

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

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

## **Eine Untersuchung zur klinischen Validierung des neuen Trendalarms in der Version 3.1 des PiCCO2 als Prädiktor der Abweichung des Pulskonturherzindex vom Thermodilutionsherzindex nach kalibrationsfreien Intervallen**

**Katharina Waldleitner**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer  
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 01.10.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	X
Abkürzungsverzeichnis.....	XII
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen.....</b>	<b>4</b>
2.1 Grundlagen der Hämodynamik.....	4
2.2 Grundlagen der angewandten Methoden zur Ermittlung des HZV.....	5
2.2.1 Indikatordilutionsverfahren.....	5
2.2.1.1 Temperatur als Indikator.....	7
2.2.1.2 Pulmonalarterielle und transpulmonale Thermodilution.....	8
2.2.2 Pulskonturanalyse .....	10
2.3 Verschiedene Systeme zum kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring. ....	12
2.3.1 FloTrac/Vigileo.....	12
2.3.2 LidCOplus™ .....	13
2.3.3 ClearSight/Nexfin .....	15
2.3.4 Ösophagusdoppler .....	16
2.4 Die PiCCO-Technologie .....	17
2.4.1 Die Stewart-Hamilton Gleichung.....	17
2.4.2 Mittlere Durchflusszeit und exponentielle Abfallzeit.....	18
2.4.3 Weitere berechnete Größen .....	19
2.4.4 Die kontinuierliche arterielle Pulskonturanalyse .....	22
2.4.5 Parameter des PiCCO Systems und Normwerte.....	23
2.4.6 Relevante HZV-Veränderung – der neue Hinweis im PiCCO2 Version 3.1 .....	25
<b>3 Fragestellung .....</b>	<b>27</b>

<b>4</b>	<b>Patienten, Material und Methodik .....</b>	<b>29</b>
4.1	Studienart .....	29
4.2	Population.....	30
4.3	Studienablauf.....	30
4.3.1	Anschluss der benötigten Monitore und Messvorrichtungen an den Patienten .....	30
4.3.2	Ablauf Thermodilutionsmessung .....	32
4.4	Erhobene Daten.....	33
4.4.1	Patientendaten .....	34
4.4.2	PiCCO2 Parameter.....	35
4.4.3	Herz-Kreislaufparameter.....	36
4.4.4	Beatmungsparameter .....	36
4.4.5	Anzeige der $\Delta$ PCHI-Warnung.....	36
4.4.6	Medikamente .....	37
4.4.7	Definierte Parameter für die statistische Auswertung .....	37
4.5	Ethikantrag und Datenschutzerklärung.....	39
4.6	Statistische Auswertung .....	39
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
5.1	Patientencharakteristika .....	41
5.2	Erhobene Datenkategorien .....	42
5.3	Begleitumstände der Studienpatienten .....	44
5.4	Zeitunabhängige univariate Korrelation von PCHI versus TDHIneu .....	45
5.5	Akkurazität und Präzision der Pulskonturanalyse.....	47
5.5.1	Bias – Die Differenz „TDHIneu-PCHI“ .....	47
5.5.2	Prozentuale Korrektur und Percentage Error.....	49
5.6	Absoluter und relativer Bias: Überschreitung definierter Grenzwerte .....	50
5.7	Zeitabhängige Analysen der PCHI-Genauigkeit .....	52

5.8	Analyse des Trendalarms „Relevante HZV-Veränderung“ im PiCCO2.....	54
5.8.1	Positiv/negativ prädiktiver Wert und Sensitivität/Spezifität des $\Delta$ PCHI-Trendalarms .....	57
5.8.2	Getrennte Berechnung der prozentualen Korrektur und des Percentage Error für $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein .....	61
5.8.3	ROC-Analyse der $\Delta$ PCHI-Warnung.....	62
5.9	Anwendung der Cut-Off-Werte von Huber et al. am vorliegenden Kollektiv ...	64
5.10	Analysen potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias .....	68
5.10.1	Korrelationsanalysen .....	69
5.10.2	ROC-Kurven-Analysen .....	72
5.10.2.1	ROC-Kurven-Analyse für einen absoluten Bias $\geq +0,5$ l/min/m <sup>2</sup> .....	76
5.10.2.2	ROC-Kurven-Analyse für einen absoluten Bias $\leq -0,5$ l/min/m <sup>2</sup> .....	77
5.10.2.3	ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias $\geq +15\%$ .....	78
5.10.2.4	ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias $\leq -15\%$ .....	79
5.10.2.5	ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias $\geq +20\%$ .....	80
5.10.2.6	ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias $\leq -20\%$ .....	81
5.10.2.7	Aus ROC-Analyse ermittelte Trennwerte.....	82
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>86</b>
6.1	Notwendigkeit der Studie.....	88
6.2	Verwendete statistische Methoden .....	91
6.3	$\Delta$ PCHI-Warnung als Vorhersageinstrument und Vergleich mit den Cut-Off-Werten von Huber et al. ....	94
6.4	Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien.....	100
6.4.1	Einflussfaktor Zeit.....	101
6.4.2	Einflussfaktor Hämodynamik .....	105
6.5	Ausblick in die Zukunft.....	112
6.6	Limitationen der Studie .....	114

<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>136</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameterkategorien und Normwerte des PiCCO .....	25
Tabelle 2: Erfasste hämodynamische Parameter .....	36
Tabelle 3: Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung Patientendaten .....	42
Tabelle 4: Aufnahme Diagnosen .....	42
Tabelle 5: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung der bei TPTD erhobene Datenkategorien .....	43
Tabelle 6: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung Datenkategorien Referenz-TPTD .....	44
Tabelle 7: Begleitumstände während der TPTD-Messungen .....	44
Tabelle 8: Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ] und TDHI <sub>neu</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ].....	46
Tabelle 9: Aufteilung der HI-Werte in normal (3-5 l/min/m <sup>2</sup> ), niedrig (<3 l/min/m <sup>2</sup> ) und hoch (>5 l/min/m <sup>2</sup> ).....	46
Tabelle 10: Kreuztabelle: Aufteilung der PCHI- und TDHI-Werte in normal (3- 5l/min/m <sup>2</sup> ), niedrig (<3 l/min/m <sup>2</sup> ) und hoch (>5 l/min/m <sup>2</sup> ).....	47
Tabelle 11: Deskriptive Statistik absoluter Bias [l/min/m <sup>2</sup> ] und relativer Bias [%].....	47
Tabelle 12: Deskriptive Statistik  absoluter Bias  [l/min/m <sup>2</sup> ] und  relativer Bias  [%] 48	
Tabelle 13: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung Korrektur PCHI [%] .....	50
Tabelle 14: Grenzwertüberschreitungen absoluter und relativer Bias .....	51
Tabelle 15: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung kalibrationsfreies Intervall [min] .....	52
Tabelle 16: Korrelation  Absoluter Bias  [l/min/m <sup>2</sup> ] und  relativer Bias  [%] versus Zeit nach Spearman-Rho.....	53
Tabelle 17: Korrelation Prozentuale Korrektur [%] und  Prozentuale Korrektur  [%] versus Zeit nach Spearman-Rho .....	54

Tabelle 18: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung der $\Delta$ PCHI-Anzeige [%] .....	55
Tabelle 19: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung absoluter und relativer Bias getrennt nach $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein .....	56
Tabelle 20: Bereich relativer Bias [%] für $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.....	56
Tabelle 21: Kontingenztafel  rel. Bias  $\geq 20\%$ und $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.....	59
Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der $\Delta$ PCHI-Warnung für  rel. Bias  $\geq 20\%$ .....	59
Tabelle 23: Kontingenztafel  rel. Bias  $\geq 15\%$ und $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.....	59
Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der $\Delta$ PCHI-Warnung für  rel. Bias  $\geq 15\%$ .....	59
Tabelle 25: Kontingenztafel  absoluter Bias  $\geq 0,5$ l/min/m <sup>2</sup> und $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.....	60
Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der $\Delta$ PCHI-Warnung für  absoluter Bias  $\geq 0,5$ l/min/m <sup>2</sup> .....	60
Tabelle 27: PPW, NPW, Sensitivität, Spezifität und der $\Delta$ PCHI-Warnung für den relativen Bias $\geq 20\%$ , $\geq 15\%$ und den absoluten Bias $\geq 0,5$ l/min/m <sup>2</sup> .....	60
Tabelle 28: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung  prozentuale Korrektur PCHI  [%] für $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.....	61
Tabelle 29: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage verschiedener Grenzwerte des Bias durch die $\Delta$ PCHI-Warnung .....	64
Tabelle 30: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung absoluter und relativer Bias getrennt nach innerhalb/außerhalb Cut-Off nach Huber et al.....	65
Tabelle 31: Kontingenztafel  rel. Bias  $\geq 20\%$ und Cut-Offs nach Huber et al. ....	66
Tabelle 32: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Cut-Offs für  rel. Bias  $\geq 20\%$ von Huber et al. ....	66
Tabelle 33: Kontingenztafeln  rel. Bias  $\geq 20\%$ und Cut-Offs nach Huber et al., getrennt für SVV $\geq 10\%$ und SVV $< 10\%$ .....	67

Tabelle 34: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Cut-Offs für  rel. Bias  $\geq 20\%$ von Huber et al., getrennt für $SVV \geq 10\%$ und $SVV < 10\%$ .....	67
Tabelle 35: Getrennte Betrachtung der Prozentualen Korrektur innerhalb und außerhalb des Cut-Offs nach Huber et al. ....	68
Tabelle 36: Korrelationsanalysen potenzieller Prädiktoren für absoluten Bias (AB) und relativen Bias (RB). Gegenüberstellung des Korrelationskoeffizienten (KK) und der zweiseitigen Signifikanz (Sig) bei Berücksichtigung aller Messungen, der jeweils ersten Messung und der jeweils ersten zwei, ersten drei und ersten vier Messungen. ....	70
Tabelle 37: Thermoplot für die absoluten Biasgrenzen $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$ und $\leq -0,5 \text{ l/min/m}^2$ (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC) .....	73
Tabelle 38: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen $\geq 15\%$ und $\leq -15\%$ (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC).....	74
Tabelle 39: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC).....	74
Tabelle 40: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$ durch den Kalibrationsindex [ $\text{l/min/m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l/min/m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}$ [ $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}(\%)$ [%] und PCHI [ $\text{l/min/m}^2$ ]. ....	76
Tabelle 41: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias $\leq -0,5 \text{ l/min/m}^2$ durch den Kalibrationsindex [ $\text{l/min/m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l/min/m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}$ [ $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}(\%)$ [%] und PCHI [ $\text{l/min/m}^2$ ]. ....	77
Tabelle 42: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch den Kalibrationsindex [ $\text{l/min/m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l/min/m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}$ [ $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}(\%)$ [%] und PCHI [ $\text{l/min/m}^2$ ]. ....	78
Tabelle 43: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch den Kalibrationsindex [ $\text{l/min/m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l/min/m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}$ [ $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ], $\Delta\text{SVRI}(\%)$ [%] und PCHI [ $\text{l/min/m}^2$ ]. ....	79

Tabelle 44: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch den Kalibrationsindex $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ , PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ , $\Delta\text{SVRI} [\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2]$ , $\Delta\text{SVRI}(\%)$ [%] und PCHI $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ .....	80
Tabelle 45: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch den Kalibrationsindex $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ , PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ , $\Delta\text{SVRI} [\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2]$ , $\Delta\text{SVRI}(\text{base}\%)$ [%] und PCHI $[\text{l}/\text{min}/\text{m}^2]$ . .....	81
Tabelle 46: Cut-Off-Werte.....	85

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die drei Phasen des Indikator dilutionsverfahrens [21].....	6
Abbildung 2: Indikator dilutionskurve [23] .....	7
Abbildung 3: Vergleich der pulmonalen und transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve [21] .....	9
Abbildung 4: Die arterielle Pulsdruckkurve in herznahen und herzfernen Gefäßen [42] .....	12
Abbildung 5: ClearSight Finger-Manschetten .....	15
Abbildung 6: Mittlere Durchflusszeit [81].....	18
Abbildung 7: Down slope time [81] .....	19
Abbildung 8: Intrathorakales Thermovolumen .....	21
Abbildung 9: Globales enddiastolisches Volumen .....	21
Abbildung 10: Intrathorakales Blutvolumen .....	21
Abbildung 11: Schematische Darstellung des Anschlusses der PiCCO-Devices an den Patienten und den Monitor [80].....	32
Abbildung 12: PCHI versus TDHIneu .....	45
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm: 95% Limits of Agreement PCHI und TDHI	49
Abbildung 14: Korrelation  relativer Bias [%] versus kalibrationsfreies Intervall [min] .....	53
Abbildung 15: Kalibrationsfreies Intervall vs. prozentuale Korrektur PCHI[%].....	54
Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme: $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein .....	57
Abbildung 17: ROC-Analysen der $\Delta$ PCHI-Warnung .....	63
Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramme; Innerhalb und außerhalb der Cut-Off-Werte nach Huber et al. ....	65
Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramme; $\Delta$ PCHI-Anzeige ja/nein .....	66
Abbildung 20: Relativer Bias vs. Kalibrationsindex und relativer Bias vs. PCHI .....	71
Abbildung 21: Relativer und Absoluter Bias vs. PCHI-TDHI(base%).....	72

Abbildung 22: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias $\geq 0,5$ l/min/m <sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	76
Abbildung 23: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias $\leq -0,5$ l/min/m <sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	77
Abbildung 24: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	78
Abbildung 25: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	79
Abbildung 26: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	80
Abbildung 27: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch den Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ], $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ].	81
Abbildung 28: Beispielhafte Bestimmung der Sensitivität zweier Grenzwerte	83
Abbildung 29: Beispielhafte Bestimmung der Spezifität zweier Grenzwerte	84

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AB</b>	Absoluter Bias
<b>Asys</b>	Fläche unter dem systolischen Teil der Pulsdruckkurve
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BSA</b>	Body surface area/Körperoberfläche
<b>CFI</b>	Kardialer Funktionsindex
<b>CO</b>	Cardiac output
<b>CPHI</b>	Kontinuierlicher pulmonalarterieller Herzindex
<b>CPI</b>	Cardiac Power Index/Herzleistungsindex
<b>DK</b>	Druckkontrollierte Beatmung
<b>dPmx</b>	Maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit in der Aorta
<b>DU</b>	Druckunterstützte Beatmung
<b>DSt</b>	Down slope time/exponentielle Abfallzeit
<b>ELWI</b>	Extravaskulärer Lungenwasser-Index
<b>EVLW</b>	Extravaskuläres Lungenwasser
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GEDI</b>	Globaler enddiastolischer Volumenindex
<b>GEDV</b>	Globales enddiastolisches Füllungsvolumen
<b>GEF</b>	Globale Ejektionsfraktion
<b>HI</b>	Herzindex
<b>HMV</b>	Herzminutenvolumen
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ITBV</b>	Intrathorakales Blutvolumen
<b>ITTV</b>	Intrathorakales Thermovolumen
<b>KK</b>	Korrelationskoeffizient
<b>KT</b>	Körpertemperatur
<b>MAP</b>	Mittlerer arterieller Druck
<b>MTT</b>	Mean transit time/Mittlere Durchflusszeit
<b>MV</b>	Minutenvolumen
<b>NE</b>	Norepinephrin
<b>NPW</b>	Negativ prädiktiver Wert
<b>PACO</b>	Pulmonalarterielles Herzzeitvolumen
<b>PAHI</b>	Pulmonalarterieller Herzindex
<b>PAK</b>	Pulmonalarterienkatheter
<b>PATD</b>	Pulmonalarterielle Thermodilution
<b>PBV</b>	Pulmonales Blutvolumen
<b>PCHI</b>	Pulskontur-Herzindex
<b>PCCO</b>	Pulskontur-Herzzeitvolumen
<b>PCXY</b>	Undefinierter durch Pulskonturanalyse ermittelter Parameter
<b>Pdia</b>	Diastolischer Blutdruck
<b>PE</b>	Percentage Error
<b>PiCCO</b>	Pulse Contour Cardiac Output
<b>PP</b>	Pulse pressure/Blutdruckamplitude
<b>PPV</b>	Pulsdruckvariabilität
<b>PPW</b>	Positiv prädiktiver Wert

<b>Psys</b>	Systolischer Blutdruck
<b>PTV</b>	Pulmonales Thermovolumen
<b>PVPI</b>	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
<b>RB</b>	Relativer Bias
<b>ROC</b>	Receiver-Operating-Characteristics
<b>SA</b>	Spontanatmung
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>SVI</b>	Schlagvolumenindex
<b>SVR</b>	Systemischer vaskulärer Widerstand
<b>SVRI</b>	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex
<b>SVV</b>	Schlagvolumenvariabilität
<b>TDCO</b>	Thermodilutions-Herzzeitvolumen
<b>TDHI</b>	Thermodilutions-Herzindex
<b>TDH<sub>alt</sub></b>	Thermodilutions Herzindex vor erneuter Thermodilution
<b>TDH<sub>neu</sub></b>	Thermodilutionsherzindex nach erneuter Thermodilution
<b>TPTD</b>	Transpulmonale Thermodilution
<b>Zao</b>	Individueller Kalibrationsfaktor
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck
<b>ZVK</b>	Zentraler Venenkatheter

### 1 Einleitung

Bei der Behandlung von kritisch kranken Patienten, zum Beispiel mit Sepsis oder Multiorganversagen kann eine frühe zielgerichtete Therapie das Überleben positiv beeinflussen [1, 2]. Um eine solche Therapie bestmöglich an den tatsächlichen aktuellen Zustand eines Patienten und an dessen individuelle Bedürfnisse anpassen zu können, stehen dem Intensivmediziner heute neben der Erhebung der üblichen Vitalparameter zusätzlich diverse Möglichkeiten zur Erfassung hämodynamischer Parameter wie dem Herzzeitvolumen (HZV) oder dem Globalen enddiastolischen Füllungsvolumen der Herzkammern (GEDV) als Vorlastparameter zu Verfügung. Solche Informationen sind besonders dann notwendig und wertvoll, wenn die Gefahr einer Organschädigung durch ein Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Organe vorliegt. Dies kann verschiedene Ursachen haben, so kann das Herzzeitvolumen zum Beispiel auf einer verringerten Vorlast durch Volumenmangel beruhen oder aber eine Herzinsuffizienz vorliegen. Schon allein diese beiden beispielhaften Ursachen erfordern ein entgegengesetztes Volumenmanagement. Ist die Ursache nicht bekannt, kann eine ausbleibende oder falsche Therapie für den Patienten lebensbedrohliche Folgen haben. Hämodynamisches Monitoring kann dem behandelnden Arzt die nötigen Informationen liefern, um zu entscheiden, ob im individuellen Fall eine Volumengabe, -restriktion oder etwa die Kreislaufstabilisierung durch Katecholamine indiziert ist. Ziel ist es, Änderungen des Patientenzustandes und der Hämodynamik durch Therapieeffekte oder Erkrankungen möglichst früh zu detektieren, um notwendige Therapiemaßnahmen oder -änderungen so frühzeitig einleiten zu können, dass irreversible Organschädigungen durch insuffiziente Gewebsoxygenierung verhindert werden.

Die ideale Methode des hämodynamischen Monitorings sollte nicht-invasiv, genau, zuverlässig und kontinuierlich sein. Weiterhin sollte sie verlässliche, untersucherunabhängige Ergebnisse liefern, kosteneffektiv sein und an einem möglichst breiten Patientengut ohne große Einschränkungen anwendbar sein [3-5]. Eine der ersten Methoden zur Ermittlung hämodynamischer Parameter war die Thermodilution über einen Pulmonalkatheter (PAK). Der 1970 von Swan und Ganz vorgestellte [6] und 1972 durch Forrester für die Thermodilution weiterentwickelte [7]

PAK hat in den letzten 40 Jahren einen festen Platz sowohl in der Intensivmedizin als auch in der Herzchirurgie eingenommen. Mit dem PAK stand damals eine Technologie zur Verfügung, mit welcher intermittierend das HZV bestimmt werden kann, welche aber hoch-invasiv, und somit mit erheblichen Risiken verbunden ist. Obwohl ein endgültiger Beleg der Verbesserung des Überlebens von Patienten durch Anwendung des PAK mittels randomisierter Studien noch aussteht [8, 9] und es sogar Studien gibt, in welchen bei mit PAK versorgten Patienten Komplikationen häufiger und die Mortalität größer war als bei Patienten ohne PAK [10, 11], gilt er auch heute noch als Goldstandard [5].

