

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

Transpulmonale Thermodilution mit erhöhtem Indikatorvolumen von 20 ml bei Raumtemperatur im Vergleich zur Standard-TPTD mit 15 ml gekühltem Indikator

Eva Anita Gertraud Mändl

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. Jürgen Schlegel

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

2. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner

Die Dissertation wurde am 09.10.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Indikatordilutionsmethode	2
1.2. Anwendungen der Indikatordilution	3
1.3. PiCCO-System.....	5
1.3.1. Transpulmonale Thermodilution.....	5
1.3.2. Pulskonturanalyse.....	9
1.4. Bedeutung der hämodynamischen Parameter	11
1.4.1. Herzzeitvolumen	12
1.4.2. Globales enddiastolisches Volumen	13
1.4.3. Extravaskuläres Lungenwasser	15
1.5. Goal-directed Therapy	17
1.6. Fragestellung.....	18
2. Material und Methoden.....	21
2.1. Studienart	21
2.2. Patientenkollektiv	21
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.4. Verwendetes Material.....	23
2.5. Studienablauf.....	24
2.5.1. Anschluss an die Geräte	25
2.5.2. Transpulmonale Thermodilution.....	26
2.5.3. Blutgasanalyse.....	28
2.5.4. APACHE II und SOFA-Score	28
2.5.4.1. APACHE II-Score	29
2.5.4.2. SOFA-Score	30
2.6. Statistische Auswertung	31
2.6.1. Allgemeine statistische Auswertung.....	31
2.6.2. Spezielle statistische Auswertung.....	32
2.6.2.1. Bland-Altman-Analyse	32
2.6.2.2. Interrater-Reliabilität	35
2.6.2.3. Wiederholbarkeit.....	35

2.6.2.4. Regressionsanalyse	36
2.6.2.5. ROC-Analyse.....	37
2.6.2.6. Korrekturalgorithmus	37
2.7. Ethikantrag	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1. Patientencharakteristika.....	39
3.2. Vergleich des HI, GEDVI und EVLWI bei transpulmonaler Thermodilution mit gekühltem und ungekühltem Indikator.....	40
3.2.1. Herzindex.....	40
3.2.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex	42
3.2.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex	44
3.2.4. Temperaturunterschied	46
3.3. Interrater-Reliabilität.....	47
3.4. Betrachtung der einzelnen Verfahren.....	49
3.5. Vergleich der ZVK-Lagen.....	51
3.6. Regressionsanalysen der absoluten Differenzen des HI, GEDVI und EVLWI.....	54
3.6.1. Regressionsanalysen mit Werten der Standardmethode	54
3.6.1.1. Herzindex	54
3.6.1.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex	55
3.6.1.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	56
3.6.2. Regressionsanalysen mit Werten der Raumtemperatur-TPTD	57
3.6.2.1. Herzindex	57
3.6.2.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex	58
3.6.2.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	59
3.6.3. Erstellen von Warnformeln.....	60
3.6.3.1. Herzindex und globaler enddiastolischer Volumenindex	60
3.6.3.2. Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	65
3.7. Vergleich aufeinanderfolgender Messungen.....	67
3.8. Raumtemperatur-TPTD mit 20 ml im Vergleich zur TPTD mit 15 ml ungekühltem Indikator.....	75
4. Diskussion.....	78
4.1. TPTD mit Raumtemperaturinjektat	79
4.1.1. Akzeptanz der Methode	79
4.1.1.1. Herzindex	80

4.1.1.2.	Globaler enddiastolischer Volumenindex	82
4.1.1.3.	Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	83
4.1.2.	Vergleich der TPTDs mit Raumtemperaturindikator.....	85
4.1.2.1.	Herzindex	86
4.1.2.2.	Globaler enddiastolischer Volumenindex	87
4.1.2.3.	Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	88
4.1.3.	Mögliche Gründe für eine Überschätzung der Werte bei Raumtemperatur-TPTD.....	93
4.1.3.1.	Herzindex	94
4.1.3.2.	Globaler enddiastolische Volumenindex.....	95
4.1.3.3.	Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	96
4.1.3.4.	Physiologische Variationen.....	96
4.1.4.	Erstellen von Warnformeln.....	98
4.1.4.1.	Herzindex und globaler enddiastolischer Volumenindex	98
4.1.4.2.	Extravaskulärer Lungenwasserindex.....	100
4.2.	Einfluss der ZVK-Lage	102
4.3.	Indikatorverlust im ZVK.....	104
4.3.1.	Indikatorvolumenverlust	105
4.3.2.	Indikatortemperaturverlust	106
4.3.3.	Mögliche Gründe gegen einen niedrigeren Indikatorverlust bei Raum- temperatur-TPTD	106
4.3.4.	Indikatorverlust bei Mehrfachmessungen.....	107
4.4.	Limitationen.....	108
5.	Zusammenfassung	110
	Literaturverzeichnis.....	112
	Danksagung	123

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielhafte Thermodilutionskurve	6
Abbildung 2: Thermodilutionkurve linear-linear skaliert (oben); semilogarithmische Thermodilutionskurve mit MTt und DSt (unten)	7
Abbildung 3: Durch Thermodilution ermittelte Volumina	8
Abbildung 4: Arterielle Druckkurve	10
Abbildung 5: PiCCO ₂	21
Abbildung 6: Zusammensetzung des Patientenkollektivs	23
Abbildung 7: Erhebungsbogen	24
Abbildung 8: Messaufbau	25
Abbildung 9: APACHE II-Score	29
Abbildung 10: SOFA-Score	31
Abbildung 11: Genauigkeit und Präzision	33
Abbildung 12: Beispiel eines Bland-Altman-Diagramms	34
Abbildung 13: Korrelationsgraph Herzindex	41
Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm Herzindex	42
Abbildung 15: Korrelationsgraph globaler enddiastolischer Volumenindex	43
Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm globaler enddiastolischer Volumenindex ...	44
Abbildung 17: Korrelationsgraph extravaskulärer Lungenwasserindex	45
Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm extravaskulärer Lungenwasserindex	46
Abbildung 19: Korrelationsgraph mit Regressionsgerade ΔT	47
Abbildung 20: Vergleich der ersten und zweiten Messung des HI	50
Abbildung 21: Vergleich der ersten und zweiten Messung des GEDVI	51
Abbildung 22: Vergleich der ersten und zweiten Messung des EVLWI	51
Abbildung 23: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des HI	52
Abbildung 24: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des GEDVI	53
Abbildung 25: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des EVLWI	53
Abbildung 26: ROC-Kurven bezüglich $ HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}} > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$: Vorhersage am Gesamtkollektiv	61
Abbildung 27: ROC-Kurven bezüglich $ GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}} > 100 \text{ ml/m}^2$: Vorhersage am Gesamtkollektiv	62

Abbildung 28: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $ HI_{warm} - HI_{kalt} > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $ GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt} > 100 \text{ ml/m}^2$: Vorhersage am Gesamtkollektiv	63
Abbildung 29: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $ HI_{warm} - HI_{kalt} > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $ GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt} > 100 \text{ ml/m}^2$: Evaluation der Warnformel.....	64
Abbildung 30: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $ HI_{warm} - HI_{kalt} > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $ GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt} > 100 \text{ ml/m}^2$: Validierung der Warnformel.....	64
Abbildung 31: ROC-Kurven bezüglich $ EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt} > 2 \text{ ml/kg}$: Vorhersage am Gesamtkollektiv	65
Abbildung 32: ROC-Kurven bezüglich $ EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt} > 2 \text{ ml/kg}$: Evaluation der Warnformel.....	66
Abbildung 33: ROC-Kurven bezüglich $ EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt} > 2 \text{ ml/kg}$: Validierung der Warnformel.....	66
Abbildung 34: Berechnung der Mittelwerte bei vorhandenen ersten Messungen	67
Abbildung 35: Vergleich der Mittelwerte der ersten und n-ten Messung für HI, GEDVI und EVLWI	68
Abbildung 36: Getrenntes Vorgehen für warme und kalte Messungen bei vorhandenen ersten Messungen	68
Abbildung 37: Vergleich erste und n-te Messung getrennt nach TPTD-Methode	70
Abbildung 38: Berechnung der Mittelwerte bei Mehrfachmessungen.....	71
Abbildung 39: Vergleich der Mittelwerte bei Mehrfachmessungen	72
Abbildung 40: Vergleich der n ₁ -ten und n ₂ -ten Messung getrennt nach TPTD-Methode	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien des HI, GEDVI und EVLWI	35
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	39
Tabelle 3: Kategorieeinordnung Herzindex	48
Tabelle 4: Kategorieeinordnung globaler enddiastolischer Volumenindex	48
Tabelle 5: Kategorieeinordnung extravaskulärer Lungenwasserindex	49
Tabelle 6: Vergleich der ersten zur n-ten Messung; Mehrfachmessungen ohne erste Messung	73
Tabelle 7: Vergleich der TPTDs mit Raumtemperaturindikator.....	90
Tabelle 8: Vergleich der Patientencharakteristika der TPTDs mit Raumtemperaturindikator	91

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ALI	Acute Lung Injury
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area under the Curve
CFI	Cardiac Function Index / Kardialer Funktionsindex
CPI	Cardiac Power Index
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
dPmax	Linksventrikuläre Kontraktilität
DSt	Downslope Time / Exponentielle Abfallzeit
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EGDT	Early Goal-directed Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
Fem	Femoral
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GEE	Generalized Estimating Equations
GEF	Global Ejection Fraction / Globale Auswurffraktion
G.I.	Gastrointestinal
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{PC}	Pulskonturherzzeitvolumen
HZV _{TD}	Thermodilutionsherzzeitvolumen
IBW	Ideal Body Weight / Ideales Körpergewicht
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
Jug	Jugulär
KI	Konfidenzintervall

LAE	Lungenarterienembolie
mM	Millimolar
MTt	Mean Transit Time / Mittlere Durchgangszeit
NaCl	Natriumchlorid
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PC	Pulskontur
PCHI	Pulskonturherzindex
PE	Percentage Error
PEEP	Positive End-expiratory Pressure
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Pulsdruckvariation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
REA	Reanimation
ROC	Receiver Operating Characteristic
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariation
ΔT	Maximaler Temperaturunterschied
TD	Thermodilution
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
V.	Vena
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

Die zentrale Aufgabe des kardiovaskulären Systems ist die Sauerstoffversorgung der Organe (v. Spiegel & Hoefft, 1998). Dazu unterliegt es verschiedenen Regelungsmechanismen. Bei kranken Menschen und insbesondere bei Intensivpatienten sind diese Mechanismen jedoch häufig gestört. Um Störungen festzustellen und zu überwachen, reicht bei vielen Intensivpatienten die Standardüberwachung aus. Diese besteht aus klinischer Untersuchung, Kontrolle der Urinproduktion und Körpertemperatur, Elektrokardiogramm (EKG), nicht-invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie (Janssens et al., 2016). Die genannten Überwachungsmethoden haben jedoch ihre Nachteile. So ist z.B. die Messung des Blutdruckes in Bezug auf den Blutfluss und damit auf die adäquate Versorgung der Organe nicht immer aussagekräftig. Der Blutdruck kann bei bereits eingeschränkter Blutversorgung der Organe durch Regelung des Gefäßwiderstandes noch im Normbereich liegen (v. Spiegel & Hoefft, 1998). Reicht das Standardmonitoring nicht mehr aus, wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring empfohlen (Janssens et al., 2016). Das hämodynamische Monitoring wird u.a. zur Erhebung der kardialen Funktion, der Organperfusion und der Sauerstoffversorgung benötigt. Die Sauerstoffversorgung wird dabei als Endpunkt der kardiopulmonalen Funktion betrachtet (Beaulieu et al., 2005). Das hämodynamische Monitoring wird in nicht-invasive, minimal-invasive und invasive Verfahren unterteilt. Zu den nicht-invasiven Verfahren gehören u.a. die Bioimpedanz- und Bioreaktanzmessung. Als minimal-invasiv werden die transösophageale Echokardiographie, die Pulskonturanalyse (PC) und die Lithiumdilution bezeichnet. Ein invasives Verfahren stellt der Pulmonalarterienkatheter dar (Mehta & Arora, 2014).

Das erweiterte hämodynamische Monitoring dient jedoch nicht nur zur Diagnostik und Überwachung, sondern auch zur Therapie (Janssens et al., 2016). So können mit Hilfe der erhobenen Parameter u.a. eine adäquate Flüssigkeits- und Katecholamintherapie eingeleitet werden. Wird z.B. zu wenig Flüssigkeit gegeben, kommt es durch eine zu geringe Vorlast im Extremfall zu einer Minderperfusion der Organe und folglich zu einem Multiorganversagen. Bei zu viel Flüssigkeit wiederum steigt die Gefahr eines Lungenödems und einer Verschlechterung der Lungenfunktion (Cottis et al., 2003).

Indikationen für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sind u.a. Schock, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), schwere kardiale Insuffizienz, pulmonaler Hypertonus, Polytraumata, Verbrennungen, Pankreatitis, Hochrisikoperationen und Transplantationen (PULSION Medical Systems, 2014; v. Spiegel & Hoeft, 1998).

Die Menge an verschiedenen Messverfahren zeigt, dass es bis heute noch kein optimales Verfahren zur Erfassung hämodynamischer Parameter gibt. Dies sollte u.a. exakt, leicht zu bedienen und kostengünstig sein. Zusätzlich sollte es reproduzierbare Ergebnisse liefern, stets aktuelle Werte anzeigen, kein Risiko für den Patienten darstellen sowie ein breites Anwendungsspektrum und einen erwiesenen Vorteil für den Patienten haben (Litton & Morgan, 2012). Zur Validierung eines Messverfahrens wird dieses meist mit einem anderen Verfahren verglichen, welches als Goldstandard gilt. Einen Goldstandard zu finden ist jedoch komplex, da die gemessenen Werte meistens nicht mit den wahren, physiologischen Werten verglichen werden können. Des Weiteren treten physiologische Schwankungen auf, die den Vergleich von nacheinander durchgeführten Verfahren erschweren (Beaulieu et al., 2005).

1.1. Indikatordilutionsmethode

Einige der klinisch gebräuchlichsten Verfahren des hämodynamischen Monitorings benutzen als Grundlage die Indikatordilution. Bei der Indikatordilutionsmethode wird eine definierte Menge an Indikator in ein Blutgefäß injiziert und die Konzentration über die Zeit weiter stromabwärts gemessen (Reuter et al., 2010). Dabei sollte der Indikator gut zu messen sein, dem Patienten nicht schaden, keine qualitativen oder quantitativen Einflüsse auf das Blut ausüben, sich homogen mit dem Blut vermischen und rasch eliminiert werden (Hoeft, 2008; Stewart, 1897). Indikatoren können zum Beispiel Farbstoffe, Lithium, Gase, radioaktive Stoffe, Wärme oder Kälte sein (Hoeft, 2008). Die genauere Bezeichnung der Methode erfolgt nach dem verwendeten Indikator, z.B. bei Kälte/Wärme Thermodilution (TD) und bei Lithium Lithiumdilution. Mit Hilfe der entstehenden Konzentrations-Zeit-Kurve kann anschließend auf das Herzzeitvolumen (HZV) – eine zentrale Größe der Hämodynamik – und andere hämodynamische Parameter geschlossen werden (v. Spiegel & Hoeft, 1998). Dabei zeichnet sich jedes Messverfahren durch einzelne zusätzliche Parameter aus, wie in den folgenden Abschnitten deutlich wird.

1.2. Anwendungen der Indikator dilution

Die Indikator dilution ist die zugrundeliegende Methode einiger Messgeräte der kardiopulmonalen Funktion. Eines davon ist der Pulmonalarterienkatheter (PAK). Der PAK wird standardmäßig durch die Vena (V.) jugularis oder V. subclavia in das Gefäßsystem eingeführt und schwimmt mittels Ballon an seiner Spitze durch das rechte Herz bis in die Lungenarterie. Zur intermittierenden Herzzeitvolumenmessung wird als Indikator ein Kältebolus in den rechten Vorhof gespritzt und in der Lungenarterie der daraus resultierende Temperaturunterschied über die Zeit gemessen (Vincent, 2012). Die Messung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter wird als Goldstandard bezeichnet (Lee et al., 2011). Um das HZV nahezu kontinuierlich messen zu können, gibt es auch Pulmonalarterienkatheter mit einem Heizelement, die das Blut intermittierend erwärmen. Zusätzlich zum HZV, welches auch mit weniger invasiven Verfahren gemessen werden kann, liefert der PAK die gemischtvenöse Sättigung und intrakardiale Drücke. Mit der gemischtvenösen Sättigung kann abgeschätzt werden, ob das Gewebe ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Der Lungenarteriendruck dient zur Abschätzung der rechtsventrikulären Nachlast, der Druck im rechten Vorhof (entspricht dem zentralen Venendruck (ZVD)) zur Abschätzung der Vorlast und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck zur Abschätzung des Druckes im linken Vorhof (Vincent, 2012). Auf die Problematik mit diesen Parametern wird in Kapitel 1.4.2 eingegangen. Eine weitere Problematik besteht darin, dass der PAK den Auswurf des rechten Herzens misst und nicht das systemische HZV. Bei gesunden Patienten sind diese nahezu äquivalent. Im Falle von intrakardialen Shunts kommt es dadurch allerdings zu falschen Schätzungen des Herzzeitvolumens (Lee et al., 2011; Reuter et al., 2010). Indikationen für die Verwendung des Pulmonalarterienkatheters sind u.a. ein schweres Low-Cardiac-Output-Syndrom, eine pulmonalarterielle Hypertonie, Rechtsherzdysfunktion, komplexe Eingriffe bei kardiochirurgischen Hochrisikopatienten und die Differenzierung zwischen rechts- oder linksventrikulärer Dysfunktion (Habicher et al., 2017).

Auch mit Hilfe des LiDCOplus kann das HZV sowohl intermittierend als auch kontinuierlich gemessen werden. Als Indikator für die intermittierende HZV-Messung wird Lithiumchloridlösung benutzt. Für die Injektion des Indikators wird kein zentralvenöser

Katheter benötigt. Es reicht ein bereits liegender (auch peripherer), venöser und arterieller Zugang aus. Aufgrund dessen zählt diese Methode zu den minimal-invasiven Verfahren. Nach Injektion des Indikators wird die Konzentration über die Zeit durch eine Lithium-sensitive Sonde am arteriellen Zugang gemessen und das intermittierende HZV berechnet. Zur kontinuierlichen Messung wird die arterielle Blutdruckkurve in eine Volumen-Zeit-Kurve umgewandelt und analysiert. Dabei dient das mittels Lithiumdilution ermittelte HZV zur Kalibrierung (LiDCO Ltd.). Da Lithium nicht zu den natürlich vorkommenden Ionen im Plasma gehört, ist das Signal-Rausch-Verhältnis sehr gut (Hoeft, 2008). Des Weiteren haben während der Messung laufende Infusionen wenig Einfluss auf die Lithiumkurve (LiDCO Ltd.). Limitiert ist die Lithiumdilutions-Methode durch die maximale Lithiumdosis von 3 mM am Tag. Auch reagieren Muskelrelaxantien mit der Lithiumsonde. Daher ist die Verwendung bei Patienten, die Muskelrelaxantien erhalten, eingeschränkt. Bei Einnahme von Lithium zu Therapie-zwecken ist die Lithiumdilutionsmethode ebenfalls nur begrenzt anwendbar (Costa et al., 2008). Im Vergleich zu anderen Verfahren fehlen beim Monitoring mit dem Lithiumdilutionsverfahren einige zusätzliche Parameter, wie z.B. das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) (Hoeft, 2008).

Beim EV1000/VolumeView wird als Indikator wie beim Pulmonalarterienkatheter Kälte benutzt. Jedoch wird die Temperaturänderung nach Injektion nicht in der Lungenarterie gemessen, sondern durch einen femoral liegenden Katheter (Kiefer et al., 2012). Dadurch durchläuft der Indikator vor seiner Detektion nicht nur das rechte Herz, sondern auch das linke Herz und die Lunge. Dies wird als transpulmonale Thermodilution bezeichnet (v. Spiegel & Hoeft, 1998). Aufgrund der längeren Transitzeit ist diese Methode weniger anfällig gegenüber Schwankungen, die durch den respiratorischen Zyklus verursacht werden. Gleichzeitig ist sie jedoch aufgrund der geringeren Temperaturamplitude in der Aorta im Vergleich zur Pulmonalarterie empfindlicher gegenüber spontanen Temperaturschwankungen, die z.B. bei hämodynamischer Instabilität auftreten (Hoeft, 2008). Als zusätzlichen Parameter liefert die transpulmonale Thermodilution u.a. das extravaskuläre Lungenwasser (v. Spiegel & Hoeft, 1998). Wie bei der Lithiumdilution dient das Verdünnungsverfahren der intermittierenden Messung des Herzzeitvolumens und anderer Parameter sowie der Kalibration der kontinuierlichen HZV-Messung (Edwards Lifesciences).

Ein ähnliches Verfahren benutzt auch das Pulse Contour Cardiac Output-System (PiCCO). Auf dieses System wird in den nächsten Kapiteln genauer eingegangen, da es die zu untersuchende Methode der vorliegenden Studie ist. Dabei werden PiCCO-System, -Gerät, -Monitor und -Verfahren synonym gebraucht.

1.3. PiCCO-System

Das PiCCO-System setzt sich aus zwei Bausteinen zusammen: der transpulmonalen Thermodilution und der Pulsconturanalyse. Die transpulmonale Thermodilution dient der Kalibrierung des Systems und der Erhebung volumetrischer Parameter, die Pulsconturanalyse hingegen erfasst kontinuierlich die Herz-Kreislauf-Funktion (PULSION Medical Systems, 2014).

1.3.1. Transpulmonale Thermodilution

Bei der Thermodilution mit dem PiCCO-System dient Kälte als Indikator. Benutzt wird gekühlte 0,9 %-ige Natriumchlorid-Lösung, die nach ihrer Applikation durch einen zentralen Venenkatheter (ZVK) das rechte Herz, die Lunge und anschließend das linke Herz durchläuft. Durch einen arteriell gelegenen Thermistor (elektrischer Widerstand zur Erfassung der Temperatur) wird der Temperaturunterschied über die Zeit gemessen und eine Thermodilutionskurve aufgezeichnet (v. Spiegel & Hoeft, 1998). Die Thermodilutionskurve besteht aus einem flachen Teil, der durch die Zeitverzögerung bis zur Detektion des Indikators entsteht, und einem auf- und absteigenden Teil, hervorgerufen durch An- und Abschwemmung des Indikators. Anschließend endet die Kurve in einem Plateau, dessen Ursache in der Rezirkulation des Indikators liegt (siehe Abbildung 1) (Hofkens et al., 2015).

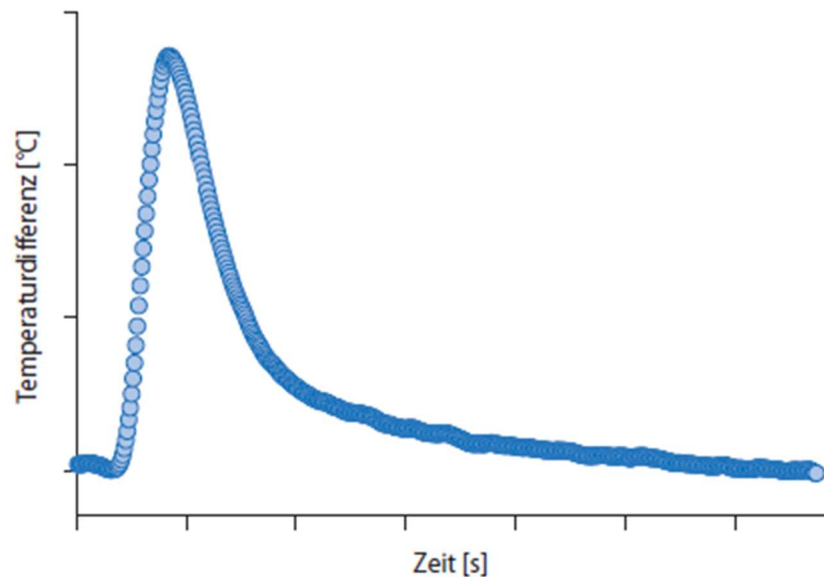


Abbildung 1: Beispielhafte Thermodilutionskurve

Quelle: Hoefft (2008)

Fegler (1954) entwickelte eine Gleichung, anhand derer das Herzzeitvolumen mit Hilfe der Thermodilutionskurve bestimmt werden kann. Diese stellt eine Modifikation der von Stewart (1897) und Hamilton et al. (1932) entwickelten Gleichung zur Bestimmung des Herzzeitvolumens bei Indikatorverdünnungsmethoden dar. In die Gleichung von Fegler gehen neben der Fläche unter der Thermodilutionskurve ($\int \Delta T_b \times dt$) die Differenz zwischen Blut (T_b)- und Injektattemperatur (T_i), das Volumen des Injektats (V_i) und eine Korrekturkonstante (K) aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat ein (Fegler, 1954; PULSION Medical Systems, 2013a, 2014):

$$\text{HZV}_{\text{TD}} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

Durch weitere Analysen der Thermodilutionskurve kann auf zusätzliche volumetrische Parameter geschlossen werden. Dazu wird die mittlere Durchgangszeit / Mean Transit Time (MTt) und die exponentielle Abfallzeit / Downslope Time (DSt) bestimmt (PULSION Medical Systems, 2014). Die MTt ist die Zeit, die die Hälfte der Indikatormenge benötigt, um den Thermistor zu erreichen und registriert zu werden (PULSION Medical Systems, 2014). Sie berechnet sich aus der Zeit ab Injektion des Indikators bis zur Registrierung am arteriellen Detektor (AT), der Konzentration des Indikators (c) und zwei Integralen. Diese werden durch Analyse der semilogarithmisch aufgetragenen Thermodilutionskurve erhoben (Isakow & Schuster, 2006):

$$MTt = AT + \frac{\int_0^{\infty} c(t) \times (t - AT) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

Die DSt stellt ein Maß für das Auswaschen des Indikators dar (PULSION Medical Systems, 2014). Um diese zu berechnen wird die Thermodilutionskurve semilogarithmisch aufgezeichnet, wobei an der linear skalierten Abszisse die Zeit und an der logarithmisch skalierten Ordinate die Konzentration des Indikators (in diesem Fall der Temperaturunterschied) aufgetragen wird (Isakow & Schuster, 2006; PULSION Medical Systems, 2015). Die DSt bezeichnet die Zeit, während der die Indikatorkonzentration von 85 % auf 45 % der maximalen Indikatorkonzentration abfällt (PULSION Medical Systems, 2015). Die MTt und die DSt sind in Abbildung 2 dargestellt.

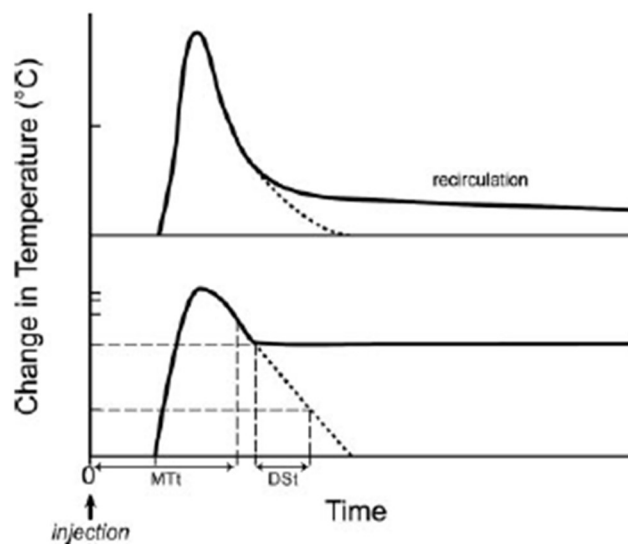


Abbildung 2: Thermodilutionkurve linear-linear skaliert (oben); semilogarithmische Thermodilutionskurve mit MTt und DSt (unten)

Durch Extrapolation der Kurven werden Rezirkulationsphänomene ausgeschlossen (gepunktete Linien).

Quelle: Isakow und Schuster (2006)

Sowohl die MTt als auch die DSt sind Grundlage für die Berechnungen der in Abbildung 3 gezeigten Volumina:

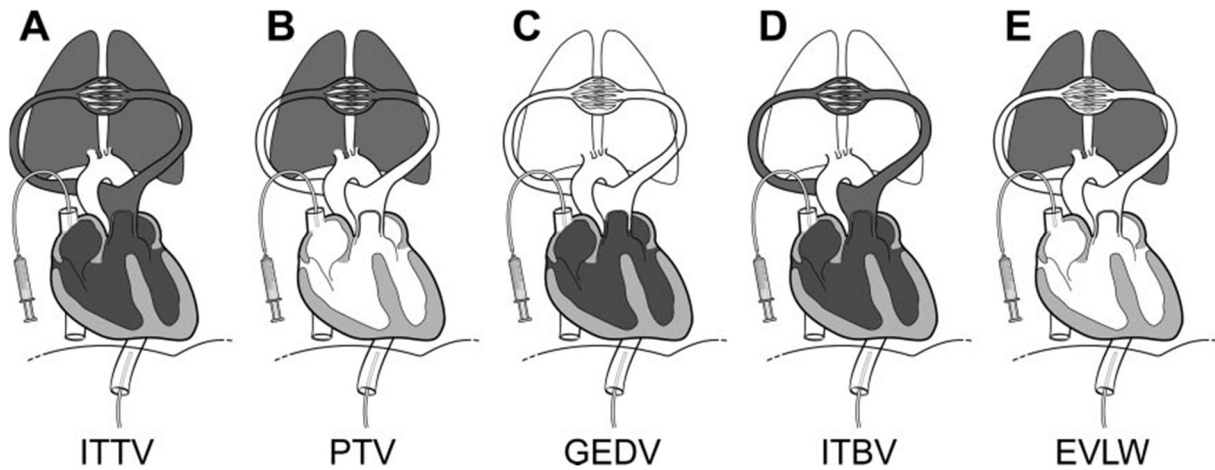


Abbildung 3: Durch Thermodilution ermittelte Volumina
 Volumina jeweils dunkelgrau dargestellt
 Quelle: Isakow und Schuster (2006)

Das Gesamtvolumen, in dem sich der Indikator Kälte verteilt, wird intrathorakales Thermovolumen (ITTV) genannt (Reuter et al., 2010). Dies besteht aus den enddiastolischen Volumina des rechten und linken Atriums und des rechten und linken Ventrikels (zusammen globales enddiastolisches Volumen), dem pulmonalen Blutvolumen (PBV) und dem extravaskulären Lungenwasser (Reuter et al., 2010). Es wird wie folgt berechnet (Hofkens et al., 2015; Isakow & Schuster, 2006; Reuter et al., 2010):

$$ITTV = HZV_{TD} \times MTt$$

Das Verteilungsvolumen des Indikators in der Lunge heißt pulmonales Thermovolumen (PTV) (Isakow & Schuster, 2006). Es setzt sich aus dem PBV und dem EVLW zusammen (Hofkens et al., 2015; Reuter et al., 2010). Betrachtet man das rechte Herz, die Lunge und das linke Herz als eine Reihe von aufeinanderfolgenden Kammern, die der Indikator durchläuft und in denen er sich mit dem Volumen vermischt, stellt die Lunge die größte dieser Kammern dar (Isakow & Schuster, 2006). Der Abfall der Thermodilutionskurve wird allein vom HZV und vom größten Volumen bestimmt, in dem sich der Indikator verteilt (Newman et al., 1951). Daher kann man das PTV folgendermaßen berechnen (Hofkens et al., 2015; Isakow & Schuster, 2006; Reuter et al., 2010):

$$PTV = HZV_{TD} \times DSt$$

Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) entspricht der enddiastolischen Füllung der vier Herzkammern (Sakka et al., 2000). Das ITTV setzt sich wie beschrieben aus dem GEDV und dem PTV (PBV+EVLW) zusammen. Sind das ITTV und das PTV

durch die Thermodilutionskurve bekannt, kann auf das GEDV geschlossen werden (Fernández-Mondéjar et al., 2005; Isakow & Schuster, 2006; Reuter et al., 2010):

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) entspricht dem intrathorakalen, intravasalen Blutvolumen (PULSION Medical Systems, 2014). Sakka et al. (2000) erkannten folgenden Zusammenhang:

$$\text{ITBV} = (1,25 \times \text{GEDV}) - 28,4 \text{ (ml)}$$

In vereinfachter Form wurde diese Formel zur Berechnung des ITBV in die PiCCO-Geräte integriert (Isakow & Schuster, 2006):

$$\text{ITBV} = 1,25 \times \text{GEDV}$$

Ein weiterer wichtiger Parameter ist das extravaskuläre Lungenwasser. Es beschreibt die Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium der Lunge und in den Alveolen (Oren-Grinberg, 2010). Mit Hilfe des EVLW wird das Ausmaß eines Lungenödems quantifiziert (PULSION Medical Systems, 2014). Es errechnet sich aus dem ITTV und dem ITBV (Fernández-Mondéjar et al., 2005; Isakow & Schuster, 2006; Oren-Grinberg, 2010):

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

1.3.2. Pulskonturanalyse

Während mit der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) statische volumetrische Parameter gemessen werden, dient die Pulskonturanalyse der kontinuierlichen Erfassung des HZV. Dafür werden die arterielle Druckkurve, die TPTD und die Herzfrequenz (HF) benötigt (PULSION Medical Systems, 2014).

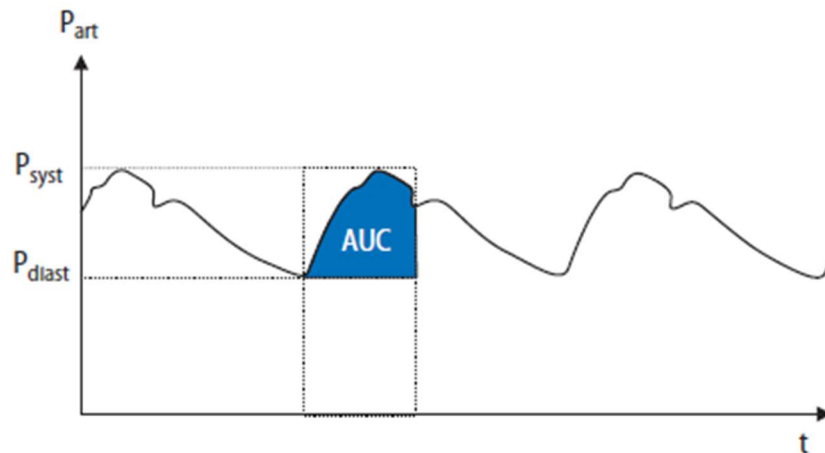


Abbildung 4: Arterielle Druckkurve

Quelle: Hoeff (2008)

Die arterielle Druckkurve (siehe Abbildung 4) besteht aus einem systolischen und einem diastolischen Teil. Diese beiden Teile werden durch eine Inzisur, hervorgerufen durch den Schluss der Taschenklappen, voneinander getrennt (Rettig & Kuschinsky, 2008). Bei der kontinuierlichen HZV-Messung wird der systolische Teil der Kurve genauer analysiert. Zum einen wird der Quotient aus Druckänderung und Zeitänderung (dP/dt) registriert. Dieser wird durch die Form der Druckkurve repräsentiert. Zum anderen wird der Quotient aus Druck und systemisch vaskulärem Gefäßwiderstand ($P(t)/SVR$) aufgezeichnet. Dieser wird durch die Fläche unter dem systolischen Teil der Kurve („Area under the curve“, AUC vgl. Abbildung 4) dargestellt (Felbinger et al., 2002).

Mit Hilfe der TPTD werden ein patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (Kal) und die Compliance (C) der Aorta bestimmt (Gödje et al., 2002). Die Compliance ist ein Maß für die Dehnbarkeit und beschreibt den Quotienten aus Volumenänderung und Druckänderung (dV/dP) (Rettig & Kuschinsky, 2008). Ein Teil des Blutes, welches während der Systole in die Aorta ausgeworfen wird, wird dort zunächst gespeichert und während der anschließenden Diastole an die nachfolgenden Blutgefäße weitergegeben (Windkesselfunktion). Die Geschwindigkeit der Abgabe ist von der Compliance der Aorta, dem systemisch vaskulären Gefäßwiderstand (SVR) und dem Blutdruck abhängig (Gödje et al., 2002). Durch die Windkesselfunktion der Aorta wird die pulsatorische Strömung des Herzens in eine eher kontinuierliche Strömung umgewandelt (Rettig & Kuschinsky, 2008). Fällt die arterielle Druckkurve nach der Inzisur steil ab, spricht das für eine hohe Compliance der Aorta, wohingegen ein langsamer Abfall eine niedrige

Compliance widerspiegelt (Felbinger et al., 2002). Um die individuelle Compliance der Aorta zu ermitteln, werden der diastolische Teil der arteriellen Druckkurve und die TPTD benötigt. Der diastolische Teil der Druckkurve dient zur Bestimmung der exponentiellen Abfallzeit und die TPTD zur Bestimmung des SVR. Aus dem Quotienten der beiden Größen wird die Compliance (C) berechnet (Litton & Morgan, 2012; Montenij et al., 2011).

Anschließend wird das mittels Pulskonturanalyse ermittelte HZV mit dem gleichzeitig über die TPTD gemessenen HZV verglichen und der Kalibrationsfaktor berechnet (Gödje et al., 2002; Litton & Morgan, 2012).

Werden die Ergebnisse aus der Analyse der arteriellen Druckkurve und der TPTD zusammengefasst, erhält man folgende Formel zur kontinuierlichen Berechnung des HZV (HZV_{PC}) (Gödje et al., 2002):

$$HZV_{PC} = Kal \times HF \times \int_{\text{Systole}} \left(\underbrace{\frac{P(t)}{SVR}}_{\text{Fläche unter der Kurve}} + C(p) \times \underbrace{\frac{dP}{dt}}_{\text{Form der Kurve}} \right) dt$$

Diese Formel liefert auch bei hämodynamisch instabilen Patienten zuverlässige Ergebnisse (Gödje et al., 2002). Aortale Insuffizienz oder aortale Ballonpumpen könnten die Benutzung allerdings limitieren (Felbinger et al., 2002).

Damit liefert das PiCCO-System mit der Thermodilution und der Pulskonturanalyse zwei verschiedene Ansätze zur HZV-Messung. Bei der Thermodilution wird hierfür der Fluss pro Zeit gemessen. Im Gegensatz dazu werden bei der Pulskonturanalyse einzeln ermittelte Schlagvolumina mit der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Herzfrequenz multipliziert, um das HZV zu berechnen (Gödje et al., 2002).

1.4. Bedeutung der hämodynamischen Parameter

Mit Hilfe des PiCCO-Systems können viele hämodynamische Größen intermittierend oder kontinuierlich gemessen werden. Die Bedeutung der einzelnen Parameter wird in den folgenden Kapiteln genauer erläutert.

1.4.1. Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen gibt an, wie viel Blut das Herz pro Zeiteinheit pumpt. Es ist ein Maß für die globale Gewebepfusion (Lee et al., 2011). Das HZV setzt sich aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz zusammen und beträgt beim Erwachsenen in Ruhe ca. 4,5-6 l/min (Heinen & Schlack, 2006):

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

Um das Herzzeitvolumen bei unterschiedlichen Patienten besser einschätzen zu können, wird es auf die Körperoberfläche indiziert und dann Herzindex (HI) genannt (Schrader & Kelm, 2005). Dasselbe Vorgehen wird auch bei einigen anderen Parametern wie dem globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) und dem Schlagvolumenindex (SVI) angewandt (PULSION Medical Systems, 2014).

Das Schlagvolumen ist die Menge an Blut, welche der linke Ventrikel pro Herzschlag auswirft (Gehring, 2010). Es ist abhängig von folgenden Faktoren (PULSION Medical Systems, 2014):

- Nachlast
- Kontraktilität
- Vorlast

Während der Systole baut der linke Ventrikel eine Wandspannung auf, damit sich die Aortenklappe öffnet und Blut in die Aorta ausgeworfen werden kann. Diese Wandspannung wird Nachlast genannt (Striebel, 2016a). Um die ventrikuläre Nachlast im klinischen Alltag zu messen gibt es keinen exakten Parameter (Marino, 2008). Häufig wird der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) verwendet, auch wenn dieser unzuverlässig ist (Lang et al., 1986). Die Nachlast und das Herzzeitvolumen verhalten sich gegensätzlich zueinander: Nimmt die Nachlast zu, sinkt das HZV (Heinen & Schlack, 2006). Verschiedene Medikamente beeinflussen die Nachlast. Noradrenalin und Vasopressin führen zu einer Steigerung, wohingegen Vasodilatoren und Diuretika die Nachlast senken (Bause & Friedrich, 2011).

Die Kontraktilität (Inotropie) bezeichnet die Kraft und Geschwindigkeit, mit der sich die Herzmuskelfasern verkürzen (Heinen & Schlack, 2006). Diese ist klinisch nicht direkt messbar, sodass verschiedene Surrogatparameter zum Einsatz kommen, um sie abschätzen zu können. Beim PiCCO-System sind das die globale Auswurfraction (GEF),

der kardiale Funktionsindex (CFI), der Cardiac Power Index (CPI) und die linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax) (PULSION Medical Systems, 2014). Auch mittels Echokardiographie oder Herzkatheteruntersuchung kann die Kontraktilität beurteilt werden (Zimmer, 2007). Mit Hilfe von Dobutamin, Adrenalin und Phosphodiesterasehemmern kann die Kontraktilität und somit das HZV gesteigert werden (Bause & Friedrich, 2011). Auch eine Steigerung der Herzfrequenz (Bowditch-Effekt) und der Vorlast führen zur Erhöhung der Kontraktilität (Heinen & Schlack, 2006).

1.4.2. Globales enddiastolisches Volumen

Das globale enddiastolische Volumen zählt zu den Vorlastparametern (PULSION Medical Systems, 2014). Als Vorlast wird die enddiastolische Wandspannung der Ventrikel bezeichnet (Striebel, 2016a).

Durch eine erhöhte Vorlast werden die Myofilamente des Herzens vorgedehnt, sodass Aktin- und Myosinfilamente besser überlappen und die Calcium-Ionen-Empfindlichkeit der Myofilamente zunimmt. Das hat eine Steigerung der Kontraktionskraft und des Schlagvolumens zur Folge (Frank-Starling-Mechanismus) (Schrader & Kelm, 2005). Die Kontraktionskraft nimmt allerdings nur bis zu einer gewissen Erhöhung der Vorlast zu. Wird diese überschritten, nimmt die Kontraktionskraft wieder ab (Heinen & Schlack, 2006).

