

MEDIZINISCHE FAKULTÄT

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums
rechts der Isar der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

STABILITÄT DER HERZINDEXMESSUNG MITTELS PULSKONTURVERFAHREN

MARINA MARIA MICHAELA HOCHDORFER

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Wolfgang L. E. Huber

2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 13.08.2018 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.

**STABILITÄT DER HERZINDEXMESSUNG MITTELS
PULSKONTURVERFAHREN**

MARINA MARIA MICHAELA HOCHDORFER

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| INHALTSVERZEICHNIS | i |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | v |
| I. EINLEITUNG | 1 |
| 1. Hämodynamisches Monitoring | 1 |
| 2. Das Herzzeitvolumen und seine Parameter | 2 |
| 2.1. Katecholamine zur Beeinflussung der genannten Parameter | 3 |
| 3. Die Messung des Herzzeitvolumens | 4 |
| 3.1. Indikatorverdünnungsverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens | 4 |
| 3.1.1. Pulmonalarterienkatheter | 4 |
| 3.1.2. Transkardiopulmonale Thermodilution | 5 |
| 3.2. Pulskonturanalyse | 10 |
| 3.2.1. Phasen der Pulskurve | 10 |
| 3.2.2. Die Pulskonturanalyse mittels PiCCO-System | 12 |
| 3.2.3. Die Pulskonturanalyse mittels FloTrac™/Vigileo™-System | 13 |
| 3.3. Weitere Möglichkeiten zur Messung des Herzzeitvolumens | 14 |
| II. FRAGESTELLUNG | 16 |
| III. MATERIAL UND METHODEN | 19 |
| 1. Studienart und Patientengut | 19 |
| 1.1. Einschlusskriterien | 19 |
| 1.2. Ausschlusskriterien | 19 |
| 2. Studienablauf | 20 |
| 2.1. Versuchsaufbau | 20 |
| 2.2. Messdurchführung | 22 |
| 2.3. Dokumentation der Messdaten | 23 |
| 3. Scoring Systeme | 24 |
| 4. Statistische Verfahren | 25 |
| 4.1. Regression | 26 |
| 4.2. Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient <i>ccc</i> | 26 |
| 4.3. Bland-Altman-Diagramm | 27 |

| | |
|--|----|
| 4.4. Feldertafeln und Klassifikation mittels Sensitivität, Spezifität, Prädiktiven Werten | 28 |
| 4.5. Trending | 28 |
| 4.5.1. <i>Polar-Plot</i> -Methode zur Analyse von Trends | 30 |
| IV. ERGEBNISSE | 31 |
| 1. Patientencharakteristika | 31 |
| 2. Erhobene Hämodynamik-Parameter während aller Messungen | 33 |
| 3. Zeitunabhängige Analyse der Messwerte des Herzindex mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse | 34 |
| 3.1. Regression CI_{TD} versus CI_{PC} | 34 |
| 3.2. Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac}$ | 35 |
| 3.3. 9-Feldertafel CI_{PC} sowie $CI_{FloTrac}$ | 37 |
| 4. Analyse der Differenz CI_{TD} minus CI_{PC} sowie CI_{TD} minus $CI_{FloTrac}$ | 39 |
| 4.1. Bland-Altman CI_{TD} versus CI_{PC} | 40 |
| 4.2. Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{FloTrac}$ | 41 |
| 5. Trending ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ | 42 |
| 5.1. <i>Vier-Quadranten-Plots</i> ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ | 42 |
| 5.2. <i>Polar-Plots</i> ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ | 46 |
| 6. Analyse von Patienteneigenschaften als mögliche Ursache für große Differenzen | 49 |
| 6.1. Der Einfluss von Extremwerten auf den <i>Percentage Error</i> | 49 |
| 6.2. Der Einfluss der Krankheitsschwere auf den <i>Percentage Error</i> | 50 |
| 6.3. Der Einfluss von vasoaktiven Substanzen auf den <i>Percentage Error</i> | 51 |
| 6.4. Korrelation von $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ mit verschiedenen Kreislaufparametern | 52 |
| 7. Differenzen CI_{TD} minus CI_{PC} in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Zeitpunkten | 54 |
| 8. Korrekturformeln für CI_{PC} und $CI_{FloTrac}$ | 57 |
| 8.1. Korrektur des CI_{PC} zu $CI_{PC(corr)}$ | 57 |
| 8.1.1. Regression CI_{TD} versus $CI_{PC(corr)}$ | 58 |
| 8.1.2. 9-Feldertafel $CI_{PC(corr)}$ | 59 |
| 8.1.3. Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{PC(corr)}$ | 60 |
| 8.2. Korrektur des $CI_{FloTrac}$ zu $CI_{FloTrac(cal)}$ | 61 |
| 8.2.1. Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$ | 62 |
| 8.2.2. 9-Feldertafel $CI_{FloTrac(cal)}$ | 63 |
| 8.2.3. Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$ | 64 |
| V. DISKUSSION | 65 |
| 1. Notwendigkeit hämodynamischen Monitorings | 65 |
| 2. Das ideale Monitoringsystem | 66 |

| | |
|--|-----|
| 2.1. Goldstandard Pulmonalarterienkatheter oder transkardiopulmonale Thermodilution? | 66 |
| 3. Pulskonturverfahren des PiCCO <i>plus</i> | 68 |
| 3.1. Schwer kranke Patienten | 69 |
| 3.2. Abhängigkeit von Zeit und Rekalibrierung | 71 |
| 3.3. Korrekturmöglichkeiten des CI_{PC} ? | 72 |
| 4. Pulskonturverfahren des FloTrac™/Vigileo™ | 73 |
| 4.1. Schwer kranke Patienten | 73 |
| 4.2. Bewirkt ein Software-Update eine Verbesserung der Performance? | 74 |
| 4.3. Korrekturmöglichkeiten des $CI_{FloTrac}$ | 75 |
| 5. Absolute Werte als notwendiges Maß oder Trends ausreichend? | 76 |
| 5.1. Wann ist eine Trenderkennung verlässlich? | 77 |
| 5.2. Die Trending-Qualität der Pulskonturanalyse des PiCCO <i>plus</i> | 78 |
| 5.3. Die Trending-Qualität der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ | 80 |
| 6. Limitationen der Studie | 81 |
| VI. ZUSAMMENFASSUNG | 82 |
| VII. LITERATURVERZEICHNIS | 84 |
| VIII. ABBILDUNGS-, FORMEL- UND TABELLENVERZEICHNIS | 98 |
| IX. DANKSAGUNG | 103 |
| X. LEBENSLAUF | 104 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|---|
| APCO – Arterial Pressure-based Cardiac Output | mPWTT – modified Pulse Wave Transit Time |
| A_{Sys} – arterieller Blutfluss in der Systole | MRT – Magnetresonanztomographie |
| C_{Aorta} – Compliance der Aorta | MTT – Mean Transit Time |
| ccc – Konkordanz-Korrelations-Koeffizient | PBV – Pulmonales Blutvolumen |
| CO – Cardiac Output | PDR – Predicted Death Rate |
| CI – Cardiac Index | PiCCO – Pulse index Continuous Cardiac Output |
| CI_{FloTrac} – Cardiac Index FloTrac™/Vigileo™ | PR – Pulsrate |
| $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ – Cardiac Index des fiktiv kalibrierten FloTrac™/Vigileo™ | PTV – Pulmonales Thermovolumen |
| CI_{PC} – Cardiac Index PiCCO <i>plus</i> | RAEDV – Rechtsatriales Enddiastolisches Volumen |
| $CI_{\text{PC(corr)}}$ – Cardiac Index des korrigierten PiCCO <i>plus</i> | RVEDV – Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen |
| CI_{TD} – Cardiac Index Thermodilution | SD – Standard Deviation |
| DST – Down Slope Time | SV – Schlagvolumen |
| EKG – Elektrokardiogramm | SVI – Schlagvolumenindex |
| esCCO – estimated Continuous Cardiac Output | SVI_{FloTrac} – Schlagvolumenindex FloTrac™/Vigileo™ |
| EVLW – Extravasales Lungenwasser | SVI_{PC} – Schlagvolumenindex PiCCO <i>plus</i> |
| GEDV – Globales Enddiastolisches Volumen | SVI_{TD} – Schlagvolumenindex Thermodilution |
| HF – Herzfrequenz | SVR – Systemvascular Resistance |
| HZV – Herzzeitvolumen | SVRI – Systemvascular Resistance Index |
| ICU – Intensive Care Unit | Z_{Ao} – Impedanz der Aorta bzw. der großen Arterien |
| ITBV – Intrathorakales Blutvolumen | σAP – Standardabweichung des arteriellen Druckes |
| ITTV – Intrathorakales Thermovolumen | |
| LAEDV – Linksatriales Enddiastolisches Volumen | |
| LVEDV – Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen | |
| MAP – Mean Arterial Pressure | |

I. EINLEITUNG

1. Hämodynamisches Monitoring

Die Überwachung der Kreislauffunktion von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist von wesentlicher Bedeutung für die adäquate Beurteilung von Gewebepfusion und Sauerstoffversorgung (de Waal et al., 2009; Huber and Rockmann, 2008). Das Patientengut auf Intensivstationen weist durch die altersbedingt zunehmende Komorbidität komplexe Krankheitsbilder auf und der Zustand dieser Patienten unterliegt häufig schnellen und unvorhersehbaren Veränderungen, so dass ihre Betreuung für den Mediziner eine wachsende Herausforderung darstellt (Janssens, 2001, 2000). In den letzten Jahrzehnten haben sich hinzukommend zu klassischen Basisparametern mit vorwiegend nichtinvasiver Überwachung von Atemfrequenz, Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung und Urinausscheidung eine Vielzahl von weiteren Parametern zur Erfassung nahezu aller physiologischen Körperfunktionen etabliert. Verschiedene Techniken und Systeme ermöglichen heutzutage das Monitoring von zum Beispiel arteriellem Blutdruck, zentralem Venendruck oder des Herzzeitvolumens mittels kontinuierlicher oder auch wiederholt diskontinuierlicher Messungen. In der heutigen Intensivmedizin stellt dieses hämodynamische Monitoring einen wesentlichen Bestandteil der Diagnostik dar und beeinflusst Therapie und Management entscheidend, außerdem kann die Effektivität von Therapiemaßnahmen beurteilt werden (Huber and Rockmann, 2008; Janssens and Hanrath, 2000). Primäres Ziel des hämodynamischen Monitorings ist die Beurteilung der momentanen Sauerstoffversorgung von Organen sowie die frühzeitige Erkennung von hämodynamischer Instabilität und damit eines Schockgeschehens sowie dessen Ursache (Pinsky, 2007). Die Kenntnis von wesentlichen Kreislaufparametern wie Herzzeitvolumen, Vorlast, Nachlast und Kontraktibilität eines Patienten ermöglicht dem Intensivmediziner eine einfachere Beurteilung von Volumenstatus und Kreislauf des Patienten sowie gibt Hilfestellung zur Beantwortung von entscheidenden Fragen wie etwa Katecholamintherapie, Volumenzufuhr oder -entzug zur Therapie dieser Patienten (Huber and Rockmann, 2008).

2. Das Herzzeitvolumen und seine Parameter

Das Herzzeitvolumen beschreibt das Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit durch das Herz und damit durch Lungen- und Systemkreislauf gepumpt wird. Es ist der wichtigste Parameter des menschlichen Kreislaufes und seine Beurteilung und möglichst exakte Abschätzung bedeutet einen wertvollen Bestandteil zur adäquaten Betreuung von kritisch kranken Patienten. Das Herzzeitvolumen wird durch folgende Formel beschrieben:

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

Formel 1: Herzzeitvolumen (HZV)

Die Herzfrequenz ist die Häufigkeit eines Herzschlags pro Zeiteinheit. Mit jeder Kontraktion und damit jedem Schlag wird Blut ausgeworfen. Je häufiger dies geschieht, umso höher ist das Herzzeitvolumen.

Drei wesentliche Parameter nehmen Einfluss auf das Schlagvolumen und damit die Menge des ausgeworfenen Blutes pro Herzschlag: Vorlast, Nachlast und Kontraktibilität.

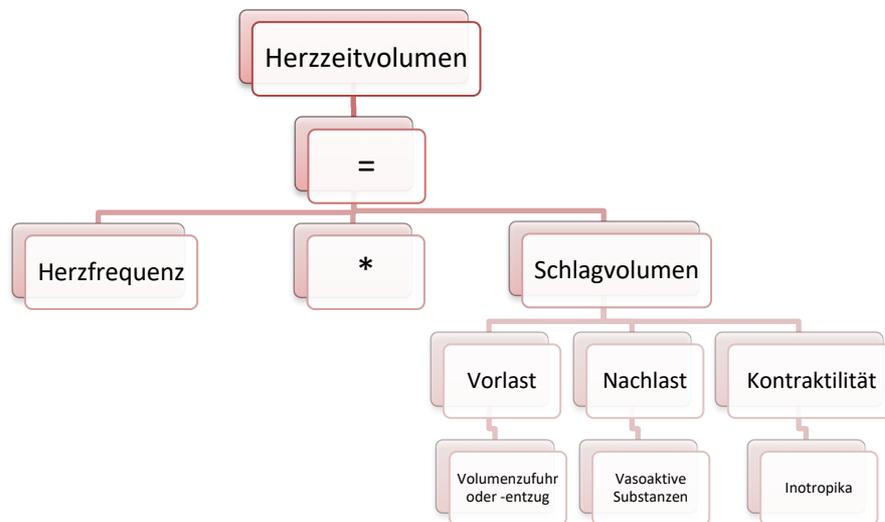


Abbildung 1: Das Herzzeitvolumen und seine Parameter (modifiziert nach ("Pulsion Internetseite, PiCCO - Technologie," n.d.))

Die Vorlast des Herzens bezeichnet die Wandspannung, die enddiastolisch die Muskelfasern des Herzens dehnt. Sie hängt im Wesentlichen vom Druck in der jeweiligen Herzkammer ab (Schmidt, 2007). Je höher die Vorlast, desto mehr Blutvolumen kann das gesunde Herz pumpen. Dieses Phänomen wurde erstmals von Otto Frank und Ernest Starling beschrieben

(Frank, 1895). Durch die Volumenerhöhung werden die Muskelfasern gedehnt und die Muskelfilamente Aktin und Myosin überlappen sich in optimaler Weise. Die Sensitivität auf Calcium wird dehnungsabhängig erhöht, so dass eine höhere Kraft entstehen kann (Schmidt, 2007). Werden die Muskelfasern in einem kranken Herzen zu sehr gedehnt, nimmt diese Auswurfkraft jedoch wieder ab. Teilweise findet dann keine Überlappung der Muskelfilamente mehr statt.

Der Frank-Starling-Mechanismus ermöglicht dem Kreislauf eine rasche Reaktion auf Veränderungen der Vorlast. Volumengabe oder Volumenentzug können die Vorlast beeinflussen.

Die Wandspannung, die während der Systole im Ventrikel herrscht, wird Nachlast genannt. Sie hängt vom Druck der nachfolgenden großen arteriellen Gefäße wie der Aorta ab. Mittels so genannten Vasopressoren kann die Nachlast erhöht werden, um so Einfluss auf das Schlagvolumen zu nehmen. Vasopressoren erhöhen den peripheren Widerstand der peripheren kleinen Arteriolen und damit den Druck in den großen Arterien.

Die Kontraktilität beschreibt die Fähigkeit des Herzens sich zu kontrahieren, unabhängig von Vor- und Nachlast oder Herzfrequenz. Inotrope Medikamente können Einfluss auf die Schlagkraft nehmen.

2.1. Katecholamine zur Beeinflussung der genannten Parameter

Katecholamine sind Stoffe des menschlichen Körpers, die vor allem als Botenstoffe des vegetativen Nervensystems Einfluss auf den Körper und seine Funktionen nehmen. Neben weiteren Funktionen werden insbesondere die oben beschriebenen Kreislaufparameter wesentlich durch diese Stoffe beeinflusst. Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin werden in der Nebenniere aus dem Stoff Dopamin gebildet, welcher selbst ebenfalls als Katecholamin im menschlichen Kreislauf wirkt. Neben dem natürlichen Vorkommen und der natürlichen Synthese im Körper werden diese Stoffe auch künstlich hergestellt und dienen dann der effektiven therapeutischen Veränderung von Herzfrequenz, Kontraktilität und peripherem Widerstand und damit des Herzzeitvolumens. Die für die vorliegende Arbeit untersuchten Patienten wurden zum Teil mit synthetisch hergestellten Katecholaminen behandelt, die vasoaktive und/oder inotrope Eigenschaften besitzen.

3. Die Messung des Herzzeitvolumens

Während die Herzfrequenz mittels elektrokardiographischer Messung einfach zu ermitteln ist, stellt die Messung des Schlagvolumens die weitaus größere Schwierigkeit dar. Die Einführung des Pulmonalarterienkatheters im Jahr 1970 durch die Kardiologen Ganz und Swan (Ganz et al., 1971; Swan et al., 1970) legte einen Grundstein für heutige Methoden der invasiven Messung des Schlag- und damit Herzzeitvolumens. Seither wurden zunehmend Verfahren entwickelt, welche weniger invasiv nicht nur das Herzzeitvolumen als Ganzes, sondern auch weitere Einzelparameter wie die oben genannte Vorlast oder den systemvaskulären Widerstand als Nachlastparameter messen können.

3.1. Indikatorverdünnungsverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Prinzip der Indikatorverdünnungsverfahren beruht auf einer Vermischung von entweder kaltem Injektat oder einem inerten Farbstoff mit dem fließenden Blutvolumen oder beidem kombiniert. Dazu wird bei der erstgenannten Methode kalte Flüssigkeit zentralvenös injiziert, um dann die Temperaturänderung im Verlauf zu messen. Je nach Verfahren erfolgt diese Messung der Temperaturänderung entweder in der Arteria pulmonalis beim Pulmonalarterienkatheter oder in der Arteria femoralis bei transkardiopulmonalen Methoden. Anhand der Geschwindigkeit der Verdünnung bzw. Erwärmung im fließenden Blut kann das Herzzeitvolumen berechnet werden (Huber and Rockmann, 2008; "Pulsion Internetseite, PiCCO - Technologie," n.d.).

3.1.1. Pulmonalarterienkatheter

Bei seiner Einführung vor etwa 35 Jahren galt der Pulmonalarterienkatheter als optimale Methode zum hämodynamischen Monitoring (de Waal et al., 2009; Vincent et al., 2011). Seit jedoch zunehmend Möglichkeiten zur weniger invasiven Herzzeitvolumenmessung verfügbar sind, gingen die Indikationen für den Einsatz des Pulmonalarterienkatheters deutlich zurück (Vincent, 2012). Dennoch spielt das System bei komplexen Fällen nach wie vor noch eine wichtige Rolle (Teboul et al., 2016; Vincent et al., 2008). Es ermöglicht ein gleichzeitiges Monitoring von pulmonalarteriellen Druck, Füllung und Auswurfsleistung des Herzens, sowie die Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung. Die korrekte Interpretation dieser Daten erfordert jedoch Erfahrung und eine adäquate Einbettung in den klinischen Kontext. Der Pulmonalarterienkatheter wird in der Regel durch die Vena jugularis oder die Vena subclavia in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt und zur Überprüfung der Lage werden kontinuierlich

Druckkurven aufgezeichnet. Das Herzzeitvolumen wird beim Pulmonalarterienkatheter mit dem Prinzip der Thermodilution erfasst. Bei der klassischen Methode wird eine bestimmte Menge einer kalten Injektionslösung in den rechten Vorhof injiziert und der Temperaturverlauf in der Pulmonalarterie mittels eines Thermistors gemessen. Bei einer moderneren Methode wird das Blut in der Vena cava superior intermittierend durch ein thermisches Filament in modifizierten Kathetern erhitzt und das Herzzeitvolumen so nahezu kontinuierlich messbar. Die Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution unterliegt der Stewart-Hamilton-Formel, in welcher die Herzleistung in umgekehrter Relation zur Konzentration und absoluten Durchlaufzeit einer Indikatorlösung durch das Herz, somit der Fläche unter der Kurve berechnet wird (Stewart, 1921). Bei Verwendung eines Temperaturindikators wird ein patientenspezifischer Kalibrationsfaktor angewandt, der die spezifische Temperaturmasse des Patientenblutes und des Injektats berücksichtigt.

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) * V_i * K}{\int_0^{inf} \Delta T_b * dt}$$

Formel 2: Modifizierte Stewart-Hamilton-Formel

*HZV – Herz-Zeit-Volumen; T_b – Temperatur des Patientenblutes, T_i – Temperatur des Injektats; V_i – Injektatvolumen; K – spezifischer Koeffizient für Gewicht und Wärmekapazität von Blut und Injektat; $\int_0^{inf} \Delta T_b * dt$ – Fläche unter der Thermodilutionskurve*

3.1.2. Transkardiopulmonale Thermodilution

Die transkardiopulmonale Thermodilution wird im PiCCO-Monitor (PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) seit über zwanzig Jahren angewandt. Das Prinzip ist ähnlich dem des Pulmonalarterienkatheters, doch verzichtet man auf die Katheterisierung der Pulmonalarterie und benötigt einen zentralvenösen und einen arteriellen Katheter, an den jeweils ein Thermistor gekoppelt ist. Nach Injektion einer gekühlten Kochsalzlösung in die zentrale Vene wird die Temperatur anschließend am arteriellen Thermistor gemessen. Dieser Ansatz ermöglicht unter anderem die Messung des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) sowie des intrathorakalen Thermovolumens. Zudem lässt sich das intrathorakale Blutvolumen und das extravaskuläre Lungenwasser berechnen. Wichtiger Bestandteil dieses Monitoringsystems ist die Möglichkeit einer kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung mittels Pulsconturverfahren, welches unten genauer beschrieben werden soll (siehe 3.2.2, Seite 12).

Bei der Messung des Herzzeitvolumens mittels transkardiopulmonaler Thermodilution wird ebenso wie beim Pulmonalarterienkatheter die Stewart-Hamilton-Formel angewandt. Der Unterschied besteht in dem Weg, den die kalte Indikatorlösung zu passieren hat. Im Vergleich zum Weg beim Pulmonalarterienkatheter fließt das Blut bei der transkardiopulmonalen Thermodilution vom rechten Vorhof über die rechte Kammer und in den Pulmonalkreislauf. Anstatt wie beim Pulmonalarterienkatheter hier bereits den Thermistor zu erreichen, fließt das Blut gemischt mit dem kalten Kochsalzbolus weiter durch die Lunge und das linke Herz in eine große Arterie des Körperkreislaufs. Die Kurve des Temperaturverlaufs hat daher eine längere Erscheinungszeit, eine niedrigere maximale Temperaturtude und braucht länger, um wieder zur Ursprungstemperatur zurückzukehren.

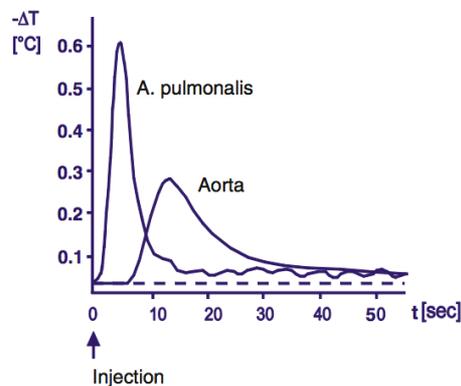


Abbildung 2: Thermodilutionskurven bei Verwendung des Pulmonalarterienkatheters und transkardiopulmonaler Methoden (nach (Sakka et al., 2012))

Durch die erweiterte Analyse der mittels Indikator-dilution erhaltenen Kurven erlauben die Messsysteme die Berechnung weiterer intrathorakaler Volumina. Zur Bestimmung des Verteilungsvolumens eines Indikators wird die so genannte mittlere Durchgangszeit eines Indikators (engl. Mean Transit Time = MTT) herangezogen. Diese kann aus der Dilutionskurve gewonnen werden und beschreibt den Zeitpunkt nach Injektion des Indikators, an dem die Hälfte des Indikators durch den Messpunkt geflossen ist. Die zwei Faktoren Herzzeitvolumen und Mean Transit Time bestimmen das Verteilungsvolumen des Indikators in folgendem Zusammenhang:

$$V_{\text{Indikator}} = \text{HZV} * \text{MTT}_{\text{Indikator}}$$

Formel 3: Berechnung des Verteilungsvolumens eines Indikators mittels der Mean Transit Time.

Bei der Thermodilution wird eine kalte Flüssigkeit als Indikator verwendet, wobei die Temperatur bei der Passage durch den Thorax nicht strikt intravasal bleibt. Mit oben genannter Formel wird daher das so genannte intrathorakale Thermovolumen (ITTV) bestimmt, welches neben dem Blutvolumen auch das extravasale Lungenwasser (EVLW) beinhaltet und mit folgendem Schema veranschaulicht werden kann:

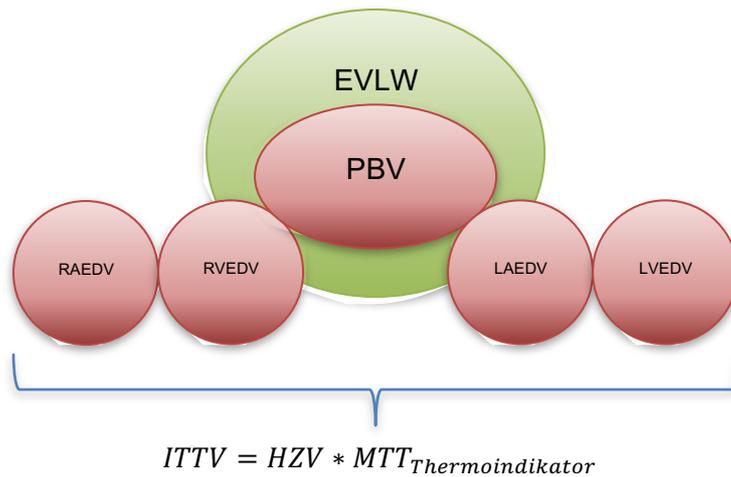


Abbildung 3: Schematische Darstellung des intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

RAEDV – Rechtsatriales Enddiastolisches Volumen; RVEDV – Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen; PBV – Pulmonales Blutvolumen; EVLW – Extravasales Lungenwasser; LAEDV – Linksatriales Enddiastolisches Volumen; LVEDV – Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen

Mit der Verwendung eines intravasal verbleibenden Indikators wie zum Beispiel Indomethacin lässt sich das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), bestehend aus den Herzhöhlen und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) berechnen. Das extravasale Lungenwasser bleibt davon unberücksichtigt.

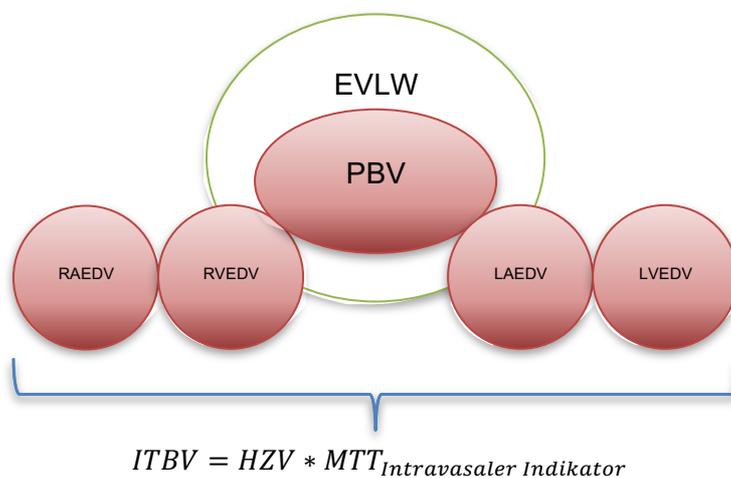


Abbildung 4: Schematische Darstellung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

Die Differenz dieser beider Indikator-Verteilungsvolumina ergibt schließlich das extravasale Lungenwasser, ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des pulmonalen Flüssigkeitszustandes von Patienten.

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

Formel 4: Extravasales Lungenwasser (EVLW)

Die transkardiopulmonale Indikator-dilution wird heutzutage jedoch mittels nur einem Indikator, der gekühlten Kochsalzlösung, durchgeführt. Um hierbei dennoch Aufschlüsse über das intravasale Volumen, insbesondere über das globale enddiastolische Volumen (GEDV), zu erlangen, wurde die so genannte Down Slope Time (DST) von Newman festgelegt (Newman et al., 1951). Diese ermöglicht die Bestimmung der größten Kammer in hintereinander geschalteten Mischkammern, im hier beschriebenen Schema also das pulmonale Thermovolumen (PTV), welches sich aus dem EVLW und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) zusammensetzt. Wird der Verlauf der Thermodilutionskurve logarithmisch skaliert, so wird der linear abfallende Bereich als Down Slope Time bezeichnet.

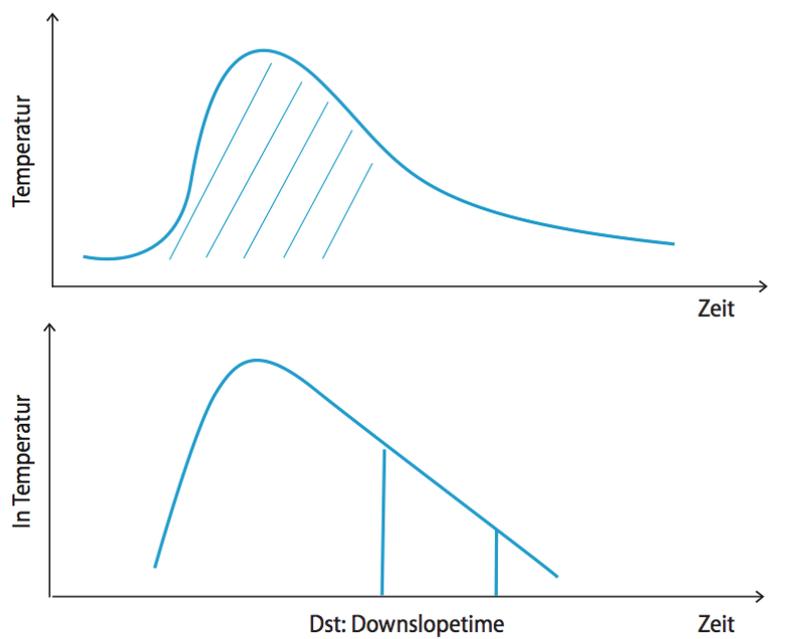
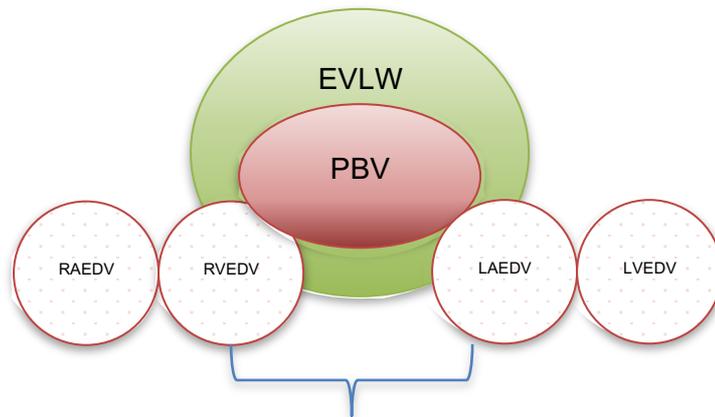


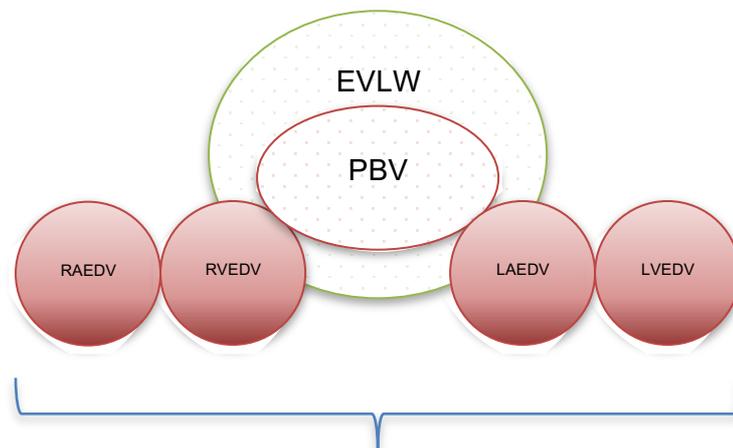
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Down Slope Time (Huber and Rockmann, 2008)



$$PTV = HZV * DST_{Thermoindikator}$$

Abbildung 6: Schematische Darstellung des pulmonalen Thermovolumens und der Berechnung des Verteilungsvolumens eines Indikators im größten Kompartiment mit der Down Slope Time (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

Ein für den Kliniker wichtiger Vorlastparameter ist das globale enddiastolische Volumen (GEDV), welches das enddiastolische Volumen in den vier Herzhöhlen beschreibt. Dieses lässt sich nach folgender Formel leicht berechnen:



$$GEDV = ITTV - PTV$$

Abbildung 7: Schematische Darstellung des globalen enddiastolischen Volumens (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

Um nun Rückschlüsse auf den Volumenstatus der Lunge zu erlangen, bleibt bei der alleinigen Thermodilution ohne zweiten Indikator die Bestimmung des ITBV und damit die des EVLW

offen. Sakka et al. konnten zeigen, dass die folgende Formel eine Bestimmung des ITBV zulässt, ohne aber die Doppelindikatorenmethode anwenden zu müssen (Sakka et al., 2000b):

$$ITBV = 1.25 * GEDV - 28.4 \text{ ml}$$

Formel 5: Berechnung des intrathorakalen Blutvolumens (nach (Sakka et al., 2000b))

Damit lässt sich das ELVW wie bei der Doppelindikatorenmethode aus der Differenz von ITTV und ITBV errechnen.

