

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar  
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

## Prospektive Untersuchung zur Bestimmung des Herzzeit- volumens mittels Pulskonturanalyse und Thermodilution

Stephanie R. Meyer-Arend

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 08.02.2016 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2016  
angenommen.



2.3	Messdurchführung .....	51
2.3.1	Die Messung des Herzindex über 24 Stunden mittels PiCCO .....	51
2.3.2	Die Messung des Herzindex über 24 Stunden mittels FloTrac .....	51
2.4	Messdatenaufzeichnung .....	52
2.4.1	Datenaufzeichnung: PiCCO .....	52
2.4.2	Datenaufzeichnung: FloTrac .....	52
2.5	Exemplarische Darstellung einer Aufzeichnung von $CI_{td}$ , $CI_{pic}$ und $CI_{flotrac}$ über eine Zeit von 24 h .....	53
2.6	Rekrutierung von Patientendaten und Scores .....	54
2.6.1	Der SAPS II-Score .....	54
2.6.2	Der TISS 28-Score .....	55
2.7	Auswertung und statistische Verfahren .....	56
2.7.1	Annahmen und Methodik grundlegender statistischer Verfahren .....	58
2.7.2	Grundlagen spezieller statistischer Verfahren .....	63
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>66</b>
3.1	Patientencharakteristika .....	66
3.2	Daten zur Untersuchung .....	68
3.3	Alternierende Regression des Vergleichs der Pulskonturanalysewerte von PiCCO und FloTrac ( $CI_{pic}/CI_{flotrac}$ ) mit der Referenzmethode ( $CI_{td}$ ) .....	70
3.4	Bland-Altman-Analyse .....	73
3.5	Mittlere absolute Unterschiede zwischen den Herzindex-Wertepaaren $\Delta (CI_{pic} - CI_{td})$ und $\Delta (CI_{flotrac} - CI_{td})$ .....	75
3.6	Detektion pathologischer Herzindexwerte mittels der Pulskonturanalyse des PiCCO/des FloTrac .....	76
3.7	Fähigkeit der Pulskonturanalyseverfahren zur Trenderkennung ( $\Delta CI_{pic}$ und $\Delta CI_{flotrac}$ ) .....	77
3.8	Hypothese: Genauigkeit des FloTrac steigt bei initialer Kalibration ..	81
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>84</b>

4.1	Vor- und Nachteile experimenteller und klinischer Methoden der HMV-Bestimmung für ihren Einsatz im klinischen Alltag .....	84
4.2	Untersuchung der initial einmalig kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO im Vergleich mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo über 24 h .....	100
4.3	Pulskonturanalyse von PiCCO und FloTrac/Vigileo im Vergleich ...	101
4.4	Bedeutung absoluter Messgenauigkeit vs. Trendangabe des HZV im Hinblick auf verschiedene Einsatzgebiete des hämodynamischen Monitorings .....	104
4.5	Das Problem der Rekalibrierung pulskonturbasierter Monitoringsysteme: Notwendigkeit, Zeitabstände, Messgenauigkeit ohne Rekalibrierung über einen längeren Zeitraum und die Bedeutung des SVR .....	107
4.6	Einschränkungen der Studie .....	114
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>115</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>120</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>140</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>141</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>142</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
$\alpha$	Signifikanzniveau
Abb.	Abbildung
A. fem.	Arteria femoralis
AG	Aktiengesellschaft
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
$A_{\text{sys}}$	Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
C	Compliance (Volumendehnbarkeit eines Gefäßes)
c	Konzentration eines Indikators
<b>c</b>	Kalibrationsfaktor (der rechnerischen Kalibration der Pulskonturanalyse des FloTrac)
CA	California, USA
$c_{\text{art}}$	arterielle Sauerstoffkonzentration
$(c_{\text{art}} - c_{\text{ven}})$	arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz
ca.	circa
$\text{Ca}^{2+}$	Calcium(ion/en)
CCC	Concordance correlation coefficient (alternierende Regression)
CI	Cardiac index (= Herzindex)
$\text{CI}_{\text{pic}}$	Herzindex, durch Pulskonturanalyse (PiCCO) ermittelt
$\text{CI}_{\text{td}}$	Herzindex, durch transpulmonale Thermodilution (PiCCO) ermittelt
$\text{CI}_{\text{flotrac}}$	Herzindex, durch Pulskonturanalyse (FloTrac) ermittelt
$\text{CI}_{\text{flotrac}}^*$	Herzindexwerte der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac
$\text{C}_{\text{ICG}}$	Konzentration Indocyaningrün

CO	cardiac output (= HMV = Herzminutenvolumen)
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CCO	continuous cardiac output
c <sub>ven</sub>	venöse Sauerstoffkonzentration
CVP	zentralvenöser Druck
Δ	Unterschied
d.h.	das heißt
dPmax	Abkürzung für $\Delta P/\Delta t_{max}$ ; gibt an, wie schnell der linksventrikuläre Druck während der Systole ansteigt; ermöglicht eine Bestimmung der Kontraktilität des linken Ventrikels
E	Volumenelastizitätskoeffizient eines Gefäßes
EGDT	Early Goal Directed Therapy
Ej. Vol.	Ejektionsvolumen
et al.	und andere
etc.	et cetera
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
Fa.	Firma
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FloTrac	FloTrac/Vigileo®-Monitoringsystem der Firma Edwards Lifesciences, USA
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex (= CI = Cardiac index)
HMV	Herzminutenvolumen (= CO = Cardiac output)
HMV <sub>flotracc</sub>	Herzminutenvolumen, das mittels Pulsconturanalyse des FloTrac und eines speziellen Algorithmus berechnet wird
HZV	Herzzeitvolumen

HZV <sub>td</sub>	mittels Thermodilution bestimmtes HMV
I	elektrische Stromstärke
ICU	Intensive Care Unit
$\int f(t)dt$	$\int$ =Integral, f=Integrand, t=Integrationsvariable
$\int \Delta T_{\text{Blut}} dt$	Fläche unter der Thermodilutionskurve
$\chi$	Khi (Umrechnungsfaktor FloTrac)
k bzw. K	Korrekturfaktor
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAD	mittlerer arterieller Druck
$\mu$	Erwartungswert (t-Test)
$\mu_{3ap}/ \mu_{4ap}$	Faktoren, die die Symmetrie und Krümmung (Kurtosis) der Pulsdruckkurve beschreiben
n	Patientenanzahl
NaCl	Natriumchlorid
Neg.	negativ/e/r/s
NPV	negativ prädiktiver Wert
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
o.g.	oben genannt(e/s/n)
P <sub>a</sub>	Druck in der Aorta
PA-Druck	pulmonalarterieller Druck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PCCO	Pulse contour continuous cardiac output = mittels Pulskonturanalyse ermitteltes HZV
PCHZV	= PCCO = pulse contour cardiac output = mittels Pulskonturanalyse ermitteltes HZV
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie

PF	Pulsfrequenz
PiCCO	Pulse index continuous cardiac output
$\Delta P_{\text{ma-zv}}$	Druckdifferenz zwischen mittlerem Aortendruck und zentralvenösem Druck
Pos.	Positiv/e/r/s
PPV	positiv prädiktiver Wert
PPV	Pulsdruckvariation
%	Prozent
$P_{\text{TM}}$	transmuraler Gefäßwanddruck
$\Delta P_{\text{TM}}$	Änderung des transmuralen Gefäßwanddruckes
p-Wert	Signifikanzwert
$Q^*$	Stromstärke bzw. Stromzeitvolumen
R	Widerstand
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
$r^2$	Bestimmtheitsmaß (Regressionsanalyse; bei linearer Regression: Quadrat des Korrelationskoeffizienten)
s	Sekunde
$\sigma$	Standardabweichung
$\sigma_{\text{AP}}$	Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
$S_{\text{cvO}_2}$	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
sog.	sogenannt/e/r/s
SV	Schlagvolumen
$SV_{\text{pc}}$	Schlagvolumen der Pulskonturanalyse
$SV_{\text{ref\_td}}$	Schlagvolumen der Referenzmethode Thermodilution
SVV	Schlagvolumenvariation
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	systemischer vaskulärer Widerstandsindex

$s_x$	Standardabweichung von x
$s_y$	Standardabweichung von y
$s_{xy}$	Kovarianz
T	Prüfgröße (t-Test)
t	Zeit
$T_{\text{Blut}}$	Bluttemperatur
TEE	transösophageale Echokardiographie
TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System
$T_{\text{Injektat}}$	Temperatur des Injektates
TPR	totaler peripherer Widerstand
TTE	transthorakale Echokardiographie
U	Spannung
u.a.	unter anderem
V	Volumen
$\Delta V$	Volumenänderung
V.	Vena
V. fem.	Vena femoralis
$V_{\text{Injektat}}$	Injektatvolumen
V. jug. int.	Vena jugularis interna
vs.	versus
X	Bezeichnung eines Indikators
$X^*$	pro Minute aufgenommene Menge des Indikators Sauerstoff
$\bar{x}$ bzw. $\bar{y}$	Mittelwert (von allen x bzw. y)
Z	(Puls-) Wellenwiderstand
$Z_{\text{Ao}}$	charakteristische Aortenimpedanz
$Z_{\text{Aoref}}$	individueller Faktor der arteriellen Impedanz, errechnet aus $SV_{\text{pc}}/SV_{\text{ref\_td}}$
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentralvenöser Druck

ZVK      Zentralvenenkatheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung des hämodynamischen Monitorings in der Intensivmedizin

Das hämodynamische Monitoring stellt auf Intensivstationen eine wesentliche Grundlage für die Beurteilung der kardiovaskulären Funktion kritisch kranker Patienten dar. Durch die kontinuierliche Überwachung der Kreislaufparameter sind gezielte Interventionen zur Sicherstellung einer adäquaten Perfusion und damit Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff möglich. Ziel ist, dass die Organsysteme ihren größtenteils sauerstoffabhängigen Stoffwechsel aufrechterhalten können.

Neben dem hämodynamischen Basismonitoring (Messung von Herzfrequenz, Herzrhythmus, Monitor-EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung, Atemfrequenz, Pulsoxymetrie, Körpertemperatur, Flüssigkeitsbilanz) ist auf Intensivstationen oft das erweiterte hämodynamische Monitoring unverzichtbar: Hierbei werden mittels invasiver Messmethoden auch das Herzzeitvolumen (HZV), der zentralvenöse (ZVD) und der mittlere arterielle Druck (MAD) sowie weitere volumetrische Parameter bestimmt, die es ermöglichen, die myokardiale Pumpfunktion eines Patienten besser einzuschätzen und zu beurteilen, ob ein suffizienter Kreislauf vorliegt oder nicht. So können auch kleinste Änderungen der Herzleistung schnell registriert und behandelt werden.

### 1.1.1 Indikationen für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring

Im Prinzip benötigen alle Patienten, deren Kreislaufsituation instabil ist oder zu werden droht, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring. Patienten mit einem kardiogenen, hypovolämischen oder septischen Schock sind dabei die wichtigste Personengruppe. Die Kenntnis des genauen HZV (beziehungsweise des Herzindex, HI bzw. cardiac index, CI) durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erlaubt es beispielsweise, Rückschlüsse auf die Ätiologie eines Schocks zu ziehen und eine adäquate Therapie einzuleiten.

Als Indikationen für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring gelten im Allgemeinen die folgenden:

- Häodynamische Instabilität im Rahmen kardialer Dekompensation; akute kardiale Erkrankungen und Risikofaktoren; schwere pulmonale Hypertonie; respiratorische Insuffizienz
- Sepsis, Schockzustände, Kreislaufinsuffizienz
- große operative Eingriffe wie z.B. Organtransplantationen, Herz-, pulmonal- oder neurochirurgische Operationen; Operationen der großen Gefäße mit drohender häodynamischer Kompromittierung sowie Eingriffe mit großem Volumenumsatz oder Operationen bei kardialen Hochrisikopatienten
- schwere Polytraumata und Verbrennungen
- kontrollierte Hypotension (142/von Hintzenstern, 2006).

Ob ein erweitertes (invasives) häodynamisches Monitoring auch einen Effekt auf die Prognose kritisch kranker Patienten hat – also: die Mortalität zu reduzieren vermag bzw. den Einsatz kreislaufunterstützender Medikamente durch optimales Flüssigkeitsmanagement zu senken hilft, die Intensivliegezeit verkürzen kann oder Kosten senkt, wird aktuell noch kontrovers diskutiert (142/von Hintzenstern, 2006; 113/Rajaram, 2013; 65/Janssens, 2000); nicht zuletzt hängt dies auch von der gewählten Methode des Monitorings und der Erfahrung des Untersuchers in der Interpretation der Ergebnisse ab.

### **1.1.2 Therapieentscheidungen auf der Grundlage des erweiterten häodynamischen Monitorings**

Die durch diese Art der Überwachung gewonnenen Parameter machen sehr differenzierte Therapieentscheidungen möglich. Die Bestimmung eines zu niedrigen oder zu hohen Herzzeitvolumens beispielsweise kann die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie wesentlich erleichtern. Das häodynamische Monitoring mit seinen zahlreichen volumetrischen Parametern erlaubt Rückschlüsse auf mögliche Ursachen eines erniedrigten oder erhöhten HZV und ist eine wesentliche Hilfe bei der Entscheidung pro oder contra eine Volumenersatztherapie, Katecholamingabe oder Volumenentzug mittels Dialyse/Diuretika.

Die pathologischen Prozesse, die einem verminderten HZV zu Grunde liegen, können zum Beispiel kardiale (kardiogener Schock, Herzinsuffizienz), hypovolämische (massiver Blutverlust) oder obstruktive (Lungenembolie) Ursachen haben. Auch eine Hypothyreose kann zu einem erniedrigten HZV führen. Im Gegensatz dazu kann ein erhöhtes HZV zum Beispiel durch Anämie, Fieber, einen septischen Schock oder eine Hyperthyreose zustande kommen.

### **1.1.3 Die Rolle des Herzzeitvolumens im erweiterten hämodynamischen Monitoring**

Dem Herzzeitvolumen kommt in der Überwachung von Intensivpatienten eine besondere Bedeutung zu. Vom Herzzeitvolumen hängen die Sauerstofftransportkapazität und damit eine ausreichende arterielle Sauerstoffsättigung und Oxygenierung der Organe und Gewebe ab. Gleichzeitig ist das Herzzeitvolumen entscheidend für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes. Dieser wird bestimmt durch den systemischen vaskulären Widerstand (SVR) und erhält die Versorgung der Organe mit Sauerstoff aufrecht. Es ist wichtig, das Herzzeitvolumen und seine Determinanten zu kennen, da mit Hilfe des hämodynamischen Monitorings meist auf den ätiologischen Zusammenhang etwa einer auftretenden Hypotonie oder eines Kreislaufversagens geschlossen werden kann. Im Folgenden soll näher auf diese Determinanten des Herzzeitvolumens im Kontext der Herz-Kreislauf-Physiologie eingegangen werden.

## **1.2 Physiologische Grundlagen des hämodynamischen Monitorings**

### **1.2.1 Das Herzzeitvolumen und der Herzindex**

Das Herzzeitvolumen wird meist als Herzminutenvolumen (HMV, [l/min] oder cardiac output, CO) angegeben und beträgt bei gesunden Erwachsenen in Ruhe normalerweise ca. 4-6 l/min. Es ist ein Maß für die Pumpfunktion des Herzens. Das Herzminutenvolumen wird durch Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz berechnet:  $HMV = SV \cdot HF$  (HMV = Herzminutenvolumen; SV = Schlagvolumen; HF = Herzfrequenz). Das Herzzeitvolumen kann auch auf die Körperoberfläche bezogen als Herzindex (HI, l/min/m<sup>2</sup>) angegeben werden. Ein normaler Herzindex liegt etwa zwischen 2,5 und 5 l/min/m<sup>2</sup>. Ein erhöhter Herzindex liegt beispielsweise bei einem septischen Schock, Hyperthermie o-

der Hyperthyreose vor. Ein erniedrigter HI kommt bei Hypovolämie, kongestivem Herzversagen und Lungenarterienembolien vor (142/von Hintzenstern, 2006). Der Auswurf des Blutes aus der linken Herzkammer in die Aorta erzeugt einen Druck ( $P_a$ ), der den peripheren Widerstand überwindet. Der totale periphere Widerstand (TPR) ist der Gesamtwiderstand aller Gefäße im Körperkreislauf. Das Blut durchläuft den großen Kreislauf und strömt unter einem sehr niedrigen zentralvenösen Druck zum rechten Vorhof zurück (zentralvenöser Druck = ZVD = etwa 2-4 mmHg). Er wird kurz vor dem oder im rechten Vorhof gemessen und durch den Füllungszustand des Niederdrucksystems bestimmt. Das Herzzeitvolumen ist das Volumen pro Zeit, das vom linken Ventrikel in den Körperkreislauf gepumpt wird. Für die klinische Überwachung von Intensivpatienten ist dabei nicht der absolute Wert des HZV, sondern vor allem ein ausreichender Perfusionsdruck und ein ausreichend hohes Sauerstoffangebot für die Versorgung der Organe wichtig. Der Perfusionsdruck ( $P_a - ZVD$ ) hängt sowohl von der Höhe des peripheren Widerstandes (TPR – dem Widerstand, gegen den der linke Ventrikel pumpen muss) als auch von der Größe des Herzzeitvolumens (HZV) ab (71/Klinke, 2005). Der Stellenwert des Herzzeitvolumens als Überwachungsparameter im klinischen Alltag ist damit klar: Je niedriger das Herzzeitvolumen ist, desto niedriger wird auch der arterielle Perfusionsdruck und desto schlechter ist die Organversorgung mit arterialisiertem, sauerstoffhaltigem Blut. Oft resultiert eine Verminderung des Perfusionsdruckes aus der Abnahme der Kontraktilität des Herzens oder aus einem verminderten venösen Rückstrom.

Ein Parameter, von dem man lange Zeit annahm, er korreliere direkt mit dem intravasalen Flüssigkeitsvolumen, ist der Zentralvenendruck (ZVD). Er lässt vor allem Aussagen über die Rechtsherzfunktion, nicht aber über den Flüssigkeitshaushalt eines Patienten zu (87/Marik, 2008). Da seine Bestimmung oft nur ungenau möglich ist, ist man dazu übergegangen, das Herzzeitvolumen als Parameter zur Grundlage von Therapieentscheidungen zu nehmen.

### **1.2.2 Determinanten des Herzzeitvolumens**

*Der MAD und der TPR*

Das Herzzeitvolumen wird durch das Verhältnis der arteriovenösen Druckdifferenz (dem Unterschied zwischen dem Druck in der Aorta und dem zentralvenösen Druck) und des peripheren Widerstands bestimmt ( $HZV = (MAD - ZVD)/TPR$ ). Da der zentralvenöse Druck ZVD sehr klein ist, wird er oft vereinfachend mit 0 gleichgesetzt und vernachlässigt. Von der arteriovenösen Druckdifferenz bleibt somit nur der arterielle Mitteldruck als bestimmender Parameter übrig. Der MAD ist eine *abhängige Variable*: Er hängt vom Schlagvolumen und dem totalen peripheren Widerstand TPR ab. Umgekehrt kann der TPR zwar aus dem Schlagvolumen bzw. Herzminutenvolumen und dem MAD berechnet werden, ist aber physiologisch eine von beiden *unabhängige Variable*, da er weder vom HMV noch vom MAD bestimmt wird (Internetquellen 1/Klabunde R.E., 2010).

### *Die Compliance*

Der TPR seinerseits hängt von der Compliance (der Volumendehnbarkeit) der Gefäße ab, die damit indirekt auch das HZV bestimmt. Die Compliance eines Gefäßes ist definiert als das Verhältnis einer Volumenänderung  $\Delta V$  zur Änderung des transmuralen Druckes  $\Delta P_{TM}$ :

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P_{TM}}$$

*C = Compliance;  $\Delta V$  = Volumenänderung;  
 $\Delta P_{TM}$  = Änderung des transmuralen Gefäßwanddruckes*

Die Compliance beschreibt also das passive oder aktive Dehnungsverhalten der Gefäße bei einem bestimmten Füllungsvolumen unter der Wirkung eines Druckes auf die Gefäßwand. Sie wird passiv durch den Gehalt an elastischen und kollagenen Fasern und aktiv durch die Anzahl der in der Gefäßwand enthaltenen Muskelzellen bestimmt. Der Volumenelastizitätskoeffizient gibt die Elastizität eines Gefäßes als Kehrwert der Compliance an:

$$E = \frac{1}{C}$$

*E = Volumenelastizitätskoeffizient; C = Compliance*

Je höher die Compliance eines Gefäßes ist, desto dehnbarer ist es und desto weniger Widerstand muss das Herz überwinden. Es kann somit mit weniger Druck ein größeres Herzminutenvolumen pumpen (73/Klinke, 2005).

#### *Vorlast und Nachlast: Der Frank-Starling-Mechanismus*

Der totale periphere Widerstand, gegen den das Herz anpumpen muss, wird synonym auch als „Nachlast“ bezeichnet. Die „Vorlast“ bezeichnet die Vordehnung des Myokards, die durch die Füllung der Vorhöfe und Kammern in Folge des venösen Rückstroms zustande kommt. Im Rahmen des Frank-Starling-Mechanismus, der den Zusammenhang zwischen Füllungszustand und Auswurfleistung beschreibt, erfolgt die Reaktion des Herzens auf eine erhöhte Druck- oder Volumenbelastung. Vorlast und Nachlast sind die den Frank-Starling-Mechanismus bestimmenden Parameter und somit wichtige Determinanten des HMV.

#### *Inotropie, Chronotropie, Dromotropie*

Diese sind drei weitere wichtige Determinanten des HZV. Die Inotropie ist die Kontraktilität des Herzmuskels und hängt sowohl von der Vordehnung des Herzmuskels in Folge der diastolischen Ventrikelfüllung als auch von der Höhe der  $Ca^{2+}$ -Konzentration im Intrazellulärraum ab. Eine Erhöhung der  $Ca^{2+}$ -Konzentration kommt durch einen  $\beta_1$ -noradrenerg vermittelten Kalziumeinstrom in intrazelluläre Speicher zustande. Daraus resultiert eine verstärkte  $Ca^{2+}$ -Freisetzung und damit eine verstärkte Kontraktion. Für den damit erreichten positiv inotropen Effekt ist der Sympathikus verantwortlich. Auch kann er eine höhere Chronotropie - eine gesteigerte Herzfrequenz - und eine schnellere Überleitung im AV-Knoten (Dromotropie) bedingen. Dies alles führt zu einem gesteigerten HZV unter Sympathikuseinfluss (62/Huppelsberg, 2005; 72/Klinke, 2005).

#### *Venöser Rückstrom*

Die letzte Größe, die das HMV unter anderem determiniert, ist der venöse Rückstrom. Er hängt ab vom Füllungszustand der Kapazitätsgefäße sowie vom

intravasalen Blutvolumen insgesamt, vom Venentonus, der Körperlage, der Aktivität der Muskelpumpe und dem intrathorakalen Druck.

### **1.2.3 Physiologische Grundlagen der Pulskonturanalyse**

Die Pulskonturanalyse ist ein Verfahren zur Bestimmung des HVM und anderer Parameter, mit dem durch die Ableitung der Form der arteriellen Blutdruckkurve das Schlagvolumen des Herzens Schlag für Schlag abgeschätzt werden kann.

Die arterielle Blutdruckkurve ist Ausdruck der Druckwelle, die sich in Richtung Peripherie ausbreitet, sobald das Blut vom linken Ventrikel ausgeworfen und durch den Windkessel der Aorta in einen kontinuierlichen Blutstrom umgewandelt wurde. Diese Druckwelle entspricht dem physiologischen Begriff *Druckpuls*. Der Druckpuls ist identisch mit dem Pulsdruck und beschreibt die Schwankungen des Blutdruckes zwischen dem systolischen und dem diastolischen Wert. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Druckwelle (Druckpuls) ist mit 3-5 m/s in der Aorta und 5-10 m/s in den großen Arterien wesentlich höher als die eigentliche Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (*Strompuls*).

Die Form der arteriellen Druckkurve wird auch als Pulskontur bezeichnet. Sie ist abhängig vom Schlagvolumen, der individuellen aortalen Compliance, der Blutflussgeschwindigkeit und dem Wellenwiderstand des Gefäßsystems (Impedanz). Wie die Form der arteriellen Druckkurve zu Stande kommt, kann man sich folgendermaßen vorstellen: Durch die zahlreichen Aufzweigungen der Gefäße in Richtung Peripherie, die Änderung des Gefäßquerschnittes, die Wanddicke und die Elastizität der Gefäße ändert sich der Wellenwiderstand; an den Aufzweigungsstellen kommt es deshalb zur Reflektion der Pulsdruckwelle. Initial wird vom Herz ein bestimmtes Schlagvolumen durch einen bestimmten Druck ausgeworfen. Hierdurch kommt in Abhängigkeit von der Höhe des Druckes auf der Pulsdruckkurve der Gipfel  $P_1$  zu Stande. Durch die Reflektion an den Aufzweigungsstellen hat die sich primär ausschließlich antegrad ausbreitende Welle nun einen reflektierten Anteil, der sich retrograd in Richtung Herz ausbreitet. Die einerseits peripherwärts laufenden und andererseits Richtung Herz reflektierten Wellen überlagern sich. Die Drücke der Wellen, die in entgegengesetzter Richtung verlaufen, addieren sich und verstärken damit ihre

Druckkurven gegenseitig: Hierdurch erhöht sich die Amplitude des großen Gipfels der Pulswelle ( $P_2$ ). Er markiert den Spitzenwert des systolischen Blutdrucks. Dies nennt man *Augmentation*. Sie stellt die Druckdifferenz zwischen den beiden Gipfeln  $P_2 - P_1$  dar:

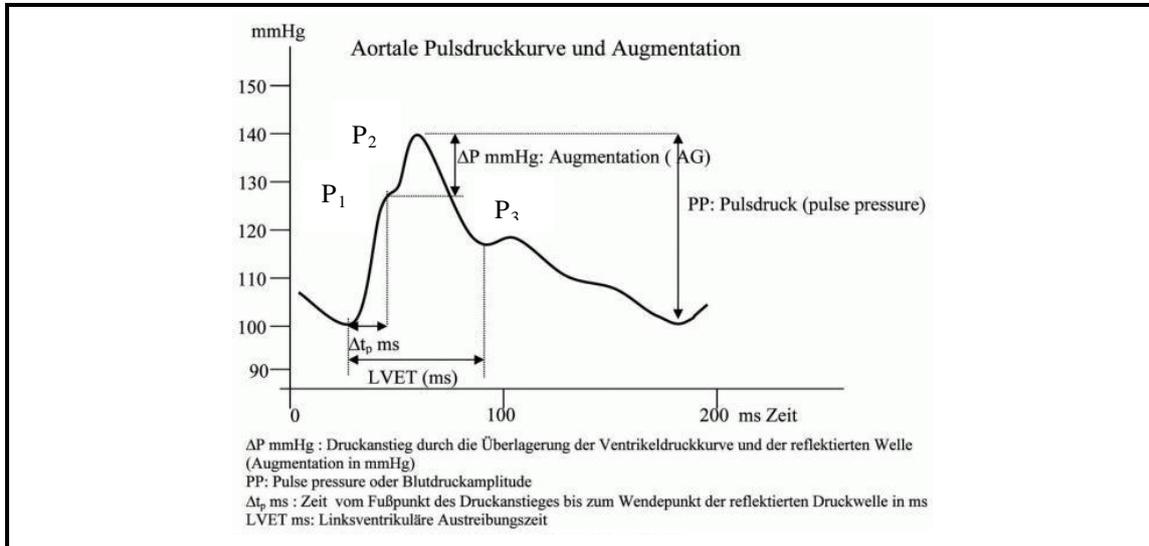


Abb.1: Aortale Pulsdruckkurve und Augmentation (Magometschnigg, 2004).

$P_1$  = Erster Gipfel der Pulsdruckkurve durch ausgeworfenes Schlagvolumen.

$P_2$  = Zweiter Gipfel der Pulsdruckkurve durch Überlagerung der primären Pulswelle durch die reflektierte Pulswelle (Augmentation).

$P_3$  = Dritter Gipfel der Pulsdruckkurve durch die zum zweiten Mal reflektierte, nun wieder peripherwärts laufende Pulswelle (dikrote Welle).

Die Pulskontur wird also sowohl durch die sich primär peripherwärts ausbreitende als auch durch die reflektierte Pulswelle bestimmt, wobei die Augmentation der Pulsdruckkurve einen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck und damit die Höhe der Kurve hat. Der *Augmentationsindex* ist ein Parameter zur Beurteilung des Einflusses der Pulswellenreflexion auf die aortale Blutdruckkurve. Er lässt sich auf zwei verschiedene Arten berechnen:

Entweder aus dem Quotienten

$$\text{Augmentationsindex} = \frac{P_2}{P_1}$$

oder aus dem Quotienten

$$\text{Augmentationsindex} = \frac{\text{Augmentation}}{\text{Pulsdruck}}$$

wobei der Pulsdruck die Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck ist.

Berechnet man den Augmentationsindex eines alten Menschen, so stellt er sich in der Regel als hoch heraus: Durch die erhöhte Gefäßsteifigkeit im Alter ist die Pulswellengeschwindigkeit erhöht, und die reflektierte Welle fällt in die Systole ein. Dadurch steigt der systolische Blutdruck, und der Augmentationsindex ist positiv. Berechnet man hingegen den Augmentationsindex eines jungen Menschen, so ist er auf Grund der größeren Gefäßelastizität junger Menschen niedriger, die Pulswellengeschwindigkeit ist niedriger und die reflektierte Pulswelle fällt in die Diastole ein. Der diastolische Blutdruck erhöht sich. Die Pulswellenkontur ist also neben der Dauer der ventrikulären Ejektion, der Größe des Schlagvolumens, der Compliance und dem Wellenwiderstand auch abhängig von der Pulswellengeschwindigkeit und dem Ort, von dem aus die Pulswelle reflektiert wurde. Dies erklärt die unterschiedliche Form der Pulskontur bei Ableitung an unterschiedlichen Gefäßabschnitten. Auch das umgekehrt proportionale Verhältnis des Augmentationsindex zur Körpergröße lässt sich so erklären: Kleine Menschen haben einen hohen Augmentationsindex, da die Pulswellen einen nicht so langen Weg zurücklegen müssen, bis sie in der Aorta ankommen, wohingegen große Menschen auf Grund der längeren Strecke, die die Pulswelle zurücklegen muss, eine niedrigere Augmentation des systolischen Blutdruckes zeigen. Neben dem Alter, der Größe, dem Geschlecht und dem diastolischen Blutdruck als den wichtigsten Einflussgrößen wird der Augmentationsindex auch von der Herzfrequenz (kürzere Diastolendauer bei hoher HF, daraus folgend eine Abnahme des Gipfels  $P_2$ ), dem Vasomotorentonus und der Anzahl der Widerstandsgefäße und Gefäßabzweigungen beeinflusst (104/Nürnberg, 2004).

Durch die sekundär wieder peripherwärts laufende, zum zweiten Mal reflektierte Druckwelle kommt in der Druckpulscurve der peripheren Gefäße, vor allem der muskulösen Beinarterien, ein weiterer Gipfel zustande, der als dicrote Welle bezeichnet wird ( $P_3$ ).

Auf Grund des höheren Widerstandes in der Peripherie werden die Pulswellen verstärkt reflektiert; durch die Überlagerungen der ante- und retrograd laufenden Wellen ist die primäre Druckpulsamplitude in der *Peripherie* im Vergleich zur Amplitude der Aorta erhöht:

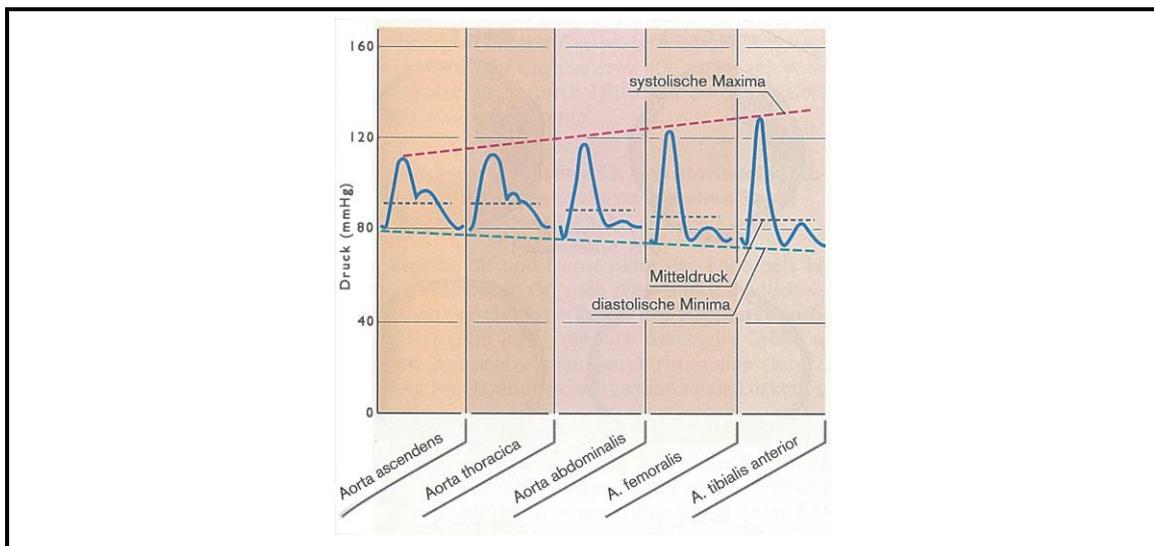


Abb. 2: Druckpulscurve (Änderung des Druckpulses im Verlauf der großen Leitarterien; Klinke, 2005)

Betrachtet man die Druckpulsamplitude in noch weiter peripher gelegenen Gefäßen, so stellt man fest, dass sie im Vergleich zu den großen muskulösen Arterien wieder abnimmt.

Wie sich die arterielle Druckkurve in Abhängigkeit vom Schlagvolumen und dem peripheren Widerstand verändert, wird bei der Betrachtung der folgenden Abbildung deutlich:

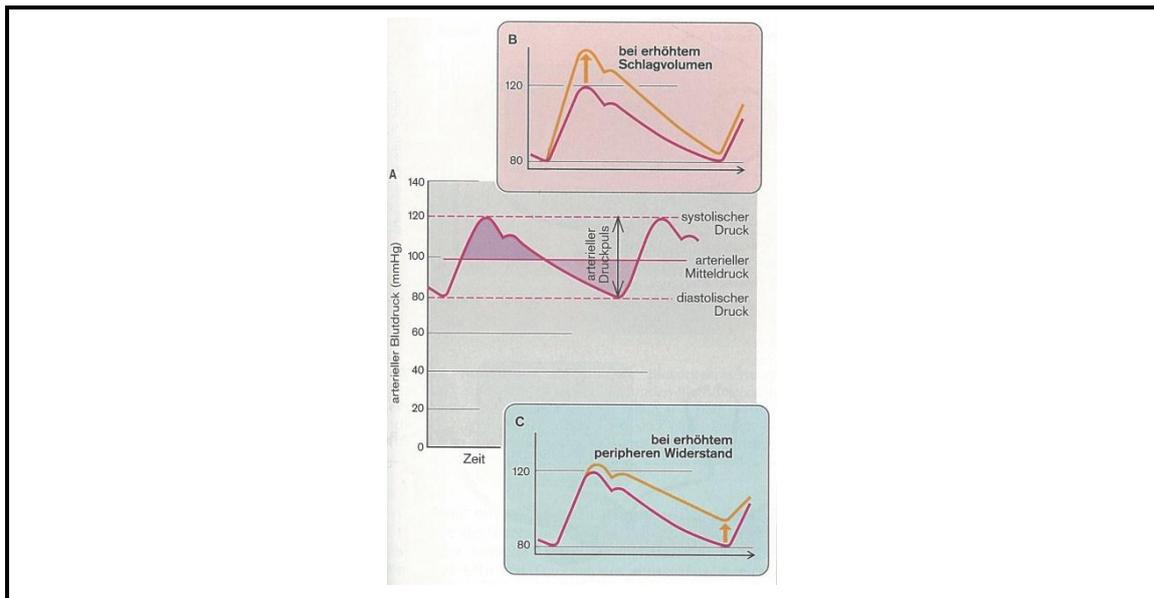


Abb. 3: Arterieller Druckpuls in Abhängigkeit von SV und TPR (Klinke, 2005)

Die Druckkurve verläuft bei einem erhöhten Schlagvolumen steiler, die Fläche unter der Kurve wird größer. Durch eine Steigerung des Schlagvolumens wird der systolische Blutdruckwert höher. Bei erniedrigtem Schlagvolumen verläuft die Druckkurve hingegen flacher, und die Fläche unter der Kurve wird kleiner. Ist der TPR erhöht, verläuft die Kurve flacher, da sich die Pulswelle nicht so schnell in Richtung Peripherie ausbreiten kann. Bei hohem TPR wird der diastolische Blutdruckwert höher (71/Klinke, 2005). Die Fläche unter der Kurve wird größer. Dies ist ein wichtiger Aspekt beim Verständnis einer der für das hämodynamische Monitoring relevanten Schwächen des untersuchten Flo-Trac/Vigileo-Systems – nämlich dass in Abhängigkeit von der Höhe des peripheren Widerstandes die Pulskontur und damit auch die Pulskonturanalyse beeinflusst wird, was vor allem bei instabilen, z.B. septischen Patienten eine Rolle spielen kann.

Auch Krankheitsbilder wie Arteriosklerose und Herzinsuffizienz beeinflussen die Form der arteriellen Pulsdruckwelle. In diesem Zusammenhang gewinnt die Ableitung ihrer Form Bedeutung für das hämodynamische Monitoring kritisch kranker Patienten: Je stärker die Arteriosklerose in den zentralen Gefäßen ausgeprägt ist, desto starrer ist das Blutgefäß. Die Compliance des Gefäßes ist vermindert, die Pulswellengeschwindigkeit dadurch erhöht (62/Huppelsberg,

2005; 12/Bramwell, 1922). Die arterielle Pulsdruckkurve stellt sich mit steilem Anstieg und Abfall dar. Die erhöhte Steifigkeit der Aorta kann dazu führen, dass vom Herzen nur ein verringertes Schlagvolumen ausgeworfen wird, da sich der Auswurfwiderstand durch die vermehrte Gefäßsteifigkeit erhöht. Dies kann auch die bei größerer Steifigkeit vorliegende erhöhte Pulswellengeschwindigkeit nicht kompensieren: Vielmehr muss das Herz eine verstärkte Beschleunigungsarbeit leisten. Bei einer Herzinsuffizienz stellt genau dies ein großes Problem dar: Die Ejektionsphase ist verlängert und der linksventrikuläre Druck zunächst erhöht, bei weiterer Verschlechterung der Kontraktilität werden der systolische Spitzendruck sowie die Ejektionsdauer auf Grund eines systolischen Linksherzversagens jedoch reduziert, der diastolische Blutdruck hingegen erhöht. Die Pulswellenkurve erhält dadurch ein charakteristisch verändertes Aussehen (104/Nürnberger, 2004).

#### *SV-Berechnung aus der Pulskonturanalyse*

Die kontinuierliche Messung des Schlagvolumens mit Hilfe technischer Methoden von heute stützt sich auf den einfachen physiologischen Zusammenhang, der zwischen dem arteriellen Blutdruck, dem Gefäßwiderstand und dem vom Herzen ausgeworfenen Blutvolumen besteht. Entscheidend waren die Entdeckung des Zusammenhanges zwischen Blutdruck und Gefäßwiderstand durch Stephen Hales im 18. Jahrhundert sowie Thomas Youngs Ideen, der im 19. Jahrhundert den Einfluss der Gefäßcompliance auf die Fortpflanzung der arteriellen Pulswelle beschrieb (44/Gauer, 1972; 109/Paehler, 1999). Weber stellte 1851 die Windkesseltheorie als Beschreibung der Schlagvolumenspeicherung und -entspeicherung in der Aorta auf. 1899 wurde dieses Modell von Otto Frank näher beschrieben (40/Frank, 1899) und in der folgenden Zeit ständig weiterentwickelt (41/Frank, 1930). Die Entwicklung des Sphygmomanometers durch von Basch 1876 (125/Scolletta, 2007) machte die Messung des arteriellen Druckes im zeitlichen Verlauf möglich und schuf damit die Voraussetzung für die Bestimmung des Blutflusses aus der arteriellen Druckkurve über die Zeit.

Wesseling et al. (148/Wesseling, 1983; 149/Wesseling, 1993) nahmen in den 1980er Jahren die Idee auf, dass man aus der arteriellen Pulsdruckkurve das

Schlagvolumen berechnen kann und stellte eine neue Formel auf. Wesseling stützte sich dabei auf die Annahme, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Größe des Schlagvolumens und der Größe der Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Pulsdruckkurve gibt und dass sich beide zueinander proportional verhalten:

$$SV \approx A_{\text{sys}}$$

*SV = Schlagvolumen;  $A_{\text{sys}}$  = Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve*

Wesseling war jedoch klar, dass die großen interindividuellen Unterschiede bezüglich der aortalen Compliance ein Problem bei der Bestimmung des Blutflusses aus der aortalen Pulsdruckkurve darstellen. Deshalb modifizierte er seine Formel durch die Einbeziehung der individuellen charakteristischen Impedanz der Aorta, die dem gepulsten Blutstrom als Widerstand entgegenwirkt (je höher die Compliance, desto niedriger die Impedanz) und weiterer Korrekturfaktoren und stützte sich dabei auf die Vorüberlegungen von Kouchoukos et al. aus dem Jahr 1970, die erstmals einen Korrekturfaktor in eine Gleichung zur Bestimmung des Schlagvolumens einbezogen hatten (75/Kouchoukos, 1974). Zusammen mit Langewouters untersuchte Wesseling an Gefäßmodellen und Leichenaorten den Zusammenhang zwischen Alter und Gefäßsteifigkeit (78/Langewouters, 1984) und ermittelte dabei die charakteristische Impedanz der Aorta  $Z_{A_0}$ . Diese ist altersabhängig, da mit einem höheren Alter die Ausbildung einer Arteriosklerose und eines Hypertonus und damit die Steifigkeit der Aorta zunimmt.  $Z_{A_0}$  bestimmt nach Wesseling zusammen mit dem peripheren Gefäßwiderstand die Höhe des totalen peripheren Widerstandes TPR ( $Z_{A_0} + \text{peripherer Widerstand} = \text{TPR}$  (149/Wesseling, 1993)). Wesseling setzte die Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve ins Verhältnis zu der charakteristischen Impedanz der Aorta  $Z_{A_0}$ :

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

*SV = Schlagvolumen,  $A_{sys}$  = Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve,  $Z_{Ao}$  = charakteristische Impedanz der Aorta*

Die charakteristische Impedanz der Aorta  $Z_{Ao}$  beschreibt dabei den für das Individuum charakteristischen Wellenwiderstand („Z“) und damit das Verhältnis der Druck- zur Flussänderung in der Aorta (125/Scolletta, 2007), abhängig von deren Compliance, der Wandbeschaffenheit, dem Durchmesser sowie der Blutviskosität.