Charakterisiert wird die Vorlast durch das enddiastolische Volumen oder indirekt durch den enddiastolischen Druck (Malbrain et al., 2015). Liegt keine Mitralstenose vor, kann der enddiastolische Druck im linken Ventrikel mittels Pulmonalkatheter (pulmonalkapillärer Verschlussdruck) geschätzt werden. Der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck entspricht dem zentralen Venendruck (Striebel, 2016b). Beide Parameter sind allerdings zur Abschätzung der Vorlast bei Intensivpatienten nicht immer zuverlässig und werden z.B. von einem erhöhten Intraabdominaldruck oder dem abdominalen Kompartmentsyndrom beeinflusst (Malbrain et al., 2015). Auch die mechanische Beatmung mit Positive End-expiratory Pressure (PEEP) oder Pleuraergüsse verändern den ZVD (Saugel et al., 2011). Der ZVD wurde jahrelang als Vorlastparameter in der klinischen Praxis eingesetzt und wird auch heute noch zu diesem Zweck benutzt. Allerdings zeigte sich in der Vergangenheit, dass der ZVD nicht geeignet ist, die Vorlast bzw. den Volumenstatus abzuschätzen (Malbrain et al., 2015; Marik et al., 2008;

Michard et al., 2003; Pinsky, 2003; Saugel et al., 2011). Auch eine klinische Untersuchung ist diesbezüglich nicht zuverlässig (Saugel et al., 2011). Volumetrische Parameter wie das GEDV oder das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV) (ermittelt mit Hilfe des Pulmonalkatheters) hingegen spiegeln die Vorlast besser wieder (Malbrain et al., 2015).

Das GEDV wird genutzt, um die Vorlast bzw. den Volumenstatus einzuschätzen. Mit Hilfe der Schlagvolumenvariation (SVV) und der Pulsdruckvariation (PPV), die ebenfalls mit der PiCCO-Software bestimmt werden, kann eine Aussage über die Volumenreagibilität getroffen werden. Mit Hilfe der Volumenreagibilität kann geprüft werden, ob mit einer erhöhten Vorlast, z.B. durch Flüssigkeitsgabe, ein erhöhtes HZV erreicht wird (Oren-Grinberg, 2010). SVV und PPV beruhen auf folgender Überlegung (Oren-Grinberg, 2010): Bei mechanisch beatmeten Patienten baut sich während der Inspiration ein positiv intrathorakaler Druck auf. Dieser führt dazu, dass das Blut der Lungenvenen in den linken Ventrikel gepresst wird. Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus führt dies zu einem erhöhten Schlagvolumen. Gleichzeitig wird der venöse Rückstrom zum rechten Herzen wegen der Kompression der V. cava inferior behindert. Bei der darauffolgenden Expiration nimmt das Blutvolumen im linken Ventrikel ab, da weniger Blut vom rechten Herzen und von der Lungenstrombahn in das linke Herz fließt. Somit nimmt auch das Schlagvolumen wieder ab. Im aufsteigenden Teil der Frank-Starling-Kurve reagiert der linke Ventrikel sensitiver auf Vorlastveränderungen, sodass SVV und PPV in der Klinik als Parameter für den Vorlaststatus und die Volumenreagibilität benutzt werden (Oren-Grinberg, 2010). SVV und PPV können allerdings nur mit einigen Einschränkungen interpretiert werden. Der Patient muss kontrolliert beatmet sein, sowie einen Sinusrhythmus und eine fehlerfreie Druckkurve haben (Oren-Grinberg, 2010; PULSION Medical Systems, 2014). Auch eine Arteriosklerose und ein veränderter Pleuradruck durch zu hohe oder niedrige Tidalvolumina oder veränderte Thoraxcompliance beeinflussen SVV und PPV (Oren-Grinberg, 2010). Außerdem sollte nicht jeder Patient, der als volumenreagibel eingestuft wird, auch therapeutisch Flüssigkeit bekommen. Diese sollte denjenigen vorbehalten bleiben, bei denen zusätzlich Zeichen der Hypoperfusion (z.B. Tachykardie, Hypotension) vorliegen. Dies kann z.B. dadurch veranschaulicht werden, dass alle gesunden Personen volumenreagibel sind. Trotzdem benötigen sie keine therapeutische Flüssigkeit um eine adäquate Perfusion aufrecht zu erhalten (Oren-Grinberg, 2010).

1.4.3. Extravaskuläres Lungenwasser

Wie bereits erwähnt, schätzt das extravaskuläre Lungenwasser die Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium der Lunge und in den Alveolen ab (Oren-Grinberg, 2010). Dazu zählt nicht nur extravaskuläre extrazelluläre Flüssigkeit, sondern auch intrazelluläres Wasser, Lymphflüssigkeit und Surfactant (Isakow & Schuster, 2006; Zhang et al., 2012). Ursachen für erhöhtes EVLW sind z.B. Pneumonie, Verbrennungen, Sepsis, Vergiftungen und Linksherzversagen. Dabei liegt pathophysiologisch ein erhöhter Flüssigkeitstransport in das Interstitium zugrunde. Dieser wird durch Linksherzinsuffizienz, Volumenüberlastung oder erhöhte pulmonal vaskuläre Permeabilität für Plasmaproteine ausgelöst (Cottis et al., 2003).

Das EVLW dient zur Quantifizierung eines Lungenödems (Huber, Höllthaler, et al., 2014; PULSION Medical Systems, 2014). Es wird bei der transpulmonalen Thermodilution zur Einschätzung unterschiedlicher Patienten nicht auf die Körperoberfläche indiziert, wie z.B. das HZV, sondern auf das normalisierte Körpergewicht (Normalgewicht abhängig von Geschlecht und Körpergröße). Bei Indizierung auf das normalisierte Körpergewicht anstatt dem tatsächlichen Körpergewicht werden Unterschätzungen bei adipösen Patienten vermieden (Craig et al., 2010). Nach Indizierung wird das EVLW als extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI) bezeichnet (PULSION Medical Systems, 2014). Mit Hilfe des EVLWI/EVLW kann eine Aussage über die Mortalität und die Lungenfunktion getroffen werden (Chung et al., 2010; Craig et al., 2010; Huber, Höllthaler, et al., 2014; Mallat et al., 2012; Sakka et al., 2002; Zhang et al., 2012). Es zeigte sich jedoch, dass die Indizierung auf die Körpergröße oder überhaupt keine Indizierung besser für eine Aussage über die Lungenfunktion geeignet ist, als die Indizierung auf das normalisierte Körpergewicht (Huber, Höllthaler, et al., 2014). Einschränkungen in der Genauigkeit der EVLWI-Messung mit der transpulmonalen Thermodilution bestehen u.a. nach Lungenresektionen (Michard, 2007).

Um ein Lungenödem zu detektieren werden neben der transpulmonalen Thermodilution auch andere Methoden, wie die Röntgenuntersuchung, benutzt (Lange & Schuster, 1999). Brown et al. (2013) verglichen diese Methoden in einem Patientenkollektiv mit der Diagnose Acute Lung Injury (ALI) / ARDS miteinander und lieferten folgende Ergebnisse: Thoraxröntgenuntersuchungen hatten eine hohe Sensitivität und einen hohen negativ prädiktiven Wert. Allerdings zeigten sie eine schlechte Spezifität

und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert. Mit Hilfe des EVLWI konnte zusätzlich sowohl die Mortalität als auch die Zeit bis zum Tod abgeschätzt werden, was mit Röntgenuntersuchungen nicht möglich war. Bei der Vorhersage der beatmungsfreien Tage hingegen schnitt die Röntgenuntersuchung besser ab als die transpulmonale Thermo-dilution (Brown et al., 2013). Auch werden kleine Veränderungen des EVLW nicht durch Röntgenuntersuchungen entdeckt (Cottis et al., 2003). Mit der transpulmonalen Thermo-dilution allerdings werden bereits Änderungen von 10-20 % registriert (Fernández-Mondéjar et al., 2005).

Eine nicht-invasive Methode zur Detektion von EVLW kann ein Lungenultraschall darstellen. Dieser zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität bei Erkennen eines erhöhten EVLWI von > 7 ml/kg und bei Identifizierung eines stark erhöhten EVLWI von > 15 ml/kg. Jedoch wird damit das EVLW bei niedrigen Werten unterschätzt und bei hohen Werten überschätzt (Enghard et al., 2015).

Lungenödeme können anhand der Ursache in zwei Kategorien eingeteilt werden – kardiogen und nicht-kardiogen (Huaranga et al., 2011). Beim kardiogenen Lungenödem kommt es aufgrund von erhöhtem hydrostatischen Druck zur Extravasation von Flüssigkeit. Die Ursache des nicht-kardiogenen Lungenödems bei ALI/ARDS ist eine erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren (Monnet et al., 2007).

Der Quotient aus EVLWI bzw. EVLW und eines Vorlastparameters wird als Permeabilitätsmarker und somit zur Differenzierung der beiden Kategorien genutzt (Katzenelson et al., 2004). Dies ist wichtig, da sich die Therapie des Lungenödems nach der Ursache richtet (Monnet et al., 2007). Zur Differenzierung kann der Quotient aus EVLWI und ITBV (Katzenelson et al., 2004) oder aus EVLWI und GEDVI berechnet werden (Monnet et al., 2007). Während die oben genannten Quotienten manuell ausgerechnet werden müssen, wird der pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) von der PiCCO-Software direkt ermittelt. Hierbei handelt es sich um den Quotienten aus EVLW und PBV (Sakka et al., 2012). Sind die genannten Quotienten erhöht, kann von einem nicht-kardiogenen Lungenödem ausgegangen werden (Katzenelson et al., 2004; Monnet et al., 2007).

1.5. Goal-directed Therapy

Die alleinige Erhebung der eben erklärten Parameter ist jedoch nicht ausreichend, solange nicht adäquat auf sie reagiert wird. Bei der Goal-directed Therapy wird auf die ermittelten Parameter, z.B. mit der Gabe von Flüssigkeit oder Vasopressoren, reagiert. Ziel ist es dabei, zuvor festgelegte Therapieziele zu erreichen und damit das Outcome und die Patientenversorgung zu verbessern (Mehta & Arora, 2014).

Bei der Verwendung von PiCCO-basierten Entscheidungsbäumen zeigten sich u.a. folgende Ergebnisse: Nach herzchirurgischen Operationen wurden durch Anwendung einer Goal-directed Therapy postoperative Komplikationen reduziert und eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation erreicht. Während der Operationen wurde weniger Noradrenalin verbraucht. Auf der Intensivstation gab es allerdings keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Genauso gab es keinen Unterschied in der verabreichten Menge an Adrenalin während und nach der Operation. Auch die Lungenfunktion konnte nicht verbessert oder die Dauer der mechanischen Beatmung verkürzt werden (Goepfert et al., 2013).

In einer anderen Studie mit Patienten, die sich einer Koronararterien-Bypass-OP unterzogen, konnte die Adrenalin- und Noradrenalintherapie während und nach der OP reduziert und die Zeit der mechanischen Beatmung verkürzt werden. Die Lungenfunktion hingegen verbesserte sich auch hier nicht. In der Dauer des Intensiv Aufenthaltes gab es keinen signifikanten Unterschied. Dabei dauerte der Aufenthalt in der Studiengruppe sogar etwas länger, auch wenn die Kriterien für die Entlassung von der Intensivstation in dieser Gruppe früher erreicht wurden (Goepfert et al., 2007).

Bei Patienten mit einer Herzklappen-OP führte die perioperative Goal-directed Therapy mit Hilfe der transpulmonalen Thermodilution und der Überwachung des Sauerstoffangebots zu einer verkürzten Beatmungsdauer. Es konnte jedoch weder ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation, noch eine frühere Entlassung aus dem Krankenhaus erreicht werden. Auch die Verabreichung von Inotropika und Vasopressoren unterschied sich nicht signifikant (Lenkin et al., 2012).

Ebenso wurde bei Off-Pump-Bypass-OPs die Therapie mittels transpulmonaler Thermodilution zusammen mit einer Überwachung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung untersucht. Weder die Dauer der mechanischen Beatmung noch die Aufenthaltsdauer

auf der Intensivstation oder die Komplikationsrate unterschied sich signifikant. Jedoch konnten die postoperativen Krankenhaustage reduziert werden. Die Häufigkeit von Ephedringaben war in der Kontrollgruppe höher, wohingegen Dobutamin in der Studiengruppe häufiger verabreicht wurde (Smetkin et al., 2009).

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung kam es zu einer geringeren Häufigkeit an Vasospasmen und damit verbundenen Hirninfarkten. Auch traten weniger kardiopulmonale Komplikationen auf. Das funktionelle 3-Monats-Outcome zeigte zwar eine positive Tendenz, erreichte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Die Menge an Dobutamin konnte nicht reduziert werden (Mutoh et al., 2009).

Eine weitere Studie zum Outcome von Patienten mit Subarachnoidalblutungen erwies bei Betrachtung des Gesamtkollektivs keine Vorteile in der Early Goal-directed Therapy (EGDT). Erst bei Subgruppenanalyse zeigte sich ein besseres Outcome unter Patienten mit einem höheren Schweregrad der Subarachnoidalblutung. So kam es zu einer geringeren Häufigkeit an Delayed Cerebral Ischemia (DCI), die Häufigkeit an positivem funktionellen 3-Monats-Outcome war besser und der Intensivaufenthalt verkürzte sich. Auch die Subgruppe von Patienten mit kardiopulmonale Komplikationen profitierte von der EGDT mit einer höheren Häufigkeit an positivem 3-Monats-Outcome (Mutoh et al., 2014).

Die Goal-directed Therapy mit transpulmonaler Thermodilution von schwerer akuter Pankreatitis führte bei Schweinen zu einer erhöhten Überlebenschance. Des Weiteren zeigte sich sowohl eine bessere Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung, als auch bessere histopathologische Ergebnisse (Trepte et al., 2013).

1.6. Fragestellung

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt, kann das PiCCO-Verfahren umfassend in der Klinik eingesetzt werden. Dabei hat es einen hohen Stellenwert im Monitoring kritisch kranker Patienten.

Bei der TPTD-Standardmethode wird gekühlte ($< 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$) 0,9 %-ige Natriumchlorid (NaCl)-Lösung verwendet. Diese Methode hat jedoch einige Nachteile. Der Indikator muss vor der TPTD ausreichend lange gekühlt werden, bevor er verwendet werden

kann. Dies stellt sowohl eine zeitliche als auch logistische Belastung dar. Für die Kühlung muss ein passender Kühlschrank vorhanden sein. Auch muss stets eine ausreichende Menge Indikator in gekühltem Zustand vorrätig sein und nachgefüllt werden. Nur dann kann die transpulmonale Thermodilution ohne zeitliche Verzögerung durchgeführt werden.

Nach Herausnehmen aus dem Kühlschrank sollte die gekühlte 0,9 %-ige NaCl-Lösung entweder möglichst schnell in den Patienten injiziert oder in ein Eiswasserbad gelegt werden. Dadurch wird eine Erwärmung des Indikators vor der Verwendung vermieden. Die Nutzung eines Wasserbades geht mit offensichtlichem Mehraufwand einher. Daher wird dieses in der Praxis oft nicht benutzt. Die sofortige Injektion des Indikators in den Patienten ist jedoch nicht immer möglich.

Die 0,9 %-ige NaCl-Lösung kann sich erwärmen, falls die TPTD-Messung aufgrund ungeplanter Umstände, wie beispielsweise kardiopulmonale Instabilität bei 0°-Lagerung, Abruf zu Untersuchungen, etc., nach den Vorbereitungsmaßnahmen verschoben werden muss. In diesem Fall muss bei der nächsten Messung eine neue, gekühlte Indikator-Lösung verwendet und die Alte entsorgt werden.

Auch eine Isolierung des Patienten erschwert die Messung mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung. Wird der gekühlte Indikator zuerst aus dem Kühlschrank genommen und der Patient anschließend vorbereitet, erwärmt sich der Indikator. Wird der Patient zuerst vorbereitet und die 0,9 %-ige NaCl-Lösung danach geholt, folgt eine logistische Zusatzbelastung. Zwischen Vorbereitung und TPTD-Messung muss der Untersucher die Schutzkleidung ausziehen und sie anschließend erneut anziehen.

Außerhalb der Intensivstationen ist die transpulmonale Thermodilution mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung z.B. im Operationssaal erschwert. Dort ist nicht immer ein Kühlschrank vorhanden. Ungeköhlte 0,9 %-ige NaCl-Lösung ist jedoch im Gegensatz dazu auf den meisten Anästhesiewägen verfügbar.

Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, die transpulmonale Thermodilution für den klinischen Alltag zu vereinfachen. Zu diesem Zweck wird die transpulmonale Thermodilution mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung (Standardmethode) mit der transpulmonalen Thermodilution mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur verglichen.

Dabei wird beurteilt, ob die TPTD mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung in Zukunft eine Alternativmethode in der klinischen Praxis darstellen könnte.

Die Indikatormenge hängt vom applizierten Volumen und von der Temperaturdifferenz zwischen Blut- und Injektattemperatur ab (Renner et al., 1993). Aufgrund der verringerten Temperaturdifferenz zwischen Blut- und Injektattemperatur bei der hier untersuchten Alternativmethode resultiert eine geringere Indikatormenge bei Verwendung von ungekühltem Indikator. Um dies auszugleichen, wurde bei Raumtemperatur-TPTD ein erhöhtes Injektatvolumen verwendet (20 ml anstatt 15 ml). Diese Vorgehensweise resultierte aus einer Studie von Huber, Kraski, et al. (2014), deren Ergebnisse mit 15 ml Raumtemperaturinjektat nicht vollständig zufriedenstellend waren.

Ein Teil der Ergebnisse der hier vorgelegten Studie wurde bereits auf dem 35th ISICEM (International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine) 2015 und auf dem 8. Internationalen Kongress der Deutschen Sepsis-Gesellschaft 2017 in Form von Posterpräsentationen vorgestellt (Abstracts: Huber et al. (2015); Maendl et al. (2017)).

2. Material und Methoden

In diesem Kapitel wird der Studienablauf, sowie die dabei verwendeten Materialien und Methoden genauer erklärt.

2.1. Studienart

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie. Diese wurde auf der internistisch-gastroenterologischen Intensivstation (2/11) der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Begonnen wurde mit der Studie am 23.09.2014, die letzte Messung wurde am 24.02.2015 abgeschlossen.

Die Indikation für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durch das PiCCO-Verfahren wurde unabhängig von der Studie gestellt. Das Legen des Katheters wurde jeweils von den Ärzten der Intensivstation durchgeführt. Verwendet wurde dabei ausschließlich das Modell PiCCO₂ der Firma PULSION Medical Systems aus München (siehe Abbildung 5). Auf den PiCCO₂-Geräten war die Software-Version 3.1 installiert.



Abbildung 5: PiCCO₂
Quelle: PULSION Medical Systems (2011)

Je nach Aufenthaltsdauer, sowie Art und Schwere der Erkrankung variierte die Anzahl der Messungen pro Patient zwischen eins und 27.

2.2. Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten der Station 2/11 eingeschlossen, bei denen eine Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mit einem PiCCO-Monitor bestand.

Diese wurden anhand ihrer Hauptdiagnose in acht unterschiedliche Kategorien eingeteilt: Leberzirrhose, Pneumonie / ARDS, Sepsis, Kardiogener Schock / Reanimation (REA) / Lungenarterienembolie, ZNS-Affektion, Pankreatitis / Gastrointestinale (G.I.-) Blutung, Postoperativ und Varia. Fiel ein Patient in mehrere dieser Kategorien, wurde die schwerste bzw. vorherrschende Erkrankung ausgewählt. Litt ein Patient z.B. an einer durch eine Pneumonie verursachten Sepsis, wurde er der Kategorie Sepsis zugeordnet.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Einziges Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines PiCCO-Katheters.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit arterieller PiCCO-Katheter-Lage in den Aa. axillaris, brachialis oder radialis. Des Weiteren konnten Patienten mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) nicht berücksichtigt werden. Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein erhöhter Bedarf an Injektatvolumen bei der Standardmessung mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung (> 15 ml). Dies war z.B. bei stark Übergewichtigen der Fall. Bei logistischen Überlagerungen (z.B. andere Behandlungen, Pflegemaßnahmen, terminliche Engpässe) hatten die anderen Maßnahmen Vorrang, sodass manche Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Auch Patienten mit Volumenüberladung, bei denen jede weitere Zufuhr an Flüssigkeit ein Risiko darstellte, wären ausgeschlossen worden. Dies kam jedoch bei keinem der Patienten vor. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 6 dargestellt.

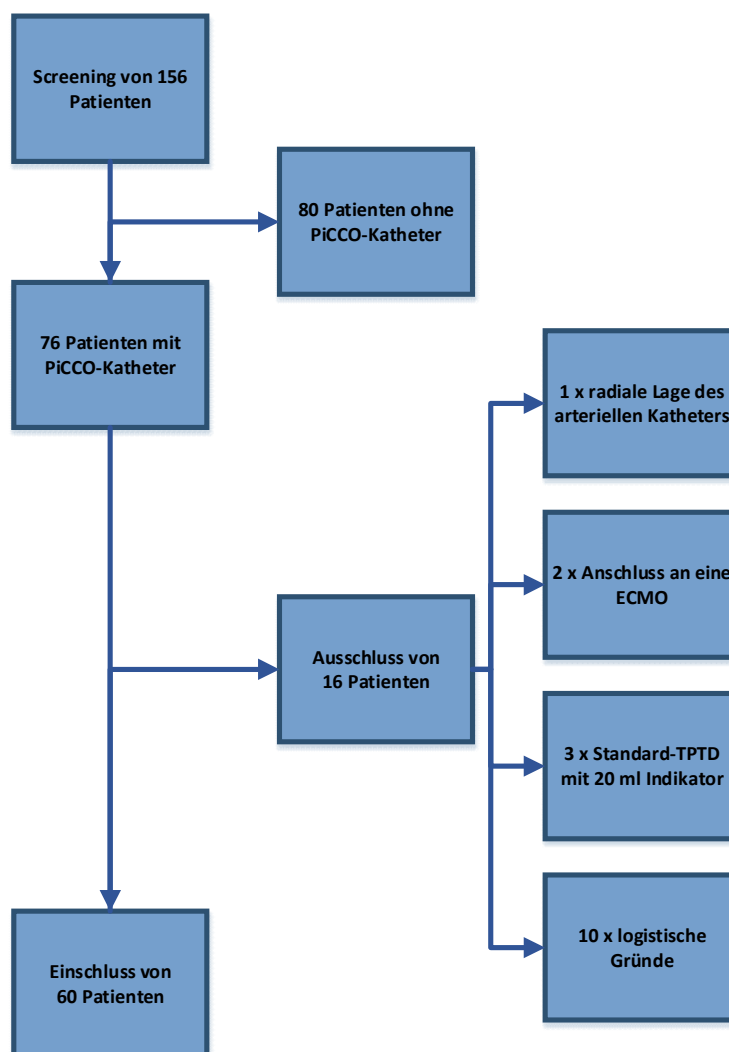


Abbildung 6: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

2.4. Verwendetes Material

Um die Patienten an das PiCCO-System anzuschließen, wurde ein PiCCO-Monitoring-Kit benutzt (Artikelnummer: PV8215CVP; PULSION Medical Systems, München, Deutschland). Es enthielt einen Druckaufnehmer, ein Injektatsensorgehäuse und zwei Druckleitungen. Als arterieller Zugang wurde ein spezieller Thermodilutionskatheter mit einem Durchmesser von 5 French und einer Länge von 20 cm gelegt (Artikelnummer: PV2015L20-A; PULSION Medical Systems).

Der venöse Zugang wurde standardmäßig durch einen 5-lumigen Katheter (Länge: 20 cm) gewährleistet (Multicath 5; Vygon, Aachen, Deutschland). In Ausnahmefällen wurde ein 3-lumiger Katheter verwendet. Dies war z.B. der Fall, wenn der Patient bereits mit einem solchen Katheter auf die Intensivstation verlegt worden war.

2.5. Studienablauf

Bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden folgende Schritte durchgeführt:

- Transpulmonale Thermodilution mit gekühlter und ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung (ggf. mehrmals im Laufe des Intensivaufenthaltes)
- Arterielle Blutgasanalyse zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie für die Erhebung von Scores
- Erhebung von APACHE II- und SOFA-Score ebenfalls zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

Zur Datenerfassung wurde ein Formular erstellt, in dem sowohl die Ergebnisse der TPTD-Messungen als auch die Patientencharakteristika inklusive der jeweiligen Laborwerte vermerkt wurden (siehe Abbildung 7).

NAME:		GRÖÙE in cm:				GEWICHT in kg:				ALTER:				GESCHLECHT:							
Datum	Zeit	ZVK V.jug. V.fem.	HF	HR SR AA	RR Sys/dia (MAD)	ZVD 2-10 mmHg	Atg. SA,DU DK	VT	PCHI Vor TD	SVRI 1700- 2400	dPmax 1200- 2000	GEDÍ 680- 800	SVV ≤10	PPV ≤10	ELWI 3,0- 7,0	SVI 40- 60	HI 3,0- 5,0	GEF 25- 35	PVPI 1,0- 3,0	CPI 0,5- 0,7	Pressor
					/ ()																
					/ ()																

EINZELMESSUNGEN							
WARM	1.Messung	2.Messung	Durchschnitt	KALT	1.Messung	2.Messung	Durchschnitt
HI				HI			
GEDÍ				GEDÍ			
ELWI				ELWI			
ΔT				ΔT			
Hf				Hf			

Temperatur °C Atemfrequenz /min FIO2/NB O2 in l/Neb	ERKRANKUNGEN Leberzirrhose ARDS/Pneumonie Sepsis Kard. Schock/REA/LAE ZNS-Affektion Pankreatitis/G.I.-Blutung Postoperativ Varia	Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck Obere GI-Blutung in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma NYHA IV Chronisch restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension, Respiratorabhängigkeit Chronische Dialyse Immunsuppressive Therapie (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Radiotherapie, langfristige oder hochdosierte Steroide) Krankheitsbedingte Immunsuppression (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)
Art pH Natrium Kalium pO2 mmHg Hämatokrit % Kreatinin mg/dl Akutes NV Bilirubin mg/dl Thrombozyten 1000/μl Leukozyten /nl MAP mmHg Katecholamine μg/h Dop/Dob/Adr/Nor/Terli HCO3 venös mmol/l GCS	SONSTIGES 	

Abbildung 7: Erhebungsbogen

2.5.1. Anschluss an die Geräte

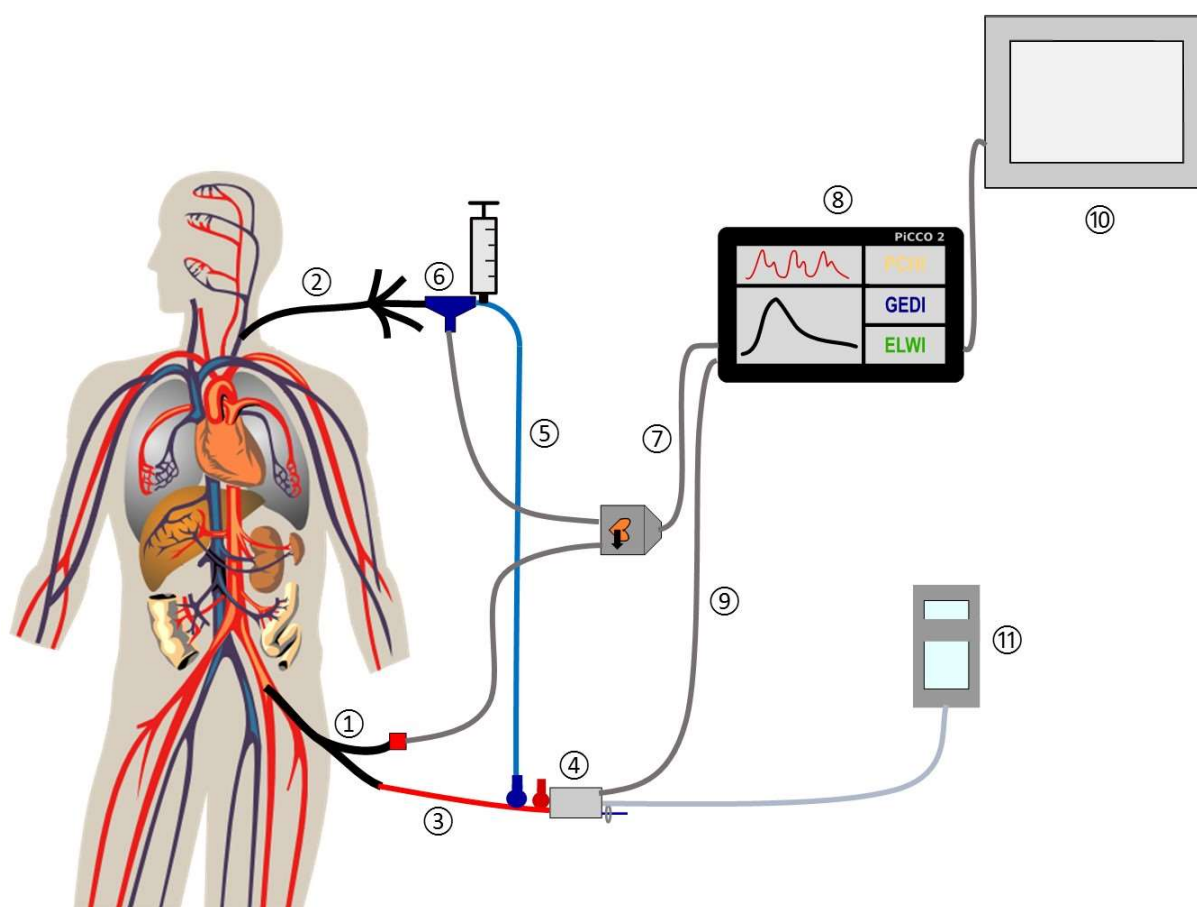


Abbildung 8: Messaufbau

Quelle: Eigene Darstellung, Mensch (openclipart)

Sobald der Patient auf die Intensivstation verlegt und die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring gestellt wurde, folgte die Anlage eines speziellen arteriellen Katheters (1) und eines herkömmlichen ZVKs (2), falls dieser noch nicht vorhanden war. Der ZVK wurde in die V. jugularis interna, V. subclavia oder V. femoralis gelegt. Der arterielle Katheter wurde in der Arteria (A.) femoralis platziert. Als arterieller Katheter wurde ein Thermodilutionskatheter, bestehend aus einem Thermistor und einem Lumen verwendet. An das Lumen wurde über eine Druckleitung (3) ein Druckaufnehmer (4) angeschlossen. Somit konnten sowohl die arterielle Temperatur als auch der arterielle Druck gemessen werden. Der Druckaufnehmer war allerdings nicht nur mit dem arteriellen Katheter verbunden, sondern auch über einen Dreizehnhahn und eine weitere Druckleitung (5) mit dem ZVK zur intermittierenden ZVD-Messung. Meist wurde der distale Schenkel des ZVKs als Injektionschenkel genutzt. An diesem wurde ein Injektattemperatur-Sensorgehäuse (6) angeschlossen, mit dem die Injektion des

Indikators erfasst wurde. Sowohl das Sensorgehäuse am ZVK als auch der Thermo-dilutionskatheter wurden über ein Temperaturkabel (7) mit dem PiCCO-Monitor (8) verbunden. Auch der Druckaufnehmer wurde über ein Druckübertragungskabel (9) an das PiCCO-Gerät angeschlossen. Der PiCCO-Monitor war wiederum mit dem Überwachungsmonitor (10) auf Station verbunden. Das komplette System wurde vor Anschluss an den Patienten mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung gespült und an einen Druckbeutel (11) gehängt. Der Messaufbau ist zum besseren Verständnis in Abbildung 8 dargestellt.

2.5.2. Transpulmonale Thermodilution

Die auf der Station 2/11 des Klinikums rechts der Isar verwendete Standardmethode der transpulmonalen Thermodilution umfasst drei Injektionen mit jeweils 15 ml gekühlter (4 °C) 0,9 %-iger NaCl-Lösung. Anschließend werden die Mittelwerte der einzelnen Messungen gebildet. Dadurch soll ein möglichst exakter Wert erreicht und Ausreißer kompensiert werden. Sind zu große Abweichungen zwischen den einzelnen Messungen vorhanden ($\Delta HI: > 0,5 \text{ l/min/m}^2$; $\Delta GEDVI: > 100 \text{ ml/m}^2$), werden zusätzliche Injektionen durchgeführt und die Ausreißer aus der Datengrundlage entfernt. Statt den standardmäßigen drei Messungen wurden in dieser Studie jeweils nur zwei Messungen mit ungekühlter und gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung durchgeführt. Dadurch sollte eine unnötige Belastung des Patienten durch das injizierte Gesamtvolumen vermieden werden. Die im Rahmen der Studie angewandten Toleranzgrenzen entsprachen denen des Standardablaufs, auch die Behandlung von Ausreißern war identisch.

Bevor mit der eigentlichen Messung begonnen werden konnte, mussten einige Vorbereitungen getroffen werden. Das benötigte Material (Spritzen, Desinfektionsmaterial, ...) wurde bis auf die gekühlte 0,9 %-ige NaCl-Lösung auf einem Tablett bereitgestellt und mit zum Patienten genommen. Dort wurden zunächst die Patientendaten (Name, Größe, Gewicht, Geschlecht, Alter) in den PiCCO-Monitor eingegeben, falls diese noch nicht gespeichert waren bzw. bei schon vorhandenen Daten überprüft. Anschließend wurde der sog. Nullabgleich durchgeführt. Dadurch benutzt das System den Atmosphärendruck als Referenzwert. Hierzu wurde der Dreiwegehahn am Druckaufnehmer in Richtung der Atmosphäre geöffnet und zum Patienten hin geschlossen. Die Taste „0-Abgleich“ wurde zunächst am PiCCO-Monitor, dann am Überwachungsmonitor gedrückt. Anschließend wurden die am später verwendeten distalen

Schenkel des ZVKs laufenden Infusionen pausiert, sodass diese die Messung nicht mehr beeinflussen konnten. Um möglichst vergleichbare Ausgangsbedingungen für die Messungen zu schaffen, wurde der Patient flach auf den Rücken gelagert und das Bett in eine 0°-Position gestellt. Bei manchen Patienten war dies z.B. aufgrund von respiratorischer Instabilität oder hirnorganischen Ursachen nicht möglich. In diesen Fällen (ca. 30 Mal) wurde ihre Lage möglichst wenig verändert. Auch medizinisch indizierte Bauchlagen wurden während der Messung belassen (ca. 10 Mal). Danach wurde der ZVD gemessen. Um den ZVD zu messen, wurde der Druckaufnehmer auf Höhe der Herzspitze platziert. Anschließend wurde ein weiterer Dreiwegehahn am Druckaufnehmer in Richtung ZVD-Leitung geöffnet und die ZVD-Leitung durchgespült. Sobald sich ein gleichmäßiger Druck einstellte, wurde dieser am PiCCO-Monitor abgelesen und in dessen Benutzeroberfläche eingegeben. In diesem Zuge wurde auch das Injektatvolumen am PiCCO-Gerät (20 ml bei Raumtemperatur) eingestellt. Dieser Schritt wurde vor der Messung mit gekühltem Indikator noch einmal wiederholt, wobei in diesem Fall 15 ml eingestellt wurden. Das PiCCO-Gerät gab nach jeder Messung automatisch die Aufforderung, die 0,9 %-ige NaCl-Lösung zu injizieren, sobald das System wieder bereit war. Im letzten Schritt vor der transpulmonalen Thermodilution wurden Datum, Uhrzeit, Lage des ZVK, Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, ZVD, Beatmungsart, Tidalvolumen und Pulskonturherzindex (PCHI) im beschriebenen Formular notiert.

Begonnen wurde mit der transpulmonalen Thermodilution mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur. Auf diese Weise wurde die Messung nicht durch zurückgebliebenen gekühlten Indikator beeinflusst. Hätte man mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung begonnen, wäre diese bei der ungekühlten Messung noch im Schlauchsystem verblieben und hätte so die Messergebnisse verfälschen bzw. durch den gekühlten Indikator verbessern können. Für die Messung mit Indikator bei Raumtemperatur wurden nach Drücken der „Start“-Taste und der Aufforderung des Gerätes, das Volumen zu injizieren, 20 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung im Bolus über den ZVK steril injiziert. Die Thermodilutionskurve wurde durch das PiCCO-Gerät aufgezeichnet und HI, GEDVI, EVLWI, maximaler Temperaturunterschied (ΔT) und Herzfrequenz dieser Messung notiert. War das System wieder bereit, wurde die zweite Injektion auf dieselbe Weise durchgeführt und die dazugehörigen Werte dokumentiert. Zusätzlich wurden die Mit-

telwerte der zwei Messungen für HI, GEDVI und EVLWI eingetragen. Auch der systemisch vaskuläre Widerstandsindex (SVRI), dPmax, SVV, PPV, SVI, GEF, PVPI und CPI wurden nach der abgeschlossenen Thermodilution mit Indikator bei Raumtemperatur notiert. Vor der Thermodilution mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung wurden wieder Herzfrequenz, Blutdruck und PCHI dokumentiert und die beiden Messungen mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung aus dem System gelöscht. Erst jetzt wurde die 0,9 %-ige NaCl-Lösung für die Messung mit gekühltem Indikator aus dem Kühlschrank geholt, um Verfälschungen aufgrund einer Erwärmung des Indikators zu vermeiden. Anschließend wurde der beschriebene Ablauf mit jeweils 15 ml gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung noch einmal durchgeführt und die entsprechenden Werte notiert.

Sämtliche Injektionen wurden von derselben Person durchgeführt, um auch hier unerwünschte Einflüsse zu vermeiden. Außerdem wurde sowohl während der Messung mit ungekühltem Indikator, als auch während der Messung mit gekühltem Indikator die Menge der infundierten vasoaktiven Medikamente dokumentiert. Dies waren Noradrenalin, Adrenalin, Terlipressin, Dopamin und Dobutamin. Grundsätzlich wurde darauf geachtet, dass die verabreichten Mengen über alle vier Messungen gleichblieben. Sie unterschieden sich allerdings in vier Fällen minimal zwischen den Thermodilutionen mit ungekühlter und gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung, da die Dosierung angepasst oder die Perfusorspritze gewechselt werden musste.

2.5.3. Blutgasanalyse

Bei Einschluss in die Studie wurde eine arterielle Blutgasanalyse von jedem Patienten durchgeführt. Diese wurde später zur Berechnung verschiedener Scores benutzt. In die Berechnung flossen auch die vom Personal auf der Intensivstation bereits erhobenen Blutgasanalysen bis zum Einschluss der Patienten ein.

2.5.4. APACHE II und SOFA-Score

Um das Patientenkollektiv anhand der Schwere ihrer Erkrankungen näher zu klassifizieren und somit für andere Studien vergleichbar zu machen, wurden sowohl der APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), als auch der SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) jedes Patienten erhoben. Hierzu wurden arterielle Blutgasanalysen, Laborbefunde, Patientenkurven und die bei den

TPTD-Messungen erhobenen Daten verwendet. Außerdem wurden die Patientenakten bezüglich der Vorgeschichte durchgesehen und berücksichtigt.

2.5.4.1. APACHE II-Score

Mit dem von Knaus et al. (1985) entwickelten APACHE II-Score kann u.a. bei auf der Intensivstation aufgenommenen Patienten die Schwere der Erkrankungen klassifiziert und eine Prognose gestellt werden. Hierzu werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten auf Intensivstation 12 Routineparameter, das Alter und die Vorgeschichte des Patienten anhand einer Matrix bewertet und anschließend ein Punktwert errechnet (siehe Abbildung 9). Je höher der berechnete Score eines Patienten ausfällt, desto höher ist auch seine erwartete Krankenhausmortalität.

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39*–40.9*		38.5*–38.9*	36*–38.4*	34*–35.9*	32*–33.9*	30*–31.9*	≤ 29.9*
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350–499	200–349		< 200				
a. FiO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂					PO ₂ > 70				
b. FiO ₂ < 0.5 record only PaO ₂						PO ₂ 61–70		PO ₂ 55–60	PO ₂ < 55
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	< 7.15
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6–6.9		5.5–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9		< 2.5
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6		
HEMATOCRIT (%)	≥ 60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		< 20
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		< 1
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS									
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points									
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15

B AGE POINTS: Assign points to age as follows:

AGE(yrs)	Points
≤ 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥ 75	6

C CHRONIC HEALTH POINTS

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- or
- for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS

Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:
LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.

RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.

RENAL: Receiving chronic dialysis.

IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

APACHE II SCORE

Sum of **A** + **B** + **C** :

A APS points _____

B Age points _____

C Chronic Health points _____

Total APACHE II _____

Abbildung 9: APACHE II-Score

Quelle: Knaus et al. (1985)

In der vorliegenden Studie wurden die jeweils schlechtesten Werte (verbunden mit der höchsten Punktzahl im Score) der letzten 24 Stunden vor Einschluss in die Studie ver-

wendet. Dadurch sollte der Zustand des Patienten bei Einschluss in die Studie klassifiziert werden. War der Patient noch keine 24 Stunden auf der Intensivstation, wurden die bis zur ersten transpulmonalen Thermodilution erhobenen Daten verwendet.

Der Score wurde aufgrund der höheren klinischen Praktikabilität in leicht abgewandelter Form in der Studie verwendet. So wurde anstatt der rektal gemessenen Temperatur die arteriell gemessene Temperatur und die Natrium- und Kaliumwerte sowohl aus dem Serum als auch aus den Blutgasanalysen benutzt. Für den Chronic Health Score des APACHE II-Scores (siehe Abschnitt C der Abbildung 9) waren in dieser Studie nicht nur durch Biopsien gesicherte Leberzirrhosen von Relevanz, sondern auch ansonsten klinisch festgestellte Leberzirrhosen. Als Zeichen für portalen Hochdruck zählten z.B. Ösophagusvarizen und hypertensive Gastropathie. Unter dem Aspekt „immunsuppressive Therapie“ spielten u.a. der Zeitpunkt der letzten Gabe und die Dosis eine Rolle. So wurden Chemotherapie, Radiotherapie, etc. nur beachtet, wenn diese innerhalb von 6 Wochen vor Erhebung des Scores erfolgt waren.

2.5.4.2. SOFA-Score

Der SOFA-Score wurde von Vincent et al. (1996) entwickelt, um möglichst objektiv den Grad der Organdysfunktion von Patienten zu bestimmen. Ziel war es, den Ablauf einer Organdysfunktion und die wechselseitige Beziehung der verschiedenen Organe genauer zu verstehen. Zusätzlich sollten die Effekte neuer Therapien beurteilt werden können, indem z.B. Patienten zu Beginn einer Studie mit Hilfe des Scores charakterisiert werden (Vincent et al., 1996). So war es auch in der vorliegenden Studie der Fall. Zusätzlich wird der SOFA-Score im Rahmen der neuen Sepsis-Kriterien verwendet (Singer et al., 2016).