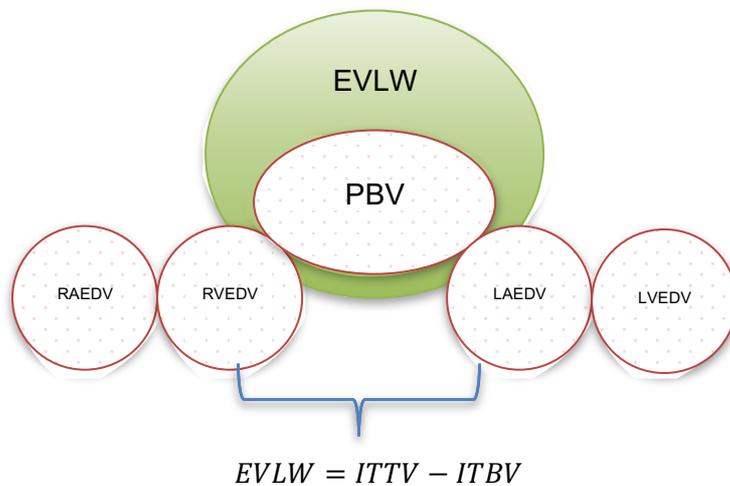


Abbildung 8: Schematische Darstellung des extravasalen Lungenwassers (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

3.2. Pulskonturanalyse

3.2.1. Phasen der Pulskurve

Mit jeder kardialen Kontraktion und damit mit jedem Herzschlag wird das ausgestoßene Blut aus den Ventrikeln in Fluss und Druck umgewandelt, so dass eine typische Pulsation in den Gefäßen des ganzen Körpers entsteht. Druck und Blutfluss in der aufsteigenden Aorta resultieren aus der Interaktion zwischen dem Herzen und dem arteriellen System. Übersteigt der linksventrikuläre Druck den Aortendruck, so wird dieser Druck die treibende Kraft für die Bewegung des Blutes in die Aorta. Mit dem Öffnen der Aortenklappe beginnt die Systole und der Auswurf des Blutes aus dem Herzen. Der Einschnitt der Druckkurve beschreibt den

Schluss der Aortenklappe und damit das Ende der Systole, die Fläche unter der Kurve bis zu dieser Einkerbung spiegelt das Schlagvolumen wider (Huber and Rockmann, 2008).

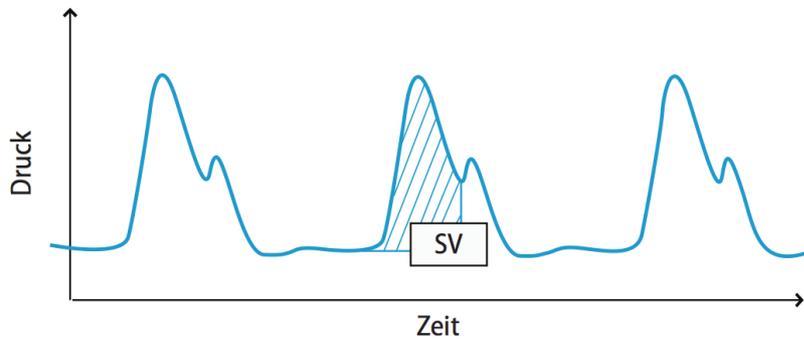


Abbildung 9: Pulskontur (Huber and Rockmann, 2008)

Ein wichtiges Ziel des hämodynamischen Monitorings stellt die möglichst schnelle Erfassung von Veränderungen in der Hämodynamik von kritisch kranken Patienten dar. Dazu wurden verschiedene Verfahren zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens mittels der Analyse der Pulskontur entwickelt. Damit können Veränderung der hämodynamischen Situation des Patienten schnell erfasst und behandelt werden. Wie bereits oben beschrieben dient folgende Formel als Grundlage zur Errechnung des HZV:

$$HZV = HF * SV$$

Formel 6: Berechnung des Herzzeitvolumens

HZV – Herzzeitvolumen; HF – Herzfrequenz; SV – Schlagvolumen

Bei der Pulskonturanalyse wird anhand der Druckform einer Arterie das Schlagvolumen eines jeden Pulsschlags bestimmt. Dabei gilt folgende Formel:

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

Formel 7: Berechnung des Schlagvolumens

SV – Schlagvolumen; A_{Sys} – arterieller Blutfluss in der Systole, damit also die Fläche unter der Pulskurve im systolischen Anteil; Z_{Ao} – Impedanz der Aorta bzw. der großen Arterien

Die Schwierigkeit besteht dabei vor allem in der Berücksichtigung der Impedanz der Aorta bzw. der großen Arterien (Z_{Ao}), die sich sowohl interindividuell als auch innerhalb des

Individuums unterscheiden kann. Wesseling et al. entwickelten auf der Basis der von Otto Frank beschriebenen Windkessel-Funktion der Aorta und der großen Arterien (Frank, 1899) ein so genanntes Windkessel-Modell, welches die Abschätzung der arteriellen Impedanz sowie Ihrer Compliance ermöglicht (Wesseling et al., 1993). Es beinhaltet den arteriellen Mitteldruck (MAP) zur Beurteilung der druckabhängigen Änderungen des Aortenquerschnitts. Des Weiteren wird der periphere Gefäßwiderstand einberechnet. Dieses Modell bietet die Grundlage für alle gängigen Geräte zur Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels Pulskonturanalyse.

3.2.2. Die Pulskonturanalyse mittels PiCCO-System

Die Pulskonturanalyse mittels PiCCO-Technologie benötigt eine Kalibrierung mittels einer Thermodilution. Dabei ermittelt das System einen patientenspezifischen Kalibrationsfaktor, der unter anderem aus dem systemvaskulären Widerstand (SVR = systemvascular resistance), aus dem MAP und dem ermittelten HZV errechnet wird. Zudem beinhaltet die Berechnung des HZV die oben genannte spezifische Compliance der Aorta, ermittelt aus der Thermodilutionskurve und dem SVR. Damit versucht das System limitierende Faktoren wie interindividuelle Unterschiede in diesen Parametern zu eliminieren. Letztlich wird mittels diesem patientenspezifischen Kalibrationsfaktor zusammen mit der Fläche unter der Kurve das momentane Schlagvolumen ermittelt. Multipliziert mit der Herzfrequenz ergibt sich dann das Herzzeitvolumen.

$$HZV_{Pulskontur} = HF * k * \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C_{Aorta} * \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Formel 8: Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse und patientenspezifischem Kalibrationsfaktor (modifiziert nach (Huber and Rockmann, 2008))

HZV – Herzzeitvolumen; HF – Herzfrequenz; k – patientenspezifischer Kalibrationsfaktor; P(t) – Druckveränderung in Abhängigkeit von der Zeit; SVR – Systemvaskulärer Widerstand (berechnet aus dem MAP/HZV_{Thermodilution}); C_{Aorta} – Compliance der Aorta; dP/dt – Form der arteriellen Druckkurve

Bei jeder durchgeführten Thermodilution wird der Kalibrationsfaktor automatisch neu berechnet. Der Hersteller PULSION Medical Systems AG empfiehlt eine Rekalibrierung mindestens alle 8 Stunden, bei kreislaufinstabilen Patienten wird eine häufigere Kalibration empfohlen ("Pulsion Internetseite, PiCCO - Technologie," n.d.). Die hier vorliegende Arbeit soll unter anderem die Genauigkeit der Pulskonturanalyse trotz ausbleibender Rekalibrierung über 24 Stunden untersuchen.

3.2.3. Die Pulskonturanalyse mittels FloTrac™/Vigileo™ -System

Das FloTrac™/Vigileo™-System der Firma Edwards ermöglicht eine Bestimmung des Herzzeitvolumens ohne externe Kalibrierung. Das Gerät benötigt zur Errechnung des Herzzeitvolumens neben der arteriellen Pulskonturmessung lediglich die patientenspezifischen Angaben Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe. Diese Methode wurde erstmals 2005 von Manecke et al. beschrieben (Manecke, 2005).

Beim FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus werden zur Berechnung des Herzzeitvolumens peripher arteriell gemessene Messparameter verwendet. Wie bereits beschrieben berechnet man das Herzzeitvolumen klassisch als Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz. Die Firma Edwards verwendet bei Ihrem System jedoch anstatt der Herzfrequenz die Pulsfrequenz, es werden also nur hämodynamisch wirksame Herzaktionen berücksichtigt, welche einen als Puls im Sinne einer arteriellen Drucksteigerung messbaren linksventrikulären Auswurf bewirken ("Edwards Internetseite, Algorithmusdetail," n.d.).

Das Schlagvolumen wird nun mittels eines speziellen Algorithmus aus der Druckkurve der Arterie berechnet. Dazu tastet der FloTrac™-Sensor die Pulskurve hundertmal pro Sekunde ab, um dann in 20 Sekunden aus 2.000 Datenpunkten und zusammen mit demographischen Patientendaten eine Standardabweichung des arteriellen Druckes (σAP) zu berechnen. Boulain et al. konnten zeigen, dass zwischen dem Schlagvolumen und dem Pulsdruck eine Proportionalität besteht (Boulain et al., 2002). Die ermittelte Standardabweichung als Teilparameter des Schlagvolumens ist daher ebenfalls proportional zum Pulsdruck. Die Firma Edwards beschreibt nun einen Umrechnungsfaktor K_{hi} (χ), in welchen konstante patientenspezifische biometrische Parameter (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht) und einige weitere Parameter einfließen, die in einem 60-Sekunden-Intervall ständig reevaluiert werden und auf der Grundlage wissenschaftlicher Arbeiten (Langewouters et al., n.d.) auf die arterielle Compliance und den peripheren Widerstand rückschließen lassen. Langewouters gibt diesbezüglich an, dass sich die Compliance der Aorta unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und arteriellem Mitteldruck mit hinreichender Genauigkeit schätzen lässt und sich unabhängig von der Gabe vasoaktiver Substanzen verhält (Langewouters et al., n.d.). Ebenso gibt Edwards an, dass aufgrund von Veränderungen der Pulskurve wie Steilheit, Symmetrie oder Kurtosis Rückschlüsse auf Abläufe und Veränderungen des Gefäßtonus gezogen werden können, die dann mittels entwickelter mathematischer Funktionen ständige Korrekturen am ermittelten Schlagvolumen ermöglichen ("Edwards Internetseite, Algorithmusdetail," n.d.).

Der diese genannten Eigenschaften beinhaltende Faktor K_{hi} (χ) ermöglicht zudem eine Umrechnung der Standardabweichung σAP von mmHg in ml/Schlag, indem er mit dieser Standardabweichung multipliziert wird. Die exakte Zusammensetzung des Faktors (χ) wird

vom Hersteller im Detail nicht veröffentlicht. Das Schlagvolumen setzt sich nun aus folgender Formel zusammen:

$$SV = \sigma AP * \chi$$

Formel 9: Berechnung des Schlagvolumens mittels der Standardabweichung der arteriellen Pulskurve und der multivariaten Polynomgleichung χ ("Edwards Internetseite, Algorithmusdetail," n.d.).

σAP – Standardabweichung des arteriellen Pulsdrucks in mmHg (proportional zum Pulsdruck); χ – Multivariater Umrechnungsfaktor Khi (Proportional zum Einfluss der Compliance auf den Pulsdruck)

Durch die beschriebenen Berechnungen soll eine Analyse der Pulskontur ermöglicht werden, so dass auf regelmäßige externe Kalibrierungen insbesondere bei sich ändernden hämodynamischen Verhältnissen verzichtet werden kann.

Edwards nennt das Herzzeitvolumen arterial pressure-based cardiac output (APCO) und gibt folgende Formel vor:

$$APCO = PR * \sigma AP * \chi$$

Formel 10: Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-System der Firma Edwards ("Edwards Internetseite, Algorithmusdetail," n.d.).

APCO – arterial pressure-based cardiac output; PR – Pulsrate; σAP – Standardabweichung des arteriellen Pulsdrucks in mmHg (proportional zum Pulsdruck); χ – Multivariater Umrechnungsfaktor Khi (Proportional zum Einfluss der Compliance auf den Pulsdruck)

3.3. Weitere Möglichkeiten zur Messung des Herzzeitvolumens

Neben den genannten Methoden des Pulmonalarterienkatheters, der transkardiopulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse wurden einige weitere, größtenteils weniger invasive Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens entwickelt. Dazu zählt die Messung mittels transösophagealer Echokardiographie. Diese semi-invasive Methode beurteilt die Kreislauffunktion mittels Ultraschall durch den Ösophagus. Dabei ist die Komplikationsrate äußerst gering, dennoch ist diese Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers sowie von interindividuellen Schwankungen durch die Untersucher abhängig. Gemessen werden die Klappenöffnungsfläche der Aorta sowie der Fluss des Blutes darüber. Daraus lässt sich dann das Herzzeitvolumen berechnen (Perrino et al., 1998). Eine Weiterentwicklung des Systems beinhaltet die Möglichkeit zur kontinuierlichen Messung des HZV mittels Doppler-Technik im Rahmen einer endoösophageal liegenden Sonde.

Eine neue und nicht-invasive Methode schätzt das Herzzeitvolumens anhand von aus dem EKG und der am Finger gemessenen transkutanen Pulsoxymetrie erhobenen Daten und bildet daraus die so genannte „modified pulse wave transit time“ (mPWTT). Diese Methode wird „estimated continuous cardiac output“ genannt (esCCO). Bisläng gibt es nur vereinzelte Untersuchungen zur Anwendbarkeit im klinischen Kontext, im Wesentlichen scheint die Vorhersage des Herzzeitvolumens den Ansprüchen nicht zu genügen, wenn auch weitere und umfassendere Studien zur Evaluation noch fehlen (de Waal et al., 2009; Terada et al., 2016). Mittels Bioimpedanz-Kardiographie wurde ein nicht-invasives Verfahren entwickelt, welches durch Analyse von Widerstandsveränderungen im Thorax Rückschlüsse auf das Flüssigkeitsvolumen sowie auf die Veränderungen beim Blutausswurf ermöglicht. Dabei kommt hochfrequenter Wechselstrom mit einer sehr niedrigen Amplitude zum Einsatz, eine Ableitung des Stroms erfolgt über an der Brustwand angebrachten Elektroden. Der damit gemessene Widerstand ist umgekehrt proportional zum Flüssigkeitsvolumen im Thorax. Da Blut im Vergleich zu Fett und Luft eine deutlich bessere Leitfähigkeit besitzt (Miklavčič et al., 2006), verspricht man sich eine Aussagekraft über die Volumenverhältnisse während der einzelnen Phasen der Herzaktion. Diese Methode wurde durch Trinkmann et al. im Vergleich zur Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels kardialen MRT untersucht, wobei große Differenzen der Werte festgestellt werden konnten und das Verfahren derzeit nicht für den klinischen Kontext geeignet scheint (de Waal et al., 2009; Trinkmann et al., 2016). Suehiro et al. untersuchten die Bioimpedanz-Kardiographie an Kindern und konnten durchaus vergleichbare Werte mit bereits etablierten Methoden der Herzzeitvolumen-Messung bei Kindern feststellen (Suehiro et al., 2016).

II. FRAGESTELLUNG

Während die punktuelle Einschätzung des Herzzeitvolumens mittels transkardiopulmonaler Thermodilution als dem Pulmonalarterienkatheter gleichermaßen valide bewertet wurde (Buhre et al., 1999; de Waal et al., 2009; Fakler et al., 2007; Friesecke et al., 2009; Holm et al., n.d.; Marx et al., 2005; Morgan et al., 2008; Reuter et al., 2010; Segal et al., n.d.; Vincent et al., 2011), bleibt die korrekte kontinuierliche Überwachung des Herzzeitvolumens von schwer kranken Patienten jedoch weiterhin schwierig (Ganter et al., 2016). Ein Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung des Herzzeitvolumens stellt die Analyse der arteriellen Pulscurve dar, anhand welcher Informationen zum momentanen Herzzeitvolumen geliefert werden können.

Für die vorliegende Arbeit wurde die Stabilität der Herzzeitvolumenmessung mittels kontinuierlicher Pulskonturanalyse durch das PiCCO *plus*-System (PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland; PiCCO = Pulse index Continuous Cardiac Output) sowie durch das FloTrac™/Vigileo™-System mit der Software der dritten Generation (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA) untersucht.

Eine Besonderheit der Studie war eine bevorzugte Auswahl der Patienten mit sehr instabilen Kreislaufverhältnissen und besonderer Krankheitsschwere. Ebenso wurde ein Augenmerk auf Patienten mit Katecholamintherapie gelegt. Besonders diese schwerkranken Patienten könnten von zuverlässigen und gleichzeitig möglichst wenig invasiven Verfahren der Herzzeitvolumenbestimmung profitieren. Dennoch konnte in bisherigen Untersuchungen gezeigt werden, dass das FloTrac™/Vigileo™-System allenfalls bei stabilen Patienten mit wenigen Änderungen der Kreislaufsituation zufriedenstellende Werte für das Herzzeitvolumen lieferte, bei hämodynamisch instabilen Patienten konnten jedoch überwiegend ungenaue Messwerte erhoben werden (Critchley, 2011; Marque et al., 2013; Montenij et al., 2016; Palmers et al., 2012; Tsai et al., 2013).

Die mittels Thermodilution kalibrierte Pulskonturmessung des PiCCO *plus* wurde bereits in vielfachen Studien als eine im klinischen Alltag verlässliche Methode evaluiert (Buhre et al., 1999; Della et al., 2002; Felbinger et al., 2002; Godje et al., 2002; Metzelder et al., 2014; Monnet et al., 2010; Palmers et al., 2012; Rauch et al., 2002; Zollner et al., 2000). Die meisten Studien wurden an Patienten während kardiochirurgischer Interventionen durchgeführt. Bislang wenige Arbeiten untersuchten die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO bei

besonders kreislaufinstabilen Patienten und stellten auch bei dieser Methode im klinischen Alltag wenig akzeptable Messergebnisse fest (Critchley, 2011; Rödiger et al., 1999).

In Zusammenhang damit stellt sich die Frage nach der Häufigkeit der notwendigen Rekalibrierungen der Pulsconturanalyse des PiCCO *plus*. So scheint die Methode weniger Kalibrationszyklen zu brauchen, führt man die Messung an kreislaufstabilen Patienten durch (Buhre and Rex, 2008; Huber et al., 2015; Saugel et al., 2017). Eine feste Angabe zur Frequenz der Kalibrierungen bei instabilen Patienten ist daher schwer zu machen. Huber et al. konnten zeigen, dass vielmehr große Veränderungen des mittels Pulsconturanalyse ermittelten Herzzeitvolumens im Vergleich zum kalibrierten Wert am Zeitpunkt *null* auch für die nachfolgenden Parameter ungenaue Werte ergab, so dass dann eine Kalibrierung erfolgen sollte (Huber et al., 2015).

Es wurde auch in dieser Studie untersucht, inwiefern eine korrekte kontinuierliche Überwachung von der Häufigkeit der Kalibrierung beim PiCCO *plus*-System und von Änderungen zum vorausgehenden kalibrierten Wert abhängt.

Einwächter et al. untersuchten in einer Vorgängerstudie die Genauigkeit der Pulsconturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit der Software der zweiten Generation. Dabei konnte festgestellt werden, dass dieses System hohe Werte des Herzzeitvolumens eher unterschätzte, niedrige eher überschätzte (Einwaechter et al., 2010). Außerdem zeigte sich, dass der insgesamt dem PiCCO *plus*-System unterlegene Algorithmus des FloTrac™/Vigileo™ dennoch Richtungen und Trends des Herzzeitvolumens in dem der PiCCO *plus* – Pulsconturanalyse ähnlichem Maße einschätzte. Unter der Idee einer zum PiCCO *plus* analogen „Kalibrierung“ des Ausgangswertes auf den mittels Thermodilution ermittelten Ursprungswert wurde eine Korrektur aller Herzzeitvolumina des FloTrac™/Vigileo™ durchgeführt und eine deutlich bessere Übereinstimmung festgestellt. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde diese Möglichkeit zur Korrektur der Pulsconturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ beleuchtet.

Wenige Studien untersuchten bislang die Fähigkeit einer adäquaten Trenderkennung der verschiedenen Systeme zur Messung des Herzzeitvolumens (Critchley et al., 2010; Metzelder et al., 2014). Diesbezüglich entwickelten Critchley et al. eine Analyse mittels *Polar-Plot*, welche auch in dieser Arbeit Anwendung zur Beurteilung der Trenderkennung der Pulsconturanalysen der PiCCO *plus*- sowie FloTrac™/Vigileo™-Systeme fand (Critchley et al., 2010).

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden sowohl mittels PiCCO *plus*-System (Thermodilution und Pulskonturanalyse) als auch mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelte Herzzeitvolumina auf die Körperoberfläche des Patienten oder der Patientin indiziert. Im klinischen Alltag werden damit interindividuell vergleichbare Indices geschaffen. Auch alle zusätzlich ermittelten Herz-Kreislauf-Parameter wurden in der indizierten Form analysiert. Für das Herzzeitvolumen wird dann beispielsweise vom *Herzindex* gesprochen.

Des Weiteren wurden sowohl weibliche als auch männliche Patienten unter dem Begriff *Patient* zusammengefasst.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studienart und Patientengut

Die Datenerhebung der prospektiven Studie erfolgte im Zeitraum vom März 2010 bis August 2010 mit Patienten der ehemaligen Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar, München.

Bei allen Patienten bestand die klinische Indikation zur erweiterten hämodynamischen Überwachung, weswegen bereits ein arterieller Katheter und ein zentraler Venenkatheter gelegt worden waren. Für die Studie wurden keinerlei zusätzlichen Zugänge gelegt. Das Monitoring mit dem PiCCO-System (PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) wurde im Rahmen der Studie somit ausschließlich um das FloTrac™/Vigileo™-System (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA) erweitert. Dabei wurde der FloTrac™-Sensor an dem liegenden femoralarteriellen Katheter mit dem PiCCO *plus*-Sensor in Serie angeschlossen.

Die Therapie- und Pflegemaßnahmen der Patienten und der alltägliche Stationsablauf wurden während der Messungen nicht beeinflusst.

1.1. Einschlusskriterien

Es wurden nur intensivpflichtige, bevorzugt kreislaufinstabile Patienten in die Studie eingeschlossen. Einziges weiteres Einschlusskriterium war die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, welche ausschließlich im Rahmen der klinischen Diagnostik und Therapie gestellt wurde und damit strikt unabhängig von der Studie war.

1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten jegliche Erkrankungen oder Normvarianten, die einen Einfluss auf die Flussbedingungen des Indikators im Blut hatten. Hierzu zählen beispielsweise Klappeninsuffizienzen, intrakardiale Shunts, extrakorporale Zirkulationen oder rasche Temperaturveränderungen im Körper des Patienten (Heerdt et al., 2001; Sami et al., 2007). Patienten nach Hemipneumektomie weisen veränderte Flussmengen und –wege durch die Lunge auf, so dass auch diese Gruppe ausgeschlossen werden musste. Patienten mit Aortenaneurysmata wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen, da deren ITBV und

GEDV bei femoralarterieller Katheterisierung überschätzt würde (Litton and Morgan, 2012, p. 20; Tannenbaum et al., 1993). Baulig et al. konnten zeigen, dass das mittels transkardiopulmonaler Thermodilution gemessene Herzzeitvolumen bei Patienten mit intraaortalen Ballonpumpen unberührt blieb, die Pulsconturanalyse lieferte darunter jedoch keine zuverlässigen Werte (Baulig et al., 2007), so dass auch diese Therapiemaßnahme ein Ausschlusskriterium für unsere Studie darstellte.

2. Studienablauf

2.1. Versuchsaufbau

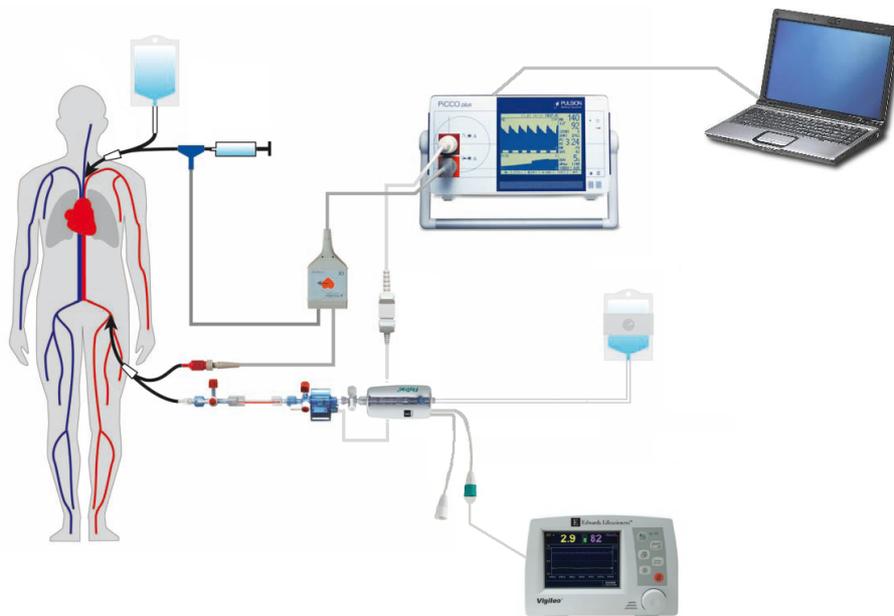


Abbildung 10: Versuchsaufbau modifiziert nach Schemata der Firmen PULSION und Edwards

Das Monitoring mit dem PiCCO *plus*-Gerät (Firma PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) wurde mit dem Modell PC8100 (Software Version V7.1 non US) durchgeführt. Das Gerät verfügt über je einen Eingang für das arterielle Drucksignal und für die arterielle Temperaturmessung. Für die Übertragung der arteriellen Druckkurve auf den Monitor des Patienten und für eine mögliche Verkabelung mit einem Computer sind zwei Ausgänge am PiCCO *plus*-Monitor vorhanden.

Die kontinuierliche Überwachung des Patienten erfolgte mit der Pulsconturanalyse, bei der das Gerät aus dem arteriellen Pulscurvenverlauf und dem patientenspezifischen Kalibrationsfaktor sowie weiteren Faktoren das Herzzeitvolumen des Patienten errechnet (vgl. dazu 3.2.2 Die Pulsconturanalyse mittels PiCCO-System, Seite 12). Die Kalibrierung der Pulsconturanalyse erfordert eine Thermodilutionsmessung. Bei der Durchführung einer Thermodilution muss vor der Injektion des Indikators stets ein Nullabgleich mit der Atmosphäre stattfinden und der zentrale Venendruck (ZVD) beim liegenden Patienten gemessen werden. Dieser ZVD wird im Konfigurationsfenster des PiCCO *plus*-Monitors eingetragen. Die nun folgende Thermodilutionsmessung besteht aus drei Einzelmessungen mit einem definierten Volumen gekühlter, steriler und isotoner Natriumchlorid-Lösung. Bei jeder Thermodilutionsmessung wird die Pulsconturanalyse automatisch rekaliert.

Für die Studie wurde ein spezieller PiCCO *plus*-Monitor verwendet, bei welchem die Funktion der automatischen Rekalibrierung der Pulsconturanalyse bei einer erfolgten Thermodilution durch die Firma PULSION, Medical Systems AG, München deaktiviert worden war. Darin bestand der einzige Unterschied zum handelsüblichen Modell. Zu Beginn der Messung erfolgte eine einmalige manuelle Kalibrierung der Pulsconturanalyse auf eine erste Thermodilutionsmessung, alle weiteren Thermodilutionen hatten keinen Einfluss mehr auf die Pulsconturanalyse. Damit war es möglich regelmäßige Thermodilutionsmessungen durchzuführen, um genaue Werte für das Herzzeitvolumen des Patienten zu erhalten und trotzdem zugleich die Genauigkeit der Pulsconturanalyse über mehrere Stunden zu überprüfen.

Bei der Bereitstellung des Gerätes wurden alle gleichbleibenden Basiskonfigurationen wie Datum, Uhrzeit und Injektatvolumen etc. eingestellt.

Im Rahmen des Monitorings mit dem FloTrac™/Vigileo™-System wurde als Druckabnehmer der FloTrac™-Sensor MHD8R der Firma Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA verwendet. Als Monitor kam das Vigileo™-Modell MHM1E (Firma Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA) zum Einsatz, ein handelsübliches Gerät mit der Software der dritten Generation (Version V03.02). Neben Standardeinstellungen wie Datum und Uhrzeit etc. war auch die Frequenz einzustellen, mit der die einzelnen Herzindex-Werte auf dem Monitor angezeigt werden sollten. Der Monitor wurde auf die Speicherung von minütlichen Werten und damit auf die höchstmögliche Frequenz eingestellt.

Als arterieller Katheter wurde der PULSIOCATH Thermodilutionskatheter für Erwachsene der Firma PULSION Medical Systems AG, München (Artikelnummer PV2015L20N) verwendet. Der Durchmesser des Katheters beträgt 5 French sowie eine Nutzlänge von etwa 20 cm. Er verfügt über zwei Schenkel, wovon einer zum Temperaturverbindungskabel PC80150 (Firma

PULSION Medical Systems AG, München) führt, der andere Schenkel verbindet die Arterie mit einem Druckabnehmer zur Registrierung des arteriellen Druckes.

Im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels PiCCO wurde unabhängig von der Studie der PULSION Einweg-Druckabnehmer PiCCO Monitoring Kit PV8115CVP verwendet, welcher beim Aufbau des Versuchs gegen den Einweg-Druckabnehmer DELTRAN® I (Firma Utah Medical Products, Inc., West Midvale, Utah, USA) ohne Spülvorrichtung ausgetauscht wurde. Zusätzlich wurde vor diesem Druckabnehmer der Dreiwegehahn „Discofix®-3“ (Artikelnummer 4095120, Firma Braun Melsungen AG, Melsungen) angeschlossen, der einen gleichzeitigen Nullabgleich mit der Atmosphäre für beide Drucksensoren ermöglichte.

Der FloTrac™-Sensor mit integrierter Spülvorrichtung wurde dann in Reihe direkt nachfolgend dem Drucksensor des PiCCO *plus*-Systems angeschlossen und mit der Spülflüssigkeit Natriumchlorid verbunden.

Beide Drucksensoren waren mittels monitorspezifischen Druckkabeln mit den jeweiligen Monitoren verbunden (PiCCO *plus*-System: PMK-206 (Firma Philips (Agilent), USA), FloTrac™/Vigileo™-System: APC09 (Firma Edwards Lifesciences LLC, Irvine, USA)).

Zur Messung der Injektattemperatur wurde das Injektattemperatur-Sensorgehäuse PV4046 an den distalen Schenkel des zentralvenösen Katheters angebracht und über das Injektattemperatur-Sensorkabel PC80109 mit dem PiCCO *plus*-Monitor verbunden.

Für die Sicherung der gemessenen Daten des PiCCO *plus*-Monitors wurde dieser über ein serielles Kabel mit einem handelsüblichen Laptop (Hewlett-Packard GmbH, Böblingen) verbunden, welcher mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP Professional, Version 2002 ausgestattet war. Die installierte Software PiCCO-VoLEF Data Acquisition for Win 32 (Version 6.0, PULSION Medical Systems AG, Munich, Deutschland) zeichnete die vom Gerät gemessenen Werte auf und registrierte ebenso alle Thermodilutionsmessungen und die dabei erfassten und errechneten Werte.

2.2. Messdurchführung

Bei allen Patienten wurde das Pulskontur-Herzeitvolumen mittels PiCCO *plus*-System und gleichzeitig mittels FloTrac™/Vigileo™-System über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen. Außerdem wurde alle vier Stunden eine Thermodilutionsmessung durchgeführt.

Zu Beginn der 24-Stunden-Messung wurden bei beiden Geräten die Grundeinstellungen wie beispielsweise Datum und Uhrzeit überprüft und die patientenspezifischen Daten Gewicht, Größe und Geschlecht eingegeben. Die Konfiguration des Vigileo™-Monitors erforderte zudem die Eingabe des Alters des zu messenden Patienten.

Vor Messbeginn wurde die Aufzeichnung der PiCCO *plus*-Daten auf dem Laptop gestartet. Nach erfolgtem Nullabgleich beider Pulskonturabnehmer mit der Atmosphäre konnte die 24-stündige Messung mittels FloTrac™/Vigileo™-System gestartet werden. Für die Messung mit diesem System musste über den gesamten Zeitraum der Messung weiter nichts mehr eingestellt oder verändert werden.

Der Start der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*-Gerätes erforderte eine einmalige Kalibrierung durch eine Thermodilutionsmessung. Vor Injektion musste der zentralvenöse Druck (ZVD) beim idealerweise horizontal liegenden Patienten gemessen und der gemessene Wert im PiCCO *plus* - Monitor eingestellt werden. Die nun folgende erste Thermodilutionsmessung bestand aus drei Einzelmessungen mit je 15 ml steriler und isotoner Natriumchlorid-Lösung als Indikator, welche auf eine Temperatur von $< 8^{\circ}\text{C}$ gekühlt war. Der Mittelwert dieser drei Einzelmesswerte für das Herzzeitvolumen wurde für die einmalige manuelle Kalibrierung der Pulskonturanalyse sofort im PiCCO *plus* - Monitor eingestellt. Im weiteren Verlauf erfolgte weder eine manuelle noch eine automatische Rekalibrierung des Pulskontur-Herzzeitvolumens, somit hatten alle weiteren Thermodilutionen keinen Einfluss auf die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*.