Bekanntermaßen ergibt sich aus der Multiplikation der HF mit dem SV das HMV:

$$HMV = HF \cdot SV$$

Aus

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

folgt

$$HMV = HF \cdot \frac{A_{sys}}{Z_{Ao}}$$

(144/von Hintzenstern, 2006).

Weil sich dieses Modell als für den menschlichen Kreislauf zu einfach erwies, wird heute gemäß der Methode nach Wesseling der mittlere arterielle Druck (MAD) mit einbezogen, um den druckabhängigen Änderungen des Aortenquerschnittes Rechnung zu tragen, ebenso die Herzfrequenz (HF), um Reflexionen aus der Peripherie einzukalkulieren. MAD und HF werden in Bezug auf das Patientenalter korrigiert (a, b, c, d = altersabhängige Faktoren):

$$Z_{Ao} = \frac{a}{[b + (c \cdot MAD) + (d \cdot HF)]}$$

(144/von Hintzenstern, 2006).

Durch die Verwendung der altersadaptierten Korrekturfaktoren ist es möglich, den peripher-arteriellen Druck anstelle des zentralen Aortendruckes zu verwenden.

Wichtig ist, dass zumindest einmal mittels einer Kalibrations- bzw. Referenzmethode das absolute HZV bestimmt wird, da die tatsächliche individuelle Impedanz nicht bekannt ist. Hierzu bietet sich die transkardiopulmonale Thermodilution an, mit der das SV bestimmt werden kann, indem das durch Thermodilution gemessene HMV durch die HF dividiert wird. Das SV der Referenzmethode Thermodilution ( $SV_{ref\_td}$ ) wird zum SV der Pulsconturanalyse ( $SV_{pc}$ ) ins Verhältnis gesetzt, woraus man den individuellen Faktor der arteriellen Impedanz  $Z_{Aoref}$  erhält:

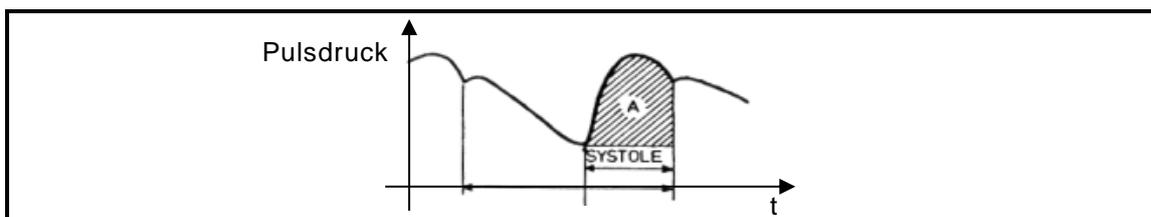
$$Z_{Aoref} = \frac{SV_{pc}}{SV_{ref\_td}} \quad (144/von Hintzenstern, 2006).$$

Anders lässt sich die o.g. Gleichung  $SV = A_{sys} / Z_{Ao}$  zur Bestimmung des Schlagvolumens auch als Integral unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve ausdrücken:

$$SV = \frac{\int_{Ej.Vol.} A_{sys}(t) dt}{Z_{Ao}}$$

$$= \frac{1}{Z_{Ao} \int_{Ej.Vol.} A_{sys}(t) dt}$$

*SV = Schlagvolumen;  $\int_{Ej.Vol.} A_{sys}(t) dt$  = Integral über die arterielle Pulsdruckkurve als Funktion der Zeit;  $Z_{Ao}$  = charakteristische Impedanz der Aorta*



*Abb. 4: Schlagvolumenberechnung mit Hilfe des Integrals über den systolischen Anteil der Pulsdruckkurve (Höke, 2001).*

Dabei gilt:  $A = \frac{\int_{Ej.Vol.} A_{sys}(t) dt}{Z_{Ao}}$

Weitere Korrekturfaktoren, die bei der Berechnung des Schlagvolumens aus der Pulscontur zu berücksichtigen sind, sind wie oben erwähnt der arterielle Mitteldruck (MAD), die Herzfrequenz (HF) und das Alter des Patienten. Sie fin-

den in dem zusätzlich auch in diese Formel einbezogenen Korrekturfaktor „k“ Ausdruck:

$$SV = k \cdot \frac{1}{Z_{Ao} \int_{Ej.Vol.} A_{sys} (t) dt}$$

Der Korrekturfaktor k ist das Ergebnis experimenteller Studien an Patienten, in denen der durchschnittliche aortale Querschnitt an Leichenaorten ermittelt wurde. Der Faktor k spiegelt also die Einflussfaktoren auf die Compliance eines Kollektivs wider. Keinesfalls ist er aber Ausdruck der spezifischen Charakteristika der Aorta eines Individuums, sondern stellt nur eine Annäherung an Faktoren dar, die als Einflussgrößen auftreten. „k“ zeigt als Zahlenwert an, um welchen Faktor der aortale Durchmesser eines Patienten vom durchschnittlichen aortalen Durchmesser des Studienkollektivs abweicht (149/Wesseling, 1993; 78/Langewouters, 1984).

Idealerweise sollte dieser Korrekturfaktor k daher vor der Bestimmung des Schlagvolumens an Hand der Pulskonturanalyse, wie oben bereits erwähnt, *kalibriert* werden, das heißt mittels einer Referenzmethode (zum Beispiel mittels transpulmonaler Thermodilution) bestimmt und als Grundlage für die folgende Messung festgelegt werden. Dabei werden die beiden mittels Referenzmethode und mittels Pulskonturanalyse ermittelten Schlagvolumina zueinander ins Verhältnis gesetzt (58/Höke, 2001):

$$k = \frac{SV_{pc}}{SV_{ref\_td}}$$

*k = Korrekturfaktor; SV<sub>pc</sub> = mittels Pulskonturanalyse ermitteltes Schlagvolumen; SV<sub>ref\_td</sub> = mittels Referenzmethode (Thermodilution) ermitteltes Schlagvolumen*

Die charakteristische Impedanz der Aorta  $Z_{Ao}$  verändert sich in Abhängigkeit von diesem Korrekturfaktor k, der sich aus den zueinander ins Verhältnis gesetzten Schlagvolumina ergibt:

$$Z_{Ao} = \frac{SV_{pc}}{SV_{ref\_td}} \cdot Z_{Aoref}$$

Es gilt daher:

$$Z_{Ao} = k \cdot Z_{Aoref}$$

Um die Pulskonturanalyse für das kontinuierliche hämodynamische Monitoring in der Praxis nutzbar zu machen, waren weitere Modifikationen des Wesseling-Algorithmus notwendig, da die Pulskonturanalyse trotz der Anpassung an die individuelle Aortenimpedanz  $Z_{Aoref}$  bei hämodynamisch instabilen Patienten Abweichungen von den Thermodilutionswerten zeigte. Dieser weiter modifizierte Algorithmus beinhaltet die Fläche unter der systolischen Druckkurve, und darüber hinaus die Form der Fläche sowie den Blutdruckabfall während der Diastole. So wird auch den kontinuierlichen Änderungen der Gefäßwiderstände und der aortalen Compliance Rechnung getragen (144/von Hintzenstern, 2006).

Nach dieser initialen Kalibrierung vor Messbeginn kann mittels der Pulskonturanalyse kontinuierlich, das heißt Herzschlag für Herzschlag das Schlagvolumen und damit auch das Herzminutenvolumen berechnet werden.

### **1.3 Historische und aktuelle Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens**

#### **1.3.1 Diskontinuierliche Methoden**

##### *Das Fick'sche Prinzip*

Dieses Prinzip beruht darauf, dass die pro Zeiteinheit aufgenommene Konzentration eines Indikators  $c$  von der Stoffmenge des Indikators  $X$  pro Volumen  $V$  abhängt:

$$c = \frac{X}{V}$$

Auf den Körper übertragen ist ein natürlicher Indikator der über den Lungenkreislauf aufgenommene Sauerstoff, der zu jeweils einer bestimmten Konzentration  $c$  vor und nach Passage der Lunge sowie des Herzens im Blut vorliegt. Die Konzentration  $c$  des Sauerstoffes errechnet sich aus der arteriovenösen Sauerstoffkonzentrationsdifferenz  $c = c_{art} - c_{ven}$ . Das Volumen  $V$  ist das pro Zeiteinheit durch Lunge und Herz strömende Blutvolumen. Durch Umstellung der Gleichung lässt sich das Blutvolumen  $V$  errechnen, das pro Zeiteinheit durch Lunge und Herz fließt:

$$HMV = \frac{X^*}{c_{art} - c_{ven}}$$

*HMV = Herzminutenvolumen; X\* = pro Minute aufgenommene Stoffmenge des Indikators Sauerstoff; (c<sub>art</sub> - c<sub>ven</sub>) = arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz*

Die aufgenommene Sauerstoff-Menge wird dabei mit Hilfe eines Spirometers bestimmt; die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz im arteriellen und zentralvenösen Mischblut (63/Huppelsberg, 2005; 118/Rieke, 1990). Hierfür wäre ein Pulmonalarterienkatheter und damit eine invasive Methode, die zu Komplikationen führen kann, notwendig. Ein Problem bei dieser Messmethode stellen überdies nicht nur der große medizintechnische Aufwand und die hohen Kosten, sondern auch die Genauigkeit der Messungen dar, die durch die maschinelle Beatmung relativ leicht beeinflusst werden kann (118/Rieke, 1990; 70/Keinänen, 1992). Wird der Patient endotracheal beatmet, ist die mit Sauerstoff angereicherte Beatmungsluft bekannt bzw. kann leicht ermittelt werden; erhält der Patient eine Beatmungsmaske, können sich durch Lecks Unregelmäßigkeiten hinsichtlich der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ergeben. Ein weiteres Problem ist, dass die Sauerstoffkonzentration bei mit Sauerstoff angereicherter Beatmungsluft fluktuieren und somit zu Fehlern führen kann. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Fick'sche Methode mit Sauerstoff als Indikator bei endotracheal beatmeten Patienten relativ akkurat, jedoch in der klinischen Routine auf Grund des damit verbundenen Aufwandes nicht praktikabel ist.

### *Indikatormethoden*

#### *Indikatordilutionstechnik*

Diese Methode wurde erstmals von Stewart vorgestellt (130/Stewart, 1897) und später durch Hamilton modifiziert (53/Hamilton, 1928). Bei der Dye-Methode wird ein Farbstoff als Indikator verwendet, beispielsweise Indocyaningrün. Nach Injektion in die Vene des Patienten wird die Konzentrationsänderung in einem arteriellen Gefäß photometrisch bestimmt. Gemäß dem Fick'schen Prinzip kann unter Einbeziehung der Passagezeit das HMV bestimmt werden, indem eine Konzentrationskurve (Indikator-Dilutionskurve) mit steilem Anstieg und langsamem Abfall im Verlauf über die Zeit aufgezeichnet

wird. Durch Integration der Fläche unter der Dilutionskurve kann das HMV in Anlehnung an die Stewart-Hamilton-Gleichung wie folgt berechnet werden:

$$\text{HZV} = \frac{\text{Indikatormenge}}{\text{Integral der Indikator-Dilutionskurve über die Zeit}}$$

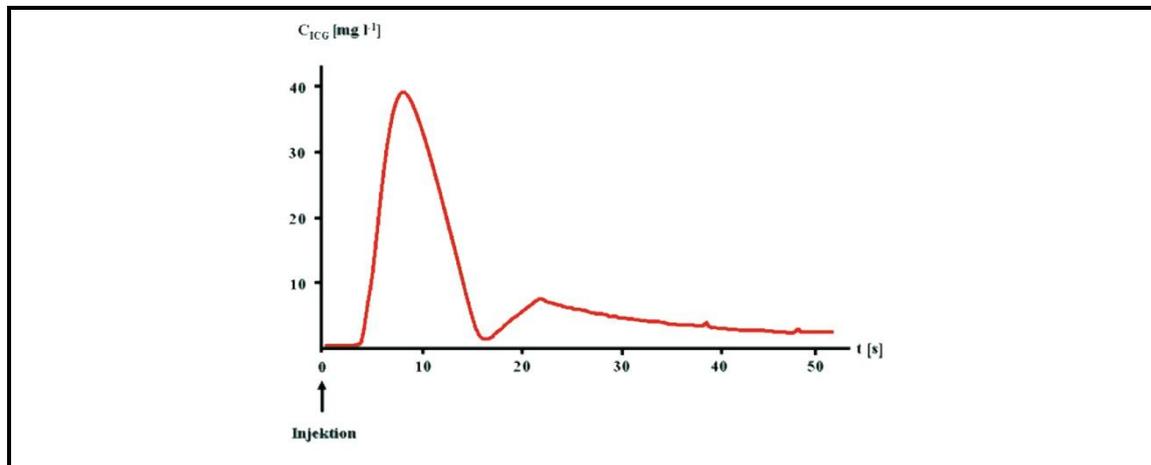


Abb. 5: Indikatordilutionskurve (Reuter, 2005).

$C_{ICG}$  = Konzentration Indocyaningrün;  $t$  = Zeit in (s)

Heute wird diese Gleichung in einer modifizierten Form zur Berechnung des HZV eingesetzt, wie im folgenden Abschnitt beschrieben wird:

#### *Thermodilutionsmethode*

Diese 1954 von Fegler erstmals beschriebene Methode (36/Fegler, 1954) funktioniert im Prinzip wie die Dye-Indikatordilutionsmethode; im Unterschied dazu wird anstatt eines Farbstoffes bei der Thermodilutionsmethode entweder Wärme mittels intravaskulärer Heizelemente oder Kälte als gekühlte Indikatorflüssigkeit in ein Gefäß eingebracht. Letzteres wird heute auf Grund der geringeren Invasivität (da die Möglichkeit besteht, die Indikatorflüssigkeit durch einen ZVK zu injizieren) bevorzugt. Eine ausreichende Menge Injektat wird als Bolus in eine zentrale Vene oder direkt in den rechten Vorhof injiziert. Dafür eignen sich am besten 15 ml Natriumchlorid- oder Dextroselösung, deren Temperatur von der Körpertemperatur verschieden sein muss. Studien zeigten, dass eisgekühlte Injektatlösungen durch die kältebedingte Herzfrequenzsenkung auf Grund des Einflusses auf den Sinusknoten einen stärkeren (senkenden) Einfluss auf das HMV haben als raumtemperierte Injektatlösungen

(102/Nishikawa, 1988; 103/Nishikawa, 1990). Ein Vorteil eisgekühlter Lösung ist die geringe benötigte Injektatmenge, vor allem bei Patienten, bei denen eine Volumenüberladung vermieden werden sollte. Auch bei Patienten mit niedriger Körpertemperatur (die Differenz zur Injektatlösungstemperatur wird geringer) oder einem sehr großen HMV (großes Verteilungsvolumen) bietet die Verwendung kalter Injektatlösung Vorteile: Der Kältebolus kann durch die größere Temperaturdifferenz besser registriert werden, was eine eindeutigere Bestimmung des HMV erlaubt. Um Messfehler (etwa durch eine Temperaturänderung von 1 °C im zuvor gekühlten Injektat pro Sekunde, weil die Spritze in der Hand gehalten wird) zu vermeiden, sollte bei Verwendung gekühlten Injektates ein Temperatursensor im Gefäß vorhanden sein, der direkt nach Injektion des Kältebolus dessen tatsächliche Temperatur bestimmt (106/Olma, 2006). Die Flüssigkeit vermischt sich mit dem Blut und passiert Lunge und Herz. Ein Thermistor direkt in der Pulmonalarterie (pulmonalarterielle Thermodilution) oder ein femoral gelegener Temperatursensor (transpulmonale Thermodilution) erfasst die Temperaturänderung über die Zeit, die sich durch die Vermischung der kalten Flüssigkeit mit dem Blut ergibt. Zeichnet man die Temperaturänderung über die Zeit graphisch auf, erhält man eine sog. Thermodilutionskurve.

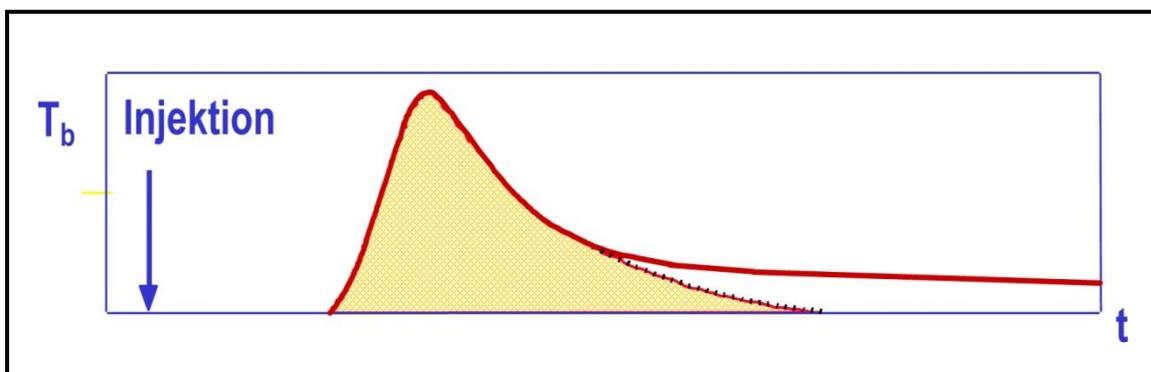


Abb. 6: Thermodilutionskurve (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Pulsion Medical Systems AG, München).

An Hand der Fläche unter der Thermodilutionskurve wird mittels einer modifizierten Gleichung nach Stewart und Hamilton per Computer das HZV berechnet:

$$\text{HZV}_{\text{td}} = \frac{V_{\text{Injektat}} \cdot (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \cdot K}{\int \Delta T_{\text{Blut}} \cdot dt}$$

*HZV<sub>td</sub> = mittels Thermodilution bestimmtes HMV; V<sub>Injektat</sub> = Injektatvolumen; T<sub>Blut</sub> = Bluttemperatur; T<sub>Injektat</sub> = Temperatur des Injektates; K = Korrekturfaktor, berechnet aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat;*

*$\int \Delta T_{\text{Blut}} \cdot dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve*

Dabei ist nur die Temperaturänderung über die Zeit entscheidend; nicht, welche absolute Menge des injizierten Indikators am Messpunkt vorbei fließt. Die Größe der Fläche unter der Thermodilutionskurve verhält sich dabei umgekehrt proportional zum HZV: Je größer die Kurve, desto kleiner das HZV, je kleiner die Kurve, desto größer das HZV (siehe auch Abb. 3).

Um Schwankungen vorzubeugen, die durch Injektion und Messung in unterschiedlichen Phasen des Atemzyklus zu Stande kommen, müssen jeweils mehrere Messungen durchgeführt und gemittelt werden. Eindeutige Ausreißer-Werte sollten durch eine erneute Messung ersetzt werden. Die Indikatormethoden nach dem Fick'schen Prinzip und die Thermodilution liefern deshalb nur über ein bestimmtes Zeitintervall gemittelte HMV-Werte; eine beat-to-beat-Bestimmung des Schlagvolumens ist damit nicht möglich (64/Irlbeck, 1995).

Die pulmonalarterielle Thermodilution erfolgt durch das Einbringen eines Pulmonalarterienkatheters (PAK, Swan-Ganz-Katheter (43/Ganz, 1972)).

In der vorliegenden Arbeit wurde die transpulmonale Thermodilution angewandt, deren theoretische Grundlagen unter 1.3.2 und deren technische Durchführung im Methodenteil genauer erläutert werden.

#### Der Pulmonalarterienkatheter (PAK)

Der PAK wurde 1929 von Forssmann in einem Selbstversuch entwickelt und erst 1970 von Swan und Ganz für die Klinik nutzbar gemacht (134/Swan, 1970). Der meist 4-lumige Katheter wird perkutan über eine zentrale Vene in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und von dort aus bis in einen Ast der A. pulmonalis vorgeschoben. Das HMV kann entweder mittels diskontinuierlicher Thermodilution bestimmt werden, indem durch eine Öffnung des Pulmonalkatheters im rechten Vorhof ein Kälteindikator in den Blutstrom eingespritzt wird, wo sich der Indikator mit dem restlichen Blut vermischt. An der Spitze des

Katheters in der Pulmonalarterie wird durch einen Thermistor die Veränderung der Bluttemperatur gemessen:

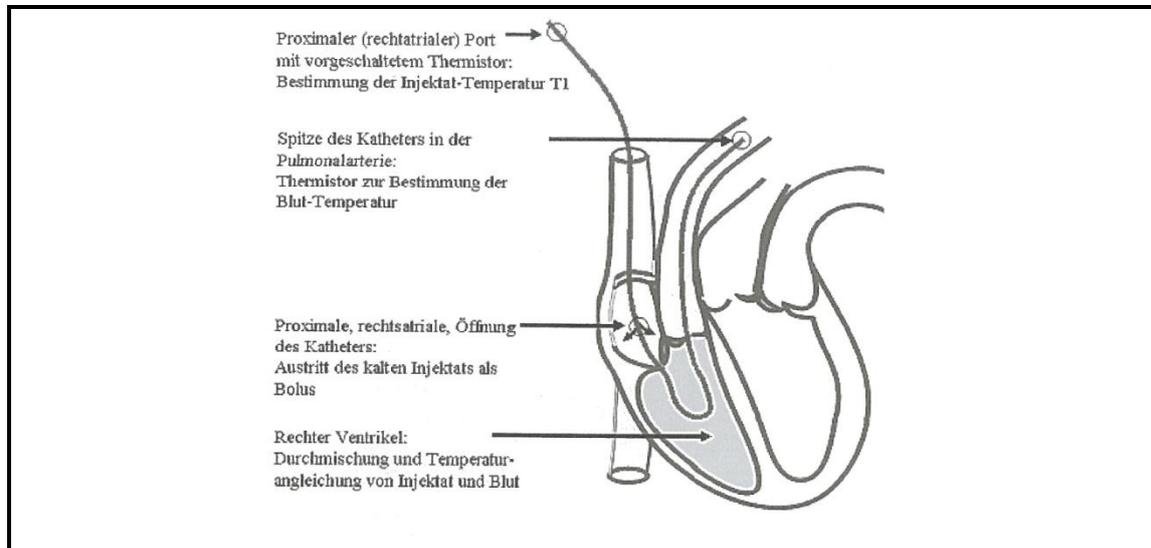
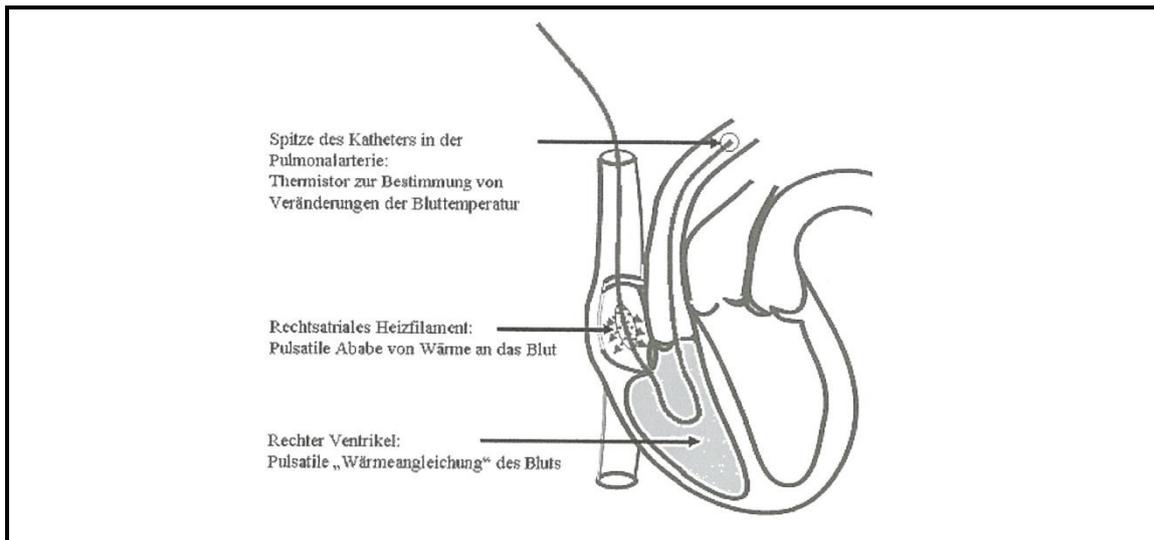


Abb. 7: Prinzip der diskontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution (Reuter, 2005).

Oder aber man bedient sich einer weiteren Möglichkeit der HMV-Messung, der (semi-) kontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution mit einem CCO- (continuous cardiac output-) Pulmonalkatheter, in welchem ein im rechten Vorhof liegendes Heizfilament integriert ist. Dieses gibt pseudorandomisiert in bestimmten Abständen Wärmeimpulse an den Blutstrom ab; an der Katheterspitze in der Pulmonalarterie wird mittels eines Thermistors die Veränderung der Bluttemperatur ermittelt, was die HMV-Berechnung nach der Thermodilutionsmethode ermöglicht (117/Reuter, 2005).



*Abb. 8: Prinzip der semikontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution (CCO-Pulmonalkatheter; Reuter, 2005).*

Neben den Drücken im rechten Vorhof und der A. pulmonalis sowie dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PAOP, „Wedge-Druck“) als Korrelat des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) und weiterer Parameter kann, sofern man einen Katheter mit Thermistor verwendet, mittels der pulmonalarteriellen Thermodilutionstechnik in Verbindung mit den rechts- und links-kardialen Füllungsdrücken auch das HMV gemessen werden. Zudem ermöglicht der PAK auch die Berechnung weiterer Kreislauf- und Sauerstofftransportvariablen (142/von Hintzenstern, 2006). Die Verwendung eines PAK erlaubt so zwar eine sehr genaue Aufstellung des hämodynamischen Profils eines Patienten und ermöglicht eine differenzierte Ableitung der adäquaten Therapien, birgt aber durch die vergleichsweise hohe Invasivität auch einige Risiken (22/Coppens, 2009; 21/Connors, 1996; 60/Huang, 2004; 1/Abreu, 2004), was eine strenge Indikationsstellung erfordert. Auf Grund dessen sowie durch die Möglichkeit, auf weniger invasive Geräte (z.B. PiCCO) zurückzugreifen, wurde die Indikation zur Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters in den vergangenen Jahren zunehmend zurückhaltend gestellt.

#### *Lithiumdilutionsmethode*

Eine weitere Form der Indikator-dilutionsmethode ist der Einsatz chemischer Verbindungen wie zum Beispiel von Lithiumsalzen. Die transpulmonale Lithiumdilution ermöglicht durch die Verwendung von Lithiumchlorid in einer Kon-

zentration von 0,15 mmol/l als Indikator die diskontinuierliche Bestimmung des HZV. Analog zum Thermodilutionsverfahren wird das zum Blutplasma isoosmolare Lithiumchlorid zentral oder periphervenös injiziert; nach Passage des pulmonalen Kreislaufes und des Herzens wird die Lithiumionenkonzentration durch einen speziellen Sensor in einem arteriellen Gefäß als Spannungsänderung gemessen, so dass in der Folge eine Lithiumdilutionskurve aufgezeichnet und analysiert werden kann. Hieraus kann das HZV ermittelt werden. Eine solche Messung erlaubt nur eine Momentaufnahme des aktuellen HZV, so dass ein Einsatz als kontinuierliches Messverfahren nicht möglich ist – eine Bolusdosis (0,3 mmol) hat zwar keinen bekannten pharmakologischen Effekt, jedoch darf nur eine begrenzte Menge an Lithiumchlorid pro Tag (in Abhängigkeit von Körpergewicht und Nierenfunktion) zugeführt werden, um eine Lithiumintoxikation zu vermeiden. Die Lithiumdilution kann jedoch als Kalibrationsverfahren eingesetzt werden (beispielsweise der arteriellen Druckkurve der Pulskonturanalyse). Ein Gerätebeispiel hierfür ist das LiDCOplus-System (142/von Hintzenstern, 2006).

#### Doppler-Echokardiographie

Diese Methode ermöglicht es, bei Patienten mit besonderem kardialen Risiko durch Verbindung von Ultraschalltechnik und Dopplereffekt das Herzminutenvolumen und andere Parameter (Ejektionsfraktion, Druckgradienten, Regurgitationsvolumen) zu berechnen sowie die Vor- und Nachlast abzuschätzen. Mit Hilfe eines meist transösophageal platzierten Transducers wird die Blutflussgeschwindigkeit in der thorakalen Aorta descendens bestimmt (65/Janssens, 2000). An Hand der Flussgeschwindigkeit des Blutes kann durch Nutzung des Doppler-Effektes (d.h. an Hand der Frequenzänderung der durch den Blutfluss an den Erythrozyten reflektierten Ultraschallwellen) das Blutvolumen berechnet werden, das pro Zeit durch das Herz gepumpt wird. Die Echokardiographie kann transthorakal (TTE) oder transösophageal (TEE) erfolgen, wobei letztere Methode bei Verletzungsgefahr der Speiseröhre (Ösophagusvarizen, -stenosen, -neoplasien, -divertikeln und nach Operationen des Ösophagus) kontraindiziert ist (13/Bródka, 2010). Sie kommt bei der Beurteilung der Klappenfunktion, Verdacht auf myokardiale Ischämie sowie bei der diagnostischen Abschätzung der

myokardialen Kontraktilität und Pumpleistung des Herzens, des Volumenstatus und des Herzzeitvolumens zum Einsatz; dabei liefert die Echokardiographie aber weniger zuverlässige Werte als die Überwachung mittels Pulmonalarterienkatheter (131/Striebel, 2009). Zudem erfordert diese Messtechnik zur Bestimmung des Herzzeitvolumens eine hohe personelle Expertise, ist zeitaufwändig, abhängig von den räumlichen und organisatorischen Möglichkeiten einer Klinik und erlaubt nur punktuelle, diskontinuierliche Messungen.

### 1.3.2 Kontinuierliche Methoden

#### Impedanzkardiografie

Diese Methode beruht auf der Idee, die Änderung der thorakalen Impedanz in Abhängigkeit vom Schlagvolumen des Herzens für die Überwachung von kardialen Risikopatienten nutzbar zu machen. Zwei ihrer wesentlichen Vorteile sind, dass sie nichtinvasiv ist und eine kontinuierliche Überwachung der Herz-tätigkeit Schlag für Schlag ermöglicht. Bei dieser Methode werden auf Höhe des Halses und des Processus xiphoideus zwei Elektrodenpaare am Thorax angebracht; über die beiden äußeren Elektroden wird kontinuierlich ein Wechselstrom niedriger Amplitude durch den Thorax geleitet, während gleichzeitig über die beiden inneren Elektroden (ebenfalls kontinuierlich) die Veränderung der thorakalen Impedanz gemessen wird (117/Reuter, 2005).

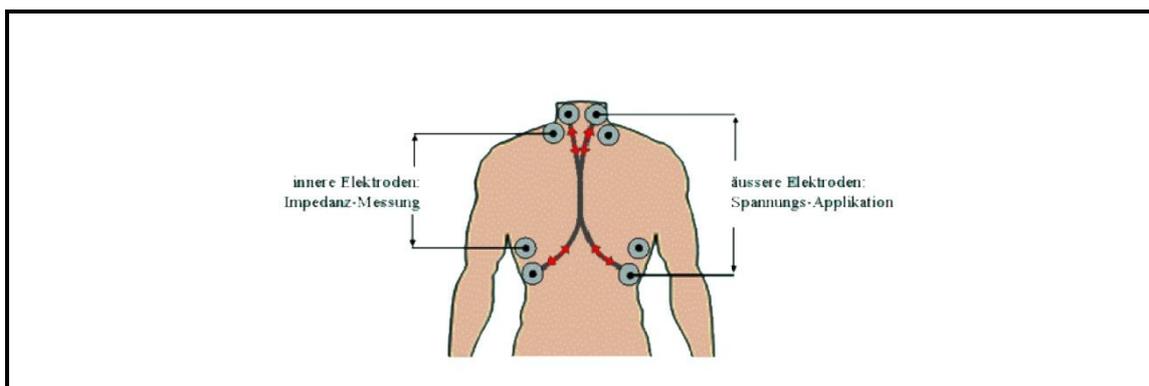


Abb. 9: Impedanzkardiografie (Reuter, 2005).

Die Grundlage der Impedanzmessung ist das Ohm'sche Gesetz  $R = U/I$  ( $R$  = Widerstand, in diesem Fall: elektrischer Widerstand des Brustkorbes in Abhängigkeit von einem applizierten Wechselstrom = „Impedanz“;  $U$  = Spannung;  $I$  = elektrische Stromstärke; hier: Wechselstrom). Nach diesem physikalischen

Gesetz lässt sich durch mehrere auf die anatomischen Gegebenheiten des Herzens und die Thoraxform angepasste Formeln (nach 76/Kubicek, 1966 oder nach 129/Sramek, 1983 und 3/Bernstein, 1986) die Impedanz berechnen: Je kleiner der Flüssigkeitsgehalt des Thorax ist, umso größer ist die Impedanz. Auf Grund der Annahme, dass durch die Herztätigkeit bei jeder Systole eine Verschiebung einer bestimmten Flüssigkeitsmenge ins Gefäßsystem stattfindet, kann durch die Höhe der sich daraus ergebenden Impedanzänderung auf die Größe des Schlagvolumens rückgeschlossen werden (117/Reuter, 2005). Abhängig von der Änderung der Schlagvolumina innerhalb eines Herzzyklus  $\Delta V$  gibt es einen Spannungsabfall, was von einer mit einem Kardiographen verbundenen Messfühlerelektrode als Impedanzänderung registriert wird (4/Betz, 1977). Auf Grund der Tatsache, dass mittels Impedanzkardiographie im Vergleich zu Referenzmethoden wie der Methode nach Fick oder der Thermodilution nicht immer den klinischen Standards genügende Ergebnisse erzielt werden konnten, konnte sich die Methode nach einer Zeit kontroverser Diskussionen nicht durchsetzen (139/van der Meer, 1996; 153/Wong, 1996; 108/Osbak, 2011; 136/Tonelli, 2011; 52/Gujjar, 2008; 110/Perrino, 1994; 155/Young, 1993; 86/Marik, 1997; 31/Doering, 1995; 30/de Waal, 2008).

#### Kontinuierliche Thermodilution

Ein verlässlicheres Verfahren zur kontinuierlichen HZV-Messung, das zwar kosteneffizient, aber invasiv und umständlich in der Katheteranlage ist, ist die kontinuierliche Thermodilution mittels eines Continuous Cardiac output (CCO-) Katheters, der in einem Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheter liegt (PAK) (32/Dollar, 1992). Die Katheterspitze befindet sich in der A. pulmonalis oder einem ihrer Äste. Aus der Temperaturänderung des Blutes über die Zeit ergibt sich eine Thermodilutionskurve, aus der analog zur Thermodilution mittels Kältebolusinjektion das HMV berechnet werden kann, das auch hier umgekehrt proportional zur Fläche unter der Thermodilutionskurve ist. Der Nachteil dieser Methode ist die Invasivität, die durch den Einsatz des pulmonalarteriellen Katheters (Internetquellen 2, 3/Herstellerseiten der Fa. Edwards, 2010) sowie des Thermofilaments (43/Ganz, 1972; 22/Coppens, 2009) gegeben ist. Auch repräsentieren die Messwerte trotz des kontinuierlichen Messcharakters nicht die

aktuellen HZV-Werte (beat-to-beat), sondern das mittlere HZV der letzten 4-6 Minuten, so dass akute, plötzliche HZV-Änderungen nur zeitverzögert erkannt werden (142/von Hintzenstern, 2006).

### Pulskonturanalyse

Die physiologischen Grundlagen zur Berechnung des HZV durch die Pulskonturanalyse wurden bereits erläutert. Dazu wird ein Druckaufnehmer an einen liegenden arteriellen Zugang des Patienten angeschlossen; dieser registriert kontinuierlich die Pulsdruckkurve. Der Druckaufnehmer sollte sich auf Herzhöhe befinden und ist über ein Kabel mit einem Computer verbunden, der mittels eines jeweils herstellereigenen Algorithmus aus der arteriellen Pulsdruckkurve das HZV berechnet. Dass der geringe apparative und personelle Aufwand der HZV-Bestimmung mit der Pulskonturanalyse im Vergleich zum Aufwand anderer Methoden (z. B. Doppler-Echokardiografie, Indikatormethoden) ein großer Vorteil ist, liegt auf der Hand (64/Irlbeck, 1995). Im Vergleich zu anderen Methoden konnte sich die Pulskonturanalyse insgesamt gut behaupten (37/Felbinger, 2005; 64/Irlbeck, 1995; 141/van Lieshout, 2003), wenngleich abschließende Erkenntnisse über die beste Möglichkeit zur Elimination von Störgrößen (140/van Lieshout, 2001) noch ausstehen.

Um eine möglichst exakte Ableitung der Pulsdruckkurve zu erhalten, muss in Betracht gezogen werden, dass deren Qualität vom Punktionsort, der Beschaffenheit der Blutgefäße, dem Schlagvolumen, dem Vorliegen eines abnormen Herzrhythmus oder von Herzklappenerkrankungen, den physikalischen Eigenschaften des Druckaufnehmers und der individuellen Aortencompliance abhängt. Zudem sollte die Pulskonturanalyse regelmäßig mittels einer Referenzmethode wie der Thermo- oder Lithiumdilution rekaliert werden. Eine über die letzten Jahre hinweg sehr kontrovers diskutierte Frage in diesem Kontext ist die Bedeutung der Anzahl und Abstände der Rekalibrierung(en) für die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse-Methode, die auch in der vorliegenden Arbeit diskutiert werden soll.

## **1.4 Der Algorithmus des PiCCO-Monitoringsystems**

Das PiCCO-Monitoringsystem der Firma Pulsion/München bietet nicht nur die Möglichkeit, kontinuierlich das HZV des Patienten zu bestimmen, sondern auch, zugleich andere volumetrische Parameter zu erhalten, die Aufschluss über die hämodynamische Situation des Patienten und seinen Flüssigkeitshaushalt geben. Das HZV wird dabei kontinuierlich mit der Pulskonturanalyse bestimmt; die für sie notwendigen Ausgangswerte (MAP/ZVD) müssen allerdings regelmäßig gemessen bzw. der Kalibrationsfaktor muss mittels der transpulmonalen Thermodilution bestimmt werden. Mittels dieser Werte wird die Pulskonturanalyse üblicherweise in bestimmten zeitlichen Abständen rekalibriert (vom Hersteller wird eine Rekalibrierung mindestens alle 8 Stunden empfohlen). Auf diese Weise wird das System den Änderungen der aortalen Compliance, die die HZV-Berechnung an Hand der Pulskonturanalyse beeinflusst, gerecht.

Für die Messungen mit PiCCO werden ein ZVK sowie ein arterieller Zugang, die bei Intensivpatienten meist sowieso vorhanden sind, benötigt. An diesem arteriellen Zugang liegt kein herkömmlicher Arterienkatheter, sondern ein spezieller Thermodilutionskatheter mit Druckaufnehmer und Injektattemperatur-Sensor.

### **1.4.1 Kalibrierung: Die transpulmonale Thermodilution**

Um das PiCCO-System mittels der transpulmonalen Thermodilution vor Messbeginn kalibrieren zu können, wird, nachdem alle notwendigen Katheter in die Gefäße des Patienten eingebracht wurden, über den ZVK so schnell wie möglich ( $< 4$  s) ein Kältebolus in Form von 15 ml kalter Natriumchloridlösung (NaCl) injiziert. Dabei wird ein Bolus pro Messung injiziert; üblicherweise werden drei Messungen unmittelbar hintereinander durchgeführt. Der Kältebolus vermischt sich mit dem vorbeiströmenden Blut, passiert das rechte Herz, den Lungenkreislauf und das linke Herz, wird über die Aorta mit dem Blutstrom ausgeworfen, so dass der an der meist femoralen Arterie liegende Thermistor den Verlauf der Temperaturänderung über die Zeit registrieren kann. Das Volumen, das die Messstelle in einem bestimmten Zeitintervall passiert, kann an Hand

des Integrals unter der Thermodilutionskurve und mit Hilfe der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet werden:

$$HZV_{td} = \frac{V_{Injektat} \cdot (T_{Blut} - T_{Injektat}) \cdot K}{\int \Delta T_{Blut} \cdot dt}$$

*HZV<sub>td</sub> = mittels Thermodilution ermitteltes Herzzeitvolumen; V<sub>Injektat</sub> = Injektatvolumen; T<sub>Blut</sub> = Bluttemperatur; T<sub>Injektat</sub> = Temperatur des Injektats; K = Korrekturfaktor, berechnet aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat;*

*∫ΔT<sub>Blut</sub> · dt = Fläche unter der Thermodilutionskurve*

Damit nicht nur sehr kurzfristige, vielleicht sogar akzidentelle Änderungen des HZV bei der Kalibrierung ins Gewicht fallen, müssen die Thermodilutionen mindestens zwei, besser drei Mal wiederholt werden (49/Gondos, 2009; 150/Wolf, 2004), wobei deutlich erkennbare Ausreißer eliminiert werden sollten. Die Messungen werden „randomisiert“ über die verschiedenen Phasen des Atemzyklus verteilt durchgeführt. Aus diesen wiederholten Messungen wird ein Mittelwert gebildet, der durch manuelle Eingabe in den PiCCO-Computer in die Kalibrierung einbezogen wird und so neben dem vor jeder Thermodilution gemessenen Blutdruck bzw. ZVD in die HZV-Berechnung eingeht. Somit ist der mittels einer Referenzmethode (in diesem Falle der Thermodilution) ermittelte HZV-Wert selbst der Kalibrationsfaktor. Er geht in den Algorithmus der Pulsconturanalyse mit ein. Die Pulsconturanalyse wird so mit jeder Thermodilution (bzw. dem Mittelwert aus mehreren aufeinander folgenden Thermodilutionen) neu kalibriert.