Auch beim SOFA-Score wurden die jeweils schlechtesten Werte der letzten 24 Stunden vor Einschluss in die Studie verwendet. Zu beachten ist, dass bei diesem Score nur der jeweils schlechteste Wert für jedes Organsystem in die Berechnung einfließt und nicht jeder einzelne Wert (siehe Abbildung 10). In Erweiterung des SOFA-Scores wurde die Größe Terlipressin aufgrund ihrer vasoaktiven Eigenschaften zum Unterpunkt „Cardiovascular“ hinzugefügt. Drei Punkte wurden vergeben, falls dem Patienten $\leq 0,16$ mg/h Terlipressin verabreicht wurden und vier Punkte falls es mehr als 0,16 mg/h waren.

Table 3 The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Abbildung 10: SOFA-Score

Quelle: Vincent et al. (1996, Tab. 3)

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Windows Version 23 und Version 24.

2.6.1. Allgemeine statistische Auswertung

Zunächst wurde der Datensatz auf fehlerhafte Eingaben, fehlende Daten und Ausreißer analysiert.

Patienten- und Messcharakteristika wurden anschließend mit Hilfe von deskriptiver Statistik aufgearbeitet und tabellarisch dargestellt. Nominale Daten wie z.B. das Geschlecht wurden dabei mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, metrische Daten wie z.B. das Alter mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben.

Der Zusammenhang zwischen Messgrößen wurde mit Hilfe von Korrelationen quantifiziert.

Für den Mittelwert-Vergleich wurden der t-Test, der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Der t-Test kann hierbei für normalverteilte Daten genutzt werden. Der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test stellen nicht-parametrische Verfahren dar, d.h. die Voraussetzung der Normalverteilung muss nicht erfüllt sein (Weiß, 2013b). Um die beiden Messverfahren der transpulmonalen Thermodilution zu vergleichen wurden der t-Test für verbundene Stichproben und der Wilcoxon-Test, ebenfalls

für verbundene Stichproben, benutzt. Wurde das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie aufgrund von bestimmten Merkmalen, wie der ZVK-Lage, aufgeteilt und verglichen, wurden der t-Test für unverbundene Stichproben und der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Huber, Kraski, et al. (2014) führten bereits eine ähnliche Studie auf der gastroenterologischen Intensivstation des Klinikums rechts der Isar durch. In dieser Studie wurde die TPTD mit zweimal 15 ml ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung der TPTD mit zweimal 15 ml gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung gegenübergestellt. Da diese Studie als Vorläuferstudie betrachtet werden kann, wurden die Daten der vorliegenden Studie mit den Daten der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) noch einmal gesondert verglichen. Dabei lag dem Verfasser der vorliegenden Arbeit der Datensatz von Kraski und Huber (2011) vor, sodass über die bereits veröffentlichten Ergebnisse hinaus Berechnungen gemacht werden konnten. Es wurden alle 407 Messungen der vorliegenden Studie mit den zur Verfügung stehenden 397 HI-Werten, 396 GEDVI-Werten und 398 EVLWI-Werten von den damals insgesamt 401 durchgeführten Messungen verwendet. Die Daten der vorliegenden Studie wurden mit denen der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) mittels t-Test für unverbundene Stichproben und Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben verglichen.

Alle statistischen Analysen wurden auf der Basis eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 5 % durchgeführt.

2.6.2. Spezielle statistische Auswertung

2.6.2.1. Bland-Altman-Analyse

Wie gut eine Messmethode ist, kann über die Kenngrößen Genauigkeit und Präzision beschrieben werden (Cecconi et al., 2009): Die Genauigkeit (engl.: accuracy) beschreibt, inwiefern der Gemessene mit dem wahren Wert übereinstimmt. Die Präzision (engl.: precision) zeigt, inwiefern wiederholte Messungen denselben Wert ergeben. Dies kann mit Hilfe einer Schießscheibe besser veranschaulicht werden. Die Genauigkeit ist ein Maß dafür, wie nah ein Schuss am Zentrum der Schießscheibe und damit am wahren Wert liegt. Die Präzision hingegen zeigt, wie dicht wiederholte Schüsse zusammenliegen. Dieses Beispiel ist in Abbildung 11 dargestellt. Eine gute Messmethode verfügt sowohl über eine hohe Genauigkeit als auch eine hohe Präzision.

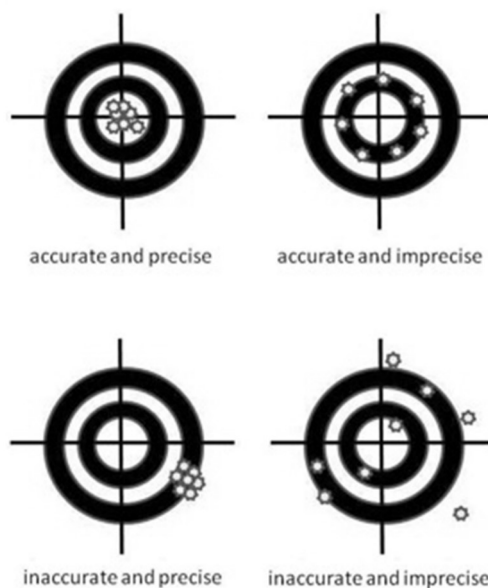


Abbildung 11: Genauigkeit und Präzision

Quelle: Cecconi et al. (2009)

In der klinischen Forschung besteht jedoch das Problem, dass manche Größen nur indirekt gemessen werden können. Dabei bleibt der wahre Wert unbekannt. Ist dies der Fall, werden neue Messmethoden mit bereits etablierten Methoden verglichen, anstatt mit dem wahren Wert. Anschließend wird die Übereinstimmung zwischen den Methoden betrachtet. Diese Betrachtung erfolgt mit Hilfe des Bland-Altman-Diagramms (siehe Abbildung 12). Auf der x-Achse werden die Mittelwerte der beiden Messmethoden und auf der y-Achse die Differenzen zwischen den Beiden aufgetragen. Der Mittelwert aus beiden Methoden stellt dabei die beste Schätzung des wahren Wertes dar. Zusätzlich werden drei Parallelen zur x-Achse gezogen. Die Mittlere stellt die Verzerrung zwischen den beiden Messmethoden dar. Berechnet wird sie aus der mittleren Differenz zwischen den Messmethoden. Die obere und untere Parallele repräsentieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze (Bland & Altman, 1986). Diese werden mit Hilfe der mittleren Differenz und deren Standardabweichung ermittelt (Bland & Altman, 1999):

Übereinstimmungsgrenzen

$$= \text{mittlere Differenz} \pm 1,96 \times \text{Standardabweichung der Differenz}$$

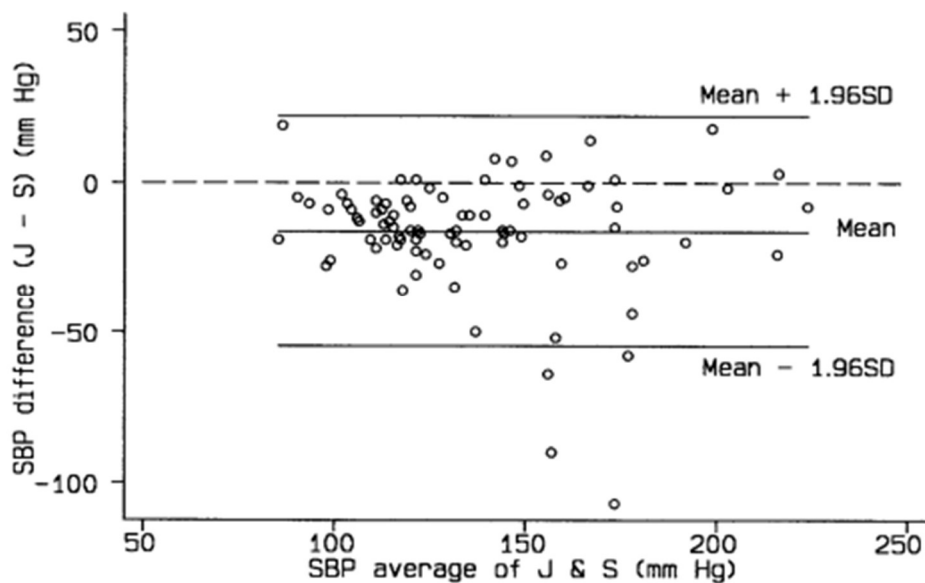


Abbildung 12: Beispiel eines Bland-Altman-Diagramms

Quelle: Bland und Altman (1999)

Innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen 95 % der Differenzen der Messwerte der zwei Messmethoden. Bedingung dabei ist die Normalverteilung der Differenzen (Bland & Altman, 1986). Greift man auf das oben beschriebene Beispiel einer Schießscheibe zurück, sind die mittlere Differenz ein Maß der Genauigkeit und die Übereinstimmungsgrenzen ein Maß der Präzision. Je kleiner die mittlere Differenz ist, desto höher ist die Genauigkeit. Je enger die Übereinstimmungsgrenzen beieinanderliegen, desto höher ist die Präzision (Cecconi et al., 2009). Zusätzlich wurden bei den in dieser Studie erhobenen Daten die Messwiederholungen pro Patient beachtet (Bland & Altman, 2007). Die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) der mittleren Differenz wurden von SPSS errechnet. Die 95 %-Konfidenzintervalle der Übereinstimmungsgrenzen wurden mit folgender Formel berechnet (Bland & Altman, 2003):

$$95\% \text{ Konfidenzintervall} = \text{Übereinstimmungsgrenzen} \pm 1,96 \times \sqrt{(3 \times SD^2/n)}$$

Der Percentage Error (PE) ist ein Maß für die Präzision zwischen zwei Methoden in Prozent und wird folgendermaßen berechnet (Critchley & Critchley, 1999):

$$PE (\%) = \frac{2 \times \text{Standardabweichung der mittleren Differenz}}{\text{Durchschnitt der beiden Messmethoden}}$$

Critchley und Critchley (1999) zeigten, dass der PE 30 % nicht überschreiten sollte. Dies wurde jedoch nur für den HI untersucht (Critchley & Critchley, 1999). Weder für den GEDVI noch den EVLWI gibt es passende Studien.

2.6.2.2. Interrater-Reliabilität

Die Patienten können anhand der Höhe des HI, des GEDVI und des EVLWI in jeweils drei klinisch relevante Behandlungsgruppen eingeteilt werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Kategorien des HI, GEDVI und EVLWI

Quelle: Huber, Kraski, et al. (2014)

Kategorie	Erniedrigt	Normal	Erhöht
HI in l/min/m ²	< 2,5	2,5 - 5	> 5
GEDVI in ml/m ²	< 680	680 - 800	> 800
Kategorie	Normal	Leicht erhöht	Stark erhöht
EVLWI in ml/kg	< 8	8 - 10	> 10

Um zu überprüfen, ob die Standard-TPTD und die TPTD bei Raumtemperatur zur selben Kategorieeinordnung führen, wurden beide Messverfahren als unabhängige Prüfer betrachtet. Diese teilten die jeweiligen Messungen, je nach Höhe des Wertes, in die unterschiedlichen Kategorien ein. Anschließend wurde berechnet, wie hoch die Übereinstimmung der beiden Prüfer (also der beiden Messverfahren) ist. Dieser Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Prüfern wird Interrater-Reliabilität genannt (Hallgren, 2012). Allgemein bezeichnet die Reliabilität denjenigen Anteil der Variabilität, der durch tatsächliche Unterschiede des zu untersuchenden Objekts (z.B. des Probanden, der Gruppe etc.) und nicht durch Messfehler erklärt werden kann (Bartlett & Frost, 2008). Die Interrater-Reliabilität wurde mit Hilfe von Kreuztabellen und des Kappa-Wertes quantifiziert. Beide wurden mittels SPSS berechnet.

2.6.2.3. Wiederholbarkeit

Eine wichtige Eigenschaft einer Messmethode ist die Wiederholbarkeit. Die Wiederholbarkeit zeigt, inwiefern wiederholte Messungen mit einer Methode unter denselben Bedingungen dasselbe Ergebnis liefern (National Institute for Standards and Technology, 2016). Dabei wird davon ausgegangen, dass der zu messende Wert während der Messungen konstant bleibt. Die Variabilität zwischen den unter diesen Bedingungen durchgeführten Messungen kann so rein durch den Messfehler erklärt werden (Bartlett & Frost, 2008). Insbesondere bei Methodenvergleichen kann eine schlechte Wiederholbarkeit zu einer schlechten Übereinstimmung der beiden Methoden führen. (Bland & Altman, 1986). Die Wiederholbarkeit wurde deshalb sowohl für die Standard-TPTD mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung als auch für die Vergleichsmethode mit

0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur berechnet. Hierzu wurden jeweils die Erste mit der zweiten Messung verglichen. Die Übereinstimmung innerhalb der Methoden wurde mit Hilfe der Bland-Altman-Analyse und des Wiederholbarkeitskoeffizienten bestimmt, die Reliabilität der Methoden anhand des Korrelationskoeffizienten. Die absolute Differenz zwischen zwei Messungen ist bei Normalverteilung der Differenzen in 95 % der Fälle nicht größer als der Wiederholbarkeitskoeffizient. Dabei sind die Messungen unter denselben Bedingungen durchzuführen (Bartlett & Frost, 2008). Der Wiederholbarkeitskoeffizient ist folgendermaßen definiert (Bartlett & Frost, 2008):

$$\text{Wiederholbarkeitskoeffizient} = 1,96 \times \sqrt{2} \times SD_{\text{innerhalb der Gruppe}}$$

Dabei entspricht der Term $\sqrt{2} \times SD_{\text{innerhalb der Gruppe}}$ der Standardabweichung der mittleren Differenz zwischen zwei Messungen (Bartlett & Frost, 2008).

2.6.2.4. Regressionsanalyse

Mit Hilfe von multiplen linearen Regressionsanalysen wurden Faktoren identifiziert, die die Höhe der Differenz zwischen beiden Messmethoden in Bezug auf den HI, GEDVI und EVLWI beeinflussten. Zunächst wurden dafür die Korrelationen zwischen den Differenzen und den Werten der TPTD, der Behandlung und der patientenspezifischen Eigenschaften überprüft. Bei nominalen Daten wurde anstatt von Korrelationen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Folgende Faktoren wurden dabei in die Korrelationsanalyse (bzw. die Vergleichsanalyse) mit einbezogen: HI, GEVDI, EVLWI, maximaler Temperaturunterschied (ΔT), (Be-)Atmung, ZVK-Lage, Herzrhythmus, Gewicht, Größe und Geschlecht. Diejenigen Faktoren, die signifikant mit den Differenzen korrelierten bzw. in denen sich die Differenzen signifikant unterschieden, wurden anschließend in die Regressionsanalyse aufgenommen. Die linearen Regressionsanalysen identifizierten Faktoren, die zu einer zunehmenden Differenz zwischen den Methoden führten. Als Gütekriterium diente das Bestimmtheitsmaß R^2 . Der Wertebereich liegt zwischen null und eins. Wird die abhängige Variable perfekt vom ermittelten Regressionsmodell geschätzt, beträgt R^2 eins (Weiß, 2013a). In den darauffolgenden linearen Generalized Estimating Equations-Analysen (GEE) wurde zusätzlich dem Umstand in Rechnung getragen, dass mehrere TPTD-Messungen pro Patient durchgeführt wurden.

Mit Hilfe binär logistischer GEE-Analysen wurden Faktoren bestimmt, die zur Überschreitung eines zuvor bestimmten Grenzwertes der Differenzen ($\Delta HI > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$; $\Delta GEDVI > 100 \text{ ml/m}^2$; $\Delta EVLWI > 2 \text{ ml/kg}$) führten. Mit diesen Faktoren wurden sog. Warnformeln für den Benutzer erstellt. Die relevanten Parameter wurden zunächst anhand des Gesamtkollektivs identifiziert. Anschließend wurden die Regressionskoeffizienten an 2/3 der TPTD-Messungen neu evaluiert und an den restlichen Messungen validiert.

2.6.2.5. ROC-Analyse

Letztendlich wurde die Vorhersagekraft der Warnformeln mittels Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC) bestimmt. Dabei werden Grenzwerte für die Klassifizierung zwischen positivem und negativem Merkmal (Auftreten oder Fehlen des Merkmals) errechnet und die Sensitivität sowie Spezifität dieses Grenzwertes ermittelt. Die Grenzwerte werden in einem Koordinatensystem mit „1-Spezifität“ auf der x-Achse und der Sensitivität auf der y-Achse aufgetragen. Grenzwerte, die gut zwischen Auftreten und Fehlen des Merkmals unterscheiden, befinden sich in der linken oberen Ecke der ROC-Kurve. Die Güte der Vorhersagekraft wird durch die Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) charakterisiert. Trennt der diagnostische Test perfekt zwischen Auftreten und Fehlen des Merkmals, wird der Maximalwert von eins erreicht. Eine AUC von 0,5 bedeutet eine diagnostische Sicherheit, die dem Zufall entspricht (Weiß, 2013c).

2.6.2.6. Korrekturalgorithmus

Auf der Basis einer Studie von Saugel et al. (2010) wurde ein Korrekturalgorithmus für femoral liegende ZVKs in die PiCCO-Software integriert (Hofkens et al., 2015; Huber, Kraski, et al., 2014). Dieser Algorithmus wurde zum Zeitpunkt der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) noch nicht benutzt. In der vorliegenden Studie war der Korrekturalgorithmus in die Software integriert. Um die vorliegenden Daten mit den Daten vor der Korrektur (von Huber, Kraski, et al. (2014)) besser vergleichen zu können, wurden die vor Integration der Korrekturformel erhobenen Daten mit Hilfe des damaligen Datensatz (Kraski & Huber, 2011) neu berechnet.

Der im PiCCO-System integrierte Korrekturalgorithmus ist nicht bekannt, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass dieser entweder der Formel von Saugel et al.

(2010) entspricht oder ihr zumindest stark ähnelt. Aufgrund dessen wurde die Formel von Saugel et al. (2010) für die Berechnung verwendet:

$$\text{GEDVI}_{\text{jug}}(\text{ml}/\text{m}^2) = 0,539 \times \text{GEDVI}_{\text{fem}} - 15,17 + 24,49 \times \text{HI}_{\text{fem}} + 2,311 \times \text{IBW}$$

Hierbei gilt: $\text{GEDVI}_{\text{jug}} \triangleq$ GEDVI bei jugulärer ZVK-Lage; $\text{GEDVI}_{\text{fem}} \triangleq$ GEDVI bei femoraler ZVK-Lage; $\text{HI}_{\text{fem}} \triangleq$ HI bei femoraler ZVK-Lage; $\text{IBW} \triangleq$ Ideal Body Weight \triangleq ideales Körpergewicht.

Angepasst auf die Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) entspricht $\text{GEDVI}_{\text{jug}}$ dem durch den Algorithmus korrigierten GEDVI-Wert ($\text{GEDVI}_{\text{fem,korrigiert}}$) und $\text{GEDVI}_{\text{fem}}$ dem nicht korrigierten GEDVI ($\text{GEDVI}_{\text{fem,nicht korrigiert}}$). Die GEDVI-Werte der Daten vor Korrektur (von Huber, Kraski, et al. (2014); Datensatz Kraski und Huber (2011)) wurden sowohl für die femoralen Messungen mit 15 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur als auch für die mit gekühltem Indikator neu berechnet. Für das ideale Körpergewicht wurde keine spezifische Formel in der Veröffentlichung von Saugel et al. (2010) angegeben, sodass die Formeln aus Huber et al. (2013) verwendet wurden:

$$\text{IBW}_{\text{Mann}} = [\text{Größe (in cm)} - 100] \times 0,9$$

$$\text{IBW}_{\text{Frau}} = [\text{Größe (in cm)} - 100] \times 0,85$$

Daraus ergab sich letztendlich folgende Korrekturformel für die Neuberechnung der femoralen GEDVI-Werte:

$$\begin{aligned} \text{GEDVI}_{\text{fem,korrigiert}}(\text{ml}/\text{m}^2) \\ = 0,539 \times \text{GEDVI}_{\text{fem,nicht korrigiert}} - 15,17 + 24,49 \times \text{HI}_{\text{fem}} + 2,311 \times \text{IBW} \end{aligned}$$

2.7. Ethikantrag

Die vorliegende Studie wurde unter der Projektnummer 5627/12 der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) fortgeführt.

3. Ergebnisse

Beim analysierten Patientenkollektiv handelte es sich um 60 Patienten der internistischen-gastroenterologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar. An diesem Kollektiv wurden 409 PiCCO-Messungen im Zeitraum vom 23.09.2014 bis 24.02.2015 durchgeführt. Davon wurden 407 in die Ergebnisanalyse eingeschlossen. Zwei Messungen wurden aufgrund von Problemen bei laufender Dialyse nicht in die Analyse mit einbezogen. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Probleme mit der Dialyse die Messungen verfälscht hatten. Je nach Aufenthaltsdauer, sowie Art und Schwere der Erkrankung variierte die Anzahl der Messungen pro Patient zwischen eins und 27.

3.1. Patientencharakteristika

Die wichtigsten Charakteristika der 60 untersuchten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika pro Patient (Mittelwert \pm Standardabweichung; Absolute und relative Häufigkeit)		
Anzahl der Patienten	60	
Geschlecht	männlich	33 (55 %)
	weiblich	27 (45 %)
Alter in Jahren	65,2 \pm 12,3	
Größe in cm	171,4 \pm 7,5	
Gewicht in kg	73,4 \pm 14,1	
Scores in Punkten	APACHE II	24,7 \pm 7,7
	SOFA	11,4 \pm 4,7
Hauptdiagnose	Leberzirrhose	7 (11,7 %)
	Pneumonie/ARDS	11 (18,3 %)
	Sepsis	24 (40,0 %)
	Kardiogener Schock/ REA/ LAE	6 (10,0 %)
	ZNS-Affektion	1 (1,7 %)
	Pankreatitis/ G.I.-Blutung	10 (16,7 %)
	Postoperativ	1 (1,7 %)
Patientencharakteristika pro Messung (Absolute und relative Häufigkeit)		
ZVK-Lage	V. femoralis	243 (59,7 %)
	V. jugularis	161 (39,6 %)
	V. subclavia	3 (0,7 %)

Patientencharakteristika pro Messung (Absolute und relative Häufigkeit)		
Herzrhythmus	Sinusrhythmus	363 (89,2 %)
	Absolute Arrhythmie	44 (10,8 %)
(Be-)Atmung	Spontan	150 (36,9 %)
	Druckunterstützt	199 (48,9 %)
	Druckkontrolliert	58 (14,3 %)
Vasopressoren	Noradrenalin	168 (41,3 %)
	Adrenalin	6 (1,5 %)
	Terlipressin	15 (3,7 %)

3.2. Vergleich des HI, GEDVI und EVLWI bei transpulmonaler Thermodilution mit gekühltem und ungekühltem Indikator

Beim Vergleich der transpulmonalen Thermodilution mit gekühlter und ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung wurde der Schwerpunkt auf den Herzindex, den globalen enddiastolischen Volumenindex und den extravaskulären Lungenwasserindex gelegt.

3.2.1. Herzindex

Der Herzindex, gemessen mit gekühltem Indikator, wies eine signifikante Korrelation von 94,3 % mit dem Herzindex bei der TPTD mit Raumtemperatur-Indikator auf ($p < 0,001$). Der zugehörige Korrelationsgraph wird in Abbildung 13 gezeigt. Die dargestellte Gerade entspricht der Winkelhalbierenden mit der Geradengleichung $y = x$. Auf dieser Geraden liegen die Messpaare, deren Messwerte exakt übereinstimmen (Bland & Altman, 1986). Bei genauerer Betrachtung der Verteilung der Punktwolke fiel optisch eine Linksverschiebung der Messpaare in Bezug auf die Winkelhalbierende auf. Dies spricht für einen, im Vergleich zum HI bei gekühltem Indikator, überschätzten HI bei ungekühltem Indikator.

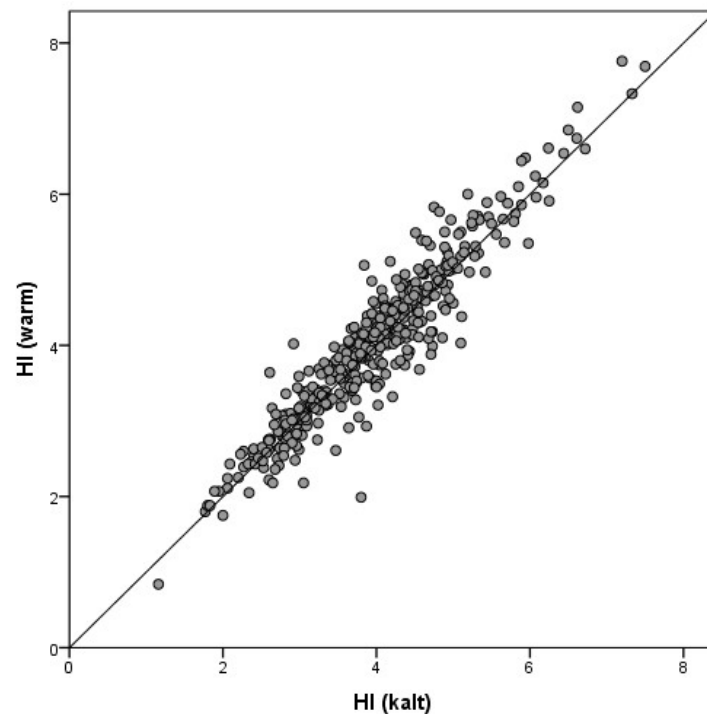


Abbildung 13: Korrelationsgraph Herzindex

Der mittlere Herzindex war nur leicht, aber signifikant, höher bei der TPTD mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung im Vergleich zur TPTD mit gekühltem Indikator ($4,02 \pm 1,06$ l/min/m² vs. $3,96 \pm 1,00$ l/min/m²; $p < 0,001$).

Hieraus leitete sich eine mittlere Differenz (durchgezogene Linie in Abbildung 14) von $0,06 \pm 0,35$ l/min/m² (95 %-KI: [0,02; 0,09]) zwischen beiden Messmethoden ab. Die obere und untere Übereinstimmungsgrenze (gestrichelte Linien) lagen bei $0,75$ l/min/m² (95 %-KI: [0,69; 0,81]) und $-0,63$ l/min/m² (95 %-KI: [-0,69; -0,57]). Der Percentage Error betrug 17,4 %. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 14 mittels Bland-Altman-Diagramm veranschaulicht.

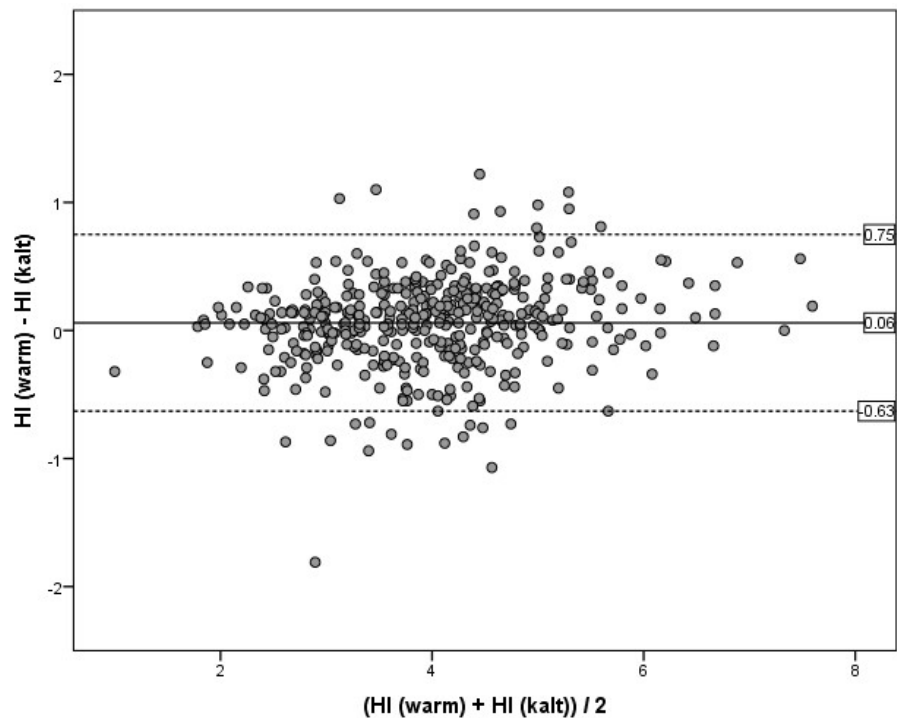


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm Herzindex

Wurden die multiplen Messungen pro Patient in die Berechnungen einbezogen, zeigten sich bezüglich der Bland-Altman-Analyse dieselben Ergebnisse.

3.2.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex

Auch in Bezug auf den globalen enddiastolischen Volumenindex zeigte sich eine signifikante Korrelation von 88,4 % zwischen den Messwerten der zu vergleichenden Methoden ($p < 0,001$). Der Korrelationsgraph ist in Abbildung 15 dargestellt. Dabei fiel optisch auf, dass mehr Messpaare links der Winkelhalbierenden als rechts davon lagen. Dies entsprach der beobachteten Linksverschiebung beim HI. Das bedeutet, dass auch beim GEDVI die Messungen mit ungekühltem Indikator höhere Werte ergaben als die der gekühlten Messung. Zusätzlich zeigte sich optisch eine leichte trichterförmige Verbreiterung der Punktwolke mit zunehmenden Werten. Dies ist ein Hinweis auf eine Zunahme der Schwankungsbreite der Methoden-Differenzen mit höheren GEDVI-Werten (Bland & Altman, 1999).

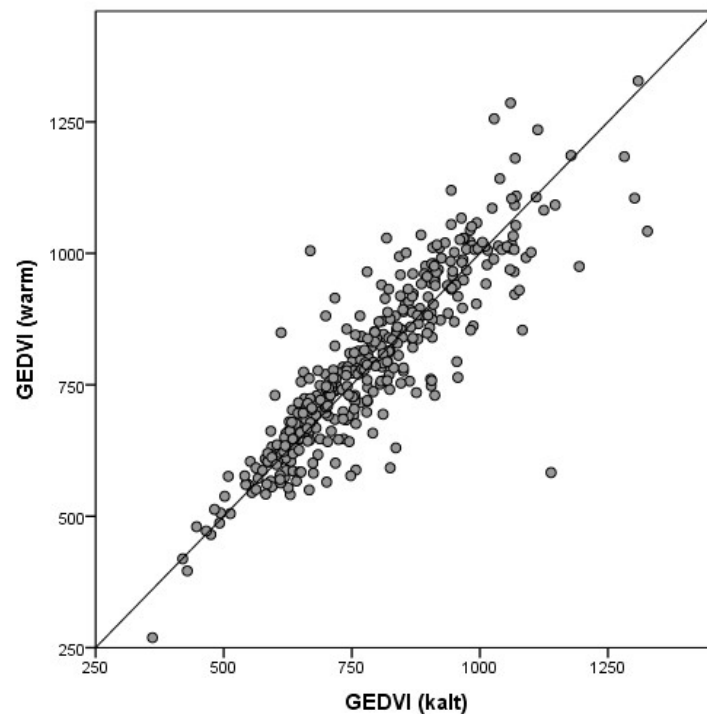


Abbildung 15: Korrelationsgraph globaler enddiastolischer Volumenindex

Der mittlere globale enddiastolische Volumenindex bei Messung mit ungekühltem Indikator erwies sich als gering, aber signifikant, höher als der GEDVI bei Verwendung der Standardmethode mit gekühltem Indikator ($792,99 \pm 162,91 \text{ ml/m}^2$ vs. $789,04 \pm 158,87 \text{ ml/m}^2$; $p=0,013$).

Die mittlere Differenz ergab somit $3,94 \pm 77,60 \text{ ml/m}^2$ (95 %-KI: [-3,62; 11,50]). Die obere und die untere Übereinstimmungsgrenze lagen, wie in Abbildung 16 dargestellt, bei $156,03 \text{ ml/m}^2$ (95 %-KI: [142,97; 169,09]) und $-148,15 \text{ ml/m}^2$ (95 %-KI: [-161,21; -135,09]). Für den Percentage Error errechnete sich ein Wert von 19,2 %. Wie bereits beim Korrelationsgraphen fiel auch im Bland-Altman-Diagramm optisch eine leichte trichterförmige Verbreiterung der Punktwolke mit Zunahme der GEDVI-Werte auf. Dies deutete ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen Präzision und Höhe der GEDVI-Werte hin (Bland & Altman, 1986). Wird dieser Zusammenhang ignoriert, kann es zu einer Überschätzung der Übereinstimmungsgrenzen bei kleinen GEDVI-Werten und einer Unterschätzung bei hohen GEDVI-Werten kommen (Bland & Altman, 1986; Bland & Altman, 1999). Um den Zusammenhang zwischen der Höhe der GEVDI-Werte und der Streuung der Differenzen genauer darzustellen, wurden zusätzlich an die Daten angepasste Übereinstimmungsgrenzen in Abbildung 16 eingefügt.

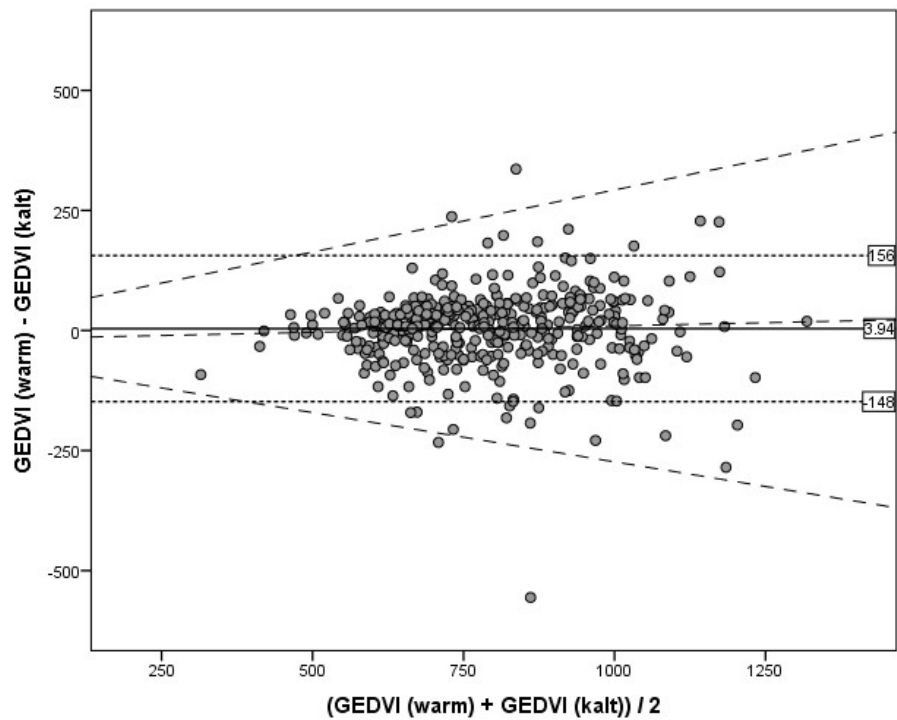


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm globaler enddiastolischer Volumenindex

Wurden die multiplen Messungen pro Patient beachtet, zeigten sich wiederum dieselben Ergebnisse.

3.2.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Der mit ungekühltem Indikator gemessene extravaskuläre Lungenwasserindex korrelierte zu 96,3 % signifikant mit dem EVLWI bei gekühlter TPTD ($p < 0,001$). Der zugehörige Korrelationsgraph ist in Abbildung 17 gezeigt. Optisch lagen mehr EVLWI-Messpaare links der Winkelhalbierenden als rechts, sodass auch hier wieder auf höhere Werte bei der Alternativmethode im Vergleich zur Standardmethode hingedeutet wurde.

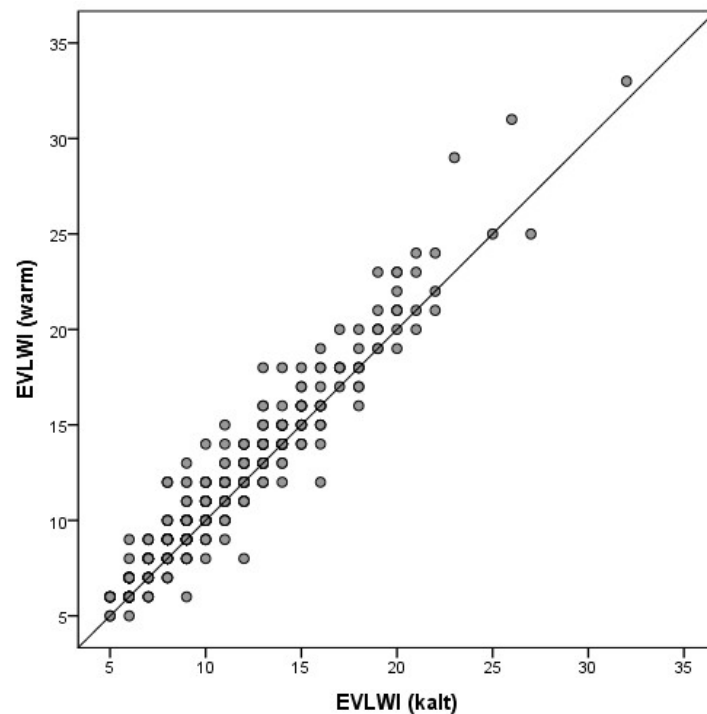


Abbildung 17: Korrelationsgraph extravaskulärer Lungenwasserindex
Überlagerung der Messpaare aufgrund ganzzahliger Messwerte

Wie schon beim HI und beim GEDVI zeigten sich auch beim EVLWI gering, aber signifikant, höhere Werte bei der TPTD mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur ($11,71 \pm 4,45$ ml/kg vs. $11,13 \pm 4,23$ ml/kg; $p < 0,001$).

Die mittlere Differenz errechnete sich auf $0,58 \pm 1,20$ ml/kg (95 %-KI: [0,47; 0,70]). Die obere und die untere Übereinstimmungsgrenze lagen bei 2,95 ml/kg (95 %-KI: [2,75; 3,15]) und -1,78 ml/kg (95 %-KI: [-1,98; -1,58]). Der Percentage Error betrug 20,7 %. Das zugehörige Bland-Altman-Diagramm ist in Abbildung 18 dargestellt.

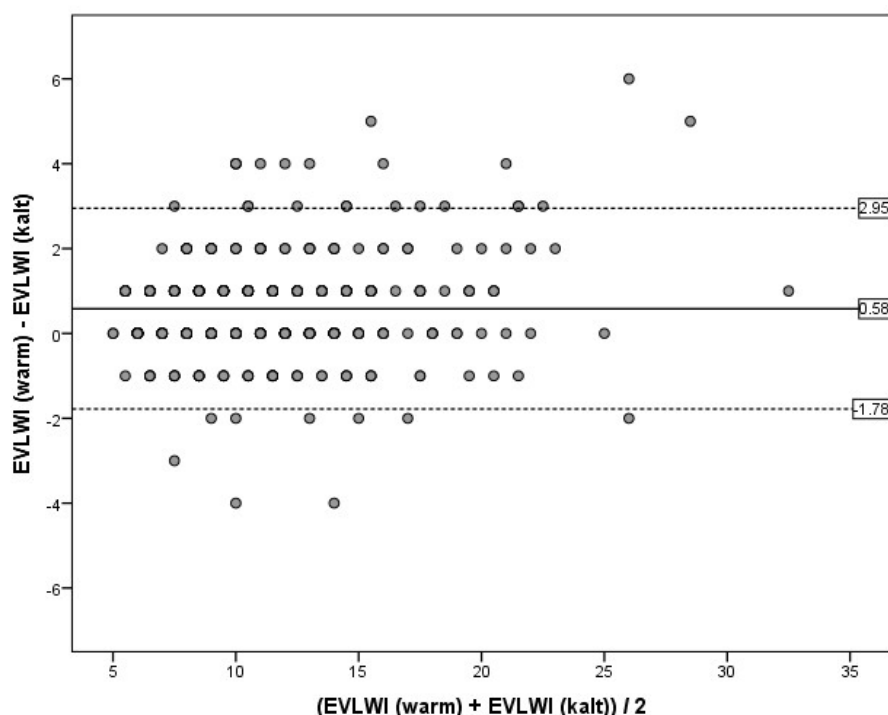


Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramm extravaskulärer Lungenwasserindex
Überlagerung der Messpaare aufgrund ganzzahliger Messwerte

Wurden die multiplen Messungen pro Patient in die Berechnungen einbezogen, zeigten sich, wie schon beim HI und GEDVI, dieselben Ergebnisse.

3.2.4. Temperaturunterschied

Während jeder TPTD-Messung wird der resultierende Temperaturunterschied in der A. femoralis gemessen. Mit Hilfe dieses Temperaturunterschieds über die Zeit werden anschließend die hämodynamischen Größen berechnet. Der maximale Temperaturunterschied (ΔT) wird bei jeder Messung angezeigt.

Der maximale Temperaturunterschied bei der TPTD mit 20 ml Raumtemperaturindikator (ΔT_{warm}) korrelierte mit 96,5 % sehr gut mit dem gemessenen maximalen Temperaturunterschied bei der TPTD mit 15 ml gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung (ΔT_{kalt}) ($p < 0,001$). Wie in Abbildung 19 zu sehen, lagen die Messpaare dabei rechts der Winkelhalbierenden. Es zeigte sich eine deutlich geringere Steigung der Regressionsgeraden im Vergleich zur Winkelhalbierenden. Dabei vergrößerte sich der Unterschied zwischen ΔT_{warm} und ΔT_{kalt} mit zunehmendem ΔT_{kalt} . ΔT_{warm} fiel signifikant niedriger aus als ΔT_{kalt} ($0,15 \pm 0,05$ °C vs. $0,23 \pm 0,07$ °C; $p < 0,001$). Daraus resultierte eine mittlere Differenz von $-0,08 \pm 0,03$ °C.

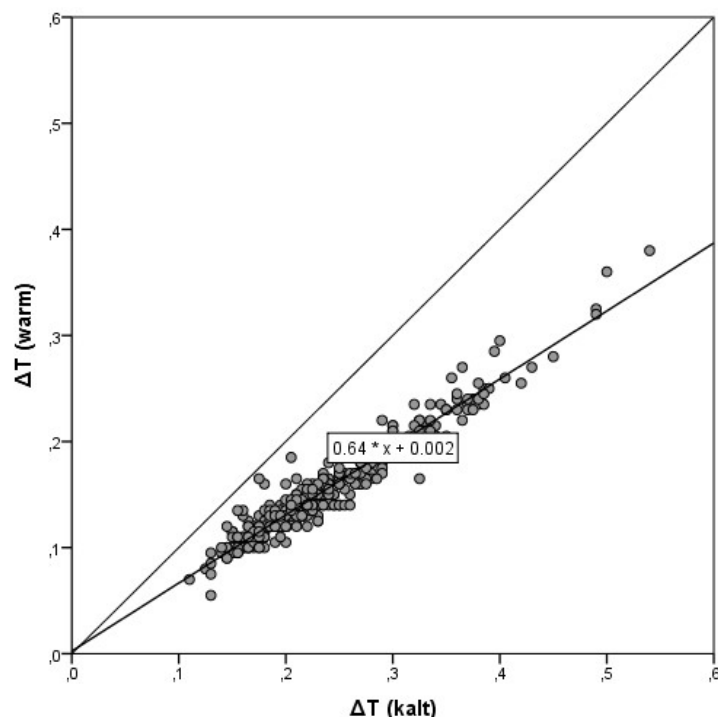


Abbildung 19: Korrelationsgraph mit Regressionsgerade ΔT

Bei einer durchgeführten linearen Regressionsanalyse erwies sich ΔT_{kalt} ($T=74,266$; $p<0,001$) als hervorragender Prädiktor von ΔT_{warm} . Das Bestimmtheitsmaß lag bei 93,2 %. Es konnte folgende Regressionsgleichung aufgestellt werden (siehe Abbildung 19):

$$\Delta T_{\text{warm}} = 0,641 \times \Delta T_{\text{kalt}} + 0,002$$

3.3. Interrater-Reliabilität

Neben der Übereinstimmung der gemessenen Werte ist im klinischen Alltag auch die korrekte Zuordnung zu Behandlungsgruppen wichtig. Um dies zu überprüfen, wurde die Interrater-Reliabilität bestimmt.