Alle vier Stunden erfolgte eine Thermodilution, welche wie bei der ersten Thermodilutionsmessung aus drei Einzelmessungen mit je 15 ml gekühlter, physiologischer Natriumchlorid - Lösung bestand. Vor jeder Thermodilution fand ein Nullabgleich gegen die Atmosphäre und die Messung des ZVD wie oben beschrieben statt. Unterschied zur ersten Thermodilutionsmessung war demnach einzig die fehlende Kalibrierung der Pulskonturanalyse.

2.3. Dokumentation der Messdaten

Bei jedem Patienten wurde ein Messprotokoll geführt, bei welchem jede Thermodilutionsmessung mit Datum und Uhrzeit vermerkt wurde, ebenso eine mögliche Katecholamintherapie und deren Dosierung zum Messzeitpunkt. Bei beatmeten Patienten wurde der positive endexpiratorische Druck (engl. Positive end-expiratory pressure = PEEP)

und die maximalen Beatmungsdrücke notiert. Des Weiteren wurden die Lage des Patienten, dessen kardialer Rhythmus, die Lage der arteriellen und venösen Zugänge, Gewicht, Größe, sowie die Zeit seit Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus, bzw. auf die Intensivstation 2/11 protokolliert.

Zur interindividuellen Vergleichbarkeit wurden sämtliche erhobenen Werte der Geräte automatisch auf die Körperoberfläche des Patienten bezogen und damit so genannte Indices errechnet (z.Bsp. Herzindex als Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche). Sämtliche Analysen im Ergebnisteil wurden daher mit indizierten Werten durchgeführt.

Alle gemessenen Werte wurden vom PiCCO *plus*-Gerät auf den Laptop übertragen, wobei die Software PiCCO-VoLEF Data Acquisition for Win 32 minütlich eine Speicherung der Daten vornahm.

Die minütlichen Herzindex-Werte des FloTrac™/Vigileo™-Monitors wurden manuell aus dem Anzeigefenster des Monitors ausgelesen und in Tabellenform erfasst, um so bei der Auswertung die jeweils korrespondierenden Pulskontur-Herzindices des PiCCO *plus*- sowie des FloTrac™/Vigileo™-Systems gegenüberstellen zu können.

Des Weiteren wurde für alle Patienten ein EKG-Ausdruck für den Zeitraum jeder Thermodilution erstellt.

3. Scoring Systeme

Seit etwa 30 Jahren werden auf Intensivstationen zunehmend so genannte Scoring Systeme oder kurz „Scores“ verwendet, welche unter anderem eine Möglichkeit bieten sollen, Patientengruppen vergleichbar zu machen, sie zu beschreiben, die Effektivität von Therapiemaßnahmen darzustellen und auch Kostentransparenz zu schaffen (Unertl and Kottler, 1997).

Vielfach evaluieren Scores die Prognose bzw. Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, erlauben eine Verlaufsbeurteilung oder beurteilen den Erfolg neuer Therapieverfahren. Damit soll die subjektive Einschätzung des ärztlichen Personals durch eine möglichst objektive Beurteilung gestützt werden (Bein and Unertl, 1993).

Des Weiteren ermöglichen manche Scores eine Erfassung des Behandlungsaufwandes und damit Kosten-Nutzen-Analysen und Qualitätskontrollen von Behandlungen (Bein and Unertl, 1993).

Im Rahmen der Studie wurden für alle Patienten drei verschiedene Scores berechnet, wovon zwei vor allem die Krankenhausletalität der Patienten evaluieren und ein dritter den erforderlichen Aufwand für die Behandlung und Pflege der Patienten erfasst.

Der APACHE II-Score (= Acute Physiology And Chronic Health Evaluation [Version 2]) beurteilt die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf der Intensivstation. Dabei werden während 24 Stunden die jeweils schlechtesten Parameter von zum Beispiel Temperatur, arteriellem Mitteldruck etc. dokumentiert und mit Punkten bewertet. Ebenso werden Diagnosegruppen, die Glasgow Coma Scale, das Alter und Operationen berücksichtigt. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine höhere Sterblichkeit (Knaus et al., 1985). Üblicherweise wird hierfür eine Formel verwendet, welche die „*predicted death rate*“, das heißt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit zu sterben, berechnet (Sakr et al., 2008).

$$\text{Logit} = -3,517 + (\text{APACHE II}) * 0,146$$

$$\text{predicted death rate (in \%)} = \frac{e^{\text{Logit}}}{(1 + e^{\text{Logit}})} * 100$$

Formel 11: predicted death rate (PDR) mittels APACHE II – Score (Sakr et al., 2008)

Der SAPS II (= Simplified Acute Physiology Score) beurteilt mit ähnlichen Parametern wie der APACHE II den Zustand des Patienten. Damit werden Patienten bezüglich der Krankheitsschwere vergleichbar (Le Gall et al., 1984). Häufig wird der SAPS II mit dem TISS-28 gekoppelt, der mittels Parametern für die Pflege eines Patienten den (Zeit-)Aufwand für seine Betreuung beurteilt. Dabei bedeutet jeder Punkt des TISS-28 10,6 Minuten Pflegezeit in einer 8-Stunden-Schicht der Pflegekraft (Cullen et al., 1974).

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 * (\text{SAPS II}) + 0,9971 * \ln((\text{SAPS II}) + 1)$$

$$\text{predicted death rate (in \%)} = \frac{e^{\text{Logit}}}{(1 + e^{\text{Logit}})} * 100$$

Formel 12: predicted death rate (PDR) mittels SAPS II – Score (Sakr et al., 2008)

4. Statistische Verfahren

Zur Berechnung und Darstellung mittels Graphen wurden die Statistik-Programme R der R Foundation for Statistical Computing sowie Prism 6 for Mac OS X der Firma GraphPad Software, Inc. verwendet und einige Berechnungen mittels Microsoft® Excel® für Mac 2011,

Version 14.0.0 (100825) der Firma Microsoft Corporation getätigt. Vor der Auswertung wurden alle Daten auf Ausreißer, Extremwerte oder Eingabefehler untersucht. Um kategoriale Daten zu beurteilen, wurden absolute und relative Häufigkeiten von Merkmalen in Prozent berechnet. Die Beurteilung von quantitativen Merkmalen erfolgte mittels Mittelwert und Standardabweichung.

4.1. Regression

Die lineare Regression beschreibt eine Gegenüberstellung zweier inhaltlich vergleichbarer Datensätze, die eine mit einer Geradengleichung zu beschreibende Korrelation aufweisen. Es stellt eine Optimierungsmethode dar. Je näher die Werte der beiden Datensätze beieinanderliegen, umso genauer lässt sich eine Geradengleichung ableiten.

4.2. Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient *ccc*

Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient (engl. concordant correlation coefficient – *ccc*) ist ein statistisches Mittel zur Beurteilung der Korrelation zwischen zwei Messwerten, die auf der 45°-Linie durch den Ursprung (45°₀) liegen. Diese Linie stellt die sogenannte Konkordanzlinie dar. In der Validierung eines Tests ist die Reproduzierbarkeit der Messungen von Untersuchung zu Untersuchung interessant. Ebenso stellt sich die Frage, ob eine Methode oder ein neues Messinstrument die mittels Goldstandard festgestellten Messwerte reproduzieren kann. Diese Validierungen werden häufig zum Beispiel mittels dem Pearsonschen Maßkorrelationskoeffizient oder anderen Methoden festgelegt. Dennoch bergen diese Methoden jeweils Nachteile und keiner kann die gewünschten Merkmale der Reproduzierbarkeit beurteilen (Lin, 1989). Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient r_{Pearson} beispielsweise kann einen linearen Zusammenhang erkennen, Abweichungen von der 45°-Linie werden jedoch nicht erkannt.

Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient ermöglicht die Übereinstimmung bzw. Abweichung zweier Messungen zu beurteilen, indem die Abweichung von der 45°₀-Linie gemessen wird. Jede Abweichung von dieser Ursprungslinie bedeutet, dass $ccc < 1$ ist, selbst, wenn der Pearsonsche Korrelationskoeffizient $r_{\text{Pearson}} = 1$ ist. Je mehr sich der *ccc* dem Wert 1 nähert, desto mehr Korrelation und Konkordanz ist zwischen beiden Messmethoden anzunehmen, ein *ccc* von 1 bedeutet eine absolute Übereinstimmung der zu vergleichenden Messwerte (Guggenmoos-Holzmann I, 1995; Lin, 1989).

$$ccc = r_{\text{Pearson}} * \frac{2}{\frac{SD_{\text{Methode 1}}}{SD_{\text{Methode 2}}} + \frac{SD_{\text{Methode 2}}}{SD_{\text{Methode 1}}} + \frac{(\text{Mittelwert}_{\text{Methode 1}} - \text{Mittelwert}_{\text{Methode 2}})^2}{SD_{\text{Methode 1}} * SD_{\text{Methode 2}}}}$$

Formel 13: Berechnung des Konkordanz-Korrelations-Koeffizienten (nach (Guggenmoos-Holzmann I, 1995))

ccc – Konkordanz-Korrelations-Koeffizient; *r_{Pearson}* – Korrelationskoeffizient nach Pearson; *SD* – Standardabweichung

4.3. Bland-Altman-Diagramm

Mittels Bland-Altman-Diagrammen kann der Vergleich zwischen zwei Messmethoden graphisch dargestellt werden. Diese Methode wurde von John Martin Bland und Douglas G. Altman etabliert, um eine neue Methode mit einer als Referenz akzeptierten Messmethode zu vergleichen (Bland and Altman, 1986). Dabei wird die Differenz zweier Messmethoden (Ordinate) punktförmig gegen deren Mittelwert (Abszisse) aufgetragen. Dadurch kann beurteilt werden, inwiefern beide Methoden schwanken oder ob eine Methode systematisch höhere oder niedrigere Werte als die andere Methode misst. Des Weiteren kann erkannt werden, ob eine größere Schwankungsbreite beispielsweise von der Höhe der Werte abhängt, ob zum Beispiel also Extremwerte ähnlich eingeschätzt werden. Häufiger Bestandteil der Graphen zur vereinfachten Beurteilung ist die Linie für den Mittelwert der Differenz. Der Mittelwert der Differenz wird *Bias* genannt und spiegelt die systematische Abweichung wider. Die einfache Standardabweichung der Differenzen der Wertpaare wird *Precision* genannt (Hanneman, 2008). Resultierend aus *Bias* und *Precision* ergeben sich die *Limits of Agreement*. Der Mittelwert der Differenzen zuzüglich 1,96 Standardabweichungen sowie abzüglich von 1,96 Standardabweichungen legen diese Grenzlinien (= *Limits of Agreement*) fest. Innerhalb der Eingrenzung finden sich 95% aller Wertpaarabweichungen.

Setzt man 1,96 Standardabweichungen der Wertdifferenzen in Relation zum Mittelwert der Messergebnisse beider Messmethoden erhält man den *Percentage Error*, ein Maß zur Beurteilung der Messgenauigkeit einer Messmethode. In einer Meta-Analyse von Critchley und Critchley zur Aussagekraft des Percentage Error bei Studien bezüglich der Unterschiede von Techniken zur Messung des Herzindex kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine neue Technik bei einer Messwertabweichung von maximal 30% eine akzeptable Messtechnik im Vergleich zum Goldstandard darstellt (Critchley and Critchley, n.d.). Dann wäre ein Messmethode für den klinischen Alltag geeignet.

$$\text{Percentage Error} = \frac{1,96 * SD d(CI_{\text{Methode 1}} - CI_{\text{Methode 2}})}{(CI_{\text{Methode 1}} + CI_{\text{Methode 2}}) / 2} * 100$$

Formel 14: Berechnung des Percentage Errors

4.4. Feldertafeln und Klassifikation mittels Sensitivität, Spezifität, Prädiktiven Werten

Die Darstellung mittels Feldertafeln ermöglicht eine Gegenüberstellung von Messwerten anhand einer Einteilung in Klassen. So kann veranschaulicht werden, inwiefern die mittels Alternativmethode gemessenen Daten der richtigen Klasse zugeordnet werden. Mit den gewonnenen Informationen können relative Häufigkeiten von „falsch“ oder „richtig“ gemessenen Werten bestimmt werden. Dabei beschreibt die *Sensitivität* die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test einen kranken Patienten *richtig positiv* erkennt. Mit der *Spezifität* wiederum wird beurteilt, ob ein Test einen gesunden Patienten korrekt als gesund, also *richtig negativ* erkennt. Der *positiv prädiktive Wert* besagt, ob ein positiver Test auch wirklich einen kranken Patienten vorhersagt. Analog wird mittels des negativ prädiktiven Wertes beurteilt, ob ein negatives Testergebnis einen tatsächlich gesunden Patienten beschreibt.

| | Patient ist krank | Patient ist nicht krank |
|----------------------|-------------------|-------------------------|
| Testergebnis positiv | a | b |
| Testergebnis negativ | c | d |

Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Positivem und Negativem Prädiktiven Wert

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{(a + c)}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{(d + b)}$$

$$\text{Positiv Prädiktiver Wert} = \frac{a}{(a + b)}$$

$$\text{Negativ Prädiktiver Wert} = \frac{d}{(d + c)}$$

4.5. Trending

Im Trending erfolgt eine Gegenüberstellung der Messwertdifferenzen oder -trends, also der Unterschiede zum jeweiligen Vorwert oder zum Ausgangswert. Es soll so beurteilt werden, ob eine alternative Messmethode Veränderungen des Herzindex in eine bestimmte Richtung sowie deren Ausprägung richtig erkennt. Manche Systeme sind möglicherweise nicht in der Lage die exakten absoluten Werte des Herzindex genau zu erkennen, als Trend-Monitor könnten sie aber durchaus verlässliche Geräte darstellen.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Differenzen der Pulskontur-Herzindices zum jeweiligen Vorwert (ΔCI_{PC} oder $\Delta CI_{FloTrac}$) bzw. zum durch die Thermodilution geeichten Wert in der primären graphischen Darstellung mittels *Vier-Quadranten-Plot* den Differenzen der Referenz-Herzindices (ΔCI_{TD}) gegenübergestellt. Zudem wurden die Trends des Schlagvolumens isoliert betrachtet, um Veränderungen des Herzindex durch die Herzfrequenz zu filtern und die Qualität der Schlagvolumenbestimmung zu erkennen. Bei Begutachtung des Plots kann festgestellt werden, ob diese Daten ungeordnet streuen oder sich die Regressionsgerade im Bereich der Ursprungsgerade befindet.

Um den Grad der Übereinstimmung zu beurteilen wird gewöhnlich die Konkordanzrate, also das Maß der relativen Übereinstimmung berechnet. Dabei wird die Summe der in beiden Messmethoden positiven Trends und der in beiden Messmethoden negativen Trends in Relation zur Zahl aller Trends gesetzt.

| | | Testmethode | | |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| | | Trend positiv | Trend negativ | gesamt |
| Referenzmethode | Trend positiv | a | b | a+b |
| | Trend negativ | c | d | c+d |
| | gesamt | a+c | b+d | e = a+b+c+d |

Tabelle 2: Berechnung der Konkordanzrate

$$\text{Konkordanzrate} = \frac{(a + d)}{e}$$

Formel 15: Berechnung der Konkordanzrate

Im Zentrum des *Vier-Quadranten-Plots* ist zu erwarten, dass sich die Differenzwerte wahllos auf einen der vier Quadranten verteilen, während weiter peripher liegende Werte je nach Fähigkeit der untersuchten Methode Trends richtig zu erkennen eher in einen der beiden Quadranten fallen, welche Übereinstimmung bedeuten (rechts oben oder links unten). Die zentral liegenden streuenden Werte haben wenig Aussagekraft für die Trending-Fähigkeit (Critchley et al., 2010). Critchley et al. untersuchten in ihrer Übersichtsarbeit verschiedene Vorgängerstudien zur Trendbeurteilung der Herzindexmessung. Bis dato gab es keine eindeutigen Empfehlungen für eine optimale Ausschlusszone (engl. *exclusion zone*) von kleinen Differenzen zur Vermeidung einer derartigen Verzerrung bzw. für eine optimale Konkordanzrate, insbesondere auch aufgrund von unterschiedlichen Studienpopulationen

sowie damit bedingten stark variierenden Ranges und absoluten Höhen der Herzindices. Die Autoren kamen dennoch zusammenfassend zum Schluss, dass eine Ausschlusszone zwischen 0.5 l/min/m^2 und 1 l/min/m^2 respektive 15% optimal erscheint. Eine zufriedenstellende Trending-Fähigkeit ist ihnen nach bei einer Konkordanz von $> 90\%$ bis 95% gegeben, insofern die Referenzmethode die Thermodilutionsmessung darstellt sowie eine Ausschlusszone verwendet wird (Critchley et al., 2010).

Da bereits allein Veränderungen der Herzfrequenz auch Veränderungen am Herzindex nach sich ziehen, zeigt die isolierte Betrachtung des Schlagvolumenindex eine genauere Beurteilung der Qualität der Geräte. In der vorliegenden Arbeit wurden daher neben den ΔCI -Trends auch die Trends des ΔSVI beider Pulskonturanalysen im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution beurteilt. Eine optimale Konkordanzrate für den Vergleich dieser Parameter konnte allerdings in der Durchsicht der Literatur bislang nicht gefunden werden.

Zur verlässlicheren Beurteilung der Übereinstimmungen wurden nur Messwerttrends mit mehr als 15% Veränderung des CI_{TDS} bzw. des SVI_{TDS} berücksichtigt.

4.5.1. *Polar-Plot*-Methode zur Analyse von Trends

Mit der oben genannten Veranschaulichung der Trends mittels *Vier-Quadranten-Plot* sowie der Konkordanzrate bleibt die Höhe der Differenzen sowie der Grad der Übereinstimmung zwar optisch gegeben, aber rechnerisch unberücksichtigt. Critchley et al. erarbeiteten daher einen neuen Ansatz zur Beurteilung von Trending-Qualitäten eines Messsystems für Herzindex-Werte. Dabei soll neben der reinen Richtung von Trends auch die Ausprägung der Differenzen veranschaulicht werden (Critchley et al., 2010). Die Autoren schlagen dazu vor die Werte in polare Koordinaten zu konvertieren. Die Länge des entstehenden Vektors bildet die Höhe der Differenz ab, seine graduelle Abweichung von der Ursprungsgerade die Übereinstimmung. So entsteht ein so genannter *Polar-Plot*. In diesem liegen Daten mit einer hohen Übereinstimmung auf der horizontalen Achse (Achse von 0° bis 180°), wohingegen Daten mit geringer Übereinstimmung auf der vertikalen Achse liegen (Achse von 90° - 270°). Die Höhe der Differenz ΔCI wird mittels der Distanz zum Zentrum des Plots dargestellt. Ähnlich der Bland-Altman-Analyse werden *Limits of Agreement* festgelegt, innerhalb derer man von einem akzeptablem Grad der Übereinstimmung ausgeht (Critchley et al., 2010).

Für die vorliegende Arbeit wurde die Möglichkeit eines zufriedenstellenden Trendings der Pulskonturanalysen sowohl mittels *Vier-Quadranten-Plot* als auch mittels *Polar-Plot* dargestellt.

IV. ERGEBNISSE

Für die prospektive Studie wurden primär konsekutiv 34 Patienten der internistischen Intensivstation 2/11 aufgenommen. Aufgrund von verschiedenen Faktoren wurden sechs Patienten im Verlauf wieder ausgeschlossen, nachdem teilweise eine unzureichende Datenmenge erhoben werden konnte, weil die Patienten verlegt wurden oder verstarben. Weitere wiesen Ausschlusskriterien auf, welche eine vergleichbare Kreislaufsituation nicht ermöglichten. Dazu zählten Patienten nach Hemipneumektomie oder Patienten mit Aortenaneurysmata. Die Datenauswertung erfolgte daher anhand der Messergebnisse von 28 endgültig in die Studie aufgenommenen Patienten.

Nach einmaliger händischer Kalibrierung des PiCCO *plus*-Monitors wurden 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden nach der initialen Kalibrierung und ersten Thermodilution weitere Thermodilutionen durchgeführt, die keine neuerliche Kalibrierung des Gerätes bewirkten. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt, deren Mittelwerte für die folgenden Ergebnisse verwendet wurden. Insgesamt wurden so 193 Herzindex-Werte durch Thermodilution bestimmt und die zeitgleich mittels Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*-Monitors sowie des FloTracTM-Monitors bestimmten Werte notiert. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden sieben Datentrillinge erhoben, wobei bei einem Patienten die Thermodilutionsmessungen nach 12 Stunden sowie nach 24 Stunden fehlten, bei einem weiteren fehlte lediglich die Messung nach 24 Stunden, so dass bei diesen Patienten lediglich fünf bzw. sechs Datentrillinge erhoben werden konnten. Im Folgenden sollen diese erhobenen Daten analysiert werden.

Wie bereits beschrieben wurden sämtliche Daten als Indices verwendet. Im Weiteren werden zur vereinfachten Darstellung Abkürzungen genutzt (siehe dazu Abkürzungsverzeichnis).

1. Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 9 männliche Patienten und 19 weibliche Patientinnen in die Studie aufgenommen, welche im Mittel 63.4 ± 12.3 Jahre (39-81 Jahre) alt waren. Die in Tabelle 3 aufgeführten Hauptdiagnosen waren pulmonale Erkrankungen, hepatische Erkrankungen sowie Sepsen, wobei manche Patienten zu mehreren Diagnosegruppen gezählt wurden. Zur Beurteilung der Erkrankungsschwere kamen drei Scoring-Systeme zum Einsatz, welche oben bereits beschrieben wurden (siehe 3. Scoring Systeme, Seite 24). Sowohl SAPS II mit 51.5 ± 19.3 Punkten als auch APACHE II mit 27.0 ± 8.4 Punkten ergaben bei 21,4% ein hohes Mortalitätsrisiko (= *predicted death rate*) über 75%, im TISS-28 bedurften 28,6% der Patienten

eine Pflegezeit von mehr als 6,5 Stunden pro 8-Stunden-Schicht. Die berechneten Scoring-Werte zeigen also eine hohe Erkrankungsschwere der Patienten.

Tabelle 3 veranschaulicht zudem, dass 60% aller Messungen während einer maschinellen Beatmung durchgeführt wurden, bei 9,8% der Messungen wurden die Patienten mit einer Nierenersatztherapie behandelt. Während 59,6% aller Messungen erhielten die Patienten eine Therapie mit vasoaktiven Medikamenten.

Patientencharakteristika

| | |
|--|-------------|
| Anzahl der Patienten | 28 |
| Männlich | 9 |
| Weiblich | 19 |
| Größe [m] | 167,2 ± 8,0 |
| Gewicht [kg] | 72,3 ± 16,9 |
| Alter [years] | 63,4 ± 12,3 |
| Tage seit Aufnahme ins KH | 12,8 ± 12,5 |
| Tage seit Aufnahme auf die ICU | 6,4 ± 6,2 |
| APACHE II [Punkte] | 27,0 ± 8,4 |
| APACHE II - durchschnittliche predicted death rate | 57,6% |
| SAPS II [Punkte] | 51,5 ± 19,3 |
| SAPS II - durchschnittliche predicted death rate | 47,5% |
| TISS-28 [Punkte] | 33,5 ± 5,8 |
| TISS-28 - durchschnittliche Pflegezeit pro 8-Stunden-Schicht | 5,92 |

Ätiologie

| | |
|------------------------|----------------|
| Pneumonie | 6 / 28 (21,4%) |
| Lebererkrankungen | 5 / 28 (17,9%) |
| Pankreaserkrankungen | 3 / 28 (10,7%) |
| GI-Blutungen | 3 / 28 (10,7%) |
| Akutes Nierenversagen | 1 / 28 (3,6%) |
| Sepsis | 6 / 28 (21,4%) |
| Z.n. Reanimation | 2 / 28 (7,1%) |
| Intrakranielle Blutung | 3 / 28 (10,7%) |
| Koma | 2 / 28 (7,1%) |

Messreihen inklusive

| | |
|--|-------------------|
| Maschinelle Beatmung | 117 / 193 (60,0%) |
| | 19 / 28 (67,9%) |
| Katecholamintherapie | 115 / 193 (59,6%) |
| | 17 / 28 (60,7%) |
| Nierenersatztherapie | 19 / 193 (9,8%) |
| | 6 / 28 (21,4%) |
| Terlipressin | 14 / 193 (7,3%) |
| | 2 / 28 (7,1%) |
| Andere vasoaktive Medikamente (Amlodipin, Urapidil, ...) | 13 / 193 (6,7%) |
| | 2 / 28 (7,1%) |

Tabelle 3: Patientencharakteristika [28 Patienten; 193 Messungen]

[±] Standardabweichung

[%] relative Häufigkeit

Zudem erfolgten teilweise zwischen den Messungen Therapieänderungen, wie Dosisänderungen von kreislauf- und gefäßwirksamen Medikamenten oder Änderungen der Beatmungseinstellungen (Tabelle 4).

Messreihen mit Interventionen

| | |
|---|------------------|
| Dosisänderung der Katecholamine | 64 / 193 (33,2%) |
| | 17 / 28 (60,7%) |
| Änderungen von Terlipressin | 0 / 193 (0,0%) |
| | 0 / 28 (0,0%) |
| Änderungen von anderen vasoaktiven Medikamenten | 5 / 193 (2,6%) |
| | 1 / 28 (3,6%) |
| Änderungen im Beatmungsmodus | 7 / 193 (3,6%) |
| | 6 / 28 (21,4%) |
| Änderungen in der Nierenersatztherapie | 8 / 193 (4,1%) |
| | 5 / 28 (17,9%) |
| Änderung der Lagerung (Bauchlage/Rückenlage) | 9 / 193 (4,7%) |
| | 6 / 28 (21,4%) |
| Pleurapunktion | 3 / 28 (10,7%) |
| Aszitespunktion | 2 / 28 (7,1%) |
| Transfusion | 3 / 28 (10,7%) |
| Änderungen im Herzrhythmus | 0 / 28 (0,0%) |

Tabelle 4: Messreihen mit Interventionen [28 Patienten; 193 Messungen] [%] relative Häufigkeit

2. Erhobene Hämodynamik-Parameter während aller Messungen

Tabelle 5 soll einen Überblick geben über sämtliche hämodynamischen Werte während der 193 Thermodilutionsmessungen. Es finden hier auch die Werte zum Zeitpunkt 0 der Untersuchungen Berücksichtigung. Die Werte für die mittels Thermodilution bestimmten Herzindices ergaben minimal 2,0 l/min/m² und maximal 8,1 l/min/m².

| | Mittelwert | Standard- abweichung | Median | Minimum | Maximum |
|--|------------|-------------------------|--------|---------|---------|
| HF [l/min] | 100,0 | 15,8 | 98,3 | 72,3 | 145,3 |
| RR systolisch [mmHg] | 139,4 | 22,0 | 141,3 | 90,7 | 187,0 |
| RR diastolisch [mmHg] | 63,4 | 11,0 | 60,3 | 43,0 | 89,7 |
| MAD [mmHg] | 89,8 | 14,8 | 86,7 | 64,0 | 126,0 |
| ZVD [mmHg] | 15,0 | 6,4 | 15,0 | 0,0 | 31,0 |
| Cl _{TD} [l/min/m ²] | 4,2 | 1,2 | 4,1 | 2,0 | 8,1 |
| GEDI [ml/m ²] | 721,2 | 146,3 | 717,7 | 438,5 | 1228,3 |
| ELWI [ml/kg] | 11,7 | 7,6 | 9,3 | 4,0 | 71,0 |
| SVRI [dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²] | 1559,7 | 591,5 | 1505,4 | 582,8 | 5022,6 |
| SVV [%] | 16,1 | 7,1 | 15,3 | 3,3 | 31,0 |
| PPV [%] | 13,5 | 7,3 | 11,7 | 2,3 | 32,0 |

Tabelle 5: Hämodynamische Parameter aller Patienten während der Messungen

3. Zeitunabhängige Analyse der Messwerte des Herzindex mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse

Zunächst wurden zeitunabhängig die Messwerte der Cl_{TD} mit Cl_{PC} sowie Cl_{TD} mit $Cl_{FloTrac}$ verglichen. Die Dauer der kalibrationsfreien Zeit des Cl_{PC} fand darin keine Berücksichtigung. Ebenfalls fanden sich die Messwerte zum Zeitpunkt 0 unberücksichtigt, da der Messwert des Cl_{PC} zum Zeitpunkt 0 unmittelbar aus der Kalibrierung durch Cl_{TD} resultierte.

Es wurden 165 erhobene Herzindexwerte mittels Thermodilution mit den jeweils korrespondierenden Werten der Pulskonturanalysen verglichen.

3.1. Regression Cl_{TD} versus Cl_{PC}

Es erfolgte eine Gegenüberstellung von Cl_{TD} gegen Cl_{PC} mittels Regressionsanalyse (Abbildung 11). Dabei konnte eine hohe Übereinstimmung der Werte festgestellt werden, welche sich in einer Signifikanz von $p < 0,0001$ widerspiegelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der Übereinstimmung also nur um Zufall handelte, ist damit kleiner als 0,01 Prozent. Mit eingezeichnet sind die Grenzen, innerhalb derer sich 95% aller Ergebnisse befinden.

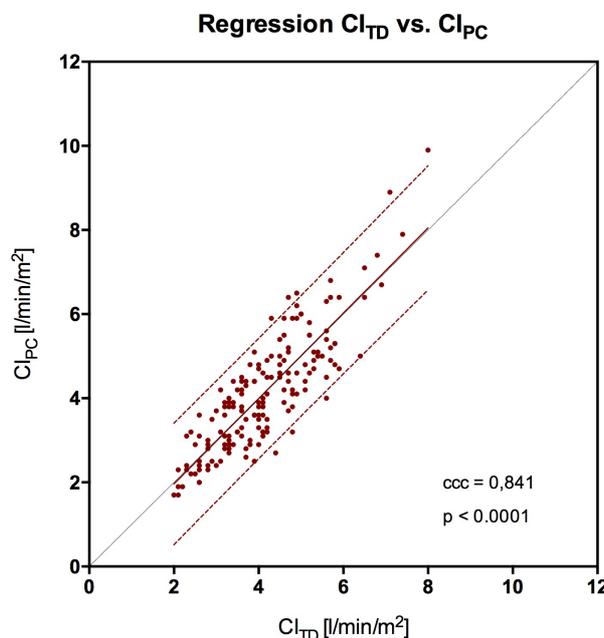


Abbildung 11: Regression Cl_{TD} vs. Cl_{PC}

— Regressionsgerade
 - - - 95%-Konfidenzintervall

Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient erreichte einen Wert von 0,8 und zeigt damit eine hohe Übereinstimmung der mittels Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* ermittelten Herzindex-Werte. Die eingezeichnete Regressionsgerade schneidet die Ursprungsgerade bei einem CI_{TD} von 4 l/min/m², in diesem Bereich ergab sich daher eine gute Übereinstimmung beider Messverfahren. Bei Betrachtung der Plots zeigt sich, dass der CI_{PC} hohe Werte eher überschätzte.

Die Mittelwerte des Herzindex sowohl bei Berechnung mittels Thermodilution als auch mittels Pulskonturanalyse ergaben jeweils 4,1 l/min/m², wobei der Range des CI_{PC} mit minimal 1,7 l/min/m² und maximal 9,9 l/min/m² und die daraus resultierende Standardabweichung größer waren als der Range und die Standardabweichung des CI_{TD} (Tabelle 6).

| | N | Mittelwert | Median | Standard- abweichung | Maximum | Minimum |
|-----------|-----|------------|--------|-------------------------|---------|---------|
| CI_{TD} | 165 | 4,14 | 4,04 | 1,17 | 8,05 | 2,05 |
| CI_{PC} | 165 | 4,14 | 4,00 | 1,39 | 9,91 | 1,66 |

Tabelle 6: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von CI_{PC}

3.2. Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac}$

Auch bei der Regressionsanalyse von CI_{TD} zu $CI_{FloTrac}$ in Abbildung 12 konnte eine signifikante Korrelation der mittels FloTracTM/VigileoTM gemessenen Werte mit den mittels Thermodilution gemessenen Werten festgestellt werden, der p-Wert war auch hier < 0,0001.