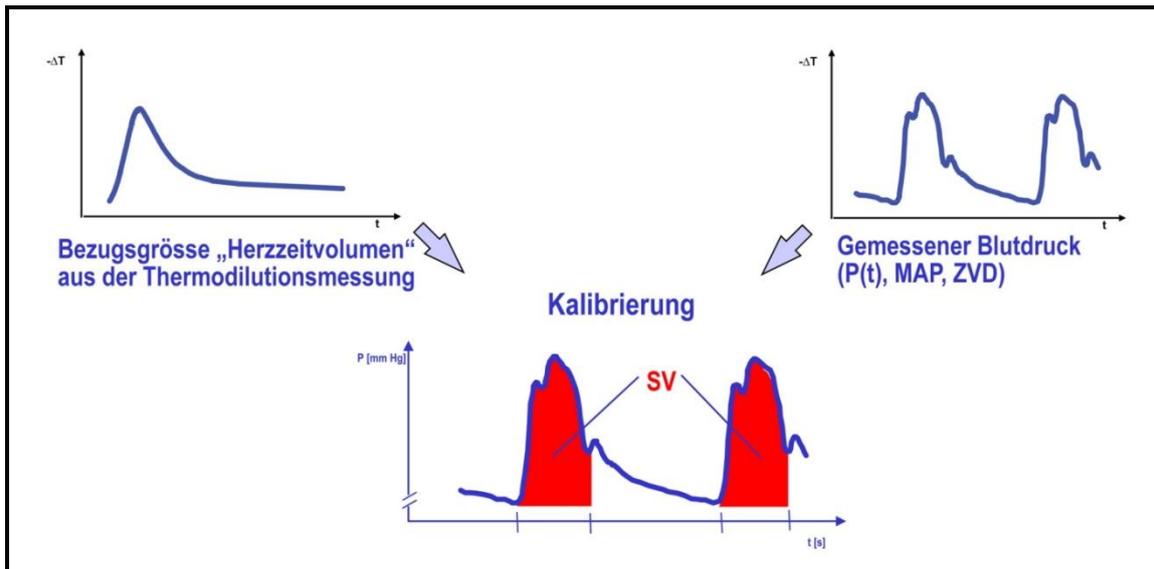


Abb. 10: Kalibrierung der Pulsconturanalyse des PiCCO (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Pulsion Medical Systems AG, München).

#### 1.4.2 Die kontinuierliche HZV-Berechnung mittels Pulsconturanalyse

Um die arterielle Pulsdruckkurve ableiten zu können, ist an dem arteriellen Katheter ein Druckaufnehmer befestigt. Das Schlagvolumen wird durch die Integration des systolischen Anteils der Fläche unter der Pulsdruckkurve berechnet. Dabei wird unter Einbeziehung eines Kalibrationsfaktors (um der Abhängigkeit des SV von der charakteristischen Impedanz, dem Alter des Patienten, der Herzfrequenz und dem mittleren arteriellen Druck gerecht zu werden) das HMV berechnet. Der Kalibrationsfaktor ist interindividuell verschieden und wurde in Schritt 1 mittels der transpulmonalen Thermodilution ermittelt. Mit dieser Methode kann Schlag für Schlag kontinuierlich das HZV bestimmt werden (148/Wesseling, 1983; Internetquelle 4/Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010):

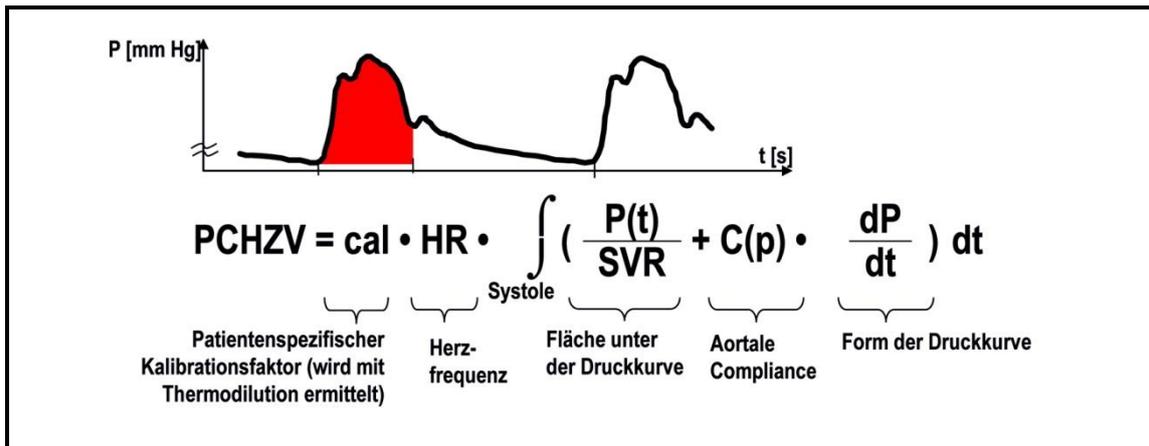


Abb. 11: Algorithmus der Pulsconturanalyse des PiCCO (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medical Systems AG, München).

$PCHZV = PCCO =$  mittels Pulsconturanalyse ermitteltes  $HZV$  (pulse contour cardiac output);  
 $cal = K =$  Kalibrationsfaktor

## 1.5 Der Algorithmus des FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems

### 1.5.1 Die kontinuierliche $HZV$ -Berechnung mittels Pulsconturanalyse, basierend auf einer Schätzung der Compliance

Das von nun an kurz „FloTrac“ genannte Monitoringsystem besteht aus einem Vigileo-Monitor und einem FloTrac-Sensor, dem Druckaufnehmer. Dieser ist am arteriellen Zugang des Patienten befestigt und leitet so kontinuierlich über die Druckschwankungen im arteriellen System die Pulsdruckkurve des Patienten ab. Das Monitoringsystem FloTrac verwendet einen nach Herstellerangaben „klinisch validierten Algorithmus“ (Internetquelle 5/Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010), der Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Alter (sowie den Arteriendruck) in die Berechnung des SV mit einbezieht. Wie genau dieser Algorithmus zu Stande kommt, wurde vom Hersteller nicht komplett, sondern unter Weglassung einiger Details veröffentlicht (Internetquelle 6/Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010):

Der Algorithmus basiert wie die Methode des PiCCO ebenfalls auf dem Prinzip der Pulsconturanalyse. Dieses beruht auf der Tatsache, dass der Fluss durch ein Rohr durch den Druck und einen dem Fluss entgegenstehenden Widerstand bestimmt wird. Wendet man diese Überlegung auf das Gefäßsystem an, so müssen die aortale bzw. peripher arterielle Compliance und der Gefäßwiderstand in die Rechnung mit einbezogen werden. Dies geschieht im Algorith-

mus des FloTrac durch die Einbeziehung eines speziellen *Umrechnungsfaktors Khi* ( $\chi$ ). Dieser Faktor ist eine multivariate Polynomgleichung und beinhaltet nicht nur die Compliance, den Gefäßwiderstand, die Körperoberfläche und die Pulsfrequenz des Patienten, sondern auch die Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes  $\sigma AP$  (Abweichung vom gemessenen Wert des mittleren arteriellen Druckes MAP eines Kollektivs), die mit Hilfe der Analyse der Druckkurve gewonnen wird. Dazu analysiert der FloTrac-Algorithmus jeweils 20 Sekunden lang die arterielle Druckkurve hundert Mal pro Sekunde. Auf diese Weise werden 2000 Datenpunkte gewonnen, die mit den demografischen Patientendaten (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht) zusammen verwendet werden, um die Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes  $\sigma AP$  zu errechnen. Die Standardabweichung des Pulsdruckes ist proportional zum ausgeworfenen Schlagvolumen SV. Es gilt in Anlehnung an die bekannte Gleichung zur HZV-Berechnung  $HMV = HF \cdot SV$  folgender Algorithmus für das FloTrac-System:

$$HMV_{\text{flotrac}} = PF \cdot (\sigma AP \cdot \chi)$$

*HMV<sub>flotrac</sub> = Herzminutenvolumen, das vom FloTrac mittels Pulskonturanalyse und eines speziellen Algorithmus berechnet wird; PF = Pulsfrequenz;  $\sigma AP$  = Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes;  $\chi$  = Umrechnungsfaktor Khi*

Neben den oben genannten Faktoren werden in  $\chi$  zudem die Faktoren  $\mu_{3ap}$  und  $\mu_{4ap}$  einbezogen, die die Symmetrie und Krümmung (Kurtosis) der Pulsdruckkurve beschreiben. Diese Faktoren werden mittels „verschiedener mathematischer Ableitungen“ (Internetquelle 6/Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010) berechnet, die vom Hersteller jedoch nicht näher spezifiziert werden. Der Faktor Khi ermittelt den Einfluss der sich ständig verändernden Gefäßcompliance auf den arteriellen Pulsdruck. Die Compliance selbst wird dabei nicht genau berechnet - dies ist durch die einfache Registrierung der Pulskontur mittels FloTrac-Algorithmus nicht möglich -, sondern durch die Eingabe der demografischen Patientendaten in den Computer *geschätzt*. Der Hersteller stützt sich dabei auf die Feststellung von Langewouters et al., dass Alter, Geschlecht und der MAP mit der Compliance direkt korrelieren. Durch diese Feststellung konnte eine Gleichung aufgestellt werden, die die Compliance als Funktion des Blutdruckes unter Einbeziehung der *geschätzten (!)* Aortenlänge, der maximalen Querschnittsfläche der Aortenwurzel, dem arteriellen Blutdruck, dem bei

maximaler Compliance herrschenden Druck, der Breite der Compliance-Kurve bei halb-maximaler Compliance und dem Gewicht sowie der Körperoberfläche berechnet. Einer *Berechnung* (nämlich der Compliance) liegt also eine *Schätzung* (die geschätzte Länge der Aorta) zu Grunde; inwieweit dieser Algorithmus ohne Rekalibrierung durch ein erprobtes (Goldstandard-) Verfahren den Ansprüchen klinischer Anwendbarkeit genügen kann und ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit akzeptabler Fehlerrate ermöglicht, ist unter anderem eine Fragestellung der vorliegenden Studie.

So stellte die Firma Edwards Lifesciences eine Gleichung auf, die es nach ihrem Dafürhalten ermöglicht, durch die Eingabe von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht in den Computer die Compliance zu schätzen. Der sich daraus ergebende Faktor  $K_{hi}$  wird alle 60 Sekunden aktualisiert und in den FloTrac-Algorithmus mit eingerechnet, so dass das HMV berechnet werden kann.

Mit dem FloTrac lässt sich jedoch keine ebenso große Anzahl hämodynamischer und volumetrischer Parameter bestimmen wie mit dem PiCCO-Monitoringsystem; der FloTrac bestimmt lediglich kontinuierlich das Herzzeitvolumen (CCO, Continuous cardiac output), das Schlagvolumen SV, die Schlagvolumenvariation SVV, den systemischen vaskulären Widerstand SVR und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung  $S_{cvO_2}$ . Das über die Druckkurve ermittelte, mit dem FloTrac-Algorithmus berechnete SV wird alle 20 Sekunden neu bestimmt und mit der Pulsfrequenz multipliziert, so dass man in kurzen zeitlichen Abständen jeweils das „aktuelle“ HZV erhält. Somit erfolgt zwar nicht eine SV-Bestimmung Herzschlag für Herzschlag, wohl aber ein kontinuierliches Monitoring.

### **1.5.2 Verzicht auf Rekalibration**

Die Besonderheit des FloTrac-Systems liegt in der Tatsache, dass laut Herstellerangaben eine Rekalibrierung des Gerätes in bestimmten zeitlichen Abständen nicht nötig sei. Vielmehr „kalibriert“ sich das Gerät durch ständige Anpassung an die Änderung der arteriellen Compliance selbst. Wie genau dies erfolgt, wird in den Herstellerangaben nicht vollständig erklärt. FloTrac verfüge trotz der fehlenden externen Kalibrierung mittels einer Referenzmethode, wie etwa der Thermodilution, über eine hinreichend exakte Messgenauigkeit. In-

wieweit dies durch die aktuelle Studienlage bestätigt werden kann, soll im Diskussionsteil näher erörtert werden.

## **1.6 Die Bedeutung der Rekalibrierung für die Messgenauigkeit der Pulskonturmethode**

Eine Rekalibrierung ist bei Geräten, die das HMV mittels Pulskonturanalyse bestimmen, von Zeit zu Zeit nötig, da sich die charakteristische Impedanz der Aorta  $Z_{A0}$  ständig ändert; weil die  $Z_{A0}$  in den Algorithmus zur HZV-Berechnung mittels Pulskonturanalyse mit eingeht, sollte sie so genau wie möglich ermittelt werden. Eine Änderung der  $Z_{A0}$  ist insbesondere bei Gabe vasoaktiver Substanzen oder einer Lageänderung des Patienten der Fall. Es sollte daher zum einen *regelmäßig* im Abstand einiger Stunden eine Rekalibrierung der Geräte durchgeführt werden, die das HZV mit der Pulskonturanalyse-Methode bestimmen; zum anderen sollte *immer dann* rekalibriert werden, wenn eine Umlagerung oder Lageänderung des Patienten stattfindet (der Sensor sollte sich immer auf Herzniveau befinden) oder wenn der Vasotonus des Patienten durch Medikamentengabe, beispielsweise durch Katecholamine, beeinflusst wird. Wesseling und van Lieshout wiesen darauf hin, dass die Bestimmung des HZV mit der Pulskonturmethode der Rekalibrierung bedarf, um hinreichend genau zu sein (149/Wesseling, 1993; 19/Chatti, 2009); schließlich können der für jeden Patienten individuelle Aortendurchmesser bzw. die Compliance nicht direkt gemessen werden. Wesseling erinnerte 1993 an den von Böger, Wezler und von Warner vorgebrachten Vorschlag, eine Indikator-dilutionsmethode für die exakte Bestimmung des HMV und damit zur Kalibrierung zu benutzen (145/Warner, 1953; 11/Böger, 1937). Genau darauf beruht der Algorithmus des PiCCO. Das System FloTrac verzichtet hingegen auf eine Kalibrierung mittels einer Referenzmethode. Wie oft genau eine Rekalibrierung bei Geräten nötig ist, die das Herzzeitvolumen mit der Pulskonturanalyse bestimmen, und ob vielleicht sogar eine nur initiale Kalibrierung bei Messbeginn genügt, wird seit Jahren kontrovers diskutiert.

## **1.7 Vergleich der Geräte: PiCCO vs. FloTrac/Vigileo**

### **1.7.1 Problemstellung**

In der vorliegenden Arbeit soll unter anderem die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems der Firma Edwards Lifesciences (Software-Version 1.07) mit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCOplus-Monitoringsystems der Firma Pulsion verglichen werden. Der mittels Pulskonturanalyse von beiden Systemen gemessene und aufgezeichnete Parameter ist der Herzindex (Herzindex (HI) =  $HMV/m^2$  Körperoberfläche). Die Fragestellungen lauten:

1. Wie verhält sich die Genauigkeit der kontinuierlichen HI-Messung durch Pulskonturanalyse mit dem PiCCOplus-Monitoringsystem, dessen *Rekalibrierungsfunktion ausgeschaltet* wurde, über einen Messzeitraum von 24 Stunden im Vergleich zu den alle vier Stunden mittels transpulmonaler Thermodilution mit dem selben Gerät ermittelten HI-Werten?
2. Wie verhält sich die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des unkalibrierten Monitoringsystems FloTrac über einen Messzeitraum von 24 Stunden im Vergleich zu den mittels des PiCCOplus-Systems ermittelten Thermodilutionswerten?

### **1.7.2 Besonderheit der Studie: Deaktivierung der PiCCO-Rekalibrationsfunktion**

Die Besonderheit der Studie liegt darin, dass auch das PiCCO-System nur initial kalibriert, dann aber über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden nicht mehr rekalibriert wurde. Bisher waren Untersuchungen der Pulskonturanalyse des PiCCO nur für die kurzen, zwischen zwei Rekalibrierungen liegenden Messzeiträume durchgeführt worden. Der Grund dafür ist, dass die mittels transpulmonaler Thermodilution errechneten Kalibrationsfaktoren nach jeder Rekalibration normalerweise in die Pulskonturanalyse des PiCCO mit eingehen. Dies verhindert eine Beobachtung der Pulskonturanalyse des PiCCO über einen längeren Zeitraum ohne Rekalibration.

## 2 Material und Methoden

Die Messungen für die vorliegende Untersuchung (34/Einwächter, 2010) wurden im Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 auf der internistisch-gastroenterologischen Intensivstation 2/11 des Universitätsklinikums Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Dabei wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Vergleichsstudie die Herzindexwerte von insgesamt 15 kritisch kranken Patienten über einen Zeitraum von jeweils 24 Stunden aufgezeichnet. An alle Patienten waren zugleich 2 Monitoringsysteme angeschlossen: Zum einen das etablierte, im Fall unserer Studie jedoch *nicht* automatisch rekali-brierende PiCCO-Monitoringsystem der Firma Pulsion Medical Systems AG, München (PiCCOplus, Software-Version 7.1); zum anderen das minimal invasive Monitoringsystem FloTrac der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, CA/USA (Software-Version 1.07).

### 2.1 Studiumfeld und Patientengut

Die internistische Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München verfügt über 8 Betten, von denen alle als Beatmungsbetten ausgewiesen sind. Auf der Station werden im Jahr durchschnittlich 350 Patienten behandelt. Schwerpunkt ist die Behandlung von Patienten mit Krankheitsbildern aus den Bereichen Gastroenterologie und Hepatologie, aber auch die Sepsistherapie und die Therapie von Komplikationen nach Organtransplantationen. An allen Betten ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalkatheter oder der PiCCO-Technologie möglich.

Ab dem 23.05.2009 wurden konsekutiv, jedoch zum Teil im Abstand einiger Tage bis zu wenigen Wochen an 15 Patienten der Station 2/11 Messungen mit den oben näher bezeichneten Geräten (PiCCO/FloTrac) vorgenommen; von diesen 15 Patienten wurden 14 in die Studie eingeschlossen. Bei einem Patienten führten fälschlicherweise zum Teil nicht aufgezeichnete Herzindex-Referenzwerte, die im Abstand von 4 Stunden mittels transpulmonaler Thermo-dilution ermittelt worden waren ( $CI_{td}$ ), zum Studienausschluss.

Voraussetzungen für die Auswahl zur Teilnahme an unserer Studie waren lediglich die klinische Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring und folglich ein liegender ZVK (in der V. jugularis interna oder in der V. femora-

lis) sowie ein arterieller PiCCO-Katheter mit Thermistor (in der A. femoralis). Die Indikation für ein erweitertes, invasives hämodynamisches Monitoring sowie die sich daraus ergebenden Erfordernisse wurden ausschließlich im Rahmen der klinischen Diagnostik und Therapie gestellt. Die Studie war vom Ethikkomitee der Technischen Universität München (Projektnummer 2811/-10) genehmigt worden.

Von den 14 teilnehmenden Patienten waren 4 weiblich und 10 männlich. Ihr Alter betrug im Durchschnitt  $59 \pm 16$  Jahre. Der jüngste Patient war 21, die älteste Patientin 80 Jahre alt. Die Hauptdiagnosen der Patienten waren:

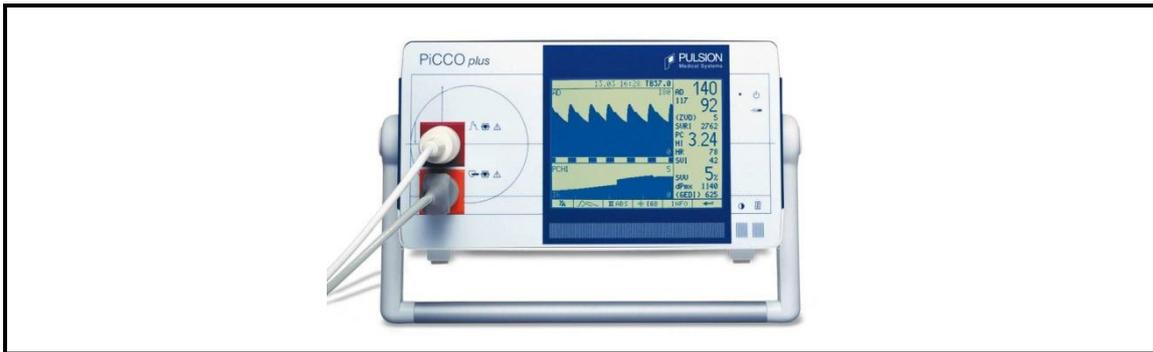
- Dekompensierte Leberzirrhose: 6 Patienten
- Sepsis: 4 Patienten
- Pneumonie: 2 Patienten
- Alkoholische Hepatitis: 1 Patient
- Akute Pankreatitis: 1 Patient

Der durchschnittliche SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology Score, siehe Punkt 2.6.1) lag bei  $53,4 \pm 15,5$  Punkten, der TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System, siehe Punkt 2.6.2) bei  $37,2 \pm 5,6$  Punkten. Die Patienten waren also im Durchschnitt schwer krank und der intensivmedizinische Therapie- und Pflegeaufwand als relativ hoch einzustufen.

## **2.2 Messaufbauten**

### **2.2.1 Messaufbau des PiCCO**

In unserer Studie verglichen wir die *nur einmalig* zu Messbeginn kalibrierte Pulskonturanalyse des etablierten PiCCO-Monitoringsystems der Firma Pulsion, München in der Version PiCCO*plus* mit den durch das gleiche Gerät ermittelten Thermodilutionswerten sowie mit den durch die unkalibrierte Pulskonturanalyse des FloTrac ermittelten Herzindex-Werten. Die durch die transpulmonale Thermodilution erhaltenen Herzindex-Werte, die alle 4 Stunden gemessen wurden, dienten hierbei als Referenzwerte.



*Abb. 12: PiCCOplus (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medical Systems AG, München).*

Zu diesem Zweck hatten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten einen herkömmlichen zentralvenösen Katheter (ZVK, siehe Abb. 13/I), an dem ein spezieller Injektattemperatursensor (Abb. 13/II, Artikelnummer PV 4046) befestigt war, der die Temperatur des in den ZVK injizierten Kältebolus messen sollte. Bei allen 14 Patienten lag der ZVK in der V. jugularis interna. Außerdem hatten alle Patienten einen speziellen arteriellen PiCCO-Katheter (14 von 14 Patienten femoralarteriell, Abb. 13/III) – einen Arterienkatheter mit einem Temperaturfühler (Abb. 13/IV) für die Thermodilutionsmessungen (Pulsio cath arterieller Thermodilutionskatheter, 20 cm, 5 French = 1,7 mm Außendurchmesser, Pulsion Medical Systems AG, München; Artikelnummer PV 2015L20). Das Injektattemperatursensorkabel (Abb. 13/II) des ZVK sowie das Temperaturverbindungskabel des Arterienkatheters (Abb. 13/V) wurden mit dem PiCCOplus-Monitor (Abb. 13/VI) verbunden, der durch die Temperaturänderung des Blutes in der A. femoralis das HVZ beziehungsweise den HI mit Hilfe des Stewart-Hamilton-Algorithmus ermittelte. Als Druckaufnehmer für das PiCCO-System wurde ein Deltran I – Druckaufnehmer (Abb. 13/VII, Utah Medical Products, Utah, USA) verwendet, der den arteriellen Pulsdruck für die Pulskonturanalyse ableitete. Über ein an den Druckaufnehmer angefügtes Druckkabel (Abb. 13/VIII) wurde unser spezielles PiCCOplus-Studiengerät angeschlossen, dessen automatische Rekalibrierungsfunktion wir durch den Hersteller deaktivieren hatten lassen. An den PiCCO-Druckaufnehmer (VII) wurde der FloTrac-Sensor (IX) analog einer Serienschaltung angeschlossen. Der FloTrac-Sensor war mit einem Spülsystem (X) und dem Vigileo-Monitor (XI) verbunden. Zu Messbeginn wurde die Pulskonturanalyse des PiCCO kalibriert; durch die alle 4 Stunden

wiederholten Thermodilutionsmessungen wurde sie *nicht* beeinflusst und konnte so durch unsere Studie erstmals über einen längeren Zeitraum (24 Stunden) unter Verzicht auf Rekalibrationen beobachtet werden.

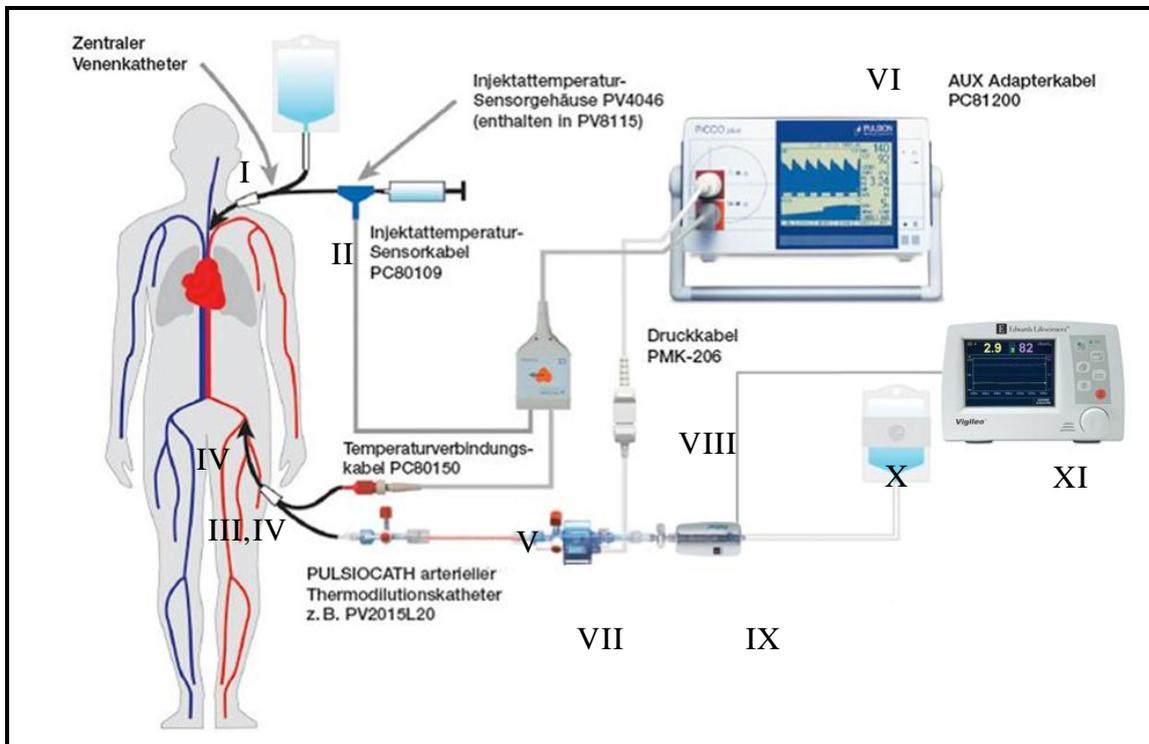


Abb. 13: Messaufbau PiCCO/FloTrac (Herstellerseiten der Fa. Pulsion, 2010, sowie der Fa. Edwards, 2013; mit freundlicher Genehmigung der Firmen PULSION Medical Systems AG, München und Edwards Lifesciences, Unterschleißheim).

Für die Thermodilutionsmessungen wurden jeweils drei Mal 15 ml gekühlte 0,9-prozentige NaCl-Lösung ( $< 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) in den ZVK injiziert; aus diesen drei Thermodilutionsmessungen wurde jeweils der Mittelwert gebildet. Dieser diente als Referenzwert zum Vergleich mit den entsprechenden Pulsconturanalysewerten von PiCCO und FloTrac.

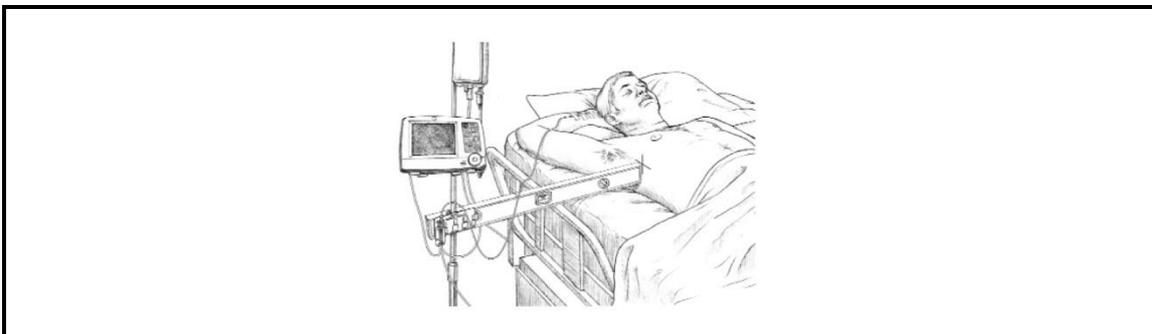
### 2.2.2 Messaufbau des FloTrac

Als Vergleichsgerät verwendeten wir in unserer Studie das FloTrac/Vigileo der Firma Edwards Lifesciences, Irvine/CA, USA, Software-Version 1.07.



*Abb. 14: Vigileo-Monitor und FloTrac-Sensor (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim).*

Als Druckaufnehmer wurde der FloTrac-Sensor (Artikelnummer MHD8R) verwendet. Dieser Sensor wurde in Serie direkt hinter den ebenfalls an der Arterie liegenden PiCCO-Druckaufnehmer angeschlossen. Um eine ausreichende Messgenauigkeit bezüglich des HI-Monitorings zu erreichen, wurden der PiCCO- sowie der FloTrac-Sensor auf Höhe der phlebostatischen Achse und auf Herzhöhe des Patienten platziert.



*Abb. 15: Messaufbau FloTrac/Vigileo (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim)*

Das Anschließen des FloTrac-Sensors war die einzige zusätzliche Maßnahme außerhalb der normalen intensivmedizinischen Überwachung, die unsere Studie erforderlich machte; sie bedeutete für den Patienten keinerlei Beeinträchtigung. Die Therapie und der Stationsablauf wurden durch diese Messungen nicht verändert.

## **2.3 Messdurchführung**

### **2.3.1 Die Messung des Herzindex über 24 Stunden mittels PiCCO**

Vor Messbeginn wurde das PiCCO-Monitoringsystem gegen den Atmosphärendruck „genullt“. Für die Kalibration der Pulskonturanalyse musste außerdem der ZVD des Patienten gemessen und manuell in das Studiengerät eingegeben werden, ebenso Größe und Gewicht des Patienten. Zu Beginn jeder 24-Stunden-Messung wurden 3 Thermodilutionsmessungen durchgeführt und gemittelt. Direkt im Anschluss an die 3 Thermodilutionsmessungen wurde die Pulskonturanalyse des PiCCO auf diesen Mittelwert kalibriert. Nach der initialen Kalibration mittels der transpulmonalen Thermodilution wurden die Pulskonturanalyse-Werte des PiCCO über 24 Stunden aufgezeichnet. Alle weiteren Thermodilutionen im Messzeitraum hatten keinen Einfluss auf die Pulskonturanalyse des PiCCO.

Alle vier Stunden wurden regelmäßig jeweils 3 Thermodilutionsmessungen durchgeführt, um Referenzwerte für den Vergleich mit der Pulskonturanalyse des PiCCO ( $CI_{pic}$ ) sowie der Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{flotracc}$ ) zu erhalten.

### **2.3.2 Die Messung des Herzindex über 24 Stunden mittels FloTrac**

Nachdem der FloTrac-Druckabnehmer an den Arterienkatheter des Patienten sowie an den Vigileo-Monitor angeschlossen worden war, wurde vor Messbeginn ein Nullabgleich gegen den Atmosphärendruck durchgeführt. Außerdem mussten die Patientendaten (Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht) in den Vigileo-Monitor eingegeben werden. Wie unter Punkt 1.5 beschrieben, kalibriert sich das FloTrac-/Vigileo-Monitoringsystem auf der Grundlage dieser individuellen Patientendaten nach Angaben des Herstellers alle 20 Sekunden selbst, um Änderungen der arteriellen Compliance und deren Einfluss auf die arterielle Pulscontur zu erfassen. Dazu analysiert der FloTrac-Algorithmus die arterielle Pulsdruckkurve 20 Sekunden lang hundert Mal pro Sekunde. Unter Verwendung dieser Datenpunkte wird die Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes  $\sigma AP$  errechnet und ergibt multipliziert mit der Pulsfrequenz und dem Faktor  $K_{hi}$  das aktuelle Herzminutenvolumen HMV. Pro Minute speicherte der Vi-

gileo- Monitor einen Herzindex-Wert; damit erhielten wir in 24 Stunden 1440 Herzindex-Messwerte durch die Pulskonturanalyse des FloTrac.

## **2.4 Messdatenaufzeichnung**

### **2.4.1 Datenaufzeichnung: PiCCO**

Die mittels Thermodilution sowie Pulskonturanalyse des PiCCO gemessenen Herzindexwerte wurden in 60-Sekunden-Intervallen durch die Software PiCCO-VoLEF Data Acquisition for Win 32 Version 6.0 (Pulsion Medical Systems AG/München) aufgezeichnet. Dazu wurde der PiCCOplus-Monitor mit dem Laptop über ein serielles Kabel verbunden. Durch das Programm wurden das Datum der Messung sowie die genauen Messzeitpunkte im minütlichen Intervall automatisch aufgezeichnet und Patientendaten wie Größe und Gewicht gespeichert. Neben den für uns relevanten PCCO- (Herzminutenvolumen der Pulskonturanalyse) bzw. PCCI-Werten (Herzindexwerte der Pulskonturanalyse) zeichnete das Gerät außerdem den MAD, die Herzfrequenz, den SVR bzw. SVRI (systemischer vaskulärer Widerstandsindex) sowie weitere Messwerte der Hämodynamik auf.

### **2.4.2 Datenaufzeichnung: FloTrac**

Die nach dem Ablauf von 24 Stunden erhaltenen 1440 Messdatenpunkte (PCCI = Herzindexwerte der Pulskonturanalyse) des FloTrac wurden am Patientenbett manuell ausgelesen und in eine Excel-Tabelle eingegeben. Die anderen mit dem FloTrac gemessenen Parameter des hämodynamischen Monitorings wurden nicht ausgelesen, da in dieser Studie nur die Herzindexwerte beider Monitoringsysteme miteinander verglichen werden sollten.

## 2.5 Exemplarische Darstellung einer Aufzeichnung von $Cl_{td}$ , $Cl_{pic}$ und $Cl_{flotracc}$ über eine Zeit von 24 h

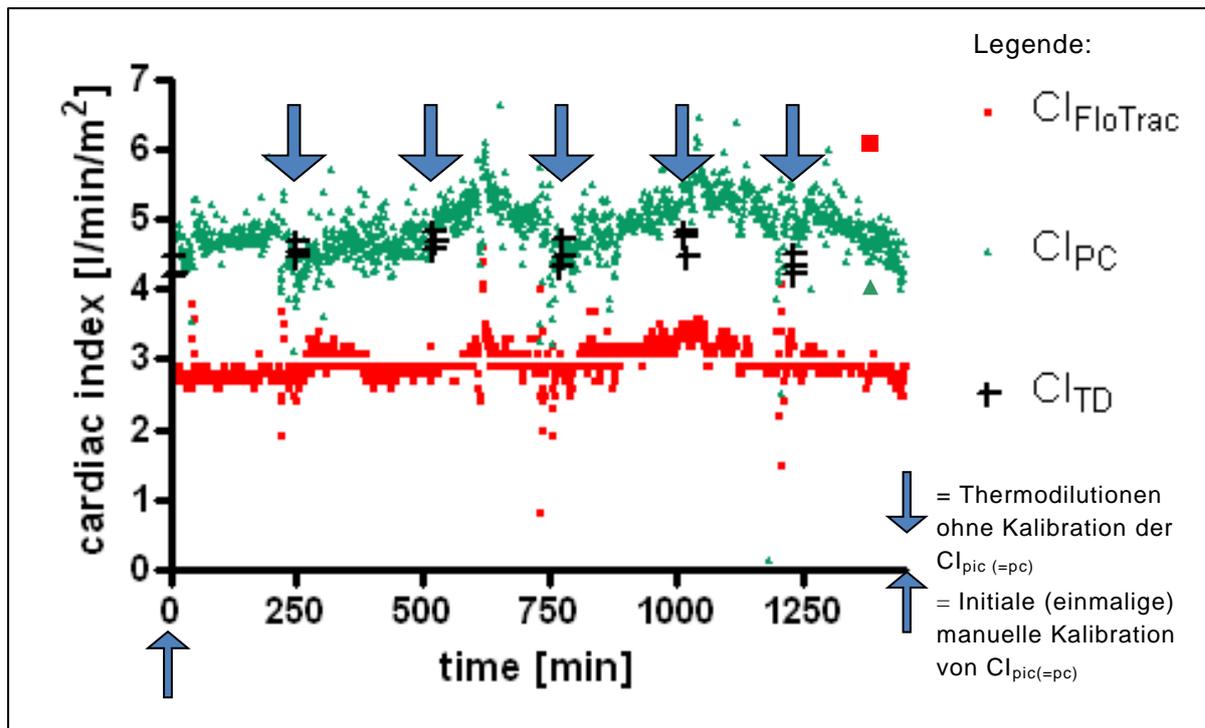


Abb. 16: Darstellung einer Aufzeichnung von  $Cl_{td}$ ,  $Cl_{pic(=pc)}$  und  $Cl_{flotracc}$  über 24 h (Einwächter, 2010).

In Abbildung 16 ist eine 24-h-Messung der Pulskonturanalyse des PiCCO sowie des FloTrac im Vergleich zu den alle vier Stunden gemessenen Thermodilutionswerten des PiCCO exemplarisch dargestellt. Mit dem nach oben zeigenden Pfeil ist die initiale manuelle Kalibration markiert, die vor Messbeginn durchgeführt wurde, um die Pulskonturanalyse des PiCCO zu eichen. Alle weiteren Thermodilutionen ( $Cl_{td}$ , schwarz) hatten keinen Einfluss auf die Pulskonturanalyse.

Diese Darstellung der Aufzeichnung der Herzindizes über die Zeit veranschaulicht, dass die mittels der Referenzmethode (transpulmonaler Thermodilution, PiCCO:  $Cl_{td}$ ) ermittelten Werte nahe an den Pulskonturanalyse-Werten des PiCCO ( $Cl_{pic}$ , grün) liegen. Die Pulskonturanalyse des FloTrac ( $Cl_{flotracc}$ , rot) hingegen unterschätzt die Herzindexwerte hier um circa 1,0 – 1,5 ml/min/m<sup>2</sup>.

## 2.6 Rekrutierung von Patientendaten und Scores

Die für die Patientencharakteristik wichtigen Daten wurden hauptsächlich den Intensivpflegedokumentationsbögen und den Patientenakten entnommen. Diese wurden aus dem Archiv des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München beschafft. Laborparameter konnten über das klinikinterne Computersystem (SAP) abgerufen werden. Auf diese Weise wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Patientendaten hinsichtlich Geschlecht, Alter/Geburtsdatum, Körpergröße, Gewicht, body mass index (BMI)
- Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation 2/11 und Tage auf Station bis zum Messbeginn
- Messdatum und genaue Messzeitpunkte
- Hauptdiagnose(n)
- Dialysepflichtigkeit ja/nein
- Katecholamingabe bzw. Vasopressorengabe ja/nein;
- Falls ja: Präparat/ Anzahl der Thermodilutions-Messzeitpunkte unter Katecholamintherapie
- Dosierungen der Katecholamine bzw. Vasopressoren
- Beatmungsstatus und –modus
- SAPS II- und TISS-28- Scores
- Lage der Arterien- und Venenkatheter (A. fem.; V. fem./V. jug. int.)

### 2.6.1 Der SAPS II-Score

Der SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) liefert einen Punktwert, der eine objektive Einschätzung des klinischen Zustandes und des Mortalitätsrisikos von Patienten ohne die Kenntnis bzw. Auswahl einer genauen (Haupt-) Diagnose ermöglicht. In den SAPS II werden 12 physiologische Parameter wie beispielsweise Herzfrequenz, Blutdruck oder Körperkerntemperatur sowie das Alter, der Aufnahmemodus (geplant chirurgisch/ungeplant chirurgisch/internistisch) und drei weitere Krankheitsvariablen (AIDS/metastasiertes Karzinom/hämatonkologische maligne Erkrankung) einbezogen. Dieser Punktwert ermöglicht auch die Berechnung der individuellen Sterbewahrscheinlichkeit. Er wird normalerweise erstmals innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ermittelt und dokumentiert. Darüber hinaus dient der SAPS II-Score dazu, den medizinischen Status von Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu charakterisieren. In unserem Fall wurde der

SAPS II unter Annahme des Glasgow Come Scale (GCS) berechnet, der zuletzt vor Intubation und Sedierung auf dem Transport zur Intensivstation oder auf der Intensivstation erhoben worden war. Folgende Items werden im SAPS II erfasst:

- systolischer Blutdruck [mmHg]
- Herzfrequenz [1/min]
- Körperkerntemperatur [°C]
- bei maschineller Beatmung: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]
- Urinausfuhr [Liter/24 h]
- Leukozyten [1000/ml]
- Serum-Harnstoff [mg/dl]
- Serum-Kalium [mmol/l]
- Serum-Natrium [mmol/l]
- Serum-Bicarbonat [mmol/l]
- Serum-Bilirubin [µmol/l]
- Art der Aufnahme (geplant chirurgisch/ungeplant chirurgisch/internistisch)
- chronische Krankheiten (metastasierende Neoplasie oder hämatologische Neoplasie oder AIDS)
- Alter [Jahre]
- Glasgow Coma Scale [Punktwert zwischen 3-15].