Der Herzindex wurde mit beiden Messverfahren in 369 von 407 (90,7 %) Fällen in dieselbe Kategorie eingeteilt. In 38 von 407 (9,3 %) Fällen unterschieden sich die Messverfahren um genau eine Kategorie. Das heißt, dass eines der beiden Messverfahren die nächst höhere oder niedrigere Gruppe zuwies. Bei Unterscheidung der Messverfahren um eine Kategorie wurden die HI-Werte bei Raumtemperatur-TPTD im Vergleich zur Standardmessung nahezu doppelt so oft (25 zu 13) in die nächst höhere Kategorie eingeteilt als in die nächst Niedrigere. Eine direkt entgegengesetzte Einteil-

lung erfolgte nicht. Dies wäre z.B. der Fall, wenn der Herzindex gemessen mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung in die Kategorie „erniedrigt“ eingeteilt wird und der Herzindex gemessen mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung in die Kategorie „erhöht“. Die Zuordnung der einzelnen HI-Messungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kategorieeinordnung Herzindex

HI in l/min/m ² mit gekühlter NaCl-Lösung	HI in l/min/m ² mit ungekühlter NaCl-Lösung			
		< 2,5	2,5 - 5	> 5
< 2,5		16	5	0
2,5 - 5		9	309	20
> 5		0	4	44

Der globale enddiastolische Volumenindex wurde in 322 von 407 (79,1 %) Fällen derselben Gruppe zugeordnet. In 80 von 407 (19,7 %) unterschieden sich beide Messverfahren um genau eine Kategorie. Dabei war die Verteilung der Zuweisungen in die nächst höhere oder niedrigere Kategorie bei der Raumtemperatur-TPTD im Vergleich zur TPTD mit gekühltem Indikator in etwa gleich (43 zu 37). In 5 von 407 (1,2 %) Messungen erfolgte die Gruppenzuordnung in entgegengesetzte Kategorien. Auch hier war die unterschiedliche Zuweisung in etwa gleich (2 zu 3) verteilt. Die Einteilung der einzelnen GEDVI-Werte ist in Tabelle 4 veranschaulicht.

Tabelle 4: Kategorieeinordnung globaler enddiastolischer Volumenindex

GEDVI in ml/m ² mit ge- kühlter NaCl- Lösung	GEDVI in ml/m ² mit ungekühlter NaCl-Lösung			
		< 680	680 - 800	> 800
< 680		90	19	2
680 - 800		14	80	24
> 800		3	23	152

Der extravaskuläre Lungenwasserindex wurde in 344 von 407 (84,5 %) Messungen derselben Gruppe zugeordnet. In 63 der 407 (15,5 %) Fälle unterschied sich die Einteilung um genau eine Kategorie. Die Zuordnung in eine nächst höhere Kategorie erfolgte bei der Raumtemperatur-TPTD im Vergleich zur Standard-TPTD fast fünfmal (52 zu 11) häufiger als in die nächst niedrige Gruppe. Eine direkt entgegengesetzte Gruppenzuweisung erfolgte nicht. Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 5 dargelegt.

Tabelle 5: Kategorieeinordnung extravaskulärer Lungenwasserindex

EVLWI in ml/kg mit gekühlter NaCl-Lösung	EVLWI in ml/kg mit ungekühlter NaCl-Lösung			
		< 8	8 - 10	> 10
< 8		61	23	0
8 - 10		5	89	29
> 10		0	6	194

Bei der beschriebenen Auswertung wird jedoch vernachlässigt, dass auch per Zufall Messungen in dieselbe Kategorie eingeteilt werden können. Dies führt zu einer Überschätzung der Übereinstimmung zwischen den Messverfahren. Diese Zufallskomponente wird bei der Berechnung von Kappa beachtet (Hallgren, 2012). Der Kappa-Wert für den HI betrug 0,72. Bezüglich des GEDVI lag der Kappa-Wert bei 0,68 und bezüglich des EVLWI bei 0,75.

3.4. Betrachtung der einzelnen Verfahren

Jede Messmethode beinhaltete zwei Einzelmessungen. Zur genaueren Betrachtung der einzelnen Messverfahren wurde jeweils die erste der zweiten Messung gegenübergestellt.

Wurden die erste und die zweite Messung der Standard-TPTD mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung verglichen, zeigte sich eine Korrelation von 97,5 % für den HI ($p < 0,001$), von 96,1 % für den GEDVI ($p < 0,001$) und von 96,4 % für den EVLWI ($p < 0,001$). Die ersten Messungen für den HI ($3,98 \pm 1,00$ l/min/m² vs. $3,94 \pm 1,00$ l/min/m²; $p = 0,001$) und den GEDVI ($792,62 \pm 158,50$ ml/m² vs. $785,74 \pm 162,79$ ml/m²; $p = 0,001$) fielen signifikant höher aus im Vergleich zu den zweiten Messungen. In Bezug auf den EVLWI zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($11,21 \pm 4,28$ ml/kg vs. $11,09 \pm 4,19$ ml/kg; $p = 0,080$). Es zeigte sich eine mittlere Differenz von $0,04 \pm 0,22$ l/min/m² (95 %-KI: [0,01; 0,06]) beim HI, von $6,87 \pm 45,20$ ml/m² (95 %-KI: [2,47; 11,29]) beim GEDVI und von $0,12 \pm 1,14$ ml/kg (95 %-KI: [0,01; 0,23]) beim EVLWI.

Bei der TPTD mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung zeigte sich eine Korrelation von 97,2 % für den HI ($p < 0,001$), von 95,4 % für den GEDVI ($p < 0,001$) und von 94,9 % für den EVLWI ($p < 0,001$). Weder beim HI ($4,02 \pm 1,07$ l/min/m² vs. $4,03 \pm 1,07$ l/min/m²; $p = 0,995$), noch beim GEDVI ($794,32 \pm 166,05$ ml/m² vs. $792,38 \pm 163,70$ ml/m²; $p = 0,123$) oder EVLWI ($11,78 \pm 4,57$ ml/kg vs. $11,70 \pm 4,47$ ml/kg; $p = 0,272$) gab es

einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Messung. Das führte zu nicht signifikanten Differenzen von $-0,01 \pm 0,25$ l/min/m² (95 %-KI: [-0,03; 0,02]) beim HI, von $1,94 \pm 50,16$ ml/m² (95 %-KI: [-2,94; 6,83]) beim GEDVI und von $0,08 \pm 1,44$ ml/kg (95 %-KI: [-0,06; 0,22]) beim EVLWI.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 22 noch einmal veranschaulicht. Dabei ist zur besseren Vergleichbarkeit jeweils die Standard-TPTD mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung und die TPTD mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur nebeneinander dargestellt. Die jeweiligen Übereinstimmungsgrenzen sind in den Abbildungen enthalten.

Des Weiteren wurde der Wiederholbarkeitskoeffizient berechnet. Dieser betrug bei der Standard-TPTD 0,43 l/min/m² für den HI, 88,59 ml/m² für den GEDVI und 2,23 ml/kg für den EVLWI. Der Wiederholbarkeitskoeffizient der ungekühlten TPTD lag beim HI bei 0,49 l/min/m², beim GEDVI bei 98,31 ml/m² und beim EVLWI bei 2,82 ml/kg. Der Wiederholbarkeitskoeffizient ist nur eingeschränkt interpretierbar. Wie es der klinischen Praxis entspricht, wurden stark differierende Messwerte gestrichen. Diese müssten einbezogen werden, um den wahren Wiederholbarkeitskoeffizienten bestimmen zu können. Auch sollten sich für die Bestimmung der Wiederholbarkeit die mittleren Differenzen der jeweiligen Methoden nicht signifikant von null unterscheiden (Bland & Altman, 1986). Da jedoch dieselben Kriterien für beide Methoden angewandt wurden, wurde angenommen, dass die Voraussetzungen für einen Vergleich zwischen den Methoden ausreichend sind.

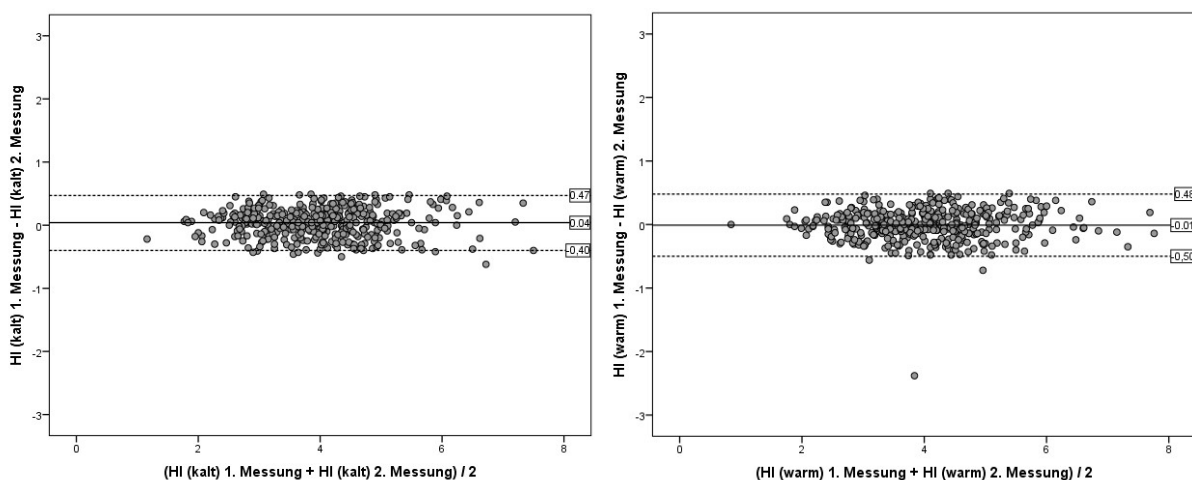


Abbildung 20: Vergleich der ersten und zweiten Messung des HI
Links: kalt, rechts: warm/Raumtemperatur

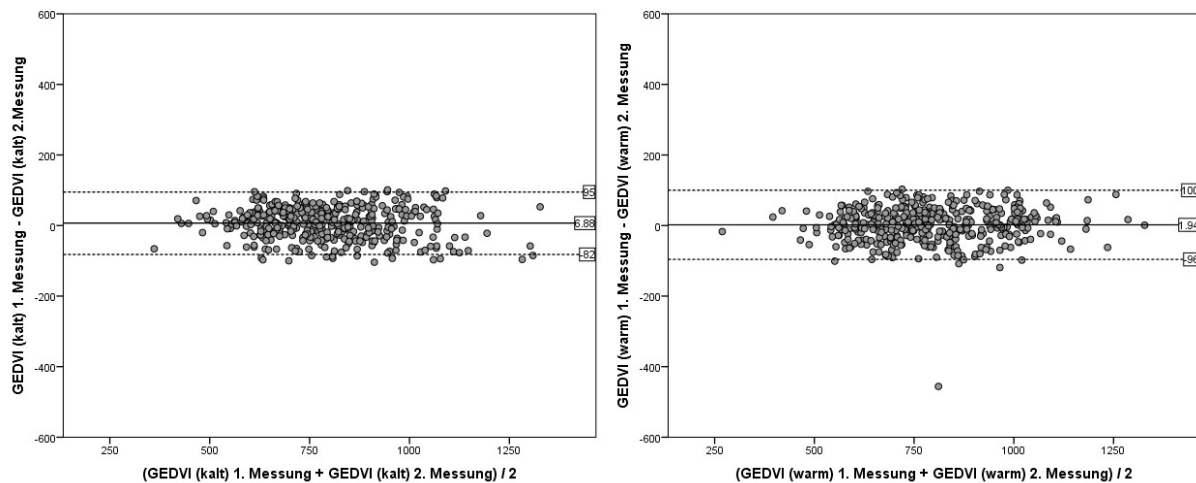


Abbildung 21: Vergleich der ersten und zweiten Messung des GEDVI
 Links: kalt, rechts: warm/Raumtemperatur

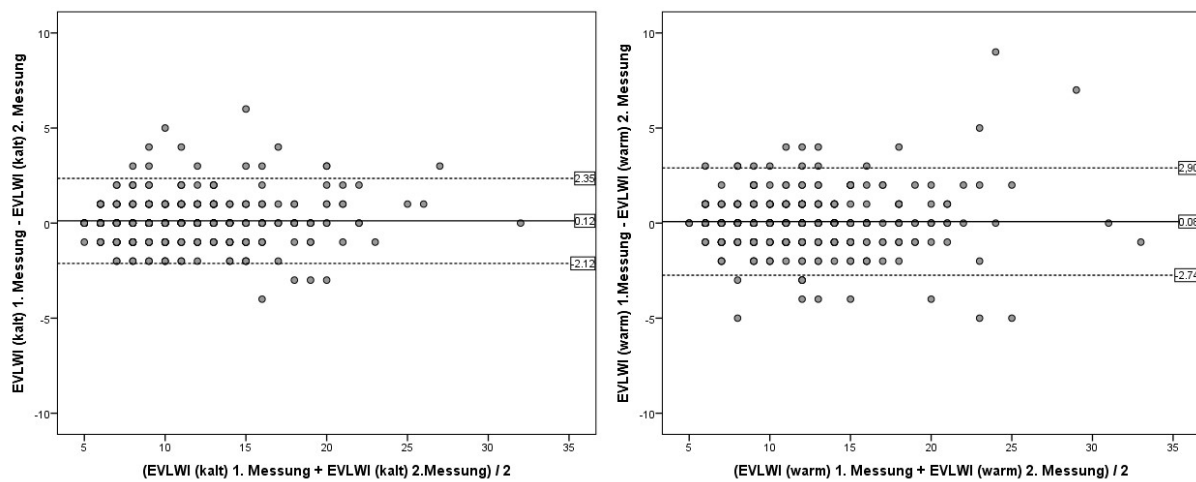


Abbildung 22: Vergleich der ersten und zweiten Messung des EVLWI
 Links: kalt, rechts: warm/Raumtemperatur

3.5. Vergleich der ZVK-Lagen

Um zu ergründen, ob die ZVK-Lage einen Einfluss auf die beiden Messmethoden hat, wurden weitere Berechnungen durchgeführt. Unterschieden wurde hierbei die femorale von der jugulären / subclavialen ZVK-Lage.

Die Korrelationen des HI ($r=92,7\%$; $p<0,001$), GEDVI ($r=87,5\%$; $p<0,001$) und EVLWI ($r=96,1\%$, $p<0,001$) zwischen beiden Messmethoden blieben bei ausschließlicher Analyse der Messungen in femoraler ZVK-Lage signifikant hoch. Bei alleiniger Betrachtung der femoralen ZVK-Lage erwiesen sich sowohl der HI ($4,15 \pm 1,04$ l/min/m² vs. $4,13 \pm 0,95$ l/min/m²; $p=0,042$) als auch der EVLWI ($12,12 \pm 4,42$ ml/kg vs. $11,47 \pm 4,18$ ml/kg; $p<0,001$) bei der TPTD mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung als signi-

fikant höher im Vergleich zum Referenzstandard. Dies war auch bereits ohne Trennung nach ZVK-Lage der Fall (siehe Kapitel 3.2). Der GEDVI unterschied sich jedoch bei ausschließlich femoraler ZVK-Lage nicht signifikant zwischen den Messmethoden ($766,62 \pm 154,31 \text{ ml/m}^2$ vs. $771,58 \pm 151,97 \text{ ml/m}^2$; $p=0,845$). Dabei zeigte er leicht niedrigere Werte bei der Messung mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung im Vergleich zur Standardmethode. Bei der Gesamtauswertung unter Einbezug beider ZVK-Lagen erwies sich der GEDVI bei der Raumtemperatur-TPTD noch als signifikant höher (siehe Kapitel 3.2).

Auch bei jugulärer ZVK-Lage ergaben die Korrelationen des HI ($r=96,3 \%$; $p<0,001$), GEDVI ($r=89,2 \%$; $p<0,001$) und EVLWI ($r=96,4 \%$, $p<0,001$) signifikant hohe Werte zwischen den Methoden. In jugulärer ZVK-Lage wiesen die TPTD-Messungen mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung in Bezug auf den HI ($3,82 \pm 1,06 \text{ l/min/m}^2$ vs. $3,72 \pm 1,01 \text{ l/min/m}^2$; $p<0,001$), den GEDVI ($832,06 \pm 167,88 \text{ ml/m}^2$ vs. $814,91 \pm 165,69 \text{ ml/m}^2$; $p<0,001$) und den EVLWI ($11,10 \pm 4,45 \text{ ml/kg}$ vs. $10,61 \pm 4,27 \text{ ml/kg}$; $p<0,001$) signifikant höhere Werte auf als mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung. Dies entsprach den Ergebnissen der Gesamtauswertung (siehe Kapitel 3.2).

Wurde die mittlere Differenz des HI bei femoraler ZVK-Lage betrachtet, wies diese nicht signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur jugulären ZVK-Lage auf ($0,03 \pm 0,39 \text{ l/min/m}^2$ vs. $0,10 \pm 0,29 \text{ l/min/m}^2$; $p=0,110$). Der Percentage Error betrug bei femoraler Lage 18,5 %, bei jugulärer Lage 14,9 %. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 23 dargestellt.

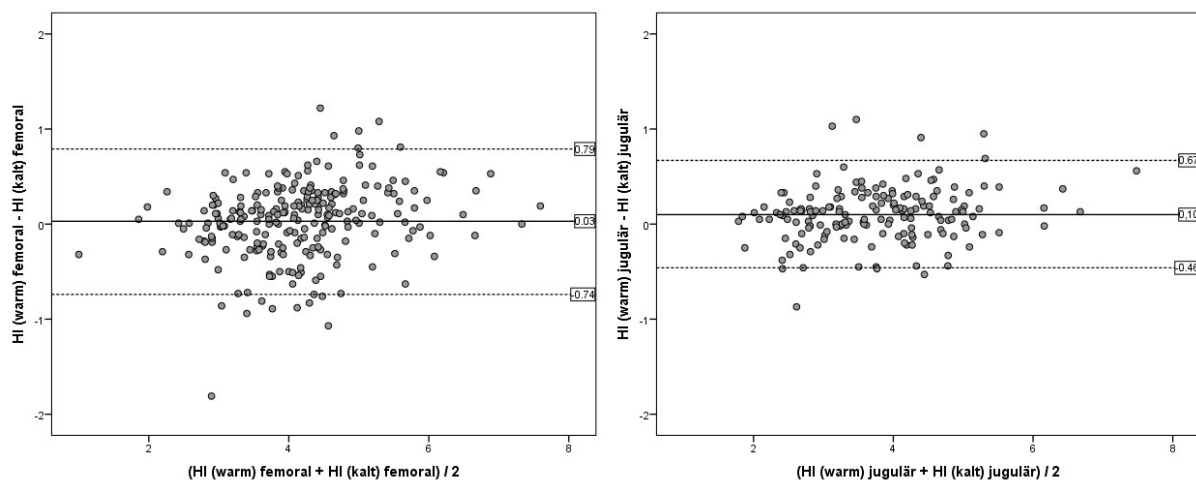


Abbildung 23: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des HI

Links: femoral, rechts: jugulär

Die mittlere Differenz des GEDVI erwies sich als signifikant niedriger bei femoraler ZVK-Lage im Vergleich zur jugulären ZVK-Lage ($-4,97 \pm 76,50 \text{ ml/m}^2$ vs. $17,15 \pm 77,55 \text{ ml/m}^2$; $p=0,005$). Dabei wies die mittlere Differenz je nach ZVK-Lage gegensätzliche Tendenzen auf. Bei femoraler Lage errechnete sich ein Percentage Error von 19,5 %, bei jugulärer ZVK-Lage von 18,5 %. Abbildung 24 zeigt diese Ergebnisse.

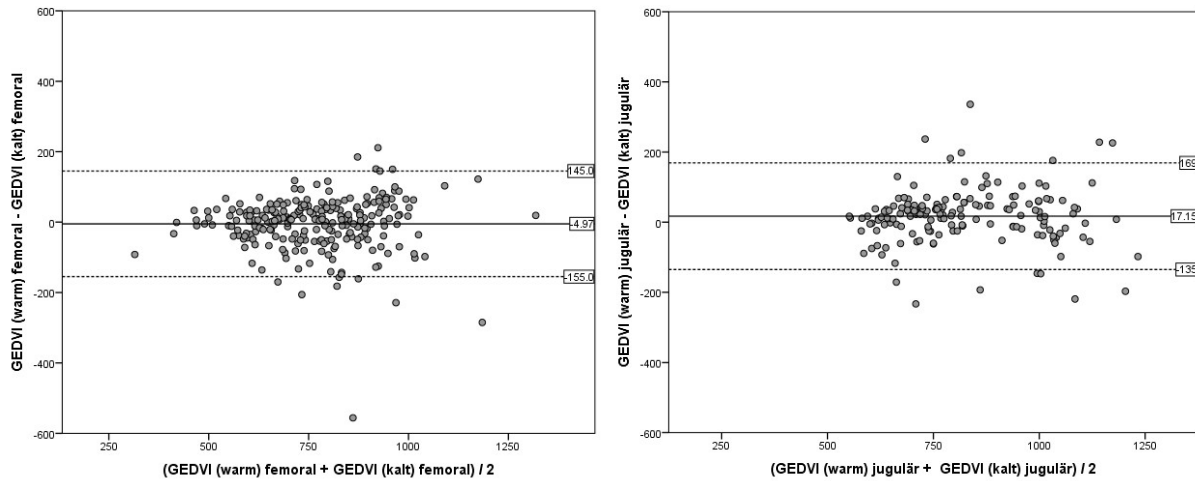


Abbildung 24: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des GEDVI

Links: femoral, rechts: jugulär

In Bezug auf den EVLWI wiederum wies die mittlere Differenz bei femoraler Lage einen höheren Wert auf als bei jugulärer ZVK-Lage, allerdings nicht signifikant ($0,65 \pm 1,22 \text{ ml/kg}$ vs. $0,49 \pm 1,17 \text{ ml/kg}$; $p=0,328$). Der Percentage Error ergab einen Wert von 20,3 % in femoraler Lage und einen Wert von 21,2 % in jugulärer Lage. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 25 veranschaulicht.

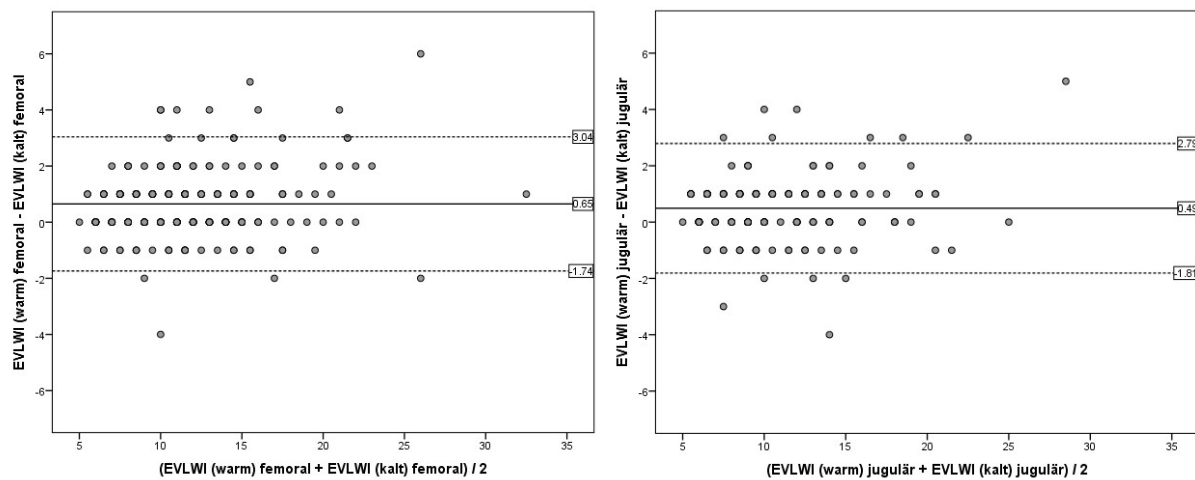


Abbildung 25: Vergleich der femoralen mit der jugulären ZVK-Lage bezüglich des EVLWI

Links: femoral, rechts: jugulär

Getrennt nach TPTD-Methode zeigten sich bei der Verwendung gekühlten Indikators, sowohl für den HI ($4,13 \pm 0,95$ l/min/m² vs. $3,72 \pm 1,01$ l/min/m²; $p < 0,001$), als auch den EVLWI ($11,47 \pm 4,18$ ml/kg vs. $10,61 \pm 4,27$ ml/kg; $p = 0,013$) signifikant höhere Werte in femoraler als in jugulärer ZVK-Lage. Bezüglich des GEDVI gab es keinen signifikanten Unterschied, auch wenn in femoraler Lage niedrigere Werte gemessen wurden ($771,58 \pm 151,97$ ml/m² vs. $814,91 \pm 165,69$ ml/m²; $p = 0,053$).

Bei Raumtemperatur-TPTD waren der HI ($4,15 \pm 1,04$ ml/min/m² vs. $3,82 \pm 1,06$ l/min/m²; $p = 0,002$) und der EVLWI ($12,12 \pm 4,42$ ml/kg vs. $11,10 \pm 4,45$; $p = 0,005$) in femoraler Lage signifikant erhöht. Der GEDVI ($766,62 \pm 154,31$ vs. $832,06 \pm 167,88$; $p = 0,001$) wiederum war in femoraler Lage signifikant niedriger.

3.6. Regressionsanalysen der absoluten Differenzen des HI, GEDVI und EVLWI

Mit Hilfe multipler linearer Regressionsanalysen wurden Faktoren identifiziert, die die Höhe der Differenz zwischen beiden Messmethoden in Bezug auf den HI, GEDVI und EVLWI beeinflussten. Die Faktoren für die Regressionsanalyse wurden mittels Korrelationsanalysen und Mann-Whitney-U-Tests identifiziert. Getestet wurden dabei folgende Größen: HI, GEVDI, EVLWI, ΔT , (Be-)Atmung, ZVK-Lage, Herzrhythmus, Gewicht, Größe und Geschlecht.

3.6.1. Regressionsanalysen mit Werten der Standardmethode

Zunächst wurden die Korrelations- und Regressionsanalysen u.a. mit den TPTD-Werten der Standardmethode (HI_{kalt} , $GEVDI_{\text{kalt}}$, $EVLWI_{\text{kalt}}$, ΔT_{kalt}) durchgeführt. Diese Methode wurde verwendet, um möglichst genau herauszufinden, welche Parameter einen Einfluss auf den Unterschied zwischen den Messmethoden haben.

3.6.1.1. Herzindex

Die Korrelationsanalyse zwischen der absoluten Differenz des HI ($|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$) und den genannten Größen ergab eine signifikante Korrelation mit dem HI_{kalt} ($r = 16,6$ %; $p = 0,001$), dem $GEVDI_{\text{kalt}}$ ($r = 12,6$ %; $p = 0,011$) und dem ΔT_{kalt} ($r = -13,5$ %; $p = 0,006$). $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$ unterschied sich außerdem signifikant abhängig von der (Be-)Atmung ($p = 0,003$), der ZVK-Lage ($p = 0,010$) und dem Geschlecht ($p = 0,001$). Der $EVLWI_{\text{kalt}}$ ($r = 1,6$ %; $p = 0,745$), das Gewicht ($r = 9,4$ %; $p = 0,058$) und die Größe ($r = 8,7$ %; $p = 0,080$)

waren nicht signifikant mit der absoluten Differenz des HI assoziiert. Auch war die Differenz nicht abhängig vom Herzrhythmus ($p=0,329$).

Aufgrund dieser Daten wurde die Regressionsanalyse mit dem HI_{kalt} , dem $GEVDI_{kalt}$, dem ΔT_{kalt} , der (Be-)Atmung, der ZVK-Lage und dem Geschlecht durchgeführt. Die absolute Differenz des HI ($|HI_{warm} - HI_{kalt}|$) stieg mit:

- geringerem ΔT_{kalt} ($T=-3,080$; $p=0,002$) und
- spontaner Atmung der Patienten ($T=-3,118$; $p=0,002$).

Die anderen getesteten Faktoren erwiesen sich als nicht signifikant (HI_{kalt} : $T=1,927$, $p=0,055$; $GEDVI_{kalt}$: $T=0,487$, $p=0,626$; ZVK-Lage: $T=-1,955$, $p=0,051$; Geschlecht: $T=1,231$, $p=0,219$).

Mit den oben erhobenen Daten konnte auf folgende Regressionsgerade geschlossen werden:

$$|HI_{warm} - HI_{kalt}| = -0,524 \times \Delta T_{kalt} - 0,074 \times \text{Atmung} + 0,438$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: ΔT_{kalt} in °C; Atmung: 0 = spontan atmender Patient, 1 = druckunterstützte / -kontrollierte Beatmung.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag im vorliegenden Kollektiv bei 4,5 %.

Bei Beachtung der Messwiederholungen pro Patient stellten sich in der GEE-Analyse der HI_{kalt} ($p=0,039$), der ΔT_{kalt} ($p=0,014$) und die Spontanatmung ($p=0,008$) als signifikante Prädiktoren für eine steigende absolute Differenz heraus.

3.6.1.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex

Wie schon beim HI wurde auch beim GEDVI zunächst eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der absoluten Differenz des GEDVI ($|GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt}|$) und dem $GEVDI_{kalt}$ ($r=27,5$ %; $p<0,001$), dem ΔT_{kalt} ($r=-17,2$ %; $p<0,001$), dem Gewicht ($r=17,6$ %; $p<0,001$) und der Größe ($r=12,7$ %; $p=0,011$). $|GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt}|$ war zusätzlich abhängig von der (Be-)Atmung ($p=0,004$) und vom Geschlecht ($p=0,003$). Der HI_{kalt} ($r=1,3$ %; $p=0,789$), der $EVLWI_{kalt}$ ($r=2,4$ %; $p=0,633$), die ZVK-Lage ($p=0,488$) und der Herzrhythmus ($p=0,169$) hingegen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die absolute Differenz.

In die anschließend durchgeführte Regressionsanalyse wurde der $GEDVI_{kalt}$, der ΔT_{kalt} , die (Be-)Atmung, das Gewicht, die Größe und das Geschlecht eingeschlossen. Die absolute Differenz des GEDVI ($|GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt}|$) stieg mit:

- zunehmendem $GEDVI_{kalt}$ ($T=4,175$; $p<0,001$) und
- zunehmendem Gewicht ($T=3,771$; $p<0,001$).

Weder der ΔT_{kalt} ($T=-0,056$; $p=0,956$), noch die (Be-)Atmung ($T=-1,878$; $p=0,061$), die Größe ($T=-0,986$; $p=0,325$) oder das Geschlecht ($T=-0,700$; $p=0,484$) konnten als Einflussfaktoren identifiziert werden.

Daraus ergab sich schließlich folgende Regressionsgerade:

$$|GEDVI_{warm} - GEDVI_{kalt}| = 0,077 \times GEDVI_{kalt} + 0,693 \times \text{Gewicht} - 59,307$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: $GEDVI_{kalt}$ in ml/m^2 ; Gewicht in kg.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag im vorliegenden Kollektiv bei 12,4 %.

Auch in der GEE-Analyse unter Beachtung der Messwiederholungen waren der $GEDVI_{kalt}$ ($p=0,008$) und das Gewicht ($p=0,049$) die einzigen Prädiktoren für eine höhere absolute Differenz.

3.6.1.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Die absolute Differenz des EVLWI ($|EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt}|$) war mit dem $GEDVI_{kalt}$ ($r=12,3$ %; $p=0,013$), dem $EVLWI_{kalt}$ ($r=11,4$ %; $p=0,022$), dem ΔT_{kalt} ($r=-17,0$ %; $p=0,001$) und dem Gewicht ($r=14,8$ %; $p=0,003$) signifikant assoziiert. Die restlichen Faktoren zeigten keine signifikante Korrelation und führten zu keinen signifikanten Unterschieden von $|EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt}|$ (HI_{kalt}: $r=-9,0$ %, $p=0,071$; (Be-)Atmung: $p=0,565$; ZVK-Lage: $p=0,862$; Herzrhythmus: $p=0,800$; Größe: $r=3,8$ %, $p=0,447$; Geschlecht: $p=0,978$).

Aufgrund der Ergebnisse der Korrelationsanalyse wurden der $GEDVI_{kalt}$, der $EVLWI_{kalt}$, der ΔT_{kalt} und das Gewicht in die Regressionsanalyse aufgenommen. Die absolute Differenz des EVLWI ($|EVLWI_{warm} - EVLWI_{kalt}|$) vergrößerte sich mit:

- zunehmendem $GEDVI_{kalt}$ ($T=2,330$; $p=0,020$),
- zunehmendem $EVLWI_{kalt}$ ($T=3,719$; $p<0,001$) und
- zunehmendem Gewicht ($T=3,200$; $p=0,001$).

Der ΔT_{kalt} ($T=0,508$; $p=0,612$) erwies sich nicht als Einflussfaktor.

Daraus ergab sich folgende Regressionsgerade:

$$|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}| \\ = 0,001 \times \text{GEDVI}_{\text{kalt}} + 0,041 \times \text{EVLWI}_{\text{kalt}} + 0,01 \times \text{Gewicht} - 0,914$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: $\text{GEDVI}_{\text{kalt}}$ in ml/m^2 ; $\text{EVLWI}_{\text{kalt}}$ in ml/kg ; Gewicht in kg .

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag im vorliegenden Kollektiv bei 9,7 %.

In der GEE-Analyse blieben nur der $\text{GEDVI}_{\text{kalt}}$ ($p=0,028$) und der $\text{EVLWI}_{\text{kalt}}$ ($p=0,006$) als Einflussfaktoren übrig.

3.6.2. Regressionsanalysen mit Werten der Raumtemperatur-TPTD

Um zu erklären mit welchen Faktoren der Unterschied zwischen den Methoden zunimmt, wurden im vorherigen Kapitel die TPTD-Werte der Standardmethode für die Regressionsanalysen verwendet. Im klinischen Alltag stehen diese jedoch nicht zur Verfügung, sollte die Messung mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung durchgeführt werden. Um dem Benutzer des PiCCO-Gerätes in diesem Fall dennoch einen Anhaltspunkt zu geben, mit welchen Faktoren der TPTD der Unterschied bei Raumtemperatur zunimmt, wurden dieselben Analysen mit Raumtemperatur-Werten durchgeführt.

Dabei wurden, wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben, zunächst Korrelationsanalysen und Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Eingeschlossene Variablen waren die TPTD-Werte der Raumtemperaturmethode, Behandlungsvariablen und patientenspezifische Eigenschaften: HI_{warm} , $\text{GEVDI}_{\text{warm}}$, $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$, ΔT_{warm} , (Be-)Atmung, ZVK-Lage, Herzrhythmus, Gewicht, Größe und Geschlecht. Faktoren, die mit den jeweiligen Differenzen signifikant korrelierten oder die zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen führten, wurden anschließend in die Regressionsanalysen aufgenommen.

3.6.2.1. Herzindex

In der Korrelationsanalyse waren der HI_{warm} ($r=17,2$ %; $p=0,001$), der $\text{GEVDI}_{\text{warm}}$ ($r=12,9$ %; $p=0,009$) und der ΔT_{warm} ($r=-13,8$ %, $p=0,005$) signifikant mit der absoluten

Differenz des HI ($|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$) assoziiert. $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$ unterschied sich zudem signifikant abhängig von der (Be-)Atmung ($p=0,003$), der ZVK-Lage ($p=0,010$) und dem Geschlecht ($p=0,001$). Die übrigen Größen korrelierten nicht signifikant mit $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$ oder führten im Mann-Whitney-U-Test zu keinen signifikanten Unterschieden der absoluten Differenz (EVLWI_{warm}: $r=1,6\%$, $p=0,750$; Herzrhythmus: $p=0,329$; Gewicht: $r=9,4\%$, $p=0,058$; Größe: $r=8,7\%$, $p=0,080$).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Regressionsanalyse mit dem HI_{warm} , dem $GEVDI_{\text{warm}}$, dem ΔT_{warm} , der (Be-)Atmung, der ZVK-Lage und dem Geschlecht durchgeführt. Die absolute Differenz des HI ($|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}|$) stieg mit:

- abnehmendem ΔT_{warm} ($T=-2,255$; $p=0,025$)
- spontaner Atmung der Patienten ($T=-2,876$; $p=0,004$) und
- femoraler ZVK-Lage ($T=-2,068$; $p=0,039$).

Der HI_{warm} ($T=1,626$; $p=0,105$), der $GEVDI_{\text{warm}}$ ($T=0,889$; $p=0,375$) und das Geschlecht ($T=1,441$; $p=0,150$) stellten sich nicht als unabhängige Einflussfaktoren heraus.

Daraus ergab sich folgende Regressionsgerade:

$$|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| = -0,591 \times \Delta T_{\text{warm}} - 0,069 \times \text{Atmung} - 0,05 \times \text{ZVK} + 0,422$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: ΔT_{warm} in °C; Atmung: 0 = spontan atmender Patient, 1 = druckunterstützte / -kontrollierte Beatmung; ZVK: 0 = femorale Lage, 1 = juguläre / subclaviale Lage

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag im vorliegenden Kollektiv bei 5,1 %.

Unter Beachtung der Messwiederholungen waren nur noch der ΔT_{warm} ($p=0,002$) und die Spontanatmung ($p=0,008$) für zunehmende absolute Differenzen verantwortlich.

3.6.2.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex

In der durchgeführten Korrelationsanalyse zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}|$ und dem $GEVDI_{\text{warm}}$ ($r=24,1\%$; $p<0,001$), dem ΔT_{warm} ($r=-15,7\%$; $p=0,001$), dem Gewicht ($r=17,6\%$; $p<0,001$) und der Größe ($r=12,7\%$; $p=0,011$). $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}|$ unterschied sich signifikant abhängig von der (Be-)Atmung ($p=0,004$) und dem Geschlecht ($p=0,003$). Die Korrelationsergebnisse der absoluten Differenz des GEDVI und dem HI_{warm} ($r=-1,2\%$;

p=0,802) sowie dem EVLWI_{warm} (r=3,6 %; p=0,472) waren nicht signifikant. Die ZVK-Lage (p=0,488) und der Herzrhythmus (p=0,169) führten ebenfalls zu keinen signifikanten Unterschieden.

Die Regressionsanalyse wurde somit mit dem GEVDI_{warm}, dem ΔT_{warm} , der (Be-)Atmung, dem Gewicht, der Größe und dem Geschlecht ausgeführt. Die absolute Differenz des GEDVI ($|\text{GEDVI}_{\text{warm}} - \text{GEDVI}_{\text{kalt}}|$) stieg dabei mit:

- spontaner Atmung des Patienten (T=-2,385; p=0,018) und
- zunehmendem Gewicht (T=5,981; p<0,001).

Der GEVDI_{warm} (T=1,698; p=0,090), der ΔT_{warm} (T=-1,446; p=0,149), die Größe (T=-0,511; p=0,610) und das Geschlecht (T=0,318; p=0,751) spielten in der finalen Regressionsgleichung keine Rolle.

Die Ergebnisse führten zu folgender Regressionsgleichung:

$$|\text{GEDVI}_{\text{warm}} - \text{GEDVI}_{\text{kalt}}| = -13,124 \times \text{Atmung} + 1,001 \times \text{Gewicht} - 13,917$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: Atmung: 0 = spontan atmender Patient, 1 = druckunterstützte / -kontrollierte Beatmung; Gewicht in kg.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 war im vorliegenden Kollektiv 9,9 %.

In der GEE-Analyse waren ebenfalls die Spontanatmung (p=0,040) und das Gewicht (p=0,009) mit der absoluten Differenz assoziiert.

3.6.2.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Die absolute Differenz des EVLWI ($|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}|$) korrelierte mit dem HI_{warm} (r=-19,0 %; p<0,001), dem EVLWI_{warm} (r=24,7 %; p<0,001), dem ΔT_{warm} (r=-13,7 %; p=0,006) und dem Gewicht (r=14,8 %; p=0,003). Die anderen Faktoren waren nicht signifikant mit $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}|$ assoziiert oder führten zu keinem signifikanten Unterschied von $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}|$ (GEVDI_{warm}: r=0,0 %, p=0,999; (Be-)Atmung: p=0,565; ZVK-Lage: p=0,862; Herzrhythmus: p=0,800; Größe: r=3,8 %, p=0,447; Geschlecht: p=0,978).

Der HI_{warm} , der $EVLWI_{\text{warm}}$, der ΔT_{warm} und das Gewicht wurden anschließend in die Regressionsanalyse aufgenommen. Die absolute Differenz des EVLWI ($|EVLWI_{\text{warm}} - EVLWI_{\text{kalt}}|$) nahm mit

- abnehmendem HI_{warm} ($T=-2,676$; $p=0,008$)
- zunehmendem $EVLWI_{\text{warm}}$ ($T=6,881$; $p<0,001$) und
- zunehmendem Gewicht ($T=4,524$; $p<0,001$) zu.

Der ΔT_{warm} war kein unabhängiger Einflussfaktor ($T=1,077$; $p=0,282$).

Daraus ergab sich folgende Regressionsgleichung:

$$|EVLWI_{\text{warm}} - EVLWI_{\text{kalt}}| = -0,112 \times HI_{\text{warm}} + 0,069 \times EVLWI_{\text{warm}} + 0,013 \times \text{Gewicht} - 0,389$$

Hierbei gilt nachstehende Kodierung: HI_{warm} in l/min/m²; $EVLWI_{\text{warm}}$ in ml/kg; Gewicht in kg.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag im vorliegenden Kollektiv bei 17,6 %.

In der GEE-Analyse zeigten sich ebenfalls der HI_{warm} ($p=0,021$), der $EVLWI_{\text{warm}}$ ($p<0,001$) und das Gewicht ($p=0,034$) als Prädiktoren für die Zunahme der absoluten Differenz.

