N. R. Prabu, J. V. Divatia, X. Monnet, A. P. Kulkarni and J. L. Teboul (2017). "The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation." Crit Care Med **45**(3): 415-421.
- Nishikawa, T. and S. Dohi (1993). "Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution." Can J Anaesth **40**(2): 142-153.
- Osman, D., C. Ridel, P. Ray, X. Monnet, N. Anguel, C. Richard and J. L. Teboul (2007). "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge." Crit Care Med **35**(1): 64-68.
- Petzoldt, M., C. Riedel, J. Braeunig, S. Haas, M. S. Goepfert, H. Treede, S. Baldus, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2013). "Stroke volume determination using transcatheter pulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease." Intensive Care Med **39**(4): 601-611.

- Pulsion Medical Systems AG. "PiCCO-Technologie." 28.12.2016, from <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/picco-technologie/>.
- Pulsion Medical Systems AG. "ProAqt Technologie." 14.01.2017, from <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/proaqt-technologie/>.
- Renner, J., M. Gruenewald, P. Brand, M. Steinfath, J. Scholz, G. Lutter and B. Bein (2007). "Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions." *J Cardiothorac Vasc Anesth* **21**(5): 650-654.
- Reuter, D. A., J. Bayerlein, M. S. Goepfert, F. C. Weis, E. Kilger, P. Lamm and A. E. Goetz (2003). "Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients." *Intensive Care Med* **29**(3): 476-480.
- Reuter, D. A., T. W. Felbinger, K. Moerstedt, F. Weis, C. Schmidt, E. Kilger and A. E. Goetz (2002). "Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* **16**(2): 191-195.
- Reuter, D. A., T. W. Felbinger, C. Schmidt, E. Kilger, O. Goedje, P. Lamm and A. E. Goetz (2002). "Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery." *Intensive Care Med* **28**(4): 392-398.
- Reuter, D. A. and A. E. Goetz (2005). "Messung des Herzzeitvolumens." *Der Anaesthesist* **54**(11): 1135-1153.
- Reuter, D. A., A. E. Goetz and K. Peter (2003). "Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten." *Der Anaesthesist* **52**(11): 1005-1013.
- Reuter, D. A., A. Kirchner, T. W. Felbinger, F. C. Weis, E. Kilger, P. Lamm and A. E. Goetz (2003). "Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function." *Crit Care Med* **31**(5): 1399-1404.
- Sakka, S. G., D. L. Bredle, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (1999). "Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock." *J Crit Care* **14**(2): 78-83.
- Sakka, S. G., M. Klein, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2002). "Prognostic Value of Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients." *Chest* **122**(6): 2080-2086.
- Sakka, S. G., K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (1999). "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." *Intensive Care Med* **25**(8): 843-846.
- Sakka, S. G., C. C. Rühl, U. J. Pfeiffer, R. Beale, A. McLuckie, K. Reinhart and A. Meier-Hellmann (2000). "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution." *Intensive Care Medicine* **26**(2): 180-187.
- Salzwedel, C., J. Puig, A. Carstens, B. Bein, Z. Molnar, K. Kiss, A. Hussain, J. Belda, M. Y. Kirov, S. G. Sakka and D. A. Reuter (2013). "Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study." *Crit Care* **17**(5): R191.
- Sandham, J. D., R. D. Hull, R. F. Brant, L. Knox, G. F. Pineo, C. J. Doig, D. P. Laporta, S. Viner, L. Passerini, H. Devitt, A. Kirby and M. Jacka (2003). "A Randomized, Controlled Trial of the Use of Pulmonary-Artery Catheters in High-Risk Surgical Patients." *New England Journal of Medicine* **348**(1): 5-14.

- Sangkum, L., G. L. Liu, L. Yu, H. Yan, A. D. Kaye and H. Liu (2016). "Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update." Journal of Anesthesia **30**(3): 461-480.
- Saugel, B., M. Cecconi, J. Y. Wagner and D. A. Reuter (2015). "Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine." Br J Anaesth **114**(4): 562-575.
- Saugel, B., W. Huber, A. Nierhaus, S. Kluge, D. A. Reuter and J. Y. Wagner (2016). "Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock." Biomed Res Int **2016**: 8268569.
- Saugel, B., S. Ringmaier, K. Holzapfel, T. Schuster, V. Phillip, R. M. Schmid and W. Huber (2011). "Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial." J Crit Care **26**(4): 402-410.
- Saugel, B., A. Umgelter, T. Schuster, V. Phillip, R. M. Schmid and W. Huber (2010). "Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter." Crit Care **14**(3): R95.
- Schmidt, S., T. H. Westhoff, C. Hofmann, J.-H. Schaefer, W. Zidek, F. Compton and M. van der Giet (2007). "Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables." Critical care medicine **35**(3): 783-786.
- Schröder, T. (2016). "Hämodynamisches Monitoring - Basismonitoring." Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **51**(10): 610-615.
- Seoudi, H. M., M. F. Perkal, A. Hanrahan and P. B. Angood (2003). "The esophageal Doppler monitor in mechanically ventilated surgical patients: does it work?" J Trauma **55**(4): 720-725; discussion 725-726.
- Serpa Neto, A., S. O. Cardoso, J. A. Manetta, V. G. Pereira, D. C. Esposito, O. Pasqualucci Mde, M. C. Damasceno and M. J. Schultz (2012). "Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis." Jama **308**(16): 1651-1659.
- Shah, M. R., V. Hasselblad, L. W. Stevenson, C. Binanay, C. M. O'Connor, G. Sopko and R. M. Califf (2005). "Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials." Jama **294**(13): 1664-1670.
- Silva, S., M. Jozwiak, J. L. Teboul, R. Persichini, C. Richard and X. Monnet (2013). "End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome." Crit Care Med **41**(7): 1692-1701.
- Simonis, F. D., A. Serpa Neto and M. J. Schultz (2019). "The tidal volume fix and more." J Thorac Dis **11**(8): E117-e122.
- Sokolski, M., A. Rydlewska, B. Krakowiak, J. Biegus, R. Zymlinski, W. Banasiak, E. A. Jankowska and P. Ponikowski (2011). "Comparison of invasive and non-invasive measurements of haemodynamic parameters in patients with advanced heart failure." J Cardiovasc Med (Hagerstown) **12**(11): 773-778.
- Squara, P., M. Cecconi, A. Rhodes, M. Singer and J. D. Chiche (2009). "Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices." Intensive Care Med **35**(10): 1801-1808.
- Stephan, F., A. Flahault, N. Dieudonne, J. Hollande, F. Paillard and F. Bonnet (2001). "Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients--contribution of a clinical scoring system." Br J Anaesth **86**(6): 754-762.