Auf der Suche nach der idealen Technologie wurden in den letzten 40 Jahren verschiedene Systeme zum hämodynamischen Monitoring entwickelt und auf den Markt gebracht, so dass in der Intensivmedizin heute eine Vielzahl an Geräten und Methoden zur Verfügung stehen. Eine dieser Technologien ist der PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) von Pulsion. In ihr werden, basierend auf dem Algorithmus von Wesseling et al. [12] die intermittierende transkardiopulmonale Thermodilution und die kontinuierliche Pulskonturanalyse in einem Gerät kombiniert. So konnte man sich mit einer nun auch kontinuierlichen und weniger invasiven Messung im Vergleich zum PAK dem Anspruch an eine ideale Methode zum hämodynamischen Monitoring weiter annähern.

Um verlässliche kontinuierliche Werte zu erhalten, muss der im Gerät verwendete Algorithmus regelmäßig durch die transkardiopulmonale Thermodilution (TPTD) neu kalibriert werden. In welchen Abständen dies geschehen soll oder wann die Abstände verkürzt werden müssen oder verlängert werden können, ist bis heute noch nicht durch Studien belegt. Derzeit soll das Gerät laut Hersteller-Empfehlung alle 8 Stunden neu kalibriert werden. Außerdem sollen zusätzliche Thermodilutionsmessungen dann durchgeführt werden, wenn der Patient sich „in einer Schocksituation befindet“, bei einer eindeutigen Tendenz in eine bestimmte Richtung über mindestens 15 Minuten, bei großen und/oder plötzlichen Veränderungen des Patientenzustandes sowie bei einer Schlagvolumen-Variation von über 10% bei künstlich beatmeten Patienten [13]. Diese Kriterien sind weder im Stationsalltag schnell und eindeutig zu beurteilen, noch gibt es randomisierte Studien, die untersuchen, ob sie wirklich als Grundlage für erneute Thermodilutionsmessungen geeignet sind.

Es wäre wünschenswert, ein Kriterium zu finden, das einen hohen Vorhersagewert für die Notwendigkeit einer Kalibrierung des Geräts mittels Thermodilution hat und gleichzeitig schnell und auf einen Blick erfassbar ist. Ziel soll sein, so wenig Kalibrationen wie möglich durchführen zu müssen, um den Patienten und auch das Stationspersonal minimal zu belasten. Dabei sollen aber gleichzeitig ausreichend Messungen zur Gewährleistung einer optimalen Therapie des Patienten durchgeführt werden.

Bevor jedoch auf dieses Problem und seine Lösungsansätze genauer eingegangen wird, werden nun die theoretischen Grundlagen der Methode des PiCCO zum hämodynamischen Monitoring genauer vorgestellt.

## 2 Grundlagen

Im Folgenden wird auf die Grundlagen der Hämodynamik sowie die verschiedenen Technologien zu deren Monitoring näher eingegangen.

### 2.1 Grundlagen der Hämodynamik

Bei der Hämodynamik handelt es sich um die „Lehre von der Bewegung des Blutes im Gefäßsystem“ [14] und um diejenigen Kräfte, welche diese beeinflussen. Einflussfaktoren sind der Blutdruck, das Blutvolumen und die Blutviskosität, das Herzzeitvolumen sowie der periphere vaskuläre Widerstand. Dieser wird determiniert durch die Gefäßelastizität und die Gefäßweit- beziehungsweise -engstellung. Dabei werden diese Parameter physiologisch vom Körper so an die unterschiedlichen Anforderungen angepasst, dass eine optimale Durchblutung der Organe gewährleistet werden kann. Über den Blutfluss werden Nährstoffe und Flüssigkeit im Körper verteilt und metabolische Abfallprodukte, welche in den Organen anfallen, wie zum Beispiel CO<sub>2</sub>, von diesen wegtransportiert, damit sie ausgeschieden werden können. Der wichtigste und vordringliche Aspekt ist jedoch die Versorgung der Organe mit Sauerstoff. Bereits ein kurzzeitiger Sauerstoffmangel kann zu irreversiblen Organschädigungen führen, wobei hier auch immer der aktuelle Bedarf des jeweiligen Organs entscheidend ist. Die Steuerung dieser Prozesse erfolgt vor allem über das vegetative Nervensystem, über das endokrine System und über Reaktionen der Gefäßendothelien auf lokale Änderungen der Scherkräfte und des Blutdrucks. Ist dieses System intakt, kann der Organismus auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf, zum Beispiel durch körperliche Aktivität, reagieren und eine ausreichende Sauerstoffversorgung aufrechterhalten. [15, 16]

Bei kritisch kranken Patienten beispielweise im septischen Schock, kann die Fähigkeit zur Regulierung dieser Mechanismen vermindert sein. Dies macht eine entsprechende Therapie erforderlich, um eine adäquate Sauerstoffversorgung der Organe aufrechtzuerhalten [17]. Angriffspunkte sind hier alle oben genannten Parameter, welche Einfluss auf die Hämodynamik haben.

Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus dem Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz. An beiden Parametern kann therapeutisch eingegriffen werden: Das Schlagvolumen ist abhängig von der Vorlast und der Nachlast sowie der Kontraktilität

des Herzens. Die Vorlast beschreibt die enddiastolische Füllung der Ventrikel. Je höher das enddiastolische Füllungsvolumen, desto höher ist auch das beim nächsten Herzschlag ausgeworfene Blutvolumen. Diesen Mechanismus nennt man Frank-Starling-Mechanismus. Er beruht auf einer größeren Kontraktionsfähigkeit der Sarkomere in den Herzmuskelfasern bei erhöhter Vordehnung [18]. Dieser Mechanismus kann therapeutisch ausgenutzt werden, um durch Volumengabe die Vorlast bis zu dem Punkt zu erhöhen, an dem die optimale Vordehnung des Ventrikels erreicht ist. Die Nachlast bezeichnet den Widerstand, gegen den der linke Ventrikel das Blut zu Beginn der Systole austreibt. Sie entspricht der Wandspannung des linken Ventrikels zu Beginn der Öffnung der Aortenklappe. Je höher die Nachlast ist, desto mehr Energie wird pro Schlag für den Auswurf der gleichen Blutmenge benötigt. Sie wird determiniert vom arteriellen Blutdruck sowie von der Steifigkeit der arteriellen Gefäße und kann medikamentös beeinflusst werden, zum Beispiel durch Verringerung des peripheren vaskulären Widerstands, welche eine Blutdrucksenkung bewirkt. Durch medikamentöse Therapien kann zudem auf die Herzfrequenz Einfluss genommen werden. Des Weiteren kann die Inotropie des Herzens therapeutisch gesteigert oder aber auch gesenkt werden. Durch Gabe von Katecholaminen oder Herzglykosiden wird eine Steigerung der Kontraktionskraft erwirkt; durch Sympatholytika kann diese negativ beeinflusst werden [15, 16, 19].

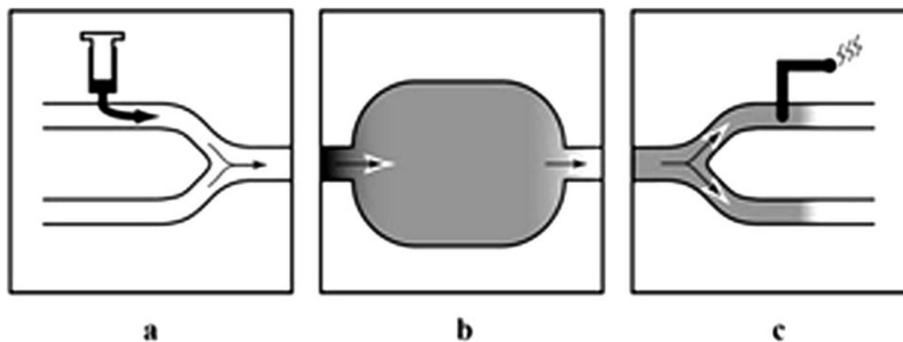
Hämodynamisches Monitoring wird eingesetzt, um herauszufinden welche Parameter pathologisch verändert sind und welche der genannten Maßnahmen in der jeweiligen Situation sinnvoll sind. Wegen der verschiedenen Wechselwirkungen dieser Mechanismen, welche zur Folge haben können, dass einzelne Parameter trotz pathologischer Hämodynamik normal wirken, ist es wichtig nie nur einen einzelnen Parameter zu beurteilen, sondern die Kombination einer Vielzahl verschiedener Parameter schnell zur Interpretation zur Verfügung zu haben.

## 2.2 Grundlagen der angewandten Methoden zur Ermittlung des HZV

### 2.2.1 Indikatordilutionsverfahren

Grundlage für die transpulmonale Thermodilution ist das Indikatordilutionsverfahren, welches auf den Experimenten von Adolf Fick beruht. Dieser stellte seine Methode

zur Messung des Blutflusses und der Verteilungsvolumina bereits 1870 in einem Vortrag vor der physiologischen Gesellschaft in Würzburg vor [20]. Bei der Indikatorverdünnungsmethode wird eine definierte Menge eines Indikators in das strömende Blut injiziert. Der Indikator verteilt sich im Blutvolumen und wird dort verdünnt. Da es sich beim Gefäßsystem um ein geschlossenes System handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die gleiche Menge Indikator, die zunächst injiziert wurde, im vaskulären System verbleibt. Weiter stromabwärts wird dann der Konzentrationsverlauf des Indikators im Blut im zeitlichen Verlauf gemessen. In folgender Grafik wird dies veranschaulicht.



**Abbildung 1: Die drei Phasen des Indikatorverdünnungsverfahrens [21]**

Abbildung 1 zeigt die drei Phasen der Indikatorverdünnungstechnik: In Bild a wird ein Indikator in das zirkulierende Blut injiziert, welcher sich in Bild b mit dem Blutvolumen vermischt und so verdünnt wird. Weiter flussabwärts wird – wie in Bild c gezeigt – eine Blutprobe entnommen, in welcher die Konzentration des Indikators bestimmt wird.

Die Zeit, die der Indikator bis zur Ankunft am Messort braucht, ist abhängig von der Art des Indikators und dessen Eigenschaften, von der Beschaffenheit des Gefäßbettes sowie von den Eigenschaften der Strömung [22]. Vor allem aber erlaubt die Geschwindigkeit der Indikator Konzentrationsveränderung am Messort Rückschlüsse auf die Höhe des Blutflusses zwischen Injektionsstelle und Messort. So kann aus diesem Messwert das HZV ermittelt werden. Trägt man den Grad der Verdünnung gegen die Zeit graphisch auf, so entsteht eine charakteristische Indikatorverdünnungskurve. Diese ist in Abbildung 2 dargestellt.

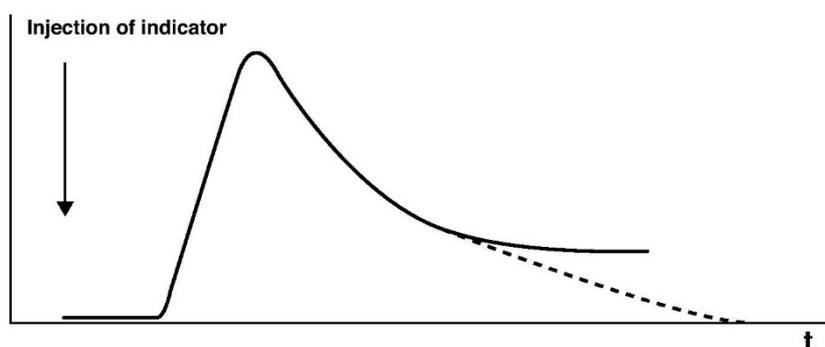


Abbildung 2: Indikatordilutionskurve [23]

### 2.2.1.1 Temperatur als Indikator

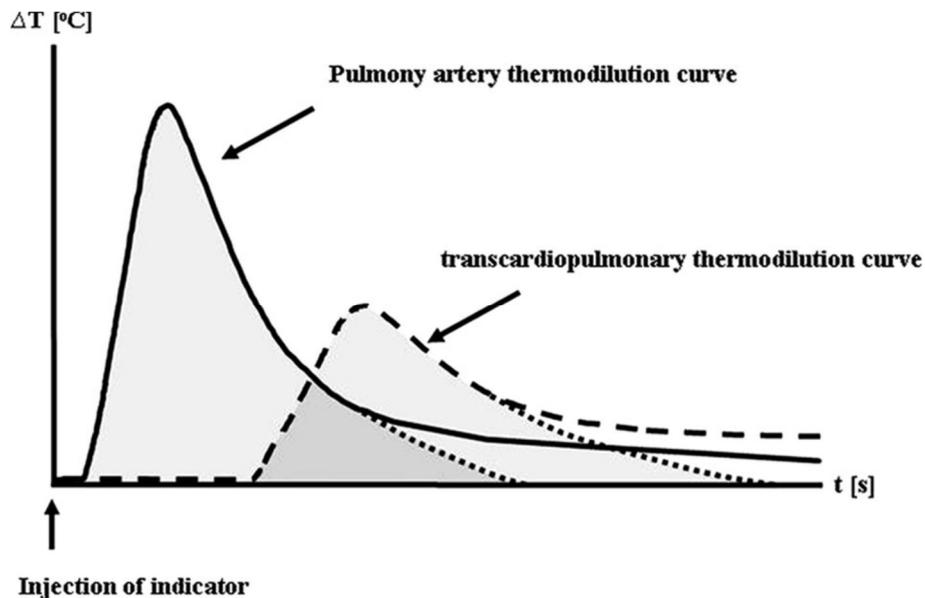
Ein idealer Indikator ist unschädlich, vermischt sich gleichmäßig mit dem Blut, ist intravasal messbar und wird rasch eliminiert, so dass mehrere Messungen hintereinander möglich sind. Bei der Thermodilution wird die Temperatur als Indikator eingesetzt. Andere in der Medizin angewandte Indikatordilutionsverfahren funktionieren mit Farbstoff, Lithium oder einer Kombination der erwähnten Indikatoren [24]. Vorteil der 1954 von Fegler [25] in die Humanmedizin eingeführten Methode, welche die Temperatur als Indikator einsetzt, ist, dass es nicht zu einer Kumulation eines fremden Stoffes im System kommt, da sich die Temperatur des relativ kleinen Flüssigkeitsvolumens schnell der Körpertemperatur angleicht. Somit ist auch keine Blutentnahme vor der Messung notwendig, um die aktuelle Konzentration des Indikators zu bestimmen. Stattdessen kann die Basis der Verlaufskurve relativ einfach über eine Temperaturmessung im Gefäßlumen determiniert werden. Aus demselben Grund sind auch mehrfache Messungen innerhalb kurzer Zeit möglich, ohne dass es zu Abweichungen der Messgenauigkeit kommt [26]. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Temperaturänderung intravasal mittels einer Messsonde erfasst werden kann, also auch zur Erfassung der Temperaturänderung stromabwärts vom Injektionsort keine Blutentnahme nötig ist. Fehler bei der Messung können sich aus folgenden Gegebenheiten ergeben: Die Temperatur des Injektats wird durch einen Temperatursensor an der Einspritzstelle des zentralen Venenkatheters (ZVK) gemessen. Es besteht also die Gefahr, dass sich die Temperatur des Injektats bereits vor Eintritt in das relevante Thermovolumen erwärmt [21, 27]. Des Weiteren kann es durch Shuntbildung, zum Beispiel innerhalb des Herzens wie auch bei anderen Indikatoren zu einer Vermischung kommen. Zu beachten ist weiterhin, dass der Indikator Temperatur nicht allein im Gefäßsystem verbleibt, wie etwa ein

Farbstoff, sondern sich durch Wärmediffusion und –konvektion schnell im Intra- und Extravasalraum verteilt. Dies gewinnt an Relevanz, je länger die Strecke ist, welche das Injektat bis zum Sensor zurücklegt. Bei der transpulmonalen Thermodilution durchfließt der Kältebolus bei herznaher Injektion zunächst das rechte Herz mit Atrium und Ventrikel, und dann, vor Passage des linken Herzens das pulmonale Gefäßsystem. Hier kommt es zusätzlich zu einer Veränderung der thorakalen Körpertemperatur; nicht nur durch Temperaturänderung des Blutvolumens in der Lungenstrombahn, sondern auch von extravaskulärer Flüssigkeit durch den Kältebolus. Auch eine gleichzeitige Infusion anderer Flüssigkeiten während der Injektion des Kältebolus kann durch Veränderung der Bluttemperatur zu einer fehlerhaften Bestimmung des HZVs führen. Des Weiteren kommt es im Rahmen der Respiration, sowohl bei physiologischer Atmung als auch bei mechanisch beatmeten Patienten zu unterschiedlichen periodischen Veränderungen der Bluttemperatur. Dieser Einfluss ist jedoch bei der TPTD im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution (PATD) geringer, da die Messung länger dauert, und somit über mehrere Phasen des Atemzyklus andauert. [21, 28, 29]

### **2.2.1.2 Pulmonalarterielle und transpulmonale Thermodilution**

Schon seit langem wird mittels des PAK mit der Thermodilutionsmethode das HZV von Patienten ermittelt. Hierfür wird der PAK mit der Thermistorsonde über das rechte Atrium und die rechte Herzkammer bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Nach Spritzen des Kältebolus vor den rechten Vorhof über einen ZVK wird die Temperaturveränderung über die Zeit an der in der Pulmonalarterie liegenden Thermistorsonde registriert. Als Alternative zum PAK steht dem Intensivmediziner seit einigen Jahren die eigentlich ältere Methode der transpulmonalen Thermodilution in Form des PiCCO-Systems (Pulsion Medical Systems, München) wieder zur Verfügung. Hier wird die Temperaturänderung nicht in der Pulmonalarterie, sondern erst nach Passage der kompletten Lungenstrombahn sowie des linken Herzens registriert. Wie auch bei der PATD benötigt der Patient zur Durchführung einer transpulmonalen Thermodilution einen zentralvenösen Katheter, welcher mit einem Injektat-Temperatur-Sensor versehen ist. Des Weiteren wird ein spezieller mit einem Thermosensor ausgestatteter arterieller Katheter benötigt. Beide Temperaturfühler sind mit dem PiCCO Gerät verbunden und erfassen zunächst die Temperatur des Injektats und dann die Temperaturänderung des arteriellen Blutes. Wie bei der PATD

entsteht so auch hier eine charakteristische Indikatordilutionskurve. Diese unterscheidet sich in ihrer Form von der Dilutionskurve, die bei der PATD entsteht, wie in Abbildung 3 veranschaulicht wird:



**Abbildung 3: Vergleich der pulmonalen und transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve [21]**

In dieser Abbildung ist zu sehen, dass das Zeitintervall zwischen Indikatorinjektion und steilem Anstieg der Indikatordilutionskurve bei der PATD auf Grund der kürzeren Zeit vom Injektionsort bis zum Messfühler in der Pulmonalarterie kürzer ist als bei der TPTD. Ferner ist bei der PATD die maximale Amplitude der Thermodilutionskurve höher als bei der TPTD, da das Verteilungsvolumen für den Indikator Temperatur insgesamt kleiner ist als bei der TPTD. Es kommt also zu einem früheren und steileren Anstieg der Kurve bis hin zu einem höheren Maximum.

Zwischen dem Injektionsort und dem Messfühler durchfließt der Indikator verschiedene Kompartimente. Die Gesamtheit aller beeinflussten Kompartimente bei der TPTD wird als Intrathorakales Thermovolumen (ITTV) bezeichnet. Dieses setzt sich zusammen aus dem pulmonalen Thermovolumen (PTV) und dem Blutvolumen im Herzen. Innerhalb des pulmonalen Thermovolumens wird des Weiteren zwischen extravaskulärem Lungenwasser (EVLW) und pulmonalem Blutvolumen (PBV) unterschieden.

Die Temperatursonde kann in der Arteria axillaris, brachialis, femoralis oder radialis platziert werden, wobei die Femoralarterie am häufigsten gewählt wird [30]. Dass nicht die gesamte Menge des Injektats letztendlich an der Temperatursonde

vorbeifließt, hat keine Bedeutung, da nicht die absolute Temperatur, sondern nur der zeitliche Verlauf der Temperaturänderung für die Berechnungen relevant ist [31].