Interpretation: Der mit Hilfe eines Fragebogens ermittelte Punktwert kann nun in eine Formel zur Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit eingesetzt werden (79/Le Gall, 1993).

### **2.6.2 Der TISS 28-Score**

Der TISS 28-Score (Therapeutic Intervention Scoring System (116/Reis, 1996)) ist ein Interventionsscore, der nicht wie andere Scores (SAPS II, APACHE II) physiologische Parameter, sondern die Notwendigkeit bestimmter therapeutischer, pflegerischer und diagnostischer Maßnahmen zur Berechnung eines Punktwertes zur Grundlage nimmt. Er wurde entwickelt, um die Schwere der Krankheit eines Patienten auf der Basis des täglichen pflegerischen und diagnostischen Aufwandes zu bewerten. Der TISS-28 wurde 1996 von 76 auf 28 Items reduziert (Internetquelle 7/Seite der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, 2010); diese erfassten wir mit Hilfe einer Tabelle:

- Standardmonitoring
- Bestimmung von Laborwerten

- Medikation
- Verbandswechsel
- Drainagen
- Art der Beatmung
- Pflege künstlicher Luftwege
- Atemtherapie
- vasoaktive Medikamente
- Flüssigkeitstherapie
- Arterienkatheter
- Pulmonalkatheter/PiCCO
- ZVK
- Reanimation innerhalb der letzten 24 h
- Dialyse
- Ausfuhrbilanzierung
- Diuretika
- Messung des intrakraniellen Druckes
- Vorliegen einer Azidose oder Alkalose
- intravenöse Ernährung mit Glucose und Aminosäuren
- enterale Ernährung über Sonde oder PEG
- Besondere Interventionen auf der Intensivstation (nicht Routineinterventionen wie ZVK-Anlage)
- Besondere Interventionen außerhalb der ICU.

## **2.7 Auswertung und statistische Verfahren**

Die in insgesamt 14 24-Stunden-Messungen aufgezeichneten Daten wurden mit Hilfe des Programmes GraphPad PRISM Version 4.03 (GraphPad Software, Inc., San Diego/USA) sowie „R“ (The R Foundation for Statistical Computing/Wien) und Microsoft Excel statistisch ausgewertet und miteinander verglichen. Zur grafischen Darstellung wurde ebenfalls Graphpad Prism 4.03 verwendet.

Die Ergebnisse wurden in Form des Mittelwertes angegeben; bei normalverteilten Größen ergänzend auch  $\pm$  die Standardabweichung [SD], bei nicht normalverteilten Größen wurde der Range der einzelnen Messwerte angegeben. Dabei wurde ein p-Wert (Signifikanzwert)  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Zur Überprüfung der Gruppenunterschiede auf Signifikanz wurde bei nicht normalverteilten Größen der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben beziehungsweise bei normalverteilten Größen der Student-t-Test verwendet. Um dem Auftreten von Messwiederholungen Rechnung zu tragen, kamen zur

Überprüfung der Übereinstimmung der Herzindex-Messwerte, die durch die beiden verglichenen Geräte PiCCO und FloTrac gemessen wurden, bestimmte statistische Verfahren zum Einsatz: Eine Regressionsanalyse wurde mittels alternierender Regressionsmodelle durchgeführt. Die Bestimmung von Bias, Precision und Limits of agreement wurde nach Bland und Altman berechnet, der prozentuale Fehler (Percentage error) nach Critchley.

Da es keine allgemein gültige Definition eines Herzindex-Normalwertes gibt, definierten wir Werte außerhalb des Intervalls 2,5-5 l/min/m<sup>2</sup> als pathologisch. Daraus ergaben sich drei Kategorien von gemessenen Herzindex-Werten: CI < 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (pathologisch niedrig), CI 2,5-5 l/min/m<sup>2</sup> (normal), CI > 5 l/min/m<sup>2</sup> (pathologisch hoch). Die Messgenauigkeit der Pulskonturanalysemethoden CI<sub>pic</sub> und CI<sub>flotrac</sub> wurde daran festgemacht, wie oft die mittels Pulskonturanalyse gemessenen Herzindexwerte der richtigen Kategorie zugeordnet wurden, geteilt durch die gesamte Anzahl an Messungen. Als Referenz diente auch hier die Thermodilutionsmethode (PiCCO).

### 2.7.1 Annahmen und Methodik grundlegender statistischer Verfahren

#### *Prüfung auf Signifikanz bei normalverteilten Größen: Student-t-Test*

Ein Signifikanztest wird durchgeführt, um Evidenz gegen die Nullhypothese zu finden, um dann die Alternativhypothese anzunehmen.

Der Student t-Test ist ein parametrischer Signifikanztest, der bei der Annahme einer *Normalverteilung* zur Anwendung kommt. Er wird häufig eingesetzt, wenn *stetige* (d.h. quantitative) Merkmale wie zum Beispiel der Herzindex betrachtet werden sollen. In unserem Fall wurden *zwei abhängige Stichproben* miteinander verglichen – abhängig, weil die Messungen mit zwei Messsystemen an denselben 14 Studienpatienten erfolgten und weil es innerhalb einer Messung zu Messwiederholungen an denselben Probanden kam.

Vor dem Testen muss eine Nullhypothese aufgestellt werden (zum Beispiel: „Es besteht kein Unterschied zwischen zwei Messsystemen“); nur bei vorheriger Festlegung der Nullhypothese ist ein Signifikanztest aussagefähig. Das Ergebnis eines Signifikanztestes wird oft als p-Wert angegeben, an Hand dessen entschieden wird, ob ein Ergebnis signifikant ist oder nicht. Signifikanz ist gegeben, wenn der p-Wert kleiner ist als das vor dem Testen festgelegte Signifikanzniveau  $\alpha$ , das zumeist  $\alpha = 0,05$  (=5%) ist. Beim t-Test wird der Unterschied zwischen zwei Vergleichsgruppen an Hand der Mittelwerte beurteilt; diese werden als Schätzung für die nicht messbaren Parameter (Erwartungswerte  $\mu$ ) verwendet. Deshalb heißt der Test parametrischer Test. Der Erwartungswert ist der Mittelwert der Grundgesamtheit, also z.B. aller Messdaten. Man kann den Mittelwert einer Stichprobe aber auch umgekehrt als Schätzwert für den Erwartungswert bezeichnen. Wenn nun zwei zu vergleichende Gruppen derselben Grundgesamtheit mit dem Erwartungswert  $\mu$  angehören, zeigen die Stichproben idealerweise denselben Mittelwert. Die Abweichungen vom Erwartungswert werden mit der Standardabweichung  $\sigma$  angegeben. Die Abweichung kann zufallsbedingt oder systemimmanent sein. Wenn diese Abweichung einen bestimmten Grenzwert überschreitet, wird die Nullhypothese abgelehnt. Der Grenzwert für die Ablehnung der Nullhypothese wird vor dem Testen durch das Signifikanzniveau festgelegt.

Beim t-Test errechnet sich die Prüfgröße T aus der Differenz zweier Stichproben-Mittelwerte geteilt durch den Standardfehler dieser Differenz.

Der Unterschied zwischen zwei Stichproben kann also an Hand der *Differenz ihrer Mittelwerte* gemessen werden. Dabei sind die Mittelwerte aus Stichproben Schätzwerte für die Erwartungswerte der Stichproben. Ist der p-Wert kleiner als das vorher festgelegte Signifikanzniveau  $\alpha$ , wird die Nullhypothese abgelehnt und der Unterschied zwischen zwei miteinander verglichenen Stichproben ist statistisch signifikant (Internetquelle 8/Lange, Dtsch Med Wochenschr, 2011).

#### *Prüfung auf Signifikanz bei nicht-normalverteilten Größen: Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben*

Dieser nichtparametrische Test wird als Alternative zum t-Test für verbundene Stichproben verwendet, wenn der t-Test nicht durchgeführt werden kann (zum Beispiel wenn die Annahme der Normalverteilung der Stichprobenwerte nicht erfüllt ist). Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ist ein Rangsummentest und vergleicht das Vorzeichen und die Größe der Differenzen zwischen den „matched pairs“ der Stichprobe. Er basiert also auf der Bildung einer Rangsummenreihe aus Paardifferenzen. Die Paardifferenzen werden aus den beiden zueinander gehörenden Messwerten aus zwei Messungen gebildet. Für die Berechnung der Teststatistik müssen die Paardifferenzen mit negativem und mit positivem Vorzeichen zunächst in eine aufsteigende Rangordnung gebracht werden. Betrachtet werden nur die von Null verschiedenen Paardifferenzen (alle, die = 0 sind, werden eliminiert). Nun müssen den Absolutwerten jeweils Rangplätze zugeordnet werden. Die Rangplätze, die zu Paardifferenzen mit negativem beziehungsweise positivem Vorzeichen gehören, werden aufsummiert. Für die Teststatistik wird nur der kleinere der beiden Werte verwendet. Das Ergebnis der Teststatistik muss nun noch auf Signifikanz überprüft werden ( $p \leq 0,05$ ) (Internetquelle 9/Methodenberatung Universität Zürich, 2010).

## *Grundlagen der Statistik: Die Korrelationsanalyse – Voraussetzungen zur Anwendbarkeit*

Eine Korrelationsanalyse gibt Auskunft über den *Grad des Zusammenhanges* zweier Merkmale x und y, in unserem Fall wären das die Herzindexwerte, welche mit

a) der Pulskonturanalyse des FloTrac sowie

b) der Pulskonturanalyse des PiCCO zum einen [ a) und b) = „x“] sowie zum anderen

c) einer Referenzmethode [PiCCO-Thermodilutionswerte, c) = „y“] gemessen und mit dieser verglichen wurden. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson quantifiziert diesen Zusammenhang zwischen den Merkmalen x und y, d.h. er gibt dabei die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhanges zwischen x und y an.

[Er wird aus dem Quotienten der Kovarianz  $s_{xy}$  und der beiden Standardabweichungen ( $s_x \cdot s_y$ ) gebildet:

$$r = s_{xy} / (s_x \cdot s_y).$$

*r = Korrelationskoeffizient,  $s_{xy}$  = Kovarianz,  $s_x$  = Standardabweichung von x,  $s_y$  = Standardabweichung von y*

Die Zahlenwerte +1 und -1 entsprechen dem perfekten gleichsinnigen bzw. gegensinnigen linearen Zusammenhang. Wenn  $r > 0$  ist, ist der Zusammenhang gleichsinnig und die Steigung der Geraden durch eine Punktwolke aus Messwerten in einer grafischen Darstellung ist positiv. Ein gegensinniger Zusammenhang zwischen den Merkmalen x und y ergibt sich aus einem negativen Korrelationskoeffizienten, der  $< 0$  ist. Ist  $r = 0$ , besteht kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen. X und y sind dann voneinander unabhängig (146/Weiß, 2010)].

Bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten ist zu beachten, dass ein hoher Wert nicht eine kausale Beziehung zwischen einem Wertepaar x und y beweist, sondern lediglich ein Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang sein kann. Ein hoher Korrelationskoeffizient kann nämlich beispielsweise auch durch Ausreißer bedingt sein.

Zur Berechnung eines Korrelationskoeffizienten nach Pearson müssen jedoch drei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die untersuchten Merkmale x und y sind quantitativer Art.
2. Der Zusammenhang ist (annähernd) linear.
3. Die Messwertepaare sind unabhängig voneinander.

Es ist zu beachten, dass bei medizinischen Studien wie unserer oft nicht nur Vergleiche zwischen verschiedenen interindividuellen Messwertepaaren gezogen werden, sondern auch intraindividuell Messwiederholungen stattfinden, die eine geringere Variabilität als interindividuelle Messwerte aufweisen. Damit sind die einzelnen Messwertepaare nicht mehr unabhängig voneinander, und Kriterium 3 ist nicht erfüllt. Der Korrelationskoeffizient beurteilt zwar den linearen Zusammenhang, aber nicht die Übereinstimmung zwischen den Merkmalen. Deshalb war eine Korrelationsanalyse nicht sinnvoll.

### *Die Regressionsanalyse: Grundlagen*

Eng mit der Korrelationsanalyse verknüpft ist die Regressionsanalyse, was auch durch die Verwendung des Buchstaben r bei beiden Verfahren augenfällig wird. Im Gegensatz zur Korrelationsanalyse, bei der vor allem die Stärke eines (linearen) Zusammenhangs berechnet wird, ist bei einer Regressionsanalyse der Einfluss einer unabhängigen Variable auf eine abhängige Variable Voraussetzung (Internetquelle 10/Seiten der Universität St. Gallen, 2011). Eine Regressionsanalyse dient dazu, eine mathematische Gleichung aufzustellen, die die *Art des Zusammenhangs* zwischen zwei quantitativen Merkmalen x und y beschreibt. Zunächst (1. Schritt) wird ein Regressionsmodell formuliert, das dafür geeignet scheint, einen Zusammenhang zwischen einem unabhängigen und einem abhängigen Merkmal zu beschreiben ( $y = a + bx$ ; a = Schnittpunkt durch y-Achse, b = Steigung der Geraden). Als 2. Schritt schätzt man die Regressionskoeffizienten, indem man eine Gerade so durch alle Datenpunkte legt, dass die Abweichung ihrer kleinsten Quadrate insgesamt minimal wird. Umgekehrt kann mittels Statistiksoftware aus einem Datensatz eine passende Regressionsgerade berechnet werden. Aus einem bekannten x-Wert lässt sich dann ein Wert für das y-Merkmal vorhersagen. Der 3. Schritt ist die Überprüfung des Regressionsmodells: Die Anpassungsgüte des Modells wird durch das

Bestimmtheitsmaß angegeben.  $r^2$  errechnet sich aus der Varianz der  $y$ -Beobachtungswerte und der Varianz der  $y$ -Schätzwerte (die auf der Grundlage der Regressionsgerade geschätzt wurden). Diese beiden Varianzen zusammen bilden die Gesamtvarianz. Setzt man die Varianz der Werte, die mit Hilfe der aufgestellten Regressionsgeradengleichung geschätzt wurden, zur Gesamtvarianz ins Verhältnis, so erhält man einen Quotienten, der mit dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten übereinstimmt ( $r^2$ ).

$r^2$  wird als Bestimmtheitsmaß bezeichnet und bewegt sich in einem Wertebereich zwischen 0 und 1. Ist  $r^2 = 1$ , so ist die Varianz der Residuen gleich 0. Das bedeutet, dass die gemessenen Beobachtungswerte optimal mit den vorhergesagten Werten übereinstimmen. Auf diese Weise kann bestimmt werden, wie gut das statistische Modell zur Schätzung der Werte, die die Regressionsgerade bilden, im Vergleich zu den „echten“ Beobachtungswerten tatsächlich ist (146/Weiß/2010).

Die *lineare Regression* ist die einfachste Form der Regressionsanalyse, die man wählt, wenn der zu beschreibende Zusammenhang annähernd linear ist. Auf Grund dieses vermuteten linearen Zusammenhanges lässt sich eine wahre, aber unbekannte Regressionsgerade durch Annäherung mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate ermitteln: Man minimiert die summierten Quadrate der Residuen (= „Abweichung von den wahren Geraden-Koordinaten“) mittels Differenzieren und erhält daraus Gleichungen, die die gesuchten Regressionskoeffizienten ergeben.

Auch hier gilt allerdings, dass bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

1. Linearität (die Punkte befinden sich annähernd auf der Geraden)
2. Normalverteilung der Residuen
3. Unabhängigkeit der Datenpaare bzw. der Residuen voneinander (keine Autokorrelation der Residuen untereinander; dies trifft vor allem auf Messdatenreihen zu, die über eine bestimmte Zeit an einem Individuum erhoben wurden. Zum Beispiel können Messfehler benachbarter Beobachtungspunkte sehr wahrscheinlich miteinander zusammenhängen)

4. Varianz der Residuen ist unabhängig vom x-Wert, d.h. die Streuung der Fehler der Messwerte hängt nicht mit den x-Werten zusammen (Homoskedastizität).

(Internetquellen 11/ Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe/Pflegewiki/lineare Regression, 2011; und 12/Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung/Ludwig-Mayerhofer/lineare Regression, 2011).

### **2.7.2 Grundlagen spezieller statistischer Verfahren**

#### *Alternierende Regression zur Beurteilung der Übereinstimmung zweier Messmethoden mit intraindividuellen Messwiederholungen*

Im Fall unserer Studie benötigten wir nicht nur eine Form der Regressionsanalyse, die dem Vorhandensein von Messwiederholungen Rechnung trägt, sondern auch ein Regressionsmodell, das zum Vergleich zweier Methoden X und Y geeignet ist und in das X und Y gleichwertig eingehen (ohne dass das Merkmal Y vom Merkmal X abhängig ist oder umgekehrt, wie es bei der linearen Regression der Fall wäre). Es soll also keine Regression einer Methode auf die andere erfolgen; denn es ist nicht Ziel, eine Methode mit Hilfe der anderen zu erklären, sondern deren Übereinstimmung zu messen.

Eine solche (neue und relativ komplexe) Methode der Regressionsanalyse ist die alternierende Regression. Diese Form der Regressionsanalyse ermöglicht es, eine valide Schätzung der Übereinstimmung zwischen zwei Messmethoden zu erhalten.

Das Vorhandensein von Messwiederholungen wird im Ansatz der alternierenden Regression durch die Anwendung von gemischten Modellen berücksichtigt; dabei wird durch die Anpassung der Regressionsgleichungen in einem iterativen Prozess die Abweichung der Methoden vom wahren, unbekanntem Messwert abgeschätzt, was folglich Rückschlüsse auf die Übereinstimmung der Messmethoden zulässt (18/Carstensen, 2004; 55/Hapfelmeier, persönliche Mitteilung, 2012).

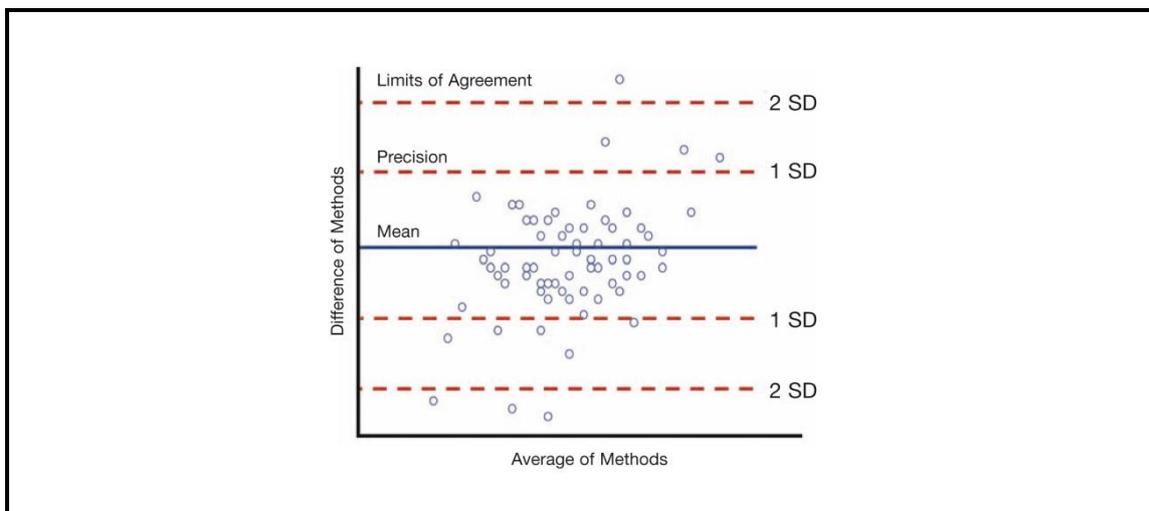
Die Stärke der Übereinstimmung der Messmethoden wurde (anstatt eines  $r^2$ ) mit Hilfe des Concordance Correlation Coefficient (CCC) angegeben, weil er nicht nur lineare oder monotone Zusammenhänge, sondern auch die Überein-

stimmung zwischen zwei Messmethoden berücksichtigt. Der CCC-Wert ist  $\leq 1$ ; 1 bei perfekter Konkordanz, 0 bei Diskordanz bzw. bei keiner Übereinstimmung. (20/Chen, 2008).

Alle Tests wurden explorativ durchgeführt (d.h. die Datenanalyse erfolgte ohne a priori definierte, konfirmatorische Hypothesen auf einem allgemeinen, nicht adjustierten Signifikanzniveau). Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  (5%) festgelegt.

### *Bland-Altman-Analyse*

Mittels einer Bland-Altman-Analyse können zwei verschiedene quantitative Messmethoden zusätzlich zu einer Korrelations- und Regressionsanalyse miteinander verglichen werden. In einem Bland-Altman-Plot werden die *Mittelwerte der beiden Messmethoden* ( $x$ -Achse,  $\bar{x} + \bar{y} / 2$ ) gegen die *Differenzen der Messwerte* ( $y$ -Achse,  $x_i - y_i$ ) aufgetragen. Da die „wahren“ Werte mangels einer exakten Referenzmethode nicht bekannt sind, kann auf diese Weise eine Näherung an den „wahren“ Zusammenhang erreicht werden:



*Abb. 17: Beispiel einer Bland-Altman-Analyse (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim).*

Die Variabilität der Übereinstimmung wird gemessen durch die Standardabweichung der Differenzen. Die Schranken „Mittelwert  $\pm 2$  SD“ werden als „limits of agreement“ bezeichnet.

Wichtig für das Verständnis der Ergebnisse von Bland-Altman-Analysen in klinischen Studien ist die Kenntnis ihrer speziellen Terminologie, vorrangig dreier Begriffe:

\* *Bias* = Mittelwert der Differenzen der Einzelwerte („*average difference*“ auf der y- Achse)

\* *Precision* =  $\pm 1$  Standardabweichung, innerhalb der 68% der Vergleichswerte liegen

\* *Limits of agreement* =  $\pm 2$  Standardabweichungen, innerhalb der 95% der Vergleichswerte liegen.

Bei Übereinstimmung der Einzelwerte der beiden Messmethoden beträgt der ideale *Bias* einen Wert von 0. Sind die Messwerte der beiden Methoden nicht identisch, so beschreibt der *Bias* den Grad der systematischen Abweichung zwischen beiden Messmethoden. Die systematische Abweichung verdeutlicht eine tendenzielle Über- bzw. Unterschätzung der Messwerte durch eines der beiden Messsysteme.

Zu Hilfe genommen wird hier auch der *Percentage error* (prozentualer Fehler). Er beschreibt den Quotienten aus der ungefähr doppelten Standardabweichung (=  $SD \cdot 2$ ) geteilt durch den Mittelwert aller Einzelwerte aus untersuchter Methode und Referenzmethode ( $\text{Percentage error} = 2 \cdot SD / [(\bar{x} + \bar{y}) : 2]$ ;  $\bar{x}$  bzw.  $\bar{y}$  bedeutet Mittelwert von allen  $x$  bzw. von allen  $y$  (9/Bland, 1986; 157/Zukunft, 2008; 24/Critchley, 1999)).

In unserem Fall wurde der prozentuale Fehler als

$$2 \cdot SD / [(\overline{CItd} + \overline{CIpic}) : 2] \text{ bzw.}$$

$$2 \cdot SD / [(\overline{CItd} + \overline{CIflotrac}) : 2] \text{ berechnet.}$$

Dem Vorschlag der Statistiker Bland und Altman gemäß ist eine neue klinische Methode dann validiert, wenn ihre *Precision* – Werte denen einer etablierten klinischen Methode mindestens gleichwertig sind (9/Bland, 1986).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Die Messungen an 15 Studienpatienten, von denen 14 in die Studie eingeschlossen wurden (siehe 2.1), erstreckten sich über den Zeitraum vom Mai 2009 bis Februar 2010. Über jeweils 24 Stunden wurden insgesamt 80 Herzindex-Thermodilutionsmessungen ( $CI_{td}$ , jeweils dreifach bestimmt und gemittelt) des PiCCO mit Pulskonturanalysewerten des PiCCO ( $CI_{pic}$ ) sowie des FloTrac ( $CI_{flotracc}$ ) verglichen (34/Einwächter, 2010).

#### *Demografische Daten*

Es wurden 10 männliche und 4 weibliche Patienten untersucht. Das mittlere Alter der Patienten während des Untersuchungszeitraumes betrug 59 (21-80) Jahre. Der Altersmedian lag bei 61,5 Jahren. Die Zeit von der Aufnahme auf die ICU bis zum Messbeginn betrug im Mittel 9 Tage ( $\pm 12$ , 1-47).

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt:

Patientenanzahl [n]	14
Männliches Geschlecht (n/%)	10/71,4 %
Weibliches Geschlecht (n/%)	4/28,6 %
Alter in Jahren (Range)	59 (21-80)
Gewicht [kg] ( $\pm$ SD/Range)	Frauen: 81,5 kg (70 – 95) Männer: 79,6 kg (57 – 120)
BMI [ $kg/m^2$ ] ( $\pm$ SD/Range)	Frauen: 29,3 $kg/m^2$ ( $\pm$ 2,82/24,8 – 32,1) Männer: 25,2 $kg/m^2$ ( $\pm$ 8,40/19,0 – 34,7) gesamt: 26,4 $kg/m^2$ ( $\pm$ 4,6/19,0 – 34,7)
Körpergröße [m] ( $\pm$ SD/Range)	Frauen: 1,68 m ( $\pm$ 0,05/1,65 – 1,72) Männer: 1,76 m ( $\pm$ 0,05/1,71 – 1,86)
Tage von Aufnahme auf ICU bis	Median: 5,5 Tage

Messbeginn	
------------	--

*Tabelle 1: Patientencharakteristika*

Aus Tabelle 2 gehen die medizinischen Diagnosen der Studienpatienten hervor. Sechs der Patienten litten an einer dekompensierten Leberzirrhose, vier an einer Sepsis, zwei waren an einer schweren Pneumonie erkrankt und je ein Patient an einer Pankreatitis beziehungsweise einer alkoholischen Hepatitis. Um eine objektive Beurteilung ihres Gesundheitszustandes in der Zusammenschau mit den Messergebnissen zu ermöglichen, wurden für jeden Patienten retrospektiv die intensivmedizinischen Scores SAPS II und TISS 28 bestimmt. Der SAPS II betrug im Mittel 53,4 Punkte ( $\pm 15,5/30 - 77$ ); der TISS-28 lag bei 37,2 Punkten ( $\pm 5,6/30 - 48$ ).

<b>Patient</b>	<b>Diagnose</b>	<b>SAPS II</b>	<b>TISS-28</b>	<b>Katecholamindosis</b>
<b>1</b>	Pneumonie	44	45	keine
<b>2</b>	Sepsis	69	35	0,01-0,20 µg/kg/min Norepinephrin
<b>3</b>	Alkoholische Hepatitis	61	38	0,02-0,07 µg/kg/min Norepinephrin
<b>4</b>	Akute nekrotisierende Pankreatitis	39	43	keine
<b>5</b>	Leberzirrhose	68	40	0,03-0,04 µg/kg/min Norepinephrin
<b>6</b>	Sepsis	53	38	0,02-0,02 µg/kg/min Norepinephrin
<b>7</b>	Leberzirrhose	70	48	0,02-0,04 µg/kg/min Terlipressin
<b>8</b>	Leberzirrhose	33	30	keine
<b>9</b>	Pneumonie	59	42	0,01-0,04 µg/kg/min

				Norepinephrin
<b>10</b>	Sepsis	54	37	keine
<b>11</b>	Sepsis	58	45	0,02-0,04 µg/kg/min Norepinephrin
<b>12</b>	Leberzirrhose	77	45	0,06-0,08 µg/kg/min Terlipressin
<b>13</b>	Leberzirrhose	30	35	0,03-0,05 µg/kg/min Norepinephrin
<b>14</b>	Leberzirrhose	33	31	Keine

*Tabelle 2: Medizinische Angaben*

In folgender Tabelle sind die wichtigsten Hilfsmittel der intensivmedizinischen Behandlung angegeben, auf die die Patienten während des Messzeitraumes angewiesen waren:

Arterienkatheter (A. femoralis)	14 von 14 (100%)
Zentralvenenkatheter (V. jugularis int.)	14 von 14 (100%)
Anteil beatmeter Patienten (%)	10 von 14 (71%)
Anteil katecholaminpflichtiger Patienten (%)	9 von 14 (64%)
Messzeitpunkte mit Katecholaminen (%)	37 von 80 (46,25%)
Anteil dialysepflichtiger Patienten (%)	1 von 14 (7%)

*Tabelle 3: Intensivmedizinische Versorgung*

### **3.2 Daten zur Untersuchung**

In unserer Vergleichsstudie untersuchten wir die mittels Pulskonturanalyse (des PiCCO sowie des FloTrac/Vigileo) ermittelten Herzindex-Werte  $CI_{pic}$  und  $CI_{flotracc}$  unserer Patienten über den Zeitraum von jeweils 24 Stunden. Als Referenz dienen uns die Herzindex-Werte, die mit dem Thermodilutionsverfahren des PiCCO alle 4 Stunden jeweils dreifach bestimmt und gemittelt wurden ( $CI_{td}$ ).

	<b>CI<sub>td</sub></b>
Anzahl der Messungen	80 (insgesamt)
Mittelwert	4,44
Mittlere interindividuelle SD	± 1,26
Mittlere intraindividuelle SD	± 0,43
Range	2,2 – 7,7

*Tabelle 4: Thermodilutions-Werte über 24 h (CI in l/min/m<sup>2</sup>)*

Die Pulskonturanalyse des PiCCO wurde nur initial manuell kalibriert, danach über den gesamten Messzeitraum von 24 h jedoch nicht mehr. Im Vergleich dazu untersuchten wir die Pulskonturanalyse-Werte des FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems der Firma Edwards Lifesciences und erhielten folgende mittlere Werte:

	<b>CI<sub>pic</sub></b>	<b>CI<sub>flo-trac</sub></b>
Mittelwert	4,44	3,46
SD	2,21	2,50
<i>Mittlere interindividuelle SD</i>	2,14	0,38
<i>Mittlere intraindividuelle SD</i>	0,36	0,26
Range	2,2 – 9,6	2,5 – 5,2

*Tabelle 5: Pulskonturanalyse-Werte über 24 h (CI in l/min/m<sup>2</sup>)*

Bei der Berechnung der mittleren Standardabweichungen fiel insbesondere auf, dass die mittlere interindividuelle Standardabweichung der Pulskonturanalyse des PiCCO mit 2,14 l/min/m<sup>2</sup> (CI<sub>pic</sub>) deutlich höher ist als die des FloTrac (CI<sub>flo-trac</sub> 0,38 l/min/m<sup>2</sup>). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass das Gerät PiCCO mit seiner Pulskonturanalyse besser als FloTrac pathologische, das heißt außerhalb des definierten Normbereiches liegende, zu hohe (> 5 l/min/m<sup>2</sup>) oder zu niedrige Werte (< 2,5 l/min/m<sup>2</sup>) erkennt, wie unter Punkt 3.6 näher beschrieben.

### **3.3 Alternierende Regression des Vergleichs der Pulskonturanalysewerte von PiCCO und FloTrac ( $CI_{pic}/CI_{flotrac}$ ) mit der Referenzmethode ( $CI_{td}$ )**

In der vorliegenden Studie wurden zwei Messmethoden miteinander verglichen, die bzw. deren Variablen voneinander *unabhängig* sind. Wie unter Punkt 2.7.1 – „Die Regressionsanalyse: Grundlagen“ beschrieben, sollten diese Variablen daher gleichwertig in die Regressionsanalyse eingehen. Daher sowie auf Grund von Messwiederholungen konnte keine klassische Regressionsanalyse durchgeführt werden. Stattdessen wurden die Messdaten mit Hilfe einer neuen und relativ komplexen Form der Regressionsanalyse, die auch dem Vorhandensein von Messwiederholungen Rechnung trägt, ausgewertet (Alternierende Regression, siehe 2.7.2.). Die Regressionsanalysen der Vergleiche zwischen den mittels Pulskonturanalyse ermittelten Herzindex-Werten von PiCCO ( $CI_{pic}$ ) und FloTrac ( $CI_{flotrac}$ ) mit der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO/ $CI_{td}$ ) sind in folgenden Abbildungen dargestellt:

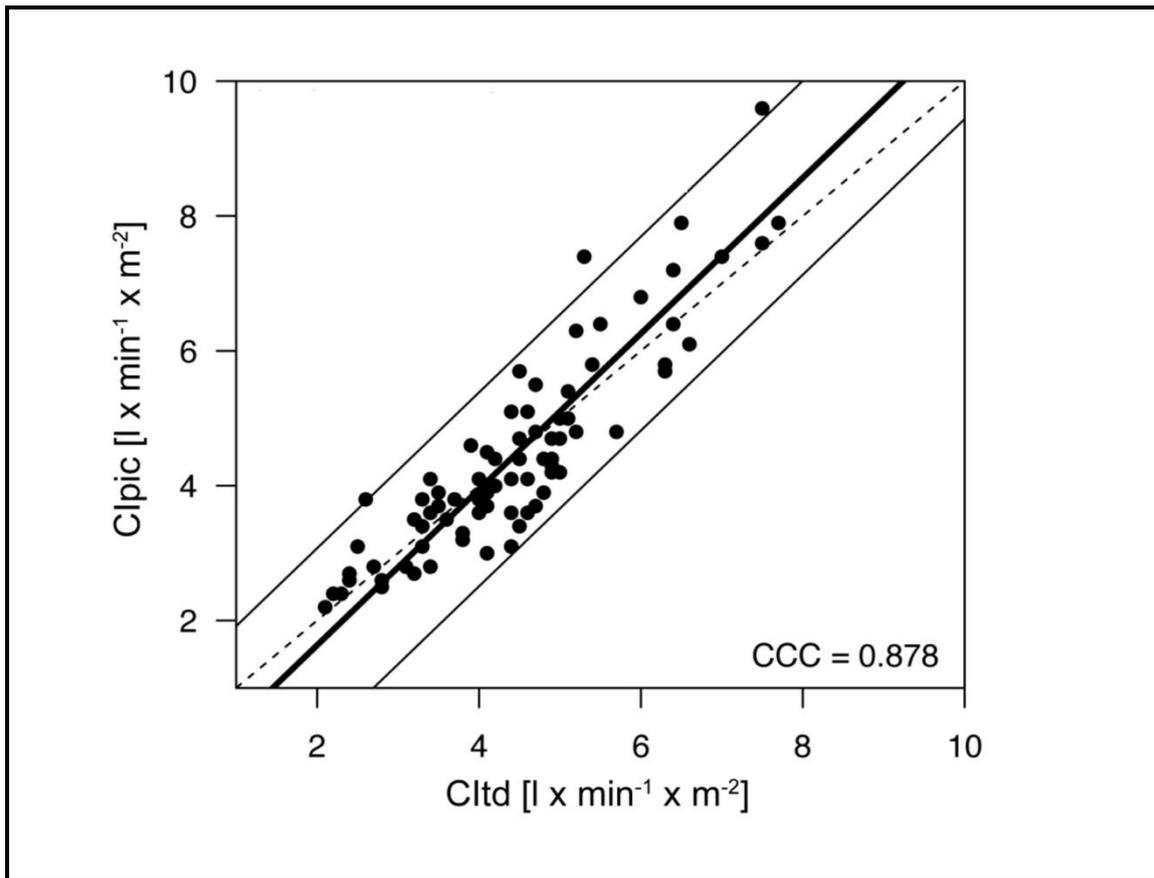


Abb. 18: Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der Pulskonturanalyse des PiCCO  $Cl_{pic}$  mit dessen Thermodilutions-Herzindexwerten  $Cl_{td}$  (Einwächter, 2010).

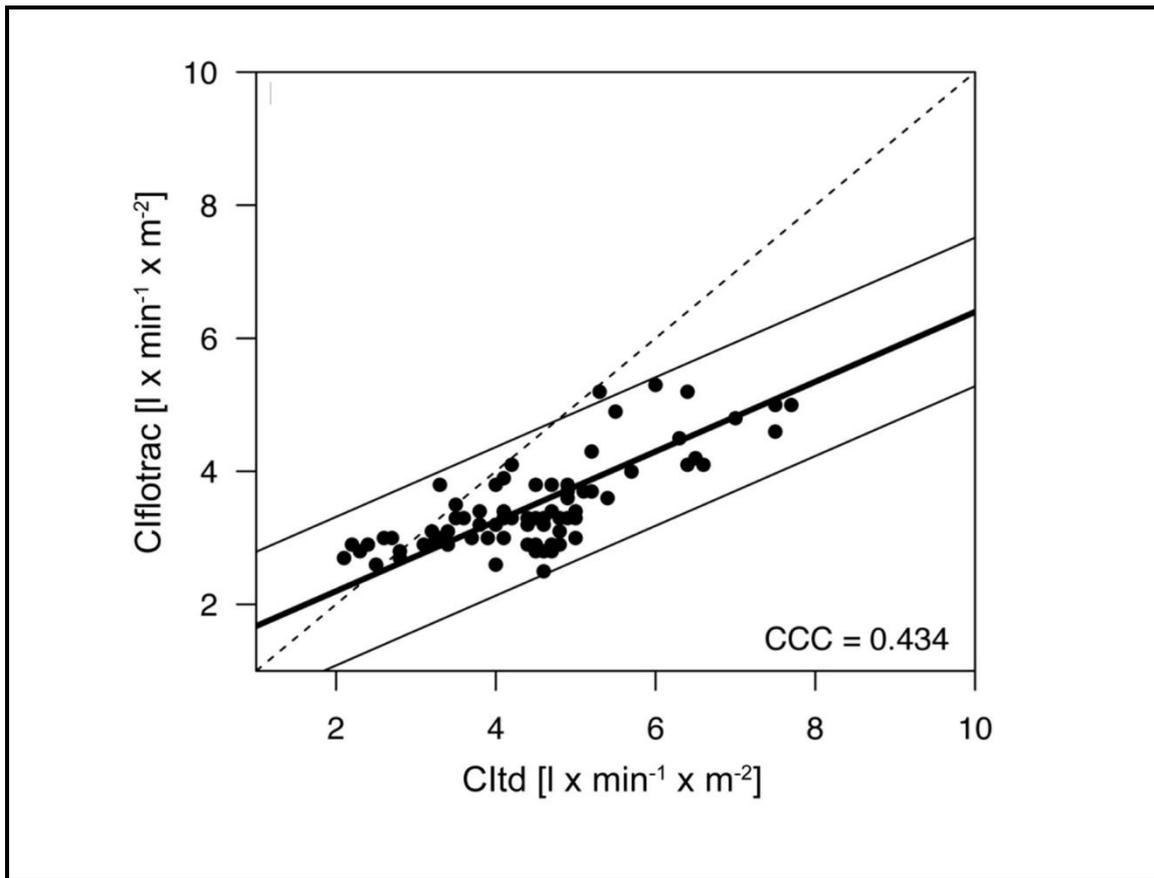


Abb. 19: Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo  $CI_{flotracc}$  mit den Thermodilutions-Herzindexwerten  $CI_{td}$ , die durch transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO ermittelt wurden (Einwächter, 2010).

In der Regressionsanalyse zeigte sich

A) beim Vergleich der beiden Messmethoden des PiCCO-Systems ( $CI_{pic}$  und  $CI_{td}$ ) eine hohe Korrelation (Concordance correlation coefficient  $CCC = 0,878$ ).

B) beim Vergleich der Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{flotracc}$ ) mit der Referenzmethode ( $CI_{td}$ ) eine schwächere Korrelation ( $CCC = 0,434$ ).

Gleichungen der Regressionsgeraden:

- **Vergleich  $CI_{pic}$  mit  $CI_{td}$ :**

$$CI_{pic} = (1,2 \cdot CI_{td}) - 0,7 \quad CCC = 0,878$$

- **Vergleich  $CI_{flotracc}$  mit  $CI_{td}$ :**

$$CI_{flotracc} = (0,5 \cdot CI_{td}) + 1,1 \quad CCC = 0,434$$

### 3.4 Bland-Altman-Analyse

Um zu überprüfen, ob bei den Ergebnissen unserer beiden Messgeräte möglicherweise ein systematischer Fehler vorliegt, erstellten wir eine Bland-Altman-Analyse für die Vergleiche zwischen  $Cl_{pic}$  und  $Cl_{td}$  sowie  $Cl_{flotracc}$  und  $Cl_{td}$ :

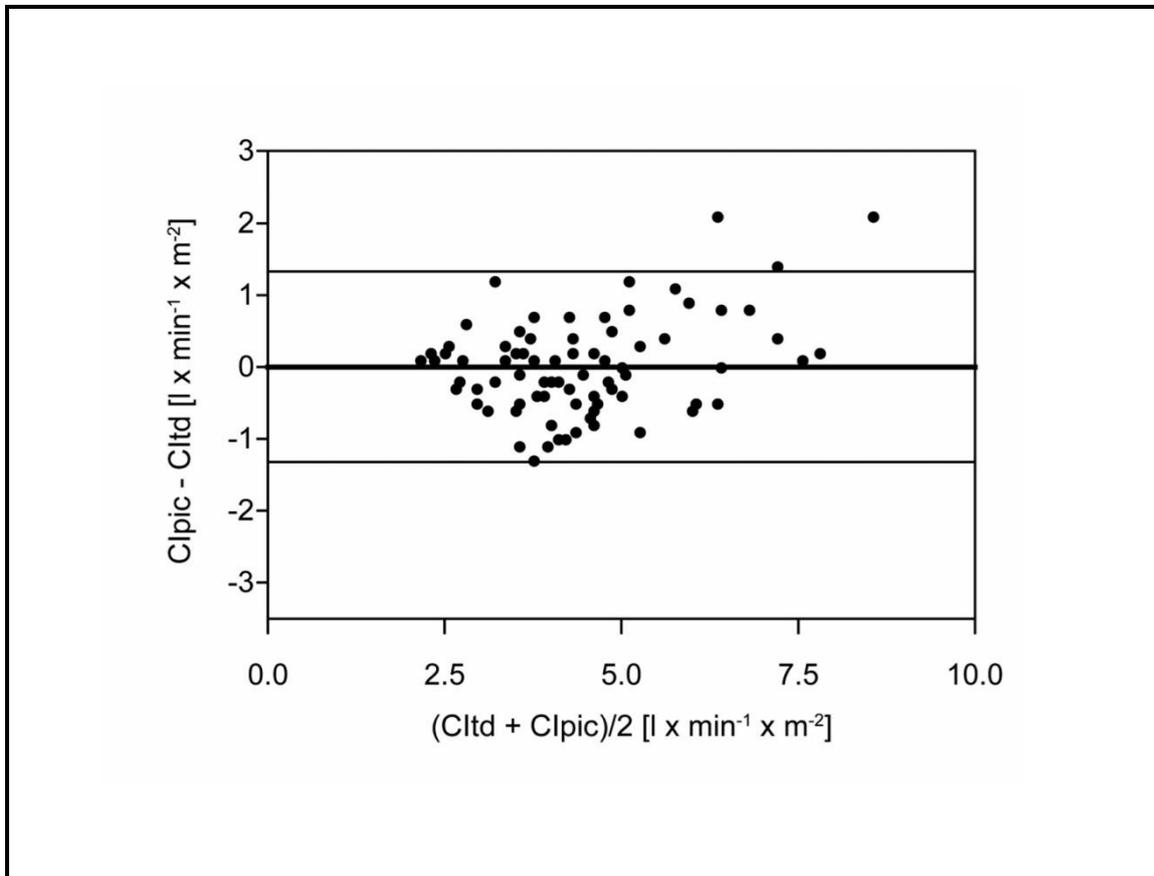


Abb. 20: Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der Pulskonturanalyse des PiCCO von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO). X-Achse: Mittelwerte der Wertepaare der beiden Messmethoden, Y-Achse: Differenzen der Messwertepaare beider Methoden (transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO; Einwächter, 2010).