- Stetz, C. W., R. G. Miller, G. E. Kelly and T. A. Raffin (1982). "Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice." Am Rev Respir Dis **126**(6): 1001-1004.
- Stover, J. F., R. Stocker, R. Lenherr, T. A. Neff, S. R. Cottini, B. Zoller and M. Béchir (2009). "Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients." BMC Anesthesiology **9**: 6-6.
- Striebel, H. W. (2013). Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin.
- Tagami, T., S. Kushimoto, R. Tosa, M. Omura, J. Hagiwara, H. Hirama and H. Yokota (2012). "The precision of PiCCO(R) measurements in hypothermic post-cardiac arrest patients." Anaesthesia **67**(3): 236-243.
- Tagami, T., S. Kushimoto, Y. Yamamoto, T. Atsumi, R. Tosa, K. Matsuda, R. Oyama, T. Kawaguchi, T. Masuno, H. Hirama and H. Yokota (2010). "Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study." Crit Care **14**(5): R162.
- Thiele, R. H., K. Bartels and T. J. Gan (2015). "Cardiac Output Monitoring: A Contemporary Assessment and Review." Critical Care Medicine **43**(1): 177-185.
- Thiele, R. H., D. A. Colquhoun, J. Patrie, S. H. Nie and J. L. Huffmyer (2011). "Relationship Between Plethysmographic Waveform Changes and Hemodynamic Variables in Anesthetized, Mechanically Ventilated Patients Undergoing Continuous Cardiac Output Monitoring." Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia **25**(6): 1044-1050.
- Thierry, S., D. Thebert, E. Brocas, F. Razzaghi, A. Van de Louw, D. Loisançe and J. L. Teboul (2003). "Evaluation of a new invasive continuous cardiac output monitoring system: the truCCOMS system." Intensive Care Medicine **29**(11): 2096-2099.
- Van Craenenbroeck, A., A. Van Ingelgem, P. Palmers, C. Cordemans, A. Van Hoogtem, N. Van Regenmortel, I. De Laet, K. Schoonheydt, H. Dits and M. Malbrain (2010). "Influence of continuous venovenous hemofiltration (CVVH) and catheter position on transpulmonary thermodilution derived parameters with PiCCO." Intensive Care Med **36**(Suppl 2): S294.
- van der Spoel, A. G., A. J. Voogel, A. Folkers, C. Boer and R. A. Bouwman (2012). "Comparison of noninvasive continuous arterial waveform analysis (Nexfin) with transthoracic Doppler echocardiography for monitoring of cardiac output." J Clin Anesth **24**(4): 304-309.
- Vincent, J. L. (2011). "'Let's give some fluid and see what happens' versus the 'mini-fluid challenge'." Anesthesiology **115**(3): 455-456.
- Vincent, J. L., M. R. Pinsky, C. L. Sprung, M. Levy, J. J. Marini, D. Payen, A. Rhodes and J. Takala (2008). "The pulmonary artery catheter: in medio virtus." Crit Care Med **36**(11): 3093-3096.
- von Hintzenstern, U. (2013). Praxisbuch invasives hämodynamisches Monitoring, " Elsevier, Urban&FischerVerlag".
- Wesseling, K. H., J. R. Jansen, J. J. Settels and J. J. Schreuder (1993). "Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model." Journal of Applied Physiology **74**(5): 2566.
- Wiedemann, H. P., A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. T. Thompson, D. Hayden, B. deBoisblanc, A. F. Connors, Jr., R. D. Hite and A. L. Harabin (2006). "Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury." N Engl J Med **354**(24): 2564-2575.

- Wietasch, J. K. G. (2011). Erweitertes hämodynamisches Monitoring. Praxis der Intensivmedizin. W. Wilhelm. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 215-233.
- Wilhelm, W., R. Larsen, H. Pargger, S. Ziegeler and F. Mertzluft (2011). Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring, intravasale Katheter. Die Intensivmedizin. H. Burchardi, R. Larsen, G. Marx, E. Muhl and J. Schölmerich. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 147-179.
- Zwissler, B. (2000). "Das akute RechtsherzversagenÄtiologie – Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie." Der Anaesthesist **49**(9): 788-809.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: *Transpulmonale Thermodilution: Unterscheiden sich die Werte der mindestens drei einzelnen Indikator-Dilutionen?*

in der Fakultät für Medizin, II. Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schmid,

unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med. Wolfgang Huber

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in \_\_\_\_\_ veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung

---

hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am \_\_\_\_\_ bei der Fakultät für \_\_\_\_\_

der Hochschule \_\_\_\_\_

unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema \_\_\_\_\_

die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: \_\_\_\_\_

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden,  nicht einverstanden.

Vaterstetten, 25.09.2020,

---

Ort, Datum, Unterschrift