Im Vergleich zur PATD kommt es generell bei der Ermittlung des Herzindex (HI) durch TPTD (TDHI) eher zu einer Überschätzung gegenüber des über PATD ermittelten Herzindex (PAHI), was wahrscheinlich an der längeren Verweildauer des Indikators im ITTV, und somit an größeren Indikatorverlusten vor der Messung des Temperaturverlaufs liegt [21]. Eine weitere Ursache für geringe Unterschiede zwischen PAHI und TDHI ist, dass bei der PATD ausschließlich die Auswurfleistung des rechten Herzens ermittelt wird, während bei der TPTD vor allem die des linken Ventrikels relevant ist. Es wird vermutet, dass die Injektion der kalten Flüssigkeit eine kardiodepressive Wirkung hat, welche jedoch am rechten Ventrikel stärker ausgeprägt ist als am linken Ventrikel. Aus diesem Grund kommt es bei der Messung mit TPTD zu höheren Werten als bei der mit dem PAK [32]. In zahlreichen Studien wurde jedoch die TPTD mit verschiedensten anderen Technologien zum hämodynamischen Monitoring, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, und besonders mit der Goldstandard-Methode, der PATD, verglichen. Trotz oben genannter Limitationen der TPTD korreliert der durch TPTD ermittelte Herzindex generell stark mit dem durch PATD ermittelten HI [33-38]. Weitere potenzielle Fehlerquellen entsprechen auf Grund der zu Grunde liegenden physikalischen Prinzipien denen bei der PATD.

Ein Vorteil der TPTD gegenüber der PATD ist, dass Komplikationen, welche mit der Katheterisierung der Pulmonalarterie verbunden sind, wie pulmonalarterielle Embolien oder Dissektionen, vermieden werden können [39].

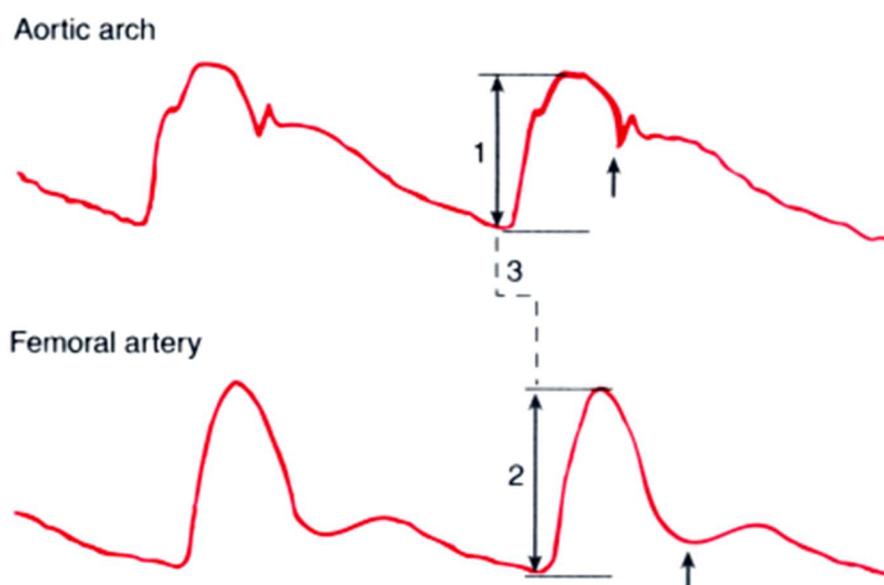
### 2.2.2 Pulskonturanalyse

Im PiCCO wird die oben beschriebene Methode der TPTD mit der Pulskonturanalyse kombiniert, um ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring zu ermöglichen. Die grundlegenden Überlegungen, wie aus der arteriellen Pulsdruckkurve das Schlagvolumen des Herzens berechnet werden können, stammen von O. Frank, aus dem Jahr 1899 [40]. Doch erst durch die Weiterentwicklungen im Bereich der Informationstechnologie und Datenverarbeitung konnte in den 70er Jahren der Gedanke von Wesseling et al. wieder aufgegriffen werden [41]. Dieser entwickelte mit seinen Mitarbeitern 1983 einen Algorithmus, mit dem eine kontinuierliche

Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Analyse der arteriellen Pulskontur möglich wurde.

Die Form der Druckpulscurve unterscheidet sich je nach Lage des beobachteten Gefäßes. In der herznahen Aorta kommt es während der Systole zu einem Anstieg der Kurve. Der maximale Wert entspricht dem systolischen Blutdruck. Am Ende der Systole kommt es in der Kurve zu einer kleinen Inzisur, welche durch einen kurzzeitigen Rückstrom des Blutes verursacht wird. Dieser wird jedoch schnell durch den Schluss der Aortenklappen beendet.

In den peripheren Gefäßen kommt es zur charakteristischen Form der Druckpulscurve durch den pulsatile Auswurf von Blut durch das Herz sowie den sogenannten Windkesseneffekt der Gefäße. Während der Systole kommt es im Hochdrucksystem durch Auswurf des Schlagvolumens zu einem Druckanstieg. Dieses Schlagvolumen wird jedoch nicht als Ganzes über die Gefäße weitergeleitet, sondern etwa die Hälfte wird durch eine Aufdehnung der elastischen Gefäße unter der Volumenbelastung des Schlagvolumens im Gefäßsystem gespeichert und in der Diastole durch eine passive Rückstellung der Aorta und der großen Arterien weitertransportiert. Während des Herzschlags kommt es also zu einem Druckanstieg bis zu einem Maximum. Dieses Maximum entspricht dem systolischen Blutdruck ( $P_{sys}$ ) und wird mit dem Schluss der Aortenklappe erreicht. Ab dann fällt die Blutdruckkurve, bis es zu einem kurzen Wiederanstieg, der sogenannten dikroten Welle kommt. Diese entsteht durch eine Reflexion der Pulswelle in der Kreislaufperipherie und hält nur kurzzeitig an. Danach fällt der Blutdruck durch die Verteilung des zuvor durch die Aufdehnung der Gefäße gespeicherten Blutvolumens in die Körperperipherie bis wieder der geringste Druck, der diastolische Blutdruck ( $P_{dia}$ ), erreicht ist [15].



**Abbildung 4: Die arterielle Pulsdruckkurve in herznahen und herzfernen Gefäßen [42]**

Wie aus der Pulsdruckkurve (Abbildung 4) das Herzzeitvolumen und noch weitere Parameter errechnet werden können wird im Kapitel über die PiCCO-Technologie ausführlich erläutert (vgl. Kapitel 2.4).

## 2.3 Verschiedene Systeme zum kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring

Im Folgenden werden einige neuere Methoden zum Hämodynamischen Monitoring vorgestellt. Sie reichen von minimal-invasiv bis non-invasiv.

### 2.3.1 FloTrac/Vigileo

Der FloTrac Sensor von Edwards Lifescience in Verbindung mit dem Vigileo-Monitor liefert über die Verbindung mit einem bestehenden arteriellen Zugang Informationen über das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen (SV), die Schlagvolumenvariation (SVV) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) eines Patienten. Dabei ist keine externe Kalibrierung notwendig: Das Gerät führt laut Herstellerinformation automatisch regelmäßige Kalibrationen anhand von Patientendaten und Pulskonturanalyse durch. Die Pulskonturanalyse wird vom Gerät für jeweils 20 Sekunden durchgeführt und mit einem aus den Patientendaten ermittelten erwarteten SV korreliert. Dabei werden aus der Pulskontur die Standardabweichung des Pulsdrucks in den 20 Sekunden sowie die Gefäßcompliance und der

Gefäßwiderstand ermittelt. Weiterhin fließen Patientenalter, Geschlecht, Größe und Gewicht in den Algorithmus mit ein. Die Methode gilt als minimal-invasiv, da außer einem bereits liegenden arteriellen Zugang, an welchen der Sensor angeschlossen werden kann, keine weiteren Katheter notwendig sind.

Seit die Kombination des Vigileo Monitors mit dem FloTrac-Sensor etwa 2005 erstmalig beschrieben wurde [43], war die Zuverlässigkeit und Genauigkeit des hämodynamischen Monitoring mit diesem System bereits Gegenstand zahlreicher Studien, zumeist im Vergleich mit der PATD. Obwohl einige Studien gute Ergebnisse zeigten, [44-46] ergaben die Daten anderer Studien auch eine unzureichende Übereinstimmung mit der PATD oder TPTD. Da alle Daten ausschließlich aus der Pulsconturanalyse ermittelt werden, ist eine hohe Ableitungsqualität von äußerster Bedeutung für die Zuverlässigkeit der Methode. Dies ist bei Patienten mit Arrhythmien sowie bei Gebrauch intraaortaler Ballonpumpen nicht sicher gegeben. Zudem können mittels dieser Technik keine volumetrischen Parameter erhoben werden, so dass der Einsatz bei schwerstkranken Patienten zur gezielten Volumen- und Katecholamintherapie gegebenenfalls nicht ausreichend ist.

Eine der neueren Metaanalysen aus dem Jahr 2009 von Mayer et al. konnte eine Verbesserung der Korrelation zwischen den beiden Methoden durch Verwendung einer neueren Softwaregeneration im Vergleich zu älteren Studien, welche noch frühere Softwaregenerationen verwendeten, zeigen [47, 48]. Es kam jedoch weiterhin zu einer systematischen Unterschätzung des HZV sowie Ungenauigkeiten bei kreislaufinstabilen und katecholaminpflichtigen Patienten [49-51]. Bei den Werten für die SVV zeigte FloTrac/Vigileo gute Ergebnisse bei der Vorhersage der Volumenreagibilität bei Patienten mit septischem Schock [52, 53].

In der Zusammenschau der bisherigen Studienlage ist derzeit noch ein zurückhaltender Umgang mit dem FloTrac/Vigileo-System bei hämodynamisch instabilen Patienten geboten.

### 2.3.2 LidCOplus™

Beim LidCO-System (Lithium- Dilution- Cardiac- Output- Measurement System) von der Firma LidCO Group Plc (London, GB) wird die kontinuierliche Pulsconturanalyse mit der Indikatorindilution zur Bestimmung des HZV kombiniert. Als Indikator wird bei dieser Methode eine isotone Lithiumchloridlösung verwendet. Es handelt sich um

eine minimalinvasive Option zum hämodynamischen Monitoring, da ausschließlich ein meist bestehender arterieller Katheter sowie ein zentraler Venenkatheter zur Pulskonturanalyse und zur Indikator dilution benötigt wird.

Bei der Lithium-Indikator dilution wird eine kleine Menge einer isotonischen Lithium-Chlorid Infusionslösung in einen zentralen Venenkatheter injiziert. Über eine extern an den arteriellen Katheter angebrachte Ionenselektive Elektrode wird dann der Lithium Konzentrationsunterschied über die Zeit gemessen und so durch die integrierte Software PulseCO® (LiDCO Group Plc) eine Volumenkurve generiert. Mittels Volumenkurvenanalyse kann dann das Schlagvolumen berechnet werden [54-56]. Aus dem so ermittelten HZV wird die Pulskonturanalyse kalibriert. Fortan wird kontinuierlich über diese das HZV, die SVV und der SVR bestimmt und vom Monitor angezeigt. Da natürlicherweise im Körper Lithium nur in Spuren vorkommt, reichen bereits kleinste Lithiummengen, die selbst keine bekannte pharmakologische Wirkung haben [57]. Bei bestehender Lithiumtherapie ist das Verfahren wegen der Gefahr einer Intoxikation kontraindiziert, wie auch bei Anurie, Schwangerschaft und einem Körpergewicht unter 40 kg [58].

Vorteil dieses Systems ist die Minimalinvasivität. Ferner ist es kostengünstig, da keine speziellen Katheter benötigt werden.

Erste Studien mit dem LidCOplus ergaben eine gute Übereinstimmung des mittels LidCOplus ermittelten HI im Vergleich zum TDHI. Des Weiteren erwiesen sich mittels des LiDCO ermittelte Schlagvolumenvariabilität (SVV) und Pulse Pressure Variation (PPV) als gute Indikatoren für die Volumenreagibilität des Herzens [56, 59-61]. Neben diesen positiven Studienergebnissen liegen auch Studien mit kritischem Ergebnis vor, in denen die Messwerte des LiDCO ungenau waren [62, 63]. Eine weitere Studie von Cecconi et al. aus dem Jahr 2007 zeigte, dass der Unterschied des HI bei einzelnen Lithiumdilutionsmessungen bis zu 24% betragen kann. Dieser Wert kann durch dreimalige Messung auf 14% reduziert werden, so dass die Autoren entgegen der Herstellerempfehlungen eine dreimalige Messung empfehlen. [54]. Hierdurch würde sich jedoch der Personalaufwand erhöhen, da anders als bei der Thermodilution zwischen den Messungen länger gewartet werden muss, bis die Lithium-Baseline wieder erreicht ist, und auch die Zahl der Messungen pro Tag begrenzt ist, damit eine Lithiumintoxikation vermieden werden kann.

### 2.3.3 ClearSight/Nexfin

Eine der neuesten Technologien zum hämodynamischen Monitoring ist das ClearSight System (Edwards Lifesciences) welches in den EV1000 integriert ist. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Erhebung hämodynamischer Daten eines Patienten. Hierfür wird der Patient über eine aufblasbare Manschette mit dem Monitor verbunden, welche an der Mittelphalanx eines Fingers angebracht wird, wie in folgender Abbildung veranschaulicht:



**Abbildung 5: ClearSight Finger-Manschetten**

Durch Anpassung des Gegendrucks in der Manschette an den arteriellen Druck im Gefäß wird das Volumen der Fingerarterie konstant gehalten. Aus der Pulsdruckkurve der Fingerarterie wird anschließend die der Arteria brachialis rekonstruiert. Die daraus resultierende Pulsdruckkurve der Arteria brachialis dient als Grundlage für die kontinuierliche Bestimmung des HZV sowie des SV, der SVV, der SVR und des Blutdrucks. Zur Berechnung dieser Parameter verwendet das Gerät eine neue Methode der Pulsconturanalyse, basierend auf der Analyse der systolischen Pulsdruck-Fläche sowie eines 3-Säulen Windkessel-Modells, welches für jeden Patienten individualisiert wird. Ein integrierter Pulsoxymeter erlaubt zudem die Berechnung des Sauerstoffzufuhrindex [64].

In zwei Studien, welche das durch das Vorgängermodell, den Nexfin ermittelte HZV mit dem durch Transpulmonale Thermodilution bestimmtem HZV (TDCO) bei Patienten im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen verglichen, konnte eine gute Übereinstimmung verzeichnet werden [65, 66]. Auch im Vergleich mit der Echokardiographie – sowohl transösophageal als auch transthorakal – zeigt sich eine gute Korrelation des mittels Nexfin ermittelten HZV [67, 68]. Studien, die sich mit der

Vorhersage der Volumenreagibilität durch den Nexfin beschäftigten, ergaben widersprüchliche Ergebnisse. So zeigte sich einerseits in der 2013 veröffentlichten Studie von Bubenek-Turconi et.al. eine gute Zuverlässigkeit der Messung der Änderung des HZV nach Volumengaben [69], demgegenüber steht jedoch eine weitere Studie von Monnet et al. aus dem Jahr 2012, welche ergab, dass Änderungen des HZV durch Volumengaben nicht ausreichend durch den Nexfin messbar gemacht werden konnten [70]. Limitationen sind durch die Technik selbst gegeben, so mussten bei nahezu allen der durchgeführten Studien einige Patienten von vorneherein ausgeschlossen werden, weil eine zuverlässige Messung des Blutdruckes mittels der Manschetten nicht möglich war.

Ein Vorteil des Nexfin-Systems ist, dass die Methode nicht-invasiv ist, und somit möglicherweise in Zukunft eine Option bei den Patienten sein könnte, bei denen eine invasive Messung nicht möglich oder nicht gewünscht ist. Weitere Studien zur Evaluation der Methode in verschiedensten Settings sind jedoch noch abzuwarten,

### 2.3.4 Ösophagusdoppler

Beim Ösophagusdoppler wird mittels einer Dopplersonde, welche in die Spitze einer Ösophagussonde integriert ist, die Geschwindigkeit des Blutflusses in der Aorta gemessen. Hierfür wird die Sonde bei sedierten, mechanisch beatmeten Patienten in den Ösophagus eingeführt und so gedreht, dass die Dopplersonde in Richtung der Aorta misst. Anhand des Blutflusses sowie des geschätzten oder gemessenen aortalen Durchmessers kann so das HZV und hieraus weitere hämodynamische Parameter errechnet werden, welche kontinuierlich bettseitig angezeigt werden.

Neben mehreren Studien mit guten Ergebnissen zur Zuverlässigkeit der bestimmten hämodynamischen Parameter sowie des klinischen Outcomes bei durch Ösophagusdoppler gesteuerter Volumentherapie [71-74] zeigten andere Arbeiten eine unzureichende Übereinstimmung des über diese Methode bestimmten HZV mit der Thermodilution [75]. Vorzüge sind auch hier die geringe Invasivität der Methode sowie eine lange mögliche Liegedauer der Sonde. Die Nachteile liegen in der Schwierigkeit der richtigen Platzierung der Sonde, welche Erfahrung voraussetzt [76] sowie in der eingeschränkten Anwendbarkeit bei Patienten mit Ösophaguserkrankungen, Blutungsneigung und bei spontan atmenden Patienten [73].

## 2.4 Die PiCCO-Technologie

Das PiCCO-Gerät von PULSION Medical Systems vereint die oben beschriebene intermittierende transkardiopulmonale Thermodilution mit der kontinuierlichen arteriellen Pulskonturanalyse zum kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring am Patientenbett. Es eignet sich sowohl für Kinder als auch für Erwachsene.

Zur Verwendung des PiCCO sind ein ZVK, wenn möglich in der Vena jugularis, interna oder über die Vena femoralis, sowie ein arterieller Zugang, vorzugsweise über die Arteria femoralis, oder aber über Arteria subclavia, axillaris oder radialis, Voraussetzung. An einen Schenkel des ZVK kann dann die Injektat-Temperatur-Sonde angeschlossen werden, die die Temperatur, der bei der TPTD injizierten Flüssigkeit erfasst und an den angeschlossenen Monitor überträgt. Für die Katheterisierung der Arterie muss ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter, der sog. Pulsioath (Pulsion Medical Systems München), verwendet werden. Über diesen werden die Temperaturänderungen über die Zeit gemessen und an den PiCCO-Monitor übertragen.

Diese Voraussetzungen sind also mit einer gewissen Invasivität verbunden, welche die Verwendung des PiCCO auf intensivpflichtige und hämodynamisch instabile Patienten beschränken, bei denen die Indikation zur Anlage eines ZVK und eines arteriellen Zugangs besteht [77].

Im Folgenden werden die einzelnen mit dem PiCCO ermittelbaren Parameter und die Methoden zu deren Messung und Berechnung genauer besprochen.

### 2.4.1 Die Stewart-Hamilton Gleichung

Zur Berechnung des HZV aus der Thermodilutionskurve wird die Stewart-Hamilton-Gleichung verwendet [78, 79]. Diese lautet wie folgt [80]:

$$\text{HZV} = \frac{(T(b) - T(i)) \times V(i) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T(b) dt}$$

**T(b)**=Temperatur Blut; **T(i)**=Temperatur Injektat; **V(i)**=Volumen Injektat; **K**=Korrekturwert aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wasserkapazität von Blut und Injektat;  $\int_0^{\infty} \Delta T(b) dt$ =Fläche unter der Thermodilutionskurve

Aus der Formel lässt sich erkennen, dass das Herzzeitvolumen sich indirekt proportional zur Fläche unter der Thermodilutionskurve verhält. Ist die Kurve flacher, und somit die Fläche kleiner, so ist das HZV größer und andersherum.

### 2.4.2 Mittlere Durchflusszeit und exponentielle Abfallzeit

Um neben dem Herzzeitvolumen weitere Informationen über wichtige hämodynamische Parameter zu gewinnen, werden zusätzlich zur bereits beschriebenen Analyse der Thermodilutionskurve mit der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung noch weitere Kurvenanalysen durchgeführt.