3.6.3. Erstellen von Warnformeln

Um den Verwender der Raumtemperaturmethode auf die Wahrscheinlichkeit von besonders hohen Unterschieden zwischen den Methoden hinzuweisen, wurde eine Art Warnfunktion erstellt. Diese soll den Untersucher informieren, wenn die Wahrscheinlichkeit für große Unterschiede hoch ist. Grenzwerte für hohe Unterschiede waren dabei ein $\Delta HI > 0,5$ ml/min/m², ein $\Delta GEDVI > 100$ ml/m² und ein $\Delta EVLWI > 2$ ml/kg. Die Analyse wurde jeweils mit Hilfe eines binär logistischen GEE-Modells durchgeführt. Eingeschlossen wurden dabei dieselben Parameter wie bereits zuvor in den linearen Regressionsanalysen mit den TPTD-Werten bei Raumtemperatur (siehe Kapitel 3.6.2).

3.6.3.1. Herzindex und globaler enddiastolischer Volumenindex

Die GEE-Analyse für $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5$ ml/min/m² wurde mit dem HI_{warm} , dem $GEVDI_{\text{warm}}$, dem ΔT_{warm} , der (Be-)Atmung, der ZVK-Lage und dem Geschlecht durchgeführt. Als signifikante Einflussgrößen stellten sich letztendlich der ΔT_{warm} ($p=0,002$)

und die (Be-)Atmung ($p=0,001$) heraus. Mit diesen Faktoren wurde anschließend das Regressionsmodell erstellt. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit für $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5$ ml/min/m² mit:

- abnehmenden ΔT_{warm} und
- spontaner Atmung des Patienten.

In der darauffolgenden ROC-Analyse ergab sich eine Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) von 0,67 (95 %-KI: [0,60; 0,74]) für das Regressionsmodell. Die AUC von ΔT_{warm} betrug 0,61 (95 %-KI: [0,54; 0,68]) und die von der (Be-)Atmung 0,61 (95 %-KI: [0,53; 0,69]). Die ROC-Kurven sind jeweils in Abbildung 26 dargestellt.

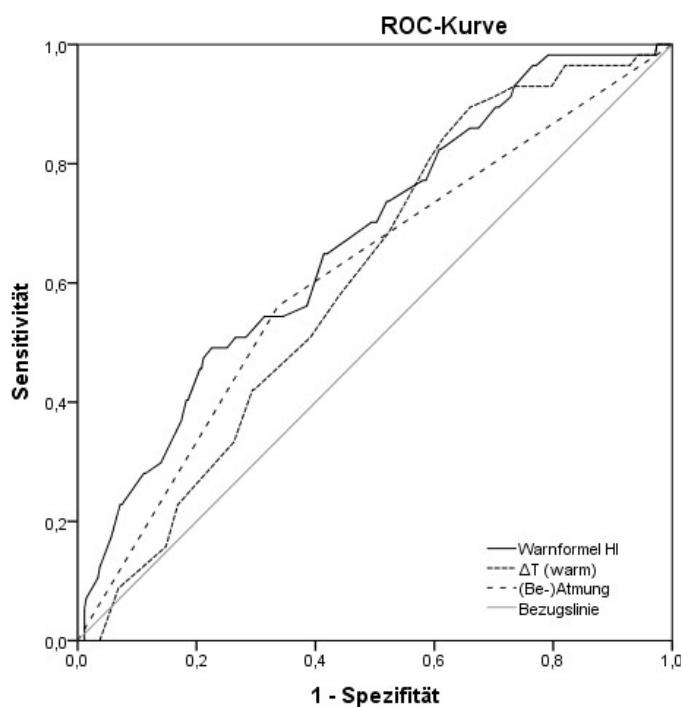


Abbildung 26: ROC-Kurven bezüglich $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5$ ml/min/m²: Vorhersage am Gesamtkollektiv

In die GEE-Analyse für $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}| > 100$ ml/m² wurden der $GEDVI_{\text{warm}}$, der ΔT_{warm} , die (Be-)Atmung, das Gewicht, die Größe und das Geschlecht aufgenommen. Anhand der p-Werte sind letztlich nur der ΔT_{warm} ($p=0,005$) und die (Be-)Atmung ($p=0,002$) im Regressionsmodell verblieben. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit für $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}| > 100$ ml/m² mit:

- abnehmenden ΔT_{warm} und
- spontaner Atmung des Patienten.

Diese Ergebnisse zeigten sich schon zuvor bei der Analyse von $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5$ ml/min/m².

Die AUC des Regressionsmodells lag bei 0,67 (95 %-KI: [0,60; 0,75]). Die Einflussvariablen allein zeigten eine AUC von 0,58 (95 %-KI: [0,51; 0,65]) für ΔT_{warm} und von 0,62 (95 %-KI: [0,54; 0,70]) für die (Be-)Atmung. Die dazugehörigen ROC-Kurven sind in Abbildung 27 gezeigt.

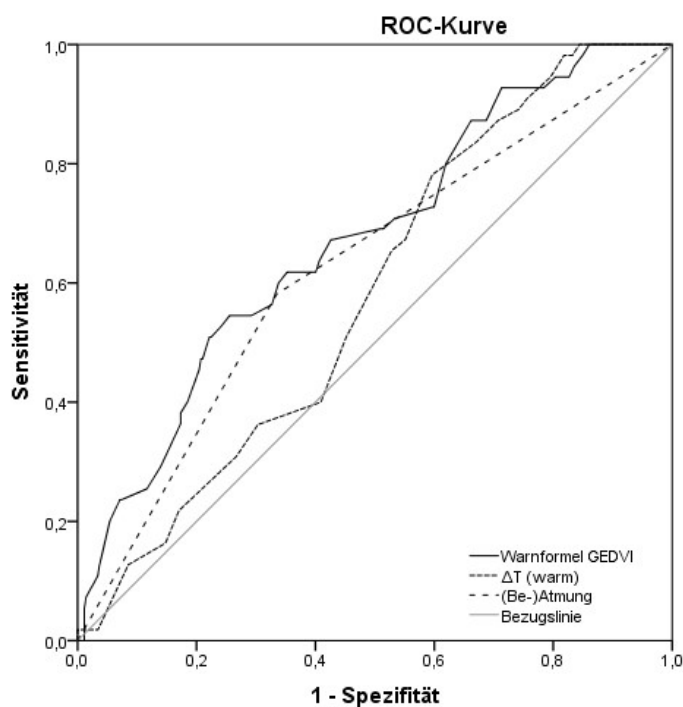


Abbildung 27: ROC-Kurven bezüglich $|\text{GEDVI}_{\text{warm}} - \text{GEDVI}_{\text{kalt}}| > 100 \text{ ml/m}^2$: Vorhersage am Gesamtkollektiv

Da sich sowohl für $|\text{HI}_{\text{warm}} - \text{HI}_{\text{kalt}}| > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ als auch für $|\text{GEDVI}_{\text{warm}} - \text{GEDVI}_{\text{kalt}}| > 100 \text{ ml/m}^2$ dieselben Prädiktoren mit ähnlichen Regressionskoeffizienten ergaben, wurden beide Warnformeln zusammengefasst. Hierfür wurden die Regressionskoeffizienten von ΔT und der (Be-)Atmung für den Fall neu berechnet, dass eine von beiden absoluten Differenzen überschritten wird. Die AUC des Regressionsmodells lag in diesem Ansatz bei 0,65 (95 %-KI: [0,58; 0,71]). Die Prädiktoren ΔT und (Be-)Atmung ergaben eine AUC von 0,60 (95 %-KI: [0,54; 0,66]) und 0,59 (95 %-KI: [0,51; 0,66]). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 28 gezeigt.

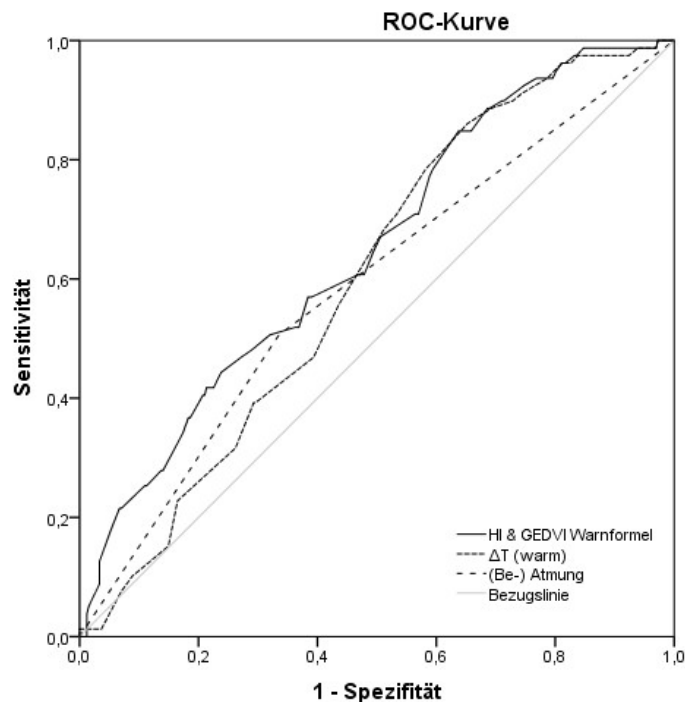


Abbildung 28: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}| > 100 \text{ ml/m}^2$: Vorhersage am Gesamtkollektiv

Die soeben erwähnte Analyse wurde im Gesamtkollektiv durchgeführt. Um die Robustheit der Formel zu untersuchen wurde das Gesamtkollektiv noch einmal aufgespalten. Eine Zufallsstichprobe von 271 der 407 (2/3) Messungen wurde dazu benutzt, die Regressionskoeffizienten des ΔT und der (Be-)Atmung neu zu berechnen (Evaluation). Diese Formel wurde anschließend in den restlichen 136 (1/3) Messungen validiert. Die AUC der Warnformel für HI und GEDVI betrug im Evaluationskollektiv 0,65 (95 %-KI: [0,57; 0,73]) und im Validierungskollektiv 0,64 (95 %-KI: [0,52; 0,76]). Die jeweiligen ROC-Kurven sind in Abbildung 29 und Abbildung 30 dargestellt.

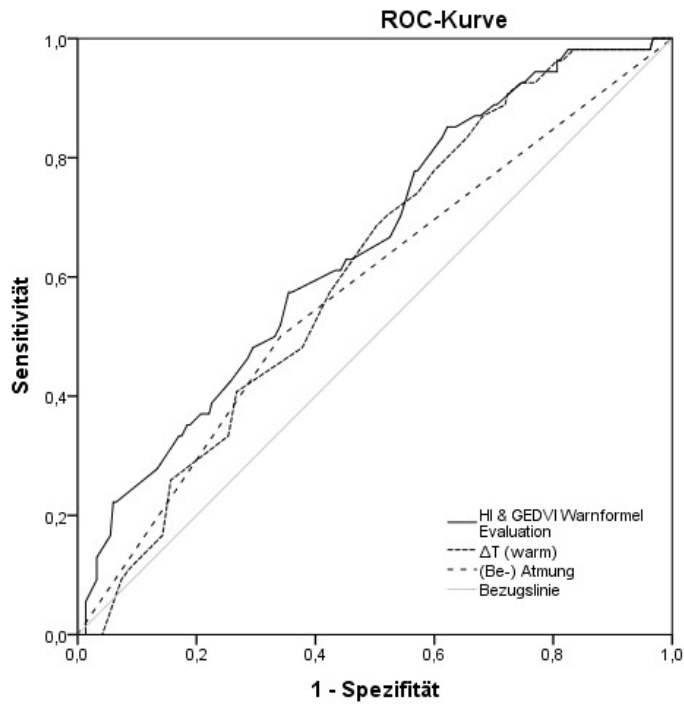


Abbildung 29: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}| > 100 \text{ ml/m}^2$: Evaluation der Warnformel

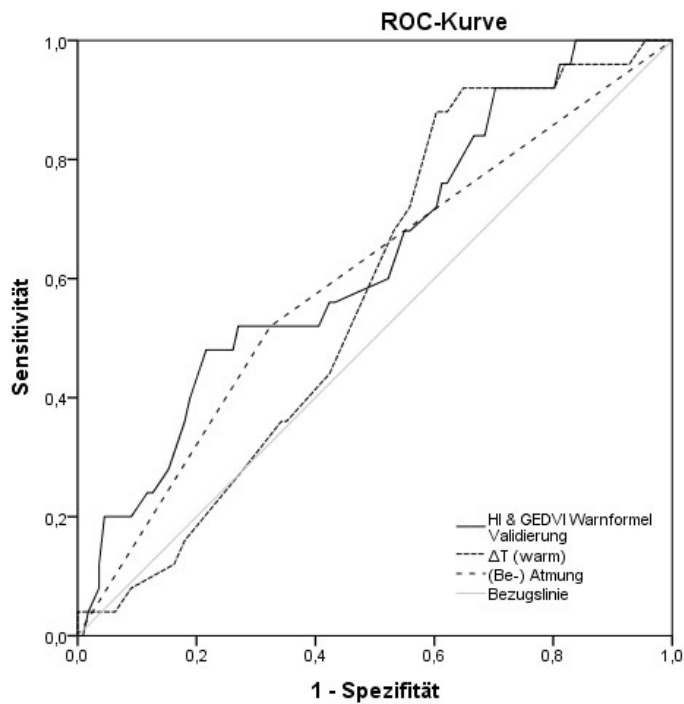


Abbildung 30: ROC-Kurven bezüglich der Zusammenfassung der Warnformel für $|HI_{\text{warm}} - HI_{\text{kalt}}| > 0,5 \text{ ml/min/m}^2$ und $|GEDVI_{\text{warm}} - GEDVI_{\text{kalt}}| > 100 \text{ ml/m}^2$: Validierung der Warnformel

3.6.3.2. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Die GEE-Analyse für $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}| > 2\text{ml/kg}$ beinhaltete den HI_{warm} , den $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$, den ΔT_{warm} und das Gewicht. Im finalen Regressionsmodell verblieben der $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$ ($p < 0,001$) und das Gewicht ($p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit für $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}| > 2\text{ml/kg}$ stieg mit:

- zunehmendem $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$ und
- zunehmendem Gewicht.

Die AUC des Regressionsmodells lag bei 0,81 (95 %-KI: [0,71; 0,91]). Der $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$ und das Gewicht hatten jeweils eine AUC von 0,76 (95 %-KI: [0,66; 0,86]) und von 0,63 (95 %-KI: [0,50; 0,75]). Die ROC-Analyse ist in Abbildung 31 dargestellt.

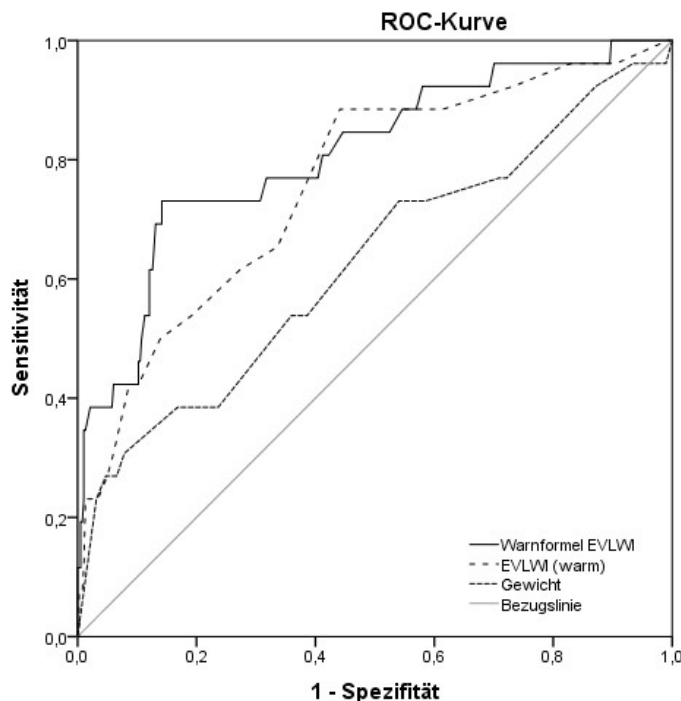


Abbildung 31: ROC-Kurven bezüglich $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}| > 2\text{ml/kg}$: Vorhersage am Gesamtkollektiv

Die obige Analyse wurde im Gesamtkollektiv durchgeführt. Wie bereits bei der Warnformel für den HI und den GEDVI wurde auch die Warnformel für den EVLWI noch einmal in einer Zufallsstichprobe von 271 der 407 (2/3) Messungen neu evaluiert und anschließend in den restlichen 136 (1/3) Messungen validiert. Die AUC des Evaluierungskollektivs (2/3-Kollektiv) betrug 0,81 (95 %-KI: [0,69; 0,93]) und die AUC des Validierungskollektivs (1/3-Kollektiv) 0,82 (95 %-KI: [0,67; 0,97]). Die zugehörigen ROC-Kurven sind in Abbildung 32 und Abbildung 33 gezeigt.

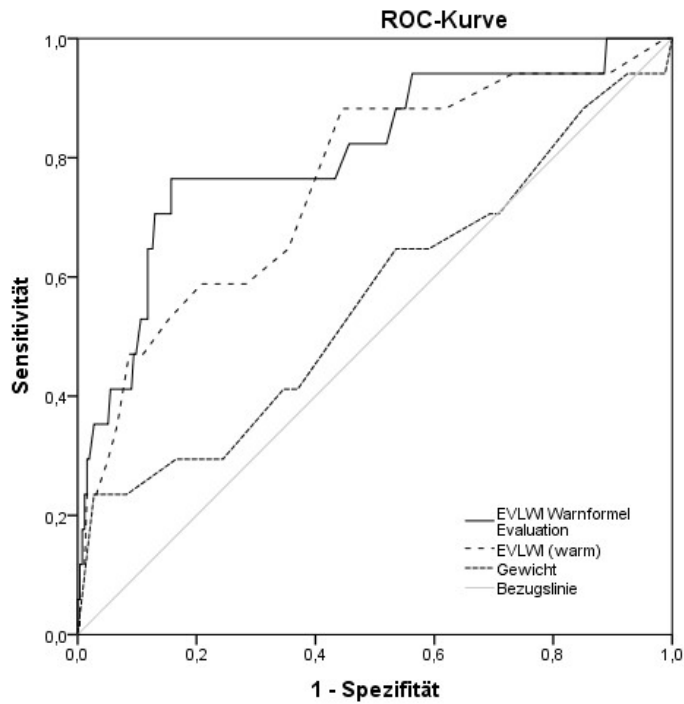


Abbildung 32: ROC-Kurven bezüglich $|EVLW_{warm} - EVLW_{kalt}| > 2ml/kg$: Evaluation der Warnformel

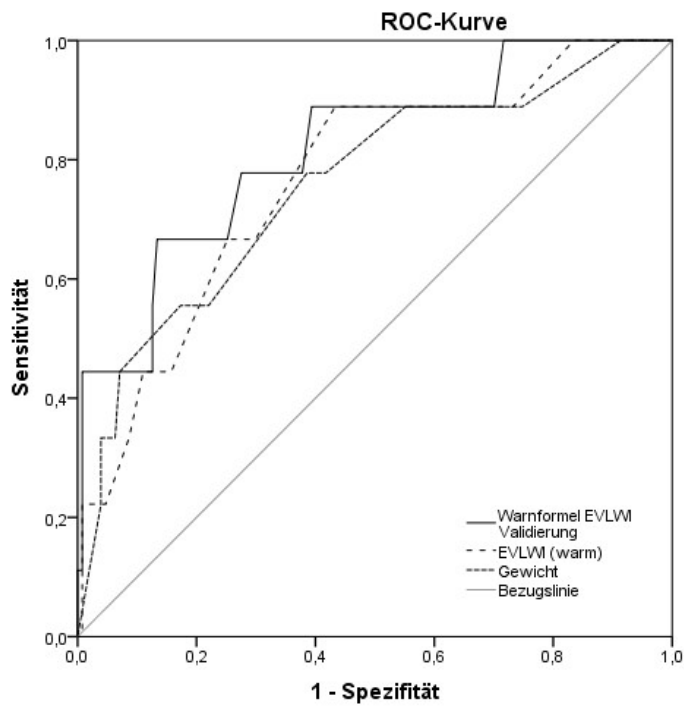


Abbildung 33: ROC-Kurven bezüglich $|EVLW_{warm} - EVLW_{kalt}| > 2ml/kg$: Validierung der Warnformel

3.7. Vergleich aufeinanderfolgender Messungen

Bei der jeweils ersten Messung bleibt ein Teil des Indikators im Lumen des ZVKs zurück und geht damit verloren (Huber, Kraski, et al., 2014). Durch den Indikatorverlust kann es zu Messwertunterschieden zwischen der ersten und den darauffolgenden Messungen kommen. Diese Unterschiede wurden anhand der pro Messung einzeln aufgeschriebenen Daten analysiert. Die jeweiligen Mittelwerte wurden wie folgt berechnet (siehe Abbildung 34):

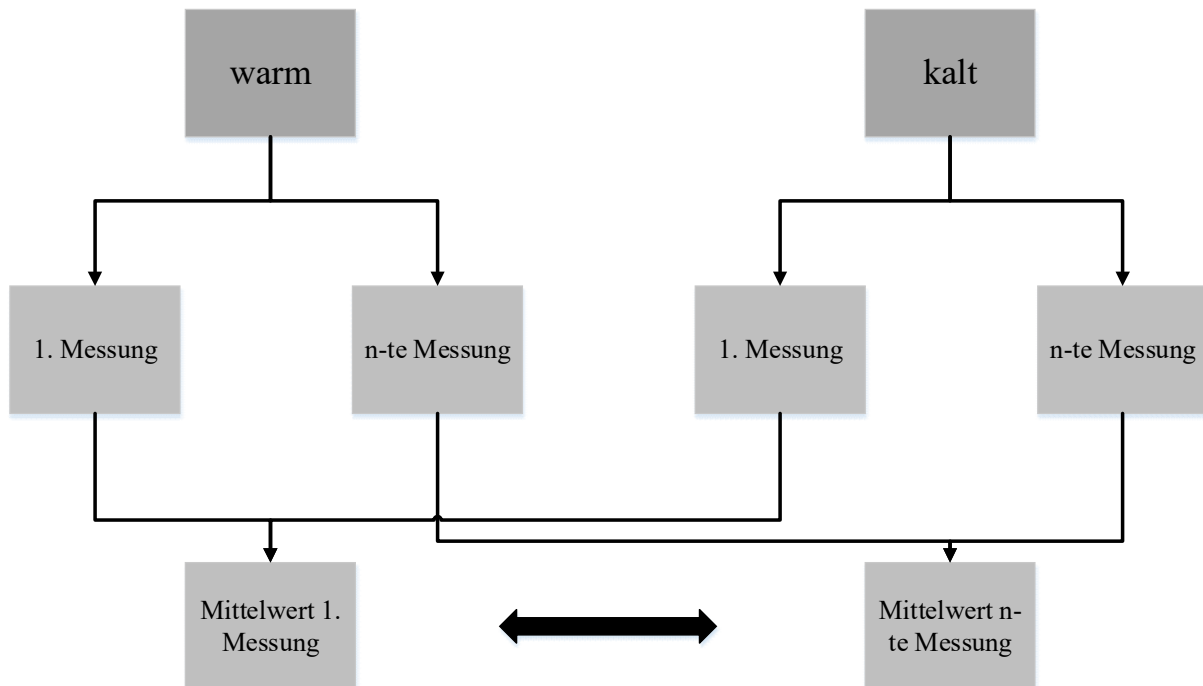


Abbildung 34: Berechnung der Mittelwerte bei vorhandenen ersten Messungen
Es gilt: $n \geq 2$

Der Mittelwert des HI aus der ersten warmen und der ersten kalten Messung war um 0,8 % ($0,03 \text{ l/min/m}^2$) signifikant höher als der Mittelwert aus den jeweils folgenden warmen und kalten Messungen ($4,00 \pm 1,03 \text{ l/min/m}^2$ vs. $3,97 \pm 1,02 \text{ l/min/m}^2$; $p=0,007$). In Bezug auf den GEDVI zeigte sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung um 1,0 % ($7,46 \text{ ml/m}^2$) der ersten Messungen im Vergleich zu den darauffolgenden Messungen ($782,16 \pm 154,78 \text{ ml/m}^2$ vs. $774,70 \pm 153,12 \text{ ml/m}^2$; $p<0,001$). Beim EVLWI errechnete sich zwar auch eine leichte Erhöhung der Werte um 0,9 % ($0,09 \text{ ml/kg}$) bei den ersten Messungen, diese war jedoch nicht signifikant ($11,17 \pm 4,20 \text{ ml/kg}$ vs. $11,08 \pm 4,08 \text{ ml/kg}$; $p=0,068$). Die Ergebnisse sind in den folgenden Bland-Altman-Diagrammen veranschaulicht (Abbildung 35).

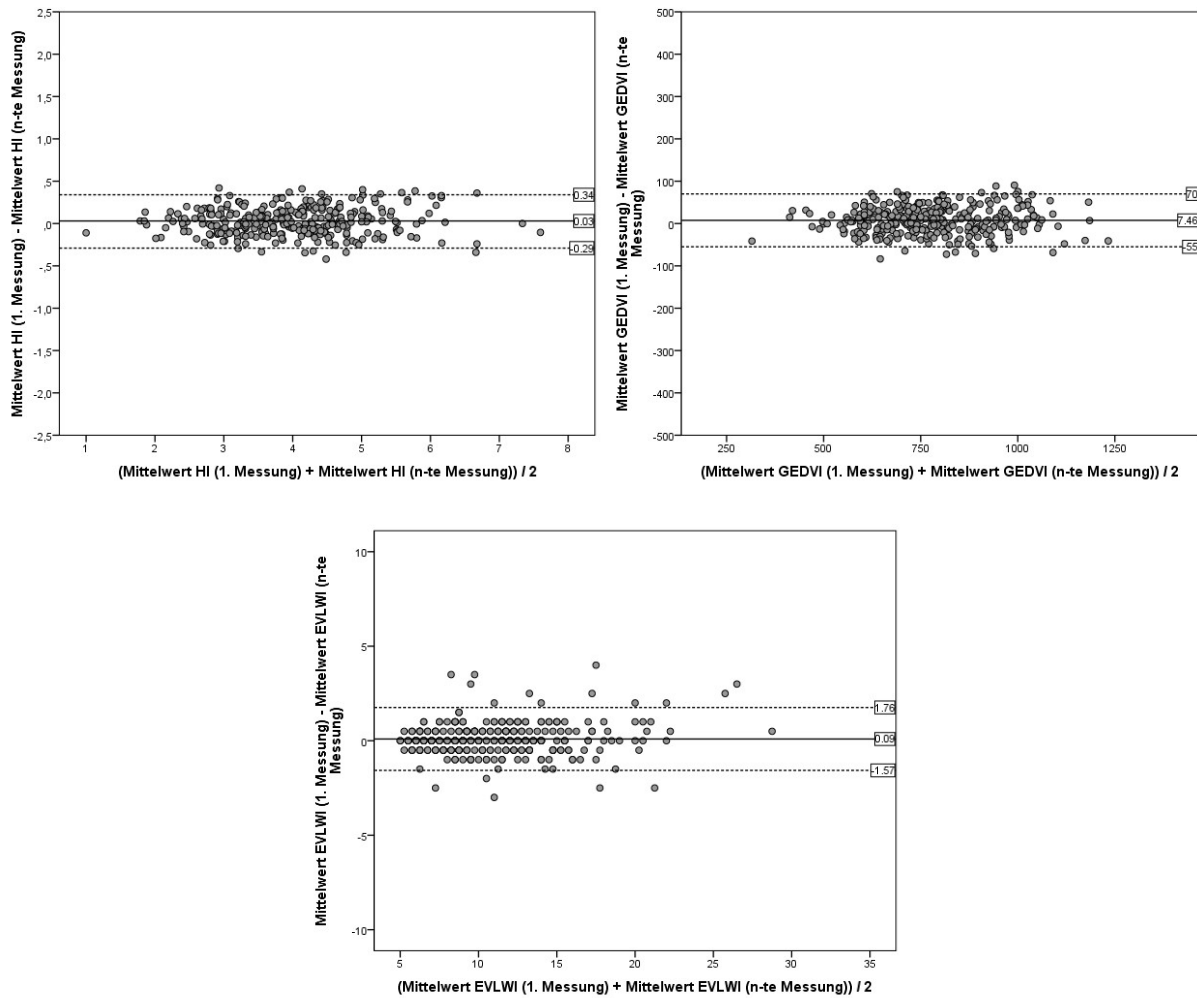


Abbildung 35: Vergleich der Mittelwerte der ersten und n-ten Messung für HI, GEDVI und EVLWI

Es gilt: $n \geq 2$

Anschließend wurden die warmen und kalten Messungen noch einmal getrennt voneinander analysiert. Das Vorgehen ist in Abbildung 36 gezeigt.

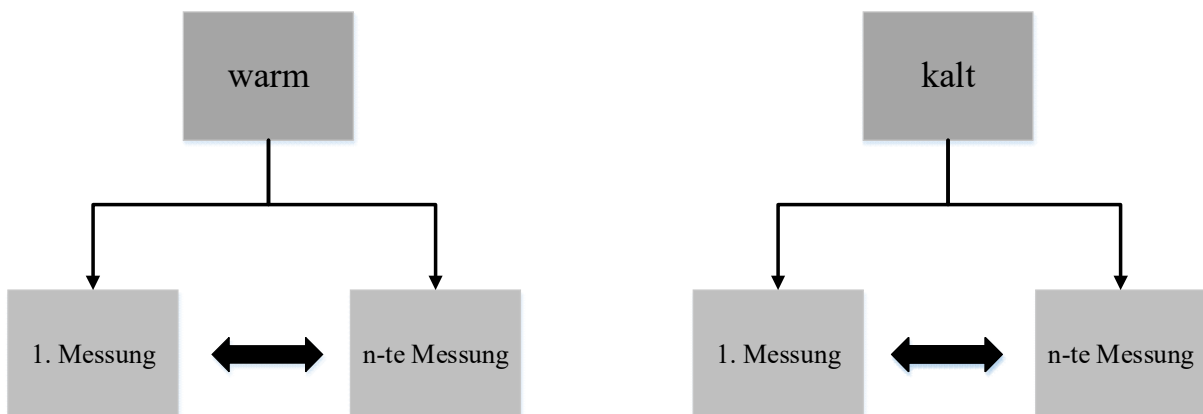


Abbildung 36: Getrenntes Vorgehen für warme und kalte Messungen bei vorhandenen ersten Messungen

Es gilt: $n \geq 2$

Bei der TPTD mit 20 ml 0,9 %-iger NaCl Lösung bei Raumtemperatur zeigte sich eine nicht signifikante Senkung des HI um -0,2 % (-0,01 l/min/m²) bei der ersten Messung im Vergleich zur darauffolgenden Messung (4,02 ± 1,08 l/min/m² vs. 4,03 ± 1,08 l/min/m²; p=0,988). Der GEDVI war bei der ersten Messung nicht signifikant um 0,3 % (2,4 ml/m²) erhöht (787,03 ± 162,07 ml/m² vs. 784,63 ± 160,38 ml/m²; p=0,089). Beim EVLWI zeigte sich ebenfalls eine nicht signifikante Erhöhung von 0,7 % (0,08 ml/kg) der ersten gegenüber der folgenden Messung (11,57 ± 4,46 ml/kg vs. 11,49 ± 4,25 ml/kg; p=0,324).

Wurden die Messungen mit 15 ml gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung untereinander verglichen, fiel der HI bei der ersten Messung um 1,2 % (0,05 l/min/m²) signifikant höher aus als bei der folgenden Messung (3,98 ± 1,01 l/min/m² vs. 3,93 ± 1,00 l/min/m²; p<0,001). Auch der GEDVI zeigte sich bei der ersten Messung um 1,2 % (9,15 ml/m²) signifikant höher (786,14 ± 156,86 ml/m² vs. 776,99 ± 157,75 ml/m²; p<0,001). Der EVLWI fiel zwar ebenfalls bei der ersten Messung um 1,0 % (0,11 ml/kg) höher aus, jedoch war dies nicht signifikant (11,16 ± 4,32 ml/kg vs. 11,04 ± 4,21 ml/kg; p=0,101). Diese Ergebnisse und die Ergebnisse der Raumtemperatur-TPTD sind in Abbildung 37 dargestellt.

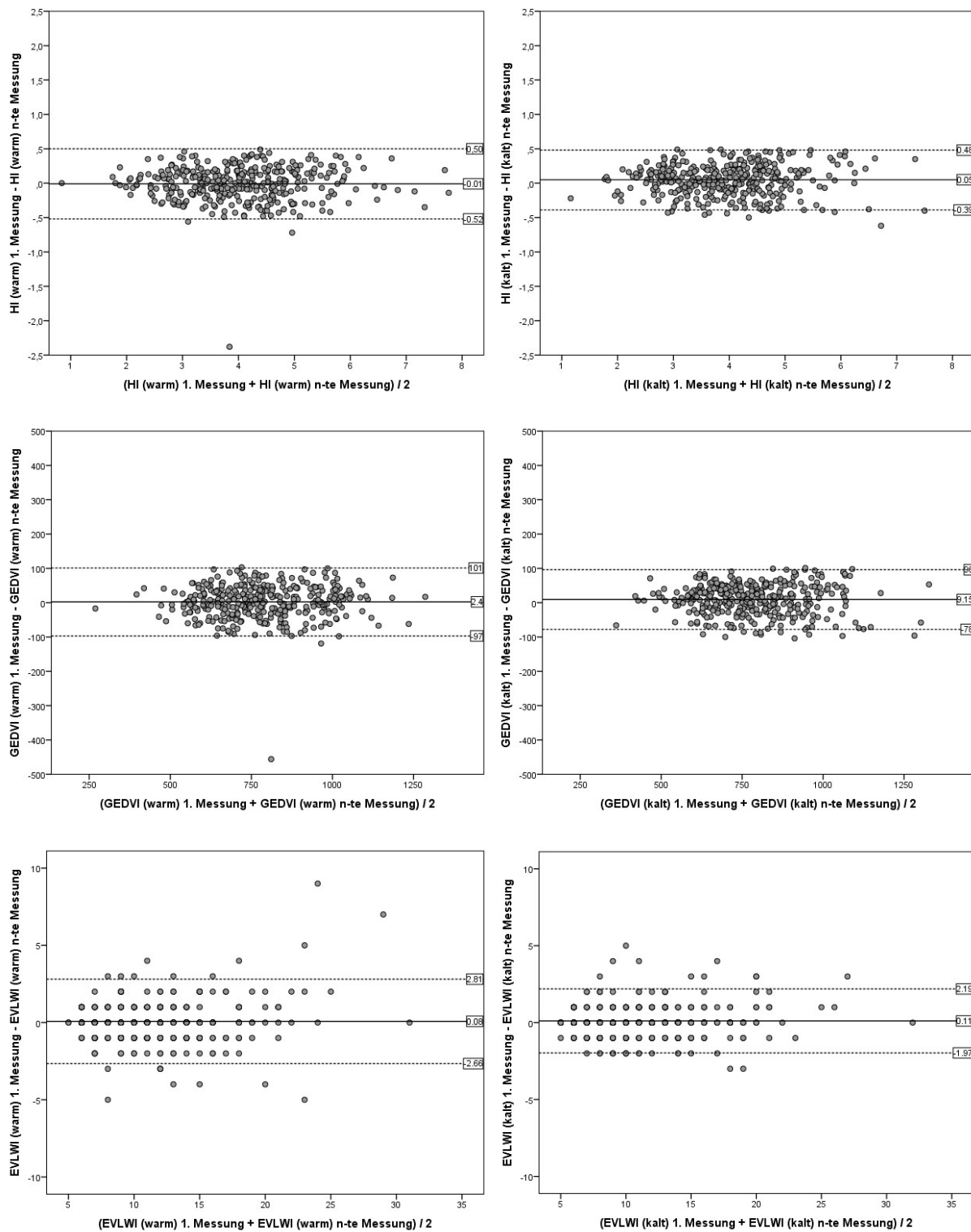


Abbildung 37: Vergleich erste und n-te Messung getrennt nach TPTD-Methode

Es gilt: $n \geq 2$; Links: warm, rechts: kalt

Aufgrund von hohen Unterschieden zwischen den Einzelmessungen wurden zum Teil Ersatzmessungen durchgeführt. Wurde dabei letztendlich die erste Messung verwendet, gingen sie in die oben durchgeführten Berechnungen ein. Mehrfachmessungen, bei denen die erste Messung gestrichen wurde, wurden getrennt davon ausgewertet.

Das Vorgehen der Analyse von Mehrfachmessungen ohne erster Messung ist in Abbildung 38 dargestellt.

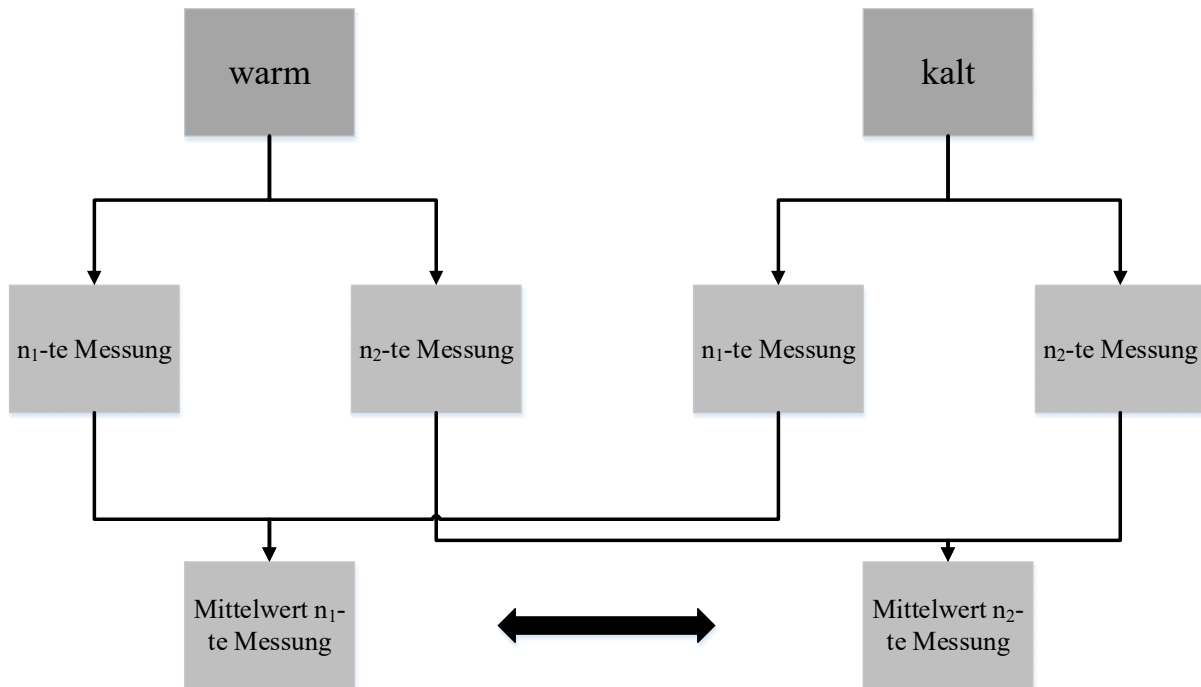


Abbildung 38: Berechnung der Mittelwerte bei Mehrfachmessungen

Es gilt: $n_1 \geq 2$; $n_2 \geq n_1 + 1$

Zunächst wurden alle Messungen analysiert, bei denen sowohl bei der TPTD mit gekühlter als auch ungekühlter NaCl-Lösung Mehrfachmessungen durchgeführt werden mussten und bei keinen von beiden Verfahren die erste Messung verwendet wurde. Dies waren acht Fälle. Die nicht signifikante Abweichung der Mittelwerte des HI zwischen den n_1 -ten Messungen und den darauffolgenden (n_2 -ten) Messungen betrug -3,0 % (-0,12 l/min/m²) ($3,77 \pm 0,95$ l/min/m² vs. $3,89 \pm 0,97$ l/min/m²; $p=0,063$). Beim GEDVI zeigten sich ebenfalls nicht signifikante Unterschiede von durchschnittlich -2,7 % (-25,63 ml/m²) ($930,63 \pm 225,08$ ml/m² vs. $956,25 \pm 226,38$ ml/m²; $p=0,069$). Dies wiederholte sich beim EVLWI mit nicht signifikanten Unterschieden von durchschnittlich 5,4 % (0,56 ml/kg) zwischen den Mehrfachmessungen ($10,75 \pm 2,75$ ml/kg vs. $10,19 \pm 3,10$ ml/kg; $p=0,096$). Die dazugehörigen Bland-Altman-Diagramme sind in Abbildung 39 zu sehen.

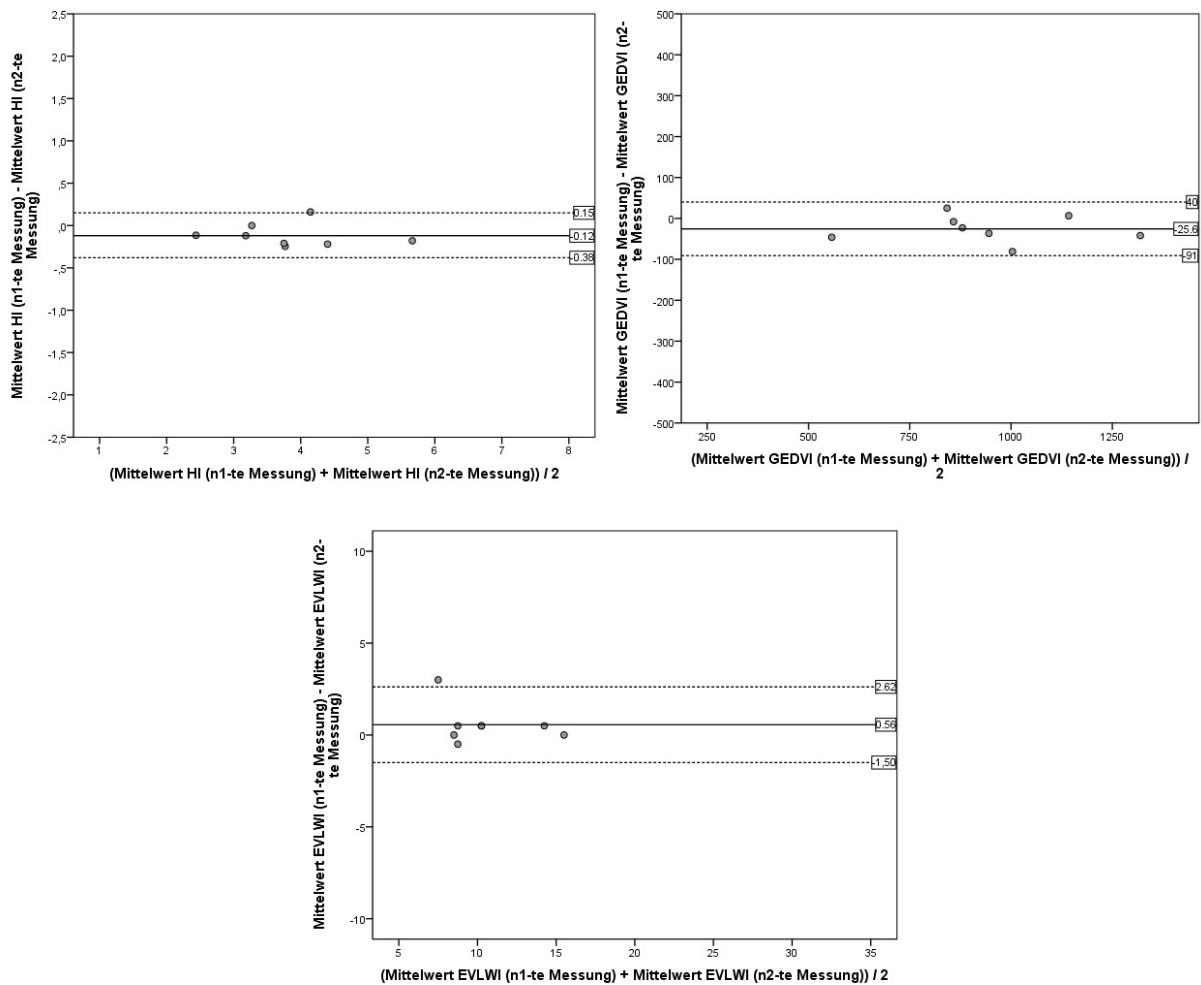


Abbildung 39: Vergleich der Mittelwerte bei Mehrfachmessungen
 Es gilt: $n_1 \geq 2$; $n_2 \geq n_1 + 1$

Anschließend wurden die Mehrfachmessungen getrennt nach TPTD-Methode analysiert. Das Vorgehen entsprach dem Verfahren in Abbildung 36. Dabei wurden jedoch keine ersten Messungen verwendet.