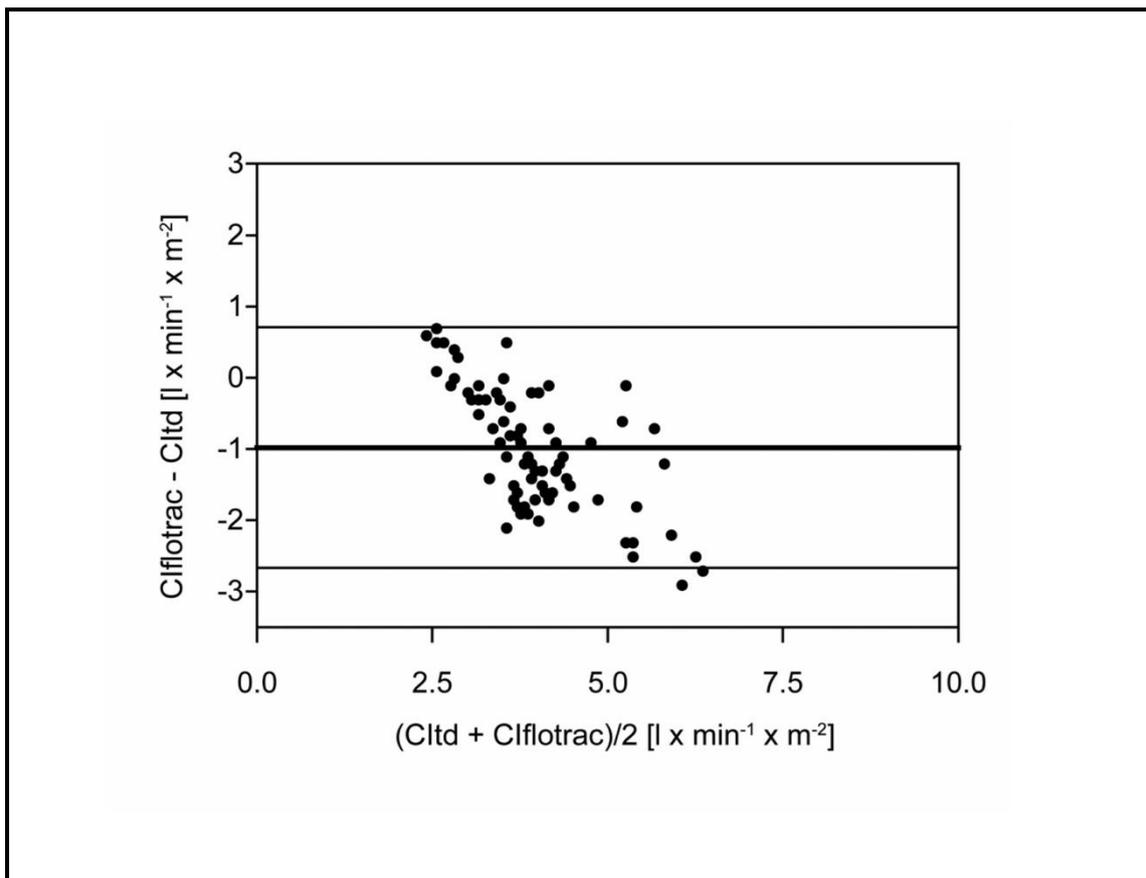


Abb. 21: Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der Pulskonturanalyse des FloTrac von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO). X-Achse: Mittelwerte der Wertepaare der beiden Messmethoden, Y-Achse: Differenzen der Messwertepaare der Thermodilution des PiCCO und der Pulskonturanalyse des FloTrac (Einwächter, 2010).

Im Vergleich der Referenzmethode  $CI_{td}$  mit der Pulskonturanalyse des PiCCO  $CI_{pic}$  betrug der Bias  $0,00 \text{ l/min/m}^2$  (Precision:  $\pm 1,32 \text{ l/min/m}^2$ ). Es lag damit keine systematische Abweichung der untersuchten Messmethode ( $CI_{pic}$ ) von der Referenzmethode ( $CI_{td}$ ) vor. Der prozentuale Fehler lag bei 30% und erfüllte damit knapp die Kriterien von Critchley und Critchley (24/Critchley, 1999).

Der Vergleich der Referenzmethode  $CI_{td}$  des PiCCO mit der Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{flotrac}$ ) ergab einen Bias von  $0,98 \text{ l/min/m}^2$  bei einer Precision von  $\pm 1,73 \text{ l/min/m}^2$ . Der Grad der systematischen Abweichung ist damit höher als beim Vergleich der beiden PiCCO-Methoden ( $CI_{td}$  und  $CI_{pic}$ ). Der prozentuale Fehler lag bei 43%. Die Analyse ergab einen systematischen Fehler der Messung des  $CI_{flotrac}$ , da die Pulskonturanalyse des FloTrac die tatsächlichen

Herzindexwerte bei hohen  $CI_{td}$ -Werten unter- und bei niedrigen  $CI_{td}$ -Werten überschätzt.

### 3.5 Mittlere absolute Unterschiede zwischen den Herzindex-Wertepaaren $\Delta (CI_{pic} - CI_{td})$ und $\Delta (CI_{flotracc} - CI_{td})$

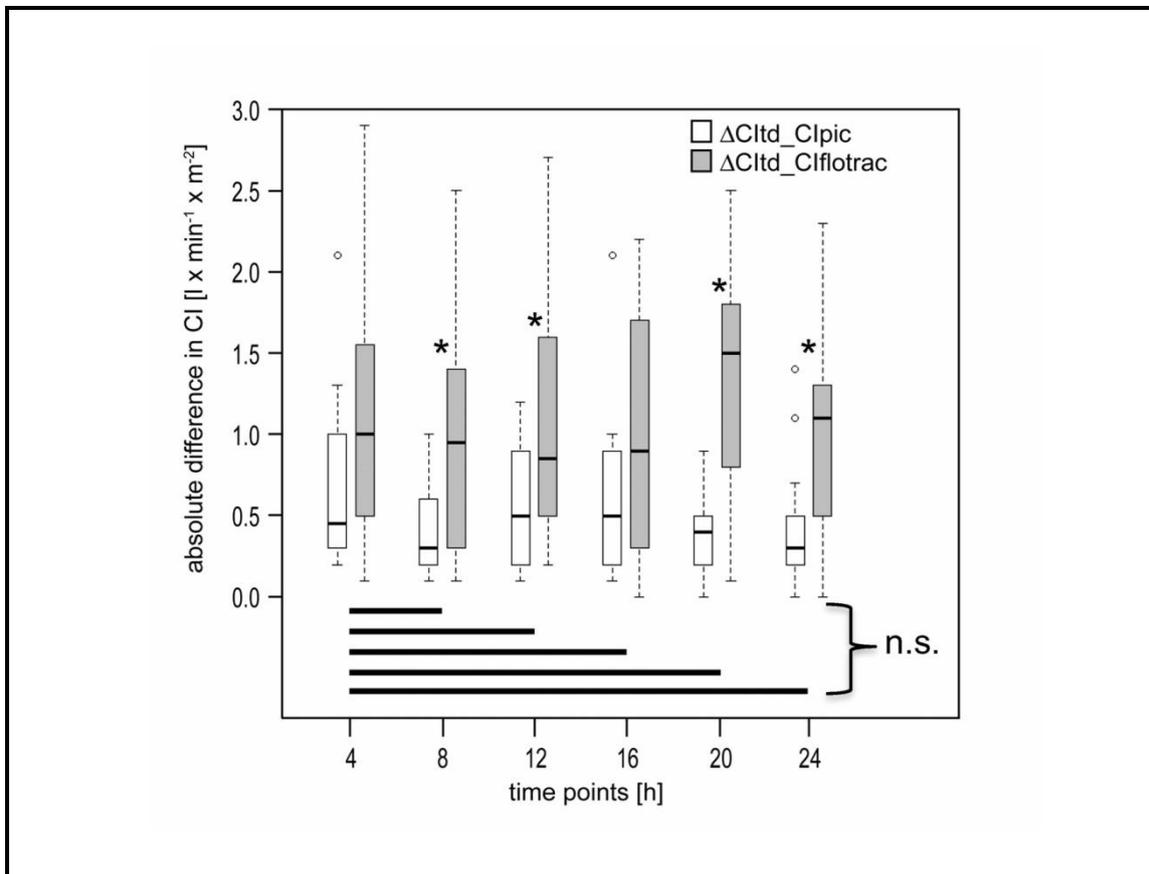


Abb. 22: Mittlere absolute Unterschiede der Messwerte  $\Delta (CI_{pic} - CI_{td})$  und  $\Delta (CI_{flotracc} - CI_{td})$  zu den Messzeitpunkten in vierstündigen Abständen ( $t_1 = 4$  h nach Messbeginn,  $t_6 = 24$ h; Einwächter, 2010).

Um die Stabilität der Pulskonturanalysewerte des PiCCO und des FloTrac über den gesamten Messzeitraum von 24 h zu prüfen, verglichen wir die jeweiligen, bei  $n = 14$  Patienten erhobenen Pulskonturanalysewerte beider Geräte ( $CI_{pic}$  und  $CI_{flotracc}$ ) mit den zugehörigen Werten der Referenzmethode ( $CI_{td}$ ) zu den Messzeitpunkten 4, 8, 12, 16, 20 und 24 h nach Messbeginn. Innerhalb einer Messmethode zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Dagegen waren die absoluten Unterschiede zwischen  $CI_{flotracc}$  und  $CI_{td}$  über den gesamten Messzeitraum hinweg höher als die Unterschiede zwischen  $CI_{pic}$  und

CI<sub>td</sub>; diese Unterschiede zwischen den verschiedenen Messverfahren waren zu den Zeitpunkten 8 h, 12 h, 20 h und 24 h statistisch signifikant.

Ein wichtiger Erkenntnisgewinn ist, dass die Messgenauigkeit der CI<sub>pic</sub> über den Messzeitraum von 24 h trotz des Verzichts auf weitere Kalibrationen nicht abnahm: Es gab keine zunehmende Abweichung von der Referenzmethode (PiCCO, Thermodilution CI<sub>td</sub>) über die Zeit von 24 h.

### **3.6 Detektion pathologischer Herzindexwerte mittels der Pulskonturanalyse des PiCCO/des FloTrac**

Eine allgemein gültige Definition normaler Herzindexwerte gibt es nicht. Wir definierten daher den nicht pathologischen Bereich des CI zwischen 2,5 und 5 l/min/m<sup>2</sup>. Von den insgesamt 80 Thermodilutionsmessungen waren 5 kleiner als 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (diese niedrigen Herzindizes wurden alle an nur einem der insgesamt 14 Patienten gemessen). 22 waren größer als 5 l/min/m<sup>2</sup> (diese Werte stammen von 8 verschiedenen Patienten).

Die Pulskonturanalyse des PiCCO (CI<sub>pic</sub>) identifizierte 3 der 5 pathologisch niedrigen und 16 der 22 pathologisch hohen CI-Werte. Die Sensitivität der CI<sub>pic</sub> für die Detektion pathologisch niedriger und hoher Herzindexwerte betrug damit 60% (für niedrige CI < 2,5 l/min/m<sup>2</sup>) beziehungsweise 73% (für hohe CI > 5 l/min/m<sup>2</sup>). Die Spezifität war für diese beiden Fälle 100% (CI niedrig) und 93% (CI hoch). Insgesamt wurden 68 der 80 gemessenen Herzindizes der richtigen Kategorie (CI zu niedrig/CI im definierten Normbereich/CI zu hoch) zugeordnet (= 85%). Im Vergleich hierzu schnitt FloTrac schlechter ab:

Die Pulskonturanalyse des Vergleichsgerätes der Firma Edwards ordnete insgesamt nur 57 der 80 gemessenen Herzindexwerte (CI<sub>flotrac</sub>) der richtigen Kategorie zu (= 71%); die korrekte Zuordnung gelang hier vor allem bei den *im Normalbereich liegenden Herzindexwerten (53 von 53)*. Die Pulskonturanalyse des FloTrac konnte jedoch keinen der 5 pathologisch niedrigen Herzindexwerte erkennen (0 von 5); von den 22 pathologisch hohen Werten wurden lediglich 4 identifiziert. Die Sensitivität für das Erkennen pathologisch niedriger Werte betrug damit 0% beziehungsweise für pathologisch hohe Werte 18%. Auf Grund der Tatsache, dass es keine falsch positiven Einschätzungen in den Bereichen

< 2,5 l/min/m<sup>2</sup> und > 5 l/min/m<sup>2</sup> gab, lag die Spezifität in beiden Fällen bei 100%.

Die Genauigkeit, mit der pathologische  $CI_{pic}$  durch die Pulsconturanalyse des PiCCO detektiert wurden, war insgesamt signifikant höher als die der Pulsconturanalyse des FloTrac  $CI_{flotracc}$ .

		$CI_{td}$			$CI_{pic}$				
		<2,5	2,5-5	>5	<2,5	>5			
$CI_{pic}$	<2,5	3	0	0	Sensitivität	60%	73%		
	2,5-5	2	49	6	Spezifität	100%	93%		
	>5	0	4	16	PPV	100%	80%		
NPV								97%	90%
		$CI_{td}$			$CI_{flotracc}$				
		<2,5	2,5-5	>5	<2,5	>5			
$CI_{flotracc}$	<2,5	0	0	0	Sensitivität	0%	18%		
	2,5-5	5	53	18	Spezifität	100%	100%		
	>5	0	0	4	PPV	(0%)	100%		
NPV								94%	76%

PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV= negativ prädiktiver Wert

Tabelle 6: Identifikation pathologischer (zu hoher [ $> 5$  l/min/m<sup>2</sup>] und zu niedriger [ $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>]) Herzindex-Werte: Vergleich von  $CI_{pic}$  und  $CI_{flotracc}$  mit der Referenzmethode  $CI_{td}$  (Einwächter, 2010).

### 3.7 Fähigkeit der Pulsconturanalyseverfahren zur Trenderkennung ( $\Delta CI_{pic}$ und $\Delta CI_{flotracc}$ )

Bei Messungen des Herzindex im Rahmen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ist es nicht nur wichtig, Absolutwerte des Herzindex zu messen, die dem „wahren Wert“ möglichst nah kommen. Auch ein so genanntes „Trending“, also die Anzeige einer Entwicklung der Messwerte in eine bestimmte Richtung, kann hilfreiche Informationen über die Entwicklung der hämodynamischen Situation eines Patienten liefern. Durch die Kenntnis der tendenziellen Entwicklung des Herzindex und damit der Herz-Kreislauf-Leistung eines Patienten ist es möglich, frühzeitig therapeutische Entscheidungen zu treffen; zum Beispiel, kreislaufsupportive Maßnahmen zu ergreifen. Die Bland-Altman-Methode bewertet nur die Präzision einer Messmethode, nicht jedoch, wie gut die Fähigkeit eines Gerätes zur Trenderkennung ist (25/Critchley, 2010). Als

Grenzwert für eine *relevante* Änderung des Herzindex zwischen zwei Messzeitpunkten wählten wir  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ . (Änderungen des Herzindex um weniger als  $0,5 \text{ l/min/m}^2$  sind hämodynamisch kaum relevant). Herzindexänderungen  $\Delta \text{CI}$  größer als  $\pm 0,5 \text{ ml/min/m}^2$  zwischen den Messzeitpunkten sollten durch die Pulskonturanalysen beider Geräte PiCCO und FloTrac erkannt werden und eine möglichst hohe Übereinstimmung mit dem  $\Delta \text{CI}_{\text{td}}$  des PiCCO aufweisen.

Mit der Thermodilutionsmethode des PiCCO ( $\text{CI}_{\text{td}}$ ) wurde bei 22 von insgesamt 80 dreifachen Messungen eine Änderung des Herzindexwertes von mehr als  $\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$  zwischen den einzelnen Messzeitpunkten (4, 8, 12, 16, 20, 24 h) festgestellt, dies in Messungen bei 10 der 14 Patienten. Um die Trenderkennungsfähigkeit der Pulskonturanalysen beider Geräte im Vergleich dazu zu testen, überprüften wir, in wie vielen Fällen diese ebenfalls eine Änderung des Herzindexwertes außerhalb des o.g. Grenzbereiches erkennen konnten.

Folgende 4-Quadranten-Plots veranschaulichen die Trenderkennung durch die Pulskonturanalyseverfahren des PiCCO ( $\text{CI}_{\text{pic}}$ ) beziehungsweise des FloTrac ( $\text{CI}_{\text{flotracc}}$ ), jeweils im Vergleich mit der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO:

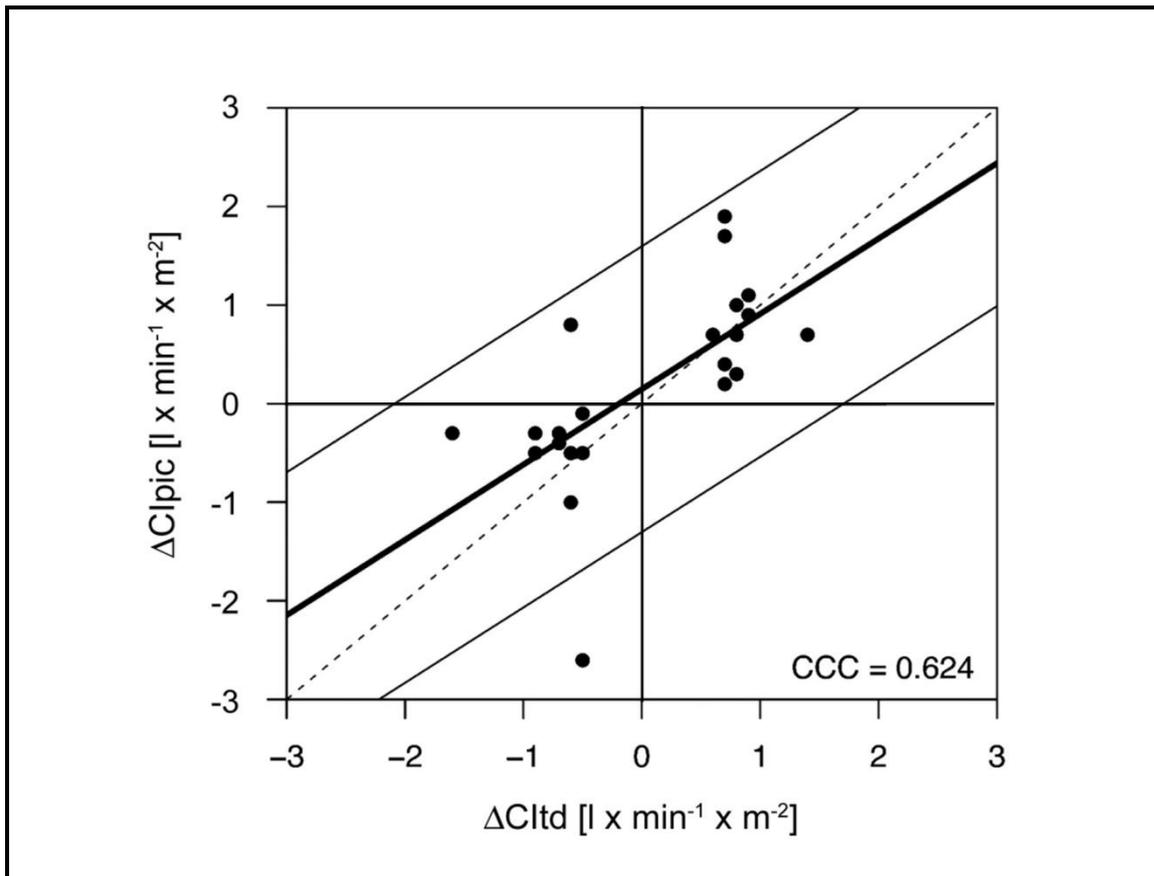


Abb. 23: 4-Quadranten-Plot: Trenderkennung durch die Pulskonturanalyse des PiCCO im Vergleich mit der Thermodilutionsmethode des PiCCO (Einwächter, 2010). X-Achse: Änderung der CI-Werte, die durch transpulmonale Thermodilution ermittelt wurden; Y-Achse: Änderung der Pulskonturanalyse-CI-Werte des PiCCO. Ein Punkt stellt jeweils ein Wertepaar dar. Gestrichelte Linie: Ideale Gerade bei absoluter Übereinstimmung der Änderungen der Messwerte. Durchgezogene Linie: Wahre Gerade durch die Punktwolke der Messwertänderungen.

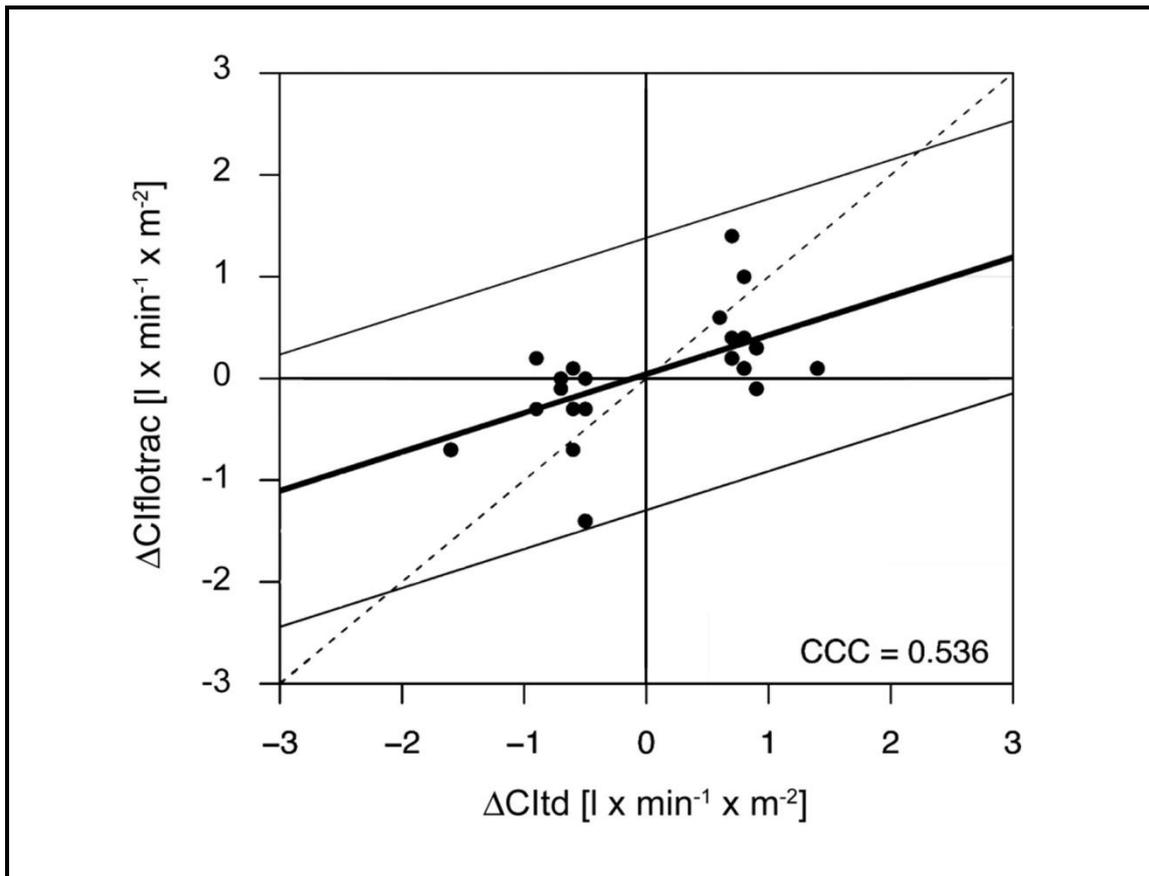


Abb. 24: 4-Quadranten-Plot: Trenderkennung durch die Pulskonturanalyse des FloTrac im Vergleich mit der Thermodilutionsmethode des PiCCO (Einwächter, 2010). X-Achse: Änderung der CI-Werte, die durch transpulmonale Thermodilution ermittelt wurden; Y-Achse: Änderung der Pulskonturanalyse-CI-Werte des FloTrac. Ein Punkt stellt jeweils ein Wertepaar dar. Gestrichelte Linie: Ideale Gerade bei absoluter Übereinstimmung der Änderungen der Messwerte. Durchgezogene Linie: Wahre Gerade durch die Punktwolke der Messwertänderungen.

Der Concordance correlation coefficient (CCC) für den Vergleich zwischen  $\Delta Cl_{td}$  und  $\Delta Cl_{pic}$  betrug 0,624. Für den Vergleich  $\Delta Cl_{td}$  vs.  $\Delta Cl_{flocrac}$  war der CCC 0,536.

Die Richtung (d.h. mehr als + 0,5 oder – 0,5 l/min/m<sup>2</sup> Unterschied) des  $Cl_{pic}$  stimmte in 21 von 22 Fällen mit der Richtung des  $Cl_{td}$  überein (= 95%); für  $Cl_{flocrac}$  betrug die Übereinstimmung der Richtungen 82% (18 von 22). Das Trenderkennungsvermögen der Pulskonturanalyse des PiCCO war damit geringfügig besser als das der Pulskonturanalyse des FloTrac.

Diese Ähnlichkeit des Trendverhaltens der Pulskonturanalysen beider Geräte (PiCCO/FloTrac) veranlasste uns zu der Annahme, dass der ansonsten oft nur geringen Übereinstimmung der FloTrac-Pulskonturanalyse mit den Messwerten der Referenzmethode eine zu ungenaue Einschätzung der aortalen Impedanz durch den Algorithmus des FloTrac zu Grunde liegen könnte. Wenn auch die Pulskonturanalyse des FloTrac vor Messbeginn zum Zeitpunkt  $t = 0$  h kalibriert werden könnte, ließen sich eventuell akkuratere Messwerte erzielen.

### **3.8 Hypothese: Genauigkeit des FloTrac steigt bei initialer Kalibration**

Auf Grund dieser Vermutung errechneten wir analog zur Kalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO für jeden Patienten einen Kalibrationsfaktor  $c$  für die Werte des FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems ( $c \text{ FloTrac} = CI_{td}/CI_{flotracc}$ ) zum Zeitpunkt  $t = 0$ . Dieser Kalibrationsfaktor beruht auf der Information der initialen Thermodilutionsmessung mittels PiCCO. Alle im Rahmen unserer Studie durch die Pulskonturanalyse des FloTrac erhaltenen Werte wurden mit diesem individuellen Kalibrationsfaktor multipliziert. So ermittelten wir rechnerisch, wie die Pulskonturanalysewerte des FloTrac aussähen, wenn dieser initial mittels einer Referenzmethode kalibriert worden wäre.

Hier zeigte sich, dass sich die Korrelation dieser hypothetisch kalibrierten FloTrac-Pulskonturanalyse mit der Referenzmethode PiCCO ( $CI_{td}$ ) (von  $CCC = 0,434$  der realen FloTrac-Messungen) auf  $0,904$  verbesserte. Zusätzlich verringerte sich der Unterschied zwischen  $CI_{pic}$  und  $CI_{flotracc}$ ; er war nach der rechnerischen Kalibration der Pulskonturanalyse des FloTrac nicht mehr signifikant ( $p = 0,359$ ).

Bias und Precision dieser rechnerisch ermittelten Werte der Pulskonturanalyse des FloTrac betragen  $0,11 \text{ l/min/m}^2 \pm 1,02 \text{ l/min/m}^2$ . Der prozentuale Fehler verbesserte sich erheblich auf  $24\%$ .

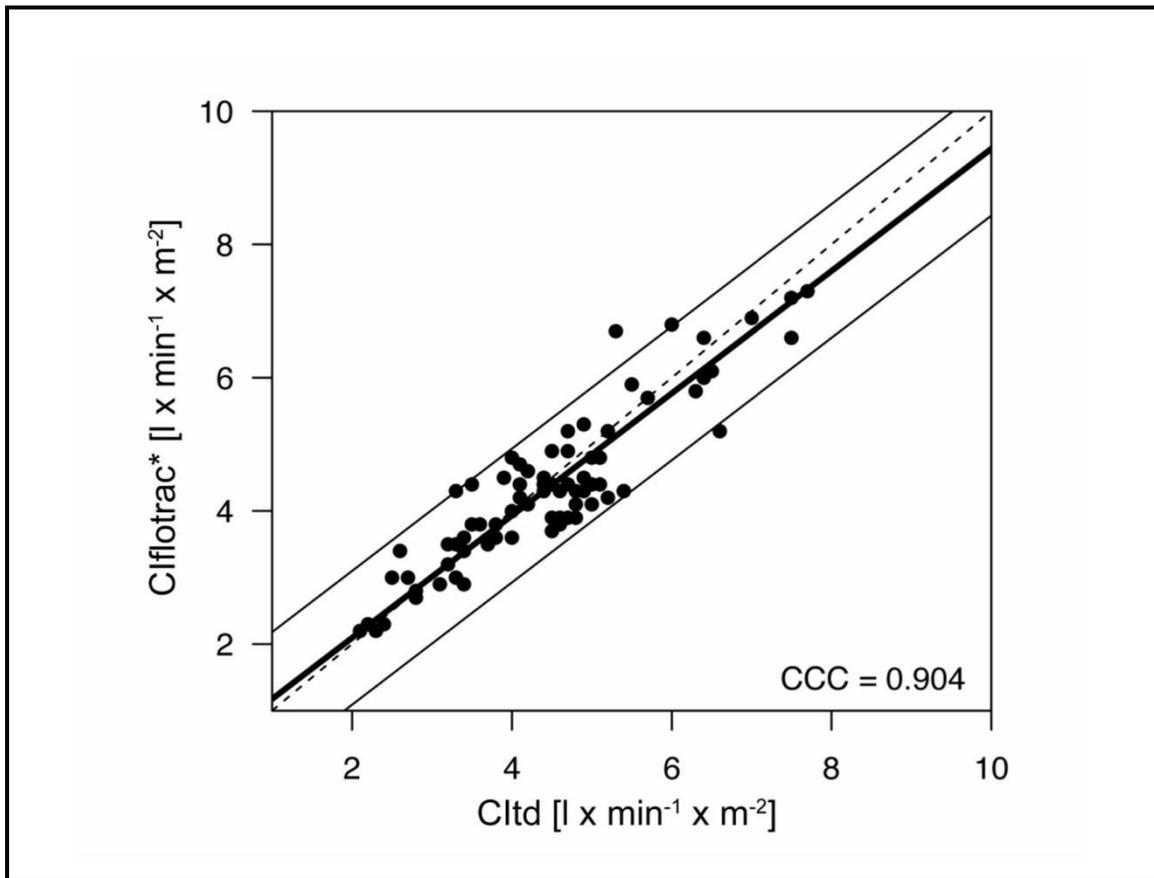


Abb. 25: Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac Ciflotrac\* mit den Thermodilutions-Herzindexwerten  $Cl_{td}$ , die durch transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO ermittelt wurden.

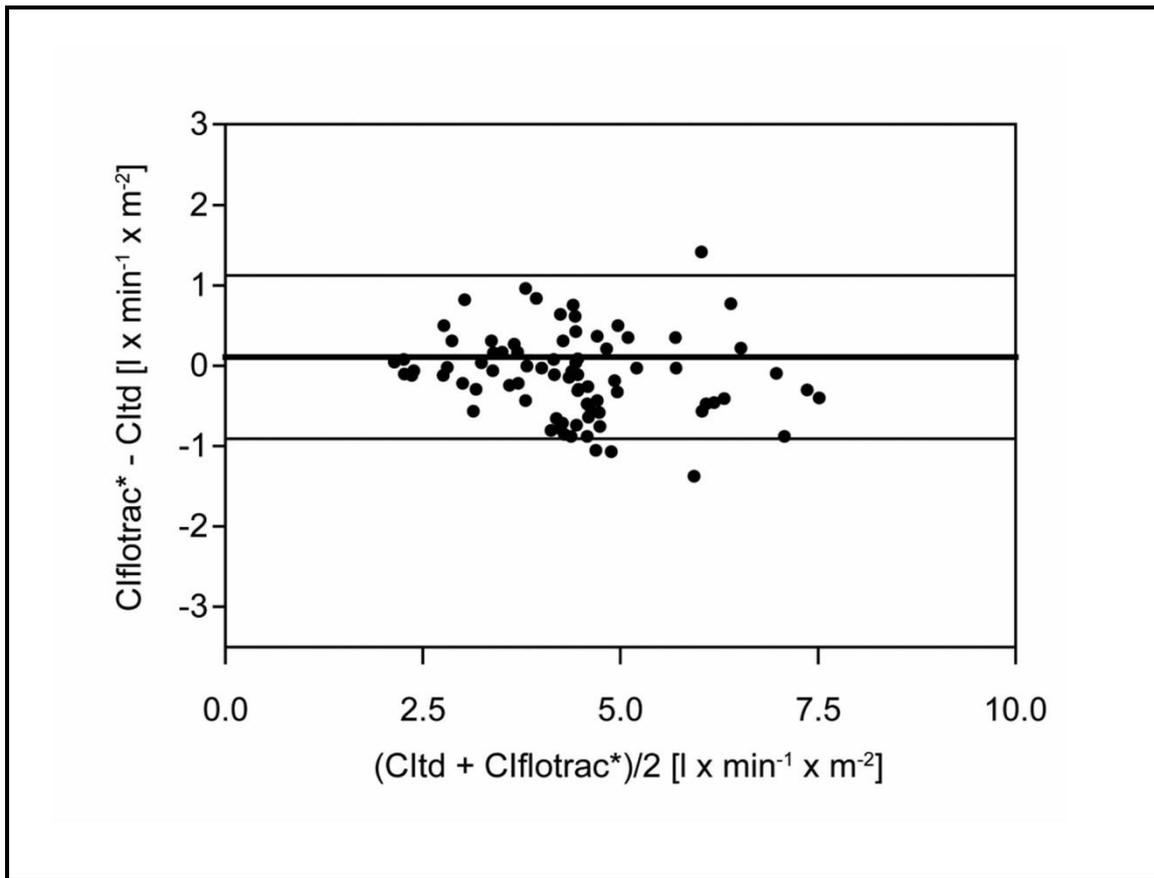


Abb. 26: Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac (Ciflotrac\*) von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO/Cldt). X-Achse: Mittelwerte der Wertepaare der beiden Messmethoden, Y-Achse: Differenzen der Messwertepaare der Thermodilution des PiCCO und der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac

## 4 Diskussion

### 4.1 Vor- und Nachteile experimenteller und klinischer Methoden der HMV-Bestimmung für ihren Einsatz im klinischen Alltag

In den letzten Jahren gewann die Frage nach der idealen Methode für das hämodynamische Monitoring an Bedeutung, da eine derartige Kreislaufüberwachung kritisch kranker Patienten nicht nur eine verlässliche Einschätzung ihres klinischen Zustandes erlaubt, sondern ein erweitertes hämodynamisches Monitoring auch eine entscheidende Grundlage für die weitere Therapieplanung auf der Intensivstation ist. Mit Hilfe des erweiterten hämodynamischen Monitorings kann der Volumenstatus der Patienten und damit ihre Organperfusion und -versorgung mit ausreichend Sauerstoff optimiert werden. Außerdem dient eine invasive apparative Kreislaufüberwachung dazu, die genaue Art einer hämodynamischen Dysregulation festzustellen und eine zielgerichtete Therapiestrategie zu entwerfen. Durch die Kenntnis sehr spezifischer Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion können therapeutische Entscheidungen getroffen werden, die den klinischen Verlauf und das Ergebnis einer intensivmedizinischen Behandlung unter Umständen entscheidend beeinflussen.

Der aktuellen Suche nach der zugleich besten, sichersten, personal- und kosteneffizientesten und verlässlichsten Kreislaufmonitoring-Methode gingen Jahrzehnte der Grundlagenforschung und wegbereitender Experimente voraus, auf denen die heutige moderne Technologie des invasiven hämodynamischen Monitorings fußt (12/Bramwell, 1922; 44/Gauer, 1972; 40/Frank, 1899; 41/Frank, 1930; 130/Stewart, 1897; 53/Hamilton, 1928; 147/Wesseling, 1974; 148/Wesseling, 1983; 149/Wesseling, 1993; 78/Langewouters, 1984; 43/Ganz, 1972 etc., siehe Einleitung). Im Folgenden sollen die Vor- und Nachteile historischer und aktueller Methoden, ihre Entwicklung nachzeichnend, verglichen und an ihrer Einsetzbarkeit im klinischen Alltag gemessen werden. Dadurch wurden physikalische Gesetzmäßigkeiten wie das **Fick'sche Prinzip** (63/Huppelsberg, 2005; 118/Rieke, 1990) für die Kreislaufüberwachung herangezogen. Hierbei wird an Hand der in den Körper aufgenommenen Sauerstoffkonzentration und der gemessenen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz das pro Zeiteinheit durch Lunge und Herz strömende Blutvolumen  $V$  (HMV) errechnet.

Diese Methode ist jedoch ein aufwändiges Verfahren, da zur Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz arterielle und gemischt-venöse pulmonalarterielle Blutentnahmen notwendig sind, was die Anlage eines Arterien- und eines Pulmonalarterienkatheters erfordert (117/Reuter, 2005; 35/Fagard, 1990). Diese Blutentnahmen verhindern erstens kontinuierliche Messungen, zweitens bringt die Methode keine Vorteile, wenn die Anlage eines arteriellen bzw. pulmonalarteriellen Katheters notwendig ist – das HMV könnte somit gleich mittels pulmonalarterieller Thermodilution, dem langjährigen Goldstandard, bestimmt werden. Auch die einige Minuten dauernde Messung der Sauerstoffaufnahme steht dem kontinuierlichen HMV-Monitoring im Wege, so dass rapide Änderungen des HMV nicht erkannt werden (35/Fagard, 1990). Weiterhin beschreiben Fagard und Conway als praktisch nicht erfüllbare Voraussetzung der Messungen, dass im Ruhezustand, vor allem aber nach Belastung über einige Minuten stabile kardiopulmonale Bedingungen („steady state“) vorliegen müssen, bevor das HMV mittels Fick’scher Methode bestimmt werden kann (35/Fagard, 1990). Neuere Geräte, die die gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung kontinuierlich mittels glasfibreroptischer Systeme im PAK und die arterielle Sauerstoffsättigung nach dem Prinzip eines Pulsoxymeters messen, konnten sich auf Grund der zahlreichen Limitationen der Methode nicht durchsetzen. Gegen den klinischen Einsatz der Methode nach Fick spricht weiterhin, dass sie durch die maschinelle Überdruckbeatmung beeinflusst wird und bei schlechter respiratorischer Funktion und strukturellen Lungenerkrankungen mit eingeschränktem Gasaustausch nicht einsetzbar ist (35/Fagard, 1990). Trotz des Auftretens von Messungenauigkeiten, bedingt durch Mängel an unterschiedlichen Stellen des Systems, galt die Methode bis in die 1990er Jahre als experimentelle Standard-Referenzmethode des cardiac output-Monitorings. Ein möglicher Messfehler liegt in der korrekten Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im pulmonalarteriellen/arteriellen Blut, welcher selbst bei idealen Abnahmebedingungen größeren Schwankungen unterworfen ist; der Blutfluss der Bronchialgefäße und die maschinelle Überdruckbeatmung tragen zu Verfälschungen bei. Wird diese Methode in Kenntnis und Berücksichtigung der Limitationen durchgeführt, kann sie ein akkurates HZV-Monitoring ermöglichen; jedoch ist sie zu aufwändig, um

wirklich im klinischen Alltag praktikabel zu sein. So ist diese Methode heute nur noch von experimentell-theoretischem Nutzen.

Es wurden Versuche unternommen, einfacher anwendbare und vor allem nicht invasive Alternativen der ursprünglichen Fick'schen Methode zu entwickeln, die trotzdem ein kontinuierliches HZV-Monitoring ermöglichen, z.B. den NICO®-Monitor der Firma PHILIPS Respironics, der auf dem Prinzip der partiellen CO<sub>2</sub>-Rückatmung basiert – es zeigten sich jedoch in experimentellen sowie klinischen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse (117/Reuter, 2005; 17/Carretero, 2010; 74/Kotake, 2009; 50/Green, 2006). Insgesamt zeigte sich tendenziell trotz der relativ dünnen Datenlage eine geringe Übereinstimmung zwischen der CO<sub>2</sub> – Rückatmungsmethode und Goldstandards wie der Thermodilution (101/Nilsson, 2001), eventuell auf Grund der vielen potentiellen, systemimmanenten Fehlerquellen; vor allem bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen, nicht voll kontrolliert beatmeten Patienten sowie beim Wechsel der Beatmungsmuster oder der Entwöhnung von der Beatmung (117/Reuter, 2005).