Die mittlere Durchflusszeit beschreibt die Zeit, die vergeht, bis 50% des Indikators am Messpunkt vorbeigeflossen sind. Sie wird in folgender Abbildung (Abbildung 6) graphisch veranschaulicht:

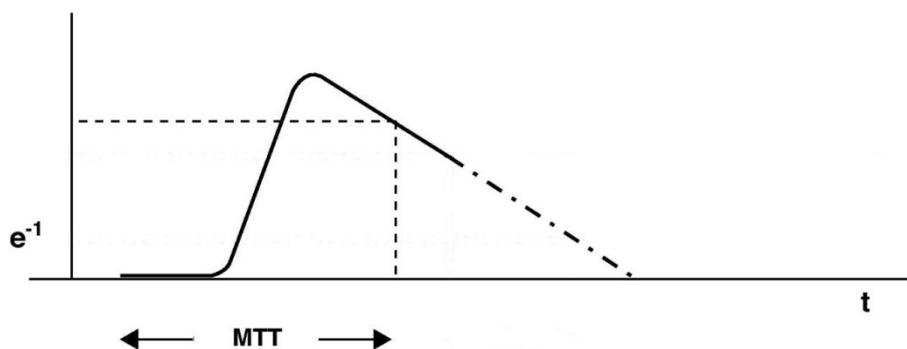


Abbildung 6: Mittlere Durchflusszeit [81]

Multipliziert man diesen Wert mit dem Herzminutenvolumen, so erhält man das gesamte Flüssigkeitsvolumen, in dem sich der Indikator zwischen dem Ort der Injektion und dem Sensor verteilt. Bei der transpulmonalen Thermodilution, in welcher die Temperatur als Indikator dient, ist dies das intrathorakale Thermovolumen (ITTV).

$$mtt = \frac{Vd}{V} \rightarrow Vd = mtt \times CO \text{ bzw. } ITTV = mtt \times CO$$

**mtt**=Mittlere Transit Zeit; **Vd**=Verteilungsvolumen; **V**=Durchfluss;  
**CO**=Herzminutenvolumen; **ITTV**=Intrathorakales Thermovolumen

Das intrathorakale Thermovolumen setzt sich zusammen aus dem extravaskulären Lungenwasser, dem globalen enddiastolischen Füllungsvolumen und dem Pulmonalen Blutvolumen.

$$ITTV = EVLW + GEDV + PBV$$

Um nun den Anteil dieser einzelnen Räume am ITTV bestimmen zu können bedarf es einer weiteren Analyse der Thermodilutionskurve. [23]

Um die exponentielle Auswasch- oder Abfallzeit zu erhalten, muss zunächst die Indikatorkonzentration logarithmisch (ln) und die Zeitänderung linear gegeneinander aufgetragen werden. In einer solchen linear-logarithmischen Thermodilutionskurve ist der Indikatorkonzentrationsabfall annähernd eine lineare Funktion. Anschließend werden zwei Punkte, der Anfangspunkt bei 85% der maximalen Indikatorkonzentration und der Endpunkt bei 45% derselben, angenommen. Der Zeitunterschied zwischen Anfangs- und Endpunkt entspricht der exponentiellen Abfallzeit (Down slope time = Dst) [82], wie in Abbildung 7 veranschaulicht.

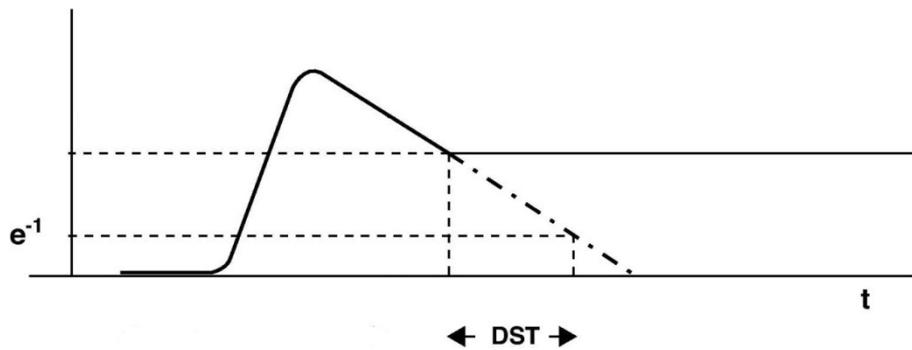


Abbildung 7: Down slope time [81]

Es wird angenommen, dass im Falle von mehreren Kompartimenten, in welchen sich ein Indikator gleichzeitig und im gleichen Maße verteilt, die Indikatorverdünnungskurve maßgeblich vom größten der Verteilungsräume beeinflusst wird. Im Falle der TPTD ist dies das pulmonale Thermovolumen, das sich seinerseits zusammensetzt aus dem pulmonalen Blutvolumen und dem extravaskulären Lungenwasser. Dieses kann durch Multiplikation der DSt mit dem HZV berechnet werden:

$$PTV = DSt \times HZV$$

### 2.4.3 Weitere berechnete Größen

Da aus der mittleren Durchflusszeit bereits das ITTV bekannt ist kann nun nach Ermittlung des PTV das GEDV, also das maximale Füllungsvolumen beider Vorhöfe und beider Kammern am Ende der Diastole, berechnet werden:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Bei diesem Wert handelt es sich um einen Parameter zur Beurteilung der Vorlast.

Weiterhin können nun die beiden Kompartimente aus welchen sich das PTV zusammensetzt, also das intrathorakales Blutvolumen (ITBV) und das EVLW, berechnet werden. Zwischen diesen Parametern besteht folgender Zusammenhang [83]:

$$ITBV = 1,25 \times GEDV - 28,4ml$$

Im PiCCO wird das ITBV vereinfacht mit folgender Formel berechnet [80]:

$$ITBV = 1,25 \times GEDV$$

Und da sich das ITTV aus ITBV und EVLW zusammensetzt gilt auch Folgendes:

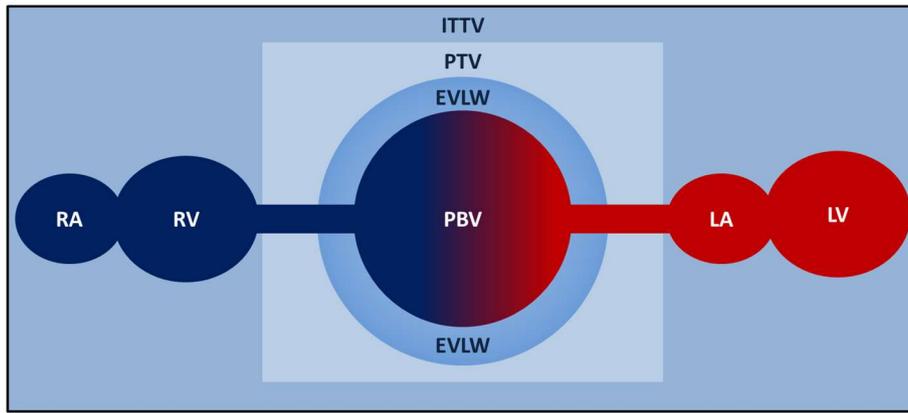
$$EVLW = ITTV - ITBV$$

Die Bestimmung des EVLW ist im klinischen Alltag äußerst wichtig. Klinischer Standard war hierfür lange Zeit die Doppelindikatordilutionsmethode, erstmalig angewandt von Pearce und Beazell [84], bei der zwei Indikatoren mit unterschiedlichem Verteilungsverhalten verwendet werden. Um das EVLW berechnen zu können muss einer der Indikatoren sich im gesamten ITTV, also inklusive dem EVLW, verteilen, der andere im ITBV verbleiben. Durch die Differenz der beiden Verteilungsvolumina konnte das EVLW ermittelt werden. Die Errechnung des EVLW aus der Thermodilutionskurve ist - bei vergleichbaren Ergebnissen- im Vergleich zur Doppelindikatordilutionsmethode einfacher, günstiger und weniger invasiv als die Doppelindikatordilution [83].

Weiterhin kann aus den nun bekannten Größen als letztes der intrathorakalen Verteilungsvolumina auch das PBV errechnet werden:

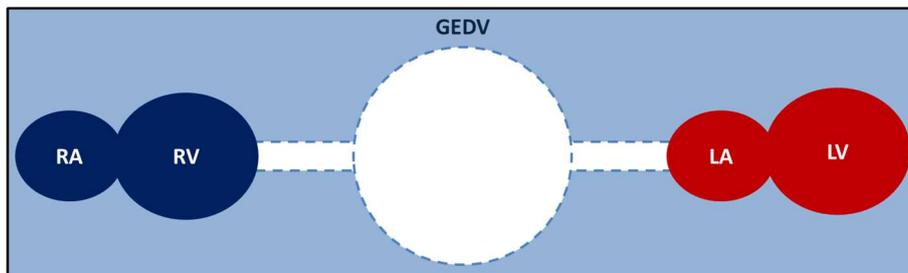
$$PBV = PTV - EVLW$$

In folgender Abbildung werden die durch die Kurvenanalyse berechneten Kompartimente noch einmal veranschaulicht:



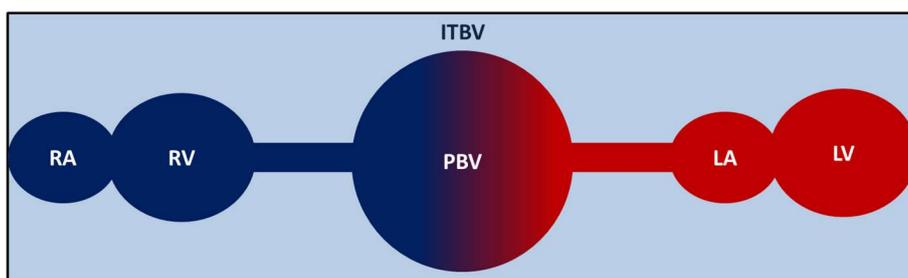
**Abbildung 8: Intrathorakales Thermovolumen**

Das Intrathorakale Thermovolumen fasst die Gesamtheit aller bei der TPTD beeinflussten Kompartimente zusammen. Es setzt sich zusammen aus dem pulmonalen Thermovolumen (PTV) und dem Blutvolumen im Herzen, dem globalen enddiastolischen Volumen. Dieses setzt sich wiederum zusammen aus den sich jeweils im rechten und linken Vorhof und Ventrikel (rechter Vorhof=RA, rechter Ventrikel=RV, Linker Vorhof=LA, Linker Ventrikel=LV) befindlichen Blutvolumina. Innerhalb des pulmonalen Thermovolumens wird ferner zwischen extravaskulärem Lungenwasser (EVLW) und pulmonalem Blutvolumen (PBV), also dem sich in den pulmonalen Gefäßen befindlichen Blutvolumen, unterschieden.



**Abbildung 9: Globales enddiastolisches Volumen**

In Abbildung 9 ist die Zusammensetzung des globalen enddiastolischen Blutvolumens dargestellt.



**Abbildung 10: Intrathorakales Blutvolumen**

Des Weiteren können das pulmonale Blutvolumen und das globale enddiastolische Volumen unter dem Begriff des intrathorakalen Blutvolumens zusammengefasst werden, wie in Abbildung 10 veranschaulicht.

Nachdem in diesem Abschnitt nun ausführlich auf die TPTD und die aus dieser Messung errechneten Parameter eingegangen wurde, wird im Folgenden nun noch die zweite charakteristische Technologie im PiCCO-Gerät dargelegt. [23]

### 2.4.4 Die kontinuierliche arterielle Pulsconturanalyse

Zum Berechnen des HZV aus der Pulsdruckkurve nach Wesseling et al. [41] wird zunächst die Fläche unter ihrem systolischen Teil ( $A_{sys}$ ) ermittelt. Diese wird dann mit einem individuellen Kalibrationsfaktor  $Z_{ao}$  verrechnet um das Schlagvolumen zu erhalten [85]:

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

Dieser Kalibrationsfaktor ergibt sich aus der charakteristischen Impedanz des Gefäßsystems des jeweiligen Patienten und wird im Fall des PiCCO-Geräts durch eine transpulmonale Thermodilutionsmessung ermittelt.

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

Das so ermittelte Schlagvolumen wird mit der aktuellen Herzfrequenz multipliziert und ergibt so das Herzminutenvolumen (HMV).

$$HMV = HF \times SV$$

Weiterhin fließen in die endgültige Formel von Wesseling et al. noch Korrekturfaktoren für Herzfrequenz (HF), Alter und mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) ein. Die vollständige Formel lautet folgendermaßen [12]:

$$SV = \left[ \frac{1}{Z_{ao}} \int_{T_e} (P(t) - P_{ed}) dt \right] \times [0,66 + 0,005HF - 0,01A(0,014MAP - 0,8)]$$

**$Z_{ao}$** =individueller Kalibrationsfaktor;  **$T_e$**  = Zeit Ejektion;  **$P(t)$** =Integral unter der Druckkurve;  **$P_{ed}$** =Enddiastolischer Blutdruck;  **$HF$** =Herzfrequenz;  **$A$** =Alter;  **$MAP$** =Mittlerer arterieller Blutdruck

Das PiCCO-Gerät arbeitet mit einer weiterentwickelten Formel basierend auf dem Wesseling-Algorithmus. Es werden zusätzlich noch die Dynamik der arteriellen Pulsdruckkurve sowie der systolische Anstieg derselben mit einbezogen. Dies hat zum Ziel, den Einfluss von Veränderungen der Herzfrequenz und des MAP zu reduzieren. Folgende Formel ist in das Gerät integriert [22, 86]:

$$SVpc = cal \times HF \times \int_{Systole} \left( \frac{P(t)}{SVR} \times C(p) + \frac{dP}{dt} \right) dt$$

**cal**=individueller Kalibrationsfaktor aus Thermodilution; **P(T)/SVR**=Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckpulscurve; **C(p)**=Aortale Compliance; **dP/dt**=Form der Pulsdruckkurve

Die genaue Zusammensetzung des verwendeten individuellen Kalibrationsfaktors ist nicht bekannt. Die Verlässlichkeit der durch Pulsconturanalyse ermittelten Parameter wurde in zahlreichen Studien evaluiert und bestätigt [74, 87-92].

### 2.4.5 Parameter des PiCCO Systems und Normwerte

Neben dem Herzzeitvolumen, und den durch die Kurvenanalysen ermittelten Verteilungsvolumina ITTV, ITBV, PBV, EVLW und GEDV kann das PiCCO-Gerät noch zusätzliche Parameter berechnen und anzeigen.

Zunächst gibt es noch weitere Parameter zur genaueren Beurteilung des durch das Herz pro Zeiteinheit, beziehungsweise Herzschlag, bewegten Blutvolumens. Da bei der Beurteilung des HZV auch die Größe eines Menschen von Bedeutung ist, wird das vom Gerät ermittelte HZV sowie das SV zusätzlich auf die Körperoberfläche (body surface area=BSA) indiziert. Hieraus ergeben sich der Herzindex sowie der Schlagvolumenindex (SVI). Der SVI erlaubt Rückschlüsse auf die Vor- und Nachlast: Bei steigender Vorlast steigt der SVI bis zu einem gewissen Punkt an, bei steigender Nachlast kann er sinken. Der SVI ist also ein wichtiger Parameter als Ergänzung zum HI, da dieser bei sinkender Ejektionsfraktion durch eine erhöhte Herzfrequenz normal erscheinen kann.

Des Weiteren wird der Vorlastparameter GEDV durch die Volumenreagibilitätsparameter Pulsdruckvariation und Schlagvolumenvariabilität ergänzt, so kann der Volumenstatus des Patienten besser erfasst werden. Es handelt sich um eine Analyse der Pulsdruck-, und der Schlagvolumenvariation über den

Atemzyklus. Beide Parameter sind Maße für die Volumenreagibilität des Herzmuskels, liefern jedoch nur bei kontrolliert beatmeten Patienten mit regelmäßigem Herzrhythmus und Tidalvolumina von über 8ml/kg verlässliche Werte. Liegen bei diesen Patienten PPV beziehungsweise SVV über 10%, so deutet dies auf Volumenreagibilität hin. Das bedeutet, dass das Schlagvolumen mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Erhöhung der Vorlast mittels Volumengabe erhöht werden kann.

Als Nachlastparameter und zur Verbesserung der Steuerung der Vasopressorentherapie wird vom Gerät der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) berechnet. Die Formel hierfür lautet [80]:

$$SVR = \frac{(MAP - ZVD)}{HI} \times 80$$

Der errechnete Wert wird anschließend auf die BSA indiziert (SVRI). Bei der Beurteilung dieses Wertes ist stets zu bedenken, dass es sich hierbei um eine errechnete Größe handelt. Das bedeutet, dass dieser bei gleichzeitigem Sinken des MAP und des HI, also trotz einer Veränderung der Hämodynamik des Patienten unverändert bleiben kann.

Um Veränderungen des EVLW besser einordnen zu können, berechnet das PiCCO-Gerät den pulmonalvaskulären Permeabilitätsindex (PVPI). Dieser beschreibt das Verhältnis von intravasaler zu extravasaler Flüssigkeit und wird folgendermaßen berechnet [80]:

$$PVPI = \frac{EVLW}{PBV}$$

Er ist ein Maß für die Permeabilität der Lungengefäße und kann somit Hinweise auf die Ursache eines Lungenödems geben.

Des Weiteren errechnet das PiCCO-Gerät verschiedene Kontraktilitäts-Parameter: Durch Analyse des maximalen Anstiegs der Pulsdruckkurve erhält der PiCCO den Wert dPmx, welcher die maximale Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs bezeichnet. Des Weiteren gibt das Gerät den Parameter globale Auswurffraktion (GEF) an. Dieser wird gebildet durch den Quotienten aus dem vierfachen Schlagvolumen und dem GEDV und ist als Parameter der links- und rechtsventrikulären Kontraktilität anzusehen.

$$GEF = \frac{4 \times SV}{GEDV}$$

Ein weiterer Kontraktilitätsparameter ist der kardiale Funktionsindex (CFI), welcher der Quotient aus dem HI und dem GEDV ist und, wie auch der GEF, ein Parameter der links- und rechtsventrikulären Kontraktilität ist. Der Cardiac Power Index (CPI) stellt die Leistung des Herzens in Watt dar, und ist das Produkt aus mittlerem arteriellem Druck und Herzindex.

$$CPI = PCHI \times MAD \times 0,0022$$

Folgende Tabelle fasst die beschriebenen Parameterkategorien und deren Normwerte zusammen [80]:

Kategorie	Parameter	Normwerte	Einheit
Fluss/Nachlast	HI	3,0-5,0	l/min/m <sup>2</sup>
	SVI	40-60	ml/m <sup>2</sup>
	MAP	70-90	mmHg
	SVRI	1700-2400	dyn×s×cm <sup>-5</sup> ×m <sup>2</sup>
Volumenmanagement	GEDI	680-800	ml/m <sup>2</sup>
	ITBI	850-1000	ml/m <sup>2</sup>
	SVV	≤ 10	%
	PPV	≤ 10	%
Lunge	ELWI	3,0-7,0	ml/kg
	PVPI	1,0-3,0	
Kontraktilität	GEF	25-35	%
	CFI	4,5-6,5	1/min
	CPI	0,5-0,7	W/m <sup>2</sup>
	dPmx	keine Normwerte	mmHg/s

Tabelle 1: Parameterkategorien und Normwerte des PiCCO

## 2.4.6 Relevante HZV-Veränderung – der neue Hinweis im PiCCO2 Version

### 3.1

Seit der Version 3.1 des PiCCO2 steht dem Benutzer eine neue Funktion in Form eines Trendalarms bei relevanten Änderungen des PCCO im kalibrationsfreien Intervall, die sogenannte ΔPCHI-Warnung, zur Verfügung. Der Anwender hat die Wahl zwischen dem ausgeschalteten Zustand, und einer Warnung bei 15%, 25% oder 35%. Ist die Warnfunktion aktiviert, so zeigt das Gerät die Meldung „Signifikante

Änderungen – TD in Erwägung ziehen“ an, wenn mindestens 80% der in den letzten 2 Minuten berechneten relativen Veränderungen des PCHI gegenüber dem zuletzt gemessenen TDHI den eingestellten Schwellenwert übersteigen. Der Hinweis wird frühestens 12 Minuten nach der letzten TPTD angezeigt. Dieser Trendalarm wird abwechselnd mit dem Wert der Abweichung in Prozent und der vergangenen Zeit seit der letzten TPTD angezeigt und kann durch Drücken der Taste „Bestätigen“ ausgeschaltet werden. Eine erneute Aktivierung der PCHI-Warnung ist entweder durch eine TPTD möglich oder durch Veränderung des Schwellenwerts. Die im Gerät programmierte Standardeinstellung ist „Aus“. Bei Aufnahme eines neuen Patienten wird die Einstellung vom Gerät automatisch auf „Aus“ zurückgesetzt [93].