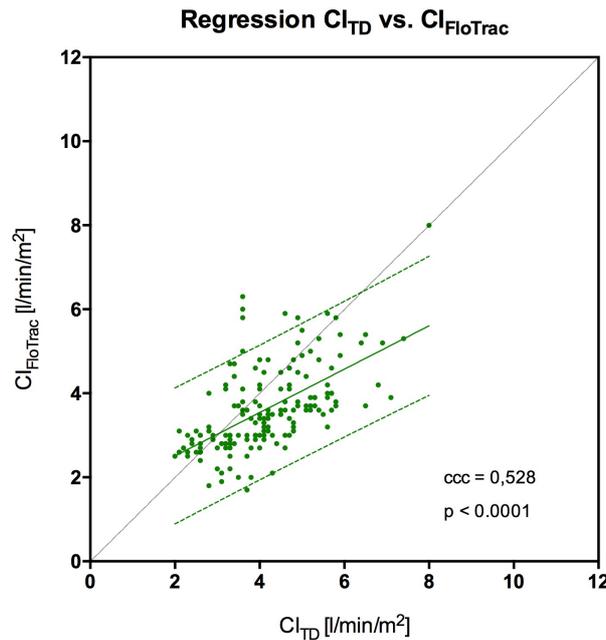


Abbildung 12: Regression CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$

— Regressionsgerade
 95%-Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Konkordanz-Korrelations-Koeffizienten wird jedoch erkennbar, dass der ccc mit 0,5 im Vergleich zum ccc bei CI_{PC} niedriger war. Die Regressionsgerade schneidet die Ursprungsgerade bei $2,9 \text{ l/min/m}^2$, darunter schien der FloTracTM/VigileoTM die Herzindexwerte der Thermodilution eher zu überschätzen, darüber zu unterschätzen. Diese Über- bzw. Unterschätzung wird auch in der 9-Feldertafel des $CI_{FloTrac}$ deutlich (vgl. Tabelle 10: 9-Feldertafel $CI_{FloTrac}$). Bei Betrachtung von Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten in Tabelle 7 zeigt sich jedoch, dass CI_{TD} und $CI_{FloTrac}$ durchaus ähnliche Werte annahmen.

| | N | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Maximum | Minimum |
|----------------|-----|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| CI_{TD} | 165 | 4,14 | 4,04 | 1,17 | 8,05 | 2,05 |
| $CI_{FloTrac}$ | 165 | 3,61 | 3,47 | 1,01 | 8,00 | 1,70 |

Tabelle 7: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{FloTrac}$

3.3. 9-Feldertafel Cl_{PC} sowie $Cl_{FloTrac}$

Die Tabellen 8 und 10 stellen mittels 9-Feldertafeln drei Bereiche von Herzindexwerten dar. Es wird gegenübergestellt, ob die Cl_{PC} - oder $Cl_{FloTrac}$ -Werte in den richtigen Bereich passen. In Tabelle 8 wird ersichtlich, dass die Herzindices der PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse in der Mehrzahl der Fälle mit denen der Thermodilutionsmessungen übereinstimmen. Berechnet man die korrekt eingeordneten Herzindices im Verhältnis zur Gesamtzahl der Messungen, erreichte die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* eine Treffsicherheit von 76,9%. Zudem konnte kein Wertpaar festgestellt werden, bei dem der Cl_{PC} Extremwerte des Cl_{TD} gegensätzlich einschätzte. Es wurde bei keiner Cl_{TD} -Messung mit $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ein $Cl_{PC} > 5 \text{ l/min/m}^2$ festgestellt, ebenso wurde keine Cl_{TD} -Messung mit $> 5 \text{ l/min/m}^2$ von der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* mit Werten $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ berechnet. Die Werte im Bereich des physiologischen Herzindex von $2,5$ bis 5 l/min/m^2 wurden überwiegend richtig eingeschätzt, bei Fehleinschätzungen erfolgte eher eine Überschätzung.

| Cl_{PC} [l/min/m^2] | $Cl_{TD} < 2,5$ | $Cl_{TD} 2,5 - 5$ | $Cl_{TD} > 5$ |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| $Cl_{PC} < 2,5$ | 9 | 9 | 0 |
| $Cl_{PC} 2,5 - 5$ | 2 | 95 | 13 |
| $Cl_{PC} > 5$ | 0 | 14 | 23 |

Tabelle 8: 9-Feldertafel Cl_{PC}

Mittels Sensitivität und Spezifität kann die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* prozentual angegeben werden (Tabelle 9). Cl_{PC} ordnete im Bereich $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ 9 Werte richtig zu, es ergibt sich eine Sensitivität von 81,8%. Die Spezifität als relative Häufigkeit der „richtig negativen“ Werte, also als richtig $> 2,5 \text{ l/min/m}^2$ erkannten Werte beträgt 94,2%. Die richtige Einordnung der Werte $> 5 \text{ l/min/m}^2$ zeigt eine niedrigere Sensitivität mit 63,9%. Von 36 Thermodilutions-Ergebnissen $> 5 \text{ l/min/m}^2$ erkannte Cl_{PC} 23 richtig. Die Spezifität hingegen zeigt mit 89,1% eine ähnliche Höhe wie für die niedrigen Werte.

| Cl_{PC} | $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ | $> 5 \text{ l/min/m}^2$ |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Sensitivität | 81,8% | 63,9% |
| Spezifität | 94,2% | 89,1% |
| Positiv Prädiktiver Wert | 50,0% | 62,2% |
| Negativ Prädiktiver Wert | 98,6% | 89,8% |

Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeiten Cl_{PC}

Die 9-Feldertafel für die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ wird in Tabelle 10 dargestellt. Auch hier lässt sich feststellen, dass bei Extremwerten keine Ausreißer in die andere Richtung gemessen wurden. Bei keiner CI_{TD} -Messung mit $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ wurde zeitgleich ein $CI_{FloTrac} > 5 \text{ l/min/m}^2$ gemessen, ebenso maß die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ zu keiner Zeit Werte $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$, wenn die Thermodilution Werte $> 5 \text{ l/min/m}^2$ maß. Dennoch wurden Extremwerte des CI_{TD} vom $CI_{FloTrac}$ meist nicht extrem genug eingeschätzt, wie sich auch bereits in der Regressionsanalyse zeigte. Während elf CI_{TD} -Messungen Werte $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ergaben, erkannte der FloTrac™/Vigileo™ davon bei keiner Messung den extrem niedrigen Herzindex, alle Messergebnisse wurden in die Kategorie für einen Herzindex von 2,5 bis 5 l/min/m^2 eingruppiert. Andersherum schätzte der $CI_{FloTrac}$ bei CI_{TD} -Werten $> 5 \text{ l/min/m}^2$ von 36 nur 9 Werte richtig ein, die übrigen 27 wurden mit 2,5 bis 5 l/min/m^2 zu niedrig gemessen. Zusammengefasst erreichte die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ bei der Einordnung der Herzindex-Werte eine Treffsicherheit von 66,7%.

| $[\text{l/min/m}^2]$ | $CI_{TD} < 2,5$ | $CI_{TD} 2,5 - 5$ | $CI_{TD} > 5$ |
|------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| $CI_{FloTrac} < 2,5$ | 0 | 10 | 0 |
| $CI_{FloTrac} 2,5 - 5$ | 11 | 101 | 27 |
| $CI_{FloTrac} > 5$ | 0 | 7 | 9 |

Tabelle 10: 9-Feldertafel $CI_{FloTrac}$

Bei Darstellung der Messergebnisse in prozentualen Häufigkeiten mittel Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert (Tabelle 11) zeigt sich für diese Extremwerte, dass die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ Extremwerte allenfalls unwesentlich in der richtigen Kategorie einordnete. Für CI_{TD} -Werte $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ergibt die Sensitivität 0%, bei CI_{TD} -Werten $> 5 \text{ l/min/m}^2$ 27,8%. Die Spezifität jedoch, als Einschätzung wie viele $CI_{FloTrac}$ -Werte korrekterweise $> 2,5 \text{ l/min/m}^2$ oder korrekterweise $< 5 \text{ l/min/m}^2$ gemessen wurden, liegt jeweils bei über 93%.

| $CI_{FloTrac}$ | $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ | $> 5 \text{ l/min/m}^2$ |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Sensitivität | 0,0% | 25,0% |
| Spezifität | 93,5% | 94,6% |
| Positiv Prädiktiver Wert | 0,0% | 56,3% |
| Negativ Prädiktiver Wert | 92,9% | 81,9% |

Tabelle 11: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{FloTrac}$

4. Analyse der Differenz CI_{TD} minus CI_{PC} sowie CI_{TD} minus $CI_{FloTrac}$

Abbildung 13 zeigt eine Gegenüberstellung der Pulskontur-Messwertabweichungen von den Messwerten der Thermodilution, sowohl vom PiCCO *plus*- als auch vom FloTrac™/Vigileo™-System. Angezeigt werden der Median der Abweichung sowie die maximale und minimale Ausprägung. Die bauchige Darstellung in der Mitte zeigt die 25%- bis 75%-Quantilen der Differenzen.

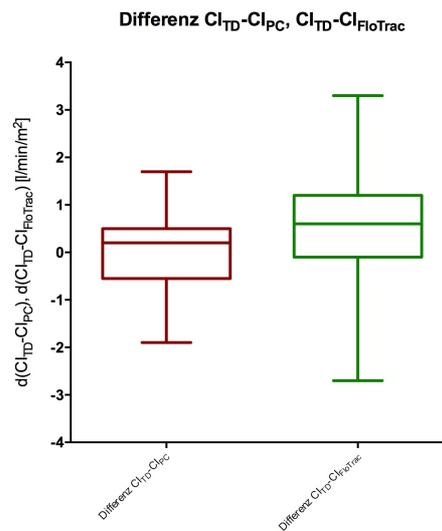


Abbildung 13: Abweichung CI_{PC} zu CI_{TD} sowie $CI_{FloTrac}$ zu CI_{TD}

Der Median der Differenz zwischen CI_{PC} und CI_{TD} betrug lediglich $0,15 \text{ l/min/m}^2$. Es ist zu erkennen, dass sich 50% der Abweichungen der CI_{PC} zum CI_{TD} innerhalb von $-0,5 - 0,5 \text{ l/min/m}^2$ befanden, die maximale Abweichung nach oben war $1,7 \text{ l/min/m}^2$, nach unten wich der CI_{PC} um maximal $1,9 \text{ l/min/m}^2$ ab. Der $CI_{FloTrac}$ wich mehr von den Werten des CI_{TD} ab, so zeigte sich die maximale Differenz von $3,3 \text{ l/min/m}^2$ bei Abweichung nach oben, nach unten differierte der $CI_{FloTrac}$ um maximal $2,7 \text{ l/min/m}^2$. 50% der Differenzen bewegten sich zwischen $-0,1$ und $1,2 \text{ l/min/m}^2$. Der Median der Abweichung lag mit $0,57 \text{ l/min/m}^2$ etwas höher als beim CI_{PC} .

4.1. Bland-Altman CI_{TD} versus CI_{PC}

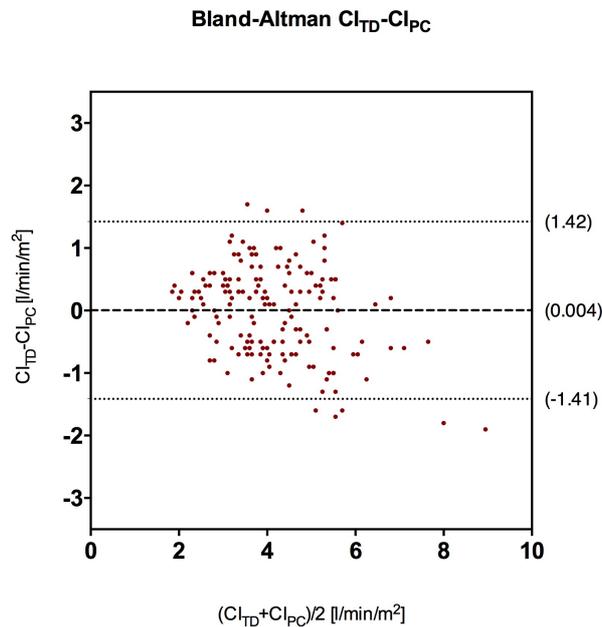


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm CI_{TD} vs. CI_{PC}

Der in Abbildung 14 gezeigte Bland-Altman-Plot zeigt die Differenz $CI_{TD} - CI_{PC}$ in Abhängigkeit von deren Mittelwert. Die breit gestrichelte Markierung im Sinne des *Bias*, also des Mittelwerts der Differenz ergab mit $0,004 \text{ l/min/m}^2$ nahezu keine Abweichung. Untersucht man die Graphik auf einen systematischen Fehler, so fällt lediglich auf, dass CI_{PC} den Wert der Thermodilution bei hohen Mittelwerten $> 6 \text{ l/min/m}^2$ auf der Abszisse eher überschätzte. Da sich insgesamt jedoch nur sehr wenige Werte in diesem Messbereich finden und sich in der übrigen Graphik keine Tendenzen absehen lassen, kann ein systematischer Fehler nicht sicher angenommen werden. Berechnet man den relativen *Bias* in Prozent des gemeinsamen Mittelwerts, zeigt sich eine mittlere Abweichung von $0,06\%$.

$$\text{relativer Bias [\%]} = \frac{(CI_{PC} - CI_{TD})}{CI_{TD}} * 100$$

Formel 16: Berechnung des relativen Bias

Mit einem *Percentage Error* von $34,2\%$ lag die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* über der von Critchley und Critchley geforderten Grenze und das Messverfahren gilt nach dessen Definition für das in dieser Studie vorgegebene schwerkranke Patientengut als unzureichend.

5. Trending ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$

5.1. Vier-Quadranten-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$

Um abschätzen zu können, inwiefern Trends zwischen den Messwerten richtig erkannt wurden, wurden in den folgenden *Vier-Quadranten-Plots* die Differenzen der Pulskontur-Werte zum Ausgangswert am Zeitpunkt *null* in einem Diagramm gegen die Differenzen der Thermodilution-Herzindices zum Ausgangswert aufgetragen. Auf der jeweils rechten Seite der Abbildungen wird das Trending der Herzindices zum jeweiligen in der Mehrzahl der Fälle nicht kalibrierten vorangegangenen Wert dargestellt.

Es wurde eine prozentuale Darstellung gewählt, um eine Verzerrung bei unterschiedlich hohen Absolutwerten zu vermeiden. Des Weiteren wurden nur ΔCI_{TD} -Werte und entsprechende Pulskontur-Herzindex-Differenzen verwendet, welche eine Differenz um mehr als 15% zum Ausgangs-Herzindex aufwiesen.

In Abbildung 16 wird erkennbar, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* Trends in der Mehrzahl der Fälle richtig erkannte. Besonders Veränderungen zum Ausgangs- und damit auf die Thermodilution kalibrierten Wert wiesen eine hohe Übereinstimmung auf. Dies spiegelt sich auch in der Konkordanzrate von 91,2% wider. Zeigte ΔCI_{TD} von Zeitpunkt *null* zum Zeitpunkt *n* eine absteigende Tendenz, erkannte ΔCI_{PC} dies bis auf einen Fall immer. Positive Trends wurden bei zehn von 14 Datenpunkten als solche erkannt.

Auf der rechten Seite der Abbildung wurden die Trends zum unmittelbaren Vorwert dargestellt. Im besonderen Fall der deaktivierten automatischen Kalibrierung der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* bedeutete das ein Trending zum ungeeichten Vorwert. Hier zeigte sich eine niedrigere Konkordanzrate von 81,8%, bei jedoch auch deutlich geringerer Datenmenge. Das Trending wurde damit nicht mehr den von Critchley vorgegebenen Kriterien einer optimalen Übereinstimmung gerecht (Critchley et al., 2010). Von insgesamt 33 Datenpunkten wurden sechs der falschen Richtung der Differenz zugeordnet.

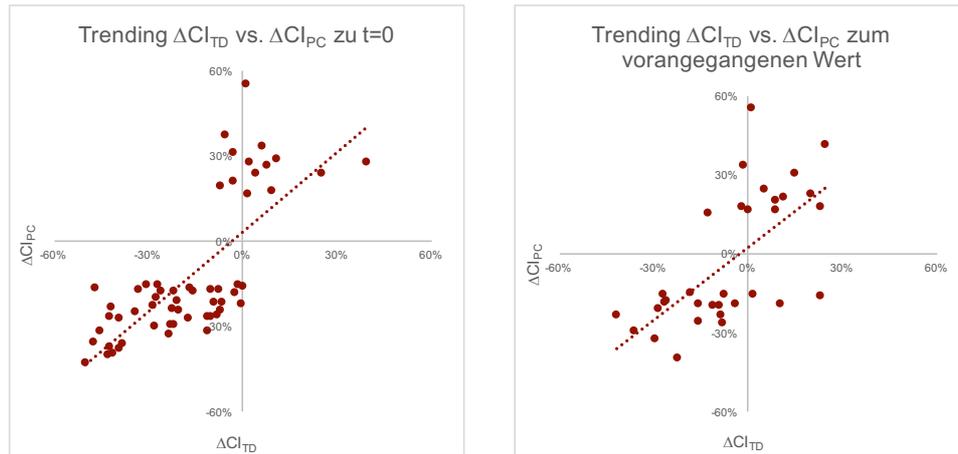


Abbildung 16: Vier-Quadranten-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$

Auch die Trending-Darstellung des $\Delta CI_{FloTrac}$ in Abbildung 17 zeigt eine Übereinstimmung der Trendrichtungen des $\Delta CI_{FloTrac}$ mit den Trends der Referenzmethode ΔCI_{TD} , wenn die Übereinstimmung auch nicht so hoch war wie bei der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*. Auch hier zeigt sich, dass Veränderungen zum Ausgangswert besser erkannt wurden (Konkordanzrate 89,5%) als Veränderungen zum Vorwert (Konkordanzrate 78,8%). Da die Pulskonturanalyse des FloTracTM/VigileoTM initial keine Kalibrierung erfuhr, ist die Verringerung der Konkordanzrate bei der Untersuchung zum Vorwert daher möglicherweise auf die geringere Zahl an ausgewerteten Trends zurückzuführen. Bei der Auswertung der Veränderungen zum Zeitpunkt *null* auf der linken Seite der Abbildung zeigt sich, dass bei positiven Veränderungen des ΔCI_{TD} in allen bis auf einen Fall analog eine Zunahme des $CI_{FloTrac}$ zu verzeichnen war. Bei negativen ΔCI_{TD} s zum Ausgangswert erkannte die Pulskonturanalyse des FloTracTM/VigileoTM bei fünf von 43 Datenpunkten zunehmende Werte. Auf der rechten Seite wurden die Veränderungen ΔCI zum jeweils vorangegangenen Wert dargestellt. Auch hier erkannte der FloTracTM/VigileoTM nur einen positiven Trend des ΔCI_{TD} nicht, negative Differenzen des ΔCI_{TD} wurden jedoch in sechs von 20 Fällen nicht detektiert.

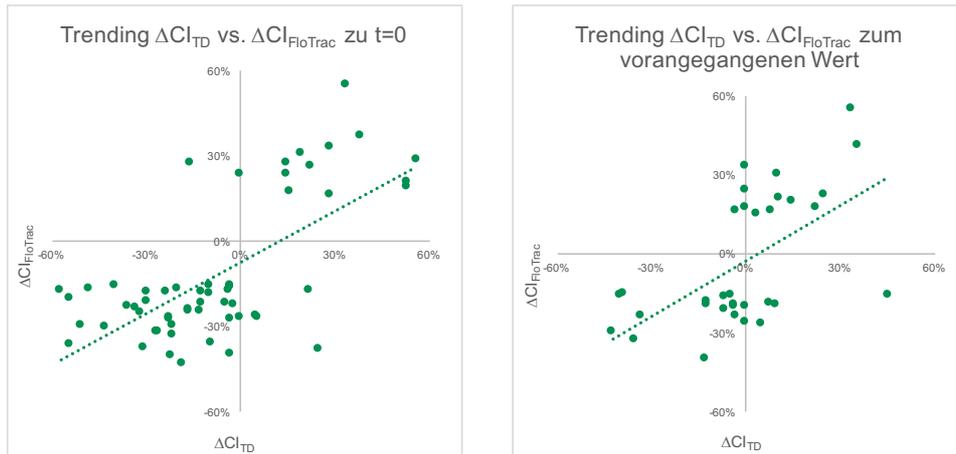


Abbildung 17: Vier-Quadranten-Plots ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$

Da auch unabhängig vom Schlagvolumen bereits allein Schwankungen der Herzfrequenz Veränderungen am Herzindex bewirken, wurden im Folgenden isoliert die Veränderungen des Schlagvolumenindex (SVI) betrachtet, um die wahre Qualität der Pulskonturverfahren zur Trenderkennung zu filtern. Auch bei dieser Darstellung wurde eine Ausschlusszone von Trends mit einer Größe von kleiner als 15% festgelegt.



Abbildung 18: Vier-Quadranten-Plots ΔSVI_{TD} versus ΔSVI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$

In Abbildung 18 wurden die Vier-Quadranten-Plots zur Gegenüberstellung der Trends des ΔSVI_{TD} s und des ΔSVI_{PC} s gezeichnet. Auch hier wurden linksseitig Veränderungen zum Zeitpunkt null aufgezeigt, rechts Veränderungen zum vorangegangenen Wert. Analog zu den Vier-Quadranten-Plots des Herzindex mit eingerechneter Herzfrequenz wies die Schlagvolumenberechnung der Pulskonturanalyse des PiCCO plus eine gute

Übereinstimmung mit der Messung mittels Thermodilution auf. Beim Vergleich zum Schlagvolumenindex beim Ausgangswert zeigte sich, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* 14 von 19 positiven Trends des ΔSVI_{TD} erkannte, bei den negativen Trends des mittels Thermodilution ermittelten Schlagvolumens erkannte ΔSVI_{PC} 24 von 30. Dies spiegelt sich in einer Konkordanzrate von 77,6% wider. Für das Trending des Schlagvolumens konnten bei der Literaturrecherche keine optimalen Bereiche für die Konkordanzrate festgestellt werden, so dass eine Einordnung in eine im klinischen Setting akzeptable Übereinstimmung nicht erfolgen kann. Beim Vergleich der Trendveränderungen zum vorangegangenen Wert waren insgesamt weniger Daten auszuwerten. Die Konkordanzrate erreichte einen Wert von 75,8%. Wieder wurden die Trendrichtungen in der Mehrzahl der Fälle richtig zugeordnet. Die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* wertete vier von 16 beim ΔSVI_{TD} positiven Trends falsch negativ, vier von 17 beim ΔSVI_{TD} negativen Trends wurden falsch positiv gewertet.

Abbildung 19 zeigt die Schlagvolumenindex-Veränderungen der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ in Gegenüberstellung mit den ΔSVI_{TD} s.



Abbildung 19: Vier-Quadranten-Plots ΔSVI_{TD} versus $\Delta SVI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert
Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$

Insgesamt wiesen die Trends des $\Delta SVI_{FloTrac}$ s eine größere Streuung auf als die des ΔSVI_{PC} s. Besonders negative Veränderungen beim ΔSVI_{TD} zum Zeitpunkt *null* wurden bei fast der Hälfte der Fälle vom FloTrac™/Vigileo™ irrtümlich positiv geschätzt. Bei der Einschätzung einer positiven Richtung des Schlagvolumenindex erkannte die unkalibrierte Pulskonturanalyse aber vier von 19 richtig als Zunahme des Schlagvolumens. Die entsprechende Konkordanzrate betrug hierbei 65,3%. Bei der isolierten Betrachtung der Schlagvolumenindextrends zum vorangegangenen Wert erreichte die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ eine höhere

Konkordanzrate von 75,8% und lag damit im selben qualitativen Bereich wie die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* bei der Erkennung von Trends zum Vorwert. So wurden von bei der Thermodilution 16 Schlagvolumenindices mit zunehmender Tendenz 14 richtig berechnet. Bei negativen Trends des ΔSVI_{TDs} wurden allerdings sechs von 17 falsch positiv gewertet.

Die Höhe der Veränderungen wird beim *Vier-Quadranten-Plot* nicht berücksichtigt.

5.2. Polar-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} und ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$

Um neben der reinen Richtung der Trends auch die Höhe der Herzindex- bzw. Schlagvolumenindex-Veränderungen sowie den Grad der Übereinstimmung zu beurteilen, wurden im Folgenden *Polar-Plots* sowohl von den Veränderungen der mittels Pulskonturanalyse ermittelten Herzindices als auch der Schlagvolumenindices im Vergleich zu mittels transkardiopulmonaler Thermodilution festgestellten Trends dargestellt. Analog zu den *Vier-Quadranten-Plots* wurde eine *exclusion zone* von Veränderungen des CI_{TDs} bzw. des $SVI_{TDs} < 15\%$ angewandt. Die Veränderungen wurden in Prozent betrachtet.

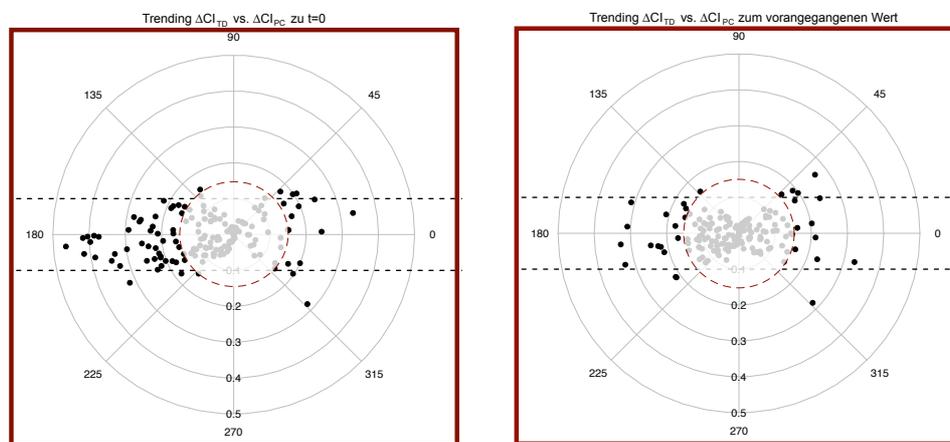


Abbildung 20: Polar-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (*exclusion zone*) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$

Abbildung 20 zeigt den *Polar-Plot* von ΔCI_{TD} im Vergleich zu ΔCI_{PC} . Dabei wurden auf der linken Seite die Veränderungen zum Ausgangswert am Zeitpunkt *null* dargestellt, rechts Veränderungen zum vorangegangenen Wert, im vorliegenden Sonderfall mit deaktivierter automatischer Kalibrierung also zumeist zum unkalibrierten Vorwert. Beide Untersuchungen zeigten einen hohen Grad der Übereinstimmung. Bei der Trendbeurteilung zum Ausgangswert

fanden sich 87,21% der Punkte innerhalb der *Limits of Agreement*. Nur vereinzelte Trends befanden sich nicht auf dem Band entlang der horizontalen Achse. Wie bei aufeinanderfolgenden Messwerten zu erwarten, zeigten sich bei der rechten Abbildung jedoch viele Punkte innerhalb der Ausschlusszone, also bei Änderungen des $CI_{TD} < 15\%$, so dass eine Streuung um den Nullpunkt entstand. Dennoch konnten von den auswertbaren Punkten 87,1% innerhalb des Zielbereichs gefunden werden.

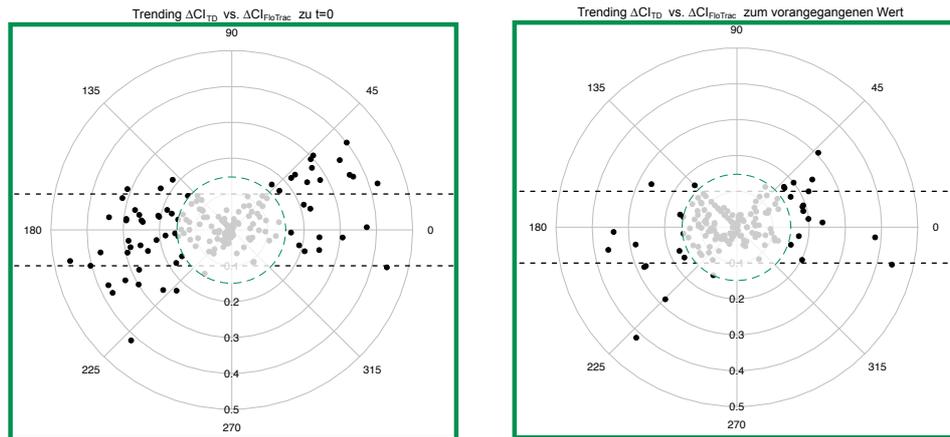


Abbildung 21: Polar-Plots ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTracS}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$

Bei Betrachtung der *Polar-Plots* der Differenzen des CI_{TD} s im Vergleich zu denen des $CI_{FloTracS}$ (Abbildung 21, linkerhand zum Ausgangswert und rechterhand zum jeweiligen Vorwert) zeigte sich im Vergleich zur Trenderkennung der PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse eine deutlich größere Streuung, eine überwiegende Lage der Punkte auf der horizontalen Achse war kaum zu erkennen. So ließen sich beim Trending zum Ausgangswert 68,97% der Datenpunkte innerhalb der *Limits of Agreement* finden. Wie auch bei der Beurteilung der Trendingqualität des CI_{PCs} fielen bei Anwendung der *exclusion zone* viele Datenpunkte aus der Analyse heraus. Von den verbleibenden Werten zeigten sich 78,13% innerhalb der *Limits of Agreement*. Diese Übereinstimmung war damit deutlich besser als das Trending zum Ausgangswert.

Die Erkennung von Herzindex-Veränderungen anhand von Änderungen der Herzfrequenz ist eine einfache Methode. Daher wurde auch bei der Trending-Analyse mittels *Polar-Plots* eine isolierte Betrachtung der $\Delta SVIs$ der Pulskonturanalysen durchgeführt, um die echte Qualität der Trenderkennung beider Geräte zu bewerten.

Auf den in Abbildung 22 erkennbaren *Polar-Plots* wird erkennbar, dass die Trenderkennung des Schlagvolumens bei der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* in der Mehrzahl der Fälle

richtig erfolgte. Eine starke „falsch positive“ Verzerrung durch die Herzfrequenz als zweiten Parameter des Herzindex schien nicht wesentlich aufzutreten. Dennoch befand sich die Mehrzahl der Punkte, vor allem beim Vergleich zum vorangegangenen Schlagvolumenindex-Wert, innerhalb der *exclusion zone* von 15%, so dass die Beurteilung unter Anwendung dieser Ausschlusszone eingeschränkt bleibt. Von den auswertbaren Datenpunkten bei der Trendingbeurteilung zum Ausgangswert konnten 90% innerhalb der *Limits of Agreement* eingeordnet werden. Beim Trending zum vorangegangenen Wert fanden sich von 46 Punkten 84,78% innerhalb des Zielbereichs.

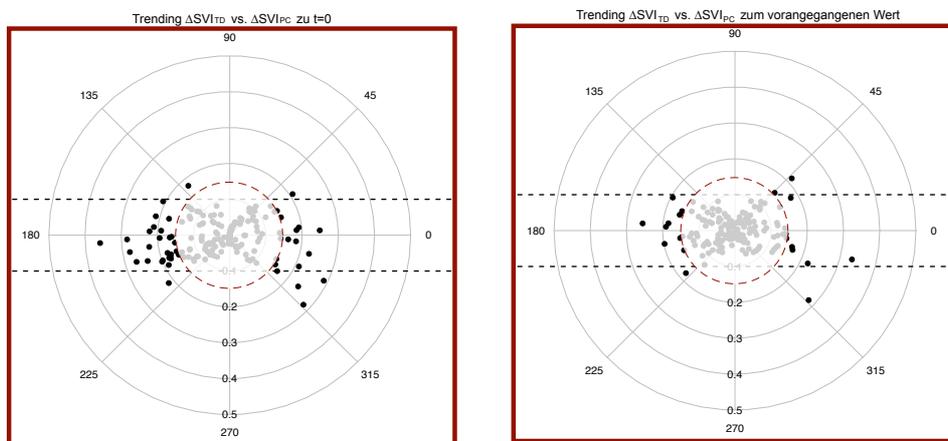


Abbildung 22: Polar-Plots ΔSVI_{TD} versus ΔSVI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (*exclusion zone*) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$

Die Analyse der *Polar-Plots* des $\Delta SVI_{FloTracS}$ im Vergleich zum ΔSVI_{TD} (Abbildung 23) zeigte wie auch beim Trending des Herzindex eine große Streuung, eine gute Übereinstimmung konnte insbesondere beim Vergleich der Differenzen zum Ausgangswert am Zeitpunkt *null* nicht festgestellt werden. Innerhalb der *Limits of Agreement* wurden 65,75% der Datenpunkte gefunden. Trends zum jeweiligen Vorwert wurden mit 68,85% der Punkte innerhalb des Zielbereichs besser erkannt, wobei auch hier die Mehrzahl der Veränderungen innerhalb von 15% waren, so dass diese Werte der im Sinne einer verlässlichen Bewertung angewandten *exclusion zone* angehörten.

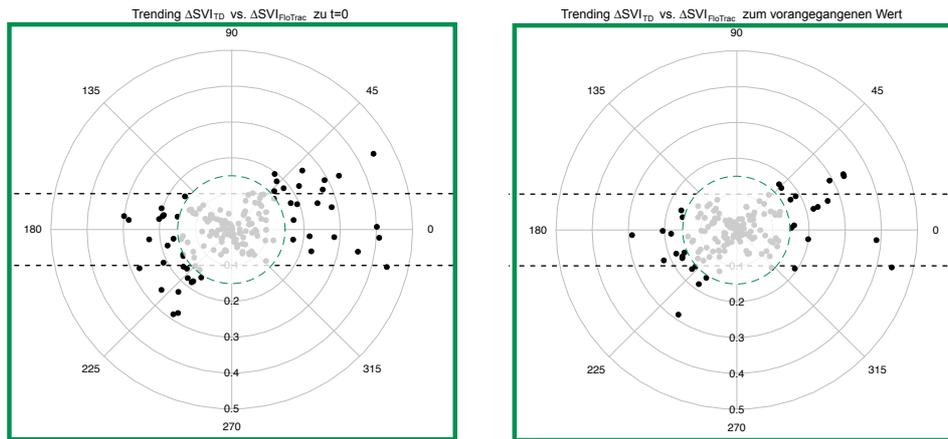


Abbildung 23: Polar-Plots ΔSVI_{TID} versus $\Delta SVI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert
Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TID} < 15\%$

6. Analyse von Patienteneigenschaften als mögliche Ursache für große Differenzen

Im Folgenden wurde untersucht, ob bestimmte Patienteneigenschaften Einfluss auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalysen hatten.