Auf dem Fick'schen Prinzip sowie auf den Überlegungen von Stewart (130/Stewart, 1897) und Hamilton (53/Hamilton, 1928) basiert auch die **Indikator-dilutionstechnik**, bei welcher u.a. ein nichttoxischer Farbstoff als Indikator eingesetzt wird; beispielsweise Indocyaningrün, dessen Konzentrationsänderung nach Injektion in eine periphere Vene und Durchströmen des Herzens unter Einbeziehung der Passagezeit in einem arteriellen Gefäß photometrisch bestimmt wird. Durch Integration der Fläche unter der entstehenden Indikator-Dilutionskurve kann das HMV berechnet werden. Die Dye-Methode erforderte anfangs eine arterielle Blutabnahme zur Messung der Indikatorverdünnung, heute kann die Indikatorkonzentrationsbestimmung auch mittels intravasaler Fiberoptikkatheter oder mit Hilfe von transkutanen optischen Verfahren bestimmt werden (117/Reuter, 2005). Bei der Dye-Technik handelt es sich ebenfalls um eine diskontinuierliche Methode, die keine andauernde Überwachung erlaubt. Diese Methode wurde Anfang der 1970er Jahre durch die Einführung von Pulmonalarterienkathetern abgelöst (137/Trautman, 1984). In abgewandelter Form ist sie aber auch heute noch die Grundlage für das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels Indikator-dilution.

Auch die **Lithiumdilutionsmethode**, die klinisch im LidCO®-System eingesetzt und mit der Pulskonturanalyse kombiniert wird, ermöglicht ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring. Wegen der Gefahr einer Lithiumintoxikation ist die Anzahl der durchführbaren Messungen pro Tag limitiert, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten. Bedacht werden muss auch, dass die Lithiumsalze selbst bei nierengesunden Patienten eine Halbwertszeit von 24 h haben. Nachteilig ist ebenso, dass bei Patienten unter Lithium-Dauertherapie und unter Gabe bestimmter neuromuskulärer Blocker die Ergebnisse nicht verwertbar sind - es kommt zu einer Überbewertung des HMV (143/von Hintzenstern, 2006) - und dass die Lithium-Dilutionsmethode nur für Patienten mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg zugelassen ist (117/Reuter, 2005). Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass Lithiumsalze embryotoxisch sein können, falls sie im 1. Trimenon einer Schwangerschaft angewandt werden. Darüber hinaus wird die Kurvenformanalyse unter anderem durch massive peripherarterielle Vasokonstriktion, Aortenklappenregurgitation, den Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe und durch eine starke Dämpfung des arteriellen Kurvensignals beeinträchtigt (143/von Hintzenstern, 2006). Kann man o.g. nachteilige Kriterien ausschließen, ist die transpulmonale Lithiumdilution als Kalibriermethode der Pulskonturanalyse jedoch gut anwendbar, sofern ein arterieller Katheter vorhanden ist. Das LidCO®-System kombiniert beispielsweise die kontinuierliche Pulskonturanalysemethode mit der diskontinuierlichen transkardiopulmonalen Lithiumdilution zur Kalibration. Allerdings ist hierfür die Eingabe des Serum-Natriums sowie des Hämatokritwertes notwendig. Ein zentralvenöser Katheter ist hingegen nicht zwingend notwendig, ein periphervenöser Zugang reicht aus - ein Vorteil dieses Systems. Somit ist die Lithiumdilutionsmethode im Vergleich zum PAK viel weniger invasiv und darüber hinaus einfacher aufzubauen. Natürlich können damit aber auch der PA-Druck und das extravaskuläre Lungenwasser nicht bestimmt werden. Die Wahrscheinlichkeit für einen Indikatorverlust während der ca. neunzigsekündigen Messzeit (etwa durch Austritt aus der Gefäß- oder Lungenstrombahn, Aufnahme durch Blutzellen oder Bindung an Plasmaproteine) ist gering und es sind keine Dreifachbestimmungen nötig, da durch die relativ lange dauernde Transitzeit der transpulmonalen Indikator dilution weniger beatmungsbedingte „Ausreißer“ entstehen. Günstig ist

auch, dass die Lithiumdilutionsmethode nicht von Temperaturschwankungen durch Infusionen beeinflusst wird. Jedoch kann die Beschränkung auf höchstens 10 Messungen pro Tag gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten nachteilig sein (143/von Hintzenstern, 2006). Insgesamt ist das LiDCO®-System bei Berücksichtigung der Kontraindikationen als eine sichere, genaue und im klinischen Alltag praktikable Methode zu bewerten, die im Vergleich zur Thermodilutionsmethode auch in hämodynamisch stark kompromittierenden Situationen gleich gute Ergebnisse erreicht (81/Linton, 1997). Allerdings bleibt anzumerken, dass die Vergleichsstudien zwischen Lithiumdilution und PAK an kleinen und sehr unterschiedlichen Patientengruppen und mit unterschiedlicher Methodik durchgeführt wurden (82/Litton, 2012).

Der Vorteil invasiverer Messverfahren wie der kontinuierlichen pulmonalarteriellen **Thermodilution via Pulmonalarterienkatheter** (diskontinuierlich mittels Bolusthermodilution oder semi-kontinuierlich mittels Heizfilament) liegt darin, dass über ihn viele hämodynamische Funktionsparameter sowie der pulmonalarterielle Druck in unmittelbarer Nähe zum Herz abgeleitet werden können. Mit einem PAK können auch weitere Funktionsparameter bestimmt (z.B. rechts- und linksventrikulärer Schlagarbeitsindex) und die Sauerstoffversorgung des Blutes kann überwacht werden (z.B. arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz). Derartige Variablen stellen wertvolle Zusatzinformationen für die Diagnostik und Therapie hämodynamischer und volumetrischer Probleme dar. Auf diese Weise ist nicht nur die Überwachung der kardialen Funktion, sondern auch das Erkennen von Problemen in der Lungenstrombahn sowie die Prävention beispielsweise eines Lungenödems möglich. Hierfür wie auch z.B. für die genaue Beurteilung einer kardialen (insbesondere rechtsventrikulären) Dekompensation ist die sehr zentrale Lage des PAK von Vorteil. Eindeutige Indikationen für den Vorteil eines PAK-Einsatzes im Vergleich zu anderen Verfahren bestehen jedoch nicht (56/Harvey, 2005); zudem muss bedacht werden, dass die HMV-Messung mit einem Pulmonalarterienkatheter bei mechanisch beatmeten Patienten durch die Überdruckbeatmung beeinflusst wird (46/Goedje, 1999). Eine wichtige Einschränkung im Vergleich zu anderen Methoden ist auch die Tatsache, dass es sich auch bei einem PAK, der mit einem Heizfilament ausgestattet ist, lediglich um eine semikontinuierliche Messtechnik handelt: Das Heizfila-

ment gibt in kleinen zeitlichen Abständen Wärmeemboli ab, wodurch die Messungen etwa alle 30 Sekunden aktualisiert werden können. Jedoch repräsentieren die Messergebnisse im Durchschnitt lediglich das mittlere HZV der letzten 4-6 Minuten, so dass keine sofortige Erkennung akuter HZV-Veränderungen möglich ist (142/von Hintzenstern, 2006; 82/Litton, 2012). Dies limitiert gerade im Hinblick auf Patienten mit starker hämodynamischer Instabilität die medizinische Praktikabilität dieser Methode (112/Poli de Figueiredo, 1999), da es mittlerweile Techniken gibt, die eine Messung des Herzindex Herzschlag für Herzschlag ermöglichen. Auch Hypothermie kann die Exaktheit der Methode gefährden (82/Litton, 2012). Nach der Publikation der groß angelegten Connors-Studie (21/Connors, 1996), wonach die Nutzung eines PAK in den ersten 24 Stunden des Aufenthaltes auf einer Intensivstation mit einer höheren Sterblichkeit, einer längeren Aufenthaltsdauer und höheren Kosten des Klinikaufenthaltes verbunden war, entbrannte eine Debatte über die Risiko-Nutzen-Relation eines Pulmonalarterienkatheters, wenngleich die Studie auch methodisch in die Kritik geraten war (65/Janssens, 2000). Auf Grund der Risiken durch die vergleichsweise hohe Invasivität (Pulmonalgefäßverletzung, durch den PAK getriggerte kardiale Arrhythmien, Katheterinfektionen, Pneumothorax, Verletzung der Trikuspidal- und Pulmonalklappe, Ischämie/Lungeninfarkt/Embolie; 43/Ganz, 1972; Internetquellen 2 und 3/Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; 22/Coppens, 2009; 39/Foote, 1974; 100/Myers, 1985; 21/Connors, 1996), des Zeitaufwandes durch die Katheterinsertion, aktueller Studien, die die Risiken einer PAK-Anwendung belegen (60/Huang, 2004; 1/Abreu, 2004; 57/Harvey, 2006; 127/Shah, 2007) sowie des Verfügbarwerdens alternativer erweiterter hämodynamischer Monitoringverfahren wird der PAK seit einigen Jahren zurückhaltender eingesetzt, wenngleich er auch bis zum Bekanntwerden anderer Optionen als klinischer „Goldstandard“ der Herz-Kreislauf-Überwachung galt (142/von Hintzenstern, 2006; 82/Litton, 2012).

Die **Doppler-Echokardiographie** ist eine weitere beliebte Monitoringmethode; ihr größter Vorteil ist sicher die gleichzeitige Möglichkeit zur Visualisierung der kardialen Strukturen und somit die Möglichkeit, neben Werten der Hämodynamik auch noch weitere komplementäre Informationen zu erhalten (65/Janssens,

2000). Klappenfunktion und -morphologie, Perikard, die großen Gefäße sowie myokardiale Wandbewegungstörungen können neben der Ermittlung bzw. Abschätzung hämodynamischer Parameter auf diese Weise schnell mitbeurteilt werden. Die Echokardiografie ist durch die Möglichkeit der transthorakalen Durchführung (TTE) oder den transösophagealen Zugang (TEE) zwar eine minimal invasive und damit vergleichsweise schonende und komplikationsarme Methode für die schnelle und einfache Diagnose akuter und chronischer kardialer Dekompensation, doch sie erlaubt nur eine zeitlich begrenzte Messung der kardialen Funktionsparameter (der Transducer kann nur bis zu einigen Tagen im Ösophagus verbleiben, 65/Janssens, 2000). Die hohen Anschaffungskosten eines entsprechend hochwertigen Sonografiegerätes erschweren den Erwerb und die Ausstattung möglichst vieler Bettplätze. Die TTE unterliegt zudem Einschränkungen, die sich bei intensivpflichtigen Patienten ergeben: Die oftmals analgosedierten Patienten sind nicht zur Kooperation fähig, durch die Überdruckbeatmung ist das Schallfenster oft luftüberlagert, die Patienten können nicht in die Linksseitenlage gebracht werden, um gute Schallbedingungen herzustellen, und die Platzierung des Schallkopfes ist auf Grund von Operationswunden, Drainagen etc. oftmals nicht problemlos möglich (66/Janssens; 2001). Erschwerend kommt hinzu, dass für die Durchführung einer TTE/TEE im Klinikbetrieb nicht zu jedem Zeitpunkt ein Arzt mit entsprechender Sonografieerfahrung verfügbar ist; zudem ist die Methode der Subjektivität des Untersuchers unterworfen und stark von seiner Erfahrung abhängig, liefert je nach Blickwinkel gerade bei kritisch kranken, mechanisch beatmeten Patienten nicht immer eine adäquate Bildqualität und stellt hohe Anforderungen an die Qualifikation des Sonografers (131/Striebel, 2009; 33/Estagnasie, 1997). Eine Schwierigkeit stellt bei der TEE die korrekte Sondenpositionierung und -beibehaltung über die Zeit dar. Es galt längere Zeit als strittig, ob die Methode der Doppler-Echokardiografie an die Messgenauigkeit der Referenzmethode Thermodilution heranreicht, selbst wenn eine gute Bildqualität erreicht wird (117/Reuter, 2005); solange keine signifikanten Klappenundichtigkeiten durch größere Regurgitationsvolumina oder das Vorliegen einer schweren pulmonalarteriellen Hypertonie die Messungen behindern, scheint zumindest ein brauchbares Trending des Cardiac Output möglich zu sein (88/Maslow, 1996; , 111/Perrino, 1998;

29/Descorps-Declere, 1996; 124/Savino, 1991; 13/Bródka, 2010), wenngleich das stark untersucherabhängige Verfahren auch weniger verlässlich ist als die Thermodilutionsmethode (96/Muhiudeen, 1991; 114/Ranucci, 2006; 117/Reuter, 2005). Zusammenfassend ist diese Methode für die schnell verfügbare und einfache Beurteilung der kardialen Gesamtsituation als Trendingverfahren sowie für die punktuelle, orientierende Messung des HZV zu Planung und Beginn einer Therapie bei hämodynamisch instabilen Patienten als unverzichtbar, für häufigere Messungen bzw. das kontinuierliche Monitoring jedoch als nur schlecht praktikabel zu bewerten, da zeitaufwändig und nicht immer verfügbar. In Kombination mit einer anderweitigen Monitoringmethode kann die Echokardiographie jedoch sehr vorteilhaft sein (65/Janssens, 2000).

Die **Impedanzkardiographie** (76/Kubicek, 1966; 77/Kubicek, 1970; 129/Sramek, 1983; 3/Bernstein, 1986) schien zunächst ebenfalls vielversprechend für den Einsatz in der Klinik, da sie eine tatsächlich nicht-invasive Methode, unabhängig von der Person des Durchführenden und kosteneffektiv ist sowie eine kontinuierliche Überwachung der kardialen Funktion ermöglicht. Mit Hilfe zweier auf dem Thorax angebrachter Elektrodenpaare wird durch die kontinuierliche Applikation hochfrequenten Wechselstroms die Änderung der thorakalen Impedanz über einen Herzzyklus gemessen, welche umso größer wird, je geringer das thorakale Flüssigkeitsvolumen ist – dieses verändert sich jeweils in Abhängigkeit vom Schlagvolumen des Herzens und ermöglicht so die Berechnung des HMV (117/Reuter, 2005). Diese Methode zeigte sich jedoch anfällig für Störfaktoren wie das Auftreten von Bewegungsartefakten und relevante Veränderungen bei kardialen Arrhythmien (117/Reuter, 2005), Aortenklappenerkrankungen, Sepsis, Pleura-/Perikardergüssen, Lungenödem, Thorax-Drainagen und Schwangerschaft (65/Janssens, 2000) und scheint insbesondere direkt nach koronarchirurgischen Eingriffen nicht empfehlenswert (152/Woltjer, 1997). Auch werden durch Veränderungen des intrathorakalen Flüssigkeitsvolumens (etwa im Rahmen von Pleuraergüssen oder pulmonalen Ödemen, welche bei Intensivpatienten häufig auftreten) die Messergebnisse verfälscht (117/Reuter, 2005). Lange war auch strittig, mit welcher Art von Elektroden (139/van der Meer, 1996; 151/Woltjer, 1996) und mit welcher Gleichung (76/Kubicek, 1966; 129/Sramek, 1983; 3/Bernstein, 1986; 151/Woltjer,

1996) die Bioimpedanz am besten ermittelt werden sollte. Vergleichsstudien zwischen der attraktiv erscheinenden, nichtinvasiven Methode der Impedanzkardiographie und etablierten Referenzverfahren lieferten sehr unterschiedliche Ergebnisse (*pro Impedanzkardiographie*: 139/van der Meer, 1996; 153/Wong, 1996; 108/Osbak, 2011; 136/Tonelli, 2011; 52/Gujjar, 2008 *versus contra*: 110/Perrino, 1994; 155/Young, 1993; 86/Marik, 1997; 31/Doering, 1995; 30/de Waal, 2008), was dazu führte, dass sich dieses Verfahren trotz vielfältiger Verbesserungs- und Anpassungsversuche des Algorithmus (152/Woltjer, 1997; 156/Zoremba, 2007) an die tatsächlichen physikalischen Gegebenheiten des Thorax für die Verwendung im klinischen Alltag nicht durchsetzen konnte.

Heute ist eine weitere, für den klinischen Einsatz sehr attraktive und auch im Rahmen der PiCCO-Technologie eingesetzte Methode des erweiterten hämodynamischen Monitorings verfügbar, die sich durch ihre vergleichsweise geringe Invasivität auszeichnet: Die **transpulmonale Thermodilution**, bei welcher ein Kälteindikator (jeweils ein – meist dreimal unmittelbar hintereinander injizierter - Bolus gekühlter 0,9%-iger NaCl-Lösung) verwendet wird, um das pro Zeiteinheit durch das Herz strömende Blutvolumen zu bestimmen. Die Flüssigkeit wird in den ZVK injiziert und passiert mit dem Blutstrom Lungenkreislauf und Herz, bis schließlich ein arteriell gelegener Temperatursensor in der A. femoralis die über die Passagezeit erfolgte Temperaturänderung misst. Ein Vorteil hierbei ist, dass im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie meist ohnehin ein zentralvenöser sowie ein arterieller Zugang angelegt werden müssen, welche damit für das hämodynamische Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution zur Verfügung stehen. Allerdings ist die Methode damit auf den Einsatz bei schwerst kranken oder gefährdeten Patienten limitiert. Im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Thermodilution, die das Schlagvolumen des rechten Ventrikels misst, kann mit der transpulmonalen Thermodilution das Schlagvolumen des linken Ventrikels ermittelt werden (27/Della Rocca, 2002). Die transpulmonale Thermodilution ist schonend und einfach durchführbar, da die als Indikator benutzte geringe Menge 0,9%-NaCl-Lösung als isotone physiologische Lösung ohnehin zu therapeutischen Zwecken infundiert wird und kein „körperfremder“ Indikator ist wie etwa Farbstoff. Es zeigte sich jedoch, dass die Thermodilutionsmethode darauf angewiesen ist, dass der Kältebolus möglichst

immer unter gleichen Bedingungen injiziert wird; der Durchtritt des Injektates durch Pulmonalgefäße und Herz ist abhängig von der Atemphase und der Injektionsgeschwindigkeit. Um vergleichbare Ergebnisse zu produzieren, sollte bei jeder Messung Flüssigkeit derselben Temperatur verwendet werden. Pro Messung sollten durch 3 Indikatorinjektionen 3 HMV-Werte ermittelt werden, deren Mittelwert am wahrscheinlichsten dem wahren HMV-Wert entspricht. Auf diese Weise können Änderungen des HMV mit einer ausreichenden Präzision erfasst werden (93/Monnet, 2011). Nachteilig ist bei dieser Methode vor allem die Tatsache, dass sie kein kontinuierliches Monitoring erlaubt und deshalb mit weiteren, kontinuierlichen Methoden kombiniert werden muss. Dies wird zum Beispiel mit Hilfe der Pulskonturanalyse (PiCCO) oder der Lithiumdilutionsmethode (LiDCO®, 23/Costa, 2008; 142/von Hintzenstern, 2006; 143/von Hintzenstern, 2006) erreicht. Auch müssen folgende Bedingungen erfüllt sein, um mittels transpulmonaler Thermodilution eine ausreichende Messgenauigkeit zu erreichen: die komplette Vermischung des Indikators mit dem Blutstrom, kein Indikatorverlust oder -zugewinn auf der Messstrecke, keine Beeinflussung durch Infusionen sowie ein konstanter Blutfluss während der Messung; darüber hinaus darf der injizierte Indikator die Messstelle nur einmal passieren (14/Breukers, 2004). In diesem Zusammenhang bereiten zum Beispiel das (bei kritisch kranken Patienten sehr häufige) Vorhofflimmern (156/Zoremba, 2007) oder intrakardiale Shunts Schwierigkeiten. In zahlreichen klinischen Studien konnte trotz anfänglicher Unsicherheiten (14/Breukers, 2004) jedoch belegt werden, dass die transpulmonale Thermodilutionsmethode im Vergleich mit dem bisherigen Goldstandard, der pulmonalarteriellen Thermodilution, insgesamt eine gute Übereinstimmung erreicht (121/Sakka, 1999; 122/Sakka, 2000; 46/Goedje, 1999; 99/Mutoh, 2009; 27/Della Rocca, 2002; 28/Della Rocca, 2003; 82/Litton, 2012); sie wird deshalb heute ebenso wie der Pulmonalarterienkatheter für die diskontinuierliche klinische Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion bzw. für die Kalibration *kontinuierlicher* Messmethoden akzeptiert.

Eine solche Methode zur kontinuierlichen Messung des Cardiac Output ist die arterielle **Pulskonturanalyse-Methode**. Mit Hilfe eines Druckaufnehmers, der an einen Arterienkatheter angeschlossen ist, wird die arterielle Pulsdruckkurve kontinuierlich abgeleitet. Durch die Auswertung der Pulsdruckkurve mittels ei-

nes jeweils herstellerspezifischen mathematischen Algorithmus wird das Schlagvolumen des linken Ventrikels Herzschlag für Herzschlag berechnet (beat-to-beat cardiac output). Wichtige Vorteile der arteriellen Pulskonturanalysemethode sind vor allem die im Vergleich zum PAK geringe Invasivität und die niedrige Komplikationsrate; es werden ein Arterienkatheter (und zur Kalibration mittels einer Indikator-dilutionsmethode ein ZVK) benötigt, die bei den meisten intensivmedizinischen Patienten sowieso notwendig sind; hierdurch ist eine kontinuierliche Überwachung des HMV durch die Ableitung des Herzindex und anderer hämodynamischer Parameter in Echtzeit möglich. Nachteilig ist die starke Abhängigkeit der Methode von der Qualität der abgeleiteten Druckkurve und von der Rekalibration durch eine Referenzmethode, die vor allem nach größeren Schwankungen des arteriellen Blutdruckes erfolgen sollte (14/Breukers, 2004). Die hohe Verlässlichkeit der Pulskonturanalysemethode konnte durch Vergleiche mit dem klinischen Goldstandard, der pulmonalarteriellen semi-kontinuierlichen Thermodilution, in klinischen Studien nachgewiesen werden, wobei die Pulskonturanalyse auch der Prüfung in Situationen hämodynamischer Kompromittierung wie größeren Operationen oder schnellen Vorlaständerungen Stand hielt (27/Della Rocca, 2002; 15/Buhre, 1999; 37/Felbinger, 2005; 46/Goedje, 1999; 115/Rauch, 2002).

Das **PiCCO-Monitoringsystem** der Firma Pulsion/München, das 1997 auf den Markt kam, kombiniert diese beiden Methoden: die diskontinuierliche Messung des Herzindex mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und die kontinuierliche Ermittlung von HZV, Nachlast und Volumenreagibilität Schlag für Schlag durch die differenzierte Analyse der Form der Pulsdruckkurve sowie die Berechnung der Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulskontur unter Berücksichtigung der individuellen arteriellen Compliance und des systemischen Gefäßwiderstandes (117/Reuter, 2005; Pulskonturanalyse). Das PiCCO-System ist im Gegensatz zum druckbasierten Pulmonalarterienkatheter ein volumenbasiertes Monitoringsystem. Hierfür ist neben einem ZVK ein Arterienkatheter notwendig, allerdings kein herkömmlicher, sondern ein spezieller Thermodilutionskatheter mit Druckaufnehmer und Injektattemperatur-Sensor, der mit relativ geringem Zeitaufwand installiert werden kann. Es ist (anders als beim PAK) kein Röntgen-Thorax notwendig, um die Katheterposition zu über-

prüfen. Da nur wenig Injektatvolumen notwendig ist, fällt die Volumenbelastung durch die Messungen eher gering aus. Hinsichtlich der Anschaffungskosten bestehen zwischen PiCCO und einem PAK (z.B. Vigilance®, Edwards Lifesciences) nur geringe Unterschiede. Allerdings liegen die (Folge-) Kosten der verwendeten Verbrauchsmaterialien, Personalkosten zur Katheterinsertion und -wechsel etc. bei PiCCO im Vergleich zum PAK deutlich niedriger, hierbei wurden sogar potentiell entstehende Kosten durch PAK-Risiken noch außer Acht gelassen (Internetquellen 13/Herstellerseite der Fa. Pulsion/München, Gonano, 2012). Darüber hinaus ist die maximale Liegedauer eines PiCCO-Katheters mit 10 Tagen deutlich länger als die eines PAK, was Material- und Personalkosteneinsparungen ermöglicht.

In zahlreichen Studien wurde das System hinsichtlich seiner Akkuratessse an einem großen Patientenkollektiv - auch unter hämodynamischer Kompromittierung (47/Goedje, 2001; 48/Goedje, 2002; 117/Reuter, 2005) - validiert und ist der Goldstandardmethode, dem PAK, vergleichbar (82/Litton, 2012). Auch plötzliche HZV-Schwankungen können gut erfasst werden (117/Reuter, 2012). Mittlerweile hat PiCCO den Pulmonalarterienkatheter auf Grund der wesentlich geringeren Invasivität, der relativ problemlosen Handhabung, der positiven Datenlage hinsichtlich seiner Verlässlichkeit sowie der zusätzlichen Parameter, die damit bestimmt werden können (GEDV, EVLW, SVV) auf Intensivstationen abgelöst und kann auch bei Kindern verwendet werden. So können auch der Volumenstatus sowie Vor-/Nachlast z.B.im Hinblick auf ein drohendes Lungenödem und die Kontraktilität beurteilt werden. Allerdings können auch mit PiCCO keine PA-Drücke gemessen werden, und, wie oben bereits beschrieben, liefert die Pulskonturanalyse bei Vorhofflimmern und anderen hämodynamischen Ausnahmesituationen (Aortenklappenpathologie, intraaortale Ballonpumpe, mechanische Kreislaufunterstützung) keine verlässlichen Ergebnisse. Litton und Morgan veröffentlichten im Mai 2012 ein Review (82), wonach der PiCCO-Monitor einerseits vor allem auf Grund seiner experimentell wie empirisch im klinischen Alltag erprobten und gleichermaßen etablierten Thermodilutionsmethode überzeugt; andererseits fordern die Autoren, dass andere, mittels PiCCO gemessene Parameter und vor allem deren Auswirkung auf das outcome der

Patienten in der Zukunft erst noch genauer verstanden und validiert werden müssen.

In den vergangenen 10 Jahren nahm die Debatte über die verlässlichste und für die jeweiligen Zwecke möglichst wenig invasive, „optimale“ Monitoringmethode auf Grund der nun größeren Anzahl an technischen Neuerungen und der schnelleren Entwicklung, beispielsweise der verfügbaren Software bestimmter Systeme, zu. Im Jahr 2005 kam ein weiteres Monitoringsystem als Alternative zu den kalibrierten HZV-Messmethoden auf den Markt, das **FloTrac/Vigileo**-System der Firma Edwards Lifesciences/USA. Nach Angaben des Herstellers kommt dieses System ohne Rekalibration durch eine Standardmethode aus; es rekalibriert sich selbst alle 60 Sekunden auf Basis der arteriellen Pulskontur.

In der Tat existieren einige Validierungsstudien, die dem System im Vergleich mit dem klinischen Goldstandard, dem Pulmonalarterienkatheter, eine ausreichende Messgenauigkeit bescheinigen; die erste *single center*-Validierungsstudie an einer kleinen, homogenen Patientengruppe für FloTrac/Vigileo im Vergleich zu einem Thermodilutions-PAK wurde von Manecke et al. vorgelegt (84/Manecke, 2004), weitere folgten (126/Senn, 2009; 5/Biais, 2008) und werden auch auf den Herstellerseiten als Referenz für die Qualität des sich selbst kalibrierenden Systems angeführt (126/Senn, 2009; 91/McGee, 2007; 84/Manecke, 2004; 85/Manecke, 2007; 59/Horsewell, 2005). Andere Studien hingegen ergaben, dass das FloTrac-Monitoringsystem in puncto Genauigkeit bei Weitem nicht an etablierte Referenzmethoden heranreicht (6/Biais, 2008; 7/Biancofiore, 2009; 19/Chatti, 2009; 107/Opdam, 2007). Vor allem die Unterschätzung supranormaler CO-Werte, die Überschätzung subnormaler CO-Werte und die Beeinflussung des Algorithmus durch Veränderungen des SVR schienen ein Problem zu sein, wie sich in mehreren Studien zeigte (7/Biancofiore, 2009; 68/Junttila, 2011). Der Hersteller Edwards reagierte hierauf mit Software-Updates, die dieser Problematik Rechnung tragen sollten.

Jedoch ergaben auch diesbezüglich durchgeführte Vergleichsstudien zwischen älteren und neueren Softwareversionen des FloTrac-Systems sowie zwischen einer neuen Softwareversion und etablierten Referenzmethoden unterschiedlichste Ergebnisse: Während einige Studien die Hoffnung weckten, FloTrac weist nach den initial insgesamt eher enttäuschenden Validierungsstudien und

dadurch erfolgten Softwareupdates zumindest eine verbesserte Messgenauigkeit auch in hämodynamisch schwierigen Situationen auf (26/De Backer, 2011; 8/Biancofiore, 2011), kamen andere Autoren zu dem Ergebnis, dass auch die neueren Softwareversionen (von den Autoren als „3. Generation“ bezeichnet) im Vergleich zu etablierten Methoden wie dem Thermodilutionsverfahren keine wesentlich verbesserten HMV-Messungen ermöglichen (92/Metzelder, 2011; 94/Monnet, 2012; 138/Tsai 2012).

Einigen Autoren (26/De Backer, 2011; 8/Biancofiore, 2011) zu Folge werde die Software der dritten Generation des FloTrac besser dem Effekt eines veränderten SVR auf die HZV-Messung gerecht (es ist bekannt, dass die übermäßig hohen *Bias* und *Precision*-Werte (nach Bland und Altman) vom SVR abhängig sind und mit diesen korrelieren [(92/Metzelder, 2011; 94/Monnet, 2012); diesbezügliche Beeinflussungen der CO-Messungen sind insofern von Bedeutung, als der SVR z.B. durch die in der Intensivmedizin alltägliche Gabe von Katecholaminen ja selbst beeinflusst wird und konsekutiv auch die gemessenen CO-Werte beeinflusst]; andere (92/Metzelder, 2011; 132/Su, 2012; 94/Monnet, 2012; 83/Mahjoub, 2012) konnten die diesbezügliche Überlegenheit von Geräten der 3. Generation nicht bestätigen.

An dieser Stelle muss kritisch angemerkt werden, dass die Bezeichnung der unterschiedlichen Softwareversionen des FloTrac (z.B. „Version 3.02“) mit dem gängigen, aber ungenauen Begriff der „1.“, „2.“ oder „3.“ Gerätegeneration durch die Autoren verschiedener Publikationen mitunter stark divergiert: Die Zuordnung einer bestimmten Softwareversion zur Gerätegeneration ist zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen, aber auch innerhalb einzelner Arbeitsgruppen unterschiedlich. Auch weichen unterschiedliche Autoren hinsichtlich der Bezeichnungen der Software- und Gerätegeneration von den Angaben des Herstellers, der Firma Edwards Lifesciences, ab (z.B.: 8/Biancofiore, 2011: Version 3.02 = 3. Generation; Angaben des Herstellers: Version 3.02 = 2. Generation). Da in vielen wissenschaftlichen Publikationen genaue Angaben zur verwendeten Softwareversion gänzlich fehlen und nur von der „Generation“ der verwendeten Software die Rede ist, sind die Ergebnisse mancher Publikationen nicht direkt miteinander vergleichbar. Dies gestattet keine abschließende Beurteilung der Frage, ob mit den neuesten Softwareversionen des FloTrac we-

sentliche Verbesserungen des Systems hinsichtlich seiner Messgenauigkeit erzielt werden konnten.

Auch inwiefern dem FloTrac-System eine Bedeutung für die *early goal-directed therapy* (EGDT), die frühe *zielgerichtete Therapie* septischer oder sonstiger kreislaufinstabiler Patienten und deren Effekt auf den klinischen Verlauf zukommt, ist nach wie vor nicht abschließend beantwortet; bei der EGDT wird versucht, durch die Überwachung des CI und weiterer Parameter (SVRI, ZVD, MAD, ScVO<sub>2</sub> etc.) diese in ihrem physiologischen Normbereich zu halten, und zwar durch intravenöse Gabe von Flüssigkeit und/oder kreislaufunterstützenden Medikamenten (119/Rivers, 2001). Dadurch soll das *outcome*, also der Krankheitsverlauf und das Behandlungsergebnis eines Patienten verbessert werden. Für ein derartiges „präventives“ Monitoring von Hochrisikopatienten, das zur Risikoreduktion etwa eines operativen Eingriffes beitragen soll, würde sich das FloTrac-System besonders auf Grund seiner minimalen Invasivität (im Gegensatz zu TEE oder PAK) hervorragend eignen, wenn die Zweifel an seiner Eignung auf Grund der bisher stark widersprüchlichen Studienergebnisse hinsichtlich seiner Messgenauigkeit vor allem im Bereich pathologischer CI-Werte entkräftet werden könnten (69/Kapoor, 2008).

Vielfach wurden deshalb von Wissenschaftlern, die sich mit dem hämodynamischen Monitoring beschäftigen, in den letzten Jahren neue und vor allem größere, auch multizentrische Studien über die Bedeutung der minimalinvasiven, pulskonturbasierten Monitoringmethoden und ihrer absoluten Messgenauigkeit für die *early goal-directed therapy* gefordert (95/Montenji, 2011; 89/Mayer, 2009). Mayer et al. veröffentlichten 2010 eine kontrollierte *single-center*-Randomisierungsstudie an 60 Hochrisikopatienten mit größeren viszeralchirurgischen Operationen (30 Patienten mit intraoperativem Standard-Monitoring, 30 Patienten mit FloTrac; Ziel beider Gruppen: „*goal-directed hemodynamic and fluid optimization*“, deren Ergebnis eine für den FloTrac sprechende, verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer (15 vs. 19 Tage) sowie eine geringere Komplikationsrate war (90/Mayer, 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis, nämlich dass die frühe zielgerichtete Therapie zu einem verbesserten outcome in Form verkürzter Beatmungszeiten, kürzerer Katecholaminpflichtigkeit sowie eines kürzeren Aufenthaltes auf der Intensivstation bzw. der Klinik führe, waren be-

reits Kapoor et al. gekommen (69, 2008), deren Studie jedoch ebenfalls an einer relativ geringen Patientenzahl (n=27) durchgeführt wurde.

Dies ist ein in den letzten Jahren häufiger diskutiertes Problem: Auch auf Grund der jüngst in Zweifel gezogenen Methodik vieler Vergleichsstudien (zu geringe Patientenzahl, unpassende statistische Methoden bzw. unzureichendes Studiendesign, häufig lediglich single center-Studien, 45/Giustiniano, 2012) zwischen minimalinvasiven Monitoringsystemen wie FloTrac und invasiveren Referenzmethoden ist eine objektive Bewertung, inwieweit sich FloTrac für die apparative Kreislaufüberwachung von Patienten eignet, schwierig. Insgesamt bedeutet dies, dass viele Vergleichsstudien – unabhängig davon, ob sie dem FloTrac-System akzeptable oder inakzeptable Messergebnisse bescheinigen – eventuell gar nicht geeignet waren bzw. sind, um die Akkuratessse des Messsystems zu evaluieren.

Aus dieser Darstellung der Entwicklung historischer und aktueller Methoden des invasiven hämodynamischen Monitorings wird deutlich, dass an neue Systeme heute der Anspruch besteht, möglichst minimal invasiv, akkurat, schnell einsetzbar und einfach handhabbar, risikoarm und kosteneffizient zu sein; sie sollten unter schwierigen Kreislaufverhältnissen stabile Messungen und damit möglichst schnelle, das (jeweils individuelle) Behandlungsergebnis bestimmende Therapieentscheidungen ermöglichen.

Trotz des neuen kritischen Bewusstseins für mögliche methodische Schwierigkeiten bei Vergleichsstudien zum hämodynamischen Monitoring, welches sich gerade in den Jahren 2011-2012 entwickelte, sollen im Folgenden die Ergebnisse unserer Untersuchung zur Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse von PiCCOplus und FloTrac (Softwareversion 1.07), durchgeführt von Ende 2009 bis Anfang 2010 an 14 kritisch kranken Patienten, dargelegt und diskutiert werden. In der vorliegenden Studie untersuchten wir, inwiefern das FloTrac-Monitoringsystem den - auf Grund einer Anzahl an positiv ausgefallenen Validierungsstudien aus den Jahren 2004 bis 2009 - anfangs durchaus gerechtfertigten Hoffnungen auf ein Monitoringsystem, das keine Rekalibration benötigt, gerecht wird, ob es mit dem etablierten PiCCO-System (PiCCOplus, Softwareversion 7.1) als Referenzmethode hinsichtlich seiner Messgenauigkeit ver-

gleichbar ist und welche Bedeutung der (fehlenden) Rekalibration der Pulskonturanalyse hierbei zukommt.

#### **4.2 Untersuchung der initial einmalig kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO im Vergleich mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo über 24 h**

Da in den letzten Jahren die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Rekalibration pulskonturbasierter Monitore viel diskutiert wurde, widmeten wir uns dieser auch für die Praxis wichtigen Frage, indem wir ermittelten, wie sich die nach initialer einmaliger Kalibration nicht mehr kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors im Vergleich zu den Referenzwerten (Thermodilutionswerte des PiCCO) über eine Zeit von 24 h verhielt.

Speziell für unsere Messungen wurde durch eine Softwaremodifikation die Auto-Rekalibrationsfunktion des PiCCO-Systems deaktiviert, so dass alle ab dem Zeitpunkt  $t_1$  durchgeführten Thermodilutionsmessungen (alle 4 Stunden ab Zeitpunkt  $t_0$ ) die Pulskonturanalyse des PiCCO nicht mehr beeinflussten. Die Thermodilutionsmessungen dienten dazu, CI-Referenzwerte zu ermitteln, mit dem nach Messungsende die nur einmalig kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems verglichen wurde. So konnten wir beobachten, ob die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO nach initialer Kalibration und fehlenden weiteren Kalibrationen über die Zeit von 24 h abnahm.

Da die möglichst *minimale* Invasivität der Messsysteme des hämodynamischen Monitorings im intensivmedizinischen Kontext eine große Rolle spielt, sind zudem vor allem Messgeräte für den klinischen Gebrauch interessant, die einfach einsetzbar sind und möglichst wenige invasive Zugänge zum Gefäßsystem des Patienten benötigen. Wie bereits erwähnt, wäre in dieser Hinsicht das FloTrac/Vigileo-Monitoringsystem eine interessante Alternative zu den gängigen Pulskonturanalyseverfahren (z.B. PiCCO), da das FloTrac-System nur einen arteriellen Zugang zur Analyse der Pulskontur des Patienten benötigt, laut Hersteller nicht kalibriert werden muss und im klinischen Setting einfach handzuhaben ist. Vor diesem Hintergrund stellten wir uns in der vorliegenden Studie die Frage, inwiefern die Messgenauigkeit des unkalibrierten FloTrac/Vigileo-Systems bei einer Messung über jeweils 24 Stunden an 14 intensivmedizinischen Patienten an die Messgenauigkeit des (in unserem Fall) einmalig zu

Messbeginn (zum Zeitpunkt  $t_0$ ) kalibrierten PiCCO-Systems heranreicht – und ermittelten zusätzlich rechnerisch, wie sich die Pulskonturanalyse des FloTrac verhalten hätte, wenn sie – wie die des PiCCO – einmalig kalibriert worden wäre.

#### **4.3 Pulskonturanalyse von PiCCO und FloTrac/Vigileo im Vergleich**

Wie unter 3.3. beschrieben, zeigte sich bei unseren Messungen der HI-Werte von 14 kritisch kranken Patienten über je 24 h im Vergleich der Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo-Systems mit den Thermodilutionswerten des PiCCO-plus-Systems der Firma Pulsion insgesamt nur eine geringe Korrelation (CCC = 0,434). Der Grad der systematischen Abweichung der Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo von den Thermodilutions-Referenzwerten war deutlich höher als die der Pulskonturanalyse des PiCCO (prozentualer Fehler 43% vs. 30%). Insgesamt neigte FloTrac dazu, den tatsächlichen Herzindex bei hohen CI-Werten zu unterschätzen, wohingegen bei niedrigen CI-Werten das Gegenteil der Fall war: Der tatsächliche Herzindex wurde überschätzt (siehe 3.4 und 3.6). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch andere Autoren (u.a. 98/Mutoh, 2009). Diesen Fehleinschätzungen lag der von uns durchgeführten Bland-Altman-Analyse zu Folge ein systematischer Messfehler des FloTrac-Systems zu Grunde.

Teilweise konnten beide Monitoringsysteme die tatsächlichen CI-Werte nicht identifizieren. Während das PiCCO-System jedoch insgesamt bei der Erkennung aller drei Kategorien (pathologisch niedrige Herzindexwerte/Normalwerte/pathologisch hohe Werte) ungefähr gleich gute Ergebnisse erzielte, hatte das Monitoringsystem FloTrac/Vigileo vor allem Probleme bei der Erkennung pathologischer Herzindexwerte. Natürlich sind genau diese Werte im Rahmen einer intensivmedizinischen Überwachung von Interesse. In der alltäglichen, praktischen Arbeit mit Intensivpatienten ist nicht in erster Linie relevant, ob der „wahre“ Herzindex-Wert in Wirklichkeit um 0,5 größer oder kleiner als der Wert einer möglichst exakten Messmethode ist, sondern es kommt vor allem auf die Fähigkeit der Messgeräte an, pathologische Herzindexwerte, d.h. die abnorm hohen ( $> 5 \text{ l/min/m}^2$ ) oder niedrigen Werte ( $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ) zu erkennen, um den kritischen Zustand des Patienten anzuzeigen. Nur wenn dies

der Fall ist, wird auch erkennbar, dass eine Therapie eingeleitet werden muss. Wenn ein Monitoringsystem nur im Bereich nicht-pathologischer Werte korrekte Werte liefert, genügt es den Ansprüchen klinischer Einsetzbarkeit nicht. Hieraus wird ersichtlich, dass die Limitationen des Systems FloTrac seine Verlässlichkeit im Grunde auf stabile Kreislaufverhältnisse begrenzen; doch gerade kreislaufinstabile bzw. Risikopatienten benötigen ein hämodynamisches Monitoring.