### 3 Fragestellung

Der PiCCO von Pulsion vereint mit seiner Technologie zwei wichtige Methoden des hämodynamischen Monitorings. Die transpulmonale Thermodilution kombiniert mit der Pulskonturanalyse liefert als minimal invasive Methode akkurate hämodynamische Parameter in Echtzeit. Zusätzlich zum Herzzeitvolumen liefert die in dieser Studie verwendete aktuelle Version des PiCCO, der PiCCO2, zahlreiche weitere hilfreiche Informationen über den hämodynamischen Status des Patienten, darunter Informationen zum Volumenstatus, peripheren Gefäßtonus sowie die Herzfunktion des Patienten. Seine Verlässlichkeit wurde in zahlreichen Studien mit dem Goldstandard des hämodynamischen Monitoring – der Thermodilution über einen Pulmonalarterienkatheter – verglichen und bestätigt [36, 91, 94-96]. Im Gegensatz zum PAK ist es zum hämodynamischen Monitoring mit dem PiCCO nicht mehr notwendig das rechte Herz zu katheterisieren, wodurch sich die Risiken der Methode auf die üblichen Risiken der arteriellen und zentralvenösen Punktion minimieren. Die Methode der transpulmonalen Thermodilution kann relativ schnell erlernt werden und durch eine Person allein durchgeführt werden. Zwischen den Thermodilutionsmessungen liefert der PiCCO durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse mit jedem Herzschlag aktuelle hämodynamische Parameter.

Laut Hersteller ist eine Thermodilution zur Rekalibrierung der der Pulskonturanalyse zugrunde liegenden Formel alle 8 Stunden durchzuführen, und außerdem auch dann, wenn der Patient sich „in einer Schocksituation befindet“, bei einer eindeutigen Tendenz in eine bestimmte Richtung über mindestens 15 Minuten, bei großen und/oder plötzlichen Veränderungen des Patientenzustandes sowie bei einer Schlagvolumen-Variation von über 10% bei künstlich beatmeten Patienten [13]. Diese Herstellerempfehlung ist bisher nicht ausreichend durch randomisierte Studien belegt worden, und die Erfüllung der Kriterien für eine Rekalibrierung ist für den Kliniker schlecht auf einen Blick zu erfassen. Studien, die sich mit dem Zeitintervall zwischen den Thermodilutionsmessungen befassen sind in Ihren Ergebnissen bisher nicht konsistent [97-102].

Deshalb wurden in mehreren Vorarbeiten zum einen der Einflussfaktor Zeit, zum anderen verschiedene andere Parameter auf Ihre Vorhersagekraft bezüglich der Abweichung des PCHI vom TDHI und somit der Notwendigkeit einer Rekalibrierung

des Gerätes untersucht [103, 104]. So wurde auf Basis verschiedener Parameter, welche bei Veränderungen des Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Abweichen des PCHI vom TDHI vorhersagen konnten, eine neue Funktion für den PICCO2 entwickelt. Diese wurde in Form eines Trendalarms in die Software integriert. Der Monitor kann nun je nach Voreinstellung einen Hinweistext anzeigen, wenn mindestens 80% der in den letzten 2 Minuten berechneten relativen Veränderungen des PCHI gegenüber des zuletzt gemessenen TDHI den Schwellenwert von 15%, 25% oder 35% übersteigen. Der Trendalarm wird frühestens 12 Minuten nach der letzten TPTD angezeigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum einen die Ergebnisse der Vorgängerarbeit zu überprüfen und gegebenenfalls weiterzuentwickeln, und zum anderen den neuen Trendalarm auf seine Vorhersagetauglichkeit bezüglich der Abweichung des PCHI vom tatsächlichen aktuellen, durch eine erneute Thermodilution ermittelten TDHIneu zu überprüfen. Hierfür wurden in einer klinischen Studie Thermodilutionsmessungen nach undefinierten Zeitintervallen durchgeführt, bei denen potenzielle Einflussfaktoren mit in die Datenbank aufgenommen wurden, und die jeweilige Anzeige, oder Nicht-Anzeige des Trendalarms notiert und mit den Abweichungen des PCHI vom TDHIneu korreliert wurde.

## 4 Patienten, Material und Methodik

### 4.1 Studienart

Bei der intensivmedizinischen Betreuung schwerstkranker Patienten ist es wichtig, immer über möglichst aktuelle und akkurate hämodynamische Parameter zu verfügen, um die Therapie dementsprechend steuern zu können. Die PiCCO Technologie kann solche Parameter liefern, muss allerdings über die Thermodilution regelmäßig kalibriert werden.

Da lange keine eindeutigen und durch Studien belegten Daten über die für ein genaues Ergebnis der Pulskonturanalyse erforderliche Thermodilutionshäufigkeit vorlagen, wurden bereits in zwei Vorstudien Daten erhoben, um verlässliche Parameter zu finden, die einen guten Vorhersagewert bezüglich der Notwendigkeit einer Rekalibrierung mittels Thermodilution bieten, und welche im Alltag leicht eingesetzt werden können [103, 104].

Auf Basis dieser Studienergebnisse, hat Pulsion in der Version 3.1 einen neuen Trendalarm in seinen PiCCO2 integriert, der durch Aufblinken den betreuenden Arzt darauf aufmerksam machen soll, dass eine Thermodilution auf Grund einer relevanten Veränderung des HZV des Patienten im Vergleich zum zuletzt gemessenen TDHI sinnvoll ist.

Bei der aktuellen Studie galt das Interesse dieser neu eingebauten Warnfunktion sowie weiteren möglichen Parametern, die eine Aussagekraft über die Notwendigkeit einer erneuten Thermodilution haben könnten und der Überprüfung der Ergebnisse der Vorstudien und Anwendung derer Grenzwerte an einem unabhängigen Datenkollektiv.

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden hierfür im Zeitraum von Mai 2012 bis November 2012 auf der gastroenterologischen Intensivstation des Klinikums Rechts der Isar an 70 Patienten durch transkardiopulmonale Thermodilution sowie Erfassung der Vitalparameter und weiterer Daten zur Person, hämodynamische und funktionelle Parameter erhoben und mit dem angezeigten oder nicht angezeigten Trendalarm sowie der Genauigkeit der durch Pulskonturanalyse ermittelten HZV korreliert.

## 4.2 Population

Es wurden 70 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen, die einer intensivmedizinischen Überwachung auf der Intensivstation der 2. Medizinischen Klinik des Klinikums Recht der Isar München bedurften. An diesen 70 Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2012 bis November 2012 insgesamt Daten aus 329 Thermodilutionsmessungen, die zur Rekalibrierung des PiCCO2 durchgeführt wurden für diese Studie erhoben. Die Thermodilution erfolgte dabei Studienunabhängig, entsprechend des Stationsalltags. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung fand der neue Alarm im PiCCO auf der Station 2/11 noch keine Anwendung, jedoch wurde der Alarm zur Durchführung der Studie aktiviert, und der Schwellenwert bei 15% eingestellt, so dass in das Studienprotokoll aufgenommen werden konnte, ob eine Thermodilution in Form eines Trendalarms empfohlen wurde oder nicht.

Bei allen Patienten bestand bereits vor Aufnahme in die Studie auf Grund ihres klinischen Zustandes die Indikation zur hämodynamischen Überwachung mit dem PiCCO2. Die laufende Therapie und der alltägliche Stationsablauf wurden für die Studie nicht verändert.

## 4.3 Studienablauf

### 4.3.1 Anschluss der benötigten Monitore und Messvorrichtungen an den Patienten

Das System des PiCCO2 umfasst einen Computer, der mit Monitor direkt am Patientenbett angebracht wird, einen Temperaturfühler, welcher am distalen Schenkel des ZVK angebracht wird, sowie ein Thermodilutionskatheter (PVPK2015L20-A), der im Fall dieser Studie in der Femoralisarterie platziert wurde. Nach studienunabhängiger Indikationsstellung für eine hämodynamische Überwachung mittels PiCCO2 wurde den Patienten studienunabhängig von einem Dienstarzt auf der Intensivstation ein zentraler Venenkatheter in die Vena jugularis, oder im selteneren Fall in die Vena femoralis gelegt, sofern bei Aufnahme auf die Intensivstation noch kein zentraler venöser Zugang vorhanden war. Am ersten Dreiwegehahn des distalen Schenkels des ZVK wurde der zuvor entlüftete Injektatsensor angebracht. Des Weiteren wurde bei studienunabhängiger, klinischer

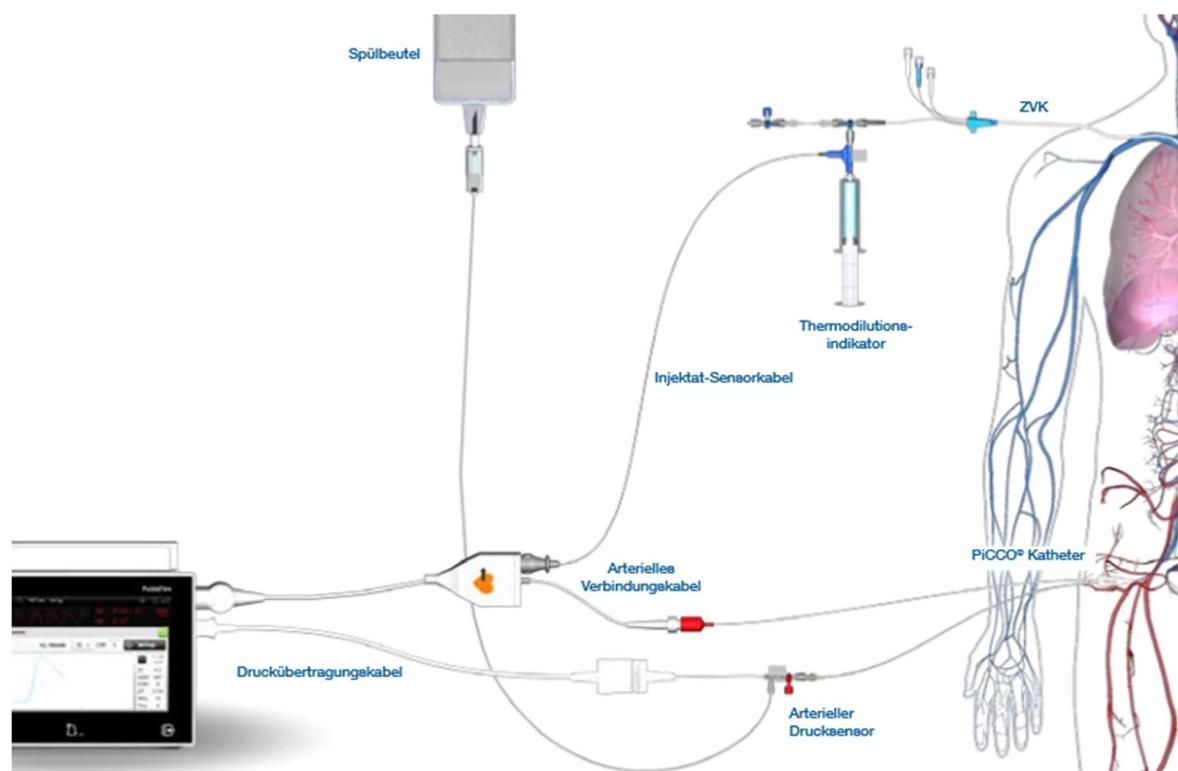
Indikation ein arterieller Pulsioath Katheter (der Firma Pulsion Medical Systems München, Katheterbezeichnung: PV2015L20, Durchmesser 5 French, Länge 20cm) in der Femoralisarterie platziert. Dieser arterielle Katheter besteht aus einem intravasalen Katheter und einem Druckschlauch. Er ermöglicht neben der kontinuierlichen intraarteriellen Blutdruckmessung und der Blutabnahme arteriellen Blutes auch die Thermodilution, also die kontinuierliche Erfassung der Temperatur mit der speziellen Thermistorspitze. Das Lumen des arteriellen Katheters wurde über eine Druckleitung mit dem arteriellen Druckabnehmer (PiCCO®-Monitoring Kit zum Beispiel PV8115) des PiCCO2 Gerätes verbunden. Die Druckleitung wurde kontinuierlich mit 0,9%iger Kochsalzlösung durchspült. Der Druckbeutel wurde mit mindestens 300mmHg aufgepumpt.

Die über den Druckschlauch des arteriellen Katheters ermittelte arterielle Druckkurve wurde zusätzlich über ein Verbindungskabel an den Bettmonitor übertragen, an welchem kontinuierlich Blutdruck, Herzfrequenz, Zentraler Venendruck (ZVD), Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur sowie das Elektrokardiogramm abgelesen werden konnten.

Nach dem korrekten Anschließen aller zur hämodynamischen Überwachung mit dem PiCCO2 benötigten Komponenten, konnten am Monitor alle benötigten Patientendaten eingegeben werden (Name, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht).

Danach erfolgte der erste Nullabgleich sowie die erste Kalibrierung des Geräts mittels drei transpulmonalen Thermodilutionsmessungen.

Der beschriebene Aufbau am Patienten und bettseitig wird in folgender Grafik veranschaulicht:



**Abbildung 11: Schematische Darstellung des Anschlusses der PiCCO-Devices an den Patienten und den Monitor [80]**

### 4.3.2 Ablauf Thermodilutionsmessung

Bevor eine Thermodilution durchgeführt wurde, wurden der aktuelle durch Pulskonturanalyse ermittelte Herzindex des Patienten sowie dessen Vitalparameter, also Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck und Körpertemperatur, vom Monitor abgelesen und in das Studienprotokoll notiert. Es wurde aufgenommen, ob der Patient zum Zeitpunkt der Thermodilutionsmessung spontan atmete (SA), oder druckunterstützt (DU) oder druckkontrolliert (DK) beatmet wurde.

Vor jeder Thermodilution wurde ein Nullabgleich am zentralvenösen System durchgeführt. Zunächst musste hierfür der Patient in eine flache Rückenlage gebracht werden. Nach Durchspülen des Systems mit 0,9%iger Kochsalzlösung, welches eine Verfälschung des Ergebnisses durch möglicherweise zuvor gelaufene visköse Infusionen verhindert, wurde der Dreiwegehahn zwischen Druckwandler und ZVK auf Höhe des rechten Vorhofs neben dem Patienten zur Atmosphäre hin geöffnet. Es wurde dabei darauf geachtet, dass über den zum Nullabgleich verwendeten Schenkel zum Zeitpunkt des Abgleiches keine Infusionen laufen sowie alle Dreiwegehähne nur in eine Richtung geöffnet waren. Sobald der angezeigte

Wert stabil war wurde dieser Druck zuerst am PiCCO-Monitor, dann auch am bettseitigen Patientenmonitor durch Betätigung der Nullabgleichstaste als Nullwert für die darauffolgende Messung des ZVD übernommen. Anschließend wurde der 3-Wege-Hahn Richtung ZVK geöffnet, der aktuelle ZVD abgelesen und manuell neu ins System eingegeben. Nach Ablesen des aktuellen ZVD wurde der 3-Wege-Hahn wieder in die Ausgangsposition gedreht.

Zur Thermodilution selbst musste der Patient ruhig in der flachen Rückenlage liegen bleiben. Es wurde vorher dafür gesorgt, dass eventuell über den für die Injektion verwendeten Schenkel des ZVK laufende Infusionen gestoppt wurden und dieser gespült wurde. Sobald die Injektionsflüssigkeit fertig aufgezogen und zur Injektion bereit am 3-Wege-Hahn angebracht war, wurde am PiCCO-Monitor die Messung durch Drücken des Startbuttons gestartet. Vor Starten der Messung kann am Gerät die Anzahl der Thermodilutionsmessungen, welche zur Ermittlung des HZV gemittelt werden, eingegeben werden. Das Gerät gibt dann automatisch für die jeweils eingegebene Anzahl von Messungen den Startzeitpunkt durch Erscheinen des Befehls „15ml injizieren“ an. Sobald der Monitor „15ml injizieren“ anzeigte, wurde die auf 8°C gekühlte 0,9%ige Kochsalzlösung rasch und mit gleichbleibender Geschwindigkeit injiziert. Die durch den arteriellen Thermosensor registrierte Temperaturänderung des vorbeifließenden Blutes wird auf dem Monitor in Form einer Kurve visualisiert. Vor der nächsten der insgesamt drei Injektionen, deren gemessene hämodynamischen Parameter am Ende gemittelt werden, musste abgewartet werden, bis sich die Temperatur im Blut wieder stabilisiert hat. Dies wird auf dem Monitor durch „Warten“ angezeigt. Änderte sich die Anzeige erneut auf „15ml injizieren“ konnte die nächste Injektion möglichst mit derselben Geschwindigkeit erfolgen. Trat bei einer der Messungen ein Fehler auf, der die Auswertung der Thermodilutionskurve unmöglich macht, so wurde dies ebenfalls am Monitor angezeigt. Die Messung wurde dann wiederholt, so dass am Ende drei Messungen zur Ermittlung der Durchschnittswerte zur Verfügung standen.

### 4.4 Erhobene Daten

Die im Folgenden aufgelisteten Patientendaten wurden zunächst in Tabellen in Microsoft Excel 2010 eingetragen und gespeichert, um dann später statistisch ausgewertet zu werden.

#### 4.4.1 Patientendaten

Zu jedem Patienten wurden zunächst Geburtsdatum, Alter und Geschlecht, Größe, Gewicht und body mass index (BMI), Diagnosekategorie sowie Datum der ersten Thermodilutionsmessung für diese Studie erfasst. Um den Gesundheitszustand einordnen zu können wurden für jeden Patienten der APACHE II Score („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score“), der SAPS II Score („New Simplified Acute Physiology Score“) und der SOFA-Score („Sequential Organ Failure Assessment Score“) berechnet.

Der APACHE II Score ist ein in der Intensivmedizin häufig angewandter Punktescore zur Beurteilung der Erkrankungsschwere von Patienten. Er basiert auf 12 Parametern, darunter zum einen Akutparameter (zum Beispiel Körpertemperatur, Mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz) sowie Vorerkrankungen und Alter des Patienten, welche mit Punktwerten beurteilt werden, die wiederum addiert werden und so eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 71 ergeben. Die Höhe dieses Wertes korreliert mit der Krankenhausmortalität der Patienten. Beim APACHE II Score handelt es sich um die Weiterentwicklung des älteren APACHE Scores. [105]

Auch der SAPS II Score ist ein auf der Intensivstation eingesetzter Score zur Beurteilung des Zustands eines Patienten sowie zur Prognose des Verlaufs beziehungsweise der Mortalität. Aus 15 verschiedenen Parametern aus den Kategorien Aufnahmebefund (zum Beispiel GCS, Aufnahmezustand, Alter) Vitalparameter (zum Beispiel Herzfrequenz, Körpertemperatur, systolischer Blutdruck) und Laborwerte (zum Beispiel Harnstoff, Leukozyten, Kalium). Durch Vergabe von 0-26 Punkten pro Kategorie ergibt sich ein gesamter Score zwischen 0 und 163. [106]

Sowohl der APACHE II Score als auch der SAPS II Score sollen einmal zu Beginn des Intensivaufenthaltes berechnet werden. Hierfür werden die schlechtesten aller in die Scores eingehenden Werte der erste 24 Stunden auf Intensivstation herangezogen. Im Fall dieser Studie bedeutete dies, dass die benötigten Werte der ersten 24 Stunden auf Intensivstation, falls die erste Thermodilution mehr als 24h nach Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte, aus der Akte entnommen wurden und somit zeitlich vor dem Zeitpunkt der ersten in diese Studie aufgenommenen Thermodilution lag. Erfolgte die erste Thermodilutionsmessung bereits vor Ablauf der

ersten 24h auf Intensivstation, wurde der APACHE II sowie der SAPS II Score erst nach Ablauf dieser 24 Stunden und somit nach Einschluss in diese Studie erhoben.