6.1. Der Einfluss von Extremwerten auf den *Percentage Error*

Um zu beurteilen, inwiefern sich Unterschiede des *Percentage Error* durch Messunterschiede bei Extremwerten erklären lassen, wurde für beide Pulskonturanalysen im Vergleich zur Thermodilution Bland-Altman-Diagramme erstellt, bei denen Extremwerte des CI_{TID} und die entsprechenden CI_{PC} - beziehungsweise $CI_{FloTrac}$ -Werte ausgeklammert wurden. Es wurden also nur Messwertpaare für CI_{TDS} zwischen 2,5 und 5 l/min/m², entsprechend dem Normbereich für den Herzindex, analysiert. Abbildung 24 stellt die entsprechenden Bland-Altman-Diagramme dar.

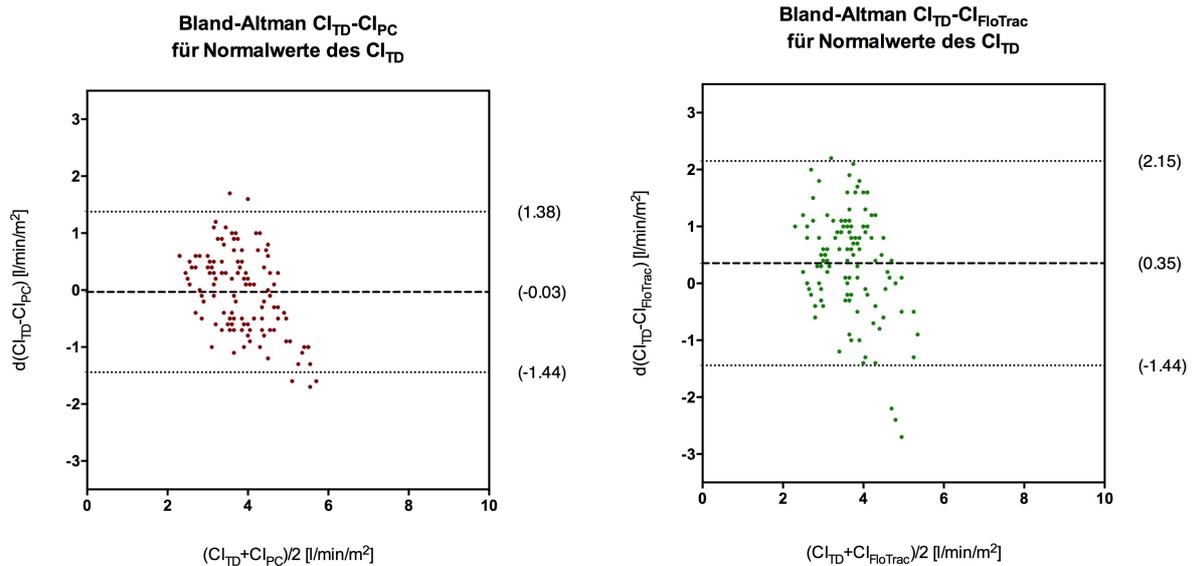


Abbildung 24: Bland-Altman-Diagramme für Normalwerte des CI_{TD}

links CI_{TD} vs. CI_{PC} – rechts CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$

Bei Betrachtung des *Bias* sowie der *Precision* fällt auf, dass die Ausklammerung von extremen CI_{TD} -Werten an der Genauigkeit des CI_{PC} wenig veränderte, durch die größer werdende Standardabweichung bei geringerer Patientenzahl erhielt man eher einen etwas größeren *Percentage Error* von 36,6%. Die Herzindices des $CI_{FloTrac}$ näherten sich denen des CI_{TD} bei Patienten mit Herzzeitvolumina im Normbereich (2,5 – 5 l/min/m²) hingegen etwas an, der *Bias* wurde mit 0,36 l/min/m² sowie die Standardabweichung der Messwertdifferenzen mit 0,9 l/min/m² kleiner. Im Vergleich zur Berechnung unter Berücksichtigung aller Extremwerte konnte nun anstatt eines *Percentage Error* von 50,1% ein *Percentage Error* von 48,7% erreicht werden. Dieser befindet sich dennoch weiterhin außerhalb der von Critchley und Critchley vorgegebenen Grenzen, so dass auch hier die Pulskonturanalyse des FloTracTM/VigileoTM den Anforderungen im klinischen Setting nicht zu genügen scheint.

6.2. Der Einfluss der Krankheitsschwere auf den *Percentage Error*

Für die Studie wurden einige schwer kranke Patienten ausgewählt. Um zu erkennen, inwiefern die Pulskonturanalysen bei schwer kranken Patienten größere Abweichungen bei der Berechnung des Herzindex zeigen, wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, welche die Herzindices von Patienten mit *predicted death rate* – Werten über 75%, ermittelt durch die Scoring-Systeme APACHE II und/oder SAPS II (siehe hierzu 3. Scoring Systeme, Seite 24) ausschlossen.

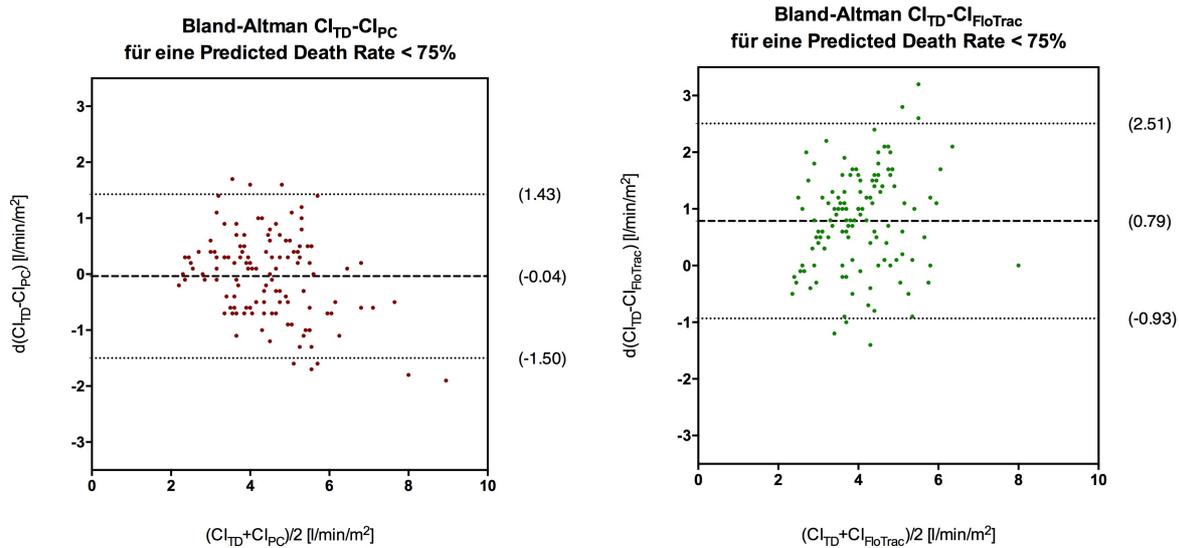


Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramme für Patienten mit einer PDR < 75%

links CI_{TD} vs. CI_{PC} – rechts CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$
 PDR - predicted death rate

Abbildung 25 zeigt, dass sowohl die Herzindex-Messung mit der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* als auch der des FloTrac™/Vigileo™ weniger kranke Patienten besser einschätzte. Der *Percentage Error* zur Beurteilung der Messwertabweichung des PiCCO *plus* rückte der Grenze von 30% mit 32,6% noch näher, auch der *Percentage Error* des FloTrac™/Vigileo™ verbesserte sich auf einen Wert von 42,3%.

6.3. Der Einfluss von vasoaktiven Substanzen auf den *Percentage Error*

Bereits die Untersuchung der Patientendaten in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere der Patienten lässt vermuten, dass sowohl die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* als auch die des FloTrac™/Vigileo™ ungenauere Herzindex-Werte berechnete, je schwerer krank die Patienten waren. Daher wurde im Folgenden untersucht, inwiefern die Therapie mit vasoaktiven Medikamenten Einfluss auf die Messgenauigkeit des CI_{PC} beziehungsweise des $CI_{FloTrac}$ in Bezug auf den Goldstandard CI_{TD} hatten.

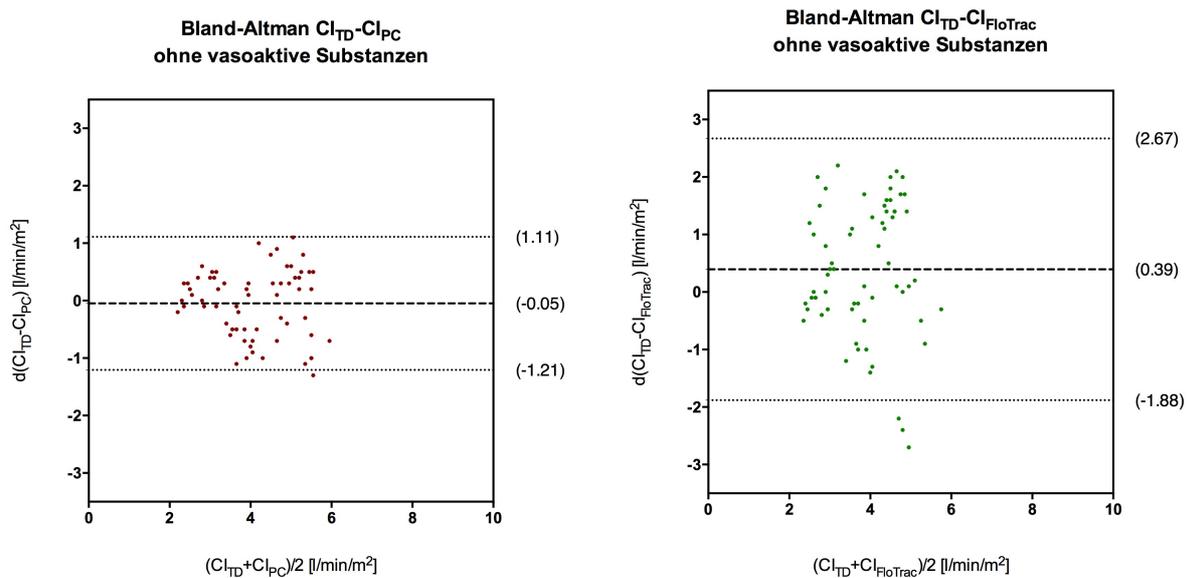


Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramme für Patienten ohne vasoaktive Medikamente

links CI_{TD} vs. CI_{PC} – rechts CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$

In Abbildung 26 werden die Bland-Altman-Diagramme für CI_{PC} und $CI_{FloTrac}$ für Patienten ohne Katecholamine dargestellt. Bereits im Vergleich fällt auf, dass die *Limits of Agreement* für den CI_{PC} enger gefasst sind als beim $CI_{FloTrac}$, auch im Vergleich zum Bland-Altman-Diagramm des CI_{PC} für alle Messwerte findet sich ein kleinerer Range (-1,41 bis +1,42 l/min/m² beim CI_{PC} für alle Patienten, siehe dazu 4.1 Bland-Altman CI_{TD} versus CI_{PC} , Seite 40). Der *Bias* zeigt mit -0,05 l/min/m² für den CI_{PC} weiterhin nur eine minimale Durchschnittsdifferenz an. Berechnet man nun der *Percentage Error* für den CI_{PC} bei Patienten ohne vasoaktive Medikamente, erhält man 28,2%. Damit scheint die Pulskonturanalyse des PiCCO plus vorwiegend bei kreislaufstabilen Patienten ohne Therapie mit Katecholaminen genau zu sein.

Für den $CI_{FloTrac}$ wiederholte sich diese Beobachtung nicht. Weiterhin zeigten die Differenzen zu den Herzindices der Thermodilution große Schwankungen, im Diagramm streuen die Plots weit. Dies spiegelt sich auch im *Percentage Error* von 58,6% wider. Vasoaktive Medikamente machten keinen Unterschied für die Berechnung des Herzindex mittels FloTracTM/VigileoTM, wenn auch weniger kranke Patienten besser eingeschätzt wurden.

6.4. Korrelation von $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ mit verschiedenen Kreislaufparametern

Um eine systematische Abweichung zu erkennen, erfolgte eine Gegenüberstellung der Differenzen zwischen Pulskonturanalyse und Thermodilution mit verschiedenen Kreislaufparametern. Die Verringerung der Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$ in Abwesenheit von

Katecholaminen (siehe 6.3 Der Einfluss von vasoaktiven Substanzen auf den *Percentage Error*, Seite 51) ließ vermuten, dass die Höhe des Blutdrucks oder der Herzfrequenz ebenfalls Einfluss auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* haben könnte. Abbildung 27 jedoch zeigt keine Systematik in der Abweichung des Pulskontur-Herzindex des PiCCO *plus* zum Thermodilutions-Herzindex, weder beim Blutdruck noch bei der Herzfrequenz. Der FloTrac™/Vigileo™ wies wie bereits gezeigt eine größere Streuung auf. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass Ausreißer eher bei sehr niedrigen oder sehr hohen mittleren arteriellen Blutdrücken auftraten. So lässt sich vermuten, dass der FloTrac™/Vigileo™ an der unteren Normgrenze für den mittleren arteriellen Blutdruck den wahren Herzindex unterschätzte, an der oberen Normgrenze zeigen sich Ausreißer vor allem im Sinne eines Überschätzens des mittels Thermodilution ermittelten Herzindex. Analog zum mittleren arteriellen Blutdruck ließen sich diese Auffälligkeiten auch bei der Korrelation mit dem systemvaskulären Widerstand finden. Auch hier schien die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ den Thermodilutions-Herzindex bei niedrigem peripherem Widerstand zu unterschätzen, bei hohem eher zu überschätzen. Für die Herzfrequenz ließ sich weder für die Abweichungen des CI_{PC} noch für die des $CI_{FloTrac}$ eine Systematik erkennen.

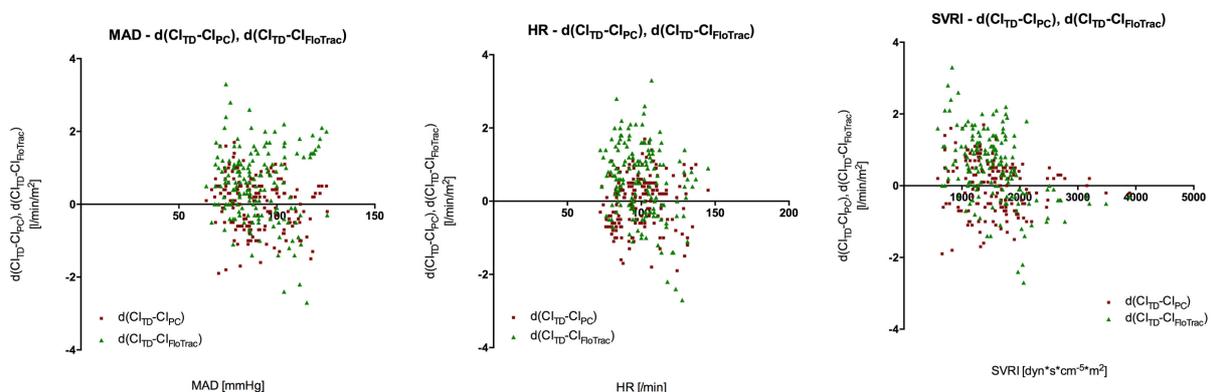


Abbildung 27: Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ in Abhängigkeit von Mittlerem Arteriellen Druck, der Herzfrequenz und dem systemvaskulären Widerstand

links – Korrelation mit dem MAD; Mitte – Korrelation mit der HF; rechts – Korrelation mit dem SVRI
MAD – mittlerer arterieller Druck; HR – Herzfrequenz; SVRI – systemvaskulärer Widerstand

In der Gegenüberstellung von $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ mit dem globalen enddiastolischen Volumenindex in Abbildung 28 wird erkennbar, dass sowohl CI_{PC} als auch $CI_{FloTrac}$ bei einer hohen Vorlast den Wert des Thermodilutions-Herzindex eher unterschätzten, wobei die Ausreißer in Relation zum sonstigen Differenzbereich vor allem beim CI_{PC} auffielen. Dennoch fielen diesbezüglich nur vereinzelte Werte auf, von einer eindeutigen Systematik kann nicht gesprochen werden.

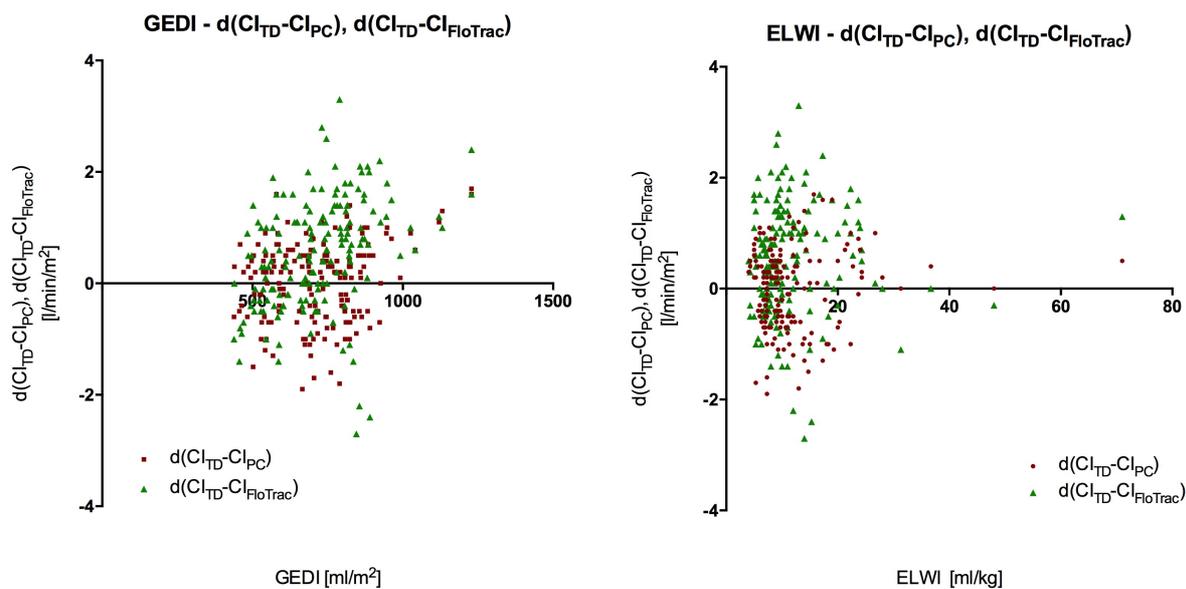


Abbildung 28: Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ in Abhängigkeit von globalem enddiastolischem Volumenindex und extravasalem Lungenwasserindex

links – Korrelation mit dem GEDI; rechts – Korrelation mit dem ELWI
 GEDI – globaler enddiastolischer Volumenindex; ELWI – extravaskulärer Lungenwasserindex

Bei der Korrelation mit dem extravaskulären Lungenwasserindex konnte keine Systematik der Abweichungen festgestellt werden.

7. Differenzen CI_{TD} minus CI_{PC} in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Zeitpunkten

Eine Besonderheit der vorliegenden Studie war die fehlende Kalibrierung des Pulskontur-Herzindex des PiCCO *plus* über mehrere Stunden. Im Folgenden wurde die Abweichung von CI_{PC} zu CI_{TD} zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, damit unterschiedlichen Zeitdauern zur Kalibrierung mittels Thermodilution, untersucht.

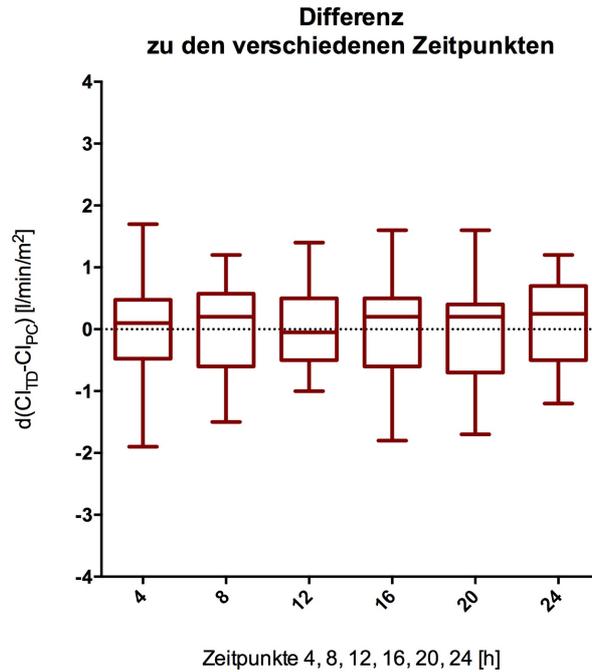


Abbildung 29: Differenz $CI_{TD}-CI_{PC}$ in Abhängigkeit der kalibrationsfreien Zeit

In Abbildung 29 wurden die Abweichungen des CI_{PC} zum CI_{TD} in Abhängigkeit von der kalibrationsfreien Zeit mittels *Box-Plots* dargestellt. Für jeden Zeitpunkt wird der Median der Abweichung, die minimale und maximale Abweichung sowie die 25%- und 75%-Quantilen dargestellt. Es fällt auf, dass zwar die Zeiteinheiten von 16 Stunden beziehungsweise 20 Stunden fehlender Kalibrierung einen größeren Range hatten. Vergleicht man die *Box-Plots* jedoch mit dem zum Zeitpunkt vier, schien kein Unterschied zu sein. Zudem zeigt auch der *Box-Plot* zum Zeitpunkt 24 einen geringeren Range. Bei Vergleich der Mediane, also der Werte, bei denen 50% der Werte gleich oder darüber und 50% gleich oder darunter lagen, so zeigte sich eine leichte Tendenz des CI_{PC} die Werte CI_{TD} zu unterschätzen.

Verwendet man Bland-Altman-Diagramme für die Darstellung der Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$, kann man aus *Bias* und *Precision* den *Percentage Error* berechnen.

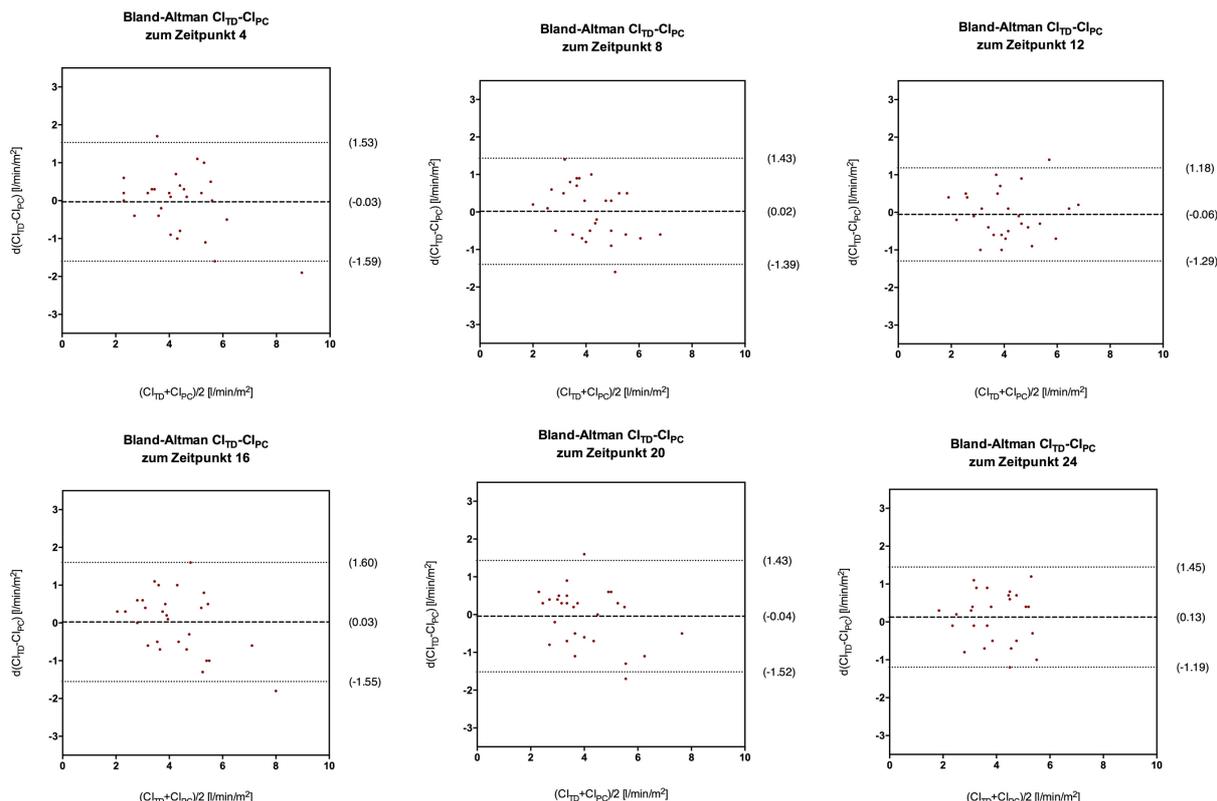


Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramme CI_{TD} vs. CI_{PC} zu den 6 unterschiedlichen Zeitpunkten

oben links – Zeitpunkt 4; oben Mitte – Zeitpunkt 8; oben rechts – Zeitpunkt 12;
 unten links – Zeitpunkt 16; unten Mitte – Zeitpunkt 20; unten rechts – Zeitpunkt 24

Auch bei den Bland-Altman-Diagrammen in Abbildung 30 zeigen sich keine relevanten Unterschiede in der Abweichung zu bestimmten Zeitpunkten. Tabelle 12 zeigt die entsprechenden *Percentage Errors*. Zu allen sechs Zeitpunkten konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden.

| $CI_{TD}-CI_{PC}$ | Dauer der kalibrationsfreien Pulskonturanalyse | | | | | |
|-------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 |
| <i>Bias</i> | -0,03 | 0,01 | -0,05 | 0,02 | -0,05 | 0,12 |
| <i>Precision</i> | 0,79 | 0,70 | 0,64 | 0,80 | 0,74 | 0,68 |
| <i>Percentage Error</i> | 35,6% | 32,9% | 30,5% | 36,7% | 36,3% | 34,1% |

Tabelle 12: Bias, Precision und Percentage Error in Abhängigkeit der Zeitdauer ohne Kalibrierung

8. Korrekturformeln für CI_{PC} und $CI_{FloTrac}$

8.1. Korrektur des CI_{PC} zu $CI_{PC(corr)}$

In Kapitel 6 (siehe Seite 49) wurden verschiedene Einflussparameter auf den Herzindex untersucht, welche die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* verschlechtern. Es konnte festgestellt werden, dass die Herzindex-Werte CI_{PC} des PiCCO *plus* vor allem bei schwerkranken Patienten (*predicted death rate* beim APACHE II und/oder SAPS II $\geq 75\%$) und bei Patienten mit vasoaktiven Medikamenten eine größere Abweichung zum CI_{TD} aufwiesen. Daher wurde untersucht, inwiefern der Pulskontur-Herzindex dieser Patienten eine systematische Abweichung im Vergleich zum Thermodilutions-Herzindex bot. Dazu wurden die Differenzen von CI_{PC} an den Zeitpunkten 4, 8, 12, 16, 20 und 24 zum jeweiligen $CI_{PC(0)}$ bestimmt, also dem Herzindex zum Zeitpunkt *null*, welcher unmittelbar aus der Kalibrierung mittels Thermodilution resultierte. Diese Werte wurden den Differenzen $CI_{TD}-CI_{TD(0)}$ gegenübergestellt, welche ebenfalls die Trends der Herzindex-Werte zum jeweiligen Herzindex am Anfang darstellten. Es zeigte sich, dass das Verhältnis der Werte $CI_{PC}-CI_{PC(0)}$ zu Werte $CI_{TD}-CI_{TD(0)}$ im Schnitt etwa 3,07 war, die Trends der CI_{PC} s zum Kalibrierungswert wurden also in der Mehrzahl der Fälle überschätzt. Es wurde daher eine Korrekturformel für oben genannten Patientenkreis (Bedingung 1) geschaffen, mit welcher eine annähernde Korrektur der Differenz $CI_{PC}-CI_{PC(0)}$ erreicht werden soll. Die CI_{PC} -Werte von Patienten mit einer *predicted death rate* $< 75\%$ und ohne vasoaktive Substanzen wurden damit nicht korrigiert.

$$CI_{PC(corr)(1)} = CI_{PC(0)} + \frac{(CI_{PC} - CI_{PC(0)})}{3,07}$$

Formel 17: Korrekturformel $CI_{PC(corr)}$ für schwerkranke Patienten oder Patienten mit Katecholaminen (Bedingung 1)

Bei der Begutachtung der Daten fiel zudem auf, dass die Herzindex-Werte der PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse vor allem dann ungenau wurden, wenn der CI_{PC} um mehr als $\pm 20\%$ des $CI_{PC(0)}$ vom $CI_{PC(0)}$ abwich. Auch die dann folgenden CI_{PC} s bis zur nächsten Kalibrierung zeigten größere Abweichungen zum CI_{TD} , unabhängig von ihrer relativen Differenz zum $CI_{PC(0)}$. Setzte man für die betreffenden Patienten wiederum die Werte $CI_{PC}-CI_{PC(0)}$ ins Verhältnis zu $CI_{TD}-CI_{TD(0)}$, erhielt man als Mittelwert den Quotienten 2,22. Es wurde eine weitere Korrekturformel geschaffen, für den Fall, dass der eigentliche CI_{PC} über 20% vom $CI_{PC(0)}$ abwich sowie für die dann folgenden CI_{PC} s bis zur nächsten Kalibrierung (Bedingung 2), unabhängig der

Grundvoraussetzungen der Patienten. Die folgende Korrekturformel soll eine Annäherung des $CI_{PC(\text{corr})}$ an den CI_{TD} erreichen.

$$CI_{PC(\text{corr})(2)} = CI_{PC(0)} + \frac{(CI_{PC} - CI_{PC(0)})}{2,22} - 0,38$$

Formel 18: Korrekturformel $CI_{PC(\text{corr})}$, wenn $-20\% < (CI_{PC} - CI_{PC(0)}) / CI_{PC(0)} < +20\%$ (Bedingung 2)

Unter Berücksichtigung dieser beiden Formeln wurden im Falle einer der genannten Bedingungen die entsprechenden Herzindices, welche mittels Pulskonturanalyse durch den PiCCO *plus* ermittelt wurden, korrigiert. Trafen für Patienten sowohl Bedingung 1 als auch Bedingung 2 zu, zeigte die Korrektur mit der Formel für Bedingung 2 genauere Werte, so dass diese Vorrang gegenüber der ersten Formel hatte. CI_{PC} -Werte, für die weder Bedingung 1 noch Bedingung 2 zutraf, wurden nicht korrigiert.

Im Folgenden wurde die Messgenauigkeit des $CI_{PC(\text{corr})}$ im Vergleich zum CI_{TD} untersucht.

8.1.1. Regression CI_{TD} versus $CI_{PC(\text{corr})}$

Abbildung 31 stellt die Regressionsgerade des $CI_{PC(\text{corr})}$ in Gegenüberstellung mit dem CI_{TD} dar.

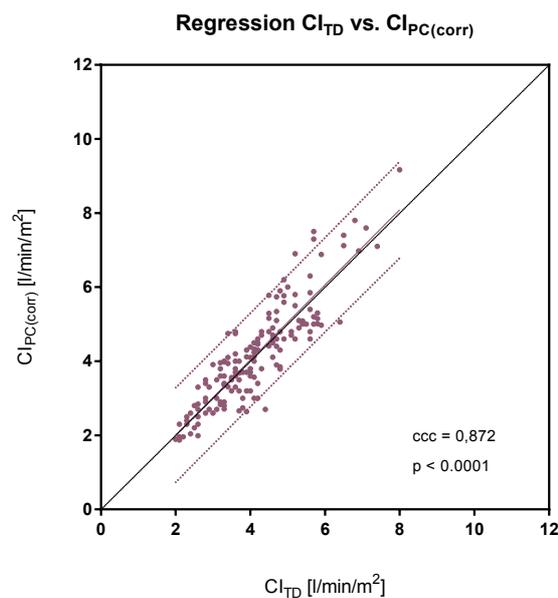


Abbildung 31: Regression CI_{TD} versus $CI_{PC(\text{corr})}$

— Regressionsgerade
 95%-Konfidenzintervall

Die Regressionsgerade zeigt sich nahe der Ursprungsgerade, $CI_{PC(corr)}$ korrelierte signifikant zum CI_{TD} . Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient verbesserte sich im Vergleich zum unkorrigierten CI_{PC} auf 0,87 und zeigte damit die gute Übereinstimmung von $CI_{PC(corr)}$ zu CI_{TD} . Dennoch schienen auch die korrigierten Pulskontur-Herzindices hohe Extremwerte schwierig einschätzen zu können, wie auch bereits beim unkorrigierten CI_{PC} festgestellt wurde. $CI_{PC(corr)}$ überschätzte hohe CI_{TD} -Werte in der Mehrzahl der Fälle.