Camporata et al. (16, 2010) wiesen darauf hin, dass die HZV-Messung stark durch Veränderungen von Faktoren beeinflusst wird, die ihrerseits den arteriellen Blutdruck beeinflussen, wie der vaskuläre Tonus bzw. der periphere Widerstand und die Gefäßcompliance; diese unterliegen gerade in Situationen hämodynamischer Instabilität häufigen Veränderungen. Ein für das hämodynamische Monitoring eingesetztes Messsystem muss in der Lage sein, trotz dieser Instabilitäten exakte Werte zu ermitteln. Das System FloTrac wäre nicht zuletzt auf Grund der minimalen Invasivität sowie der einfachen Handhabung (durch den Verzicht auf externe Rekalibration) für den Einsatz bei Risikopatienten vorteilhaft - wenn es den üblichen Anforderungen hinsichtlich der Messgenauigkeit besser entsprechen könnte. Die Genauigkeit, mit der pathologische  $CI_{pic}$  durch die Pulskonturanalyse des PiCCO detektiert wurden, war insgesamt signifikant höher als die der Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{floTrac}$ ).

Auch die mittleren absoluten Unterschiede (siehe 3.5) der Herzindex-Wertepaare  $\Delta CI_{floTrac} - CI_{td}$  an den jeweiligen, in vierstündigen Abständen durchgeführten Messungen zu den Zeitpunkten  $t_1 - t_6$  waren im Vergleich zu den mittleren absoluten Unterschieden der HI-Wertepaare  $\Delta CI_{pic} - CI_{td}$  wesentlich höher (während sich jeweils *innerhalb* einer Messmethode - Pulskonturanalyse PiCCO bzw. FloTrac - zwischen den einzelnen Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied zeigte). Diese Vergleiche der mittleren absoluten Unterschiede zwischen den Pulskonturanalysewerten des PiCCO sowie des FloTrac an jedem Messzeitpunkt mit den jeweils zugehörigen Referenzwerten  $CI_{td}$  führten wir durch, um die Stabilität der Pulskonturanalyse beider Geräte über den kompletten Messzeitraum (24 h) zu prüfen. An Hand dieser von uns durchgeführten Vergleiche zeigten sich zwei Dinge:

1. Die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO ( $CI_{pic}$ ) nimmt trotz initial nur einmaliger, dann aber deaktivierter Rekalibrationsfunktion über den kompletten Messzeitraum von 24 h nicht ab.
2. Die Messgenauigkeit des FloTrac/Vigileo-Systems ( $CI_{flotrac}$ ), welches ein (mittels externer Methoden) unkalibriertes System ist, zeigt im Vergleich dazu einen ebenfalls über die Zeit stabilen Verlauf, im Vergleich zu den Pulskonturanalysewerten des PiCCO-Systems insgesamt jedoch eine größere Abweichung von den Referenzwerten ( $CI_{td}$ ).

Wie lassen sich die schlechteren Ergebnisse des FloTrac erklären? Zum einen limitiert der Algorithmus des FloTrac/Vigileo-Systems selbst die Möglichkeiten des Gerätes. Der von der Firma Edwards Lifesciences nicht komplett veröffentlichte, komplexe Algorithmus beinhaltet Faktoren, die teilweise nicht auf exakten Messungen, sondern vielmehr auf Schätzungen basieren (siehe auch 1.5). Dieser laut Hersteller „klinisch validierte Algorithmus“ des FloTrac-Monitors, der wie der des PiCCO-Systems auf der Pulskonturanalyse beruht, beinhaltet einen Faktor  $K_{hi}$ , welcher sich wiederum aus weiteren Faktoren zusammensetzt, deren Berechnung vom Hersteller nicht genau beschrieben wird:

- Wie verhält es sich mit der geschätzten Länge der Aorta sowie der maximalen Querschnittsfläche der Aortenwurzel – werden diese an Hand eines Standardkollektivs durch die Eingabe von Körpergröße und Gewicht *geschätzt*?
- Wie werden  $P_0$ , d.h. der „Druck, bei dem die Compliance ihr Maximum erreicht“ und  $P_1$ , d.h. die „Breite der Compliance-Kurve bei der halben maximalen Compliance“ (Internetquellen 14/Herstellerseiten der Fa. Edwards, 2012) ermittelt?

Der Faktor  $K_{hi}$  soll die Änderungen der arteriellen Compliance und des Gefäßwiderstandes bei der Berechnung des pulsatilen Blutflusses berücksichtigen, wobei die „Compliance der großen Gefäße [...] mittels der demografischen Daten der Patienten geschätzt wird.“ (Internetquellen 14/Herstellerseiten der Fa. Edwards, 2012). Es ist anzunehmen, dass *Schätzungen*, die einer *Berechnung* zu Grunde liegen, zu einem ungenauen Ergebnis führen, das nur noch einen geringen Informationswert besitzt.

Auch die Ermittlung der für den Algorithmus relevanten Standardabweichung des arteriellen Blutdruckes ( $\sigma_{AP}$ ) hat demografische Patientendaten zur Grundlage, die manuell in das Gerät eingegeben werden müssen. Den Herstellerangaben zu Folge ist die Genauigkeit der Eingangsparameter (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) wichtig für den FloTrac-Algorithmus: „Ungenauere Werte können die CO-Werte beeinflussen“ (Internetquellen 15/Herstellerseiten der Fa. Edwards, 2010). Die Eingabe des korrekten Alters und Geschlechtes ist kein Problem, die Größe wird jedoch häufig geschätzt, beispielsweise in Notfallsituationen. Auch eine exakte Ermittlung des Gewichtes eines bettlägerigen, sedierten Patienten ist nur dann möglich, wenn im Intensivbett eine Bettwaage vorhanden ist. Somit ist die Methode bereits durch die den Algorithmus determinierenden Eingaben limitiert.

Der Hersteller bezeichnet das FloTrac/Vigileo-System nicht als unkalibriert, sondern als „vorkalibriert“ (durch die im Algorithmus enthaltenen Faktoren, Schätzwerte und Daten?) – die durch die Pulskonturanalyse des FloTrac im Rahmen unserer Messungen ermittelten CI-Werte zeigten jedoch eine über den gesamten Zeitverlauf *größere Abweichung im Vergleich zu den Referenzwerten ( $CI_{td}$ )* als die Pulskonturanalyse des PiCCO, wie oben und unter 3.5. [„Mittlere absolute Unterschiede zwischen den Herzindex-Wertepaaren ( $\Delta CI_{pic} - CI_{td}$ ) und ( $\Delta CI_{flotrac} - CI_{td}$ )] beschrieben. Dies bedeutet, dass das unkalibrierte FloTrac-System zwar, wie vom Hersteller in den im FloTrac Sensor-Kit enthaltenen Produktinformationen angegeben, „eine vernachlässigbare Abweichung über die Zeit“, also einen in sich stabilen Messverlauf aufweist – dies wurde durch unsere Messungen auch bestätigt; die *größeren Abweichungen* der mittels FloTrac gemessenen CI-Werte von den *Thermodilutions-Referenzwerten* im Vergleich zur Pulskonturanalyse des PiCCO besagen jedoch trotzdem, dass das unkalibrierte FloTrac/Vigileo-System insgesamt ungenauer misst als das kalibrierte PiCCO-System.

#### **4.4 Bedeutung absoluter Messgenauigkeit vs. Trendangabe des HZV im Hinblick auf verschiedene Einsatzgebiete des hämodynamischen Monitorings**

Es sind manche medizinische Einsatzgebiete vorstellbar, in denen vollkommen exakte Messungen gar nicht nötig sind. Möchte man zum Beispiel die hämody-

namische Stabilität eines Patienten im Blick behalten, ohne unbedingt zu jedem Messzeitpunkt ganz exakte Messwerte erhalten zu wollen, genügt es, wenn „Trends“, also Werteverstärkungen in Richtung pathologischer Werte korrekt angegeben werden. Durch eine solche Trenderkennung können dann frühzeitig kreislaufsupportive Maßnahmen ergriffen oder bereits eingeleitete Maßnahmen verstärkt werden. Im Rahmen unserer Messungen untersuchten wir, ob durch die Pulskonturanalyse des PiCCO- sowie des FloTrac/Vigileo-Monitors ein Auf- bzw. Abwärtstrend der Herzindexmessungen zwischen zwei Messpunkten von + 0,5 bzw. – 0,5 l/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu den Thermodilutions-Referenzwerten erkannt wurde. Das PiCCO-System konnte mittels Pulskonturanalyse in 21 von 22 Fällen eine signifikante Veränderung des CI identifizieren (CCC = 0,624, entsprechend 95%); dem FloTrac gelang dies in 18 von 22 Fällen (CCC = 0,536, entsprechend 82%). Obwohl sich damit das PiCCO-System auch hinsichtlich der Trenderkennungsfähigkeiten als verlässlicher im Vergleich zum FloTrac-System erwies, erreichte FloTrac ein immerhin vergleichbares Ergebnis. Stellt man sich nun die Frage, woran dies am ehesten liegen kann, gelangt man wie oben bereits angeführt zu der Antwort, dass die Ursache für die geringere Messgenauigkeit des FloTrac-Systems sehr wahrscheinlich in der fehlenden Möglichkeit seiner Kalibration liegt. Während das PiCCO-System auf die mittels transpulmonaler Thermodilution ermittelten Messwerte zurückgreift, um einen Kalibrationsfaktor der Pulskonturanalyse zu generieren, greift das FloTrac-System zur Ermittlung der Aortenimpedanz neben der Analyse der Pulsdruckkurve auf biometrische Daten (u.a. Gewicht, Körpergröße/-oberfläche, geschätzte Aortenlänge, Aortendurchmesser bei maximalem Druck – der um bis zu +/- 40% vom Durchschnitt einer Vergleichspopulation abweichen kann! (140/van Lieshout, 2001) - , siehe auch 1.5), zurück. Unsere Messergebnisse legen nahe, dass diese Schätzung der aortalen Impedanz bzw. der Compliance ungenügend ist. Nach Biancofiore et al. (8,2011) verbesserten sich durch die zahlreichen Softwareupdates des FloTrac-Systems sowohl seine Präzision als auch seine Trenderkennungsfähigkeit, was ein Vergleich zwischen der relativ neuen Softwareversion 3.02 und der älteren Version 1.10 zeigte. Der Grund hierfür liegt den Autoren zu Folge darin, dass die neuere Software einem niedrigen peripheren Gefäßwiderstand besser gerecht wird, wie er bei den in der

betreffenden Studie hämodynamisch überwachten lebertransplantierten Patienten typischerweise auftritt. Allerdings bleiben auch diese verbesserten Werte hinter den üblichen Richtwerten zurück (8/Biancofiore, 2011). Es bleibt abzuwarten, inwiefern künftige Softwareupdates durch den Hersteller die Messgenauigkeit des FloTrac/Vigileo-Monitoringsystems zu erhöhen vermögen.

Bis dahin bleibt der Nutzen des FloTrac-Systems auf den Einsatz bei Patienten beschränkt, bei denen ein ganz exaktes hämodynamisches Monitoring nicht oberste Priorität hat, die aber sehr wahrscheinlich von einer zusätzlichen, invasiven Kreislaufüberwachung profitieren - beispielsweise weil sie Risikopatienten im Hinblick auf eine Herz-Kreislaufdysfunktion im Rahmen von Operationen oder anderweitiger Risiken sind. Hierfür finden sich bislang keine Literaturbelege; dennoch wäre beispielsweise denkbar, den Einsatz des FloTrac gegenüber vergleichsweise invasiveren Messverfahren wie dem Pulmonalarterienkatheter oder PiCCO abzuwägen, die mehrere Gefäßzugänge ([zentral-] arteriell/intrakardial und/oder venös) erforderlich machen, etwa bei Patienten mit unbekanntem Infektionsfoci/Verdacht auf Bakteriämie oder Zustand nach rezidivierenden Endokarditiden. Auch bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, bei denen die Nutzen-Risiko-Rechnung invasiver zentraler Gefäßzugänge auf Grund der Katheterinfektionsgefahr (100/Myers, 1985; 105/Olaechea, 2013) und der möglichen Sekundärbesiedelung der Klappe genau überlegt sein will, böte es sich an, ein minimalinvasives Monitoringsystem wie FloTrac einzusetzen.

Auch der Einsatz des in der Versorgung kritisch kranker Patienten heutzutage weithin eingesetzten PiCCO-Monitoringsystems, mit dem eine ganze Reihe verschiedenster Parameter am Intensivbett mittels transpulmonaler Thermodilution in größeren Zeitabständen einerseits und andererseits Herzschlag für Herzschlag mittels Pulskonturanalyse ermittelt werden kann, erfordert eine genaue Indikationsstellung. Durch das Erfordernis sowohl eines Zentralvenenkatheters als auch eines arteriellen Zuganges wird die Verwendung dieses Systems auf bereits schwer erkrankte (Intensiv-)Patienten oder Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Kreislaufentgleisungen limitiert (82/Litton, 2012). Litton et al. zu Folge ist zwar das Thermodilutionsverfahren, das zur möglichst genauen, punktuellen Bestimmung des Herzindexwertes und damit zur Kalibra-

tion der Pulskonturanalyse des Gerätes verwendet wird, gut etabliert; andere PiCCO-Messungen sollten ihm zu Folge jedoch noch besser validiert und – vor allem im Kontext ihrer klinischen Verwendung – hinsichtlich ihres Effektes auf das Behandlungsergebnis der Patienten kritisch überprüft werden. In seiner Veröffentlichung „The PiCCO monitor: a review“ (82, 2012) fordert Litton, sich nicht nur bei umstritteneren oder weniger gebräuchlichen Monitoringsystemen, sondern auch beim vielfach eingesetzten PiCCO um ein tiefgreifenderes Verständnis der vielen unterschiedlichen Parameter zu bemühen und hieraus folgend eine bessere Verknüpfung zwischen den für den klinischen Alltag wirklich relevanten und validierten Messparametern und Therapieentscheidungen zu schaffen. Demnach wird die Wahl des verwendeten Monitoringsystems für die hämodynamische Überwachung kritisch kranker Patienten und von Risikopatienten jeweils von den individuellen Patientencharakteristika, der jeweiligen klinischen Situation der Patienten und den gegebenen Umständen abhängig und in jedem Fall individuell abzuwägen sein (82/Litton, 2012).

#### **4.5 Das Problem der Rekalibrierung pulskonturbasierter Monitoringssysteme: Notwendigkeit, Zeitabstände, Messgenauigkeit ohne Rekalibrierung über einen längeren Zeitraum und die Bedeutung des SVR**

Im Zusammenhang mit der Frage nach der Notwendigkeit der Rekalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO, des FloTrac und anderer pulskonturbasierter Monitoringsysteme sowie den optimalen Zeitabständen hierfür liegen zum jetzigen Zeitpunkt durchaus unterschiedliche Studienergebnisse vor. Eine von Felbinger et al. (37, 2005) vorgelegte Studie an elektiv bypassoperierten Patienten, in der die arterielle Pulskonturanalyse (PiCCO-Version 4.12) nach einer initial durchgeführten Kalibration mit dem damaligen klinischen Goldstandard, der pulmonalarteriellen Thermodilution (TD-PAK), und den Thermodilutionswerten des PiCCO-Systems verglichen wurde, kam zu dem Ergebnis, dass selbst bei nur initialer Kalibrierung und unter schwierigen hämodynamischen Verhältnissen (schnellen Vorlaständerungen) die Genauigkeit der Pulskonturanalyse mit der Genauigkeit der Thermodilutionswerte des PiCCO sehr gut übereinstimmte ( $r^2 = 0,98$ ,  $p < 0,0001$ ). Auch die Übereinstimmung mit den pulmonalarteriellen Thermodilutionswerten war gut ( $r^2 = 0,92$ ,  $p < 0,0001$ ). Fel-

binger et al. folgerten aus der starken Übereinstimmung zwischen den Referenz- und den Pulskonturanalysewerten trotz nur initial erfolgter Kalibrierung, „dass das PiCCO-Gerät nicht regelmäßig rekali­briert werden muss, um ein hohes Level an Genauigkeit aufrecht zu erhalten“ (37/Felbinger, 2005).

Viele Publikationen, die sich mit dem Thema Genauigkeit der Pulskonturanalyse und Rekalibration beschäftigten, kamen jedoch zu anderen Ergebnissen und unterstützten die Forderungen nach regelmäßigen Rekalibrationen des PiCCO-Systems. Irlbeck et al. (64) veröffentlichten 1995 eine frühe Untersuchung zu dem Einfluss, den die Anzahl der Kalibrationen auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse (sowohl unter hämodynamisch stabilen Bedingungen als auch unter Bedingungen eines rasch wechselnden Vasotonus durch Dosierungsänderungen vasoaktiver Substanzen) hat. Sie verglichen Messungen des HZV mittels Pulskonturanalyse durch einen „Prototyp eines PCCO-Computers“ der Firma Baxter-Edwards (USA) nach einer initialen Kalibration sowie nach häufigeren Rekalibrationen durch ein Thermodilutionsverfahren. Hierbei konnten Irlbeck et al. zeigen, dass das HZV nach einmaliger, initial erfolgter Kalibrierung der Pulskonturanalyse „ausreichend genau“ über 24 h angezeigt wurde; die Präzision lag hierbei bei +/- 23,9%; die Genauigkeit ließ sich jedoch mit mehrfachen Rekalibrationen (in diesem Fall alle 30 Minuten) noch steigern (Verbesserung der Präzision von +/- 23,9% auf 15,7%; 64/Irlbeck, 1995). Die zunehmende Genauigkeit der Messungen nach häufigeren Rekalibrationen weist nach Irlbeck et al. darauf hin, dass entweder im Körper des Patienten (hämodynamische Situation, Gefäßeigenschaften, Blutviskosität, Lagerung) oder im Messfühler (Position, Kontinuität und/oder Funktion des Druckaufnehmers) Änderungen stattfinden, die die Messgenauigkeit beeinflussen und die mittels Rekalibrierung so oft wie möglich erfasst werden sollten, damit auf der Grundlage der sich ständig verändernden Messsituation das HZV korrekt bestimmt werden kann. Zu bedenken bleibt hierbei, dass sich der intrinsische Fehler der Referenzmethode (Thermodilution) auf die mittels Pulskonturanalyse gemessenen Werte überträgt; dies lässt sich aber kaum vermeiden. Die Genauigkeit der Messungen lässt sich trotz der Addition der Fehler beider Methoden steigern, wie Irlbeck et al. statistisch belegten. Sie zeigten, dass mittels Pulskonturmethode „mit einem empfohlenen  $Z_{a0}$  von 90 + Lebensalter, und

damit ohne jede Kalibration“ [ $Z_{ao}$  nach Wesseling] „die genaue Messung von Absolutwerten nicht möglich“ war. Irlbeck et al. schlugen dafür aber vor: „PCCO könnte jedoch ohne weiteres als Trendanzeige verwendet werden, wenn  $Z_{ao}$  in dieser Weise auf einen empirischen Wert gesetzt wird“. Selbst bei nur initialer Kalibrierung - „unabhängig von Änderungen der eingesetzten vasoaktiven Substanzen, des Herzzeitvolumens selbst oder von intrinsischen Veränderungen des Vasotonus“ - fanden die Autoren die „Genauigkeit [der Pulsconturanalyse] mit der der Thermodilutionsmethode vergleichbar“. Sie empfehlen trotzdem, Rekalibrationen der Pulsconturanalyse durchzuführen, um eine größere Messgenauigkeit zu erreichen, vor allem unter „extremen hämodynamischen Veränderungen“ (64/Irlbeck, 1995).

Dass eine regelmäßige Rekalibration der Pulsconturanalyse notwendig ist, ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass die Form der Pulscontur (und damit die Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve, die in den PiCCO-Algorithmus eingeht) durch verschiedene Umstände verändert werden kann, beispielsweise durch die Gabe von Katecholaminen, Flüssigkeit, Sedierung (2/Bendjelid, 2009) oder Veränderung der Beatmungsparameter oder – modi (97/Muller, 2011). Irlbeck et al. stellten jedoch auch fest, dass „Faktoren, die eine Rekalibration zwingend erforderlich machen, [...] noch nicht präzise identifiziert“ sind (64, 1995). Auch andere Autoren kamen in der Frage, ob es etwa bestimmte Zeitabstände gebe, nach denen sich eine erneute Rekalibration empfiehlt, zu keinem für die Praxis hilfreichen Resultat (82/Litton, 2012; 54/Hamzaoui, 2008; 51/Gruenewald, 2011). Als empirisch erwiesen gilt lediglich, dass die pulskonturbasierten Monitore wahrscheinlich umso öfter rekalibriert werden sollten, je instabiler die Kreislaufsituation des jeweiligen Patienten ist (82/Litton, 2012).

Viele Studien lassen darauf schließen, dass eine Änderung des SVR die Genauigkeit pulskonturbasierter Monitoringsysteme stark beeinflusst (120/Rodig, 1999; 133/Suehiro, 2013), so dass Änderungen des SVR jeweils erneute Rekalibrationen erforderlich machen, damit weiterhin mit ausreichender Genauigkeit das HMV mittels Pulsconturanalyse ermittelt werden kann. Yamashita et al. (154, 2008) zeigten intraoperativ an 20 Patienten, die unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine koronare Bypasses und im Rahmen des chirurgischen

Eingriffes den Vasodilatator Prostaglandin E 1 erhielten (wodurch mit steigender Prostaglandinzufuhr der SVR immer stärker abfiel), dass *ohne Rekalibrationen* der Pulskonturanalyse des PiCCO ihr percentage error im Vergleich mit dem Goldstandard, der pulmonalarteriellen Thermodilution, hochsignifikant zunahm (prozentualer Fehler vor Prostaglandininfusion 17%, mit steigender Dosis 27% und 40%, 15 Minuten nach Infusionsende 34%). Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *ohne* jeweils durchgeführte Rekalibrationen zur Anpassung an den gefallen SVR keine Alternative zu den (in diesem Fall pulmonalarteriellen) Thermodilutionen ist. Vergleichsmessungen, um zu zeigen, ob sich der prozentuale Fehler bei Rekalibration(en) verringert, wurden in dieser Studie nicht durchgeführt.

Hamzaoui et al. legten Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 59 Patienten vor, in der sie den Einfluss einer SVR-Änderung  $> 15\%$  auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO im Vergleich zu den Thermodilutionswerten des Monitors über eine kalibrationsfreie Zeit von bis zu 6 Stunden überprüften (54/Hamzaoui, 2008). Sie stellten fest, dass trotz SVR-Alterationen über 15% die Pulskonturanalysewerte signifikant mit den Thermodilutionswerten korrelierten ( $r^2 = 0.65$ ). Dennoch nahm der prozentuale Fehler der Pulskonturanalyse mit der seit der letzten Kalibration vergangenen Zeit zu (26 - 27% zu den Messzeitpunkten  $T_1$  und  $T_2$ , 32 - 37% zwischen  $T_3 - T_7$ ), wobei die Unterschiede jedoch nicht signifikant waren. Da zu den Messzeitpunkten  $T_1$  und  $T_2$  die Kriterien nach Critchley und Critchley (Percentage error  $< 30\%$ , 24/Critchley, 1999) erfüllt wurden, zu den späteren Messzeitpunkten jedoch nicht mehr, empfahlen die Autoren dennoch eine erneute Rekalibration in Situationen mit SVR-Schwankungen - bereits nach einer Stunde bei instabilen Patienten, entgegen dem aktuellen Standard in der klinischen Praxis (Rekalibration regelmäßig etwa alle 4-8 h bei fast allen Patienten). Allerdings sollte hier in Betracht gezogen werden, dass die SVR-Änderungen in unserer Studie durchschnittlich nur 29% betragen, was bedeutet, dass eine Beeinflussung der Pulskonturanalyse des PiCCO bei größeren SVR-Schwankungen nicht ausgeschlossen werden kann. Genau dies wiesen Rodig et al. nach: Bei SVR-Änderung  $> 50\%$  wurde die Pulskonturanalyse maßgeblich signifikant beeinflusst (120/Rodig, 1999). In Studien anderer Autoren, nach deren Ergebnissen

SVR-Änderungen die Genauigkeit der Pulsconturanalyse nicht signifikant beeinflussten, waren die Schwankungen des SVR nur moderat gewesen (15/Buhre, 1999) oder wurden nicht prozentual angegeben (64/Irlbeck, 1995), wobei TPR-Änderungen  $> 50\%$  hier als „Ausnahmen“ angegeben wurden und deshalb davon auszugehen ist, dass die Änderungen bei den übrigen Messungen niedriger waren.

Biais et al. zeigten 2008 in einer Studie mit lebertransplantierten Patienten, dass auch das FloTrac/Vigileo-System (Softwareversion 1.07) Schwierigkeiten hat, bei fehlender Rekalibration den Veränderungen des SVR Rechnung zu tragen. Patienten, die eine Lebertransplantation bekommen, weisen eine spezielle hämodynamische Situation auf, die durch einen niedrigen SVR, ein hohes HZV und eine häufig durch Leberzirrhose bedingte Vasodilatation charakterisiert wird. Bei diesen Patienten war die Messgenauigkeit des FloTrac im Vergleich zu einer Thermodilutionsmethode unzureichend (percentage error 43%, 6/Biais, 2008). Biancofiore et al. bestätigten dieses Ergebnis bei einer ähnlichen Untersuchung an Patienten während einer Lebertransplantation und unter Verwendung der nächsten Softwareversion des FloTrac/Vigileo (Version 1.10): Mit fallendem SVR, hohem CO und instabilem Kreislauf wurde die Methode zunehmend ungenauer. Die Autoren schlugen unter anderem eine Verbesserung der Rekalibrationsmethode vor, um die Messgenauigkeit der Pulsconturanalyse mittels FloTrac/Vigileo zu erhöhen (7/Biancofiore, 2009). Natürlich weisen nicht nur Patienten mit Leberzirrhose eine wie oben beschriebene instabile Kreislaufsituation auf, sondern auch septische, kardial dekompensierte und viele andere Intensivpatienten. Ein Monitor, der zur verlässlichen Überwachung von Patienten eingesetzt wird, muss diese auf Intensivstationen häufig vorkommenden Krankheitsbilder und eine damit einhergehende, eventuelle akute Gefährdung des Patienten erfassen.

Bendjelid schlug in seinem „Brief an den Herausgeber“ unter dem Titel „When to recalibrate the PiCCO™? From a physiological point of view, the answer is simple“ (2/Bendjelid, 2009) vor, dass ein Parameter entwickelt werden müsse, der die Abweichung des Kalibrationsfaktors  $k$  in Abhängigkeit von den Änderungen von Druck und Fluss erkennt. Nach Bendjelid könne man sich hierzu leicht auf die Parameter PPV (Pulsdruckvariation) und SVV (Schlagvolumenva-

riation) stützen: Da die arterielle Compliance auch aus dem Verhältnis von SV/Pulsdruck berechnet werden kann, kann man daraus einen Index-Wert bilden. So kann eine Änderung dieses Index eine Änderung des Gefäßtonus und damit der Compliance/der Impedanz quantifizieren sowie folglich die Notwendigkeit einer erneuten Kalibration anzeigen.

Wie oft diese Rekalibrationen erfolgen sollten, ließ sich allerdings lange nicht genau klären (82/Litton, 2012; 54/Hamzaoui, 2008; 51/Gruenewald, 2011). Als empirisch erwiesen galt lediglich, dass sie wahrscheinlich umso öfter erfolgen sollten, je instabiler die Kreislagsituation des jeweiligen Patienten ist (82/Litton, 2012). An diesem Punkt setzt eine aktuelle, von Huber et al. (61, 2015) veröffentlichte Studie an. Gemäß der Hypothese der Autoren hängt die Genauigkeit der Pulsconturanalyse-Herzindexwerte des PiCCO nicht nur von der seit der letzten transpulmonalen Thermodilution vergangenen Zeit ab, sondern auch von Veränderungen der arteriellen Pulsdruckkurve selbst, welche durch die Pulsconturanalyse registriert werden. Die Differenz zwischen den Pulsconturanalyse-Werten ( $CI_{pc}$ ) und den basalen, mittels Thermodilution ermittelten Vergleichswerten ( $CI_{td}$ ) dient als wichtigster potentieller Prädiktor für Abweichungen der Pulsconturanalyse. Die Studie ergab, dass eine Rekalibration dann sinnvoll ist, wenn sie nicht unbedingt in bestimmten festgelegten Zeitintervallen erfolgt, sondern wenn es zu Veränderungen der Pulsconturanalysewerte ( $CI_{pc}$ ) im Vergleich zu den Referenzwerten der Thermodilution ( $CI_{td}$ ) kommt. Zum Teil kann die Detektion möglicher Abweichungen der Pulsconturanalyse noch durch das Einbeziehen von Veränderungen weiterer hämodynamischer Parameter wie des Pulsdrucks und des dPmax (Maß zur Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels) verbessert werden (61/Huber, 2015). Der Studie zu Folge wäre ein „Kalibrations-Index“, der kontinuierlich aus der Pulsconturanalyse abgeleitet wird, ein wichtiger Faktor für die Beurteilung, wann eine Rekalibration notwendig wird, um reine Routinemessungen zu festgelegten Zeitpunkten zu vermeiden.

Als Gründe für die Ungenauigkeit der Pulsconturanalyse ohne Rekalibrierungen gaben van Lieshout und Wesseling in einer Veröffentlichung zu den Schwachstellen der Pulsconturanalyse unter anderem („major concerns“, 140/van Lieshout, 2001) die Tatsache an, dass die Veränderung der arteriellen Compli-

ance in Abhängigkeit vom Pulsdruck und vom Alter nicht linear und deshalb eine einfache Annäherung an die Compliance wie im FloTrac-Algorithmus nicht möglich ist. Zudem kann die abgeleitete Pulswellenkontur durch Mängel der Druckabnehmer-Systeme teils in „gedämpfter“ Form wiedergegeben werden. Dass unter bestimmten Umständen, vor allem bei kardialen Arrhythmien und gedämpft registrierten Pulsdruckkurven, auch nicht jeder einzelne, das HMV bestimmende Pulsschlag registriert wird, ist ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor (140/van Lieshout, 2001). Durch initiale und auch danach öfter erfolgende Rekalibrierungen ließen sich diese Fehler zwar nicht vermeiden; eine einmal falsch oder ungenau erhobene Messung, die in den Algorithmus des Geräts eingeht, würde aber schneller korrigiert werden, wenn eine Referenzmethode zur Rekalibrierung existierte.

Zusammenfassend bleibt also festzustellen, dass pulskonturbasierte Monitoringsysteme meist nicht ohne externe Rekalibration auskommen, wenn genaue Messresultate erreicht werden sollen. Betrachtet man speziell den Fall des FloTrac-Monitors und die im vorangehenden Textabschnitt beschriebenen Einflussfaktoren, die auf seinen Algorithmus einwirken, kommt man zu dem Schluss, dass sich bei adäquater Kalibration mittels einer Referenzmethode weitaus genauere Messresultate erreichen ließen: Wir errechneten - analog zur Kalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO - für die Pulskonturanalysewerte des FloTrac einen Kalibrationsfaktor  $c$  zum Zeitpunkt  $t = 0$ , der auf der Information der *initialen Thermodilutionsmessung mittels PiCCO* basiert. In der Folge multiplizierten wir alle Herzindex-Messwerte der Pulskonturanalyse jedes Patienten mit dem Kalibrationsfaktor, um rechnerisch zu ermitteln, ob die Genauigkeit der Pulskonturanalysewerte des FloTrac zunähme, wenn seine Pulskonturanalyse initial mittels einer Referenzmethode kalibriert werden würde. Tatsächlich zeigte sich, dass die rechnerisch „kalibrierten“ FloTrac-Werte sehr stark mit den Referenzwerten  $CI_{td}$  des PiCCO-Monitors korrelierten (CCC = 0,904; im Vergleich dazu die Korrelation der tatsächlich gemessenen Werte der unkalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac mit  $CI_{td}$ : CCC = 0,434). Auch der Unterschied zwischen den Pulskonturanalysewerten beider Geräte ( $CI_{pic}$  und  $CI_{flotrac}$ ) war damit nicht mehr signifikant. Der Bias verbesserte sich auf 0,11 l/min/m<sup>2</sup>, der prozentuale Fehler auf 24%. Diese erstaunliche Verbesserung der Mess-

genauigkeit des FloTrac-Monitors durch die initiale Kalibration mit einem Referenzwert zeigt, dass das FloTrac-Monitoringsystem sehr von der Möglichkeit einer (zumindest initialen) Kalibration profitieren würde.

Im Gegensatz zum FloTrac-Monitor wird das PiCCO-Monitoringsystem der Firma Pulsion bei Messbeginn kalibriert und in bestimmten zeitlichen Abständen mittels der Referenzmethode der transpulmonalen Thermodilution rekaliert. Dass zumindest eine initiale Kalibrierung erfolgen muss, um überhaupt die kontinuierliche CI-Messung mittels Pulskonturanalyse zu ermöglichen, und dass weitere Rekalibrationen im Abstand von einigen Stunden durchgeführt werden sollten, um eine bestimmte Messgenauigkeit zu erreichen, gilt mittlerweile als allgemein akzeptierte Tatsache; in welchen zeitlichen Abständen und insbesondere nach welchen therapeutischen Interventionen die Rekalibrationen regulär erfolgen sollten, ist jedoch noch immer nicht abschließend beantwortet. Letztendlich bleibt die Entscheidung in der aktuellen klinischen Praxis eine Einzelfallentscheidung; hierbei muss immer zwischen den auch vom Hersteller empfohlenen, standardmäßigen Rekalibrationen in größeren Intervallen (alle 4-8 h) und Rekalibrationen unterschieden werden, die auf Grund einer Veränderung der Kreislaufsituation (z.B. bei plötzlicher hämodynamischer Instabilität, nach Katecholamingabe, intraoperativ bei Volumenverschiebungen oder -verlust) durchgeführt werden.

#### **4.6 Einschränkungen der Studie**

Allem voran ist anzuführen, dass unser Patientenkollektiv aus einer geringen Probandenzahl ( $n = 14$  Patienten) bestand. Darüber hinaus war das Patientenkollektiv insgesamt inhomogen, sowohl was das Alter der Patienten als auch deren Krankheitsbilder anbelangt. Dies ist vor allem insofern zu bedenken, als nach Giustiniano (45, 2012) interindividuelle Messabweichungen einer Patientenpopulation eventuell mit einem weiten Altersspektrum (in unserem Fall: 21-80 Jahre) der Patienten korrelieren. Auch das zu Grunde liegende Krankheitsbild scheint Giustiniano zu Folge eine Rolle bei interindividuellen Messwertabweichungen zu spielen, wobei es bei sehr instabilen und unberechenbaren Kreislaufverhältnissen, wie beispielsweise bei Patienten mit septischem Schock, am meisten Probleme zu geben scheint. Des Weiteren wurden

drei Patienten mit Vorhofflimmern (eine Patientin chronisch, zwei Patienten paroxysmal), was die Verlässlichkeit der Pulskonturanalyse beeinflussen kann (82/Litton, 2012), in unsere Studie eingeschlossen. An unseren Probanden wurden keine definierten Interventionen durchgeführt, sondern jeweils über ein Intervall von 24 Stunden gemessen, in welchem die Patienten nach ihrem individuellem Bedarf unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen unterzogen wurden. Dies ist insofern von Nachteil, als die Messbedingungen somit unterschiedlich waren; andererseits wurden die Messungen so unter realistischen Bedingungen durchgeführt. Wir wählten eine vergleichsweise kleine Patientenpopulation, da nach den vorliegenden Messungen mittels PiCCOplus und FloTrac/Vigileo (Version 1.07) noch eine Folgestudie mit einer neueren Softwareversion des FloTrac geplant war. Hieraus wird bereits ersichtlich, dass die Softwareversion unseres FloTrac-Gerätes nicht die neueste auf dem Markt erhältliche war. Im Vergleich dazu entsprach zwar auch der PiCCOplus-Monitor nicht der aktuellsten Geräteversion, hatte aber den aktuellsten Pulskonturalgorithmus. Auch bleibt zu bedenken, dass die Thermodilutionsmessungen zur Kalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors teils von verschiedenen Personen durchgeführt wurden. Theoretisch wird dem Hersteller zu Folge auch „von einer Modifizierung der Sensorkit-Konfiguration (z.B. Schläuche ändern oder hinzufügen) [abgeraten,] da sie die Leistung beeinträchtigen kann.“, wie einem dem FloTrac-Sensor-Kit beigefügten Informationsblatt zu entnehmen ist.

## **5 Zusammenfassung**

Einführung: Für ein effizientes und therapieoptimierendes hämodynamisches Monitoring müssen Monitoringsysteme einerseits eine hohe Messgenauigkeit aufweisen und andererseits möglichst risikoarm und im klinischen Alltag einfach anwendbar sein. Vor diesem Hintergrund beschäftigten wir uns mit der Frage, ob die Pulskonturanalysen der Monitoringsysteme PiCCO (Pulsion, München) und FloTrac/Vigileo (Edwards, USA) trotz unterschiedlicher Algorithmen in der Lage sind, unabhängig von der Möglichkeit zu (Re-) Kalibratio-

nen ähnlich genaue Ergebnisse bei der Messung des Herzindex (CI) zu erzielen.

**Methodik:** In unsere Studie gingen Messungen des Herzindex (CI) mittels Pulskonturanalyse ( $CI_{pic}$ ) und transpulmonaler Thermodilution ( $CI_{td}$ ) eines PiCCOplus-Monitors sowie eines FloTrac/Vigileo-Monitors ( $CI_{flotracc}$ ; Softwareversion 1.07) über einen Zeitraum von 24 Stunden an insgesamt 14 medizinischen Patienten der Intensivstation 2/11 des Universitätsklinikums Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ein. Die Druckaufnehmer von PiCCO und FloTrac/Vigileo wurden in einer Serienschaltung an denselben Arterienkatheter der Patienten angeschlossen. Während die Pulskonturanalyse des PiCCO mittels transpulmonaler Thermodilution initial kalibriert und normalerweise in regelmäßigen Zeitabständen rekaliert wird, benötigt die Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo nach Angaben des Herstellers keine externe Kalibration, sondern kalibriert sich basierend auf einem speziellen Algorithmus alle 60 Sekunden selbst. Vor Messbeginn wurde wie üblich eine manuelle Kalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt. Die automatische Rekalibrationsfunktion unseres PiCCO-Monitors wurde jedoch deaktiviert; dadurch wurde die 24-stündige Pulskonturanalyse ( $CI_{pic}$ ) des PiCCO durch die Thermodilutionsmessungen ( $CI_{td}$ ), die an jedem Patienten alle vier Stunden durchgeführt wurden, nicht beeinflusst. Die ermittelten Thermodilutionswerte ( $CI_{td}$ ) erfüllten die Funktion von Referenzwerten, mit denen die Herzindexwerte ( $CI_{pic}$ ) der initial kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO sowie der unkalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo ( $CI_{flotracc}$ ) verglichen wurden.