Der SOFA Score ist ein weiterer Score, der eingesetzt wird, um die Entwicklung des Gesundheitszustands des Patienten während seines Aufenthalts auf Intensivstation besser verfolgen zu können. Er wird verwendet, um das Ausmaß des Funktionsverlustes verschiedener Organsysteme besser einschätzen zu können. Hierfür werden sechs verschiedene Werte für die Organsysteme Atmungstrakt, kardiovaskuläres System, Leber, Gerinnung, Niere und neurologischer Status erhoben. Jedem betrachteten Organsystem werden Punktwerte von 0 (keine Funktionseinschränkung) bis 4 (absoluter Funktionsverlust). Zur Beurteilung des Verlaufs der Organfunktionseinschränkungen soll der SOFA Score täglich aus den schlechtesten Werten für jedes Organsystem erhoben werden. [107] In dieser Studie wurde nur einmalig zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ein Organstatus erhoben. Hierfür wurden der SOFA Score aus den schlechtesten Werten der ersten 24h auf Intensivstation für jedes Organsystem ermittelt.

Bei allen drei Scores wurden bei sedierten Patienten zur Berechnung des Glasgow Coma Scale (GCS) die letzten Werte vor Sedierung herangezogen.

### 4.4.2 PiCCO2 Parameter

Folgende vom PiCCO2 angezeigten hämodynamischen Parameter wurden für diese Studie in folgenden Kategorien zum einen kurz vor der neuerlichen transpulmonalen Thermodilution, als auch die Referenzwerte kurz nach der letzten transpulmonalen Thermodilution erfasst:

<b>Flussparameter</b>	Pulsconturherzindex	PCHI	l/min/m <sup>2</sup>
	Thermodilutionsherzindex	TDHI	l/min/m <sup>2</sup>
	Schlagvolumenindex	SVI	ml/m <sup>2</sup>
<b>Vorlastparameter</b>	Globaler Enddiastolischer Volumenindex	GEDI	ml/m <sup>2</sup>
	Schlagvolumenvariation	SVV	%
	Pulsdruckvariation	PPV	%
<b>Nachlastparameter</b>	Systemisch Vaskulärer Widerstandsindex	SVRI	dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>
<b>Kontraktilitätsparameter</b>	Globale Auswurffraktion	GEF	%
	Cardiac Power Index	CPI	W/m <sup>2</sup>
	Linksventrikuläre Kontraktilität	dPmx	mmHg/s
<b>Pulmonale Parameter</b>	Extravaskulärer Lungenwasserindex	ELWI	ml/kg
	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI	

Tabelle 2: Erfasste hämodynamische Parameter

#### 4.4.3 Herz-Kreislaufparameter

Vor jeder TPTD wurden folgende Herz-Kreislaufparameter erhoben:

Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>], Herzrhythmus (Sinusrhythmus oder absolute Arrhythmie), Blutdruck systolisch, diastolisch und mittlerer arterieller Druck [mmHg], Zentraler Venendruck [mmHg] und Körpertemperatur [°C].

#### 4.4.4 Beatmungsparameter

Vor jeder TPTD wurden dokumentiert, ob Patienten spontan atmeten, oder druckunterstützt oder druckkontrolliert beatmet wurden.

#### 4.4.5 Anzeige der ΔPCHI-Warnung

Bei jeder Thermodilutionsmessung wurde zudem in das Protokoll aufgenommen, ob eine ΔPCHI-Warnung vom Gerät angezeigt wurde oder nicht, und wenn ja, wieviel die relative Abweichung des PCHI vom zuletzt gemessenen TDHI laut Anzeige betrug.

#### 4.4.6 Medikamente

Folgende Medikamente mit Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand oder die Kontraktilität wurden mit der jeweiligen Dosis zum Zeitpunkt der TPTD und der letzten TPTD erfasst:

Die Vasokonstriktoren Noradrenalin [mg/h] und Adrenalin [µg/h], das Antihypertensivum Urapidil [mg/h], der Vasodilatator Clonidin [µg/h], das positiv inotrope und chronotrope Dobutamin [mg/h] und der Vasopressor Terlipressin [mg/h].

#### 4.4.7 Definierte Parameter für die statistische Auswertung

In der vorliegenden Studie ging es vornehmlich darum, den Pulskonturherzindex der direkt vor der Neukalibrierung des PiCCO-Gerätes angezeigt wurde, mit dem neu durch Thermodilution gemessenen Herzindex zu vergleichen und dies statistisch zu analysieren. Hierfür wurden folgende Parameter definiert: Der direkt vor der Thermodilution vom Gerät mittels Pulskonturanalyse ermittelte Herzindex präPCHI, in dieser Arbeit als PCHI bezeichnet wurde mit dem durch Thermodilution neu ermittelten Herzindex (TDHI<sub>neu</sub>) verglichen, um Abweichungen feststellen zu können. Die Abweichung des PCHI vom TDHI<sub>neu</sub> wird als Bias bezeichnet. Der Bias wurde sowohl für absolute als auch für relative (prozentuale) Abweichungen zwischen den beiden Herzindizes gebildet:

$$\text{Absoluter Bias} = TDHI_{neu} - PCHI$$

$$\text{Relativer Bias} = \frac{TDHI_{neu} - PCHI}{TDHI_{neu}}$$

Da der absolute Bias immer im Zusammenhang mit der Höhe des TDHI betrachtet werden muss, ist dessen Aussagekraft eingeschränkt, da bei einem Patienten mit sehr hohem HI, also zum Beispiel ein TDHI<sub>neu</sub> von 7,5 l/min/m<sup>2</sup> und dazugehörigem PCHI von 8,0 l/min/m<sup>2</sup> ein geringer Bias von (-)0,5 l/min/m<sup>2</sup> nur einen geringen prozentualen Anteil am Herzindex trägt, während der selbe Bias Wert von 0,5 l/min/m<sup>2</sup> bei einem niedrigen HI, also zum Beispiel einem TDHI<sub>neu</sub> von 2,5 l/min/m<sup>2</sup> und entsprechendem PCHI von 2,0 l/min/m<sup>2</sup> durchaus von klinischer Relevanz wäre.

Bei dem relativen Bias wird deshalb die Differenz aus PCHI und TDHI<sub>neu</sub> noch durch TDHI<sub>neu</sub> dividiert. Somit ist der Bias immer zur Größe des HI in Bezug gesetzt.

Alternativ zu dem Vorgehen, die Abweichung des PCHI vom TDHIneu auf den TDHIneu zu beziehen, kann der Bias auch auf den unmittelbar vor Neukalibrierung abgelesenen PCHI bezogen werden. Somit erhält man ein Maß dafür, wie stark der neue durch TPTD gemessene TDHIneu den PCHI korrigiert. Boyle et al. haben die prozentuale Korrektur des PCHI durch die TPTD im Jahr 2007 wie folgt definiert [98]:

$$\text{prozentuale Korrektur PCHI} = (\text{postPCHI} - \text{präPCHI}) / \text{präPCHI} \times 100$$

Der postPCHI entspricht dabei dem direkt nach TPTD abgelesenen PCHI. Es wird also nicht der Bias (TDHIneu-PCHI) auf TDHIneu bezogen, wie beim relativen Bias, sondern der PCHI unmittelbar nach TPTD (postPCHI) auf den unmittelbar vor TPTD abgelesenen präPCHI. Da diese Arbeit auf der Annahme beruht, dass der Bias TDHI-PCHI durch Rekalibrierung zunächst auf null reduziert wird, wurde bei der Berechnung der prozentualen Korrektur in dieser Arbeit postPCHI durch TDHI ersetzt.

$$\text{prozentuale Korrektur PCHI} = (\text{TDHIneu} - \text{präPCHI}) / \text{präPCHI} \times 100$$

Des Weiteren wurden Änderungen des kurz vor Thermodilution angezeigten PCHI im Vergleich zum zuletzt gemessenen TDHI, absolut, bezeichnet als (TDHI-PCHI(base)), und relativ zum TDHI(alt), bezeichnet als (PCHI-TDHI(base%)) berechnet

$$\text{absolute Differenz} = (\text{PCHI} - \text{TDHI}(\text{base})) = \text{PCHI} - \text{TDHI}(\text{alt})$$

$$\text{relative Differenz} = (\text{PCHI} - \text{TDHI}(\text{base}\%)) = \frac{\text{PCHI} - \text{TDHI}(\text{alt})}{\text{TDHI}(\text{alt})}$$

Diese Änderungen des kurz vor erneuter TPTD aktuellen Wertes (Xprä) im Vergleich zum Wert bei der letzten Thermodilution (Xalt) wurden auch für andere Pulsconturparameter und Vitalparametern, wie zum Beispiel der systemisch vaskuläre Widerstand und dem MAP, absolut und relativ berechnet.

$$\text{absolute Differenz} = \Delta X = X_{\text{prä}} - X_{\text{alt}}$$

$$\text{relative Differenz} = \Delta X(\%) = \frac{X_{\text{prä}} - X_{\text{alt}}}{X_{\text{alt}}}$$

Außerdem arbeiteten wir mit dem von Critchley und Critchley in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 1999 [108] zur Überprüfung der Messgenauigkeit zweier verschiedener Messmethoden zur Bestimmung des HI eingeführten Percentage Error (PE), der wie folgt berechnet wird:

$$PE = \frac{1,96 \times SD(TDHI_{neu} - PCHI)}{(\text{Mittelwert}(TDHI_{neu}) + \text{Mittelwert}(PCHI))/2}$$

#### 4.5 Ethikantrag und Datenschutzerklärung

Bei den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Patienten wurde die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mit dem PiCCO streng nach medizinischer Notwendigkeit, und unabhängig von dieser Studie gestellt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte, nachdem die Indikation zum hämodynamischen Monitoring bereits bestand. Es handelt sich hierbei um ein gängiges Routineverfahren zur hämodynamischen Überwachung intensivpflichtiger Patienten. Die Thermodilutionsmessungen zur Rekalibrierung des Geräts wurden in dem Routinebetrieb auf der Station 2/11 entsprechenden Zeitabständen durchgeführt. Ein Ethikantrag zur vorliegenden Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 3049/1s genehmigt. Die Patientendaten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Auswertung weitergegeben.

#### 4.6 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen wurden das Statistik Programm SPSS für Windows (IBM® SPSS® Statistics, Version 22 und 23) sowie Microsoft Excel 2010 eingesetzt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten: Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median sowie Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum und die Quantilen berechnet und für kategoriale Daten absolute und relative (%) Häufigkeiten einzelner Variablen erfasst. Zusätzlich erfolgte eine Überprüfung der Daten auf fehlerhafte oder fehlende Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer.

Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren, wurden die Korrelationen mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 22 und 23) errechnet. Um eine Fehlerquelle durch Mehrfachmessungen bei einzelnen Patienten auszuschalten, wurden die Korrelationsanalysen getrennt sowohl für alle Messungen als auch für nur die erste (n=70, 70 Patienten), die ersten zwei (n=110, 55 Patienten), drei (n=132, 44 Patienten) oder vier (n= 124, 31 Patienten) Messungen aller Patienten durchgeführt. Messungen von Patienten, bei denen keine

ausreichende Anzahl von Messungen durchgeführt wurde, wurden in diesen Fällen nicht berücksichtigt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau 5%. Im Rahmen der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) konnte eine Trennwertoptimierung durchgeführt werden. Die dabei angegebenen Signifikanz-Werte und die Konfidenzintervallschätzungen basieren hierbei auf allen erhobenen 329 TD-Messpunkten.

In der Bland-Altman-Analyse wurde graphisch die Übereinstimmung der gemessenen PCHI- und TDHI-Werte untersucht und Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement), also die Verteilung erwarteter individueller Abweichungen der Messgrößen abgeschätzt.

### 5 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden im Zeitraum von April bis November 2012 auf der internistischen Intensivstation der II. medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar München an insgesamt 70 Patienten mittels der PiCCO-Technologie von Pulsion 329 TPTD-Messungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten nach undefinierten Zeitintervallen, entsprechend des Stationsalltags. Jede dieser Messungen bestand aus jeweils drei kurz aufeinanderfolgenden Einzelthermodilutionsmessungen, deren Werte vom Gerät anschließend gemittelt wurden und als Grundlage für weitere Berechnungen dienten. Aus diesen Werten errechnet das Gerät sich insbesondere auch den Kalibrierungswert, welcher als Grundlage für die Pulskonturanalyse dient.

Die einzelnen Patienten wurden entsprechend Ihrer Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen 1- und 35-mal gemessen. Zu jeder TPTD-Messung wurden die hämodynamischen Werte des Patienten zum Zeitpunkt der letzten Thermodilution sowie deren Zeitpunkt mit aufgenommen. Außerdem wurde notiert, ob das Gerät den  $\Delta$ PCHI-Trendalarm kurz vor der TPTD anzeigte oder nicht. Die Daten dieser 329 Messungen werden nun im Folgenden analysiert.

#### 5.1 Patientencharakteristika

Es wurden 70 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $70 \pm 14$  Jahren in die Studie aufgenommen, davon 46 Männer (66%) und 24 Frauen (34%). Die durchschnittliche Größe betrug  $1,73 \pm 0,08$  m, das Gewicht  $80,6 \pm 20,0$  kg und der durchschnittliche daraus errechnete BMI  $26,9 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>. Bei allen eingeschlossenen Patienten bestand unabhängig von dieser Studie die medizinische Indikation zu einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mit dem PiCCO System. Die Patienten wurden anhand des Grundleidens, welche zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt hat in die sieben Kategorien pulmonologische Erkrankungen (17,1%), hepatologische Erkrankungen (22,9%), Sepsis (15,7%), Pankreatitis (4,3%), kardiologische Erkrankungen (12,9%), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (2,9%) und Sonstige (24,3%) eingeteilt. Nach Aufnahme wurden zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung der APACHE II Score ( $19,7 \pm 7,7$ ) sowie der SAPS II ( $49,2 \pm 17,2$ ) und der SOFA Score ( $9,0 \pm 4,5$ ) erhoben. In den folgenden Tabellen sind alle Patientendaten aufgeführt.

	<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>Gewicht [kg]</b>	70	55	150	81	20
<b>Größe [m]</b>	70	1,56	1,90	1,73	0,08
<b>Alter [Jahre]</b>	70	28	92	62	14
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	70	18,1	55,1	26,9	6,3
<b>APACHE II</b>	70	4	37	19,7	7,7
<b>SAPS II</b>	70	19	89	49,2	17,3
<b>SOFA</b>	70	1	18	9,0	4,5

Tabelle 3: Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung Patientendaten

	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Pneumonie/ARDS</b>	12/70	17,1%
<b>Leberzirrhose</b>	16/70	22,9%
<b>Sepsis</b>	11/70	15,7%
<b>Pankreatitis</b>	3/70	4,3%
<b>Kardiogener Schock</b>	9/70	12,9%
<b>ZNS</b>	2/70	2,9%
<b>Sonstiges</b>	17/70	24,3%

Tabelle 4: Aufnahmediagnosen

Wegen der unterschiedlichen Schwere der Erkrankungen kam es zu sehr unterschiedlichen Liegedauern der Patienten auf der Station, und somit auch zu unterschiedlich vielen in die Studie aufgenommenen TPTD-Messungen pro Patient. Es wurden durchschnittlich  $4,7 \pm 5,2$  Messungen pro Patient in die Studie aufgenommen, bei einem Minimum von einer Messung und einem Maximum von 35 Messungen.

## 5.2 Erhobene Datenkategorien

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über alle bei TPTD erhobenen hämodynamischen Parameter:

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>HF [1/min]</b>	329	88	18	87	44	157
<b>Psys [mmHg]</b>	329	137	24	136	87	209
<b>Pdia [mmHg]</b>	329	64	13	61	36	130
<b>MAP [mmHg]</b>	329	88	17	87	61	159
<b>ZVD [mmHg]</b>	328	16	7	15	0	39
<b>KT [°C]</b>	307	36,8	0,8	36,9	34,0	39,0
<b>PCHI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	329	4,28	1,37	4,13	1,17	8,36
<b>SVRI [dyn*s*cm<sup>-5</sup>*m<sup>2</sup>]</b>	327	1465	614	1325	573	5260
<b>dPmax [mmHg/s]</b>	327	1318	447	1283	336	2866
<b>GEDI [ml/m<sup>2</sup>]</b>	329	832	198	817	522	1626
<b>SVV [%]</b>	308	14	8	12	2	72
<b>PPV [%]</b>	316	11	7	10	2	38
<b>ELWI [ml/kg]</b>	329	10	4	9	4	40
<b>SVI [ml/m<sup>2</sup>]</b>	328	50	15	50	7	115
<b>TDHIneu [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	329	4,34	1,30	4,24	1,28	8,34
<b>GEF [%]</b>	328	26	8	26	8	73
<b>PVPI</b>	328	1,6	0,9	1,4	0,5	11,2
<b>CPI [W/m<sup>2</sup>]</b>	328	0,8	0,3	0,8	0,2	2,1

**Tabelle 5: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung der bei TPTD erhobene Datenkategorien**

Dieselben Daten wurden auch bei der initialen Referenz-TPTD erhoben, um Veränderungen des hämodynamischen Zustands des Patienten im TPTD-freien Intervall beurteilen sowie neue zu den ursprünglichen Daten korrelieren zu können.

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HF(base) [1/min]	329	88	19	87	18	165
Psys(base) [mmHg]	329	133	24	131	68	200
Pdia(base) [mmHg]	329	62	12	61	36	99
MAP(base) [mmHg]	329	86	17	83	36	129
ZVD(base) [mmHg]	327	15	7	15	0	50
PCHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	306	4,36	1,48	4,21	1,25	9,92
SVRI(base) [dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ]	327	1424	560	1304	514	4250
dPmax(base) [mmHg/s]	327	1291	438	1274	235	3424
GEDl(base) [ml/m <sup>2</sup> ]	329	844	206	821	447	1763
SVV(base) [%]	303	13	9	12	2	88
PPV(base) [%]	315	11	7	10	2	33
ELWI(base) [ml/kg]	328	10	5	8	4	59
SVI(base) [ml/m <sup>2</sup> ]	327	52	43	49	10	788
TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	329	4,35	1,29	4,26	1,54	8,40
GEF(base) [%]	328	26	8	26	7	62
PVPI(base)	326	1,5	0,8	1,4	0,6	11,2
CPI(base) [W/m <sup>2</sup> ]	327	0,8	0,4	0,8	0,2	4,0

Tabelle 6: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung Datenkategorien Referenz-TPTD

### 5.3 Begleitumstände der Studienpatienten

Zu jeder TPTD-Messung wurden folgende relevanten Begleitumstände des Patienten erfasst: Ob der Patient zum Zeitpunkt der Messung kreislaufstabilisierende Medikament erhielt, und wenn ja welche sowie das Vorhandensein einer Beatmungstherapie.