Beim Vergleich mit dem CI_{PC} zeigte sich, dass die Korrektur des CI_{PC} einen etwas höheren Mittelwert ergab. Der Range des $CI_{PC(corr)}$ wurde jedoch im Vergleich etwas enger, dies spiegelt auch die etwas kleiner werdende Standardabweichung wider (siehe Tabelle 13).

| | N | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Maximum | Minimum |
|-----------------|-----|------------|--------|--------------------|---------|---------|
| CI_{TD} | 165 | 4,14 | 4,04 | 1,17 | 8,05 | 2,05 |
| CI_{PC} | 165 | 4,14 | 4,00 | 1,39 | 9,91 | 1,66 |
| $CI_{PC(corr)}$ | 165 | 4,18 | 4,03 | 1,34 | 9,17 | 1,87 |

Tabelle 13: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{PC(corr)}$

8.1.2. 9-Feldertafel $CI_{PC(corr)}$

Bei der Beurteilung des $CI_{PC(corr)}$ mittels 9-Feldertafel (Tabelle 14) zeigt sich, dass der $CI_{PC(corr)}$ die Mehrzahl aller Herzindices in die richtige Kategorie einteilte. Damit erreichte er eine Treffsicherheit von 83,0%. Wie auch beim CI_{PC} wurde kein Extremwert konträr eingeschätzt (vergleiche dazu 3.3 9-Feldertafel CI_{PC} sowie $CI_{FloTrac}$, Seite 37). Ergab der Thermodilutions-Herzindex einen Wert von $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$, schätzte der $CI_{PC(corr)}$ in keinem der Fälle einen Wert $> 5 \text{ l/min/m}^2$, analog wurde auch kein Thermodilutionswert mit $> 5 \text{ l/min/m}^2$ in die gegensätzliche Kategorie von $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ eingruppiert. Für den Bereich von 2,5 bis 5 l/min/m^2 ordnete der $CI_{PC(corr)}$ im Vergleich zum CI_{PC} mehr Werte dem richtigen Bereich zu. Auch in der Einschätzung, welche Herzindices in der Thermodilution $> 5 \text{ l/min/m}^2$ ergaben, verbesserte sich $CI_{PC(corr)}$ im Vergleich zum CI_{PC} etwas.

| $l/min/m^2$ | $CI_{TD} < 2,5$ | $CI_{TD} 2,5 - 5$ | $CI_{TD} > 5$ |
|-------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| $CI_{PC(corr)} < 2,5$ | 9 | 4 | 0 |
| $CI_{PC(corr)} 2,5 - 5$ | 2 | 102 | 10 |
| $CI_{PC(corr)} > 5$ | 0 | 12 | 26 |

Tabelle 14: 9-Feldertafel $CI_{PC(corr)}$

Tabelle 15 stellt die prozentualen Häufigkeiten Sensitivität und Spezifität sowie die prädiktiven Werte dar. Für die Erkennung von Werten $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ergibt sich eine Sensitivität von 81,8%. 9 von 11 Herzindex-Werte mit $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ wurden vom $CI_{PC(\text{corr})}$ richtig eingeschätzt. Die Spezifität mit 97,4% zeigt, dass der $CI_{PC(\text{corr})}$ mit einer sehr hohen Häufigkeit erkannte, wann der Herzindex nicht $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ war.

Für die Untersuchung, inwiefern der $CI_{PC(\text{corr})}$ CI_{TD} -Werte $> 5 \text{ l/min/m}^2$ richtig erkannte, ergibt sich eine Sensitivität von nur 72,2%. Im Vergleich zum CI_{PC} bedeutete dies eine leichte Verbesserung (vergleiche dazu 3.3 9-Feldertafel CI_{PC} sowie $CI_{FloTrac}$, Seite 37). Auch die Spezifität als Häufigkeit, wie oft der $CI_{PC(\text{corr})}$ Werte $< 5 \text{ l/min/m}^2$ als *richtig negativ* einordnete, verbesserte sich im Vergleich zum CI_{PC} von 89,1% auf 90,7% etwas.

| $CI_{PC(\text{corr})}$ | $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ | $> 5 \text{ l/min/m}^2$ |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Sensitivität | 81,8% | 72,2% |
| Spezifität | 97,4% | 90,7% |
| Positiv Prädiktiver Wert | 69,2% | 68,4% |
| Negativ Prädiktiver Wert | 98,7% | 92,1% |

Tabelle 15: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{PC(\text{corr})}$

8.1.3. Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{PC(\text{corr})}$

Mittels der Bland-Altman-Analyse in Abbildung 32 wurde untersucht, wie groß die Differenz des $CI_{PC(\text{corr})}$ zum CI_{TD} in Abhängigkeit vom Mittelwert der beiden Untersuchungen war. Wie bereits in der Regressionsanalyse erkennbar, wird auch bei dieser Darstellung deutlich, dass $CI_{PC(\text{corr})}$ weiterhin hohe Herzindexwerte überschätzte. Für die überwiegenden Werte im Normbereich des Herzindex zeigen sich engere *Limits of Agreement* für den $CI_{PC(\text{corr})}$ im Vergleich zum CI_{PC} . Diese *Limits of Agreement* resultieren aus einer geringeren *Precision*, also einer geringeren Standardabweichung für die Differenz $CI_{TD} - CI_{PC(\text{corr})}$. Berechnet man nun den *Percentage Error*, erhält man einen Wert von 29,9%. Erstmals erreichte der $CI_{PC(\text{corr})}$ für das Patientenkollektiv dieser Studie einen Wert $< 30\%$ und wird damit der von Critchley und Critchley geforderten Grenze gerecht, um ein im klinischen Alltag akzeptables Messverfahren beziehungsweise korrigiertes Messverfahren darzustellen.

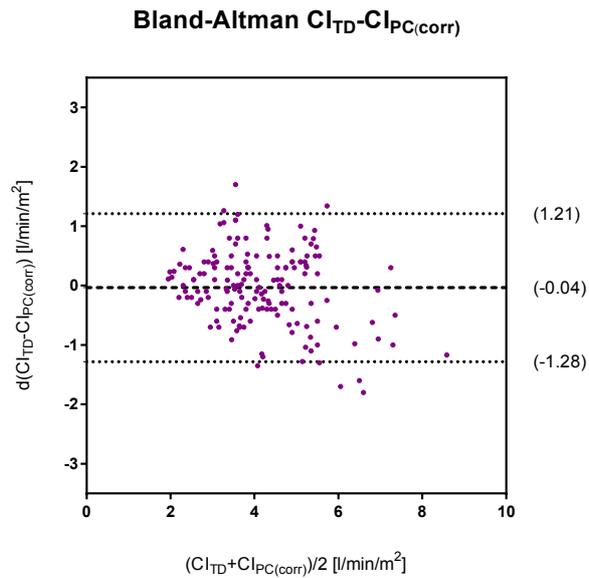


Abbildung 32: Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{PC(corr)}$

8.2. Korrektur des $CI_{FloTrac}$ zu $CI_{FloTrac(cal)}$

Einwächter et al. untersuchten eine Korrekturmöglichkeit der Pulskonturanalyse-Herzindexwerte, die mittels FloTracTM/VigileoTM mit der Software der zweiten Generation berechnet wurden. Unter der Idee einer genaueren Estimation des Herzindexes im Falle einer initialen Kalibrierung analog zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* wurde von den Autoren eine fiktive Eichung des $CI_{FloTrac}$ zum Zeitpunkt *null* berechnet. Der entsprechende Quotient wurde dann auf alle weiteren Werte des jeweiligen Patienten angewandt und so eine genauere Vorhersage des mittels FloTracTM/VigileoTM ermittelten Herzindex festgestellt (Einwaechter et al., 2010). Für die vorliegende Arbeit wurde daher der $CI_{FloTrac}$ im Sinne einer Validierung der Hypothese ebenfalls derart korrigiert und so der $CI_{FloTrac(cal)}$ gebildet.

8.2.1. Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$

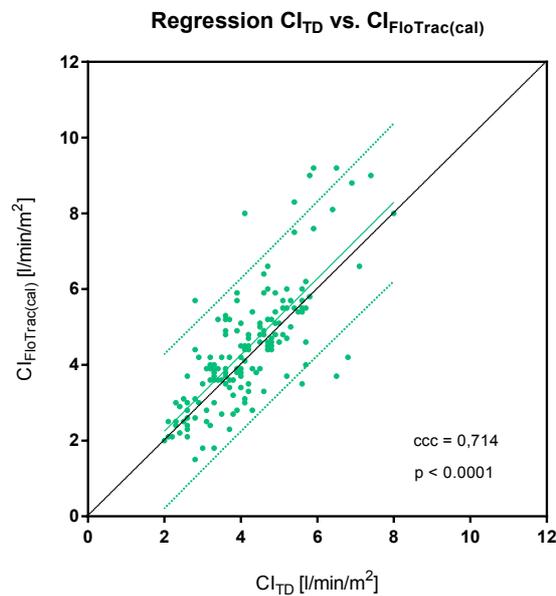


Abbildung 33: Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$

— Regressionsgerade
 95%-Konfidenzintervall

Die Regressionsanalyse des $CI_{FloTrac(cal)}$ in Abbildung 33 zeigt sich der Ursprungsgerade deutlich näher als beim nicht korrigierten $CI_{FloTrac}$ (vgl. 3.2 Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac}$, Seite 35). Auch der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient kommt dem Idealwert von 1 mit 0,714 etwas näher. Auffallend ist nun die Überschätzung der Werte der Referenzmethode bei hohen Werten von $CI_{TD} > 6 \text{ l/min/m}^2$, wohingegen der unkorrigierte bzw. unkalibrierte $CI_{FloTrac}$ hohe Werte eher unterschätzte.

Vergleicht man den Mittelwert des $CI_{FloTrac(cal)}$ mit dem des CI_{TD} , kam die „kalibrierte“ Pulskontur zwar näher an den Goldstandard, überschätzte den wahren Herzindex aber (Tabelle 16). Auch die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum spiegeln einen größeren Range wider.

| | N | Mittelwert | Median | Standard- abweichung | Maximum | Minimum |
|---------------------|-----|------------|--------|-------------------------|---------|---------|
| CI_{TD} | 165 | 4,14 | 4,04 | 1,17 | 8,05 | 2,05 |
| $CI_{FloTrac}$ | 165 | 3,61 | 3,47 | 1,01 | 8,00 | 1,70 |
| $CI_{FloTrac(cal)}$ | 165 | 4,41 | 4,23 | 1,56 | 9,41 | 1,46 |

Tabelle 16: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{FloTrac(cal)}$

8.2.2. 9-Feldertafel $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$

Mittels 9-Feldertafel wurde beurteilt, inwiefern der $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ Extremwerte bzw. Normalwerte des Herzindex richtig einordnete. Tabelle 17 zeigt, dass im Vergleich zum ursprünglichen CI_{FloTrac} besonders Extremwerte $> 5 \text{ l/min/m}^2$ oder $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ besser eingeschätzt wurden (vgl. 3.3 9-Feldertafel CI_{PC} sowie CI_{FloTrac} , Seite 37). Die Treffsicherheit verbesserte sich von 66,7% für den CI_{FloTrac} auf nun 75,2% für den $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$. Auch der $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ ordnete keinen mittels Thermodilution ermittelten Extremwert für den Herzindex in die gegensätzliche Extremwert-Gruppe ein. Vielmehr erkannte er von elf CI_{TD} s mit einem Wert $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ neun richtig, nur zwei wurden in den Bereich 2,5 bis 5 l/min/m^2 eingruppiert. Auch bei CI_{TD} -Werten $> 5 \text{ l/min/m}^2$ schaffte die Eichung des CI_{FloTrac} zum $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ eine Verbesserung in der Einschätzung. So erkannte der CI_{FloTrac} nur neun von 36 vom CI_{TD} über dem Normwert gemessenen Werten, während die fiktiv kalibrierte Pulskonturanalyse 28 von 36 Herzindex richtig als $> 5 \text{ l/min/m}^2$ erkannte. Innerhalb der Gruppe mit normalwertigen CI_{TD} s streute der $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ nun erwartungsgemäß etwas mehr und schaffte nur noch 87 von 118 von der Thermodilution gemessenen Werten zwischen 2,5 und 5 l/min/m^2 richtig einzuordnen.

| $[\text{l/min/m}^2]$ | $CI_{\text{TD}} < 2,5$ | $CI_{\text{TD}} 2,5 - 5$ | $CI_{\text{TD}} > 5$ |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| $CI_{\text{FloTrac(cal)} < 2,5$ | 9 | 8 | 0 |
| $CI_{\text{FloTrac(cal)} 2,5 - 5$ | 2 | 87 | 8 |
| $CI_{\text{FloTrac(cal)} > 5$ | 0 | 23 | 28 |

Tabelle 17: 9-Feldertafel $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$

Tabelle 18 bildet die prozentualen Häufigkeiten bei der Erkennung von Extremwerten ab. Mit der Korrektur des CI_{FloTrac} durch eine initiale Eichung konnte, wie schon in der 9-Feldertafel erkennbar, eine deutliche Verbesserung der Sensitivität, Spezifität und der Prädiktiven Werte im Vergleich zum CI_{FloTrac} erreicht werden (vgl. 3.3 9-Feldertafel CI_{PC} sowie CI_{FloTrac} , Seite 37).

| $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$ | $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ | $> 5 \text{ l/min/m}^2$ |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Sensitivität | 81,8% | 77,8% |
| Spezifität | 94,8% | 82,2% |
| Positiv Prädiktiver Wert | 52,9% | 54,9% |
| Negativ Prädiktiver Wert | 98,6% | 93,0% |

Tabelle 18: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{\text{FloTrac(cal)}}$

8.2.3. Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$

Bei der Bland-Altman-Analyse des CI_{TD} versus des kalibrierten $CI_{FloTrac(cal)}$ scheint im Vergleich zu den ursprünglichen Werten der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ kein systematischer Fehler mehr zu erkennen zu sein. Während $CI_{FloTrac}$ hohe Werte des CI_{TD} eher unter- und niedrige Werte eher überschätzte, zeigt sich in Abbildung 34 im Bereich von hohen Werten nach der fiktiven Kalibrierung eher eine leichte Überschätzung, wenn auch nur wenige Punkte in diesen Bereich fallen. Zwischen 2,5 und 5 l/min/m² findet sich eine in etwa gleich verteilte Streuung nahe der horizontalen Linie und damit eine nur geringe Differenz CI_{TD} - $CI_{FloTrac(cal)}$.

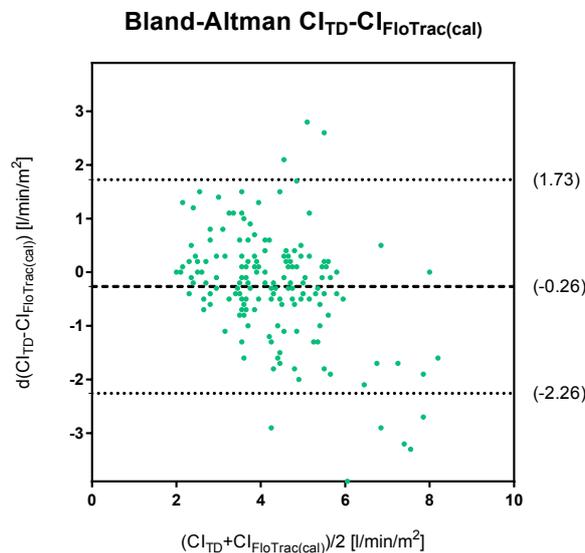


Abbildung 34: Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$

Bei Betrachtung des *Bias* zeigt sich der $CI_{FloTrac(cal)}$ im Vergleich zum eigentlich $CI_{FloTrac}$ etwas näher an der Nulllinie, die *Limits of Agreement* nehmen allerdings etwas größere Werte an als beim nicht kalibrierten $CI_{FloTrac}$. Darin spiegelt sich ein weiterer Range der Werte. Berechnet man nun den *Percentage Error* als Kriterium für die klinische Anwendbarkeit, erhält man einen Wert von 46,5%. Selbst wenn die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems also initial eine Kalibrierung erführe und so eine genauere Vorhersage des Herzindex zu erwarten wäre, so genüge die Methode dennoch nach wie vor nicht den von Critchley und Critchley geforderten Kriterien, um als im klinischen Alltag verlässliche Methode zu gelten.

V. DISKUSSION

1. Notwendigkeit hämodynamischen Monitorings

In der heutigen Intensivmedizin stellt das Monitoring hämodynamischer Vorgänge einen Kernbereich des Managements und der Therapie schwer kranker Patienten dar. Ärzte orientieren sich an den erhobenen Daten zu Herzzeitvolumen und Volumenzuständen, um daraus entscheidende diagnostische und therapeutische Schritte einzuleiten. Dies macht eine gründliche Prüfung der auf dem Markt angebotenen Geräte zur Messung der Hämodynamik unabdingbar. In den letzten Jahren wurden vor allem weniger invasive bis hin zu nicht invasiven Methoden entwickelt (Saugel et al., 2016). Bislang bleibt umstritten, inwiefern durch das Monitoring des Herzzeitvolumens und die daraus folgenden Therapiepläne das Outcome von Patienten verbessert werden kann (Cronhjort et al., 2017; De Backer, 2015; Huber and Rockmann, 2008; Ospina-Tascon et al., 2008). In einer Meta-Analyse von 13 Studien fassen Cronhjort et al. zusammen, dass eine Verbesserung der Mortalität von schwer kranken Patienten mittels Therapieplanung anhand von Parametern aus hämodynamischem Monitoring nicht erreicht werden kann (Cronhjort et al., 2017). Bei der Zusammenschau einer anderen Studiengruppe zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung der Mortalität unter Anwendung einer frühzeitigen Therapieplanung („early goal-directed therapy“) (Wira et al., 2014). Diese frühzeitige Orientierung an vorgegebenen Algorithmen scheint dabei der maßgebliche Faktor zu sein. So konnte in anderen Untersuchungen ebenfalls eine Verbesserung der Mortalität und der Morbidität gezeigt werden, insofern die Reaktion auf die hämodynamischen Verhältnisse des Patienten frühzeitig erfolgte (Cecconi et al., 2014; Goepfert et al., 2007; Gu et al., 2014; Kern and Shoemaker, 2002; Rivers et al., 2001). Neben der frühzeitigen Reaktion ist aber auch die korrekte Interpretation und Erfahrung des Anwenders eines hämodynamischen Monitoringsystems entscheidend (Cecconi et al., 2014; Simmons and Ventetuolo, 2017). So sollten Therapiestandards entwickelt werden, um korrekte Schlüsse aus den erhaltenen Parametern zu ziehen und um Gefahren durch Falschinterpretationen zu minimieren (Renner et al., 2016; Wernly et al., 2016). Besonders wichtig bei der Entscheidung zum erweiterten hämodynamischen Monitoring ist die Wahl des geeigneten Tools sowie die Feststellung der exakten Fragestellung an das System. Unter diesem Aspekt sollte dabei das möglichst wenig invasive Gerät genutzt werden, um damit aber eine ausreichende Genauigkeit für die jeweilige Frage zu erreichen.

2. Das ideale Monitoringsystem

Das ideale Monitoringsystem sollte möglichst wenig invasiv, kostengünstig, zuverlässig und untersucherunabhängig sein. Für die Aufrechterhaltung der Patientensicherheit sowie zur Sicherstellung der Einfachheit ergibt sich ein zunehmender Shift in Richtung zur weniger invasiven Diagnostik (Sangkum et al., 2016; Saugel et al., 2016). Dennoch sollten sich die ausreichend gute hämodynamische Überwachung und die Vorteile der geringeren Invasivität die Waage halten. Daneben ist von besonderer Wichtigkeit Veränderungen des Kreislaufs rasch zu bemerken, also möglichst kontinuierliche Messungen des Herzzeitvolumens zu ermöglichen (de Waal et al., 2009; Saugel et al., 2017). Um möglichst viel aus einem solchen System zu gewinnen, sollte dieses die verschiedenen Variablen kombinieren und miteinander verknüpfen und so eine Entscheidungshilfe für den Mediziner werden (Vincent et al., 2011).

2.1. Goldstandard Pulmonalarterienkatheter oder transkardiopulmonale Thermodilution?

Ursprünglicher Goldstandard zur intermittierenden und kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens war der von Ganz und Swan eingeführte Pulmonalarterienkatheter (Della et al., 2002; Sakka et al., 2000a). In vielen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, dass transkardiopulmonale Messungen in den überwiegenden Fällen den mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmten Herzzeitvolumina ähnliche Werte messen und daher eine mögliche und weniger invasive Alternative zur momentanen Einschätzung des Herzzeitvolumens darstellen (Buhre et al., 1999; Della et al., 2002; Eichhorn et al., 2012; Felbinger et al., 2002; Friesecke et al., 2009; Godje et al., 1998; Holm et al., n.d.; Marx et al., 2005; McLuckie et al., 1996; Morgan et al., 2008; Rauch et al., 2002; Reuter et al., 2010; Ritter et al., 2009; Sakka et al., 1999; Segal et al., n.d.; Vincent et al., 2011; Zollner et al., 2000). Sakka et al. untersuchten die Genauigkeit der transkardiopulmonalen Thermodilution im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter von kritisch kranken Patienten und konnten eine sehr gute Übereinstimmung feststellen, wenn die transkardiopulmonale Thermodilution den wahren Wert der Pulmonalarterienkatheter-Herzindices auch minimal überschätzte (Sakka et al., 1999). Küntscher et al. verglichen das Herzzeitvolumen aus transkardiopulmonalen Thermodilutionen mit denen aus pulmonalarteriellen Thermodilutionen bei Patienten mit schweren Brandverletzungen. Dabei konnten sie feststellen, dass die transkardiopulmonale Messtechnik vor allem bei niedrigen und normalen Herzzeitvolumina sehr genau maß, während die Methode bei hochnormalen Herzindices oder Herzindices über dem Normwert weniger verlässlich schien (Küntscher et al., 2002).

Trotz der Vorteile und der Exaktheit der Herzindex-Messung mittels Pulmonalarterienkatheter wird seine Anwendung zunehmend seltener. Besonders die Invasivität und Schwierigkeit der Interpretation macht die Erforschung von Alternativen unabdingbar. Mögliche Komplikationen der Katheteranlage beinhalten neben den typischen Komplikationen der Venenpunktion Herzrhythmusstörungen, Myokard- und Klappenverletzungen, Verletzung oder Ruptur der Pulmonalarterie, Lungeninfarkte oder Thrombosierungen (Vincent, 2012). Erfolgt die Anlage des Katheters durch einen erfahrenen Arzt, treten diese Komplikationen jedoch selten auf ("Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization," 2003). Die falsche Interpretation der vom Pulmonalarterienkatheter ausgegebenen Daten verursacht hingegen häufiger Komplikationen (Vincent et al., 2008).

Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienz oder mit intrakardialen Shunts haben verlängerte Transitzeiten für das Blut bzw. das Blut fließt über unnatürliche Wege, so dass die Interpretation der vom Pulmonalarterienkatheter gelieferten Werte besonderer Sorgfalt bedarf. Das wahre Herzzeitvolumen kann hierbei leicht über- oder unterschätzt werden (Reuter et al., 2010). Ebenso können Veränderungen der normalen Körpertemperatur wie bei einer extrakorporalen Zirkulation die gemessenen Werte verändern (Vincent, 2012).

In den letzten Jahren wurde die Rolle des Pulmonalarterienkatheters immer wieder in Frage gestellt. Connors et al. konnten zeigen, dass die Anwendung des Pulmonalarterienkatheters mit einer erhöhten Mortalität, mit längeren Krankenhausaufenthalten und mit erhöhtem Ressourcenverbrauch vergesellschaftet sind (Connors et al., 1996). Andere Studien belegen eine erhöhte Rate an Komplikationen (Wheeler et al., 2006) und damit verbunden höheren Kosten (Clermont et al., 2011), erhöhte Mortalitätsraten bei Patienten nach Myokardinfarkt (Gore et al., 1987). Wieder andere Studien zeigen, dass für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vermehrt Komplikationen im Zusammenhang mit dem Pulmonalarterienkatheter beobachtet wurden, die Mortalität blieb jedoch unverändert (Binanay et al., 2005). Eine multizentrische britische Untersuchung sowie einige Metaanalysen verschiedener Studien konnten im Allgemeinen zeigen, dass die Anwendung des Pulmonalarterienkatheters insgesamt weder vorteilhafte noch negative Effekte auf das Überleben oder die Krankenhaus-/Intensivstationverweildauer bringt (Andrew et al., 2001; Harvey et al., 2005; Richard C and et al., 2003; Sandham et al., 2003; Shah Mr and et al., 2005). Ein limitierender Faktor bei allen prospektiven Studien schien vor allem das Unbehagen der behandelnden Ärzte gewesen zu sein, das Patientengut zu randomisieren, so dass im Ergebnis eine Randomisierung lediglich innerhalb der Gruppen stattfand, bei denen der Einsatz des Pulmonalarterienkatheters weniger wahrscheinlich von Vorteil war. Daher zeigte sich in diesen Studien ein nur mangelnder oder kein Benefit (Vincent, 2012). Doch auch retrospektive oder Beobachtungsstudien ergaben im Allgemeinen ähnliche Resultate

bezüglich Vor- oder Nachteilen bei der Nutzung des Pulmonalarterienkatheters (Yasser et al., 2005; Yu et al., 2003).

Da die Messung mittels transkardiopulmonaler Thermodilution eine längere Dauer beansprucht als die Messung mittels Pulmonalarterienkatheter und zudem auch Aufschlüsse über das Schlagvolumen der linken Herzkammer gibt, bleibt diese Messung weniger von Veränderungen der Herzfrequenz durch die Reizung mit kalter Flüssigkeit sowie von Veränderungen des Herzzeitvolumens durch die Atemmechanik beeinflusst (Van den Berg et al., 1997). Aufgrund des langen Wegs mag man annehmen, dass sich ein Großteil des Indikators außerhalb des Messbereichs verteilt oder teils rezirkuliert. Sakka et al. fassten jedoch zusammen, dass 96-97% des Indikators in der Aorta zu detektieren ist (Sakka et al., 2012). Pohl et al. konnten zeigen, dass hierbei der Einfluss des extravasalen Lungenwasser auf die korrekte Bestimmung des Herzindex vernachlässigbar zu sein scheint (Pohl et al., 2008).

3. Pulskonturverfahren des PiCCO *plus*

In der hier vorliegenden Studie zeigte die Analyse der mittels PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse ermittelten Werte in der Regression zwar eine hohe Korrelation zum Herzindex der transkardiopulmonalen Thermodilution. Bei der Bland-Altman-Analyse mit Ermittlung des *Percentage Error* nach Critchley und Critchley erreichte die Methode beim untersuchten Patientengut jedoch nur einen Wert von 34.2%. Dies entspräche damit nicht den Kriterien für eine im klinischen Alltag verlässliche Messmethode (Critchley and Critchley, n.d.). Wie bereits oben erwähnt, wurde die Methode der Herzindex-Überwachung mittels kalibrierter Pulskonturanalyse schon in einigen Studien validiert (Buhre et al., 1999; Della et al., 2002; Felbinger et al., 2002; Godje et al., 2002; Metzelder et al., 2014; Monnet et al., 2010; Palmers et al., 2012; Rauch et al., 2002; Zollner et al., 2000). Es bleibt daher die Frage, welche Faktoren in der vorliegenden Studie Einfluss auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* nahmen.

Diese vorliegende Studie wies zwei Besonderheiten auf, welche insbesondere im Zusammenhang mit damit entstehenden Qualitätseinbußen der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* als mögliche Ursachen diskutiert werden müssen. Beide Gesichtspunkte sollen im Folgenden genauer betrachtet werden:

- a. Die Untersuchung der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* an schwer kranken und kreislaufinstabilen Patienten
- b. Die fehlende Rekalibrierung der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* über 24 Stunden

Unter der Annahme, dass insbesondere die Kombination dieser beiden Aspekte bei der Anwendung der Pulskonturanalyse mittels PiCCO *plus* unzureichende Herzindex-Werte ergab, wurden in dieser Arbeit zudem mögliche Korrekturformeln erarbeitet. Inwiefern diese Korrekturformeln Anwendbarkeit finden könnten, wird zu einem späteren Abschnitt beleuchtet werden.

3.1. Schwer kranke Patienten

Gründe für das schlechtere Abschneiden der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* könnten in der Auswahl der Patienten zu finden sein. Bevorzugt wurden Patienten gewählt, bei denen für den Überwachungszeitraum instabile Kreislaufverhältnisse zu erwarten waren. So wiesen von den transkardiopulmonal ermittelten Herzindex-Werten immerhin 28% Extremwerte außerhalb des Normbereichs von 2,5 bis 5 l/min/m² auf. Gestützt auf diese Hypothese untersuchten wir unsere Daten daher nach Ausschluss der Extremwerte. Erstaunlicherweise konnte dadurch allerdings keine Verbesserung des *Percentage Error* erreicht werden, mutmaßlich resultierend aus einer deutlich kleineren Patientenzahl und damit vergrößerten Standardabweichung. Daraus lässt sich vermuten, dass nicht zwingend kritisch kranke Patienten mit Herzindices außerhalb der Norm schwierig zu überwachen sein müssen, eher aber die Änderung der Kreislaufverhältnisse nach einer erfolgten Kalibrierung mittels Thermodilution. Betrachtet man die Häufigkeit von Änderungen der Katecholamindosis bei der vorliegenden Arbeit, so lässt sich erkennen, dass bei 36% der Messungen Therapieänderungen der vasoaktiven Medikamente im Vergleich zum vorangegangenen bzw. zum geeichten Ausgangswert erfolgt waren. Dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* Kreislaufveränderungen und –trends schwierig erkennt, zeigen auch weitere Studien an kritisch kranken Patienten (Critchley, 2011; Hadian et al., 2010; Yao et al., 2015). Hamzaoui hingegen stellte fest, dass Änderungen des Gefäßtonus die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse nicht negativ beeinflussen (Hamzaoui et al., 2008). Die Autoren räumen jedoch ein, dass ein Einfluss größerer Änderungen des systemvaskulären Widerstands auf das Herzzeitvolumen nicht auszuschließen ist. Außerdem empfehlen sie eine Rekalibrierung nach bereits einer Stunde (Hamzaoui et al., 2008).

Metzelder et al. untersuchte die Stabilität der Herzindexmessung mittels Pulskonturverfahren bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen und hoher Katecholamindosis. Dabei konnten

die Autoren feststellen, dass der PiCCO *plus* trotz der vasoaktiven Therapie einen sehr niedrigen *Percentage Error* von nur 18.8% erreichte (Metzelder et al., 2014). Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich, dass die Kreislaufverhältnisse bei allen Patienten im Normbereich bis hyperdynam waren, im Sinne eines transkardiopulmonal ermittelten Herzindex von minimal 3.0 l/min/m² bzw. eines mittleren arteriellen Drucks von minimal 100 mmHg, ausgehend von einer durchschnittlichen Körperoberfläche des Patienten. Auch Gruenewald et al. kamen zu einem ähnlichen Schluss, nachdem die Autoren die Performance der PiCCO-Pulskonturanalyse unter verschiedenen hohen Katecholamindosen untersuchten. Hier zeigte die Gruppe, dass zufriedenstellende Messergebnisse des PiCCO nur bei hohen Noradrenaldosen zu erwarten waren, resultierend in einem eher hyperdynamen Kreislauf der Patienten (Gruenewald et al., 2011).

Im Vergleich dazu wiesen die Patienten der vorliegenden Arbeit mehr Varietät in der Kreislaufsituation auf, der minimale MAD war im Bereich von 64 mmHg. Es ist daher davon auszugehen, dass die Patienten mit subarachnoidalen Blutungen weniger kreislaufinstabil waren, sondern vor allem zum Zwecke einer ausreichenden zerebralen Perfusion in einer hyperdynamen Kreislaufsituation gehalten wurden. Die Untersuchung unserer Studie zeigte keinen direkten Zusammenhang zwischen $CI_{TD}-CI_{PC}$ bei Patienten mit niedrigen Blutdruckwerten, so dass eher die raschen Schwankungen ursächlich für die eingeschränkte Genauigkeit der Herzindexmessung mittels PiCCO *plus* scheinen als niedrige Blutdruckwerte. Passend hierzu konnten auch Gődje et al. bei der Untersuchung von schwer kranken Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Genauigkeit der PiCCO-Pulskonturanalyse und den absoluten Blutdruckwerten feststellen (Gödje et al., 2002).

In einer Untersuchung von Rödiger et al. konnten die Autoren schlussfolgern, dass weniger die Krankheitsschwere der Patienten an sich als vielmehr große Veränderungen des systemvaskulären Widerstands ungenaue Herzindexmessungen durch die Pulskonturanalyse zur Folge hatten (Rödiger et al., 1999). Schlöglhofer et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die korrekte hämodynamische Überwachung von instabilen Patienten mittels Pulskonturanalyse nicht gegeben ist, wenn auch die kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems besser abschnitt als die unkalibrierte Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ (Schlöglhofer et al., 2014). Auch Cecconi fasste zusammen, dass Veränderungen des Gefäßtonus ungenaue Ergebnisse der Pulskonturanalyse mit sich bringen (Cecconi and Rhodes, 2010).

3.2. Abhängigkeit von Zeit und Rekalibrierung

Eine Besonderheit der vorliegenden Studie war vor allem die fehlende Rekalibrierung der Pulskonturanalyse über 24 Stunden. Bezüglich des optimalen Zeitintervalls herrschen trotz zunehmender Zahl an Untersuchungen noch verschiedene Meinungen (Bendjelid, 2009; Scully et al., 2016). Wenige Arbeiten untersuchten die Genauigkeit der Pulskonturanalyse des PiCCO nach unterschiedlich lang zurückliegender Kalibrierung mittels Thermodilution (Huber et al., 2015). Scully et al. stellten fest, dass Rekalibrierungsintervalle von einer oder zwei Stunden eine bessere Genauigkeit in der Herzindexmessung ergab als längere Intervalle von acht oder 24 Stunden (Scully et al., 2016). Auch die Erkennung der Trends zeigte sich dabei besser. Gegensätzlich dazu zeigten Gruenewald et al., dass die Frequenz der Rekalibrierung keinen Einfluss auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse zeigte (Gruenewald et al., 2011). Die hier vorliegende Arbeit zeigt ebenfalls keine Korrelation der Pulskonturanalysengenauigkeit mit der Dauer der zurückliegenden Rekalibrierung. Vielmehr schien die Pulskonturanalyse bei Patienten mit stabilen Kreislaufverhältnissen durchaus über viele Stunden genaue Herzindexwerte zu messen, während bei starken Veränderungen der Hämodynamik selbst engmaschige Intervalle zu wenig sein könnten. Auch Buhre et al. fassten verschiedene Untersuchungen zusammen und kamen zu dem Schluss, dass durchaus längere Kalibrierungsintervalle geduldet werden können, insofern sich wenig Schwankungen im Gefäßtonus der Patienten ergeben (Buhre and Rex, 2008). Bei Instabilität des systemvaskulären Widerstands werden aber häufige Rekalibrierungen empfohlen.