Für die Mehrfachmessungen bei TPTD mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur wurden 54 Messpaare ohne Messpaare mit verwendeter erster Messung verglichen. Der Herzindex wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mehrfachmessungen auf ($4,00 \pm 1,02$ l/min/m² vs. $4,00 \pm 1,01$ l/min/m²; $p=0,850$). Die Abweichung entsprach -0,05 % (-0,002 l/min/m²). Die Abweichungen der Mehrfachmessungen des GEDVI betragen nicht signifikante -0,1 % (-1,06 ml/m²) ($841,98 \pm 184,64$ ml/m² vs. $843,04 \pm 177,26$ ml/m²; $p=0,993$). Der EVLWI zeigte ebenfalls nicht signifikante Abweichungen von 0,8 % (0,11 ml/kg) zwischen den Messungen ($13,15 \pm 5,07$ ml/kg vs. $13,04 \pm 5,59$ ml/kg; $p=0,630$).

Die Auswertung der Mehrfachmessungen bei TPTD mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung umschloss 45 Messpaare ohne Messpaare mit verwendeter erster Messung. Die nicht signifikanten Abweichungen zwischen den Messungen des HI lagen bei -1,0 % (-0,04 l/min/m²) ($4,01 \pm 0,99$ l/min/m² vs. $4,05 \pm 1,04$ l/min/m²; p=0,214). Der GEDVI unterschied sich nicht signifikant um -1,3 % (-11,42 ml/m²) ($844,78 \pm 163,70$ ml/m² vs. $856,20 \pm 186,15$ ml/m²; p= 0,105). Bezüglich des EVLWI zeigte sich im Verlauf eine nicht signifikante Senkung von 1,5 % (0,18 ml/kg) ($11,64 \pm 3,91$ ml/kg vs. $11,47 \pm 4,03$ ml/kg; p=0,542).

In der folgenden Tabelle wurden alle Ergebnisse zur besseren Übersicht zusammengefasst:

Tabelle 6: Vergleich der ersten zur n-ten Messung; Mehrfachmessungen ohne erste Messung
Signifikante Werte wurden hervorgehoben

Parameter	Einzelmessung			Mehrfachmessungen ohne erste Messung		
	Gesamt (n=316)	Warm (n=353)	Kalt (n=362)	Gesamt (n=8)	Warm (n=54)	Kalt (n=45)
HI	+ 0,8 %	- 0,2 %	+ 1,2 %	- 3,0 %	- 0,05 %	- 1,0 %
GEDI	+ 1,0 %	+ 0,3 %	+ 1,2 %	- 2,7 %	- 0,1 %	- 1,3 %
EVLWI	+ 0,9 %	+ 0,7 %	+ 1,0 %	+ 5,4 %	+ 0,8 %	+ 1,5 %

Die Ergebnisse der Mehrfachmessungen mit gekühlter und ungekühlter TPTD sind in Abbildung 40 dargestellt.

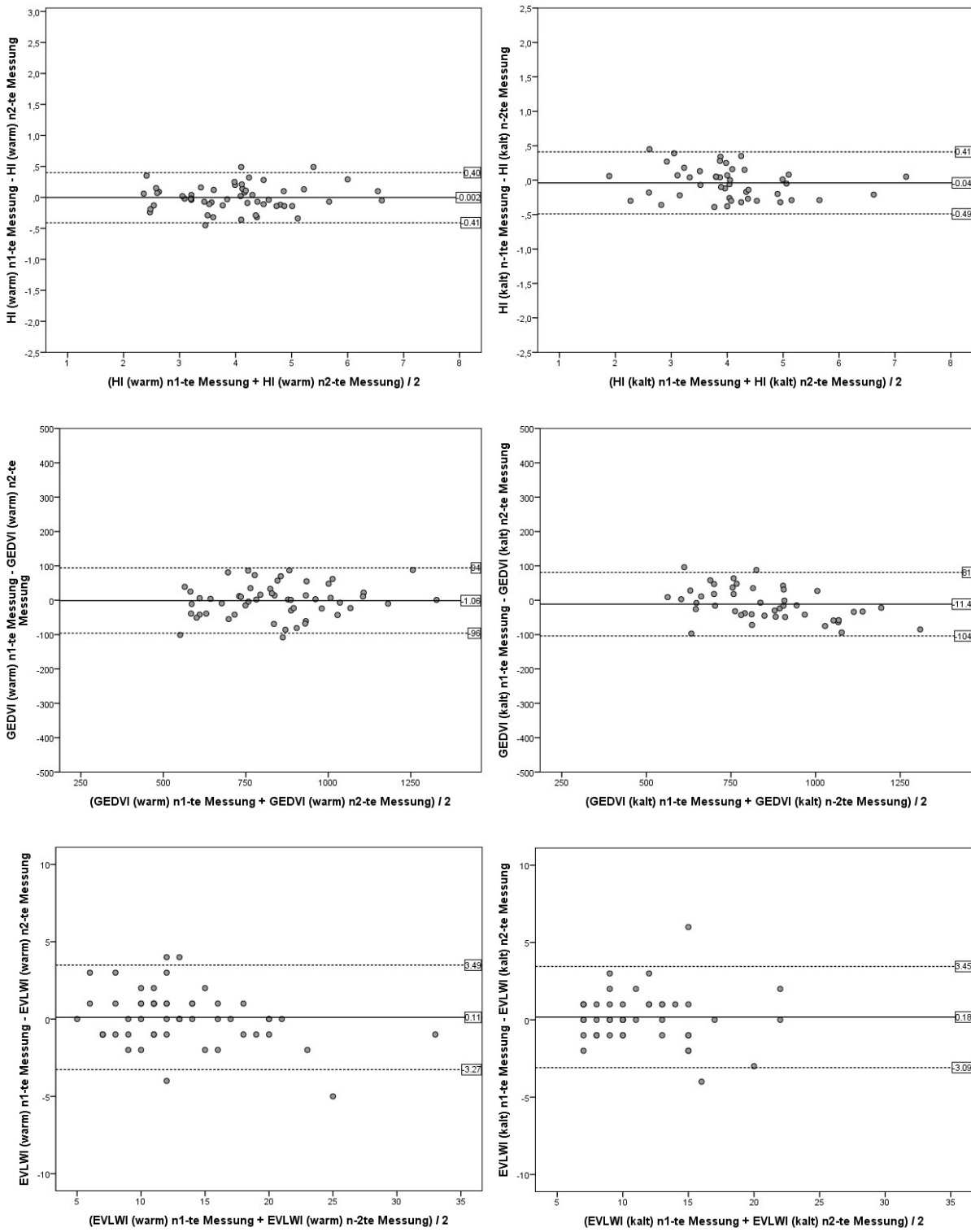


Abbildung 40: Vergleich der n₁-ten und n₂-ten Messung getrennt nach TPTD-Methode

Es gilt: n₁ ≥ 2; n₂ ≥ n₁ + 1; Links: warm, rechts: kalt

3.8. Raumtemperatur-TPTD mit 20 ml im Vergleich zur TPTD mit 15 ml ungekühltem Indikator

In der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) wurde wie bereits erwähnt die Standardmethode mit der transpulmonalen Thermodilution mit 15 ml 0,9 %-iger ungekühlter NaCl-Lösung verglichen. In dieser Studie zeigten sich für die Praxis noch nicht ganz zufriedenstellende Ergebnisse. Als direkte Vorläuferstudie wurden die Ergebnisse der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen. Dazu wurde der unveröffentlichte Datensatz der damaligen Studie verwendet (Kraski & Huber, 2011).

Es zeigte sich eine signifikant bessere mittlere Differenz des HI bei den hier vorliegenden Daten im Vergleich zu den Daten von Kraski und Huber (2011) ($0,06 \pm 0,35$ l/min/m² vs. $0,15 \pm 0,52$ l/min/m²; $p=0,003$). Dasselbe galt für die mittlere Differenz des GEDVI ($3,94 \pm 77,60$ ml/m² vs. $30,47 \pm 144,62$ ml/m²; $p<0,001$). Nur in Bezug auf den EVLWI ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die mittlere Differenz blieb nahezu gleich, wobei sich die Standardabweichung fast halbierte ($0,58 \pm 1,20$ ml/kg vs. $0,59 \pm 2,11$ ml/kg; $p=0,054$). Das spiegelte sich auch im Percentage Error wieder. Dieser nahm mit der aktuellen Methode in Bezug auf den EVLWI von damals 29,3 % auf 20,7 % ab. Beim GEDVI sank er von 29,2 % auf 19,2 % und beim HI von 21,9 % auf 17,4 %.

Die Verteilung der ZVK-Lage in der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) verhielt sich gegensätzlich zur Verteilung in der vorliegenden Studie (fem/jug Huber, Kraski, et al. (2014): 103/298 vs. vorliegende Studie: 243/164). Um auszuschließen, dass dies einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, wurden die Messungen noch einmal abhängig von der ZVK-Lage analysiert.

In jugulärer Lage errechnete sich in der vorliegenden Studie eine geringere mittlere Differenz in Bezug auf den Herzindex als noch bei Kraski und Huber (2011). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($0,10 \pm 0,29$ l/min/m² vs. $0,15 \pm 0,45$ l/min/m²; $p=0,343$). Auch beim GEDVI zeigte sich eine geringere, wenn auch nicht signifikante, mittlere Differenz mit 20 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur ($17,15 \pm 77,55$ ml/m² vs. $30,12 \pm 112,75$ ml/m²; $p=0,227$). Beim EVLWI schnitt die aktuelle Methode schlechter ab, wobei auch dieses Ergebnis nicht signifikant war ($0,49 \pm$

1,17 ml/kg vs. $0,39 \pm 1,67$ ml/kg; $p=0,063$). Der Percentage Error des HI fiel von damals 20,2 % auf aktuell 14,9 %. Beim GEDVI nahm er von 24,8 % auf 18,5 % ab und beim EVLWI von 23,3 % auf 21,2 %.

In femoraler ZVK-Lage fiel die mittlere Differenz sowohl beim HI ($0,03 \pm 0,39$ l/min/m² vs. $0,16 \pm 0,68$ l/min/m²; $p=0,008$) als auch beim GEDVI ($-4,97 \pm 76,50$ ml/m² vs. $31,49 \pm 211,94$ ml/m²; $p<0,001$) in der vorliegenden Studie signifikant kleiner aus als noch bei Kraski und Huber (2011). Die mittlere Differenz des EVLWI war zwar aktuell auch kleiner allerdings nicht signifikant ($0,65 \pm 1,22$ ml/kg vs. $1,18 \pm 2,97$ ml/kg; $p=0,395$). Der damals errechnete Percentage Error von 24,5 % sank auf aktuell 18,5 % beim HI, von 34,7 % auf 19,5 % beim GEDVI und von 40,9 % auf 20,3 % beim EVLWI.

Nach einer von Saugel et al. (2010) veröffentlichten Studie wurde ein neuer Algorithmus zur Berechnung des GEDVI bei femoraler ZVK-Lage in das PiCCO-Gerät integriert (Hofkens et al., 2015; Huber, Kraski, et al., 2014). Dieser war bei den Messungen der Vergleichsstudie von Huber, Kraski, et al. (2014) noch nicht integriert. Somit stellte sich die Frage, ob die hier vorliegenden Studienergebnisse nur aufgrund des neu eingebauten Algorithmus besser waren. Um dies zu beantworten wurden die GEDVI-Werte von Huber, Kraski, et al. (2014) mit Hilfe des Algorithmus und des vorliegenden, unveröffentlichten Datensatzes (Kraski & Huber, 2011) nachträglich korrigiert.

Mit Korrektur wurde der mit 15 ml Raumtemperaturindikator gemessene GEDVI im Vergleich zur Standardmethode weiterhin signifikant überschätzt ($911,52 \pm 234,76$ ml/m² vs. $883,79 \pm 210,68$ ml/m²; $p<0,001$). Es berechnete sich eine mittlere Gesamtdifferenz des GEDVI von $27,73 \pm 116,78$ ml/m². Dies stellte eine Verbesserung gegenüber der mittleren Differenz ohne Korrektur dar ($30,47 \pm 144,62$ ml/m²). Die mittlere Differenz fiel aber trotzdem noch signifikant höher aus als bei den vorliegenden Daten ($27,73 \pm 116,78$ ml/m² vs. $3,94 \pm 77,60$ ml/m²; $p<0,001$). Ebenso fiel der Percentage Error durch die Korrektur von 29,2 % auf 25,5 %. Beide liegen jedoch höher als der PE der aktuellen Methode (19,2 %).

Wurden die korrigierten Werte nach ZVK-Lage getrennt betrachtet, errechnete sich in femoraler ZVK-Lage eine signifikante Überschätzung des GEDVI bei Raumtemperatur-TPTD mit 15 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung im Vergleich zur Standardmethode ($929,04 \pm 204,53$ ml/m² vs. $908,18 \pm 185,55$ ml/m², $p=0,024$). Dies hatte eine mittlere

Differenz des GEDVI von $20,87 \pm 128,03$ ml/m² zur Folge. Ohne Korrektur lag die mittlere Differenz des GEDVI in femoraler ZVK-Lage bei $31,49 \pm 211,94$ ml/m². Die Korrekturformel führte damit zu einer Verbesserung der mittleren Differenz. Diese war jedoch trotzdem signifikant höher als bei den vorliegenden Daten in femoraler ZVK-Lage ($20,87 \pm 128,03$ ml/m² vs. $-4,97 \pm 76,50$ ml/m²; $p=0,002$). Der Percentage Error fiel in femoraler ZVK-Lage durch die Korrektur von 34,7 % auf 27,3 %. Bei jugulärem ZVK lag er bei 24,8 %. Alle diese Werte überstiegen jedoch die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte des Percentage Error von 19,5 % bei femoraler ZVK-Lage und 18,5 % bei jugulärer Lage.

4. Diskussion

Den aktuellen klinischen Goldstandard für die HZV-Messung stellt der Pulmonalkatheter dar (Lee et al., 2011). Um das Messverfahren des Pulmonalkatheters zu vereinfachen, wurden einige Studien zur Thermodilution mit Raumtemperaturinjektat durchgeführt. Insgesamt zeigte sich eine für den klinischen Alltag zufriedenstellende Übereinstimmung der Pulmonalkatheter-Messungen mit gekühltem und ungekühltem Indikator (z.B. Elkayam et al., 1983; Pearl et al., 1986; Renner et al., 1993; Safcsak & Nelson, 1994; Walsh et al., 2010; Williams Jr et al., 1994). Dies gilt sowohl für normo-, als auch hypotherme Patienten (Walsh et al., 2010).

Der Pulmonalkatheter geht jedoch mit einigen Risiken wie Arrhythmien, Verletzungen der Pulmonalarterie, mechanischen Schäden am Herzen oder Knotenbildung des Katheters einher (Evans et al., 2009). Auch konnte in einer multizentrischen, randomisierten Studie mit 1994 chirurgischen Patienten kein Behandlungsvorteil (Dauer des Klinikaufenthalts, Klinik-Mortalität, 1-Jahres-Überleben) bei Therapie mit Pulmonalkatheter im Vergleich zur Standardtherapie ohne Pulmonalkatheter gezeigt werden (Sandham et al., 2003). Mit Hilfe des Pulmonalkatheters können ergänzende Größen wie das GEDV oder das EVLW nicht gemessen werden. Diese können hingegen durch transpulmonale Thermodilution ermittelt werden. Für die transpulmonale Thermodilution sind an invasiven Zugängen lediglich ein ZVK und ein arterieller Zugang notwendig, welche für eine Operation oder zur Überwachung auf Intensivstation oft ohnehin notwendig und daher vorhanden sind.

Diese Gründe sind mitunter ursächlich für die Zunahme des Stellenwerts der transpulmonalen Thermodilution und die resultierende Ablösung des Pulmonalkatheters im klinischen Alltag, insbesondere auf der Intensivstation. Um diese Methode zu vereinfachen, gibt es Bestrebungen, die TPTD ebenfalls mit Raumtemperaturinjektat durchzuführen (Faybik et al., 2004; Huber, Kraski, et al., 2014). Vorteile der Messung bei Raumtemperatur bestehen u.a. in einer reduzierten Vorbereitungszeit, dem Wegfall der Kühlzeit des Injektats, der geringeren physiologischen Beeinflussung des Herzens und der resultierenden Kostenreduktion (Safcsak & Nelson, 1994).

Soweit dem Verfasser der vorliegenden Arbeit bekannt, erforschten diese Thematik bisher drei Studien – zwei in Journals veröffentlichte Studien (Faybik et al., 2004;

Huber, Kraski, et al., 2014) und eine im Rahmen einer Dissertation durchgeführten Studie (Olma, 2006). In der Studie von Faybik et al. (2004) wurden lediglich 144 Messungen von 15 Patienten ausgewertet, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt verallgemeinert werden können. Dasselbe gilt für die Studie von Olma (2006), in der insgesamt 160 Messungen an 20 Patienten (aufgeteilt auf zwei Gruppen) durchgeführt wurden. Des Weiteren wurde in dieser Studie lediglich das HZV erhoben. Weder der GEDVI noch der EVLWI wurden gemessen. Auch wurden keine Patienten mit Lungenödem eingeschlossen. Huber, Kraski, et al. (2014) zeigten mit 401 Messungen an 45 Patienten eine deutlich höhere Fallzahl. Die dort erhobenen Ergebnisse waren jedoch für den klinischen Alltag nicht vollständig zufriedenstellend.

Um die Raumtemperatur-TPTD für den klinischen Gebrauch zu verbessern und alltagstauglicher zu gestalten, wurde in der vorliegenden Studie die Standardmethode mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung mit der TPTD mit ungekühltem Injektat verglichen. Bei der Raumtemperatur-TPTD wurde zum Ausgleich der geringeren Indikatormenge ein erhöhtes Volumen von 20 ml verwendet.

4.1. TPTD mit Raumtemperaturinjektat

4.1.1. Akzeptanz der Methode

Die Akzeptanz einer neuen Methode und damit die Austauschbarkeit der alten Methode stellt schlussendlich eine klinische Entscheidung dar. Allgemein kann eine neue Methode akzeptiert werden, wenn sie mindestens genauso gut wie die bestehende Methode ist. Auch wenn sie in Teilaspekten schlechter ist, dafür aber andere Vorteile, wie beispielsweise eine geringere Invasivität, vorweist, kann eine neue Methode insgesamt als genauso gut, oder sogar als besser für den klinischen Alltag geeignet angesehen werden (Cecconi et al., 2009).

Zuerst wurden die mittleren Differenzen von HI, GEDVI und ELVWI der vorliegenden Studie betrachtet. Bei der TPTD mit Raumtemperaturindikator wurden alle drei Hauptgrößen leicht, aber signifikant, höher geschätzt als bei der Standard-TPTD mit gekühltem Indikator. Der HI war durchschnittlich um $0,06 \pm 0,35$ l/min/m², der GEDVI um $3,94 \pm 77,60$ ml/m² und der EVLWI um $0,58 \pm 1,20$ ml/kg erhöht. Die Differenzen fielen relativ gesehen gering aus, sodass die durchschnittliche Genauigkeit sehr gut war. Um die mittleren Differenzen aus verschiedenen Wertebereichen besser vergleichen zu

können, wurde zusätzlich jeweils das Verhältnis zwischen der Differenz und dem Mittelwert aus beiden Methoden berechnet. Dieses Verhältnis betrug beim HI 1,5 %, beim GEDVI 0,5 % und beim EVLWI 5,1 %. Im Alltag wird bei der TPTD eine Abweichung der einzelnen Messungen von bis zu 15 % vom Mittelwert aller Messungen akzeptiert (Hofkens et al., 2015). Wird diese Grenze als grober Richtwert verwendet, sind die drei Methoden-Differenzen für den klinischen Alltag akzeptabel.

Neben der Genauigkeit ist allerdings auch die Präzision einer Messmethode von Bedeutung. Um diese zu überprüfen, werden die Übereinstimmungsgrenzen und der Percentage Error verwendet (Cecconi et al., 2009). Innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen 95 % der Messpaare. Das heißt, dass nahezu alle Messpaare der zwei Methoden enger beieinanderliegen als diese Grenzen. Daraus folgt die Akzeptanz einer neuen Methode, wenn der Bereich, den die Übereinstimmungsgrenzen umschließen, als Abweichung zwischen den Verfahren im klinischen Alltag annehmbar ist (Bland & Altman, 1999). Da die Übereinstimmungsgrenzen allerdings auch von der Höhe der Werte abhängig sind und somit mit derselben Methode bei höheren Werten weiter und umgekehrt bei niedrigeren Werten enger ausfallen, wurde der Percentage Error eingeführt. Dieser gibt die Übereinstimmungsgrenzen in Bezug auf den Mittelwert an. In vielen Studien werden zwar die Übereinstimmungsgrenzen und der Percentage Error errechnet, jedoch werden anschließend keine objektiven Kriterien zur Annahme oder Ablehnung der Methode anhand dieser statistischen Größen angegeben (Critchley & Critchley, 1999). Critchley und Critchley (1999) errechneten daher einen PE von 30 % als Grenzwert für die Annahme einer Methode zur Messung des HI.

4.1.1.1. Herzindex

Die Übereinstimmungsgrenzen des HI umfassten in der vorliegenden Studie einen Bereich von 1,38 l/min/m² (-0,63 l/min/m² bis 0,75 l/min/m²) bzw. mit 95 %-KI von 1,50 l/min/m² (-0,69 l/min/m² bis 0,81 l/min/m²). Dieser Bereich erscheint zunächst sehr groß und damit klinisch relevant. Die Abweichungen entsprachen jedoch einem PE von 17,4 %, der weit unter dem akzeptierten Grenzwert von 30 % lag.

Allgemein fließen in den Grenzwert sowohl die Präzision der verwendeten Standardmethode als auch die der zu testenden Alternativmethode ein. Dadurch kann eine sehr

gute Präzision der Standardmethode trotz einer schlechten Präzision der Alternativmethode zur Akzeptanz dieser Alternativmethode führen, solange der Grenzwert von 30 % nicht überschritten wird. Trotzdem ist in dem eben erklärten theoretischen Fall die Alternativmethode in Bezug auf die Präzision der Messungen merklich schlechter (Cecconi et al., 2009).

Aufgrund dieses allgemeinen Sachverhaltes wurden die Standardmethode und die Alternativmethode der vorliegenden Studie noch einmal getrennt voneinander analysiert. Bei der Standardmethode umfassten die Übereinstimmungsgrenzen des HI einen Bereich von $0,87 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,40 \text{ l/min/m}^2$ bis $0,47 \text{ l/min/m}^2$) bzw. mit 95 %-KI von $0,94 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,43 \text{ l/min/m}^2$ bis $0,51 \text{ l/min/m}^2$). Der PE lag bei 11,0 %. Bei der Alternativmethode lagen 95 % der Messpaare innerhalb eines Bereichs von $0,98 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,50 \text{ l/min/m}^2$ bis $0,48 \text{ l/min/m}^2$) bzw. mit 95 %-KI von $1,06 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,54$ bis $0,52 \text{ l/min/m}^2$). Der PE war hier 12,3 %. Die Abweichungsbereiche des HI der beiden Messmethoden waren damit ähnlich weit.

Wie in Abbildung 20 ersichtlich gab es einen deutlich erkennbaren Ausreißer bei der Raumtemperatur-TPTD. Dieser liegt sehr weit von den restlichen Messpaaren entfernt. Daher ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass dieser Ausreißer aufgrund eines äußeren Einflusses, der nicht mit der Messmethode zusammenhängt, verursacht wurde. Aufgrund dessen wurden dieselben Berechnungen der Alternativmethode noch einmal ohne den genannten Ausreißer durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine mittlere Differenz von $-0,003 \pm 0,22 \text{ l/min/m}^2$ anstatt wie zuvor $-0,009 \pm 0,25 \text{ l/min/m}^2$. Die Übereinstimmungsgrenzen umschlossen einen Bereich von $0,87 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,44 \text{ l/min/m}^2$ bis $0,43 \text{ l/min/m}^2$) bzw. mit 95 %-KI von $0,95 \text{ l/min/m}^2$ ($-0,48 \text{ l/min/m}^2$ bis $0,47 \text{ l/min/m}^2$). Der PE lag bei 10,8 %. Mit Ausreißer stimmten die Abweichungsbereiche (Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen) bereits gut überein, bei Ausschluss des Ausreißers verbesserte sich die Übereinstimmung noch zusätzlich. Der große Abweichungsbereich von insgesamt $1,50 \text{ l/min/m}^2$ zwischen den TPTD-Methoden wurde folglich zu ähnlichen Anteilen durch Messschwankungen beider Methoden verursacht, also auch durch Messschwankungen der Standardmethode. Dies spiegelt sich auch in den ähnlichen Wiederholbarkeitskoeffizienten von $0,43 \text{ l/min/m}^2$ für die Standard-TPTD und $0,49 \text{ l/min/m}^2$ für die Raumtemperatur-TPTD wieder.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist neben der exakten Bestimmung der Messwerte die Einordnung der Messpaare in dieselbe Behandlungskategorie. Dies war bezüglich des HI in 90,7 % der Fälle möglich. 9,3 % der Fälle wurden eine Kategorie höher oder tiefer eingeordnet. Dahingegen wurde kein einziger Fall entgegengesetzten Kategorien zugeordnet. Wurde zusätzlich eine zufällig richtige Einteilung ausgeschlossen, ergab sich weiterhin eine gute Übereinstimmung mit einem Kappa-Wert von 0,72. Werte zwischen 0,61 - 0,80 stellen eine gute Übereinstimmung dar und Werte von 0,81 - 1,00 eine sehr gute (Landis & Koch, 1977).

Diese Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass die Alternativmethode mit 20 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung zur Bestimmung des HI im klinischen Alltag geeignet ist.

4.1.1.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex

Die Übereinstimmungsgrenzen des GEDVI umfassten einen Bereich von 304,18 ml/m² (-148,15 ml/m² bis 156,03 ml/m²) bzw. mit 95 %-KI von 330,30 ml/m² (-161,21 ml/m² bis 169,09 ml/m²). Auch dieser Bereich von 330,30 ml/m² erschien zunächst sehr weit. Weichen GEDVI-Messungen um 330,30 ml/m² voneinander ab, ist dies klinisch relevant. Der PE betrug 19,2 %. Für den GEDVI gibt es keine Studien, die einen Grenzwert für den PE definieren. Wird jedoch der Grenzwert des HI angewandt, liegt der PE des GEDVI wiederum weit unterhalb des Grenzwertes von 30 %.

Um die Abweichungen genauer zu untersuchen wurden die Messmethoden abermals getrennt voneinander betrachtet. Die Übereinstimmungsgrenzen des GEDVI bei der Standardmethode mit gekühltem Indikator schlossen einen Bereich von 177,17 ml/m² (-81,71 ml/m² bis 95,46 ml/m²) bzw. mit 95 %-KI von 192,39 ml/m² (-89,32 ml/m² bis 103,07 ml/m²) ein. Der PE betrug 11,2 %. Die Alternativmethode umschloss einen Bereich von 196,62 ml/m² (-96,37 ml/m² bis 100,25 ml/m²) bzw. mit 95 %-KI von 213,50 ml/m² (-104,81 ml/m² bis 108,69 ml/m²). Der PE war 12,4 %.

Auch beim GEDVI gab es einen deutlichen Ausreißer bei der Raumtemperatur-TPTD (siehe Abbildung 21). Dabei handelte es sich um dieselbe Messung wie schon beim HI. Die Berechnung der Raumtemperaturwerte wurde ebenfalls ohne diesen Ausreißer erneut durchgeführt. Dabei umschlossen die Übereinstimmungsgrenzen einen Bereich von 175,44 ml/m² (-84,65 ml/m² bis 90,79 ml/m²) bzw. mit 95 %-KI von 190,52 ml/m²

(-92,19 ml/m² bis 98,33 ml/m²). Der PE lag nun bei 11,1 %. Der Grad der Abweichungen zwischen den Messungen war genauso hoch wie bei der Standardmethode. Sowohl die Standardmethode, als auch die Alternativmethode trugen mit und ohne Ausreißer zu ähnlichen Anteilen zum großen Abweichungsbereich von insgesamt 330,30 ml/m² zwischen den TPTD-Methoden bei. Dies wurde wiederum von ähnlichen Wiederholbarkeitskoeffizienten von 88,59 ml/m² für die Standard-TPTD und von 98,31 ml/m² für die Raumtemperatur-TPTD bestätigt.

Die Kategorieuordnung der GEDVI-Werte ergab eine Übereinstimmung von 79,1 %. 19,7 % wurden in die nächst höhere oder nächst niedrigere Gruppe eingeteilt und 1,2 % wurden in entgegengesetzte Gruppen eingeteilt. Damit lagen in Summe ca. 20 % Falscheinteilungen vor, von denen 1,2 % in entgegengesetzte Kategorien eingeteilt wurden. Mit einem Kappa-Wert von 0,68 ergab sich eine gute Übereinstimmung. Der Grad an Falscheinteilungen erscheint hoch. Da die Falscheinteilungen jedoch auf der Messgenauigkeit beider Verfahren beruhten, wie in diesem Abschnitt aufgezeigt wurde, ist die Raumtemperatur-TPTD für den GEDVI im klinischen Alltag akzeptabel.

Wie in Abbildung 16 gezeigt, nahmen die Unterschiede zwischen beiden Methoden mit einem steigenden GEDVI leicht zu. Daher wurden zusätzlich daran angepasste Übereinstimmungsgrenzen berechnet. Diese erscheinen allerdings zu weit, da nur noch vier Messpaare außerhalb dieser Grenzen liegen. Das sind ca. 1 % statt den normalerweise ca. 5 %. Innerhalb der ursprünglichen Übereinstimmungsgrenzen liegen jedoch die normalerweise angenommenen ca. 95 % der Messpaare. Anzunehmen ist, dass die Ursache in einem Ausreißer liegt, der in Abbildung 16 ersichtlich ist. Aufgrund dessen scheinen die ursprünglich verwendeten Übereinstimmungsbereiche für den klinischen Alltag ausreichend zu sein. Bei sehr hohen oder unplausibel erscheinenden GEDVI-Werten sollte jedoch gekühlter Indikator verwendet werden.

4.1.1.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Der Streubereich des EVLWI lag bei 4,73 ml/kg (-1,78 ml/kg bis 2,95 ml/kg) bzw. mit 95 %-KI bei 5,13 ml/kg (-1,98 ml/kg bis 3,15 ml/kg). Der Percentage Error betrug damit 20,7 %. Wie für den GEDVI gibt es auch für den EVLWI keine Studien zu einem geeigneten Grenzwert des PE. Der Streubereich wirkte, wie schon beim HI und beim

GEDVI, mit maximal 5,13 ml/kg sehr weit und klinisch nicht akzeptabel, auch wenn der PE deutlich unter einem möglichen Grenzwert von 30 % lag.

Auch hier wurden daher die beiden Messmethoden wieder getrennt voneinander betrachtet. Die Übereinstimmungsgrenzen der Standardmethode mit gekühltem Indikator umfassten einen Bereich von 4,47 ml/kg (-2,12 ml/kg bis 2,35 ml/kg) bzw. mit 95 %-KI von 4,73 ml/kg (-2,31 ml/kg bis 2,42 ml/kg). Der PE betrug 20,1 %. Die Spannweite des Streubereichs der Raumtemperatur-TPTD war 5,64 ml/kg (-2,74 ml/kg bis 2,90 ml/kg) bzw. mit 95 %-KI 6,12 ml/kg (-2,98 bis 3,14 ml/kg). Der PE war 24,1 %. Der obige Streubereich von maximal 4,73 ml/kg kam damit wiederum durch die Messungenauigkeiten beider Methoden zustande. Die Wiederholbarkeitskoeffizienten lagen bei 2,23 ml/kg für die Standard-TPTD und bei 2,82 ml/kg bei der Raumtemperatur-TPTD. Der Anteil der Alternativmethode an der gesamten Ungenauigkeit fiel dieses Mal höher aus.

Um die klinischen Auswirkungen dieser Abweichungen zu untersuchen, wurde die Behandlungsgruppenzugehörigkeit der Messpaare überprüft. 84,5 % der Fälle wurden derselben Gruppe zugeordnet, wohingegen 15,5 % eine Kategorie höher oder tiefer eingeteilt wurden. Eine entgegengesetzte Einteilung erfolgte nicht. Trotz der Abweichungen in den gemessenen Wertepaaren erfolgte damit zu ca. 85 % die richtige Gruppeneinteilung. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung mit einem Kappa-Wert von 0,75. Somit kann die Raumtemperatur-TPTD auch bezüglich des EVLWI empfohlen werden. Jedoch sollte auch hier bei unplausiblen Werten gekühlter Indikator verwendet werden.

Es ist wahrscheinlich, dass die Übereinstimmungsgrenzen von HI, GEDVI und EVLWI durch das Entfernen von Ausreißern bereits während der TPTD-Messungen beeinflusst wurden. Jedoch wurden für beide TPTD-Methoden dieselben Kriterien angewandt. Auch entspricht dieses Vorgehen der allgemeinen klinischen Praxis. Da bei der Raumtemperatur-TPTD häufiger Mehrfachmessungen durchgeführt werden mussten als bei der Standard-TPTD (115 vs. 80), ist die Präzision der Alternativmethode trotz ähnlicher PE beider Methoden potenziell etwas schlechter. Dies sollte jedoch keinen

großen Einfluss im klinischen Alltag haben, da auch hier dieselben Regeln für Ausreißer angewendet werden.

Eine noch größere Übereinstimmung durch die Verbesserung der Präzision hätte wahrscheinlich mit der Verwendung von drei Indikatorboli pro Messmethode erreicht werden können (Monnet et al., 2011). Da die injizierte Gesamtmenge an Indikator (mind. 105 ml) jedoch in diesem Fall sehr hoch geworden wäre und dadurch eventuell dem Patienten geschadet oder die Messung selbst stark beeinflusst hätte, wurde davon Abstand genommen.

Neben der Übereinstimmung wurde die Reliabilität der einzelnen Methoden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten r miteinander verglichen. Hier zeigten sich sowohl für den HI ($r_{\text{kalt}}=97,5\%$, $r_{\text{warm}}=97,2\%$), den GEDVI ($r_{\text{kalt}}=96,1\%$, $r_{\text{warm}}=95,4\%$), als auch den EVLWI ($r_{\text{kalt}}=96,4\%$, $r_{\text{warm}}=94,9\%$) ähnliche Werte bei beiden Methoden. Diese Werte sind allerdings nur mit Vorsicht interpretierbar. Wie bereits erwähnt, wurden bei großen Differenzen zwischen den aufgezeichneten Messwerten einzelne Messungen aus der Wertung herausgenommen. Die Korrelationskoeffizienten wurden daher nur zum Vergleich der Reliabilität zwischen den Methoden verwendet und nicht, um die allgemeine Reliabilität der Methoden zu bestimmen. Trotz der nahezu gleichen Korrelationskoeffizienten muss von einer schlechteren, tatsächlichen Reliabilität der Raumtemperatur-TPTD ausgegangen werden, da bei dieser Methode häufiger Ersatzmessungen aufgrund von Ausreißern durchgeführt werden mussten.

4.1.2. Vergleich der TPTDs mit Raumtemperaturindikator

Bei der TPTD mit Raumtemperaturindikator wurden alle drei Hauptgrößen HI, GEDVI und EVLWI höher geschätzt als bei der TPTD mit gekühltem Indikator. Dies entsprach den Ergebnissen von Huber, Kraski, et al. (2014) und Faybik et al. (2004). Olma (2006) untersuchte nur das HZV. Auch hier wurden die Werte der Raumtemperatur-TPTD im Vergleich zur TPTD mit gekühltem Indikator höher geschätzt.

Um das Verständnis der folgenden Ergebnisse und Vergleiche zu erleichtern, wird zunächst ein kurzer Überblick über das Vorgehen in den Studien zum Vergleich der TPTD mit Raumtemperaturindikator und der TPTD mit gekühltem Indikator gegeben:

- Vorliegende Studie: Vergleich der TPTD mit **20 ml** 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei **Raumtemperatur** mit der TPTD mit **15 ml gekühlter** 0,9 %-iger NaCl-Lösung
- Huber, Kraski, et al. (2014): Vergleich der TPTD mit **15 ml** 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei **Raumtemperatur** mit der TPTD mit **15 ml gekühlter** 0,9 %-iger NaCl-Lösung
- Faybik et al. (2004): Vergleich der TPTD mit **20 ml** 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei **Raumtemperatur** mit der TPTD mit **20 ml gekühlter** 0,9 %-iger NaCl-Lösung
- Olma (2006): Vergleich der TPTD mit **10 ml** 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei **Raumtemperatur** mit der TPTD mit **10 ml gekühlter** 0,9 %-iger NaCl-Lösung **und** Vergleich der TPTD mit **15 ml** 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei **Raumtemperatur** mit der TPTD mit **10 ml gekühlter** 0,9 %-iger NaCl-Lösung

4.1.2.1. Herzindex

Die mittlere Differenz des HI fiel bei den ersten drei Raumtemperatur-TPTDs gering aus (vorliegende Studie: $0,06 \pm 0,35$ l/min/m²; Huber, Kraski, et al. (2014): $0,15 \pm 0,52$ l/min/m²; Faybik et al. (2004): $0,2 \pm 0,35$ l/min/m²; zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Daten von Faybik et al. (2004) in ± 1 SD umgerechnet. Dies gilt auch für alle nachfolgenden Ergebnisse). Dies entsprach, bezogen auf den jeweiligen Mittelwert beider Messmethoden, einer Abweichung von 1,5 %, 3,2 % bzw. 5,1 %. Die mittlere Differenz des HZV betrug bei Olma (2006) bei der Raumtemperatur-TPTD mit einem Injektatvolumen von 10 ml $0,2 \pm 1,6$ l/min und mit einem Volumen von 15 ml $0,74 \pm 1,01$ l/min im Vergleich zur Standard-TPTD. Da diese Ergebnisse nicht indiziert angegeben wurden, wurde dies vom Verfasser der vorliegenden Arbeit nachgeholt. Es ergab sich eine mittlere Differenz des HI von $0,10 \pm 0,83$ l/min/m² für das 10 ml Raumtemperaturinjektat und von $0,37 \pm 0,51$ l/min/m² für ein Injektatvolumen von 15 ml bei Raumtemperatur. Die prozentuale Abweichung konnte nicht berechnet werden, da von Olma (2006) keine Mittelwerte des HZV der einzelnen Messmethoden angegeben wur-

den. Überraschenderweise zeigte sich eine schlechtere mittlere Differenz bei der Verwendung von 15 ml ungekühltem Indikator im Vergleich zu 10 ml Raumtemperaturinjektat. Aufgrund der fehlenden Mittelwerte des HZV kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies an Unterschieden zwischen den Patientenkollektiven lag.

Der Percentage Error ähnelte sich ebenfalls bei den ersten drei Verfahren mit 17,4 % in der vorliegenden Studie, 21,9 % bei Huber, Kraski, et al. (2014) und 17,6 % bei Faybik et al. (2004). Er lag damit jeweils deutlich unter dem empfohlenen Grenzwert von 30 % (Critchley & Critchley, 1999). Von Faybik et al. (2004) wurden weder der PE noch der Mittelwert der Messungen bei Raumtemperatur angegeben. Diese wurden aus der zur Verfügung stehenden mittleren Differenz und des Mittelwertes der Standard-TPTD vom Autor der vorliegenden Studie berechnet. Dies gilt auch für alle nachfolgenden PEs und Mittelwerte der Raumtemperatur-TPTD. Von Olma (2006) wurde der PE weder angegeben noch konnte er mit den vorliegenden Daten berechnet werden. Eine grobe Analyse der Standardabweichungen der mittleren Differenzen zeigte bei der Verwendung von 15 ml Raumtemperaturinjektat (SD: 0,51 l/min/m²) eine ähnliche Abweichung wie bei Huber, Kraski, et al. (2014). Die Injektion von lediglich 10 ml ungekühlten Indikatoren resultierte in einer merklich höheren Standardabweichung (SD: 0,83 l/min/m²)

4.1.2.2. Globaler enddiastolischer Volumenindex

In der Studie von Faybik et al. (2004) wurde nur der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI) angegeben, nicht der GEDVI. Um eine einheitliche Vergleichsbasis für die Studien zu schaffen, wurde der ITBVI vom Verfasser der vorliegenden Arbeit in den GEDVI umgerechnet und die dazugehörige mittlere Differenz bestimmt. Es war jedoch nicht möglich, die Standardabweichung und somit den Percentage Error des GEDVI zu berechnen, sodass diese beiden Größen nur für den ITBVI angegeben werden.

Die mittlere Differenz des GEDVI unterschied sich nur leicht zwischen den Studien. Wurde die TPTD bei Raumtemperatur mit 20 ml durchgeführt, ergab sich jeweils eine minimale mittlere Differenz des GEDVI von 0,5 % (vorliegende Studie: 3,94 ± 77,60 ml/m² vs. Faybik et al. (2004): GEDVI: 3,92 ml/m²; ITBVI: 4,9 ± 97 ml/m²). Die mittlere Differenz bei Verwendung von 15 ml Raumtemperaturindikator lag bei 3,1 % und war damit ebenfalls gut (Huber, Kraski, et al. (2014): 30,47 ± 144,62 ml/m²).