	Häufigkeit	Prozent
Spontanatmung	160/329	48,6%
Maschinell beatmet	169/329	51,4%
Druckunterstützt beatmet	153/329	46,5%
Druckkontrolliert beatmet	16/329	4,9%
Veränderung Atmung/Beatmung seit Referenz-TPTD	69/329	21,0%
Kreislaufstabilisierende Therapie	105/329	31,9%
Veränderung kreislaufst. Therapie seit Referenz-TPTD	49/329	14,9%
Dosisänderung kreislaufst. Therapie seit Referenz-TPTD	82/329	24,9%

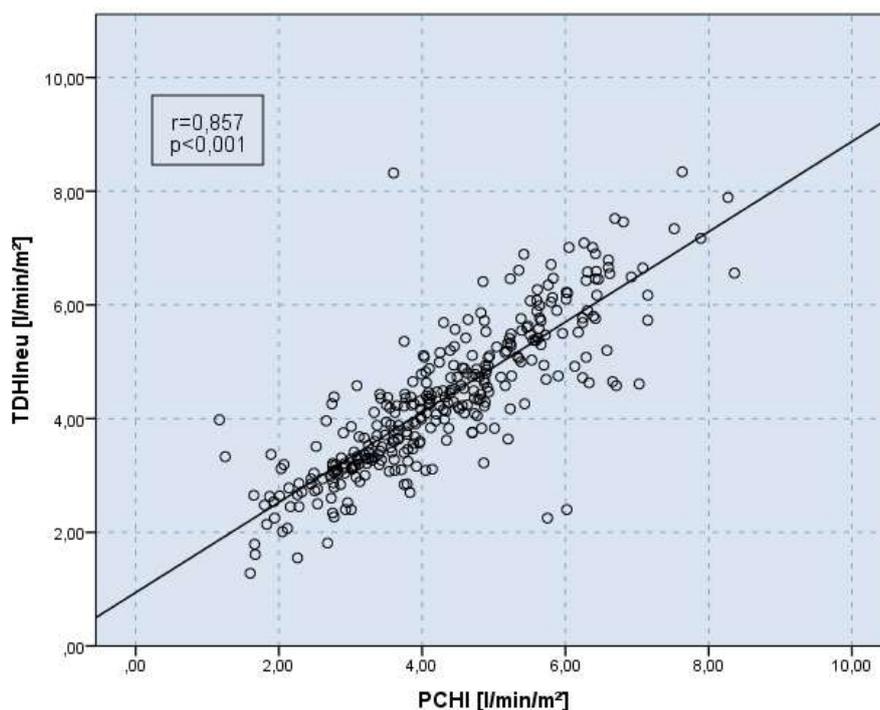
Tabelle 7: Begleitumstände während der TPTD-Messungen

Bei insgesamt 329 Messungen atmeten die Patienten in 48,6% der Fälle (160/329) spontan, und wurden in 51,4% der Fälle (169/329) maschinell beatmet. 90,5% (153/169) der beatmeten Patienten erhielten eine druckunterstützte

Beatmungstherapie und 9,5% (16/169) von ihnen wurden druckkontrolliert beatmet. In 31,9% der Fälle (105/329) erhielten die Patienten während der TPTD eine kreislaufstabilisierende Therapie. In 14,9% (49/329) der Fälle war durch den Zustand des Patienten zwischen der Referenz-TPTD und der neuen Kalibrations-TPTD eine Änderung des Medikaments zur kreislaufstabilisierenden Therapie vorgenommen worden. In 82 Fällen (24,9%) blieb das Medikament gleich, jedoch wurde die Dosis verändert. Sämtliche in der Tabelle aufgeführten Therapien waren unabhängig von dieser Studie durchgeführt worden. Sie wurden außer in deskriptiver Tabelle 7 nicht bei der Auswertung der Daten berücksichtigt.

### 5.4 Zeitunabhängige univariate Korrelation von PCHI versus TDHIneu

Zunächst wurden die beiden Variablen PCHI, also der unmittelbar vor TPTD vom Gerät angezeigte PCHI, und TDHI, der durch TPTD neu ermittelte TDHI zeitunabhängig analysiert.



**Abbildung 12: PCHI versus TDHIneu**

Wie bereits in den Vorstudien, zeigt das Streudiagramm in Abbildung 12 mit der linearen Anpassungsgeraden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PCHI und TDHIneu. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho von

$r=0,857$  bei einer Signifikanz von  $p<0,001$  spiegelt diesen Sachverhalt wider. Der angezeigte Echtzeit-PCHI korreliert also signifikant mit dem unmittelbar danach durch TPTD neu kalibrierten TDHIneu.

Vergleicht man nun die Mittelwerte sowie minimale und maximale Werte der Variablen PCHI und TDHIneu, so wird deutlich, dass PCHI und TDHIneu ähnliche Werte annehmen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
<b>PCHI</b>	329	1,17	8,36	4,28	1,37
<b>TDHIneu</b>	329	1,28	8,34	4,34	1,30

**Tabelle 8: Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung PCHI [l/min/m<sup>2</sup>] und TDHIneu [l/min/m<sup>2</sup>]**

Mit etwas kleineren minimalen Werten sowie etwas größeren maximalen Werten hat PCHI (Minimum 1,17 l/min/m<sup>2</sup>, Maximum 8,36 l/min/m<sup>2</sup>) eine etwas größere Spannweite als TDHIneu (Minimum 1,28 l/min/m<sup>2</sup>, Maximum 8,34 l/min/m<sup>2</sup>). Es liegt der Schluss nahe, dass der PCHI extreme niedrige Werte eher unterschätzt, und extrem hohe Werte eher überschätzt.

Ein Herzindex von 3-5 l/min/m<sup>2</sup> wird als normal angesehen. In folgender Abbildung werden die HI-Werte der Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Ein HI unter 3 l/min/m<sup>2</sup> wird als niedrig definiert, HI-Werte zwischen 3 und 5 l/min/m<sup>2</sup> gelten als normal und Patienten mit einem HI über 5 l/min/m<sup>2</sup> liegen in der Gruppe „hoher HI“.

		Anzahl	Prozent
<b>PCHI</b>	<b>Normal</b>	176	53,5%
	<b>Niedrig</b>	59	17,9%
	<b>Hoch</b>	94	28,6%
<b>TDHI</b>	<b>Normal</b>	193	58,7%
	<b>Niedrig</b>	43	13,1%
	<b>Hoch</b>	93	28,3%

**Tabelle 9: Aufteilung der HI-Werte in normal (3-5 l/min/m<sup>2</sup>), niedrig (<3 l/min/m<sup>2</sup>) und hoch (>5 l/min/m<sup>2</sup>)**

Vergleicht man nun die Anzahl der Patienten die bei den 329 TPTD-Messungen normale, niedrige und hohe HI-Werte hatten, so zeigt sich, dass bei den PC-Werten mehr Patienten in die Gruppen „niedriger HI“ (17,9% der Messungen) und „hoher HI“ (28,6% der Messungen) fallen als bei den TD-Werten (niedrig 13,1%, hoch 28,3%).

		TDHI		
		Normal	Niedrig	Hoch
PCHI	Normal	152	6	18
	Niedrig	24	35	0
	Hoch	17	2	75

**Tabelle 10: Kreuztabelle: Aufteilung der PCHI- und TDHI-Werte in normal (3-5l/min/m<sup>2</sup>), niedrig (<3 l/min/m<sup>2</sup>) und hoch (>5 l/min/m<sup>2</sup>)**

Dies bekräftigt die Vermutung, dass PCHI niedrige HI-Werte unter- und hohe HI-Werte überschätzt.

## 5.5 Akkurarität und Präzision der Pulskonturanalyse

Hauptkriterien für die Beurteilung der Übereinstimmung von PCHI und TDHI sind die Akkurarität und die Präzision. Die Akkurarität entspricht dem Mittelwert des Bias und die Präzision wird durch die Standardabweichung (SD), die Limits of Agreement sowie den Percentage Error (PE) beschrieben. In den folgenden Kapiteln werden diese Kriterien nun untersucht.

### 5.5.1 Bias – Die Differenz „TDHIneu-PCHI“

In dieser Studie galt das Interesse dem absoluten und relativen Bias des PCHI unmittelbar vor der TPTD, gegenüber dem durch TPTD neu bestimmten TDHIneu (siehe auch Kapitel 4.4.7).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Absoluter Bias [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	329	-3,62	4,72	0,06	0,76	0,09
<b>Relativer Bias [%]</b>	329	-155,56	70,60	0,31	20,45	2,18

**Tabelle 11: Deskriptive Statistik absoluter Bias [l/min/m<sup>2</sup>] und relativer Bias [%]**

Bereits in Abbildung 12 und Tabelle 8 ist zu erkennen, dass die Mittelwerte des PCHI und des TDHIneu mit  $4,28 \pm 1,37$  l/min/m<sup>2</sup> und  $4,34 \pm 1,30$  l/min/m<sup>2</sup> nicht weit voneinander abweichen. Dementsprechend ist auch in Tabelle 11 der Mittelwert des absoluten und des relativen Bias klein mit einer geringen Standardabweichung beim absoluten Bias  $0,06 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup> und beim relativen Bias  $0,31 \pm 20,45\%$ . Trotzdem ist in derselben auch erkennbar, dass bei kleinem Mittelwert der jeweils minimale und maximale Wert durchaus hoch ist und sich so eine große Spannbreite ergibt. So erstrecken sich die Werte des relativen Bias von -155,56% bis +70,60%. Bei diesen

Maximalwerten des Bias kann die Pulskonturanalyse nicht mehr als genau angesehen werden und ist für den klinischen Gebrauch nicht mehr verlässlich genug. In diesen Fällen wäre eine Neukalibrierung des Gerätes durch eine TPTD indiziert. In Kapitel 5.6 werden die Fälle in denen definierte Grenzwerte überschritten werden noch einmal genauer analysiert. Ferner ist aus den Daten mit einem Mittelwert nahe null trotz teilweise deutlichen Abweichungen zu schließen, dass der kleine Mittelwert nahe null sich vor allem auch daraus begründet, dass es keinen systematischen Fehler in Form einer Über- oder Unterschätzung in jeder Messung gibt. Durchschnittlich liegen also Abweichungen nach oben genauso häufig vor, wie solche nach unten.

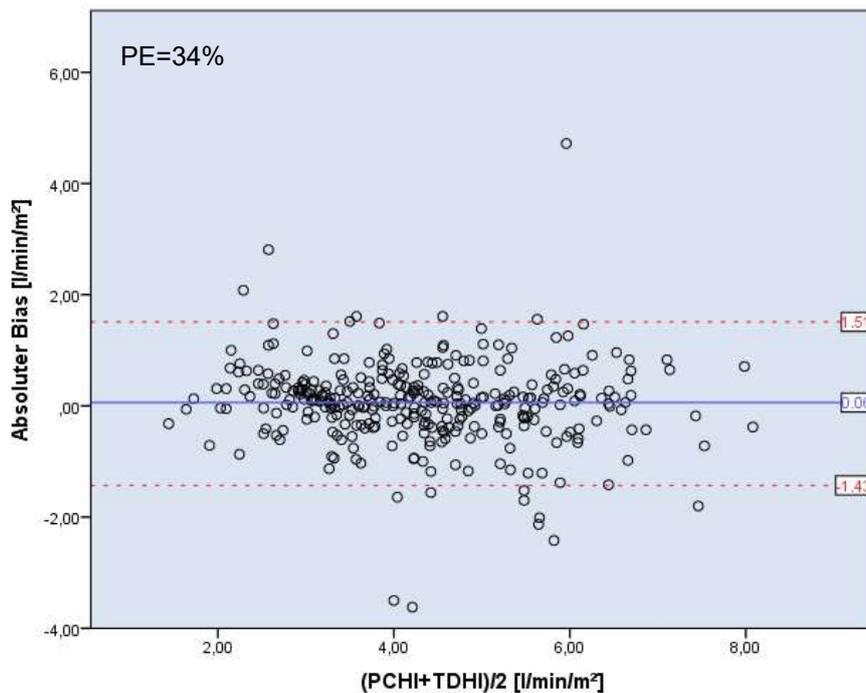
Um die Absolutbeträge der Abweichungen genauer untersuchen zu können, wurde dieselbe Statistik auch mit den jeweiligen Beträgen des absoluten und relativen Bias durchgeführt.

	<b>N</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>
<b> absoluter Bias </b>	329	4,72	0,51	0,56	0,35
<b> relativer Bias </b>	329	155,56	12,75	15,98	8,49

**Tabelle 12: Deskriptive Statistik |absoluter Bias| [l/min/m<sup>2</sup>] und |relativer Bias| [%]**

Es wird deutlich, dass bei Betrachtung nur des Betrags des Bias, ohne Berücksichtigung des Vorzeichens, also der Über- oder Unterschätzung des TDHIneu durch den PCHI der Mittelwert tatsächlich mit  $0,51 \pm 0,56$  l/min/m<sup>2</sup> bzw.  $12,75 \pm 15,98\%$  etwas höher liegt, trotzdem liegt der Bias im Mittel unter der als klinisch relevant definierten Grenze von 15%.

Im Folgenden wurden die beiden Methoden in Form eines Bland-Altman-Diagramms weiter veranschaulicht:



**Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm: 95% Limits of Agreement PCHI und TDHI**

Beim Mittelwert des absoluten Bias von 0,06 liegen die 95% Limits of Agreement bei -1,43 und 1,51. In den folgenden Kapiteln wird diese Methode zum Vergleichen der Limits of Agreement in verschiedenen Datengruppen herangezogen.

### 5.5.2 Prozentuale Korrektur und Percentage Error

In der Studie zur Langzeitgenauigkeit des PCHI von Boyle et al. [98] wurde die Abweichung des PCHI vom TDHI nicht wie bei der Berechnung des relativen Bias auf den durch Rekalibration neu gemessenen TDHI als Standardwert bezogen, sondern mit der prozentualen Korrektur des PCHI durch Neukalibrierung gearbeitet.

Dabei kann davon ausgegangen werden, dass „postPCHI“ dem neuen TDHI unmittelbar nach der TPTD entspricht. Damit wird der Bias ( $TDHI_{neu} - PCHI$ ) nicht auf  $THID_{neu}$  bezogen, wie beim relativen Bias, sondern auf den PCHI unmittelbar vor der neuen TPTD („präPCHI“).

Um eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit einer der wenigen Studien zur Langzeitgenauigkeit des mittels Pulskonturanalyse errechneten HI zu gewährleisten, wurde im Folgenden die prozentuale Korrektur des PCHI durch TPTD untersucht. Als Grundlage der Analysen gilt die Annahme von Boyle et al., dass eine prozentuale Korrektur des PCHI ab 15% klinisch relevant ist.

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Korrektur PCHI	329	4,35	24,24	2,23	-60,87	240,17

Tabelle 13: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung Korrektur PCHI [%]

Aus Tabelle 13 ist zu entnehmen, dass bei einem Mittelwert der prozentualen Korrektur des PCHI durch die TPTD von  $4.35 \pm 24,24\%$ , dieser zwar unter dem klinisch als relevant eingestuften Grenzwert von 15% liegt, jedoch insgesamt eine nicht geringe Korrektur durch die Neukalibrierung erreicht wird. Betrachtet man nun jedoch vergleichend den Median von 2,23%, so ist dies eine etwas bessere Akkurarität, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass dieser auf einzelne Ausreißer wie in diesem Fall dem Maximalwert von 240,17% nicht so sensibel reagiert. Insgesamt liegt die Prozentuale Korrektur in 69,2% der Fälle unter dem Grenzwert von 15% und spricht somit für eine gute Akkurarität des PCHI.

Der von Critchley und Critchley in Ihrer 1999 veröffentlichten Arbeit als höchster für den Percentage Error (siehe auch Kapitel 4.4.7) akzeptabler Wert ist mit 30% angegeben.

$$\begin{aligned}
 PE &= 1,96 \times \frac{SD(TDHI - PCHI)}{(\text{Mittelwert}(TDHI_{neu}) + \text{Mittelwert}(PCHI))/2} \\
 &= \frac{1,96 \times 0,76}{(4,34 + 4,28)/2} = 0,346 = 34,6\%
 \end{aligned}$$

In vorliegender Studie lag der Percentage Error bei 34,6%. Dieser liegt damit moderat über 30%, woraus sich ein Bedarf für Optimierung ergibt.

In einem späteren Kapitel (5.8.2) wird der Percentage Error noch gesondert für die Fälle, bei denen das Gerät eine Rekalibrierung mittels des Hinweises empfiehlt, sowie bei Anwendung der Cut-Off-Werte von Huber et al. am vorliegenden Kollektiv berechnet (Kapitel 5.9).

## 5.6 Absoluter und relativer Bias: Überschreitung definierter Grenzwerte

Um untersuchen zu können, welcher Parameter verlässlich vorhersagen kann, ob eine Neukalibrierung des Gerätes sinnvoll ist, muss zunächst eine Grenze definiert

werden, ab welcher die Abweichung des PCHI vom TDHI nicht mehr toleriert werden kann und somit eine Neukalibrierung notwendig macht.

Da die Streuung der TPTD-Messungen allein schon 6-12% betragen kann und HI-Änderungen, bei Mittelung von drei Thermodilutionsmessungen, erst ab 15% mit großer Sicherheit erfasst werden können [109], musste diese Grenze auf jeden Fall mindestens bei 15% liegen. Ein weiterer entscheidender Faktor ist die klinische Relevanz des Bias. Die als relevante Bias-Grenze für diese Studie wurde für den absoluten Bias bei  $\pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> für den relativen Bias bei 15% und 20% festgelegt.

In Tabelle 14 werden die Häufigkeit der Grenzwertüberschreitungen in dieser Studie für die verschiedenen Grenzwerte veranschaulicht.

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b> absoluter Bias  <math>\geq 0,5</math> l/min/m<sup>2</sup></b>	120/329	36,50%
<b>absoluter Bias <math>\geq +0,5</math> l/min/m<sup>2</sup></b>	68/120	56,67%
<b>absoluter Bias <math>\leq -0,5</math> l/min/m<sup>2</sup></b>	52/120	43,33%
<b> relativer Bias  <math>\geq 15\%</math></b>	96/329	29,20%
<b>relativer Bias <math>\geq +15\%</math></b>	50/96	52,08%
<b>relativer Bias <math>\leq -15\%</math></b>	46/96	47,92%
<b> relativer Bias  <math>\geq 20\%</math></b>	62/329	18,80%
<b>relativer Bias <math>\geq +20\%</math></b>	28/62	45,16%
<b>relativer Bias <math>\leq -20\%</math></b>	34/62	54,84%

**Tabelle 14: Grenzwertüberschreitungen absoluter und relativer Bias**

Bei den Häufigkeiten der Grenzwertüberschreitungen ist zu beachten, dass alle Werte für den relativen Bias, die in die Gruppe  $\geq 20\%$  fallen auch gleichzeitig in die Gruppe  $\geq 15\%$  gehören. Obwohl die Mittelwerte des absoluten und relativen Bias mit  $0,06 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup> und  $0,31 \pm 20,45\%$  insgesamt sehr niedrig lagen, kam es doch in einer relevanten Anzahl von Fällen zu einer Überschreitung der zuvor festgelegten Grenzwerte. Bei insgesamt 329 Messungen kam es in 120 Fällen (36,5%) zu einem absoluten Bias von mindestens 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, in 96 Fällen (29,2%) zu einem relativen Bias von mindestens 15% und in 62 Fällen (18,8%) zu einem relativen Bias von mindestens 20%. Die Verteilung der positiven und negativen Grenzwertüberschreitung unterscheidet sich in den einzelnen Gruppen. So kam es mit 57% häufiger zu einem klinisch relevanten positiven absoluten Bias, der kurz vor Thermodilution angezeigte PCHI war also niedriger als TDHI<sub>neu</sub>, und auch beim relativen Bias wurde die Grenze von +15% mit 52% etwas häufiger überschritten als dass -15% unterschritten wurden, während bei der Grenzsetzung bei  $\geq 20\%$  eine

Grenzwertüberschreitung in die negative Richtung von -20% mit 55% etwas häufiger war als die Überschreitung von +20%.

## 5.7 Zeitabhängige Analysen der PCHI-Genauigkeit

In einigen Vorstudien [98, 103, 104, 110] wurde bereits untersucht, ob die Länge des kalibrationsfreien Intervalls einen Einfluss auf die Genauigkeit des durch Pulskonturanalyse errechneten PCHI gegenüber dem TDHI hat. Dies geschah vor allem durch die Rekalibrierung des PiCCO-Gerätes nach definierten Zeitintervallen und genaue Analyse der verschiedenen Zeitintervalle. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten, dass keine Korrelation zwischen der Länge des kalibrationsfreien Intervalls und der Genauigkeit des PCHI bestand. Aus diesem Grund erfolgte die Rekalibrierung in vorliegender Studie nach verschiedenen undefinierten Zeitintervallen, wie im Stationsalltag üblich. Der Hauptfokus der Analysen lag auf dem Potential verschiedener hämodynamischer Parameter, einen hohen Bias vorherzusagen, da diese laut der Vorstudien besser mit der Genauigkeit des PCHI korrelieren als das kalibrationsfreie Intervall. Trotzdem wird im Folgenden noch einmal untersucht, wie bei vorliegenden Daten die Genauigkeit des PCHI mit der Dauer des kalibrationsfreien Intervalls korreliert.

In dieser Studie wurden 329 TPTD-Messungen nach kalibrationsfreien Intervallen von  $937 \pm 904$ min durchgeführt. Das kürzeste Intervall dauerte hierbei 50 Minuten, das längste 5795 Minuten (96h34min).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Kalibrationsfreies Intervall</b>	329	50	5795	937	904	645

**Tabelle 15: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung kalibrationsfreies Intervall [min]**

In folgender Grafik kann veranschaulicht werden, dass in der vorliegenden Studie erneut bestätigt werden konnte, dass keine Korrelation zwischen dem absoluten ( $r=-0,075$ ) sowie dem relativen Bias ( $r=-0,083$ ) und der Zeit besteht.