Oben genannte Untersuchungen sowie die vorliegenden Ergebnisse legen den Verdacht nahe, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* insbesondere bei sich rasch ändernden Kreislaufverhältnissen ungenaue Messwerte erbringt. Passend zu dieser Hypothese ist die Arbeit von Huber et al., in welcher die Autoren eine Rekalibrierung der Pulskonturanalyse vor allem bei starken Veränderungen des zu erwartenden Herzindex von mehr als 20 Prozent empfehlen (Huber et al., 2015).

Godje et al. untersuchten die Genauigkeit der mittels PiCCO ermittelten Pulskonturanalyse an kreislaufinstabilen Patienten. Dabei stellten sie eine ausreichende Genauigkeit der Pulskonturanalyse zur Überwachung der Kreislaufsituation fest (Godje et al., 2002). Die Autoren verglichen dabei die Performance der Pulskontur vor allem bei Änderungen des mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ermittelten Herzindex von > 20% zum Vorwert, insbesondere wurden alle 60 Minuten Thermodilutionsmessungen durchgeführt. Ein hierbei entscheidender Unterschied zur hier vorliegenden Studie ist die damit erfolgte stündliche Rekalibrierung der Pulskonturanalyse auf die neuen Begebenheiten. Damit kamen die Autoren

letztlich automatisch zum ähnlichen Ergebnis wie Huber et al., welche keine fest vorgegebene Rekalibrierungsfrequenz vorschlagen, sondern insbesondere bei großen Änderungen Neukalibrierungen fordern (Huber et al., 2015).

Eine Festlegung der Kalibrationsfrequenz scheint also nicht sehr sinnvoll. Vielmehr sollte eine häufigere Kalibrierung bei hämodynamisch instabilen Patienten erfolgen, insbesondere bei auffallend großen Veränderungen oder Therapieänderungen mit Einfluss auf den systemvaskulären Widerstand der Patienten.

3.3. Korrekturmöglichkeiten des CI_{PC} ?

Unter der Idee einer ungenügenden Herzindex-Bestimmung bei schwer kranken Patienten bzw. bei Patienten mit starken Änderungen der Gefäßgegebenheiten wurden in dieser Arbeit zwei Korrekturformeln entwickelt.

In der Auswertung der Daten konnte festgestellt werden, dass die PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse die Änderungen des Herzindex zwischen zwei Zeitpunkten bei schwerkranken Patienten um fast das Dreifache überschätzte, so dass für diese Patientengruppe eine Korrekturformel erstellt wurde. Die Kategorisierung eines Patienten als schwer krank erfolgte mittels Scores, welche die *predicted death rate*, also die vermutete Mortalitätsrate, erfassten.

Eine zweite Korrekturformel beinhaltete den Fall, dass sich große Veränderungen in der Hämodynamik des Patienten ergaben. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Pulskonturanalyse die Differenzen zwischen den Herzindices überschätzte und dann stärker vom eigentlichen Herzindex abwichen.

Eine Limitation beider Korrekturformeln stellte vor allem die Tatsache dar, dass sie anhand klinischer Parameter festgelegt wurden und vor allem auch erst verzögert bzw. retrospektiv angewandt werden können. So fließen sowohl beim APACHE II als auch der SAPS II die jeweils schlechtesten klinischen Parameter der letzten 24 Stunden ein (Knaus et al., 1985; Le Gall et al., 1984), so dass eine Korrektur des CI_{PC} erst nach 24 Stunden möglich wäre. In der Prognose schwer kranker Patienten auf der Intensivstation wäre diese Verzögerung schlecht, konnte doch gezeigt werden, dass frühzeitige Therapiemaßnahmen oder –veränderungen für das Outcome der Patienten entscheidend ist (Cecconi et al., 2014; Goepfert et al., 2007; Gu et al., 2014; Kern and Shoemaker, 2002; Rivers et al., 2001). Die wichtigste Weichenstellung ist daher noch vor der möglichen Erfassung der *predicted death rate* nötig.

Bereits oben wurden verschiedene Studien zitiert, welche belegen konnten, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*-Systems bei großen Schwankungen der Hämodynamik

unzuverlässig wurde. Huber et al. schlagen daher vor eine Neukalibrierung der Pulskonturanalyse durchzuführen, wenn der Herzindex mehr als 20% Abweichung zum Vorwert aufweist (Huber et al., 2015). Die zweite Korrekturformel der vorliegenden Arbeit sollte ebenfalls den Herzindex der Patienten anpassen, wenn eine Änderung von mehr als 20% zum Vorwert auftrat. Die Formel wurde anhand der vorliegenden Patienten errechnet, eine Validierung an weiteren Patientengruppe bleibt damit unerlässlich. Da aber auch hier eine Korrektur erst verzögert erfolgt, scheint die Idee einer Neukalibrierung, wie sie Huber et al. vorschlagen, sinnvoller.

4. Pulskonturverfahren des FloTrac™/Vigileo™

Für die vorliegende Arbeit wurde die dritte Software-Generation des FloTrac™/Vigileo™-Systems zur Messung der Herzindex anhand einer Pulskonturanalyse untersucht. Bezüglich der Validität der Herzindex-Werte dieses Systems finden sich derzeit noch unterschiedliche Studiendaten (Mehta and Arora, 2014). Gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten bildet diese Form keine ausreichende Möglichkeit der Überwachung (Cecconi and Malbrain, 2013; Einwaechter et al., 2010; Godje et al., 2002; Monnet et al., 2010; Schlöglhofer et al., 2014). Die hier vorliegende Studie konnte deutlich machen, dass das FloTrac™/Vigileo™-System beim vorliegenden Patientengut im Vergleich zur geeichten Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* die mittels Thermodilution ermittelten Herzindices signifikant schlechter berechnete.

Da diese Studie besonders instabile und kranke Patienten untersuchen sollte, wurde der Einfluss der Krankheitsschwere der Patienten auf die Messqualität der FloTrac™/Vigileo™-Pulskonturanalyse bei diesem Patientengut beurteilt.

4.1. Schwer kranke Patienten

Deutlich mehr noch als die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* wies das System des FloTrac™/Vigileo™ im hämodynamischen Monitoring von schwer kranken Patienten Schwierigkeiten auf. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass besonders Patienten mit variierenden Kreislaufverhältnissen wie zum Beispiel im septischen Schock oder nach kardiochirurgischen Eingriffen im Rahmen des kontinuierlichen Monitorings durch den FloTrac™/Vigileo™ nicht ausreichend überwacht sind (Hadian et al., 2010; Marque et al., 2013; Palmers et al., 2012; Slagt et al., 2015). Die bereits zitierte Untersuchung von Ganter et al.

zeigte, dass eine verlässliche Herzindex-Messung mittels der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten im septischen Schock nicht gegeben ist (Ganter et al., 2016). Ursächlich dafür wurde vor allem die mit dem septischen Schock verbundene Gefäßdilatation mit damit resultierenden Abweichungen der statistischen Größen für die Berechnung des Herzindex mittels FloTrac™/Vigileo™ diskutiert. Gleichzeitig zeigt diese Studie jedoch auch, dass selbst die kontinuierliche Messung des Herzindex mittels kontinuierlicher pulmonalarterieller Messung den Anforderungen des klinischen Alltags nicht gerecht wird (*Percentage Error* 40,4%) (Ganter et al., 2016). Slagt et al. bestätigten, dass der FloTrac™/Vigileo™-Monitor keine zufriedenstellende Überwachung von Patienten mit abnormalen Kreislaufverhältnissen gewährleisten kann, insbesondere nicht bei Patienten mit hyperdynamen Kreislaufverhältnissen wie zum Beispiel bei einem septischen Krankheitsbild oder bei sich ändernden Gegebenheiten des Gefäßtonus (Slagt et al., 2014, 2013).

Diese Beobachtung lässt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vereinen. Bei der Ausklammerung der Patienten mit Katecholamintherapie konnte zwar keine Veränderung bzw. Verbesserung des *Percentage Error* erreicht werden. Vielmehr schien das System aber bei Patienten mit einer *predicted death rate* von über 75% falsche Herzindices zu messen. Hier ist zu erwarten, dass die Gefäßgegebenheiten nicht in statistische Raster zu bringen sind, wohingegen eine Katecholamintherapie den Gefäßtonus vielmehr in normale Bereiche zu bringen versucht, welche das System korrekter einordnen kann.

Daraus resultiert -ähnlich unserer Hypothese zur Instabilität der PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse-, dass vor allem sich rasch ändernde Gegebenheiten des Gefäßtonus schwierig zu erfassen sind und zu Fehlberechnungen des Herzindex führen.

Es bleibt der Verdacht, dass derartige Kreislaufänderungen vom FloTrac™/Vigileo™ nicht vollumfänglich detektiert werden können und damit das Monitoring schwer kranker Patienten mittels FloTrac™/Vigileo™ nicht gut genug für den klinischen Alltag scheint.

4.2. Bewirkt ein Software-Update eine Verbesserung der Performance?

Ganter et al. stellten die Überlegung an, ob das zuletzt erfolgte Update der Software-Generation des FloTrac™/Vigileo™-Systems möglicherweise eine Verbesserung der Performance bei kreislaufinstabilen Patienten bewirkt (Ganter et al., 2016).

De Backer et al. zeigten, dass das Update der Software von der zweiten auf die dritte Generation bei der Herzindex-Bestimmung von schwer kranken Patienten im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter immerhin verlässlichere Messungen bewirkte und insbesondere von Veränderungen des systemvaskulären Widerstands weniger beeinflusst wurde (De Backer et

al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass das System des FloTrac™/Vigileo™ über die Jahre beziehungsweise über die Versionen besser wurde (Chatti et al., 2009; Mayer et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Verbesserung der FloTrac™/Vigileo™-Pulskonturanalyse zwischen der zweiten und der dritten Generation erkannt werden. Eine Untersuchung von Einwächter et al. von 2010 ergab bei einem der vorliegenden Studie ähnlichen Design und einer ähnlichen Patientenauswahl eine *Percentage Error* von 46,2% für den Vergleich zwischen Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ mit der Software der zweiten Generation und der transkardiopulmonalen Thermodilution (Einwaechter et al., 2010). Damit schnitt die dritte Generation der Software wie hier gezeigt mit einem *Percentage Error* von 50,1% sogar schlechter ab.

Inwiefern mit der neuesten Generation der FloTrac™/Vigileo™-Software ein zufriedenstellendes Monitoring der Hämodynamik von kritisch kranken Patienten zu erwarten ist, bleibt offen und muss mit weiteren Untersuchungen geprüft werden.

4.3. Korrekturmöglichkeiten des CI_{FloTrac}

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems mittels einer Korrekturformel genauere Ergebnisse liefern könnte. Da jedoch keine systematische Über- oder Unterschätzung festzustellen war, ist eine Umsetzbarkeit nicht gegeben. Wir untersuchten daher, ob eine fiktive Kalibrierung der Pulskonturanalyse mit dem durch die transkardiopulmonale Thermodilution ermittelten Herzindex eine genauere Überwachung ermöglicht. Bereits Einwächter et al. konnten belegen, dass eine derartige Anpassung der Pulskontur-Herzindices eine bessere Übereinstimmung mit dem mittels Thermodilution gemessenen Wert ergab (Einwaechter et al., 2010). Unterschied zu unserer Studie war die ältere Softwareversion des FloTrac™/Vigileo™. Bei der in der aktuellen Studie angewandten dritten Generation der Software ließ sich zeigen, dass eine zumindest initiale Kalibrierung der Pulskontur durch den Thermodilutions-Herzindex zwar eine Besserung des *Percentage Error* bewirkte, dennoch erfüllte die FloTrac™/Vigileo™-Pulskonturanalyse weiterhin die Kriterien zur Akzeptabilität im klinischen Alltag nicht. Des Weiteren bliebe eine derartige „Kalibration“ des Herzindex wenig sinnvoll, stellt doch gerade die geringere Invasivität des Gerätes der Vorteil im Vergleich zum PiCCO *plus* dar.

5. Absolute Werte als notwendiges Maß oder Trends ausreichend?

Für die Wahl des am besten geeigneten Monitoring-System für den jeweiligen Patienten gilt es zuerst zu klären, welche Frage der Anwender beantworten will. Ergibt sich die konkrete Frage nach dem absoluten Herzindex, um die grundlegende Problematik eines schwer kranken Patienten zu definieren, ist wohl eine invasive Messmethode von Nöten (Teboul et al., 2016). Eine andere Frage aber könnte möglicherweise ausreichend durch semi- oder nicht-invasive Devices beantwortet werden. Bestimmte Situationen benötigen eine korrekte Erkennung von Veränderungen und Trends, wohingegen die exakten absoluten Werte zweitrangig sind. Es soll vielmehr erkannt werden, inwiefern Therapien (zum Beispiel Volumengaben oder Katecholamine) notwendig sind und ob diese erfolgreich waren. Auch Vincent et al. stellten in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass das geeignetste Gerät von der zu beantwortenden Frage abhängig ist (Vincent et al., 2011). Karnwal et al. hingegen vertreten die Meinung, dass ein Trending in keinem Fall unabhängig von Genauigkeit ausreichend ist, nicht zuletzt um unerfahrene Anwender vor dem „Übersehen“ von pathologischen Situationen zu schützen (Karnwal et al., 2015).

Bei der Untersuchung der verschiedenen Methoden zur Herzindexmessung stellt sich nun die Frage, inwiefern verschiedene Messsysteme eine verlässliche Trenderkennung bieten, um rechtzeitige Therapieentscheidungen treffen zu können. Bisher zeigten die genannten kontinuierlichen Pulskontur-Systeme vor allem bei sich rasch verändernden Kreislaufverhältnissen Schwierigkeiten in der Berechnung von absoluten Zahlen des Herzindex. Dennoch weist bei diesem Patientengut auch die kontinuierliche Messung mittels Pulmonalarterienkatheter Schwierigkeiten auf, Veränderungen des Herzzeitvolumens werden erst verzögert und damit möglicherweise verspätet angezeigt (Ganter et al., 2016; Reuter et al., 2010).

Studien zur Trenderkennung der Pulskonturmethoden im Vergleich zur Dopplerechokardiographie geben Hinweise, dass die Pulskontur-Herzindexmessung weniger verlässlich ist (Critchley et al., 2010; de Waal et al., 2009). Dies mag daran liegen, dass diese Methoden weniger sensibel und rasch auf Veränderungen des Kreislaufs reagieren können als die Dopplerechokardiographie.

Andere Untersuchungen hingegen fassten zusammen, dass die perioperative Therapie zur Verbesserung der Hämodynamik von Patienten durchaus anhand von Pulskonturergebnissen erfolgen kann (Salzwedel et al., 2013; Vincent et al., 2015).

5.1. Wann ist eine Trenderkennung verlässlich?

Bei der Darstellung der Trends mittels *Vier-Quadranten-Plot* sucht der Untersucher eine möglichst exakte Übereinstimmung mittels einer Regressionsgerade mit einer sehr hohen Konkordanz zur Ursprungsgerade $y = x$. Dabei verursachen Differenzpunkte nahe des Zentrums Störpunkte, weil die Streuung um den Nullpunkt nahezu willkürlich ist (Critchley et al., 2010). Die Notwendigkeit einer Ausschlusszone für zu kleine Werte, welche eine Verzerrung verursachen, wurde von Perrino et al. bereits 1994 erkannt (Perrino et al., 1994). Um diese Störungen zu eliminieren, werden in verschiedenen Publikationen mittels ROC-Analysen Ausschlussbereiche definiert, die anzeigen sollen, welche Wertdifferenzen minimal mit in die Trend-Beurteilung einfließen sollen (Critchley et al., 2010). Dennoch gibt es wenig Empfehlungen bezüglich geeigneter Ausschlussbereich sowie bezüglich im klinischen Alltag akzeptabler Konkordanzraten. Critchley et al. schlagen als für den klinischen Alltag akzeptable Konkordanzrate einen Grenzwert von $> 92\%$ vor (Critchley et al., 2010).

Ein Problem der Anwendung von *exclusion zones* stellt vor allem die deutliche Reduktion der Datenmenge dar, insbesondere wenn Trends des Herzindex zum vorangegangenen Herzindex untersucht werden. Bei Patienten mit nur geringen Schwankungen des Herzindex kann ein Trending nicht ausgewertet werden.

Für die vorliegende Studie wurde neben der korrekten Trenderkennung des Herzindex auch die Fähigkeit Änderungen des Schlagvolumenindex zu erkennen untersucht. Der Herzindex setzt sich aus dem Produkt von Schlagvolumenindex und Herzfrequenz zusammen. Dabei stellt allein die korrekte Berechnung des Schlagvolumenindex die Herausforderung für die Geräte dar, das korrekte Erkennen der Herzfrequenz sollte eine Grundvoraussetzung sein. Um Verzerrungen durch die mitevaluierte Herzfrequenz zu verhindern, wurde nun in der vorliegenden Studie auch die Trending-Fähigkeit der Geräte in Bezug auf den Schlagvolumenindex untersucht. Bedauerlicherweise konnten bei der Literaturrecherche keine empfohlenen Konkordanzraten für das Trending des Schlagvolumenindex gefunden werden. Geht man davon aus, dass sowohl das PiCCO *plus*- als auch das FloTrac™/Vigileo™-System das Schlagvolumen des Herzens unabhängig von der Herzfrequenz berechnet, sollte beim gleichen Patientengut ein dem Herzindex analoges Trending und damit auch die gleichen Konkordanzanforderungen zu erwarten sein. Wie aber in dieser Arbeit gezeigt, spielt bei der Berechnung des Schlagvolumenindex bei beiden Monitoren auch die Herzfrequenz eine Rolle. Veränderungen des rohen Schlagvolumens wurden von beiden untersuchten Pulskonturanalyse-Monitoren weniger korrekt erkannt als Trends des Herzindex.

Ein weiteres Problem der Konkordanzraten im Zusammenhang mit der *Vier-Quadranten-Plot*-Methode besteht auch darin, dass zwar der Grad der Richtungsübereinstimmung mit einfließt, die Höhe der Differenz bleibt aber unbeachtet. Somit könnte eine 100% Konkordanzrate

entstehen, obwohl zwei Monitore aber stets unterschiedlich hohe Differenzen messen. Um nun auch die Trending-Fähigkeit mit Erfassung der Ausprägungen von Veränderungen zu beurteilen, erarbeiteten die Autoren um Critchley die Methode des *Polar-Plots*, bei welcher die Differenzen in polare Koordinaten umgewandelt werden und dabei die Länge des Vektors die Höhe der Abweichung darstellen, die Abweichung von der Ursprungsgerade bildet die Übereinstimmung. Critchley et al. stellten fest, dass große Veränderungen des Herzzeitvolumens fast immer richtig erkannt werden, wohingegen kleine Änderungen wenig Relevanz zeigen (Critchley et al., 2010). Die Autoren schlagen daher ein „kritisches Band“ vor, in welchem die Fähigkeit der korrekten Richtungseinschätzung von Veränderungen mutmaßlich die verlässlichsten Werte liefert. Dieses könne irgendwo zwischen 0.5 l/min/m² und 1 l/min/m² oder bei der Bewertung der relativen Änderungen zwischen 10 Prozent und 20 Prozent liegen, Werte außerhalb seien auszuschließen (Critchley et al., 2010). Diese Vermutung stützt auch die bereits von Huber et al. aufgestellte Hypothese, dass Herzindexänderungen von mehr als 20% von der Pulskonturanalyse nicht mehr genau berechnet werden (Huber et al., 2015). Auch in der hier vorliegenden Studie konnte belegt werden, dass große Sprünge im Thermodilutions-Herzindex ungenaue Pulskontur-Herzindices ergaben.

Eine Beurteilung der Trends aus der vorliegenden Arbeit nur innerhalb dieses vorgeschlagenen Bandes verringerte die Zahl der Datenpaare jedoch auf eine minimale Zahl, so dass daraus keine verlässliche Auswertung erfolgen konnte.

5.2. Die Trending-Qualität der Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*

Bei der Beurteilung der Trending-Qualität des PiCCO *plus*-Pulskontur-Herzindex zum kalibrierten Null-Wert zeigte sich mittel *Vier-Quadranten-Plot* trotz des hier vorliegenden schwer kranken Patientenguts eine gute Übereinstimmung. Dies spiegelt die Konkordanzrate von 91,2%. Bei der Beurteilung des Trendings im Vergleich zum unmittelbar vorangegangenen Wert erreichte die Pulskontur allerdings eine geringere Konkordanzrate von nur 81,8%. Dies scheint eher schwer zu erklären zu sein, sollten doch weniger hohe Veränderungen umso besser erkannt werden. Da jedoch in der hier vorliegenden Untersuchung nach der initial erfolgten keine weitere Kalibrierung mehr erfolgte, passt das Ergebnis zur Idee einer Verfälschung aller folgenden Werte nach einer einmalig zu hohen Abweichung, wie sie auch Huber et al. gezeigt haben (Huber et al., 2015). Wendet man die von Critchley vorgeschlagene *exclusion zone* von 15% an, bleiben nur diese zu erwartenden hohen Differenzen und zudem nur wenige Datenpunkte übrig, so dass kein aussagekräftiges Ergebnis zu erwarten ist.

Andere Studien untersuchten die Trending-Fähigkeit des PiCCO oder des PiCCO *plus* allein zum kalibrierten Wert, eine Einordnung des hier vorliegenden Problems ist damit nicht gegeben.

Bei der Untersuchung des Trendings für den Schlagvolumenindex, also ohne Berücksichtigung der Herzfrequenz zeigen sich die meisten Datenpunkte im *Vier-Quadranten-Plot* an der richtigen Stelle. Rein optisch möchte man der PiCCO *plus*-Pulskontur daher ein zufriedenstellendes Ergebnis zusprechen. Eine für den klinischen Alltag festgelegte Konkordanzrate konnte in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden. Es bleibt daher offen, inwiefern das Trending des Schlagvolumenindex ohne Berücksichtigung der Herzfrequenz mittels PiCCO *plus*-Pulskonturanalyse für den klinischen Alltag ausreichend ist.

Im *Vier-Quadranten-Plot* wird die Höhe der Differenz nicht berücksichtigt, so dass ergänzend eine Untersuchung des PiCCO *plus*-Trendings mittels *Polar-Plot*-Methode durchgeführt wurde.

Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung für das Trending des ΔCI_{PC} zur Baseline, also zum kalibrierten Nullpunkt. Analog zur Betrachtung mittels *Vier-Quadranten-Plot* befanden sich beim Trending zum vorangegangenen -zumeist unkalibrierten- Herzindex die meisten Datenwerte in der *exclusion zone*, also im ausgeklammerten Streubereich um den Nullpunkt. Damit wird eine Auswertung schwierig, wenn man auch sagen kann, dass fast alle Punkte innerhalb des vorgegebenen Bandes zur Festlegung einer guten Übereinstimmung angesiedelt sind. Untersuchte man nun die Veränderungen des reinen Schlagvolumenindex, zeigte sich auch hier eine ausreichende Übereinstimmung sowohl beim Vergleich zu zum kalibrierten Anfangswert als auch zum vorangehenden Schlagvolumenindex.

Zur genaueren Einordnung Schlagvolumenindex-Trendings gibt es bislang keine Daten. Da jedoch diese rohe Beurteilung des Schlagvolumens die Qualität eines Monitors entscheidend definiert, sollten diesbezüglich weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Bislang untersuchten wenige Studien die Fähigkeit von Monitoringsystemen Trends des Herzindex zu erkennen. Metzelder et al. konnten zeigen, dass die Pulskonturanalyse des PiCCO *plus* bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung und hoher Katecholamindosierung Trends des Herzindex im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution nur unzufriedenstellend erkennt (Metzelder et al., 2014). Auch die Arbeitsgruppe um Boyle stellte fest, dass die Pulskonturanalyse Änderungen der Hämodynamik zwar bemerkt, aber nicht immer die richtige Richtung erkennt (Boyle et al., 2007).

Monnet et al. hingegen untersuchten die Trendingqualitäten der geeichten Pulskonturanalyse an ebenfalls septischen Patienten vor und nach kreislaufwirksamen Maßnahmen wie Volumengaben oder Therapiebeginn und konnten dabei eine ausreichende Trenderkennung feststellen (Monnet et al., 2010).

Auch Cecconi beschrieb mit seiner Arbeitsgruppe, dass die Pulskonturanalyse Trends und Veränderungen des Herzindex durchaus richtig erkennen kann, so lange der Gefäßtonus der Patienten stabil bleibt (Cecconi and Rhodes, 2010). Dies bedeutet, dass nach großen Veränderungen kein zufriedenstellendes Trending mehr erfolgt und eine Neukalibrierung von Nöten wird.

5.3. Die Trending-Qualität der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™

Bisherige Untersuchungen bezüglich der Trendfähigkeit der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™ zeigten ernüchternde Ergebnisse. Monnet et al. untersuchten die Trendingqualitäten des Gerätes bei septisch kranken Patienten vor und nach kreislaufmodifizierenden Maßnahmen wie Volumengabe oder Adrenalintherapie und konnten eine unzureichende Übereinstimmung mit den durch transkardiopulmonale Thermodilution ermittelte Trends feststellen (Monnet et al., 2010). Vier Jahre später konnte mit der dritten Generation des Gerätes immerhin ein zufriedenstellendes Trending bei Herzindexveränderungen durch Volumen festgestellt werden, bei katecholamininduzierten Veränderungen hingegen blieb das FloTrac™/Vigileo™-System unzureichend (Monnet et al., 2015). Passend dazu konnten auch Desebbe et al. mit der dritten Software-Generation des FloTrac™/Vigileo™ keine ausreichende Trending-Qualität bei kardiochirurgischen Patienten erkennen (Desebbe et al., 2013).

Untersuchte man die Daten der aktuellen Studie in Bezug auf das Herzindex-Trending, so zeigte sich, dass der FloTrac™/Vigileo™ beim *Vier-Quadranten-Plot* sehr wohl eine relativ hohe Konkordanzrate mit 89,5% erreichte, insofern die Veränderungen zum Ausgangspunkt Null untersucht wurden. Diese zwar nicht ausreichend hohe, aber doch erfreuliche Übereinstimmung lässt erneut spekulieren, inwiefern eine initiale Kalibrierung des Pulskontur-Herzindex mittels eines Thermodilutions-Herzindex eine bessere Qualität des FloTrac™/Vigileo™s bewirken könnte. Diese Hypothese passt zu den Untersuchungsergebnissen von Einwächter et al., welche eine initiale Kalibrierung der FloTrac™/Vigileo™-Pulskontur vorschlugen und zeigten, dass die kalibrierten Werte genauere Herzindices ergeben (Einwaechter et al., 2010). Das Trending zum vorangegangenen Wert zeigte sich in der vorliegenden Arbeit schlechter, die Konkordanzrate von 78,8% befindet sich weit entfernt zu der von Critchley geforderten Grenze von > 92% (Critchley et al., 2010).

Nach Filterung der Herzfrequenz und damit bei Betrachtung der Schlagvolumenindices zeigte das Trending des FloTrac™/Vigileo™ sowohl zum Ausgangswert als auch zum vorangegangenen Wert keine gute Übereinstimmung, die Werte schienen beinahe willkürlich zu streuen. Dies zeigt, dass das FloTrac™/Vigileo™-System die Herzfrequenz in die Berechnung des Schlagvolumens miteinbezieht. Dies stützt die Hypothese, dass der Monitor bei ungewöhnlichen peripheren Widerständen oder Veränderungen der Impedanz der großen Gefäße ungenau wird.

Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen also mit der aktuellen Studienlage. Besonders bei Betrachtung mittels *Polar-Plot*-Methode zeigten sowohl der Trend des Herzindexes als von der Herzfrequenz beeinflusster Wert als auch der des von der Herzfrequenz unberührte und rohe Schlagvolumenindex nahezu keine Übereinstimmung. Dennoch machte sich auch hier die relativ geringe Fallzahl bemerkbar, einige Werte lagen innerhalb der *exclusion zone* und machten damit eine ausreichende Bewertung unmöglich.

6. Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie wurden an 193 Zeitpunkten Herzindexwerte aus transkardiopulmonaler Thermodilution, kalibrierter Pulskonturanalyse und unkalibrierter Pulskonturanalyse miteinander verglichen. Daraus wurden verschiedene Messergebnisse abgeleitet und Korrekturmöglichkeiten der ungenaueren Pulskonturanalysen erarbeitet. Bislang sind diese Korrekturmöglichkeiten jedoch nicht an einer erneuten Patientengruppe validiert. Eine Aufspaltung in eine Evaluations- und eine Validierungsgruppe innerhalb des vorliegenden Patientengutes war aufgrund der zu geringen Patientengruppe nicht möglich. Diese geringe Patientenzahl beeinflusste zudem die Standardabweichung der Werte als Einflussgröße auf den *Percentage Error* und bewirkte damit möglicherweise einen falsch erhöhten *Percentage Error*. Unter Berücksichtigung dieser Limitation der Studie sollten weitere Untersuchungen an größeren Patientenzahlen durchgeführt werden.

Die aktuelle Studie untersuchte die Software der dritten Generation des FloTrac™/Vigileo™-Systems. Zwischenzeitlich ist eine vierte Generation der Software auf dem Markt. Weitere Untersuchungen, insbesondere bezüglich der Stabilität der Pulskonturmessung bei schwer kranken Patienten mit veränderten Gefäßverhältnissen mit der neueren Software-Generation wären wünschenswert.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens durch den Pulmonalarterienkatheter gilt bislang in ihrer Genauigkeit als Goldstandard. Die transkardiopulmonale Thermodilution nimmt allerdings aufgrund ihrer einfacheren Handhabung einen immer größeren Stellenwert in der hämodynamischen Überwachung von Patienten der Intensivstation ein. Die mit dem resultierenden Herzindex kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*-Systems ermöglicht schließlich eine kontinuierliche Überwachung der Patienten.

Eine weitere Form der kontinuierlichen Herzindex-Überwachung von schwer kranken Patienten stellt die ungeeichte Pulskonturanalyse des FloTracTM/VigileoTM-Systems dar. Hierbei wird auf eine invasive Kalibrierung verzichtet, die Gefäßgegebenheiten des Patienten statistischen Rastern entnommen.

In den letzten Jahrzehnten wurden zunehmend semi- oder nichtinvasive Methoden zur Überwachung des Herzzeitvolumens entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Stabilität der Herzindexmessung mittels beiden oben genannten Pulskonturverfahren untersucht. Gegenübergestellt wurde die nicht-kalibrierte Überwachung mittels FloTracTM/VigileoTM und die mittels transkardiopulmonaler Thermodilution kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*. Den Referenzwert bildete der mittels Thermodilution ermittelte Herzindex. Eine Besonderheit der Studie war die Auswahl von schwer kranken und hämodynamisch instabilen Patienten sowie die fehlende automatische Kalibrierung der PiCCO *plus*-Pulskontur über 24 Stunden.

Nach Auswertung der Ergebnisse lässt sich sagen, dass hämodynamisch instabile Patienten mit sich häufig ändernden Kreislaufverhältnissen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse des FloTracTM/VigileoTM-Systems nicht ausreichend überwacht sind. Wenn auch die kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO *plus*-Systems bei diesem schwerkranken Patientengut besser abschneidet, genügt auch sie den Anforderungen einer ausreichenden Überwachung nicht. Diese Überwachungsform kann nur akzeptable Ergebnisse liefern, wenn regelmäßige Kalibrierungen mittels Thermodilution besonders bei zu erwartenden Änderungen der Hämodynamik erfolgen. Eine Vorgabe zur Häufigkeit der Rekalibrierungen kann nicht gemacht werden, die Indikation zu einer Kalibrierung stellt sich nach den (erwarteten) hämodynamischen Änderungen des Patienten. Die Anwendung einer Korrekturformel für den kontinuierlich gemessenen Herzindex bei schwer kranken Patienten mit einer hohen Mortalitätswahrscheinlichkeit ist nicht sinnvoll, die Anwendung könnte erst verzögert erfolgen,

während entscheidende Therapiestandards vor allem für die ersten Stunden der Kreislaufinstabilität wichtig sind.

Bestünde eine Möglichkeit zu einer Kalibrierung der FloTrac™/Vigileo™-Pulskonturmessung analog zum PiCCO *plus*-System, könnte eine genauere Überwachung zu erwarten sein. Damit ginge allerdings auch der Vorteil der geringeren Invasivität verloren.