**Ergebnisse:** Wir verglichen die Herzindexwerte der Pulskonturanalysen des PiCCO ( $CI_{pic}$ ) sowie des FloTrac ( $CI_{flotracc}$ ) mit insgesamt 80 Thermodilutionswerten ( $CI_{td}$ ). Der Mittelwert der  $CI_{td}$  lag bei  $4,44 \text{ l/min/m}^2$ , die mittlere inter- und intraindividuelle Standardabweichung der  $CI_{td}$  bei  $\pm 1,26$  bzw.  $0,43 \text{ l/min/m}^2$  (Range:  $2,2\text{-}7,7 \text{ l/min/m}^2$ ). Der Mittelwert der  $CI_{pic}$  betrug ebenfalls  $4,44 \text{ l/min/m}^2$ ; der des  $CI_{flotracc}$   $3,46 \text{ l/min/m}^2$ . Die mittleren interindividuellen Standardabweichungen der CI-Werte des PiCCO waren höher ( $2,14 \text{ l/min/m}^2$ ) als die des FloTrac ( $0,38 \text{ l/min/m}^2$ ), die mittleren intraindividuellen Standardabweichungen beider Geräte in etwa gleich ( $CI_{pic}$   $0,36 \text{ l/min/m}^2$ ,  $CI_{flotracc}$   $0,26$

l/min/m<sup>2</sup>). Die Regressionsanalysen der Vergleiche zwischen  $CI_{td}$  und  $CI_{pic}$  sowie  $CI_{td}$  und  $CI_{flo-trac}$  wurden mittels alternierender Regression durchgeführt. In der Regressionsanalyse zeigte sich für den Vergleich zwischen den beiden Methoden des PiCCO ( $CI_{td}$  und  $CI_{pic}$ ) eine hohe Korrelation [ $CI_{pic} = (1,2 \cdot CI_{td}) - 0,7$ ; Concordance correlation coefficient CCC = 0,878]; für den Vergleich der Pulskonturanalyse des FloTrac mit der Referenzmethode Thermodilution ergab sich eine schwächere Korrelation [ $CI_{flo-trac} = (0,5 \cdot CI_{td}) + 1,1$ ; CCC = 0,434]. In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich, dass im Vergleich der Referenzmethode  $CI_{td}$  mit der Pulskonturanalyse des PiCCO  $CI_{pic}$  keine systematische Abweichung der untersuchten Messmethode ( $CI_{pic}$ ) von der Referenzmethode ( $CI_{td}$ ) vorlag (Bias 0,00 l/min/m<sup>2</sup>, Precision:  $\pm 1,32$  l/min/m<sup>2</sup>; prozentualer Fehler 30%). Im Vergleich der Referenzmethode  $CI_{td}$  des PiCCO mit der Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{flo-trac}$ ) fiel ein Bias von 0,98 l/min/m<sup>2</sup> bei einer Precision von  $\pm 1,73$  l/min/m<sup>2</sup> auf; der prozentuale Fehler lag bei 43%. Der Grad der systematischen Abweichung ist damit höher als beim Vergleich der beiden PiCCO-Methoden ( $CI_{td}$  und  $CI_{pic}$ ). Die Analyse ergab einen systematischen Fehler der Messung des  $CI_{flo-trac}$ , da die Pulskonturanalyse des FloTrac die tatsächlichen Herzindexwerte bei hohen  $CI_{td}$  unter- und bei niedrigen  $CI_{td}$ -Werten überschätzte. Wir ermittelten zudem die mittleren absoluten Unterschiede der Messwerte  $\Delta (CI_{pic} - CI_{td})$  und  $\Delta (CI_{flo-trac} - CI_{td})$  zu den Messzeitpunkten in vierstündigen Abständen ( $t_1 = 4$  h nach Messbeginn,  $t_6 = 24$ h), um zu prüfen, wie stabil sich die Pulskonturwerte  $CI_{pic}$  und  $CI_{flo-trac}$  im Vergleich mit der Referenzmethode über die Zeit verhielten. Während es jeweils innerhalb einer Messmethode keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gab, stellten wir fest, dass die mittleren absoluten Unterschiede zwischen  $CI_{flo-trac}$  und  $CI_{td}$  über den gesamten Messzeitraum hinweg signifikant höher als die Unterschiede zwischen  $CI_{pic}$  und  $CI_{td}$  waren. Hierbei nahm die Messgenauigkeit der  $CI_{pic}$  über den Messzeitraum von 24 h trotz des Verzichts auf weitere Kalibrationen nicht ab. Die Genauigkeit, mit der *pathologische*  $CI_{pic}$  durch die Pulskonturanalyse des PiCCO detektiert wurden, war signifikant höher als die der Pulskonturanalyse des FloTrac  $CI_{flo-trac}$ . Wir untersuchten auch die Fähigkeit der Pulskonturanalysen beider Geräte zur Trenderkennung, nämlich einer relevanten Veränderung von  $CI_{pic}$  und  $CI_{flo-trac}$  (um mindestens + 0,5 oder - 0,5

l/min/m<sup>2</sup>) zwischen den Messzeitpunkten. Mittels Pulskonturanalyse des PiCCO gelang eine korrekte Trendangabe einer Werteänderung von  $\pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> in 21 von 22 Fällen (95% Konkordanz); die Pulskonturanalyse des FloTrac-Systems lag in 18 von 22 Fällen richtig (82% Konkordanz). Da die Fähigkeit zur Trenderkennung beider Systeme relativ ähnlich war, das FloTrac-System bei der Messung exakter, vor allem pathologischer Herzindexwerte aber keine hinreichend genauen Ergebnisse erzielen konnte, nehmen wir an, dass die Ursache hierfür im Algorithmus des FloTrac-Systems liegt; diesem liegt eine Schätzung der Impedanz der Aorta zu Grunde, die wahrscheinlich nicht ausreichend genau ist. Deshalb überprüften wir rechnerisch, ob sich die Ergebnisse der Pulskonturanalyse durch eine einmalige, initiale Kalibration verbessern ließen. Wir errechneten analog zur Kalibration der Pulskonturanalyse des PiCCO für jeden Patienten einen Kalibrationsfaktor  $c$  für die Werte des FloTrac ( $c_{\text{FloTrac}} = CI_{\text{td}}/CI_{\text{flotrac}}$ ) zum Zeitpunkt  $t = 0$ , der auf der Information der initialen Thermodilutionsmessung mittels PiCCO basiert. Damit wurden die Pulskonturanalysewerte des FloTrac rechnerisch „kalibriert“, so dass ersichtlich wurde, wie sich die Pulskonturanalyse des FloTrac bei initialer Kalibration verhalten hätte. Der Concordance correlation coefficient (CCC) dieser hypothetisch kalibrierten FloTrac-Pulskonturanalyse mit der Referenzmethode PiCCO ( $CI_{\text{td}}$ ) verbesserte sich von 0,434 auf 0,904. Zusätzlich verringerte sich der Unterschied zwischen  $CI_{\text{pic}}$  und  $CI_{\text{flotrac}}$ ; er war nach der rechnerischen Kalibration der Pulskonturanalyse des FloTrac nicht mehr statistisch signifikant ( $p = 0,359$ ). Der Bias dieser rechnerisch ermittelten Werte der Pulskonturanalyse des FloTrac betrug 0,11 l/min/m<sup>2</sup>, die Precision  $\pm 1,02$  l/min/m<sup>2</sup> (vergleiche Werte ohne rechnerische Kalibration: Bias 0,98 l/min/m<sup>2</sup>, Precision  $\pm 1,73$  l/min/m<sup>2</sup>). Der prozentuale Fehler verbesserte sich wesentlich von 43% auf 24%.

Diskussion: Die Pulskonturanalyse des PiCCO erreicht auch 24 h nach nur einer initialen Kalibration genauere Ergebnisse als die unkalibrierte Pulskonturanalyse des FloTrac, die auf einer Schätzung der Aortenimpedanz an Hand der Form der arteriellen Druckkurve und demografischer Patientendaten basiert. Berechnet man hypothetisch eine initiale Kalibration der Pulskonturanalysewerte des FloTrac, lassen sich genauere Werte erzielen. Unsere Ergebnisse be-

stätigen, dass FloTrac genauere Messergebnisse erreichen würde, wenn er von extern kalibrierbar wäre.

## Literaturverzeichnis

### A

(1) Abreu A.R., Campos M.A., Krieger B.P. Pulmonary artery rupture induced by a pulmonary artery catheter: A case report and review of the literature. *J Intensive Care Med* 19:291-296, 2004

### B

(2) Bendjelid K. When to recalibrate the PiCCO™? From a physiological point of view, the answer is simple. *Act Anaesth Scand* 53:689-690, 2009

(3) Bernstein D.P. A new stroke volume equation for the thoracic electrical bioimpedance: Theory and rationale. *Crit Care Med* 14:904-909, 1986

(4) Betz R., Bastanier C.K., Mocellin R. Die Impedanzkardiographie als Methode zur quantitativen Bestimmung des Herzzeitvolumens? Vergleichende Messungen mit dem Fickschen Prinzip. *Basic Res Cardiol* 72:46-56, 1977

(5) Biais M., Nouette-Gaulain K., Cottenceau V., Revel P., Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 101:761-768, 2008

(6) Biais M., Nouette-Gaulain K., Cottenceau V., Vallet A., Cochard J.F., Revel P., Sztark F. Cardiac Output Measurement in Patients Undergoing Liver Transplantation: Pulmonary Artery Catheter Versus Uncalibrated Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anaesth Analg* 106:1480-1486, 2008

(7) Biancofiore G., Critchley L.A.H., Lee A., Bindi L., Bisà M., Esposito M., Meacci L., Mozzo R., DeSimone P., Urbani L., Filipponi F. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 102:47-54, 2009

(8) Biancofiore G., Critchley L.A., Lee A., Yang X.X., Bindi L.M., Esposito M., Bisà M., Meacci L., Mozzo R., Filipponi F. Evaluation of a new software version of the FloTrac/Vigileo (Version 3.02) and a comparison with previous data in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery. *Anesth Analg* 113:515-522, 2011

(9) Bland J.M., Altman D.G. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 327: 307-310, 1986

(10) Bland J.M., Altman D.G. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *Journal of biopharmaceutical statistics* 17:571-582, 2007

(11) Böger A., Wezler K. Zur physikalischen Bestimmung absoluter Werte des Schlag- und Minutenvolumens des Herzens beim Menschen. *Arch Exp Pharmacol* 184:253-275, 1937

(12) Bramwell J.C., Hill A.V. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 11:892-892, 1922

(13) Bródka J., Tułeczki Ł., Ciurysek M., Gburek T. Thermodilution vs. transesophageal echocardiography for cardiac output measurement in patients with good left ventricle function. *Anestezjol Intens Ter* 42:15-18, 2010

(14) Breukers R.B.G.E., Jansen J.R.C. Pulmonary artery thermodilution cardiac output vs. transpulmonary thermodilution cardiac output in two patients with intrathoracic pathology. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:658-661, 2004

(15) Buhre W., Weyland A., Kazmaier S., Hanekop G.G., Baryalei M.M., Sydow M., Sonntag H. Comparison of Cardiac Output Assessed by Pulse-Contour Analysis and Thermodilution in Patients Undergoing Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting. *Jour Cardiothorac Vasc Anesth* 13:437-440, 1999

## C

(16) Camporata L., Beale R. Pitfalls in hemodynamic monitoring based on the arterial pressure waveform. *Crit Care* 14:124, 2010

(17) Carretero M.J., Fontanals J., Agustí M., Arguis M.J., Martínez-Ocón M.J., Ruiz A., Rios J. Monitoring in resuscitation: comparison of cardiac output measurement between pulmonary artery catheter and NICO. *Resuscitation* 81:404-409, 2010

(18) Carstensen B. Comparing and predicting between several methods of measurement. *Biostatistics* 5:399-413, 2004

(19) Chatti R., De Rudniki S., Marqué S., Dumeníl A.S., Descorps-Declère A., Cariou A., Duranteau J., Aout M., Vicaut E., Cholley B.P. Comparison of two versions of the Vigileo-FloTrac™ system (1.03 und 1.07) for stroke volume estimation: a multicentre, blinded comparison with oesophageal Doppler measurements. *Br J Anaesth* 102:463-469, 2009

(20) Chen C.-C., Barnhart H.X. Comparison of ICC and CCC for assessing agreement for data without and with replications. *Comput Stat Data An* 53:554-564, 2008

(21) Connors A.F. Jr., Speroff T., Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E.Jr., Wagner D., Desbiens N., Goldman L., Wu A.W., Califf R.M., Fulkerson W.J. Jr., Vidaillet H., Broste S., Bellamy P., Lynn J., Knaus W.A. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 276:889-897, 1996

(22) Coppens P., Moens Y. Cardiac arrhythmias related to continuous thermodilution cardiac output measurement in an anaesthetized sheep. *Lab Anim* 43:291-294, 2009

(23) Costa M.G., Della R.G., Chiarandini P., Mattelig S., Pompei L., Barriga M.S., Reynolds T., Cecconi M., Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med* 34:257-263, 2008

(24) Critchley L.A.H., Critchley J.A.J.H. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit* 15:85-89, 1999

(25) Critchley L.A., Lee A., Ho A.M.H. A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Anesth Analg* 11:1180-1192, 2010

## D

(26) De Backer D., Marx G., Tan A., Junker C., Van Nuffelen M., Hüter L., Ching W., Michard F., Vincent J.L. Arterial pressure-based cardiac output

monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med* 37:233-240, 2011

(27) Della Rocca G., Costa M.G., Pompei L., Coccia C., Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 88:350-356, 2002

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

(29) Descorps-Declere A., Smail N., Vigue B., Duranteau J., Mimoz O., Edouard A., Samii K. Transgastric, pulsed Doppler echocardiographic determination of cardiac output. *Intensive Care Med* 22:34-38, 1996

(30) De Waal E.E.C., Maurits K.K., Kalkman C.J., Buhre W.F. Assessment of stroke volume index with three different bioimpedance algorithms: lack of agreement compared to thermodilution. *Intensive Care Med* 34:735-739, 2008

(31) Doering L., Lum E., Dracup K., Friedman A. Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. *Crit Care Med* 23:1667-1673, 1995

(32) Dollar M.L., Yelderman M.L., Quinn M.D., McKown R.C., Eberhart R.C., Rosenfeld C.R. Evaluation of a continuous thermodilution cardiac output catheter. *Asaio J* 38:351-356, 1992

## E

(33) Estagnasie P., Djedaini K., Mier L., Coste F., Dreyfuss D. Measurement of cardiac output by transoesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients. Comparison with thermodilution. *Intensive Care Med* 23:753-759, 1997

(34) Einwächter H., Hiemer S., Treiber M., Saugel B., Phillip V., Schmid R.M., Huber W. Cardiac index derived from arterial pressure waveform: uncalibrated analysis vs once-only calibrated analysis. *Crit Care* 14:P109, 2010

## F

(35) Fagard R., Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Europ Heart Journ* 1:1-5, 1990

(36) Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Quart J Exp Physiol*, 39:153-164, 1954

(37) Felbinger T.W., Reuter D.A., Eltzschig H.K., Bayerlein J., Goetz A.E. Cardiac index measurements during rapid preload changes: A comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anaesth* 17:241-248, 2005

(38) FloTrac-Produktinformation: im *FloTrac*Sensor-Kit enthalten, S. 7., 2009

(39) Foote G.A., Shabel S.I., Hodges M. Pulmonary complications of the flow directed balloon tipped catheter. *N Engl J Med* 290:927-931, 1974

(40) Frank, O. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Z Biol* 37:483–526, 1899

(41) Frank, O. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Z Biol* 90:405-409, 1930

(42) Frank, O. Kritik der elastischen Manometer. *Z Biol* 44:445-613, 1903

## G

(43) Ganz W., Swan H.J. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29:241-246, 1972

(44) Gauer O.H. Kreislauf des Blutes. In: "Physiologie des Menschen." Band 3, Herz und Kreislauf. Trautwein W., Gauer O. H., Koepchen H.-P. (Hrsg.) Urban und Schwarzenberg, München – Berlin–Wien, 1972, 177–222

(45) Giustiniano E., Morengi E., Ruggieri N., Pellegrino F., Balazova J., Dominoni C., Marinelli G.L. Cardiac Output by FloTrac/Vigileo™ Validation Trials: Are There Reliable Conclusions? *Rev Recent Clin Trials*, [Epub ahead of print]. April 27, 2012

(46) Goedje O., Hoeke K., Lichtwarck-Aschoff M., Faltchauser A., Lamm P., Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution cali-

brated pulse contour analysis: comparison with pulmonary artery thermodilution. *Crit Care Med* 27:2407-2412, 1999

(47) Goedje O., Friedl R., Hannekum A. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 7:1344-1350, 2001

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

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

(50) Green D.W. Comparison of cardiac outputs during major surgery using the Deltex CardioQ oesophageal Doppler monitor and the Novamatrix-Respironics NICO: a prospective observational study. *Int J Surg* 5:176-182, 2006

(51) Gruenewald M., Meybohm P., Renner J., Broch O., Caliebe A., Weiler N., Steinfath M., Scholz J., Bein B. Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output. *Crit Care* 15:R22, 2011

(52) Gujjar A.R., Muralidhar K., Banakal S., Gupta R., Sathyaprabha T.N., Jairaj P.S. Non-invasive cardiac output by transthoracic electrical bioimpedance in post-cardiac surgery patients: comparison with thermodilution method. *J Clin Monit Comput* 22:175-180, 2008

## H

(53) Hamilton W.F., Moore J.W., Kinsman J.M. Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. *Am J Physiol* 84:338-344, 1928.

(54) Hamzaoui O., Monnet X., Richard C., Osman D., Chemla D., Teboul J-L. 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 36:434-440, 2008

(55) Hapfelmeier A., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München: persönliche Mitteilung

(56) Harvey S., Harrison D.A., Singer M., Ashcroft J., Jones C.M., Elbourne D., Brampton W., Williams D., Young D., Rowan K.; PAC-Man study collaboration. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. Lancet 366:472-477, 2005

(57) Harvey S., Stevens K., Harrison D., Young D., Brampton W., McCabe C., Singer M., Rowan K. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: A systematic review and a randomised controlled trial. Health Technol Assess 10:1-133, 2006

(58) Höke K.C. Evaluierung einer gering invasiven kontinuierlichen Pulskontur-Methode zur Messung des Cardiac Output an herzchirurgischen Patienten. Dissertation, Technische Universität München, 2001

(59) Horsewell J.L., Worley T. Arterial pressure-based method of continuous cardiac output monitoring accurately follows trends in cardiac output during and after surgery. Crit Care Med 33:A60, 2005

(60) Huang L., Elsharydah A., Nawabi A., Cork R.C. Entrapment of pulmonary artery catheter in a suture at the inferior vena cava cannulation site. J Clin Anaesth 16:557-559, 2004

(61) Huber W., Koenig J., Mair S., Schuster T., Saugel B., Eyer F., Phillip V., Schultheiss C., Thies P., Mayr U., Einwächter H., Treiber M., Hoellthaler J., Schmid R.M. Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: a prospective evaluation and validation study. BMC Anesthesiol, 15:45, 2015

(62) Huppelsberg J., Walter K. „ Die elektrische Erregung des Herzens“; „ Die Regulation der Herztätigkeit“; „Vegetatives Nervensystem – Die funktionelle Organisation“. In: Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2005, 2. Auflage, S. 48, 66, 284

(63) Huppelsberg J., Walter K. „Die Messung von Kreislaufparametern“. In: Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2005, 2. Auflage, S. 94

## I

(64) Irlbeck M., Forst H., Briegel J., Haller M., Peter K. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse. Anaesthesist, 44:493 –500, 1995

## J

(65) Janssens U. Häodynamisches Monitoring. Internist 41:995-1018, 2000

(66) Janssens U. Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. Intensivmed 38:232-250, 2001

(67) Jeong Y.B., Kim T.H., Roh Y.J., Choi I.C., Suh J.H. Comparison of uncalibrated arterial pressure waveform analysis with continuous thermodilution cardiac output measurements in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 24(5):767-771, 2010

(68) Junttila E.K., Koskenkari J.K., Ohtonen P.P., Ala-Kokko T.I. Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for cardiac output monitoring is biased by low peripheral resistance in patients with intracranial haemorrhage. Br J Anaesth 107:581-586, 2011

## K

(69) Kapoor P.M., Kakani M., Chowdhury U., Choudhury M., Lakshmy R., Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. Ann Card Anaesth 11:27-34, 2008

(70) Keinänen O., Takala J., Kari A. Continuous measurement of cardiac output by the fick principle: Clinical validation in intensive care. Crit Care Med 20:360-365, 1992

(71) Klinke R., Pape H-C., Silbernagel S. “Das Kreislaufsystem“. In: “Physiologie“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2005, 5. Auflage, S. 184-185

(72) Klinke R., Pape H-C., Silbernagel S. “Das Herz“. In: “Physiologie“.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2005, 5. Auflage, S. 155-158

(73) Klinker R., Pape H-C., Silbernagel S. "Das Kreislaufsystem". In: "Physiologie". Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2005, 5. Auflage, S. 182-183

(74) Kotake Y., Yamada T., Nagata H., Suzuki T., Serita R., Katori N., Takeda J., Shimizu H. Improved accuracy of cardiac output estimation by the partial CO<sub>2</sub> rebreathing method. *J Clin Monit Comput* 23:149-155, 2009

(75) Kouchoukos N.T., Sheppard L.C., McDonald D.A., Kirklin J.W. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circulat Res* 26:611,1970

(76) Kubicek W.G., Karnegis J.N., Patterson R.P., Witsoe D.A., Mattson R.H. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med* 37:1208-1212, 1966

(77) Kubicek W.G., Patterson R.P., Witsoe D.A. Impedance cardiography as a non-invasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann N.Y. Acad Sci* 170:724-732, 1970

## L

(78) Langewouters G.J., Wesseling K.H., Goedhard W.J.A. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomechanics* 17:425-435, 1984

(79) Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new simplified acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963, 1993

(80) Levett J.M., Replogle R.L. Thermodilution Cardiac Output: A Critical Analysis and Review of the Literature. *J Surg Res* 27:392-404, 1979

(81) Linton R., Band D., O'Brien T., Jonas M., Lech R. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 25:1796-1800, 1997

(82) Litton E., Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 40:393-409, 2012

## M

(83) Mahjoub Y., Lakhdari M., Lorne E., Ammenouche N., Levrard M., Airapetian N., Seydi A.A., Tinturier F., Dupont H. Assessment of an uncalibrated pressure waveform device's ability to track cardiac output changes due to norepinephrine dose adjustments in patients with septic shock: A comparison with Doppler echocardiography. *Ann Fr Anesth Reanim*, [Epub ahead of print], July 7, 2012

(84) Manecke G.R., Peterson M., Auger W.R. Cardiac output determination using the arterial pulse wave: a comparison of a novel algorithm against continuous and intermittent themodilution. *Crit Care Med* 32:A43, 2004

(85) Manecke G.R., Auger W.R. Cardiac Output Determination From the Arterial Pressure Wave: Clinical Testing of a Novel Algorithm That Does Not Require Calibration. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 21:3-7, 2007

(86) Marik P.E., Pendelton J.E., Smith R. A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med* 25:1545-1550, 1997

(87) Marik P.E., Baram M., Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134:172-178, 2008

(88) Maslow A., Comunale M.E., Haering J.M., Watkins J. Pulsed-wave Doppler measurement of cardiac output from the right ventricular outflow tract. *Anaesth Analg* 83:466-471, 1996

(89) Mayer J., Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol* 22:804-808, 2009

(90) Mayer J., Boldt J., Mengistu A.M., Röhm K.D., Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 14:R18, 2010

(91) McGee W.T., Horsewell J.L., Calderon J., Janvier G., Severen T.V., Van den Berghe G, Kozikowski L. Validation of a continuous, arterial pressure-

based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care* 11:R105, 2007

(92) Metzelder S., Coburn M., Fries M., Reinges M., Reich S., Rossaint R., Marx G., Rex S. Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy. *Br J Anaesth* 106:776-784, 2011

(93) Monnet X., Persichini R., Ktari M., Jozwiak M., Richard C., Teboul J.L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 15:R204 (Epub ahead of print), 2011

(94) Monnet X., Anguel N., Jozwiak M., Richard C., Teboul J.L. Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth* 108:615-622, 2012

(95) Montenij L.J., De Waal E.E.C., Buhre W.F. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol* 24:551-556, 2011

(96) Muhiudeen I.A., Kuecherer H.F., Lee E, Cahalan M.K., Schiller N.B. Intraoperative estimation of cardiac output by transesophageal echocardiography. *Anaesth* 74:9-14, 1991

(97) Muller L., Candela D., Nyonzima L., Mattatia L., Suehs C., Fabbro-Peray P., Louart G., De La Coussaye J.E., Jaber S., Leone M., Lefrant J.Y., AzuRéa group. Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *Eur J Anaesthesiol* 28:664-669, 2011

(98) Mutoh T., Ishikawa T., Nishino K., Yasui N. Evaluation of the FloTrac uncalibrated continuous cardiac output system for perioperative hemodynamic monitoring after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 21:218-225, 2009

(99) Mutoh T., Kazumata K., Ishikawa T., Terasaka S. Performance of Bed-side Transpulmonary Thermodilution Monitoring für Goal-Directed Hemodynamic Management After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 40:2368-2374, 2009

(100) Myers M.L., Austin T.W., Sibbald W.J. Pulmonary artery catheter infections: A prospective study. *Ann Surg* 201:237-241, 1985

## N

(101) Nilsson L.B., Eldrup N., Berthelsen P.G. Lack of agreement between thermodilution and carbon dioxide-rebreathing cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:680-685, 2001

(102) Nishikawa T., Namiki A. Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs. *Anesthesiology* 68:221-225, 1988

(103) Nishikawa T., Dohi S. Hemodynamic status susceptible to slowing of heart rate during thermodilution cardiac output determination in anesthetized patients. *Crit Care Med* 18:841-844, 1990

(104) Nürnberger J., Mitchell A., Wenzel R.R., Philipp T., Schäfer R.F. Pulswellenreflexion: Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen. *Dtsch Med Wochenschr* 129:97-102, 2004

## O

(105) Olaechea P.M., Palomar M., Alvarez-Lerma F., Otal J.J., Insausti J., López-Pueyo M.J. Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 1:21-29, 2013

(106) Olma K. Klinische Untersuchung zur Vereinfachung der Pulskonturanalyse und zur Bestimmung möglicher Fehlerquellen im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution. Dissertation, Technische Universität München, 2006

(107) Opdam H.I., Wan L., Bellomo R. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med* 33:344-349, 2007

(108) Osbak P.S., Henriksen J.H., Kofoed K.F., Jensen G.B. Non-invasive measurements of cardiac output in atrial fibrillation: inert gas rebreathing and impedance cardiography. *Scand J Clin Lab Invest* 71:304-313, 2011

## P

(109) Paehler J. Kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens aus der rechtsventrikulären Druckkurve. Validierung einer neuen Methode. Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, 1999

(110) Perrino A.C. Jr., Lippman A., Ariyan C., O'Connor T.Z., Luther M. Intraoperative cardiac output monitoring: Comparison of impedance cardiography and thermodilution. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8:24-29, 1994

(111) Perrino A.C. Jr., Harris S.N., Luther M.A. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transoesophageal echocardiography: A comparison to thermodilution. *Anaesthesiology* 89:350-357, 1998

(112) Poli de Figueiredo L.F., Malbouisson L.M., Varicoda E.Y., Carmona M.J., Auler J.O. Jr., Rocha e Silva M. Thermal filament continuous thermodilution cardiac output delayed response limits its value during acute hemodynamic instability. *J Trauma* 47:288-293, 1999

## R

(113) Rajaram S.S., Desai N.K., Kalra A., Gajera M., Cavanaugh S.K., Brampton W., Young D., Harvey S., Rowan K. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450539>, Stand: 5.3.2013

(114) Ranucci M.: Which cardiac surgical patients can benefit from placement of a pulmonary artery catheter? *Crit Care* 10:6, 2006

(115) Rauch H., Müller M., Fleischer F., Bauer H., Martin E., Böttinger B.W. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:424-429, 2002

(116) Reis Miranda D., De Rijk A., Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items – Results from a multicenter study. *Crit Care Med* 24:64-73, 1996

(117) Reuter D.A., Goetz A.E. Messung des Herzzeitvolumens. *Anaesth* 54:1135-1153, 2005

(118) Rieke H., Weyland A., Hoeft A., Weyland W., Sonntag H., Breme S. Kontinuierliche HZV-Messung nach dem Fickschen Prinzip in der Kardioanaesthesie. *Anaesthesist* 39:13-21, 1990

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

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

## S

(121) Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:843-846, 1999

(122) Sakka S.G., Reinhart K., Wegschneider K., Meier-Hellmann A. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14:119-124, 2000

(123) Saraceni E., Rossi S., Persona P., Dan M., Rizzi S., Meroni M., Ori C. Comparison of two methods for cardiac output measurement in critically ill patients. *Br J Anaesth* 106:690-694, 2011

(124) Savino J.S., Troianos C.A., Aukburg S., Weiss R., Reichek N. Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal echocardiography 2-D and Doppler echocardiography. *Anaesth* 75:445-451, 1991

(125) Scolletta S., Biagioli B., Giomarelli P. Arterial waveform analysis to determine cardiovascular parameters. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency A.P.I.C.E.* 5:225-236, 2007

(126) Senn A., Button D., Zollinger A., Hofer C.K. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo™ algorithm in cardiac surgery patients. *Crit Care* 13:R32, 2009

(127) Shah M.R. Use of pulmonary artery catheters in advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol* 22:220-224, 2007

(128) Slagt C., Beute J., Hoeksema M., Malagon I., Mulder J.W., Groeneveld J.A. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis without calibration vs. thermodilution in septic shock: evolving accuracy of software versions. *Eur J Anaesthesiol* 27:550-554, 2010

(129) Sramek B.B., Rose D.M., Miyamoto A. Stroke volume equation with a linear base impedance model and its accuracy as compared to thermodilution and magnetic flowmeter-techniques in humans and animals. *Proc of the Sixth Internat Conf Electr Bioimpedance, Zadar, Yugoslavia*, 38, 1983

(130) Stewart G.N. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output time of the heart. *J Physiol* 22:159-183, 1897

(131) Striebel H.W. „Spezielle Narkosevorbereitungen“. In: „Anästhesie – Intensivmedizin – Notfallmedizin“. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 2009, 7. Auflage, 204-207

(132) Su B.C., Tsai Y.F., Chen C.Y., Yu H.P., Yang M.W., Lee W.C., Lin C.C. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis in patients undergoing liver transplantation: validity of a third-generation device. *Transplant Proc* 44:424-428, 2012

(133) Suehiro K., Tanaka K., Funao T., Matsuura T., Mori T., Nishikawa K. Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *Br J Anaesth*, Epub. ahead of print, 03/2013

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

## T

(135) Terada T., Usami A., Iwasaki R., Toyoda D., Ozawa J., Ochiai R. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system comparing with pulmonary artery catheter method by three versions. *Masui* 58:1418-1423, 2009

(136) Tonelli A.R., Alnuaimat H., Carrie R., Mubarak K.K. Value of impedance cardiography in patients studied for pulmonary hypertension. *Lung* 189:369-375, 2011

(137) Trautman E.D., Newbower R.S. The Development of Indicator-Dilution Techniques. *IEEE T Bio-Med Eng* 31:800-807, 1984

(138) Tsai Y.F., Su B.C., Lin C.C., Liu F.C., Lee W.C., Yu H.P. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis: validation of the third-generation software in patients undergoing orthoptic liver transplantation. *Transplant Proc* 44:433-437, 2012

## V

(139) Van der Meer B.J.M., Woltjer H.H., Sousman A.M., Schreuder W.O., Bulder E.R., Huybregts M.A.J.M., de Vries P.M.J.M. Impedance cardiography – Importance of the equation and the electrode configuration. *Intensive Care Med* 22:1120-1124, 1996

(140) Van Lieshout J., Wesseling K.H. Continuous cardiac output by pulse contour analysis? *Br J Anaesth* 86:467-468, 2001

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

(142) Von Hintzenstern U., Sakka S.G. „Invasive Blutdruckmessung“ sowie „Pulmonalarterienkatheter“. In: „Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring“. Elsevier Urban & Fischer Verlag, München – Jena, 1. Auflage, 13; 38; 63-78; 156-157, 2006

(143) Von Hintzenstern U., Sakka S.G. „Transpulmonale Lithiumdilution und Pulskonturanalyse (LiDCO®plus-System)“. In: „Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring“. Elsevier Urban & Fischer Verlag, München – Jena, 1. Auflage, 96-102, 2006

(144) Von Hintzenstern U., Sakka S.G. „Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse“. In: „Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring“, Elsevier Urban & Fischer Verlag, München – Jena, 1. Auflage, 87, 2006

## W

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

(146) Weiß C. „Die Korrelationsanalyse“ sowie „Die Regressionsanalyse“. In: „Basiswissen Medizinische Statistik“. Springer Verlag, 5. Auflage, 80-93, 2010

(147) Wesseling K.H., Smith N.T., Nichols W.W., Weber H., De Wit B., Beneken J.E.W. Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour. *Boerhaave Course on Measurements in Anaesthesia*, 150:164, 1974

(148) Wesseling K.H., De Wit B., Weber J.A.P., Smith N.T. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 5:16–52, 1983

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

(150) Wolf S., Plev D., Schürer L., Lumenta C. The repeatability of transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 8:57, 2004

(151) Woltjer H.H., Bogaard H.J., Scheffer G.J., van der Spoel H.I., Huybregts M.A., de Vries P.M. Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: Comparison with thermodilution. *Br J Anaesth* 77:748-752, 1996

(152) Woltjer H.H., Bogaard H.J., de Vries P.M. The technique of impedance cardiography. *Eur Heart Journ* 18:1396-1403, 1997

(153) Wong K.L., Hou P.C. The accuracy of bioimpedance cardiography in the measurement of cardiac output in comparison with thermodilution method. *Acta Anaesthesiol Sin* 34:55-59, 1996

## Y

(154) Yamashita K., Nishiyama T., Yokayama T., Abe H., Manabe M. The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22:688-692, 2008

(155) Young J.D., McQuillan P. Comparison of thoracic electrical bioimpedance and thermodilution for the measurement of cardiac index in patients with severe sepsis. Br J Anaesth 70:58-62,1993

## Z

(156) Zoremba N., Bickenbach J., Krauss B., Rossaint R., Kuhlen R., Schälte G. Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. Acta Anaesthesiol Scand 51:1314-1319, 2007

(157) Zukunft B. Evaluierung des minimalinvasiven FloTrac<sup>TM</sup>/Vigileo<sup>TM</sup>-Monitoringsystems an kritisch kranken Patienten. Dissertation, Freie Universität Berlin, 2008

## Internetquellen

- (1) Klabunde R.E. Cardiovascular Physiology concepts: Systemic vascular resistance. <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP021.htm>, Stand: 18.08.2010
- (2) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA, <http://www.edwards.com/products/pacatheters/ccoppt.htm?pptURL=/presentationvideos/powerpointslides/cco/&pptSlide=36>, Stand: 30.08.2010
- (3) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA, <http://www.edwards.com/products/pacatheters/ccocatheter.htm>, Stand: 30.08.2010
- (4) Herstellerseite der Fa. Pulsion/München, [www.pulsion.com](http://www.pulsion.com); PiCCO-plus\_highLevel\_R06\_ger\_120405.ppt, Stand: 03.09.2010
- (5) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA, <http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/flotracfaqs.htm?FloTracSensor=1>, Stand: 03.09.2010
- (6) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA, <http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/flotracalgorithm.htm?FloTracFAQs=1>, Stand: 03.09.2010

- (7) Seite der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Erläuterungen zum TISS 28-Score und Tabelle zur Erhebung, <http://www.divi-org.de/fileadmin/pdfs/sektionen/tiss28.pdf>, Stand: 03.09.2010
- (8) Lange S, Bender K: Was ist ein Signifikanztest? Allgemeine Aspekte. Dtsch Med Wochenschr 2007, 132: e19-e21, <http://www.rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-09.pdf>, Stand: 28.08.2011
- (9) Methodenberatung Universität Zürich, <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/wilcoxon.html?version=standard>, Stand: 21.12.2010
- (10) Seiten der Universität St. Gallen, <http://www.mri.imh.unisg.ch/Analysemethoden/Datenanalyse/Deskriptiv/Multivariat/Regressionsanalyse.html>, Stand: 15.08.2011
- (11) Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe, Pflege-Wiki/Lineare Regression, [http://www.pflegewiki.de/wiki/Lineare\\_Regression#Voraussetzungen](http://www.pflegewiki.de/wiki/Lineare_Regression#Voraussetzungen), Stand: 15.08.2011
- (12) Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung/ Ludwig-Mayerhofer/ lineare Regression, [http://www.lrz.de/~wlm/ilm\\_r2.htm](http://www.lrz.de/~wlm/ilm_r2.htm), Stand: 15.08.2011; neuer URL: [http://wlm.userweb.mwn.de/ilm\\_r2.htm](http://wlm.userweb.mwn.de/ilm_r2.htm), Stand: 05.09.2013
- (13) Herstellerseiten der Fa. Pulsion/München, Gonano C: Kostenerfassung hämodynamisches Monitoring - kontinuierlicher Rechtsherzkatheter vs. PiCCO-Technologie. Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Universitätskliniken, Österreich. [http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion\\_share/Products/PiCCO/Gonano\\_Kostenerfassung\\_010903\\_d.pdf](http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products/PiCCO/Gonano_Kostenerfassung_010903_d.pdf), Stand: 13.08.2012
- (14) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA, <http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/Pages/flotractalgorithm.aspx>, Stand: 20.09.2012
- (15) Herstellerseite der Fa. Edwards Lifesciences/CA, USA,

“FloTrac Sensor – Häufig gestellte Fragen”,  
<http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/flotracsfaqs.htm?FloTracSensor=1>, Stand: 03.09.2010

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika .....	67
Tabelle 2: Medizinische Angaben .....	68
Tabelle 3: Intensivmedizinische Versorgung.....	68
Tabelle 4: Thermodilutions-Werte über 24 h (CI in l/min/m <sup>2</sup> ) .....	69
Tabelle 5: Pulskonturanalyse-Werte über 24 h (CI in l/min/m <sup>2</sup> ) .....	69
Tabelle 6: Identifikation pathologischer (zu hoher [ $> 5$ l/min/m <sup>2</sup> ] und zu niedriger [ $< 2,5$ l/min/m <sup>2</sup> ]) Herzindex-Werte: Vergleich von CI <sub>pic</sub> und CI <sub>flotrac</sub> mit der Referenzmethode CI <sub>td</sub> .....	77

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.1:</b> Aortale Pulsdruckkurve und Augmentation (Magometschnigg, 2004). .....	18
<b>Abb. 2:</b> Druckpulscurve (Änderung des Druckpulses im Verlauf der großen Leitarterien; Klinke, 2005).....	20
<b>Abb. 3:</b> Arterieller Druckpuls in Abhängigkeit von SV und TPR (Klinke, 2005) .....	21
<b>Abb. 4:</b> Schlagvolumenberechnung mit Hilfe des Integrals über den systolischen Anteil der Pulsdruckkurve (Höke, 2001). ....	25
<b>Abb. 5:</b> Indikator dilutionskurve (Reuter, 2005). ....	29
<b>Abb. 6:</b> Thermodilutionskurve (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Pulsion Medical Systems AG, München). .	30
<b>Abb. 7:</b> Prinzip der diskontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution (Reuter, 2005). ....	32
<b>Abb. 8:</b> Prinzip der semikontinuierlichen pulmonalarteriellen Thermodilution (CCO-Pulmonalkatheter; Reuter, 2005). ....	33
<b>Abb. 9:</b> Impedanzkardiografie (Reuter, 2005). ....	35
<b>Abb. 10:</b> Kalibrierung der Pulskonturanalyse des PiCCO (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Pulsion Medical Systems AG, München). ....	40
<b>Abb. 11:</b> Algorithmus der Pulskonturanalyse des PiCCO (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medical Systems AG, München). ....	41
<b>Abb. 12:</b> PiCCOplus (Herstellerseite der Fa. Pulsion, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion Medical Systems AG, München). ....	48
<b>Abb. 13:</b> Messaufbau PiCCO/FloTrac (Herstellerseiten der Fa. Pulsion, 2010, sowie der Fa. Edwards, 2013; mit freundlicher Genehmigung der Firmen PULSION Medical Systems AG, München und Edwards Lifesciences, Unterschleißheim). ....	49
<b>Abb. 14:</b> Vigileo-Monitor und FloTrac-Sensor (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim). ....	50
<b>Abb. 15:</b> Messaufbau FloTrac/Vigileo (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim) ....	50
<b>Abb. 16:</b> Darstellung einer Aufzeichnung von Cl <sub>td</sub> , Cl <sub>pic</sub> (=pc) und Cl <sub>flotr</sub> über 24 h (Einwächter, 2010). ....	53

<b>Abb. 17:</b> Beispiel einer Bland-Altman-Analyse (Herstellerseite der Fa. Edwards, 2010; mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences, Unterschleißheim). .....	64
<b>Abb. 18:</b> Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der Pulskonturanalyse des PiCCO $CI_{pic}$ mit dessen Thermodilutions-Herzindexwerten $CI_{td}$ (Einwächter, 2010). .....	71
<b>Abb. 19:</b> Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der Pulskonturanalyse des FloTrac/Vigileo $CI_{flo-trac}$ mit den Thermodilutions-Herzindexwerten $CI_{td}$ , die durch transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO ermittelt wurden (Einwächter, 2010). .....	72
<b>Abb. 20:</b> Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der Pulskonturanalyse des PiCCO von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO). X-Achse: Mittelwerte der Wertepaare der beiden Messmethoden, Y-Achse: Differenzen der Messwertepaare beider Methoden (transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO; Einwächter, 2010). .....	73
<b>Abb. 21:</b> Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der Pulskonturanalyse des FloTrac von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO). X-Achse: Mittelwerte der Wertepaare der beiden Messmethoden, Y-Achse: Differenzen der Messwertepaare der Thermodilution des PiCCO und der Pulskonturanalyse des FloTrac (Einwächter, 2010). .....	74
<b>Abb. 22:</b> Mittlere absolute Unterschiede der Messwerte $\Delta$ ( $CI_{pic} - CI_{td}$ ) und $\Delta$ ( $CI_{flo-trac} - CI_{td}$ ) zu den Messzeitpunkten in vierstündigen Abständen ( $t_1 = 4$ h nach Messbeginn, $t_6 = 24$ h; Einwächter, 2010). .....	75
<b>Abb. 23:</b> 4-Quadranten-Plot: Trenderkennung durch die Pulskonturanalyse des PiCCO im Vergleich mit der Thermodilutionsmethode des PiCCO (Einwächter, 2010). .....	79
<b>Abb. 24:</b> 4-Quadranten-Plot: Trenderkennung durch die Pulskonturanalyse des FloTrac im Vergleich mit der Thermodilutionsmethode des PiCCO (Einwächter, 2010). .....	80
<b>Abb. 25:</b> Alternierende Regression des Vergleichs der Herzindex-Werte aus der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac $CI_{flo-trac}^*$ mit den Thermodilutions-Herzindexwerten $CI_{td}$ , die durch transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO ermittelt wurden. ....	82
<b>Abb. 26:</b> Bland-Altman-Analyse: Darstellung der Abweichung der Messwerte der rechnerisch kalibrierten Pulskonturanalyse des FloTrac ( $CI_{flo-trac}^*$ ) von der Referenzmethode (transpulmonale Thermodilution des PiCCO/ $CI_{td}$ ). .....	83

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Arbeit, Herrn Dr. med. Henrik Einwächter, der mir noch während meiner Studienzeit erste Einblicke in das Fachgebiet der internistischen Intensivmedizin gab, mich in das Thema des hämodynamischen Monitorings einführte und mir stets unterstützend zur Seite stand. Ganz herzlich möchte ich mich für die stets zuverlässige und kompetente Beratung, Betreuung und die immer sorgfältige Korrektur der vorliegenden Arbeit bedanken.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber möchte ich nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern insbesondere auch für die Supervision, die abschließende Durchsicht der vorliegenden Arbeit und die sehr guten Fortbildungsmöglichkeiten und Seminare für Doktoranden danken.

Weiterer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik. Im Besonderen möchte ich dem ärztlichen Team der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München danken, das durch die während der Nachtdienste durchgeführten PiCCO-Messungen wichtige Beiträge zur Datenerhebung geleistet hat: Dr. med. Matthias Treiber, Dr. med. Bernd-Christopher Saugel, Dr. med. Veit Phillip und Dr. med. Caroline Schultheiss.

Herrn Dipl.-Stat. Alexander Hapfelmeier vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München sei für die sehr kompetente und unkomplizierte Beratung und Hilfe in statistischen Fragen herzlich gedankt.

Abschließend möchte ich allen auf der Station 2/11 tätigen Mitarbeitern, insbesondere dem Pflegepersonal, danken. Mein größter Dank gebührt jedoch den kritisch kranken Patientinnen und Patienten der Station 2/11, die uns durch die Notwendigkeit eines hämodynamischen Monitorings eine Datenerhebung und damit die Durchführung der vorliegenden Studie ermöglicht haben, sowie ihren Angehörigen für ihr Verständnis für das Protokollieren der Messdaten am Patientenbett teilweise während der Besuchszeiten.

Meinem Mann, meinem Bruder und meiner ganzen Familie möchte ich für die Unterstützung während meiner Studienzeit herzlich danken.