Bezüglich des Percentage Errors unterschieden sich die Methoden jedoch. Es zeigte sich kein Unterschied, solange die TPTD bei Raumtemperatur mit 20 ml durchgeführt wurde. In der vorliegenden Studie lag der Percentage Error bei 19,2 % und in der Studie von Faybik et al. (2004) bei 20,0 %. Bei Faybik et al. (2004) wurde der Percentage Error mit dem ITBVI berechnet. Im Vergleich dazu fiel der Percentage Error bei Raumtemperatur-TPTD mit 15 ml deutlich höher aus und lag bei 29,2 % (Huber, Kraski, et al., 2014). Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei der Raumtemperatur-TPTD ein Indikatorvolumen von mindestens 20 ml verwendet werden sollte, um eine ausreichend hohe Präzision zu erzielen.

Wie bereits erwähnt, wurde in der Zeit zwischen der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) und der vorliegenden Studie ein Korrekturalgorithmus für femorale GEDVI-Messungen in die PiCCO-Software integriert. Um auszuschließen, dass dies der Grund für die vergleichsweise besseren Ergebnisse der vorliegenden Studie war, wurden die Messwerte von Huber, Kraski, et al. (2014) mit Hilfe desselben Algorithmus und des vorliegenden Datensatzes von damals (Kraski & Huber, 2011) nachkorrigiert. Anschließend wurden die korrigierten Werte noch einmal mit den Messwerten der vorliegenden Studie verglichen. Durch die Korrektur der femoral gemessenen Werte ergab sich insgesamt eine bessere Übereinstimmung der transpulmonalen Thermodilution mit 15 ml gekühlter und ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung (unkorrigierte mittlere Differenz: $30,47 \pm 144,62$ ml/m² vs. korrigiert: $27,73 \pm 116,78$ ml/m²; PE: 29,2 % vs. 25,5 %). Trotzdem waren die Ergebnisse dieser Methode sowohl insgesamt ($27,73 \pm 116,78$ ml/m² vs. $3,94 \pm 77,60$ ml/m²; $p < 0,001$; PE: 25,5 % vs. 19,2 %), als auch bei alleiniger Betrachtung der femoralen ZVK-Lage ($20,87 \pm 128,03$ ml/m² vs. $-4,97 \pm 76,50$ ml/m²; $p = 0,002$; PE: 27,3 % vs. 19,5 %) schlechter als die Ergebnisse der in der vorliegenden Studie untersuchten Methode mit 20 ml ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die in dieser Studie verbesserten Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) nur zu einem geringen Teil mit dem Korrekturalgorithmus zusammenhängen.

4.1.2.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Der EVLWI wies bei allen drei Studien eine ähnliche mittlere Differenz auf. In der vorliegenden Studie betrug sie $0,58 \pm 1,20$ ml/kg, bei Huber, Kraski, et al. (2014) $0,59 \pm 2,11$ ml/kg und bei Faybik et al. (2004) $0,535 \pm 0,75$ ml/kg. Die Abweichungen bezogen

auf den Mittelwert lagen bei 5,1 %, 4,2 % und 7,1 %. Einzig die Standardabweichung und damit der Percentage Error unterschieden sich deutlich. Dieser lag bei 20,7 % (vorliegende Studie), 29,3 % (Huber, Kraski, et al., 2014) sowie 19,4 % (Faybik et al., 2004). Bei der Verwendung von jeweils 20 ml Raumtemperaturinjektat in der vorliegenden Studie und bei Faybik et al. (2004) zeigte sich jeweils ein um ca. 10 Prozentpunkte niedrigerer Percentage Error im Vergleich zur TPTD mit 15 ml Raumtemperaturinjektat. Damit scheint in Bezug auf den EVLWI weniger die Genauigkeit unter einer geringeren Indikatormenge bei Raumtemperatur-TPTD zu leiden, sondern vielmehr die Präzision.

Zusammenfassend waren die mittleren Differenzen sowohl für den HI, den GEDVI, als auch den EVLWI in der vorliegenden Studie, der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) und der Studie von Faybik et al. (2004) bei Raumtemperatur-TPTD akzeptabel. Die mittleren Differenzen von Olma (2006) sind aufgrund der fehlenden Daten und der geringen Anzahl an Messungen pro Patientenkollektiv (je 80) schwer zu beurteilen. Dabei wäre rein von der Höhe der Differenz die Raumtemperatur-TPTD mit 10 ml Injektat akzeptabel. Im Gegensatz dazu wirkt die TPTD mit einem Injektatvolumen von 15 ml ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung mit einer mittleren Differenz von 0,37 l/min/m² nicht für den klinischen Alltag geeignet. Huber, Kraski, et al. (2014) erzielten mit derselben Indikatormenge von 15 ml ungekühlten Injektats deutlich bessere Ergebnisse. Da in der letztgenannten Studie eine mehr als viermal so hohe Anzahl an Messungen durchgeführt wurde, sind diese Ergebnisse besser für eine Schlussfolgerung geeignet.

Für eine ausreichende Präzision sollte in Bezug auf den GEDVI und den EVLWI ein erhöhtes Volumen von 20 ml ungekühlten Indikators verwendet werden. Durch den Vergleich mit der Studie von Olma (2006) ist außerdem anzunehmen, dass für die Präzision der HI-Messung ein Mindestvolumen von 15 ml ungekühlten Indikators notwendig ist.

Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse der vorliegenden Studie, der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) und der Studie von Faybik et al. (2004) in Tabelle 7 und Tabelle 8 gegenübergestellt. Die Inhalte einiger Spalten werden im Laufe der Diskussion noch näher betrachtet.

Tabelle 7: Vergleich der TPTDs mit Raumtemperaturindikator

TPTD Charakteristika (Mittelwert ± SD; Prozent)		Huber, Kraski, et al. (2014) bzw. mittels vorliegendem Datensatz berechnete Werte (*) (Kraski & Huber, 2011)							Faybik et al. (2004)	
Studie	Vorliegende Studie			Beide	Femoral (*)	Jugulär (*)	Beide inkl. femoral _{korrigiert} (*)	Femoral _{korrigiert} (*)	Jugulär / subclavial	Jugulär / subclavial
	ZVK Methode	Beide	Femoral							
HI in l/min/m ²	Warm	4,02 ± 1,06	4,15 ± 1,04	4,70 ± 1,60	5,55 ± 1,70	4,40 ± 1,46	-	-	4,0 ¹	
	Kalt	3,96 ± 1,00	4,13 ± 0,95	4,54 ± 1,52	5,39 ± 1,66	4,25 ± 1,35	-	-	3,8 ± 1,1	
	Differenz	0,06 ± 0,35	0,03 ± 0,39	0,15 ± 0,52	0,16 ± 0,68	0,15 ± 0,45	-	-	0,2 ± 0,35	
GEDVI in ml/m ² (2004; ITBVI in ml/m ²)	PE	17,4 %	18,5 %	21,9 %	24,5 %	20,2 %	-	-	17,6 % ^s	
	Warm	793 ± 163	767 ± 154	985 ± 294	1213 ± 308	905 ± 244	912 ± 235 ⁴	929 ± 205 ⁴	763 ¹ (954) ¹	
	Kalt	789 ± 159	772 ± 152	954 ± 269	1181 ± 271	875 ± 218	884 ± 211 ⁴	908 ± 186 ⁴	759 ² (949 ± 214)	
EVLWI in ml/kg	PE	19,2 %	19,5 %	29,2 %	34,7 %	24,8 %	25,5 % ⁴	27,3 % ⁴	(20,0 %) ^s	
	Warm	11,7 ± 4,5	12,1 ± 4,4	14,4 ± 7,8	14,8 ± 7,5	14,2 ± 7,9	-	-	7,8 ¹	
	Kalt	11,1 ± 4,2	11,5 ± 4,2	13,8 ± 7,3	13,6 ± 6,7	13,9 ± 7,5	-	-	7,3 ± 2,8	
Differenz	PE	0,58 ± 1,20	0,65 ± 1,22	0,59 ± 2,11	1,18 ± 2,97	0,39 ± 1,67	-	-	0,535 ± 0,75	
	Warm	20,7 %	20,3 %	29,3 %	40,9 %	23,3 %	-	-	19,4 % ^s	
	Kalt	20,7 %	20,3 %	29,3 %	40,9 %	23,3 %	-	-	19,4 % ^s	

Folgende Berechnungen wurden vom Verfasser der vorliegenden Arbeit durchgeführt:

¹ Die TPTD-Werte bei Raumtemperatur wurden mit Hilfe der Werte der Standard-TPTD und der mittleren Differenz berechnet.

² Von Faybik et al. (2004) wurde nur der ITBVI anstatt dem GEDVI gemessen. GEDVI_{kalt} und die mittlere Differenz wurden daher mit folgender Formel berechnet: ITBVI = 1,25 x GEDVI (Isakow & Schuster, 2006)

^s Der PE wurde mit Hilfe der angegebenen TPTD-Werte der Standardmethode und der mittleren Differenz sowie der errechneten TPTD-Werte der Raumtemperaturmethode berechnet.

⁴ Die Korrektur wurde mit Hilfe des in Kapitel 2.6.2.6 erklärten Korrekturalgorithmus durchgeführt.

Tabelle 8: Vergleich der Patientencharakteristika der TPTDs mit Raumtemperaturindikator

Patientencharakteristika pro Patient (Mittelwert \pm SD; Absolute und relative Häufigkeit; Spannweite)		Huber, Kraski, et al. (2014)	Faybik et al. (2004)
Studie			
Anzahl der Patienten		60	15
Geschlecht			
	Männlich	33 (55,0 %)	13 (86,7 %)
	Weiblich	27 (45,0 %)	2 (13,3 %)
Alter in Jahren		65,2 \pm 12,3	58 (42 - 81)
Größe in cm		171,4 \pm 7,5	173 (163 - 186)
Gewicht in kg		73,4 \pm 14,1	82 (46 - 115)
APACHE II-Score in Punkten		24,7 \pm 7,7	27 (16 - 44)
Hauptdiagnose			
	Leberzirrhose / Leberversagen	7 (11,7 %)	2 (13,3 %)
	Pneumonie / ARDS	11 (18,3 %)	0 (0 %)
	Sepsis	24 (40,0 %)	8 (53,3 %)
	Kardiogener Schock / REA / LAE	6 (10,0 %)	0 (0 %)
	ZNS-Affektion	1 (1,7 %)	0 (0 %)
	Pankreatitis / Gastrointestinale Blutung	10 (16,7 %)	2 (13,3 %)
	Postoperativ	1 (1,7 %)	3 (20,0 %)
Patientencharakteristika pro Messung (Absolute und relative Häufigkeit)			
Anzahl der Messungen		407	144
ZVK-Lage			
	V. femoralis	243 (59,7 %)	0 (0 %)
	V. jugularis / subclavia	164 (40,3 %)	144 (100 %)
Herzrhythmus			
	Sinusrhythmus	363 (89,2 %)	-
	Absolute Arrhythmie	44 (10,8 %)	-
(Be-)Atmung			
	Spontanatmung	150 (36,9 %)	0 (0 %)
	Druckunterstützt	199 (48,9 %)	144 (100 %)
	Druckkontrolliert	58 (14,3 %)	53 (13,2 %)

Studie	Vorliegende Studie	Huber, Kraski, et al. (2014)	Faybik et al. (2004)
Patientencharakteristika pro Messung (Absolute und relative Häufigkeit)			
Vasopressoren	Adrenalin	6 (1,5 %)	135 (33,7 %)
	Noradrenalin	168 (41,3 %)	-
	Terlipressin	15 (3,7 %)	-

4.1.3. Mögliche Gründe für eine Überschätzung der Werte bei Raumtemperatur-TPTD

Sowohl der HI, als auch der GEDVI und der EVLWI werden bei der Messung mit Raumtemperaturindikator überschätzt. Aufgrund des geringeren Temperaturunterschiedes zwischen dem Raumtemperaturinjektat und der Bluttemperatur resultiert ein gewisser „Indikatorverlust“ bei der Raumtemperaturmethode im Vergleich zur Standardmethode mit gekühltem Injektat. Um dies auszugleichen, wurde in der vorliegenden Studie ein höheres Injektatvolumen bei Verwendung von ungekühltem Indikator benutzt. Die Indikatormenge wird mit Hilfe des Volumens und der Temperatur folgendermaßen berechnet (Rubini et al., 1995):

$$\text{Indikatormenge} = (T_b - T_i) \times V_i \times K$$

Hierbei gilt: $T_b \triangleq$ Bluttemperatur; $T_i \triangleq$ Injektattemperatur; $V_i \triangleq$ Volumen des Injektats; $K \triangleq$ Konstante \triangleq Produkt aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität des Injektats.

Das spezifische Gewicht einer NaCl-Lösung beträgt $1,005 \frac{g}{ml}$, die spezifische Wärmekapazität $0,997 \frac{cal}{g \cdot ^\circ C}$ (Ganz & Swan, 1972). Daraus ergibt sich bei der Verwendung von NaCl-Lösung als Indikator eine Konstante (K) von $1,002 \frac{cal \cdot g}{g \cdot ^\circ C \cdot ml}$. Die Einheiten wurden von Renner et al. (1993) übernommen, da von Ganz und Swan (1972) diesbezüglich keine Angaben gemacht wurden. Damit ergibt sich unter der Annahme einer Bluttemperatur von $37 \text{ }^\circ C$ bei der Standardmessung mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung ($4 \text{ }^\circ C$) eine Indikatormenge von 534,6 cal. Die Indikatormenge bei der Raumtemperatur-TPTD ($22 \text{ }^\circ C$) beträgt 324 cal. Es resultiert ein Indikatorverlust von 210,6 cal bzw. knapp 40 % bei der TPTD mit ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung im Vergleich zur Standard-TPTD. Die geringere Indikatormenge spiegelte sich im geringeren maximalen Temperaturunterschied in der A. femoralis bei TPTD mit Raumtemperaturindikator im Vergleich zur Standard-TPTD wieder ($0,15 \pm 0,05 \text{ }^\circ C$ vs. $0,23 \pm 0,07 \text{ }^\circ C$; $p < 0,001$). Um eine Indikatormenge von 534,6 cal bei der TPTD mit ungekühltem Indikator von $22 \text{ }^\circ C$ zu erreichen, müsste rechnerisch ein Indikatorvolumen von 33 ml injiziert werden. Dies wäre im klinischen Alltag aufgrund der Standardspritzengröße von maximal 20 ml jedoch nicht praktikabel. Zusätzlich würde so eine Volumenüberladung bei bereits prädisponierten Patienten riskiert werden. Aufgrund der guten Übereinstimmung

beider Methoden, wie in Kapitel 4.1.1 bereits erläutert, ist eine weitere Erhöhung des Volumens auch nicht erforderlich. Die Indikatormenge von 20 ml ungekühlter 0,9 %iger NaCl-Lösung scheint für den klinischen Alltag ausreichend zu sein.

Trotzdem ist zu erläutern, inwiefern die geringere Indikatormenge die gemessenen Werte des HI, GEDVI und EVLWI bei Raumtemperatur-TPTD beeinflussen könnte.

4.1.3.1. Herzindex

Bei Indikatordilutionsmethoden zeigt sich ein Indikatorverlust in der Überschätzung des HI (Beaulieu et al., 2005). Beim Pulmonalkatheter gleicht ein Korrekturfaktor einen Indikatorverlust aus, der durch das Totraumvolumen des Katheters und durch die Wärmeabgabe an den Katheter verursacht wird (Renner et al., 1993; Rubini et al., 1995).

PULSION Medical Systems (2013a) gibt für die Berechnung des HZV bei der TPTD mit dem PiCCO-Gerät lediglich eine Korrekturkonstante aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärme von Blut und Injektat an. Ob es z.B. einen Korrekturfaktor für verschiedene Injektattemperaturen gibt, ist nicht bekannt. Anzunehmen ist, dass bei der TPTD ein Korrekturalgorithmus den Indikatorverlust in das EVLW ausgleicht (Huber, Kraski, et al., 2014). Das Injektatvolumen muss bei der Messung angegeben werden und die Injektattemperatur wird vom PiCCO-Gerät erfasst. Es kommt allerdings in der vorliegenden Studie, der Studie von Huber, Kraski, et al. (2014) und der Studie von Faybik et al. (2004) zu einer Überschätzung des HI bei Messung mit Raumtemperaturinjektat. Daher liegt die Vermutung nahe, dass ein entsprechender Korrekturalgorithmus an gekühltes Injektat angepasst ist (Huber, Kraski, et al., 2014) und die geringere Indikatormenge bei Raumtemperatur-TPTD nicht ausreichend ausgeglichen wird. Die Eingabe des Injektatvolumens und die Erfassung der Injektattemperatur hat darauf offenbar keinen Einfluss. Ist der Korrekturalgorithmus ausschließlich auf gekühltes Injektat geeicht, entspricht eine verminderte Menge an Indikator einem Indikatorverlust und der HI wird überschätzt. Diese Situation ist einem fälschlich zu hoch eingestellten Injektatvolumen ähnlich, bei dem der HI, GEDVI und EVLWI ebenfalls überschätzt werden (Hofkens et al., 2015).

Renner et al. (1993) postulierten außerdem einen von der Injektattemperatur unabhängigen konstanten Indikatorverlust an die Umgebung. Durch die geringere Gesamtindikatormenge würde dies zu einem relativ gesehen höheren Indikatorverlust bei der TPTD mit ungekühltem Indikator und – bei keiner ausreichenden Anpassung des Korrekturalgorithmus – Überschätzung des HI führen (Renner et al., 1993). Über die Ausprägung des Indikatorverlustes besteht jedoch keine einheitliche Meinung. So gibt es auch Autoren, die einen höheren Indikatorverlust bei Standardmessung postulieren (Bourdillon & Fineberg, 1989). Auch muss beachtet werden, dass diese Studien mittels Thermodilution mit Pulmonalkatheter durchgeführt wurden und der Indikatorverlust bei TPTD möglicherweise anders ausgeprägt ist.

4.1.3.2. Globaler enddiastolische Volumenindex

Das GEDV wird, wie in Kapitel 1.3.1 genauer erläutert, über folgende Formel berechnet (Schmidt et al., 2007):

$$\text{GEDV} = \text{HZV} \times (\text{MTt} - \text{DSt})$$

Hierbei gilt: MTt: Mean Transit Time; DSt: Downslope Time.

Wenn das HZV, wie beschrieben, bei Raumtemperatur-TPTD überschätzt wird, ist es aufgrund dieser Formel zunächst naheliegend, dass folglich auch das GEDV überschätzt wird. Jedoch zeigte sich, dass sich das GEDV und das HZV unabhängig voneinander ändern können (Michard et al., 2003). Dies liegt möglicherweise an einer vom HZV unabhängigen Veränderung der MTt. Es zeigte sich bei der Doppelindikatormethode (ein dem PiCCO sehr ähnliches Verfahren), dass eine Steigerung des HZV mit einer entsprechenden Senkung der MTt verbunden sein kann. Das GEDV veränderte sich dadurch nicht (McLuckie & Bihari, 2000). Fraglich ist jedoch, ob sich die MTt bei der Raumtemperatur-TPTD im Vergleich zur Standardmethode ändert, oder ob sich bei dieser Methode ausschließlich das HZV verändert. Um die zugrundeliegenden Zusammenhänge zu identifizieren, müsste in einer weiteren Studie jeweils zusätzlich die MTt und die DSt der einzelnen Messungen ausgelesen werden.

Aus theoretischer Sicht ist eine Überschätzung des GEDVI bei einer geringeren Indikatormenge nachvollziehbar. Wird eine höhere Menge an Indikator vom PiCCO-Messgerät aufgrund einer fehlenden (passenden) Korrektur erwartet, entspricht dies einer stärkeren Verdünnung des Indikators und somit einem höheren GEDVI.

4.1.3.3. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Das EVLW wird, wie ebenfalls in Kapitel 1.3.1 genauer erläutert, folgendermaßen berechnet (Schmidt et al., 2007):

$$\text{EVLW} = \text{HZV} \times [\text{MTt} - 1,25 \times (\text{MTt} - \text{DSt})]$$

Auch hier führt die Überschätzung des HZV vermeintlich zu einer Überschätzung des EVLW. Da jedoch in der vorliegenden Studie weder MTt noch DSt erhoben wurden, kann der genaue Zusammenhang zwischen den Größen nicht geprüft werden. Vom theoretischen Standpunkt führt ein vermeintlicher Indikatorverlust in das EVLW, suggeriert durch eine geringere Indikatormenge als erwartet, zu einem höher gemessenen EVLWI.

4.1.3.4. Physiologische Variationen

Ein Teil der Abweichungen zwischen den Messmethoden könnte auf physiologische Variationen der Herzkreislauffunktion und damit der hämodynamischen Parameter zurückzuführen sein. Solche Schwankungen können z.B. auch durch das Messverfahren selbst provoziert werden.

Nishikawa und Dohi (1982) stellten erstmals eine Abnahme der Herzfrequenz bei Injektion eines kalten Indikators in den PAK fest. Diese Abnahme beruht auf der direkten Kühlung des Sinusknotens (Nishikawa & Namiki, 1988). Auch bei der Verwendung eines Indikators bei Raumtemperatur fällt die Herzfrequenz ab, wobei in diesem Fall der Unterschied kleiner ausfällt als bei der Verwendung des gekühlten Indikators (Harris et al., 1985; Nishikawa & Namiki, 1988). Insgesamt ist die Richtung (Zunahme oder Abnahme) und die Höhe der Veränderung der Herzfrequenz von der Temperatur des Indikators abhängig (Nishikawa & Namiki, 1988). Die Herzfrequenz fällt dabei v.a. bei niedrigerem HI (<2,5 l/min/m²) ab (Nishikawa & Dohi, 1990). Durch die Abnahme der Herzfrequenz kommt es bei Injektion von gekühltem Indikator zu einer transienten

Minderung des pulmonalen Blutflusses, nicht jedoch bei Verwendung von Raumtemperaturindikator (Nishikawa & Namiki, 1988). Dies legt die Vermutung nahe, dass auch das HZV bei gekühltem Indikator vorübergehend abnimmt.

Diese Studien wurden alle mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters und damit nicht mittels transpulmonaler Thermodilution durchgeführt. Die Injektion des Indikators erfolgt jedoch bei jugulärer Lage des ZVKs und beim PAK ungefähr an derselben Stelle, nämlich am Übergang zwischen V. cava superior und rechtem Vorhof (Nishikawa & Dohi, 1982; Nishikawa & Namiki, 1988; Striebel, 2016b). Daher ist anzunehmen, dass die Beobachtungen auch für die transpulmonale Thermodilution zutreffen. Die Effekte sind bei der TPTD sogar potenziell stärker ausgeprägt, da hierfür in der vorliegenden Studie 15 bzw. 20 ml Indikatorlösung verwendet wurden anstatt 3-10 ml Indikatorlösung, wie in den erwähnten Studien mit PAK (Harris et al., 1985; Nishikawa & Dohi, 1982, 1990; Nishikawa & Namiki, 1988). Der in der vorliegenden Studie mit Raumtemperaturindikator gemessene höhere HI könnte damit zumindest auch teilweise mit einer abgeschwächten oder fehlenden Reaktion des Sinusknotens auf den Indikator selbst erklärt werden. In diesem Fall wäre die TPTD mit ungekühltem Indikator die physiologisch präzisere Variante und der damit gemessene HI dem wahren HI näher als der mit gekühltem Indikator gemessene HI.

Inwiefern die gezeigten Zusammenhänge auch bei femoraler ZVK-Lage zutreffen, kann allerdings nur schwer beurteilt werden. Bei femoraler ZVK-Lage kommt die Spitze des ZVKs nicht an derselben Stelle wie bei jugulärer Lage zu liegen (Saugel et al., 2010). Folglich können die erörterten Effekte aufgrund der größeren Distanz zwischen ZVK-Spitze und Sinusknoten abgeschwächt oder auch gar nicht vorhanden sein. Durch die erhöhte Indikatormenge bei der TPTD besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Indikatorlösung bei femoraler ZVK-Lage ähnliche Effekte bewirkte. Um dies genauer zu analysieren, wurden die Abweichungen des HI abhängig von der ZVK-Lage betrachtet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Differenzen zwischen den beiden Messmethoden (femoral: $0,03 \pm 0,39$ l/min/m² vs. jugulär: $0,10 \pm 0,29$ l/min/m²; $p=0,110$). Gleichzeitig waren die HI-Werte bei femoraler Lage durchschnittlich höher als bei jugulärer ZVK-Lage. Dies hat einerseits zur Folge, dass die mittleren Differenzen in diesem Zusammenhang nicht gut vergleichbar sind. Andererseits könnte es auch ein Hinweis darauf sein, dass der Sinusknoten bei femoraler ZVK-

Lage nicht so stark gekühlt wird und der HI deshalb insgesamt höher ist. Diese Analyse stellt jedoch nur einen rudimentären Ansatz dar. Die genauen Zusammenhänge zwischen femoral injiziertem Indikator und Herzfrequenzvariation müssen in darauf konzipierten Studien gezeigt werden.

4.1.4. Erstellen von Warnformeln

Mit Hilfe der Regressionsanalysen konnten Einflussfaktoren ermittelt werden, die zu einer schlechteren Übereinstimmung zwischen den verglichenen Methoden führten. Diese zeigten jedoch nur einen geringen Erklärungswert für die gefundenen Unterschiede zwischen den Methoden. Nur ein geringer Teil des vorhandenen Unterschiedes von 5,1 % beim HI, 9,9 % beim GEDVI und 17,6 % beim EVLWI konnte dadurch erklärt werden.

Da dieses Maß so gering ausfiel, war es in der vorliegenden Studie nicht möglich, eine allgemeingültige Formel zu ermitteln, welche die Unterschiede zwischen den Methoden bei der Messung automatisch selbst korrigiert. Jedoch kam es in einzelnen Fällen zu größeren, klinisch relevanten Abweichungen. Um bei der praktischen Anwendung der TPTD mit 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei Raumtemperatur keine für den klinischen Alltag zu großen Verfälschungen zu riskieren, wurde eine Warnfunktion erstellt. Mit Hilfe dieser Funktion könnte der Untersucher eine Warnung erhalten, falls die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass die Abweichung der Raumtemperaturmethode ein klinisch relevantes Maß erreicht. In diesem Fall sollte die Messung mit gekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung wiederholt werden. Als Grenzwerte wurden Unterschiede von $> 0,5$ ml/m²/min für den HI, > 100 ml/m² für den GEDVI und > 2 ml/kg für den EVLWI festgelegt.

4.1.4.1. Herzindex und globaler enddiastolischer Volumenindex

Prädiktoren für die festgestellten erhöhten Unterschiede waren im Falle des HI und des GEDVI ein in der A. femoralis gemessener geringer maximaler Temperaturunterschied bei der TPTD mit Raumtemperaturinjektat und eine spontane Atmung des Patienten.

Dies kann folgendermaßen erklärt werden: Ein hohes HZV und eine geringe Indikatormenge führen zu geringen Temperaturdifferenzen am Messort (Renner et al., 1993). Ein geringer Temperaturunterschied bei der Raumtemperatur-TPTD deutet somit auf

eine zu geringe Indikatormenge hin. Der Gerätehersteller empfiehlt einen Mindestwert für die maximale Temperaturdifferenz von 0,10 °C (PULSION Medical Systems, 2013b). Von anderer Seite wird eine Temperaturdifferenz von mindestens 0,2 °C empfohlen (Hofkens et al., 2015). Mit sinkendem Temperaturunterschied nimmt das Signal-Rausch-Verhältnis ab, wobei das Rauschen durch Temperaturschwankungen am Messort zustande kommt (Ganz & Swan, 1972; Walsh et al., 2010). Dadurch nehmen bei geringeren Indikatormengen Messschwankungen zu und die Reproduzierbarkeit sinkt (Renner et al., 1993). Auch könnte die Sensitivität des Gerätes bei nur sehr geringen Temperaturunterschieden an ihre Grenzen stoßen (Faybik et al., 2004).

Neben einem geringen Temperaturunterschied in der A. femoralis stellte die Spontanatmung einen Prädiktor für hohe Unterschiede des HI und GEDVI zwischen den Messmethoden dar. Spontan atmende Patienten sind meist gar nicht oder nur leicht sediert. Die Atmung ist daher eventuell unregelmäßiger als bei beatmeten Patienten. Auch reagieren die Patienten auf ihr Umfeld, wodurch verstärkt Schwankungen in der Hämodynamik auftreten können. Dafür spricht, dass die Ausreißer ohne Systematik in beide Richtungen ungefähr gleich verteilt sind ($HI_{warm} > HI_{kalt}$ oder $GEDVI_{warm} > GEDVI_{kalt}$: 44; $HI_{warm} < HI_{kalt}$ oder $GEDVI_{warm} < GEDVI_{kalt}$: 35). Werden die ROC-Kurven beider Regressionsanalysen (HI und GEDVI) betrachtet, besteht jedoch nur eine geringe AUC (HI: 0,67; GEDVI: 0,67; Gemeinsam: 0,65) und somit ein geringer Vorhersagewert. Damit haben die oben genannten Faktoren zwar einen Einfluss, jedoch nur einen sehr geringen und die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Huber, Kraski, et al. (2014) stellten Abweichungen des GEDVI von mehr als 100 ml/m² zwischen den Methoden bei hohem $GEDVI_{warm}$, niedrigem HI_{warm} , hohem Gewicht und Größe fest. Jedoch wurden in ihrer Studie weder die gemessene maximale Temperaturdifferenz in der A. femoralis noch die Beatmung in die Berechnung einbezogen. Aufgrund dessen ist hier keine einheitliche Vergleichsbasis gegeben.

Da die AUC der gemeinsamen Warnformel für den HI und GEDVI, sowie Sensitivitäten und Spezifitäten in der vorliegenden Studie gering ausfielen, ist die Vorhersage relativ ungenau. Daher ist zu überlegen, ob diese Formel im klinischen Alltag verwendet werden sollte. Empfehlenswert ist es bei Benutzung der Warnformel einen Grenzwert zu wählen, der eine höhere Spezifität im Gegensatz zur Sensitivität betont. Anderenfalls

werden häufige Fehlwarnungen und damit verbundene Zusatzmessungen mit gekühltem Indikator im Alltag riskiert. Dies senkt die Benutzerfreundlichkeit und -akzeptanz und der Patient würde aufgrund des höheren injizierten Gesamtvolumens potenziell unnötig belastet werden.

4.1.4.2. Extravaskulärer Lungenwasserindex

Die Wahrscheinlichkeit erhöhter Unterschiede zwischen den Methoden bezüglich des EVLWI stieg mit einem hohem EVLWI und einem hohen Gewicht.

Ein Grund für die erhöhten Unterschiede bei hohem EVLWI könnte die Messung des EVLWs bei geschädigter Lunge und damit bei erhöhten EVLWI-Werten darstellen. Das EVLW wird bei gesunden Lungen relativ gesehen besser detektiert als bei ödematösen bzw. geschädigten Lungen. Je höher der EVLWI, desto unzuverlässiger wird zusätzliche Flüssigkeit entdeckt (Fernández-Mondéjar et al., 2003). Mit steigendem EVLW unterschätzt die TPTD den EVLWI (Fernández-Mondéjar et al., 2003; Hofmann et al., 2005; Michard et al., 2005; Sakka et al., 2000). Als mögliche Erklärung wurden Verteilungsstörungen genannt. Bei sehr großen Ödemen kann sich die Kälte möglicherweise nicht vollständig darin ausbreiten, sodass Teile des Ödems nicht von der Messmethode erfasst werden. Auch könnten Durchblutungsstörungen bei geschädigter Lunge zur Nichterfassung von vorhandenem EVLW führen (Fernández-Mondéjar et al., 2003). Aufgrund der geringeren Indikatormenge ist es möglich, dass sich diese Umstände bei Raumtemperatur-TPTD stärker auswirken. Damit würden die EVLWI-Werte bei der TPTD mit ungekühltem Indikator noch geringer ausfallen als bei der Standardmessung. Da jedoch im Falle von $|\text{EVLWI}_{\text{warm}} - \text{EVLWI}_{\text{kalt}}| > 2 \text{ ml/kg}$ die Werte für $\text{EVLWI}_{\text{warm}}$ in der Regel größer als die Werte von $\text{EVLWI}_{\text{kalt}}$ waren, erscheint diese Theorie eher unplausibel.

Eine andere Erklärung könnte der Indikatorverlust darstellen. Theoretisch betrachtet müsste mit einem hohen EVLWI der Indikatorverlust aufgrund der Abgabe von Kälte in das Lungenwasser steigen (Böck et al., 1989; Pohl et al., 2008). Überraschenderweise zeigte eine Studie jedoch, dass der Indikatorverlust mit steigendem EVLWI nicht zunimmt, sondern abnimmt. Dies ist wahrscheinlich auf ein mathematisches Artefakt bei der Berechnung zurückzuführen (Böck et al., 1989). Eine Studie mit kalter Indocyaningrünlösung (Doppelindikatormethode) zeigte, dass der Indikatorverlust über die

Lunge bei höherem EVLWI überschätzt wird und klinisch vernachlässigbar ist (Pohl et al., 2008). Es ist jedoch möglich, dass der Verlust bei Raumtemperaturinjektat aufgrund der geringeren Gesamtmenge an Indikator prozentual höher ausfällt und daher nicht mehr zu vernachlässigen ist. Dies stellt einen möglichen Grund für die wachsenden Unterschiede zwischen den Methoden bei steigendem EVLWI dar.

Der Hersteller empfahl die Verwendung von kaltem Injektat für einen Wertebereich des EVLWI von größer 10 ml/kg (PULSION Medical Systems, 2009). Diese Empfehlung wird im Handbuch der verwendeten Software-Version nicht mehr gegeben (PULSION Medical Systems, 2013b). Ein EVLWI von mehr als 10 ml/kg ist bei intensivmedizinisch behandelten Patienten, wie auch beim vorliegenden Kollektiv, häufig anzutreffen. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte die Rücknahme der Empfehlung aufgrund der guten Übereinstimmung der beiden Methoden unterstützt werden. Eine nochmalige Messung mit gekühltem Injektat allein im Falle des Auslösens der Warnfunktion oder unplausiblen Werten sollte für den klinischen Alltag ausreichend sein.

Neben dem EVLW selbst traten mit steigendem Gewicht große Unterschiede zwischen den Methoden auf. Frühere Studien zeigten, dass das Gewicht keinen Einfluss auf das mit der TPTD gemessene EVLW hat (Huber et al., 2013; Michard et al., 2005). Vielmehr ist die Größe mit dem EVLW assoziiert (Huber et al., 2013). In der vorliegenden Studie wurde jedoch nur das Gewicht und nicht die Größe in die multiple Regressionsanalyse aufgenommen, da die Größe nicht signifikant mit der absoluten Differenz des EVLWI korrelierte. Gleichzeitig korrelierten die Größe und das Gewicht signifikant miteinander ($r=56,0\%$; $p<0,001$). Es besteht damit die Möglichkeit, dass das Gewicht über die Korrelation mit der Größe zu höheren EVLW-Werten führte. Weshalb dieser Einfluss jedoch bei Raumtemperatur-TPTD größer sein könnte und damit die Unterschiede zwischen den Methoden bei steigendem Gewicht höher sind, erschloss sich nicht.

Eine plausiblere Erklärung, warum höheres Gewicht zu größeren Unterschieden führt, wäre, dass die Gesamtindikatormenge bei einem hohen Gewicht des Patienten bei TPTD mit ungekühltem Indikator zu gering ausfällt. Die Indikatormenge bei Standard-TPTD ist ausreichend, um den erhöhten Bedarf bei einem hohen Gewicht zu kompensieren. Im Gegensatz dazu ist das bei Raumtemperatur-TPTD aufgrund der geringeren Indikatormenge nicht mehr möglich. Dadurch wird bei hohem Gewicht der EVLWI mit

ungekühltem Indikator im Vergleich stärker überschätzt und die Differenzen nehmen zu. Diese Annahme wird durch die Herstellerempfehlung bekräftigt, mit steigendem Gewicht eine höhere Indikatormenge zu verwenden (PULSION Medical Systems, 2013b). Es wird ein Indikatorvolumen von 0,2 ml/kgKG bis zu einem Maximum von 20 ml empfohlen (Hofkens et al., 2015).

4.2. Einfluss der ZVK-Lage

Die Validierungsstudien zur TPTD wurden mit jugulärem bzw. subclavialem ZVK-Zugang durchgeführt (Saugel et al., 2010). Klinische Gegebenheiten wie z.B. Verbrennungen, Infektionen oder Thrombosen machen jedoch unter Umständen einen femoralen ZVK-Zugang notwendig (Saugel et al., 2010; Schmidt et al., 2007).

Aufgrund dessen wurden Vergleichsstudien zum HI, GEDVI und EVLWI für die verschiedenen ZVK-Lagen durchgeführt. Es zeigte sich, dass der femoral gemessene GEDVI im Vergleich zum jugulär gemessenen GEDVI deutlich überschätzt wird (Saugel et al., 2010; Schmidt et al., 2007). Dies ist eine Folge des erhöhten Verteilungsvolumens der Indikatorlösung, das aus dem vergrößerten Abstand zwischen femoralem ZVK und arteriellem Thermistor resultiert. Der HI und der EVLWI werden ebenfalls leicht überschätzt, stimmen aber weitestgehend überein (Saugel et al., 2010; Schmidt et al., 2007). Aufgrund der Überschätzung des GEDVI bei femoraler ZVK-Lage wurde bereits eine Korrekturformel entwickelt, die den femoral gemessenen GEDVI korrigieren soll (Saugel et al., 2010). Diese wurde anschließend in die PiCCO-Software integriert (Hofkens et al., 2015; Huber, Kraski, et al., 2014). Die im Folgenden verwendeten Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Um zu analysieren, inwiefern die ZVK-Lage einen Einfluss auf die gekühlte und ungekühlte TPTD und deren mittlere Differenz hat, wurden beide Methoden der vorliegenden Studie noch einmal getrennt nach ZVK-Lage betrachtet. Dabei zeigten der HI und der EVLWI sowohl bei der Raumtemperatur-TPTD, als auch bei der Standard-TPTD signifikant höhere Werte bei den femoralen im Vergleich zu den jugulären TPTD-Messungen. Beim GEDVI wiederum fielen die femoralen TPTD-Werte niedriger aus als die jugulären TPTD-Werte, auch wenn das Ergebnis nur bei der Raumtemperatur-TPTD signifikant war. Diese Tendenzen könnten ein Hinweis darauf sein, dass die

Korrekturformel etwas überkorrigiert. Dafür spricht auch, dass sowohl die mittlere Differenz zwischen femoralen und jugulären Messungen bei Schmidt et al. (2007) mit 141 ml/m^2 , als auch die mittlere Differenz des Korrekturformel-Kontrollkollektivs mit 176 ml/m^2 (Saugel et al., 2010) deutlich geringer ausfielen als die mittlere Differenz von Saugel et al. (2010) mit 241 ml/m^2 , mit deren Hilfe die Korrekturformel erstellt wurde.

In Bezug auf den HI und den EVLWI (mit Ausnahme des $\text{EVLWI}_{\text{kalt}}$, vgl. Tabelle 7) konnte im Datensatz von Kraski und Huber (2011) dieselben Effekte wie in der vorliegenden Studie beobachtet werden. Der GEDVI war jedoch bei femoraler TPTD im Vergleich zur jugulären TPTD wie die anderen Parameter ebenfalls erhöht statt erniedrigt, wie es in der vorliegenden Studie der Fall war. Da in der Zeit zwischen beiden Studien die Korrekturformel für den femoralen GEDVI in die PiCCO-Software integriert wurde (Huber, Kraski, et al., 2014), erscheinen die Unterschiede in Bezug auf den GEDVI plausibel.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die mittleren Differenzen der TPTDs mit gekühltem und ungekühltem Indikator in Bezug auf den HI und den EVLWI zwischen femoraler und jugulärer ZVK-Lage nicht signifikant. Die mittlere Differenz des GEDVI hingegen fiel in femoraler ZVK-Lage signifikant niedriger aus als in jugulärer ZVK-Lage ($-4,97 \pm 76,50 \text{ ml/m}^2$ vs. $17,15 \pm 77,55 \text{ ml/m}^2$; $p=0,005$). Dabei zeigte sich bezüglich der Richtung der Abweichungen eine gegensätzliche Tendenz. Im Datensatz von Kraski und Huber (2011) wurden hingegen keine Unterschiede in den mittleren Differenzen der ZVK-Lagen festgestellt, auch nicht beim GEDVI. Der Grund könnte in der Korrekturformel liegen.

In die Korrekturformel für femoral erhobene GEDVI-Werte wird sowohl die Höhe des GEDVI, als auch die Höhe des HI einbezogen (Saugel et al., 2010). Der HI wurde in der vorliegenden Studie in beiden ZVK-Lagen mit der Raumtemperatur-TPTD höher geschätzt als mit der Standard-TPTD. Ohne Korrekturalgorithmus, nämlich im Falle von jugulärer ZVK-Lage, wurde auch der GEDVI mit ungekühltem Indikator höher geschätzt. In femoraler ZVK-Lage bestand bezüglich des GEDVI kein signifikanter Unterschied zwischen der Raumtemperatur- und der Standard-TPTD. Dabei fiel der bei Raumtemperatur gemessene GEDVI sogar leicht niedriger aus als der mit Standard-TPTD gemessene GEDVI. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die GEDVI-Werte bei

Raumtemperatur aufgrund ihres vor der automatischen Korrektur höheren Betrags stärker korrigiert werden als die Werte bei der Standard-TPTD. Auf diese Weise könnte der Korrekturalgorithmus die Überschätzung der GEDVI-Werte bei Raumtemperatur-TPTD in femoraler ZVK-Lage ausgleichen. Dies würde auch die gegensätzlichen Tendenzen der mittleren Differenz des GEDVI in femoraler (-4,97 ml/m²) und jugulärer (17,15 ml/m²) ZVK-Lage erklären.

Der Percentage Error – und damit die Präzision – war in der vorliegenden Studie für beide ZVK-Lagen annähernd gleich. Bei Huber, Kraski, et al. (2014) fiel der Percentage Error in femoraler ZVK-Lage jeweils zwischen ca. 5-20 Prozentpunkte höher aus als in jugulärer ZVK-Lage. Das erhöhte Indikatorvolumen von 20 ml anstatt 15 ml konnte somit nicht nur insgesamt die Präzision bei Raumtemperatur-TPTD verbessern, sondern insbesondere auch das erhöhte Verteilungsvolumen bei femoraler ZVK-Lage ausgleichen.

In der vorliegenden Studie wurden die femoralen und jugulären TPTD-Messungen jedoch nicht unter denselben Bedingungen (gleicher Patient, Zeitpunkt, etc.) durchgeführt. Die Vergleiche zwischen den ZVK-Lagen und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen müssen daher durch darauf ausgelegte Studien verifiziert werden.