Bei der Analyse der Werte stellt sich zudem die Frage, inwiefern ein zufriedenstellendes Trending des Herzindex bzw. des Schlagvolumenindex durch die Pulskonturmonitore gegeben ist. In einigen klinischen Situationen (zum Beispiel zur Überwachung von Therapiemaßnahmen) könnte die korrekte Erfassung von Veränderungen der Hämodynamik ausreichend, Absolutwerte nur zweitrangig von Belang sein. Die Untersuchung mittels *Polar-Plot* zeigte eine gute Trending-Qualität des PiCCO *plus*-Systems, insbesondere bei der Frage nach Veränderungen zum initial kalibrierten Wert. Der FloTrac™/Vigileo™ erkennt Änderungen des Herzindex nur unzureichend. Dennoch lässt die Verbesserung des Trendings beim Vergleich zum Ausgangswert die Vermutung zu, dass eine initiale Kalibrierung der FloTrac™/Vigileo™-Pulskontur bessere Trending-Ergebnisse liefern könnte. Die Beurteilung der Trending-Qualität in Bezug auf den reinen Schlagvolumenindex ergibt bei beiden Monitoren unzufriedenstellende Ergebnisse, wenn auch bislang keine Zielwerte in der Literatur beschrieben sind.

Diesbezüglich bleiben weitere Untersuchungen, insbesondere auch mit der neueren Software-Generation des FloTrac™/Vigileo™, unerlässlich.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Andrew, R., J., C.R., J., N.P., R., G.M., E., B.D., 2001. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 28, 256–264. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1206-9>
- Baulig, W., Schuett, P., Goedje, O., Schmid, E.R., 2007. Accuracy of a novel approach to measuring arterial thermodilution cardiac output during intra-aortic counterpulsation. *Journal of clinical monitoring and computing* 21, 147–53. <https://doi.org/10.1007/s10877-007-9068-x>
- Bein, T., Unertl, K., 1993. [Potentialities and limitations of the score system in intensive medicine]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28, 476–83. <https://doi.org/10.1055/s-2007-998968>
- Bendjelid, K., 2009. When to recalibrate the PiCCO? From a physiological point of view, the answer is simple. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 53, 689–90. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.01919.x>
- Binanay, C., Califf, R.M., Hasselblad, V., O'Connor, C.M., Shah, M.R., Sopko, G., Stevenson, L.W., Francis, G.S., Leier, C.V., Miller, L.W., 2005. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 294, 1625–33. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1625>
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307–10.
- Boulain, T., Achard, J.M., Teboul, J.L., Richard, C., Perrotin, D., Ginies, G., 2002. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 121, 1245–52.
- Boyle, M., Murgo, M., Lawrence, J., Belessis, A., Shehabi, Y., 2007. Assessment of the accuracy of continuous cardiac output and pulse contour cardiac output in tracking cardiac index changes induced by volume load. *Aust Crit Care* 20, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2007.05.003>

- Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G.G., Baryalei, M.M., Sydow, M., Sonntag, H., 1999. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(99\)90216-1](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(99)90216-1)
- Buhre, W.F., Rex, S., 2008. Is continuous really continuous? *Crit Care Med* 36, 628–630.
- Cecconi, M., Arulkumaran, N., Kilic, J., Ebm, C., Rhodes, A., 2014. Update on hemodynamic monitoring and management in septic patients. *Minerva Anesthesiol* 80, 701–711.
- Cecconi, M., Malbrain, M.L.N.G., 2013. Cardiac output obtained by pulse pressure analysis: to calibrate or not to calibrate may not be the only question when used properly. *Intensive Care Med* 39, 787–789. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2802-y>
- Cecconi, M., Rhodes, A., 2010. Pulse pressure analysis: to make a long story short. *Critical Care* 14, 175. <https://doi.org/10.1186/cc9065>
- Chatti, R., de Rudniki, S., Marqué, S., Dumenil, A.S., Descorps-Declère, A., Cariou, A., Duranteau, J., Aout, M., Vicaut, E., Cholley, B.P., 2009. Comparison of two versions of the Vigileo-FloTrac™ system (1.03 and 1.07) for stroke volume estimation: a multicentre, blinded comparison with oesophageal Doppler measurements. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 102, 463–469. <https://doi.org/10.1093/bja/aep020>
- Clermont, G., Kong, L., Weissfeld, L.A., Lave, J.R., Rubenfeld, G.D., Roberts, M.S., Connors, A.F., Jr., Bernard, G.R., Thompson, B.T., Wheeler, A.P., Angus, D.C., 2011. The effect of pulmonary artery catheter use on costs and long-term outcomes of acute lung injury. *PloS one* 6, e22512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022512>
- 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., 1996. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 276, 889–97.
- Critchley, L.A., 2011. Pulse contour analysis: Is it able to reliably detect changes in cardiac output in the haemodynamically unstable patient? *Critical Care* 15, 106. <https://doi.org/10.1186/cc9381>
- Critchley, L.A., Lee, A., Ho, A.M., 2010. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesthesia and analgesia* 111, 1180–92. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b>

- Critchley, L.A.H., Critchley, J.A.J.H., n.d. A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 15, 85–91. <https://doi.org/10.1023/a:1009982611386>
- Cronhjort, M., Wall, O., Nyberg, E., Zeng, R., Svensen, C., Martensson, J., Joelsson-Alm, E., 2017. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical monitoring and computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0032-0>
- Cullen, D.J., Civetta, J.M., Briggs, B.A., Ferrara, L.C., 1974. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 2, 57–60.
- De Backer, D., 2015. Is There a Role for Invasive Hemodynamic Monitoring in Acute Heart Failure Management? *Current Heart Failure Reports* 12, 197–204. <https://doi.org/10.1007/s11897-015-0256-6>
- De Backer, D., Marx, G., Tan, A., Junker, C., Van Nuffelen, M., Huter, L., Ching, W., Michard, F., Vincent, J.L., 2011. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med* 37, 233–40. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2098-8>
- de Waal, E.E., Wappler, F., Buhre, W.F., 2009. Cardiac output monitoring. *Current opinion in anaesthesiology* 22, 71–7. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32831f44d0>
- Della, R.G., Costa, M.G., Pompei, L., Coccia, C., Pietropaoli, P., 2002. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 88. <https://doi.org/10.1093/bja/88.3.350>
- Desebbe, O., Henaine, R., Keller, G., Koffel, C., Garcia, H., Rosamel, P., Obadia, J.-F., Bastien, O., Lehot, J.-J., Haftek, M., Critchley, L.A.H., 2013. Ability of the third-generation FloTrac/Vigileo software to track changes in cardiac output in cardiac surgery patients: a polar plot approach. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 27, 1122–1127. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.008>
- Edwards Internetseite, Algorithmusdetail [WWW Document], n.d. URL <http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/Pages/flotractalgorithm.aspx> (accessed 6.9.15).
- Eichhorn, V., Goepfert, M.S., Eulenburg, C., Malbrain, M.L., Reuter, D.A., 2012. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcadiopulmonary thermodilution: a meta-analysis of the

- literature. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 36, 467–74. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.014>
- Einwaechter, H., Hiemer, S., Treiber, M., Saugel, B., Phillip, V., Schmid, R., Huber, W., 2010. Cardiac index derived from arterial pressure waveform: uncalibrated analysis vs once-only calibrated analysis. *Critical Care* 14, P109. <https://doi.org/10.1186/cc8341>
- Fakler, U., Pauli, C., Balling, G., Lorenz, H.P., Eicken, A., Hennig, M., Hess, J., 2007. Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133, 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.07.038>
- Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Eltzschig, H.K., Moerstedt, K., Goedje, O., Goetz, A.E., 2002. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth* 14. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(02\)00363-x](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(02)00363-x)
- Frank, O., 1899. Die Grundform des Arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Z Biol.* 37, 483–526.
- Frank, O., 1895. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol.* 32, 370–447.
- Friesecke, S., Heinrich, A., Abel, P., Felix, S.B., 2009. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Critical care medicine* 37, 119–23. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819290d5>
- Ganter, M.T., Alhashemi, J.A., Al-Shabasy, A.M., Schmid, U.M., Schott, P., Shalabi, S.A., Badri, A.M., Hartnack, S., Hofer, C.K., 2016. Continuous cardiac output measurement by un-calibrated pulse wave analysis and pulmonary artery catheter in patients with septic shock. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 30, 13–22. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9672-0>
- Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S., Swan, H.J., 1971. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *The American journal of cardiology* 27, 392–6.
- Godje, O., Hoke, K., Goetz, A.E., Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., Pfeiffer, U.J., 2002. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 30. <https://doi.org/10.1097/00003246-200201000-00008>

- Godje, O., Peyerl, M., Seebauer, T., Dewald, O., Reichart, B., 1998. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *CHEST Journal* 113, 1070–1077. <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.1070>
- Goepfert, M.G., Reuter, D., Akyol, D., Lamm, P., Kilger, E., Goetz, A., 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 33, 96–103. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0404-2>
- Gore, J.M., Goldberg, R.J., Spodick, D.H., Alpert, J.S., Dalen, J.E., 1987. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 92, 721–7.
- Gruenewald, M., Meybohm, P., Renner, J., Broch, O., Caliebe, A., Weiler, N., Steinfath, M., Scholz, J., Bein, B., 2011. Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output. *Crit Care* 15, R22. <https://doi.org/10.1186/cc9967>
- Gu, W.-J., Wang, F., Bakker, J., Tang, L., Liu, J.-C., 2014. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 18, 570. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0570-5>
- Guggenmoos-Holzmann I, W.D., 1995. *Medizinische Statistik*. Berlin; Blackwell Wissenschaftsverlag.
- Hadian, M., Kim, H.K., Severyn, D.A., Pinsky, M.R., 2010. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Crit Care* 14, R212. <https://doi.org/10.1186/cc9335>
- Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., Teboul, J.-L., 2008. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit. Care Med.* 36, 434–440. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.OB013E318161FEC4>
- Hanneman, S.K., 2008. Design, analysis, and interpretation of method-comparison studies. *AACN advanced critical care* 19, 223–34. <https://doi.org/10.1097/01.AACN.0000318125.41512.a3>
- Harvey, S., Harrison, D.A., Singer, M., Ashcroft, J., Jones, C.M., Elbourne, D., Brampton, W., Williams, D., Young, D., Rowan, K., 2005. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a

- randomised controlled trial. *Lancet* 366, 472–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67061-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67061-4)
- Heerdt, P.M., Blessios, G.A., Beach, M.L., Hogue, C.W., 2001. Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 15, 183–7. <https://doi.org/10.1053/jcan.2001.21947>
- Holm, C., Melcer, B., Hörbrand, F., Henckel von Donnersmarck, G., Mühlbauer, W., n.d. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns* 27, 161–166. [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(00)00088-7)
- Huber, W., Koenig, J., Mair, S., Schuster, T., Saugel, B., Eyer, F., Phillip, V., Schultheiss, C., Thies, P., Mayr, U., Einwachter, H., Treiber, M., Hoellthaler, J., Schmid, R.M., 2015. Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: a prospective evaluation and validation study. *BMC anesthesiology* 15, 45. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0024-x>
- Huber, W., Rockmann, F., 2008. Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmed* 45, 337–359. <https://doi.org/10.1007/s00390-008-0894-y>
- Janssens, U., 2001. Monitoring des herzkranken Intensivpatienten. *Intensivmed* 38, 232–250. <https://doi.org/10.1007/s003900170071>
- Janssens, U., 2000. [Hemodynamic monitoring]. *Der Internist* 41, 995–1002, 1004–8, 1010–8.
- Janssens, U., Hanrath, P., 2000. Die geschichtliche Entwicklung des Monitoring als Methode der Intensivmedizin. *Intensivmed* 37, 100–112. <https://doi.org/10.1007/s003900050305>
- Karnwal, A., Lippmann, M., Kakazu, C., 2015. Non-invasive haemodynamic monitoring. A choice between trending and accuracy. *Br J Anaesth* 115, 470–471. <https://doi.org/10.1093/bja/aev270>
- Kern, J.W., Shoemaker, W.C., 2002. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Critical care medicine* 30, 1686–92.
- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–29.

- Küntscher, M.V., Blome-Eberwein, S., Pelzer, M., Erdmann, D., Germann, G., 2002. Transcardiopulmonary vs Pulmonary Arterial Thermodilution Methods for Hemodynamic Monitoring of Burned Patients. *Journal of Burn Care & Research* 23, 21–26.
- Langewouters, G.J., Wesseling, K.H., Goedhard, W.J.A., n.d. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *Journal of Biomechanics* 17, 425–435. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(84\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0021-9290(84)90034-4)
- Le Gall, J.R., Loirat, P., Alperovitch, A., Glaser, P., Granthil, C., Mathieu, D., Mercier, P., Thomas, R., Villers, D., 1984. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12, 975–7.
- Lin, L.I., 1989. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 45, 255–68.
- Litton, E., Morgan, M., 2012. The PiCCO monitor: a review. *Anaesthesia and intensive care* 40, 393–409.
- Manecke, G.R., 2005. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert review of medical devices* 2, 523–7. <https://doi.org/10.1586/17434440.2.5.523>
- Marque, S., Gros, A., Chimot, L., Gacouin, A., Lavoue, S., Camus, C., Le Tulzo, Y., 2013. Cardiac output monitoring in septic shock: evaluation of the third-generation FloTrac-Vigileo. *Journal of clinical monitoring and computing* 27, 273–9. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9431-z>
- Marx, G., Schuerholz, T., Sumpelmann, R., Simon, T., Leuwer, M., 2005. Comparison of cardiac output measurements by arterial trans-cardiopulmonary and pulmonary arterial thermodilution with direct Fick in septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 22, 129–34.
- Mayer, J., Boldt, J., Poland, R., Peterson, A., Manecke, G.R., Jr., 2009. Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 23, 401–6. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.03.003>
- McLuckie, A., Murdoch, I.A., Marsh, M.J., Anderson, D., 1996. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 85, 336–8.
- Mehta, Y., Arora, D., 2014. Newer methods of cardiac output monitoring. *World J Cardiol* 6, 1022–1029. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i9.1022>

- Metzelder, S.M., Coburn, M., Stoppe, C., Fries, M., Simon, T.-P., Reinges, M.H., Höllig, A., Rossaint, R., Marx, G., Rex, S., 2014. Accuracy and precision of calibrated arterial pulse contour analysis in patients with subarachnoid hemorrhage requiring high-dose vasopressor therapy: a prospective observational clinical trial. *Critical Care* 18, R25. <https://doi.org/10.1186/cc13715>
- Miklavčič, D., Pavšelj, N., Hart, F.X., 2006. Electric Properties of Tissues, in: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780471740360.ebs0403>
- Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C., Teboul, J.-L., 2010. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care* 14, R109. <https://doi.org/10.1186/cc9058>
- Monnet, X., Vaquer, S., Anguel, N., Jozwiak, M., Cipriani, F., Richard, C., Teboul, J.-L., 2015. Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 114, 235–243. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu375>
- Montenij, L.J., Sonneveld, J.P., Nierich, A.P., Buhre, W.F., De Waal, E.E., 2016. Accuracy, Precision, and Trending Ability of Uncalibrated Arterial Pressure Waveform Analysis of Cardiac Output in Patients With Impaired Left Ventricular Function: A Prospective, Observational Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 30, 115–21. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.07.022>
- Morgan, P., Al-Subaie, N., Rhodes, A., 2008. Minimally invasive cardiac output monitoring. *Current Opinion in Critical Care* 14, 322-326 [10.1097/MCC.0b013e3282fd6e4a](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282fd6e4a).
- Newman, E.V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W.R., Mc, K.W., 1951. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 4, 735–46.
- Ospina-Tascon, G.A., Cordioli, R.L., Vincent, J.L., 2008. What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients? *Intensive care medicine* 34, 800–20. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0967-6>
- Palmer, P.-J., Vidts, W., Ameloot, K., Cordemans, C., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Eichhorn, V., Reuter, D., Malbrain, M.L.N.G., 2012. Assessment of three minimally invasive continuous cardiac output measurement

- methods in critically ill patients and a review of the literature. *Anaesthesiol Intensive Ther* 44, 188–199.
- Perrino, A.C., Jr., Harris, S.N., Luther, M.A., 1998. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology* 89, 350–7.
- Perrino, A.C., Jr., O'Connor, T., Luther, M., 1994. Transtracheal Doppler cardiac output monitoring: comparison to thermodilution during noncardiac surgery. *Anesth Analg* 78, 1060–6.
- Pinsky, M.R., 2007. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest* 132, 2020–9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0073>
- Pohl, T., Kozieras, J., Sakka, S.G., 2008. Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution-derived cardiac output measurement. *Intensive Care Med* 34, 533–537. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0916-4>
- Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization, 2003. *Anesthesiology* 99, 988–1014.
- Pulsion Internetseite, PiCCO - Technologie [WWW Document], n.d. URL http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/CritCare_DE/PiCCO_Brochure_MPI8102DE_R04_300714_einzellow.pdf (accessed 5.4.16).
- Rauch, H., Muller, M., Fleischer, F., Bauer, H., Martin, E., Bottiger, B.W., 2002. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460416.x>
- Renner, J., Grünewald, M., Bein, B., 2016. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 30, 201–216. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.04.006>
- Reuter, D.A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S.K., Eltzschig, H.K., 2010. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and analgesia* 110, 799–811. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a>
- Richard C, W.J.A.N., et al., 2003. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 290, 2713–2720. <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2713>

- Ritter, S., Rudiger, A., Maggiorini, M., 2009. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Critical Care* 13, R133.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 345, 1368–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Rödig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A., Hobbhahn, J., 1999. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 82, 525–530.
- Sakka, S.G., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25, 843–846. <https://doi.org/10.1007/s001340050962>
- Sakka, S.G., Reinhart, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A., 2000a. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 14, 119–24.
- Sakka, S.G., Reuter, D.A., Perel, A., 2012. The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of clinical monitoring and computing* 26, 347–53. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9378-5>
- Sakka, S.G., Ruhl, C.C., Pfeiffer, U.J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., 2000b. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive care medicine* 26, 180–7.
- Sakr, Y., Krauss, C., Amaral, A.C.K.B., Réa-Neto, A., Specht, M., Reinhart, K., Marx, G., 2008. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 101, 798–803. <https://doi.org/10.1093/bja/aen291>
- Salzwedel, C., Puig, J., Carstens, A., Bein, B., Molnar, Z., Kiss, K., Hussain, A., Belda, J., Kirov, M.Y., Sakka, S.G., Reuter, D.A., 2013. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care* 17, R191. <https://doi.org/10.1186/cc12885>

- Sami, A., Sami, A., Rochdil, N., Hatem, K., Salah, B.L., 2007. PiCCO monitoring accuracy in low body temperature. *The American journal of emergency medicine* 25, 845–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.11.046>
- Sandham, J.D., Hull, R.D., Brant, R.F., Knox, L., Pineo, G.F., Doig, C.J., Laporta, D.P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., Jacka, M., 2003. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *The New England journal of medicine* 348, 5–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021108>
- Sangkum, L., Liu, G.L., Yu, L., Yan, H., Kaye, A.D., Liu, H., 2016. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth* 30, 461–480. <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2154-9>
- Saugel, B., Bendjelid, K., Critchley, L.A., Rex, S., Scheeren, T.W., 2017. Journal of Clinical Monitoring and Computing 2016 end of year summary: cardiovascular and hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput* 31, 5–17. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-9976-3>
- Saugel, B., Wagner, J.Y., Scheeren, T.W.L., 2016. Cardiac output monitoring: less invasiveness, less accuracy? *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 30, 753–755. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9900-2>
- Schlöglhofer, T., Gilly, H., Schima, H., 2014. Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Can J Anaesth* 61, 452–479. <https://doi.org/10.1007/s12630-014-0135-8>
- Schmidt, R.F., 2007. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer, Heidelberg.
- Scully, C.G., Gomatam, S., Forrest, S., Strauss, D.G., 2016. Importance of re-calibration time on pulse contour analysis agreement with thermodilution measurements of cardiac output: a retrospective analysis of intensive care unit patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 30, 577–586. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9749-9>
- Segal, E., Katzenelson, R., Berkenstadt, H., Perel, A., n.d. Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients. *Journal of Clinical Anesthesia* 14, 210–213. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(02\)00345-8](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(02)00345-8)
- Shah Mr, H.V.S.L.W., et al., 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294, 1664–1670. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1664>

- Simmons, J., Ventetuolo, C.E., 2017. Cardiopulmonary monitoring of shock. *Curr Opin Crit Care* 23, 223–231. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000407>
- Slagt, C., de Leeuw, M.A., Beute, J., Rijnsburger, E., Hoeksema, M., Mulder, J.W.R., Malagon, I., Groeneveld, A.B.J., 2013. Cardiac output measured by uncalibrated arterial pressure waveform analysis by recently released software version 3.02 versus thermodilution in septic shock. *J Clin Monit Comput* 27, 171–177. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9410-9>
- Slagt, C., Helmi, M., Malagon, I., Groeneveld, A.B., 2015. Calibrated versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis in monitoring cardiac output with transpulmonary thermodilution in patients with severe sepsis and septic shock: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 32, 5–12. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000173>
- Slagt, C., Malagon, I., Groeneveld, A.B.J., 2014. Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth* 112, 626–637. <https://doi.org/10.1093/bja/aet429>
- Stewart, G.N., 1921. THE PULMONARY CIRCULATION TIME, THE QUANTITY OF BLOOD IN THE LUNGS AND THE OUTPUT OF THE HEART.
- Suehiro, K., Joosten, A., Murphy, L.S.-L., Desebbe, O., Alexander, B., Kim, S.-H., Cannesson, M., 2016. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 30, 603–620. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9757-9>
- Swan, H.J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D., 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *The New England journal of medicine* 283, 447–51. <https://doi.org/10.1056/nejm197008272830902>
- Tannenbaum, G.A., Mathews, D., Weissman, C., 1993. Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *J Clin Anesth* 5, 471–478.
- Teboul, J.-L., Saugel, B., Cecconi, M., Backer, D.D., Hofer, C.K., Monnet, X., Perel, A., Pinsky, M.R., Reuter, D.A., Rhodes, A., Squara, P., Vincent, J.-L., Scheeren, T.W., 2016. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 42, 1350–1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4375-7>
- Terada, T., Oiwa, A., Maemura, Y., Robert, S., Kessoku, S., Ochiai, R., 2016. Comparison of the ability of two continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output: estimated continuous cardiac output measured by modified pulse wave transit time and

- an arterial pulse contour-based cardiac output device. *Journal of clinical monitoring and computing* 30, 621–7. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9772-x>
- Trinkmann, F., Berger, M., Doesch, C., Papavassiliu, T., Schoenberg, S.O., Borggrefe, M., Kaden, J.J., Saur, J., 2016. Comparison of electrical velocimetry and cardiac magnetic resonance imaging for the non-invasive determination of cardiac output. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 30, 399–408. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9731-6>
- Tsai, Y.F., Liu, F.C., Yu, H.P., 2013. FloTrac/Vigileo system monitoring in acute-care surgery: current and future trends. *Expert review of medical devices* 10, 717–28. <https://doi.org/10.1586/17434440.2013.844464>
- Unertl, K., Kottler, B.M., 1997. [Prognostic scores in intensive care]. *Anaesthesist* 46, 471–80.
- Van den Berg, P.C.M., Grimbergen, C.A., Spaan, J.A.E., Pinsky, M.R., 1997. Positive pressure inspiration differentially affects right and left ventricular outputs in postoperative cardiac surgery patients. *Journal of critical care* 12, 56–65.
- Vincent, J.L., 2012. The pulmonary artery catheter. *Journal of clinical monitoring and computing* 26, 341–5. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9389-2>
- Vincent, J.-L., Pelosi, P., Pearse, R., Payen, D., Perel, A., Hoeft, A., Romagnoli, S., Ranieri, V.M., Ichai, C., Forget, P., Della Rocca, G., Rhodes, A., 2015. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care* 19, 224. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0932-7>
- Vincent, J.L., Pinsky, M.R., Sprung, C.L., Levy, M., Marini, J.J., Payen, D., Rhodes, A., Takala, J., 2008. The pulmonary artery catheter: in medio virtus. *Critical care medicine* 36, 3093–6. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818c10c7>
- Vincent, J.-L., Rhodes, A., Perel, A., Martin, G., Rocca, D., Vallet, B., Pinsky, M., Hofer, C., Teboul, J.-L., de Boode, W.-P., Scolletta, S., Vieillard-Baron, A., De Backer, D., Walley, K., Maggiorini, M., Singer, M., 2011. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care* 15, 1–8. <https://doi.org/10.1186/cc10291>
- Wernly, B., Lichtenauer, M., Franz, M., Fritzenwanger, M., Kabisch, B., Figulla, H.-R., Jung, C., 2016. Pulse contour cardiac output monitoring in acute heart failure patients. *Wien Klin Wochenschr* 128, 864–869. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1048-z>

- Wesseling, K.H., Jansen, J.R., Settels, J.J., Schreuder, J.J., 1993. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology* 74, 2566–73.
- Wheeler, A.P., Bernard, G.R., Thompson, B.T., Schoenfeld, D., Wiedemann, H.P., deBoisblanc, B., Connors, A.F., Jr., Hite, R.D., Harabin, A.L., 2006. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *The New England journal of medicine* 354, 2213–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061895>
- Wira, C.R., Dodge, K., Sather, J., Dziura, J., 2014. Meta-analysis of protocolized goal-directed hemodynamic optimization for the management of severe sepsis and septic shock in the Emergency Department. *The western journal of emergency medicine* 15, 51–9. <https://doi.org/10.5811/westjem.2013.7.6828>
- Yao, D., Xu, J., Li, C., Fu, Y., Li, Y., Tan, D., Shao, S., Liu, D., Zhu, H., Guo, S., Yu, X., 2015. [The effect of blood volume change on the accuracy of pulse contour cardiac output]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 53, 547–552.
- Yasser, S., Jean-Louis, V., Konrad, R., Didier, P., Christian, J.W., Durk, F.Z., Charles, L.S., 2005. Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest* 128, 2722–31.
- Yu, D.T., Platt, R., Lanken, P.N., Black, E., Sands, K.E., Schwartz, J.S., Hibberd, P.L., Graman, P.S., Kahn, K.L., Snyderman, D.R., Parsonnet, J., Moore, R., Bates, D.W., 2003. Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Critical care medicine* 31, 2734–41. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000098028.68323.64>
- Zollner, C., Haller, M., Weis, M., Morstedt, K., Lamm, P., Kilger, E., Goetz, A.E., 2000. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(00\)90003-x](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(00)90003-x)

VIII. ABBILDUNGS-, FORMEL- UND TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Formel 1: Herzzeitvolumen (HZV) | 2 |
| Abbildung 1: Das Herzzeitvolumen und seine Parameter (modifiziert nach („Pulsion Internetseite, PiCCO - Technologie“, o. J.)) | 2 |
| Abbildung 2: Thermodilutionskurven bei Verwendung des Pulmonalarterienkatheters und transkardiopulmonaler Methoden (nach (Sakka, Reuter, & Perel, 2012)) | 6 |
| Formel 3: Berechnung des Verteilungsvolumens eines Indikators mittels der Mean Transit Time. | 6 |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung des intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 7 |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 7 |
| Formel 4: Extravasales Lungenwasser (EVLW) | 8 |
| Abbildung 5: Graphische Darstellung der Down Slope Time (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008) | 8 |
| Abbildung 6: Schematische Darstellung des pulmonalen Thermovolumens und der Berechnung des Verteilungsvolumens eines Indikators im größten Kompartiment mit der Down Slope Time (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 9 |
| Abbildung 7: Schematische Darstellung des globalen enddiastolischen Volumens (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 9 |
| Formel 5: Berechnung des intrathorakalen Blutvolumens (nach (Sakka, Ruhl, u. a., 2000)) | 10 |
| Abbildung 8: Schematische Darstellung des extravasalen Lungenwassers (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 10 |
| Abbildung 9: Pulskontur (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008) | 11 |
| Formel 6: Berechnung des Herzzeitvolumens | 11 |
| Formel 7: Berechnung des Schlagvolumens | 11 |
| Formel 8: Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse und patientenspezifischem Kalibrationsfaktor (modifiziert nach (Wolfgang Huber & Rockmann, 2008)) | 12 |
| Formel 9: Berechnung des Schlagvolumens mittels der Standardabweichung der arteriellen Pulskurve und der multivariaten Polynomgleichung χ („Edwards Internetseite, Algorithmusdetail“, o. J.). | 14 |

| | |
|---|----|
| Formel 10: Berechnung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-System der Firma Edwards („Edwards Internetseite, Algorithmusdetail“, o. J.). | 14 |
| Abbildung 10: Versuchsaufbau modifiziert nach Schemata der Firmen PULSION und Edwards | 20 |
| Formel 11: predicted death rate (PDR) mittels APACHE II – Score (Sakr u. a., 2008) | 25 |
| Formel 12: predicted death rate (PDR) mittels SAPS II – Score (Sakr u. a., 2008) | 25 |
| Formel 13: Berechnung des Konkordanz-Korrelations-Koeffizienten (nach (Guggenmoos-Holzmann I, 1995)) | 27 |
| Formel 14: Berechnung des Percentage Errors | 27 |
| Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Positivem und Negativem Prädiktiven Wert | 28 |
| Tabelle 2: Berechnung der Konkordanzrate | 29 |
| Formel 15: Berechnung der Konkordanzrate | 29 |
| Tabelle 3: Patientencharakteristika [28 Patienten; 193 Messungen] [±] Standardabweichung [%] relative Häufigkeit | 32 |
| Tabelle 4: Messreihen mit Interventionen [28 Patienten; 193 Messungen] [%] relative Häufigkeit | 33 |
| Tabelle 5: Hämodynamische Parameter aller Patienten während der Messungen | 33 |
| Abbildung 11: Regression CI_{TD} vs. CI_{PC} | 34 |
| Tabelle 6: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von CI_{PC} | 35 |
| Abbildung 12: Regression CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$ | 36 |
| Tabelle 7: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{FloTrac}$ | 36 |
| Tabelle 8: 9-Feldertafel CI_{PC} | 37 |
| Tabelle 9: Prozentuale Häufigkeiten CI_{PC} | 37 |
| Tabelle 10: 9-Feldertafel $CI_{FloTrac}$ | 38 |
| Tabelle 11: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{FloTrac}$ | 38 |
| Abbildung 13: Abweichung CI_{PC} zu CI_{TD} sowie $CI_{FloTrac}$ zu CI_{TD} | 39 |
| Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm CI_{TD} vs. CI_{PC} | 40 |
| Formel 16: Berechnung des relativen Bias | 40 |
| Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm CI_{TD} vs. $CI_{FloTrac}$ | 41 |
| Abbildung 16: Vier-Quadranten-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$ | 43 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 17: Vier-Quadranten-Plots ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$ | 44 |
| Abbildung 18: Vier-Quadranten-Plots ΔSVI_{TD} versus ΔSVI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$ | 44 |
| Abbildung 19: Vier-Quadranten-Plots ΔSVI_{TD} versus $\Delta SVI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$ | 45 |
| Abbildung 20: Polar-Plots ΔCI_{TD} versus ΔCI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$ | 46 |
| Abbildung 21: Polar-Plots ΔCI_{TD} versus $\Delta CI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta CI_{TD} < 15\%$ | 47 |
| Abbildung 22: Polar-Plots ΔSVI_{TD} versus ΔSVI_{PC} zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$ | 48 |
| Abbildung 23: Polar-Plots ΔSVI_{TD} versus $\Delta SVI_{FloTrac}$ zum Ausgangs- bzw. vorangegangenen Wert Darstellung unter Berücksichtigung einer Ausschlusszone (exclusion zone) von $\Delta SVI_{TD} < 15\%$ | 49 |
| Abbildung 24: Bland-Altman-Diagramme für Normalwerte des CI_{TD} | 50 |
| Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramme für Patienten mit einer PDR < 75% | 51 |
| Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramme für Patienten ohne vasoaktive Medikamente | 52 |
| Abbildung 27: Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ in Abhängigkeit von Mittlerem Arteriellen Druck, der Herzfrequenz und dem systemvaskulären Widerstand | 53 |
| Abbildung 28: Differenzen $CI_{TD}-CI_{PC}$ und $CI_{TD}-CI_{FloTrac}$ in Abhängigkeit von globalem enddiastolischen Volumenindex und extravasalem Lungenwasserindex | 54 |
| Abbildung 29: Differenz $CI_{TD}-CI_{PC}$ in Abhängigkeit der kalibrationsfreien Zeit | 55 |
| Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramme CI_{TD} vs. CI_{PC} zu den 6 unterschiedlichen Zeitpunkten | 56 |
| Tabelle 12: Bias, Precision und Percentage Error in Abhängigkeit der Zeitdauer ohne Kalibrierung | 56 |
| Formel 17: Korrekturformel $CI_{PC(corr)}$ für schwerkranke Patienten oder Patienten mit Katecholaminen (Bedingung 1) | 57 |

| | |
|---|----|
| Formel 18: Korrekturformel $CI_{PC(corr)}$, wenn $-20\% < (CI_{PC} - CI_{PC(0)}) / CI_{PC(0)} < +20\%$ (Bedingung 2) | 58 |
| Abbildung 31: Regression CI_{TD} versus $CI_{PC(corr)}$ | 58 |
| Tabelle 13: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{PC(corr)}$ | 59 |
| Tabelle 14: 9-Feldertafel $CI_{PC(corr)}$ | 59 |
| Tabelle 15: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{PC(corr)}$ | 60 |
| Abbildung 32: Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{PC(corr)}$ | 61 |
| Abbildung 33: Regression CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$ | 62 |
| Tabelle 16: Mittelwert, Median, Range und Standardabweichung von $CI_{FloTrac(cal)}$ | 62 |
| Tabelle 17: 9-Feldertafel $CI_{FloTrac(cal)}$ | 63 |
| Tabelle 18: Prozentuale Häufigkeiten $CI_{FloTrac(cal)}$ | 63 |
| Abbildung 34: Bland-Altman CI_{TD} versus $CI_{FloTrac(cal)}$ | 64 |