4.3. Indikatorverlust im ZVK

Bei der jeweils ersten Messung der TPTD bleibt ein Teil des Indikators im Lumen des ZVK zurück und geht verloren (Huber, Kraski, et al., 2014). Die Indikatormenge ist von der Höhe des injizierten Volumens und der Höhe der Temperaturdifferenz zwischen Blut und Injektat abhängig (Renner et al., 1993). Da in der vorliegenden Studie sowohl unterschiedliche Volumina, als auch unterschiedliche Indikatortemperaturen zwischen den beiden Methoden verwendet wurden, muss beim Indikatorverlust einerseits der Indikatorvolumenverlust und andererseits der Indikatorverlust betrachtet werden. Der Indikatorverlust ist außerdem abhängig vom verwendeten ZVK.

Ein Indikatorverlust bei der ersten Messung kann durch ein Vorspülen des ZVKs mit dem jeweiligen Injektat oder durch Erhöhen des Injektatvolumens um die Menge des Totraumvolumens vermieden werden (Huber, Kraski, et al., 2014).

4.3.1. Indikatorvolumenverlust

Huber, Kraski, et al. (2014) führten erhöhte Werte der ersten Messung im Vergleich zur zweiten Messung auf den Indikatorverlust im ZVK zurück. Die Werte des HI waren um 1,7 % und die des GEDVI um 2,6 % bei der ersten TPTD-Messung im Vergleich zur zweiten Messung signifikant erhöht. Der EVLWI unterschied sich nicht signifikant. Das Totraumvolumen des verwendeten ZVKs betrug 0,44 ml, sodass rechnerisch ein Indikatorvolumenverlust von 2,8 % (0,44 ml/15 ml) resultierte (Huber, Kraski, et al., 2014). In der vorliegenden Studie lag das Totraumvolumen des verwendeten distalen Schenkels des ZVKs bei 0,47 ml. Es errechnete sich damit ein Indikatorvolumenverlust von 3,1 % (0,47 ml/15 ml) für die Standard-TPTD mit 15 ml und ein Indikatorvolumenverlust von 2,4 % (0,47 ml/20 ml) für die Raumtemperatur-TPTD mit 20 ml. Daraus ergab sich rechnerisch ein durchschnittlicher Indikatorvolumenverlust der beiden Messmethoden von 2,75 %. Der HI der beiden Messmethoden war in der ersten Messung im Vergleich zur folgenden Messung um 0,8 % und der GEDVI um 1,0 % signifikant erhöht. Beim EVLWI ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied von 0,9 %. Diese Werte waren weit von dem errechneten Wert von 2,75 % entfernt.

Getrennt nach TPTD-Methode zeigten sich geringere Unterschiede zwischen der ersten und der folgenden Messung bei der TPTD mit Raumtemperaturindikator (HI: -0,2 %; GEDVI: 0,3 %; EVLWI: 0,7 %) im Vergleich zur Standard-TPTD (HI: 1,2 %; GEDVI: 1,2 %; EVLWI: 1,0 %). Signifikant waren dabei nur die Unterschiede des HI und des GEDVI bei der Standard-TPTD und keiner der Unterschiede bei der Raumtemperatur-TPTD (vgl. Tabelle 6). Diese Ergebnisse waren konkordant mit dem proportional betrachtet geringeren Volumenverlust bei Verwendung von 20 ml. Der Unterschied der Messergebnisse zwischen den beiden Methoden lag durchschnittlich bei 0,87 Prozentpunkte. D.h., dass die Standard-TPTD die erste Messung im Vergleich zur folgenden Messung um durchschnittlich 0,87 Prozentpunkte höher geschätzt hat als dies bei der Raumtemperatur-TPTD der Fall war. Dies entsprach annähernd dem Unterschied von 0,7 Prozentpunkten (3,1 % - 2,4 %) im Volumenverlust zwischen den Methoden. Durch diese Ergebnisse wird der relativ gesehen geringere Indikatorvolumenverlust bei der Raumtemperatur-TPTD mit 20 ml Injektat deutlich.

4.3.2. Indikatortemperaturverlust

Neben dem Indikatorvolumenverlust muss allerdings auch der Indikatortemperaturverlust betrachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Flüssigkeit, die sich vor der TPTD im ZVK befindet, Raumtemperatur hat und ein Teil Körpertemperatur. Diese Anteile sind je nach Tiefe des ZVKs variabel. Soll der höchstmögliche Indikatortemperaturverlust bei der Raumtemperatur-TPTD angenommen werden, muss von einem vollständig auf Körpertemperatur erwärmten ZVK-Inhalt ausgegangen werden. Der Temperaturunterschied beträgt in dieser Situation ca. 15 °C ($37\text{ °C} - 22\text{ °C}$). In der Praxis fällt dieser Unterschied wahrscheinlich etwas geringer aus, da sich ein Teil des ZVK außerhalb des Körpers befindet und somit der Inhalt dieses Teils Raumtemperatur hat. Bei einem vollständig raumtemperierten ZVK-Inhalt wäre kein Indikatorverlust zu erwarten. In diesem Fall wird der schon zuvor im ZVK befindliche, raumtemperierte Inhalt in das Gefäßsystem des Patienten injiziert und ersetzt dadurch den zurückgebliebenen Indikator vollständig. Bei Verwendung kalten Injektats (ca. 4 °C) beträgt der Temperaturunterschied zum ZVK-Inhalt rechnerisch mindestens ca. 18 °C ($22\text{ °C} - 4\text{ °C}$) und höchstens ca. 33 °C ($37\text{ °C} - 4\text{ °C}$). Wie stark sich der Indikatortemperaturverlust letztendlich auswirkt, ist unklar. In jedem Fall ist er jedoch bei Raumtemperaturindikator niedriger. Unterstützt wird diese Schlussfolgerung durch die geringeren Unterschiede zwischen der ersten und den folgenden Messungen bei der TPTD mit ungekühltem Indikator im Vergleich zur TPTD mit gekühltem Indikator. In der vorliegenden Studie wurden die beschriebenen Effekte bei der Standard-TPTD vermutlich aufgrund des kurz zuvor injizierten Raumtemperaturinjektats abgeschwächt.

4.3.3. Mögliche Gründe gegen einen niedrigeren Indikatorverlust bei Raumtemperatur-TPTD

Auf der anderen Seite gibt es auch Aspekte, die gegen einen niedrigeren Indikatorverlust während der ersten Messung bei der Raumtemperatur-TPTD sprechen. Insgesamt liegt bei der Raumtemperatur-TPTD eine geringere Indikatormenge vor als bei der Standard-TPTD (siehe Kapitel 4.1.3). Da also insgesamt eine geringere Indikatormenge vorliegt, ist der Anteil, der im ZVK zurückbleibt, gemessen an der gesamten Indikatormenge bei der Verwendung ungekühlten Indikators möglicherweise höher als der zurückgebliebene Anteil an der gesamten Indikatormenge bei der Standard-TPTD. Da sich die erste von der folgenden Messung jedoch nur bei der Standard-TPTD und

nicht bei Raumtemperatur-TPTD signifikant unterschied, scheint dieser Aspekt nur geringfügig oder gar nicht ausgeprägt zu sein.

Auch könnte der scheinbar geringere Indikatorverlust bei der TPTD mit Raumtemperaturinjektat durch die Volumenreagibilität einzelner Patienten erklärt werden. Bei sehr volumenreagiblen Patienten könnte das injizierte Volumen der ersten Messung über den Frank-Starling-Mechanismus zu einem erhöhten HI bei der zweiten Messung geführt haben. Dadurch würden die Unterschiede zwischen den Messungen ausgeglichen werden. Je geringer der anfängliche Volumenstatus dabei ist, desto höher ist die prozentuale Wirkung (Michard et al., 2003). Da die TPTD bei Raumtemperatur zuerst durchgeführt wurde, wäre dieser Effekt in der vorliegenden Studie bei der Raumtemperatur-TPTD stärker ausgeprägt. Ein sog. Volume Loading wird jedoch z.B. mit 500 ml durchgeführt (Michard et al., 2003). Dies ist weit mehr als die injizierten 20 ml bei der Raumtemperatur-TPTD. Anzunehmen ist daher, dass dieser Effekt in der vorliegenden Studie lediglich sehr gering oder gar nicht vorhanden war.

4.3.4. Indikatorverlust bei Mehrfachmessungen

Der Indikatorverlust sollte sich in jeder folgenden Messung nicht mehr auswirken, da der zurückgebliebene Indikator der unmittelbar zuvor erfolgten Messung bei einer erneuten Injektion in den Patienten gelangt, während ein Teil des nachfolgenden Injektats im ZVK verbleibt. Diese Theorie wurde anhand der Ersatzmessungen überprüft, die bei zu weit auseinanderliegenden Werten durchgeführt wurden. Dabei wurden die Messpaare mit verwendeter erster Messung ausgeschlossen, da sich bei diesen der Indikatorverlust unterscheidet (siehe Kapitel 4.3). Beim Vergleich der Mehrfachmessungen konnte nur teilweise bestätigt werden, dass dabei der Indikatorverlust geringer ausfällt als im Vergleich von erster und folgender Messung. Die Unterschiede zwischen den Messungen erwiesen sich zwar als nicht signifikant, jedoch zeigten sich tendenziell höhere Abweichungen zwischen den Messungen (gesamt: HI: -3,0 %; GEDVI: -2,7 %, EVLWI: +5,4 %; warm: HI: -0,05 %; GEDVI: -0,1 %; EVLWI: 0,8 %; kalt: HI: -1,0 %; GEDVI: -1,3 %; EVLWI: 1,5 %). Anzunehmen ist, dass dies an der teilweise sehr geringen Fallzahl (n=8-54) und an den Messbedingungen bei Mehrfachmessungen lag, da Mehrfachmessungen nur bei Patienten mit größeren Schwankungen zwischen den Messungen durchgeführt wurden.

4.4. Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie, deren Patientenkollektiv überwiegend aus internistischen Intensivpatienten bestand. Chirurgische Patienten wurden kaum und Kinder gar nicht untersucht. Des Weiteren wurden nur sehr wenige Messungen an hypothermen Patienten durchgeführt. Da bei diesen Patienten jedoch die Temperaturdifferenz zwischen Injektat und Blut geringer ausfällt als bei normothermen Patienten, kommt es hier möglicherweise bei der Raumtemperatur-TPTD zu größeren Abweichungen als im vorliegenden Patientenkollektiv. Auch wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen bei der Standardmethode 20 ml gekühlte NaCl-Lösung verwendet werden mussten. In diesen Fällen war davon auszugehen, dass die Indikatormenge mit ungekühlter NaCl-Lösung für eine adäquate Messung zu gering ausfällt. Des Weiteren wurden Patienten mit anderen arteriellen Katheterlagen als der in der A. femoralis nicht berücksichtigt. Um eine über das vorliegende Patientenkollektiv hinausgehende Aussage treffen zu können, müssten die TPTD-Messungen und deren Auswertung somit bei diesen Kollektiven wiederholt werden.

Auch bei der TPTD selbst gab es einige Limitationen. Es wurden jeweils zwei Messungen pro TPTD-Methode miteinander verglichen. Empfohlen wird jedoch den Mittelwert aus drei Messungen zu bilden, um eine ausreichende Präzision zu erzielen (Monnet et al., 2011). Aufgrund des bereits erhöhten injizierten Gesamtvolumens durch die aufeinanderfolgend durchgeführten TPTD-Messungen beider Methoden wurde darauf verzichtet.

Die TPTD-Messungen wurden stets in derselben Reihenfolge durchgeführt. Zuerst wurde ungekühlter Indikator und anschließend gekühlter Indikator verwendet. Mit diesem Vorgehen wurde eine Verbesserung der Rautemperatur-Werte durch zurückgebliebenen, gekühlten Indikator im ZVK ausgeschlossen. Gleichzeitig wurden die TPTD-Werte mit der Standardmethode dadurch ggf. verbessert, da der zurückgebliebene Raumtemperaturindikator eine höhere Indikatormenge besitzt als der auf Körpertemperatur erwärmte ZVK-Inhalt. Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass durch diese Reihenfolge artifiziell eine bessere Übereinstimmung zwischen den Methoden erzielt wurde. Um diese Thematik vollständig zu umgehen, kann z.B. die Reihenfolge der

Methoden randomisiert und der ZVK vor jeder Messung gespült werden (Berthelsen et al., 2002).

Der gekühlte Indikator wurde erst unmittelbar vor der Messung aus dem Kühlschrank genommen. Anschließend wurde er nicht in ein Eisbad gestellt. Auch die verwendeten Spritzen waren nicht gekühlt. Dadurch kann es zu einer Erwärmung des gekühlten Indikators gekommen sein. Dieses Vorgehen entspricht jedoch der klinischen Praxis, sodass die erhobenen Ergebnisse auf diese übertragbar sind.

Das Messverfahren selbst erlaubt es nicht, die Messungen simultan durchzuführen. Da es sich um dynamische Parameter handelt, kann es deshalb zu natürlichen Schwankungen während der Messungen kommen. Die Patienten waren weitgehend hämodynamisch stabil und die Messungen wurden in kurzen Abständen durchgeführt. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass die Schwankungen gering ausfielen und die Messungen nur wenig beeinflusst wurden.

Die Durchschnittswerte des EVLWI waren mit 11 ml/kg über dem Normbereich erhöht. Große Abweichungen zwischen den beiden TPTD-Methoden in Bezug auf den EVLWI gingen mit höher gemessenen EVLWI-Werten einher. Es ist folglich möglich, dass die durchschnittlichen Abweichungen des EVLWI in der vorliegenden Studie überschätzt wurden. Diese EVLWI-Werte entsprechen jedoch den Werten eines normalen intensivmedizinischen Patientenkollektivs, sodass die errechneten Abweichungen im klinischen Alltag erwartet werden können.

5. Zusammenfassung

Die Transpulmonale Thermodilution ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Erhebung hämodynamischer Parameter auf der Intensivstation oder im Operationssaal. Die Methode beruht auf der Injektion eines Kältebolus in den ZVK und der anschließenden Aufzeichnung des daraus resultierenden Temperaturunterschiedes in der A. femoralis. Als Indikator wird standardmäßig 0,9 %-ige NaCl-Lösung benutzt. Da die zeitgerechte Bereitstellung eines gekühlten Injektats im klinischen Alltag jedoch mit einem gewissen Mehraufwand verbunden ist, gibt es Bestrebungen, Raumtemperaturinjektat bei der TPTD zu verwenden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die TPTD durch die Verwendung von raumtemperierter 0,9 %-iger NaCl-Lösung zu vereinfachen. Um zu überprüfen, ob die TPTD bei Raumtemperatur für den klinischen Alltag geeignet ist, wurde diese mit der Standardmethode mit 15 ml 0,9 %-iger gekühlter NaCl-Lösung verglichen.

Die Indikatormenge hängt dabei einerseits vom Volumen des Injektats und andererseits vom Temperaturunterschied zwischen Blut und Injektat ab. Dadurch geht bei der Verwendung von raumtemperiertem Injektat ein Teil des Indikators verloren. Um dennoch eine ausreichende Übereinstimmung mit der Standardmethode zu erreichen, wurde in der vorliegenden Studie ein erhöhtes Volumen von 20 ml bei der TPTD mit ungekühltem Indikator injiziert.

Es wurden 407 Messreihen mit jeweils zwei Messungen mit gekühlter und ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung an insgesamt 60 Patienten einer internistischen-gastroenterologischen Intensivstation durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Verwendung des ungekühlten Indikators eine leichte Überschätzung aller drei Hauptmessgrößen (HI, GEDVI, EVLWI) im Vergleich zur Standardmethode. Es resultierte eine mittlere Differenz von $0,06 \pm 0,35$ l/min/m² beim HI, $3,94 \pm 77,60$ ml/m² beim GEDVI und $0,58 \pm 1,20$ ml/kg beim EVLWI. Der Percentage Error betrug 17,4 % für den HI, 19,2 % für den GEDVI und 20,7 % für den EVLWI. Bei genauerer Betrachtung stellte sich heraus, dass die Abweichungen zwischen den TPTD-Methoden auf den Messungenauigkeiten beider Methoden beruhten. Aufgrund dessen und aufgrund der insgesamt guten Übereinstimmung zwischen den Methoden kann die TPTD mit 20 ml ungekühlter 0,9 %-iger NaCl-Lösung im klinischen Alltag verwendet werden.

Auch zwischen verschiedenen ZVK-Lagen zeigten sich bezüglich des HI und des EVLWI keine wesentlichen Unterschiede in den beiden Methoden. Die mittlere Differenz in Bezug auf den GEDVI war jedoch in femoraler ZVK-Lage geringer als in jugulärer Lage. Dies wurde auf den integrierten Korrekturalgorithmus für femoral gemessene GEDVI-Werte zurückgeführt.

Um die Raumtemperatur-TPTD weiter zu verbessern, wurden sog. Warnformeln erstellt. Mit Hilfe dieser kann der Untersucher auf die Möglichkeit eines besonders großen Unterschiedes zwischen den Methoden hingewiesen werden. In diesen Fällen sollte die TPTD ggf. noch einmal mit gekühltem Injektat durchgeführt werden. Als Grenzwerte wurden Unterschiede von $> 0,5 \text{ ml/m}^2/\text{min}$ für den HI, $> 100 \text{ ml/m}^2$ für den GEDVI und $> 2 \text{ ml/kg}$ für den EVLWI festgelegt. Dabei zeigte die Warnformel bezüglich des EVLWI mit einer AUC von ca. 0,80 eine gute Vorhersagekraft für erhöhte Unterschiede. Die Warnformel für den HI und den GEDVI ist mit einer AUC von ca. 0,65 nur bedingt für den klinischen Alltag geeignet.

Unterschiede zwischen der ersten und der darauffolgenden Messung wurden auf einen Indikatorverlust im ZVK zurückgeführt. Dieser fiel bei der Raumtemperatur-TPTD aufgrund des relativ gesehen geringeren Volumen- und Temperaturverlustes niedriger aus als bei der Standard-TPTD.

Da die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Erkenntnisse auf einer monozentrischen Studie mit vorwiegend internistischen Intensivpatienten beruhen, sollten die Ergebnisse an weiteren Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven verifiziert werden.

Die Verwendung ungekühlten Indikators bei der TPTD könnte in Zukunft auch bei der Anwendung automatischer Systeme zur Injektion des Indikators von Bedeutung sein.

Literaturverzeichnis

- Bartlett, J. W. & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(4), 466-475. doi:10.1002/uog.5256
- Bause, H. & Friedrich, P. (2011). Intensivmedizin. In J. Schulte am Esch, H. Bause, E. Kochs, J. Scholz, T. Standl & C. Werner (Hrsg.), *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* (4. Aufl., S. 405-561). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Beaulieu, K. E., Kerr, C. L. & McDonell, W. N. (2005). Evaluation of a lithium dilution cardiac output technique as a method for measurement of cardiac output in anesthetized cats. *American journal of veterinary research*, 66(9), 1639-1645.
- Berthelsen, P. G., Eldrup, N., Nilsson, L. B. & Rasmussen, J. P. (2002). Thermodilution cardiac output - Cold vs. room temperature injectate and the importance of measuring the injectate temperature in the right atrium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(9), 1103-1110. doi:10.1034/j.1399-6576.2002.460908.x
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet*, 327(8476), 307-310. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 8(2), 135-160. doi:10.1177/096228029900800204
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (2003). Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 22(1), 85-93. doi:10.1002/uog.122
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (2007). Agreement Between Methods of Measurement with Multiple Observations Per Individual. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 17(4), 571-582. doi:10.1080/10543400701329422
- Böck, J. C., Barker, B. C., Mackersie, R. C., Tranbaugh, R. F. & Lewis, F. R. (1989). Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients. *Journal of Critical Care*, 4(2), 106-111. doi:https://doi.org/10.1016/0883-9441(89)90125-1
- Bourdillon, P. D. V. & Fineberg, N. (1989). Comparison of iced and room temperature injectate for thermodilution cardiac output. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 17(2), 116-120. doi:10.1002/ccd.1810170213
- Brown, L. M., Calfee, C. S., Howard, J. P., Craig, T. R., Matthay, M. A. & McAuley, D. F. (2013). Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 1-8. doi:10.1186/2110-5820-3-25

- Cecconi, M., Rhodes, A., Poloniecki, J., Della Rocca, G. & Grounds, R. M. (2009). Bench-to-bedside review: The importance of the precision of the reference technique in method comparison studies – with specific reference to the measurement of cardiac output. *Critical Care*, 13(1), 201. doi:10.1186/cc7129
- Chung, F.-T., Lin, H.-C., Kuo, C.-H., Yu, C.-T., Chou, C.-L., Lee, K.-Y., Kuo, H.-P. & Lin, S.-M. (2010). Extravascular Lung Water Correlates Multiorgan Dysfunction Syndrome and Mortality in Sepsis. *PLoS ONE*, 5(12), e15265. doi:10.1371/journal.pone.0015265
- Costa, M. G., Della Rocca, G., Chiarandini, P., Mattelig, S., Pompei, L., Barriga, M. S., Reynolds, T., Cecconi, M. & Pietropaoli, P. (2008). Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Medicine*, 34(2), 257-263. doi:10.1007/s00134-007-0878-6
- Cottis, R., Magee, N. & Higgins, D. J. (2003). Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care. *Intensive and Critical Care Nursing*, 19(5), 301-307. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0964-3397(03)00063-6
- Craig, T. R., Duffy, M. J., Shyamsundar, M., McDowell, C., McLaughlin, B., Elborn, J. S. & McAuley, D. F. (2010). Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury*. *Critical Care Medicine*, 38(1), 114-120.
- Critchley, L. A. H. & Critchley, J. A. J. H. (1999). A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 15(2), 85-91. doi:10.1023/A:1009982611386
- Edwards Lifesciences. (2015). VolumeView Set. Abgerufen von <http://www.edwards.com/de/products/mininvasive/Pages/volumeview.aspx>
- Elkayam, U., Berkley, R., Azen, S., Weber, L., Geva, B. & Henry, W. L. (1983). Cardiac Output By Thermodilution Technique - Effect of Injectate's Volume and Temperature on Accuracy and Reproducibility in the Critically Ill Patient. *Chest*, 84(4), 418-422. doi:http://dx.doi.org/10.1378/chest.84.4.418
- Enghard, P., Rademacher, S., Nee, J., Hasper, D., Engert, U., Jörres, A. & Kruse, J. M. (2015). Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Critical Care*, 19(1), 36. doi:10.1186/s13054-015-0756-5
- Evans, D. C., Doraiswamy, V. A., Prosciak, M. P., Silveira, M., Seamon, M. J., Rodriguez Funes, V., Cipolla, J., Wang, C. F., Kavuturu, S., Torigian, D. A., Cook, C. H., Lindsey, D. E., Steinberg, S. M. & Stawicki, S. P. (2009). Complications Associated with Pulmonary Artery Catheters: A Comprehensive Clinical Review. *Scandinavian Journal of Surgery*, 98(4), 199-208. doi:10.1177/145749690909800402

- Faybik, P., Hetz, H., Baker, A., Yankovskaya, E., Krenn, C. G. & Steltzer, H. (2004). Iced versus room temperature injectate for assessment of cardiac output, intrathoracic blood volume, and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Journal of Critical Care*, 19(2), 103-107. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.04.002
- Fegler, G. (1954). MEASUREMENT OF CARDIAC OUTPUT IN ANÆSTHETIZED ANIMALS BY A THERMO-DILUTION METHOD. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, 39(3), 153-164. doi:10.1113/expphysiol.1954.sp001067
- 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. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14(4), 296-301. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180(02)00363-X
- Fernández-Mondéjar, E., Castaño-Pérez, J., Rivera-Fernández, R., Colmenero-Ruiz, M., Manzano, F., Pérez-Villares, J. & de la Chica, R. (2003). Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *Journal of Critical Care*, 18(4), 253-258. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2003.10.009
- Fernández-Mondéjar, E., Rivera-Fernández, R., García-Delgado, M., Touma, A., Machado, J. & Chavero, J. (2005). Small Increases in Extravascular Lung Water are Accurately Detected by Transpulmonary Thermodilution. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 59(6), 1420-1424.
- Ganz, W. & Swan, H. J. C. (1972). Measurement of blood flow by thermodilution. *The American Journal of Cardiology*, 29(2), 241-246. doi:https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90635-2
- Gehring, H. (2010). Überwachung der Hämodynamik. In R. Schäfer & P. Söding (Hrsg.), *Klinikleitfaden Anästhesie* (6. Aufl., S. 190-198). München: Elsevier GmbH.
- Gödje, O., Höke, 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. *Critical Care Medicine*, 30(1), 52-58.
- Goepfert, M. S., Reuter, D. A., Akyol, D., Lamm, P., Kilger, E. & Goetz, A. E. (2007). Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*, 33(1), 96-103. doi:10.1007/s00134-006-0404-2
- Goepfert, M. S., Richter, H. P., zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roehrer, K., von Sandersleben, A., Diedrichs, S., Reichenspurner, H., Goetz, A. E. & Reuter, D. A. (2013). Individually Optimized Hemodynamic Therapy Reduces Complications and Length of Stay in the Intensive Care Unit - A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 119(4), 824-836. doi:10.1097/ALN.0b013e31829bd770

- Habicher, M., Zajonz, T., Bauer, A., Böning, A., Erb, J., Göpfert, M., Hackmann, C., Haas, S., Heller, A., Heringlake, M., Kastrup, M., Kilger, E., Kröner, A., Loer, S. A., Markewitz, A., Reuter, D., Schirmer, U., Spies, C., Treskatsch, S., Trummer, G., Wiesenack, C. & Sander, M. (2017). S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- Hallgren, K. A. (2012). Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutorials in quantitative methods for psychology*, 8(1), 23-34.
- Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M. & Spurling, R. G. (1932). Studies on the Circulation - IV. Further Analysis of the Injection Method, and of Changes in Hemodynamics under Physiological and Pathological Conditions. *American Journal of Physiology*, 99(3), 534-551. doi:10.1152/ajplegacy.1932.99.3.534
- Harris, A. P., Miller, C. F., Beattie, C., Rosenfeld, G. I. & Rogers, M. C. (1985). The Slowing of Sinus Rhythm during Thermodilution Cardiac Output Determination and the Effect of Altering Injectate Temperature. *Anesthesiology*, 63(5), 540-541.
- Heinen, A. & Schlack, W. (2006). Physiologisches Wissen - Kreislauf und Narkose. In F.-J. Kretz & F. Teufel (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin* (1. Aufl., S. 67-75). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Hoefl, A. (2008). Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In A. Hoefl, H. Metzler & T. Pasch (Hrsg.), *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* (1. Aufl., S. 113-131). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Hofkens, P.-J., Verrijcken, A., Merveille, K., Neyrinck, S., Van Regenmortel, N., De laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Bein, B., Huber, W. & Malbrain, M. L. N. G. (2015). Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: results of a survey and state-of-the-art review. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 47(2), 89-116. doi:10.5603/AIT.a2014.0068
- Hofmann, D., Klein, M., Wegscheider, K. & Sakka, S. G. (2005). Erweitertes häodynamisches Monitoring mithilfe der transpulmonalen Thermodilution - Einfluss verschiedener Faktoren auf die Genauigkeit der Abschätzung von intrathorakalem Blutvolumen und extravaskulärem Lungenwasser bei kritisch kranken Patienten. *Der Anaesthetist*, 54(4), 319-326. doi:10.1007/s00101-005-0809-2
- Huaranga, A. J., Leyva, F. J., Glassman, A. B., Haro, M. H., Arellano-Kruse, A. & Kim, E. E. (2011). The lung permeability index: A feasible measurement of pulmonary capillary permeability. *Respiratory Medicine*, 105(2), 230-235. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.10.020
- Huber, W., Höllthaler, J., Schuster, T., Umgelter, A., Franzen, M., Saugel, B., Cordemans, C., Schmid, R. M. & Malbrain, M. L. N. G. (2014). Association

- between Different Indexations of Extravascular Lung Water (EVLW) and PaO₂/FiO₂: A Two-Center Study in 231 Patients. *PLoS ONE*, 9(8), e103854. doi:10.1371/journal.pone.0103854
- Huber, W., Kraski, T., Haller, B., Mair, S., Saugel, B., Beitz, A., Schmid, R. M. & Malbrain, M. L. N. G. (2014). Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution. *Journal of Critical Care*, 29(6), 1133.e1137-1133.e1114. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.005
- Huber, W., Maendl, E., Beitz, A., Messer, M., Lahmer, T., Henschel, B., Rasch, S., Schnappauf, C., Schmid, R. M. & Malbrain, M. L. N. G. (2015). Room temperature transpulmonary thermodilution (TPTD) with increased indicator 20 ml TPTD bolus compared with standard TPTD with 15 ml iced saline: a prospective observational study. *Critical Care*, 19(Suppl 1), P168. doi:10.1186/cc14248
- Huber, W., Mair, S., Götz, S. Q., Tschirdewahn, J., Siegel, J., Schmid, R. M. & Saugel, B. (2013). Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients. *Intensive Care Medicine*, 39(1), 146-150. doi:10.1007/s00134-012-2745-3
- Isakow, W. & Schuster, D. P. (2006). Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology*, 291(6), 1118-1131. doi:10.1152/ajplung.00277.2006
- Janssens, U., Jung, C., Hennesdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Ebel, H., Graf, T., Thiele, H., Kelm, M. & Simonis, G. (2016). Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, 10(3), 149-169.
- Katzenelson, R., Perel, A., Berkenstadt, H., Preisman, S., Kogan, S., Sternik, L. & Segal, E. (2004). Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Critical Care Medicine*, 32(7), 1550-1554. doi:10.1097/01.CCM.0000130995.18334.8B
- Kiefer, N., Hofer, C. K., Marx, G., Geisen, M., Giraud, R., Siegenthaler, N., Hoefft, A., Bendjelid, K. & Rex, S. (2012). Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Critical Care*, 16(3), R98.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818 - 829.
- Kraski, T. & Huber, W. (2011). *Unveröffentlichter Datensatz der Studie "Room-temperature vs iced saline indicator injection for transpulmonary thermodilution"*. II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar.
- Landis, J. R. & Koch, G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159-174. doi:10.2307/2529310

- Lang, R. M., Borow, K. M., Neumann, A. & Janzen, D. (1986). Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation*, 74(5), 1114-1123. doi:10.1161/01.cir.74.5.1114
- Lange, N. R. & Schuster, D. P. (1999). The measurement of lung water. *Critical Care*, 3(2), R19-R24. doi:10.1186/cc342
- Lee, A. J., Hochman Cohn, J. & Ranasinghe, J. S. (2011). Cardiac Output Assessed by Invasive and Minimally Invasive Techniques. *Anesthesiology Research and Practice*, 2011, 1-17. doi:10.1155/2011/475151
- Lenkin, A. I., Kirov, M. Y., Kuzkov, V. V., Paromov, K. V., Smetkin, A. A., Lie, M. & Bjertnæs, L. J. (2012). Comparison of Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Pulmonary Artery Catheter and Transpulmonary Thermodilution in Combined Valve Repair: A Randomized Clinical Trial. *Critical Care Research and Practice*, 2012, 1-10. doi:10.1155/2012/821218
- LiDCO Ltd. LiDCOplus - Continuous, Real-Time Cardiovascular Monitoring.
- Litton, E. & Morgan, M. (2012). The PiCCO monitor: a review. *Anaesthesia and Intensive Care*, 40(3), 393-409.
- Maendl, E., Haller, B., Wenzel, P. & Huber, W. (2017). Room-temperature transpulmonary thermodilution (TPTD) with increased indicator volume of 20 ml compared to standard TPTD with 15 ml of iced saline. *Infection*, 45(Suppl 1), S27. doi:10.1007/s15010-017-1046-8
- Malbrain, M. L. N. G., De Waele, J. J. & De Keulenaer, B. L. (2015). What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 47(4), 388-399. doi:10.5603/AIT.a2015.0028
- Mallat, J., Pepy, F., Lemyze, M., Barrailler, S., Gasan, G., Tronchon, L. & Thevenin, D. (2012). Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients. *Journal of Critical Care*, 27(4), 376-383. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.009
- Marik, P. E., Baram, M. & Vahid, B. (2008). Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?* A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*, 134(1), 172-178. doi:10.1378/chest.07-2331
- Marino, P. L. (2008). Zirkulatorischer Blutfluss (K. Taeger, Übers.) *Das ICU-Buch - Praktische Intensivmedizin* (4. Aufl., S. 3-15). München: Elsevier GmbH.
- McLuckie, A. & Bihari, D. (2000). Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index. *Intensive Care Medicine*, 26(9), 1376-1378. doi:10.1007/s001340000600
- Mehta, Y. & Arora, D. (2014). Newer methods of cardiac output monitoring. *World Journal of Cardiology*, 6(9), 1022-1029. doi:10.4330/wjc.v6.i9.1022

- Michard, F. (2007). Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: Temptations and pitfalls. *Critical Care Medicine*, 35(4), 1186-1192. doi:10.1097/01.ccm.0000259539.49339.66
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V. r., Bahloul, M., Richard, C. & Teboul, J.-L. (2003). Global End-Diastolic Volume as an Indicator of Cardiac Preload in Patients With Septic Shock*. *Chest*, 124(5), 1900-1908. doi:10.1378/chest.124.5.1900
- Michard, F., Schachtrupp, A. & Toens, C. (2005). Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 33(6), 1243-1247. doi:10.1097/01.CCM.0000164566.23147.35
- Monnet, X., Anguel, N., Osman, D., Hamzaoui, O., Richard, C. & Teboul, J.-L. (2007). Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Medicine*, 33(3), 448-453. doi:10.1007/s00134-006-0498-6
- Monnet, X., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C. & Teboul, J.-L. (2011). Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Critical Care*, 15(4), R204. doi:10.1186/cc10421
- Montenij, L. J., de Waal, E. E. C. & Buhre, W. F. (2011). Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Current Opinion in Anesthesiology*, 24(6), 651-656. doi:10.1097/ACO.0b013e32834cd2d9
- Mutoh, T., Kazumata, K., Ishikawa, T. & Terasaka, S. (2009). Performance of Bedside Transpulmonary Thermodilution Monitoring for Goal-Directed Hemodynamic Management After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 40(7), 2368-2374. doi:10.1161/strokeaha.109.547463
- Mutoh, T., Kazumata, K., Terasaka, S., Taki, Y., Suzuki, A. & Ishikawa, T. (2014). Early Intensive Versus Minimally Invasive Approach to Postoperative Hemodynamic Management After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 45(5), 1280-1284. doi:10.1161/strokeaha.114.004739
- National Institute for Standards and Technology. (2016, 08.09.2016). NIST TN 1297: Appendix D1. Terminology. Abgerufen von <https://www.nist.gov/pml/nist-tn-1297-appendix-d-clarification-and-additional-guidance>
- Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R. & McKeever, W. P. (1951). The Dye Dilution Method for Describing the Central Circulation: An Analysis of Factors Shaping the Time-Concentration Curves. *Circulation*, 4(5), 735-746. doi:10.1161/01.cir.4.5.735
- Nishikawa, T. & Dohi, S. (1982). Slowing of Heart Rate during Cardiac Output Measurement by Thermodilution. *Anesthesiology*, 57(6), 538-539.
- Nishikawa, T. & Dohi, S. (1990). Hemodynamic status susceptible to slowing of heart rate during thermodilution cardiac output determination in anesthetized patients. *Critical Care Medicine*, 18(8), 841-844.

- Nishikawa, T. & Namiki, A. (1988). Mechanism for Slowing of Heart Rate and Associated Changes in Pulmonary Circulation Elicited by Cold Injectate during Thermodilution Cardiac Output Determination in Dogs. *Anesthesiology*, 68(2), 221-225.
- Olma, K. (2006). *Klinische Untersuchung zur Vereinfachung der Pulskonturanalyse und zur Bestimmung möglicher Fehlerquellen im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution*. (Dissertation), Technische Universität München, München. Abgerufen von <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20061124-604169-0-4>
- openclipart. Abgerufen von http://all-free-download.com/free-vector/download/veins_medical_diagram_clip_art_16060.html
- Oren-Grinberg, A. (2010). The PiCCO Monitor. *International Anesthesiology Clinics*, 48(1), 57-85. doi:10.1097/AIA.0b013e3181c3dc11
- Pearl, R. G., Rosenthal, M. H., Nielson, L., Ashton, J. P. A. & Brown, B. W. (1986). Effect of Injectate Volume and Temperature on Thermodilution Cardiac Output Determination. *Anesthesiology*, 64(6), 798-801.
- Pinsky, M. R. (2003). Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clinics in chest medicine*, 24(4), 549-560.
- Pohl, T., Kozieras, J. & Sakka, S. G. (2008). Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution-derived cardiac output measurement. *Intensive Care Medicine*, 34(3), 533-537. doi:10.1007/s00134-007-0916-4
- PULSION Medical Systems. (2009). Installation und Inbetriebnahme. *PiCCO2 Version 3.0 - Gebrauchsanweisung und Produktinformation* (S. C1-C52).
- PULSION Medical Systems. (2011). Die Kosten im Blick - Überwachen Sie die Hämodynamik!
- PULSION Medical Systems. (2013a). Appendix. *PiCCO2 Version 3.1 - Operator's Manual and Product Information* (S. E1-E21).
- PULSION Medical Systems. (2013b). Installation and Setup. *PiCCO2 Version 3.1 - Operator's Manual and Product Information* (S. C1-C54).
- PULSION Medical Systems. (2014). PiCCO-Technologie.
- PULSION Medical Systems. (2015). Technical Questions. Abgerufen von <http://www.pulsion.com/international-english/critical-care/archiv/picco-technology/qa/3-technical-questions/>
- Renner, L. E., Morton, M. J. & Sakuma, G. Y. (1993). Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Critical Care Medicine*, 21(4), 586-597.
- Rettig, R. & Kuschinsky, W. (2008). Kreislauf. In E.-J. Speckmann, J. Hescheler & R. Köhling (Hrsg.), *Physiologie* (5. Aufl., S. 414-447). München: Elsevier GmbH.

- 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 & Analgesia*, 110(3), 799-811. doi:10.1213/ANE.0b013e3181cc885a
- Rubini, A., Del Monte, D., Catena, V., Attar, I., Cesaro, M., Soranzo, D., Rattazzi, G. & Alati, G. L. (1995). Cardiac output measurement by the thermodilution method: An in vitro test of accuracy of three commercially available automatic cardiac output computers. *Intensive Care Medicine*, 21(2), 154-158. doi:10.1007/bf01726539
- Safcsak, K. & Nelson, L. D. (1994). Thermodilution right ventricular ejection fraction measurements: Room temperature versus cold temperature injectate. *Critical Care Medicine*, 22(7), 1136-1141.
- Sakka, S. G., Klein, M., Reinhart, K. & Meier-Hellmann, A. (2002). Prognostic Value of Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients*. *Chest*, 122(6), 2080-2086. doi:10.1378/chest.122.6.2080
- Sakka, S. G., Reuter, D. A. & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(5), 347-353. doi:10.1007/s10877-012-9378-5
- Sakka, S. G., Rühl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K. & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Medicine*, 26(2), 180-187. doi:10.1007/s001340050043
- 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. *New England Journal of Medicine*, 348(1), 5-14. doi:10.1056/NEJMoa021108
- Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M. & Huber, W. (2011). Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial. *Journal of Critical Care*, 26(4), 402-410. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.001
- Saugel, B., Umgelter, A., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M. & Huber, W. (2010). Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Critical Care*, 14(3), R95. doi:10.1186/cc9030
- Schmidt, S., Westhoff, T. H., Hofmann, C., Schaefer, J.-H., Zidek, W., Compton, F. & van der Giet, M. (2007). Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Critical Care Medicine*, 35(3), 783-786. doi:10.1097/01.ccm.0000256720.11360.fb

- Schrader, J. & Kelm, M. (2005). Das Herz. In R. Klinke, H.-C. Pape & S. Silbernagel (Hrsg.), *Physiologie* (5. Aufl., S. 137-174). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L. & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810.
- Smetkin, A. A., Kirov, M. Y., Kuzkov, V. V., Lenkin, A. I., Eremeev, A. V., Slastilin, V. Y., Borodin, V. V. & Bjertnaes, L. J. (2009). Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *53*(4), 505-514. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01855.x
- Stewart, G. N. (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it - IV. The Output of the Heart. *The Journal of Physiology*, *22*(3), 159-183.
- Striebel, H. W. (2016a). Anästhesie - spezieller Teil. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin - Für Studium und Ausbildung* (9. Aufl., S. 247-341). Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Striebel, H. W. (2016b). Spezielle Narkosevorbereitung. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin - Für Studium und Ausbildung* (9. Aufl., S. 191-215). Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Trepte, C. J. C., Bachmann, K. A., Stork, J. H., Friedheim, T. J., Hinsch, A., Goepfert, M. S., Mann, O., Izbicki, J. R., Goetz, A. E. & Reuter, D. A. (2013). The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Medicine*, *39*(4), 717-726. doi:10.1007/s00134-012-2775-x
- v. Spiegel, T. & Hoefft, A. (1998). Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Der Anaesthetist*, *47*(3), 220-228. doi:10.1007/s001010050550
- Vincent, J.-L. (2012). The pulmonary artery catheter. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *26*(5), 341-345. doi:10.1007/s10877-012-9389-2
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M. & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, *22*(7), 707-710. doi:10.1007/BF01709751
- Walsh, E., Adams, S., Chernipeski, J., Cloud, J., Gillies, E., Fox, R., Luckerth, P., Rice, M., Salamanca, C., Sherman, B., Nezworski, A. & Ash, T. (2010). Iced vs Room-Temperature Injectates for Cardiac Index Measurement During Hypothermia and Normothermia. *American Journal of Critical Care*, *19*(4), 365-372. doi:10.4037/ajcc2009255

- Weiß, C. (2013a). Beschreibung eines Zusammenhangs. *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Aufl., S. 73-89). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Weiß, C. (2013b). Lagetests. *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Aufl., S. 179-197). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Weiß, C. (2013c). Studien zu Diagnostik und Prävention. *Basiswissen Medizinische Statistik* (6. Aufl., S. 259-273). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Williams Jr, J. E., Pfau, S. E. & Deckelbaum, L. I. (1994). Effect of Injectate Temperature and Thermistor Position on Reproducibility of Thermodilution Cardiac Output Determinations. *Chest*, 106(3), 895-898. doi:<http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.3.895>
- Zhang, Z., Lu, B. & Ni, H. (2012). Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: A systematic review of the literature. *Journal of Critical Care*, 27(4), 420.e421-420.e428. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.09.006>
- Zimmer, H.-G. (2007). Herzmechanik. In R. F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (30 Aufl., S. 589-609). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Danksagung

Zunächst möchte ich allen herzlich danken, die zur Erstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die Überlassung des interessanten Themas sowie die fortwährende Unterstützung während der Datenerhebung und -Auswertung und bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Außerdem danke ich den Ärzten, Schwestern und Pflegern der Station 2/11 des Klinikums rechts der Isar, die während der praktischen Phase der Dissertation eine große Hilfe darstellten.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Ganz besonders möchte ich auch meinem Freund danken, der so manche Höhen und Tiefen miterlebt und mich dabei jederzeit unterstützt hat. Nicht zuletzt danke ich meinem Bruder für zahlreiche Hilfestellungen rund um das Thema Dissertation.