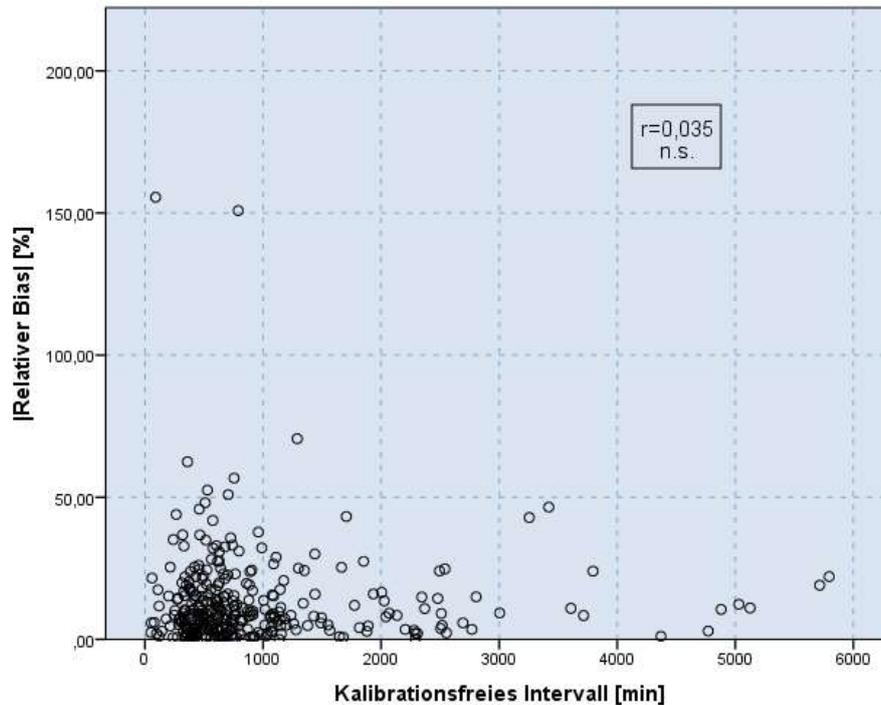


Abbildung 14: Korrelation |relativer Bias| [%] versus kalibrationsfreies Intervall [min]

	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert Sig. (2-seitig)
Absoluter Bias	329	0,073	0,184
Relativer Bias	329	0,035	0,527

Tabelle 16: Korrelation |Absoluter Bias| [l/min/m<sup>2</sup>] und |relativer Bias| [%] versus Zeit nach Spearman-Rho

Somit ist es umso entscheidender, einen anderen Parameter als die seit der letzten Thermodilution vergangenen Zeit zu finden, auf den die Entscheidung einer Neukalibration basieren kann, als wie bisher vor allem die Zeit.

Korreliert man den Betrag der Korrektur des PCHI durch TPTD mit der Zeit, so besteht auch hier, genau wie beim absoluten und relativen Bias bei einem Korrelationskoeffizienten (Spearman-Rho) von  $r=-0,024$  keine signifikante Korrelation zwischen dem kalibrationsfreien Intervall seit der letzten TPTD und dem Betrag der Abweichung des PCHI vom TDHLineu und dem kurz vor TDHI abgelesenen PCHI. Dies wird auch in Abbildung 15, bei der die Korrektur des PCHI gegenüber der Zeit aufgetragen ist deutlich.

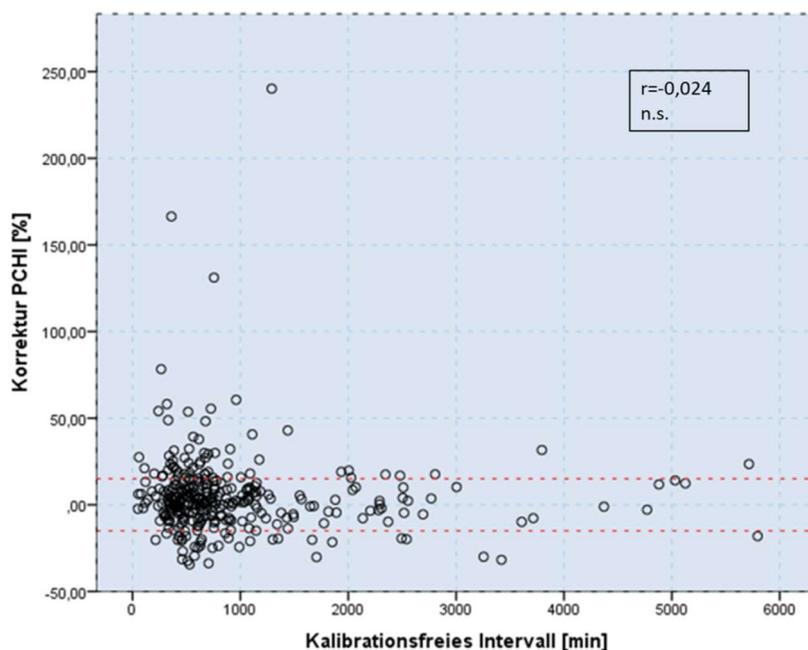


Abbildung 15: Kalibrationsfreies Intervall vs. prozentuale Korrektur PCHI[%]

Zur besseren Veranschaulichung ist in Rot die klinisch relevante prozentuale Korrektur von 15% eingetragen. Es wird erkennbar, dass diese Grenze mit zunehmender Dauer des kalibrationsfreien Zeitintervalls nicht häufiger überschritten wird. Insgesamt kam es in 30,8% aller Messungen zu einer klinisch relevanten prozentualen Korrektur.

	N	Korrelationskoeffizient	p-Wert Sig. (2-seitig)
Prozentuale Korrektur	329	-0,083	0,134
Prozentuale Korrektur	329	-0,024	0,663

Tabelle 17: Korrelation Prozentuale Korrektur [%] und |Prozentuale Korrektur| [%] versus Zeit nach Spearman-Rho

## 5.8 Analyse des Trendalarms „Relevante HZV-Veränderung“ im PiCCO2

Besondere Aufmerksamkeit galt in dieser Arbeit der Vorhersagefunktion des neu im Gerät integrierten Trendalarms „relevante HZV-Veränderung“ bezüglich der Genauigkeit des PCHI. Für diese Studie wurde bei allen eingeschlossenen Patienten die Einstellung für die Anzeige der  $\Delta$ PCHI-Warnung ab einer PCHI-Abweichung von 15% gegenüber dem letzten TDHI gewählt. Es wurde also immer dann der Trendalarm „Thermodilution empfohlen“ angezeigt, wenn in den letzten 2 Minuten

mindesten 80% der PCHI-Werte mehr als 15% vom zuletzt gemessenen TDHI abweichen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>ΔPCHI-Anzeige</b>	82	0	92	27	12	25

**Tabelle 18: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung der ΔPCHI-Anzeige [%]**

Bei den 329 TPTD-Messungen wurde in 83 Fällen (25,2%) vor der TPTD der neue Trendalarm vom Gerät angezeigt. Mittelwert des angezeigten ΔPCHI-Wertes war hierbei  $27 \pm 12$ . Dass der kleinste angezeigte Wert für ΔPCHI „0“ war kommt daher, dass der Hinweis zwar immer dann erscheint, wenn mindestens 80% der PCHI-Werte entsprechend der Einstellung um 15%, 25% oder 35% vom letzten TDHI abweichen. Der angezeigte Wert ist dabei jedoch immer die Abweichung des aktuellen online PCHI von TDHIalt. So kann bei sehr stark schwankenden PCHI-Werten zwar die Voraussetzung für die Anzeige des Hinweises erfüllt sein, die aktuelle Abweichung zum Zeitpunkt der Anzeige und im Falle dieser Studie Ablesung des ΔPCHI-Wertes aber trotzdem unter dem eingestellten Cut-Off von 15%, 25% oder 35% liegen. Dies war in dieser Studie mit 82 angezeigten ΔPCHI-Warnungen ausschließlich zweimal, mit den angezeigten Abweichungen von 0% und 14% der Fall. Diese beiden Fälle wurden jedoch gewertet wie alle anderen Fälle, in denen der Trendalarm angezeigt wurde.

Zunächst wurde der Bias getrennt für diejenigen Messungen bei welchen die ΔPCHI-Warnung angezeigt und diejenigen bei denen dieser Hinweis vorher nicht auf dem PiCCO-Bildschirm erschienen war, analysiert.

<sup>a</sup>	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Absoluter Bias [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	83	-3,62	2,08	0,06	0,96	0,08
<b>Relativer Bias [%]</b>	83	-155,56	62,46	-0,50	30,56	2,42

a. ΔPCHI-Warnung: ja

<sup>b</sup>	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Absoluter Bias [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	246	-2,42	4,72	0,05	0,68	0,09
<b>Relativer Bias [%]</b>	246	-52,49	70,60	0,58	15,71	1,99

b. ΔPCHI-Warnung: nein

a	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Absoluter Bias  [l/min/m <sup>2</sup> ]	83	0,00	3,62	0,65	0,71	0,39
Relativer Bias  [%]	83	0,00	155,56	17,17	25,22	10,29

a.  $\Delta$ PCHI-Warnung: ja

b	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Absoluter Bias  [l/min/m <sup>2</sup> ]	246	0,00	4,72	0,47	0,50	0,33
Relativer Bias  [%]	246	0,00	70,60	11,25	10,95	8,38

b.  $\Delta$ PCHI-Warnung: nein

**Tabelle 19: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung absoluter und relativer Bias getrennt nach  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein**

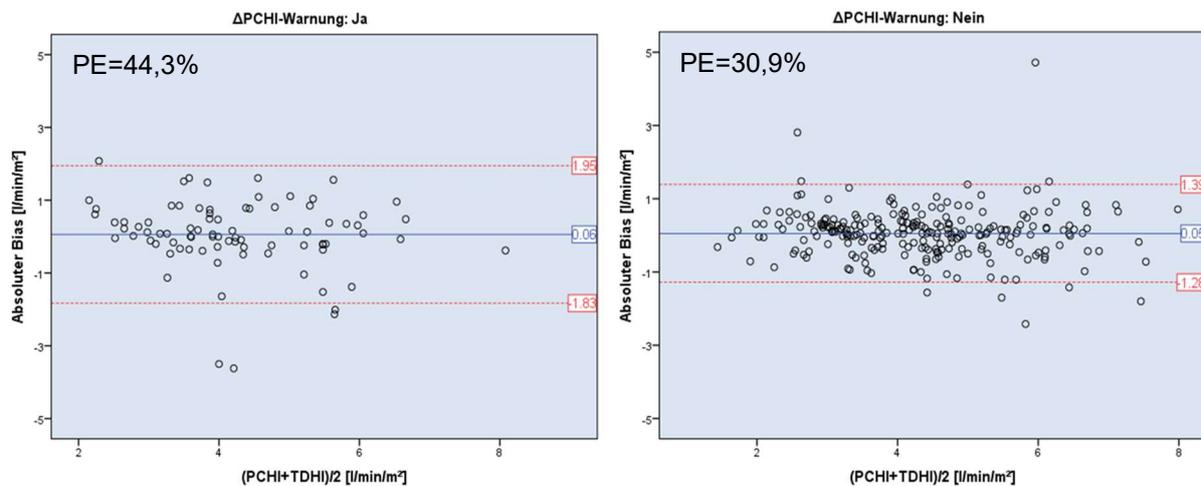
Im direkten Vergleich wird deutlich, dass der Bias bei den Messungen, bei welchen die  $\Delta$ PCHI-Warnung angezeigt wurde, stärker um den Mittelwert streut als bei denen ohne Trendalarm, der absolute Bias beträgt hier  $0,06 \pm 0,96$  l/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu  $0,05 \pm 0,68$  l/min/m<sup>2</sup>, der relative Bias  $-0,5 \pm 30,56\%$  bei Anzeige des Trendalarms gegenüber  $0,58 \pm 15,71\%$ , wenn dieser nicht angezeigt wurde. Sehr eindrücklich wird dies auch, wenn man die Beträge des Bias betrachtet. So liegt der Mittelwert des relativen Bias hier in der Gruppe bei angezeigtem Trendalarm mit  $17,17 \pm 25,22\%$  oberhalb des als klinisch relevant definierten Bias von 15%, während er bei nicht angezeigtem Trendalarm mit  $11,25 \pm 10,95\%$  deutlich darunter, mit auch einer deutlich geringeren Spannweite liegt. Dasselbe gilt für den absoluten Bias von  $0,65 \pm 0,71$  l/min/m<sup>2</sup> bei angezeigtem Trendalarm gegenüber  $0,47 \pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>.

	N	Bereich	05. Perzentile	25. Perzentile	Median	75. Perzentile	95. Perzentile
Rel. Bias $\Delta$ PCHI-Warnung ja	83	218,02	-43,23	-5,18	2,42	14,86	32,53
Rel. Bias $\Delta$ PCHI-Warnung nein	246	123,10	-26,11	-7,80	1,99	8,85	21,56

**Tabelle 20: Bereich relativer Bias [%] für  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein**

Zwar ist auch bei den Messungen ohne vorherige  $\Delta$ PCHI-Warnung eine große Spannbreite beim Bias zu erkennen, jedoch handelte es sich hierbei um mehr Fälle, und somit auch mehr Ausreißer. Betrachtet man die Verteilung der Werte genauer, so sieht man, dass die Spannweite in welche 90% aller Bias-Werte mit Messungen ohne Anzeige der  $\Delta$ PCHI-Warnung fallen kleiner ist als dann, wenn das Gerät den Trendalarm angezeigt hat.

In einem Bland-Altman-Diagramm werden die Mittelwerte und 95% Limits of Agreement ergänzend graphisch dargestellt:



**Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramme: ΔPCHI-Warnung ja/nein**

Es konnte hier eine Verbesserung der Limits of Agreement gezeigt werden. Im Gesamtkollektiv betragen diese -1,43;1,51 l/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu -1,28;1,39 l/min/m<sup>2</sup> in der Gruppe ohne Anzeige des Trendalarms und -1,83;1,95 l/min/m<sup>2</sup> bei Anzeige des Trendalarms.

### 5.8.1 Positiv/negativ prädiktiver Wert und Sensitivität/Spezifität des ΔPCHI-Trendalarms

Die Sensitivität beschreibt, in welchem Maß ein zu erkennendes Ereignis von einem diagnostischen Test richtig erkannt und als positiv ausgegeben wird. Im Fall dieser Studie also, wie häufig ein über dem Grenzwert liegender Bias vom jeweiligen Parameter, zum Beispiel der ΔPCHI-Warnung richtig vorhergesagt wird. Je höher die Sensitivität ist, umso sicherer ist, dass ein zu erkennendes Ereignis nicht übersehen wird.

Die Spezifität wiederum kann als Gegenspieler der Sensitivität verstanden werden. Sie zeigt an, wie groß der Anteil der als negativ gewerteten Ereignisse an der Gesamtheit der negativen Ereignisse ist. Je höher die Spezifität ist, desto weniger falsch positive Ereignisse gibt es und umso genauer ist ein Vorhersageparameter. Ein idealer Vorhersageparameter hat demnach sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig als positiv erkannte Fälle}}{\text{alle positiven Fälle}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig als negativ erkannte Fälle}}{\text{alle negativen Fälle}}$$

Der positiv prädiktive Wert (PPW) beschreibt wie groß der Anteil der mittels eines Verfahrens richtig als positiv gewerteten Ergebnisse an der Gesamtheit der durch das Verfahren positiv gewerteten Ergebnisse ist. Anhand des PPW kann festgestellt werden, mit welcher Genauigkeit ein zu erkennendes Ereignis tatsächlich durch das gewählte Verfahren detektiert wird.

Ergänzend zum PPW gibt der negativ prädiktive Wert (NPW) an, wie groß der Anteil der mittels eines Verfahrens richtig als negativ gewerteten Ergebnisse an der Gesamtheit der durch das Verfahren negativ gewerteten Ergebnisse ist. Der NPW ist somit ein Maß für die Trennfähigkeit eines Verfahrens.

Ein gutes Messverfahren, beziehungsweise in vorliegender Studie ein guter Prädiktor, sollte bei hoher Spezifität und hoher Sensitivität sowohl einen hohen PPW als auch einen hohen NPW haben, um im klinischen Alltag praktikabel eingesetzt werden zu können.

Den PPW und den NPW berechnet man folgendermaßen:

$$PPW = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

$$NPW = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

Anhand von Kontingenztafeln wurde die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negativ prädiktive Wert des  $\Delta$ PCHI-Trendalarms für den absoluten und relativen Bias berechnet. In einer Kontingenztafel werden die möglichen Ergebnisse eines diagnostischen Tests, also falsch und richtig positiv sowie falsch und richtig negativ abgebildet. Im vorliegenden Fall werden also in den Zeilen die Häufigkeit der Grenzwertüberschreitung eingetragen, während in die Spalten die Anzeige des  $\Delta$ PCHI-Trendalarms ( $\Delta$ PCHI-Warnung ja oder nein) eingetragen werden.

	$\Delta$ PCHI-Warnung ja	$\Delta$ PCHI-Warnung nein	Gesamt
$ \text{rel. Bias}  \geq 20\%$	21	41	62
$ \text{rel. Bias}  < 20\%$	62	205	267
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>246</b>	<b>329</b>

Tabelle 21: Kontingenztafel  $|\text{rel. Bias}| \geq 20\%$  und  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein.

	PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
$ \text{rel. Bias}  \geq 20\%$	0,25	0,83	0,34	0,77

Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der  $\Delta$ PCHI-Warnung für  $|\text{rel. Bias}| \geq 20\%$ 

Wird als relevanter Bias die Grenze für den relativen Bias bei 20% gesetzt, so betrug der PPW 25%, dies bedeutet, dass in 25% aller Fälle, in denen eine Warnung angezeigt wurde, der Bias auch entsprechend zu hoch war, und somit eine Thermodilution auch notwendig war. Dabei betrug der NPW 0,83, also eine gute Trennfähigkeit der  $\Delta$ PCHI-Warnung. Die Sensitivität betrug 0,34, dabei ergab sich jedoch eine gute Spezifität von 77%. Dieser hohe negativ prädiktive Wert bedeutet in der Praxis, dass nur in 17% der Fälle, in denen das Gerät keinen Trendalarm anzeigt und demnach laut Trendalarm keine Thermodilution zur Verbesserung des PCHI notwendig ist, diese tatsächlich bei hohem Bias sinnvoll gewesen wäre.

	$\Delta$ PCHI-Warnung ja	$\Delta$ PCHI-Warnung nein	Gesamt
$ \text{rel. Bias}  \geq 15\%$	31	65	86
$ \text{rel. Bias}  < 15\%$	52	181	233
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>246</b>	<b>329</b>

Tabelle 23: Kontingenztafel  $|\text{rel. Bias}| \geq 15\%$  und  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein

	PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
$ \text{rel. Bias}  \geq 15\%$	0,37	0,73	0,36	0,78

Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der  $\Delta$ PCHI-Warnung für  $|\text{rel. Bias}| \geq 15\%$ 

Setzt man die Grenze des klinisch relevanten Bias bei 15%, so verbessert sich hierdurch der PPW, die Sensitivität und auch die Spezifität. Im Vergleich zum Grenzwert 20% sind die Werte für den NPW dagegen etwas schlechter. Die Spezifität ist mit 78% vergleichbar mit der bei der Grenze von  $\geq 20\%$ , vom Gerät wurden also knapp über  $\frac{3}{4}$  der Fälle, in denen kein relevanter Bias auftrat, richtig erkannt und entsprechend kein Trendalarm angezeigt. Der PPW ist mit 37% geringfügig besser. Mit 73% NPW ergab sich eine ordentliche Trennfähigkeit des Trendalarms bei Definition eines Bias von  $\geq 15\%$  als klinisch relevant.

	$\Delta$ PCHI-Warnung ja	$\Delta$ PCHI-Warnung nein	Gesamt
$ \text{absoluter Bias}  \geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$	33	87	120
$ \text{absoluter Bias}  < 0,5 \text{ l/min/m}^2$	50	159	209
<b>Gesamt</b>	83	246	329

Tabelle 25: Kontingenztafel  $|\text{absoluter Bias}| \geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$  und  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein

	PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
$ \text{absoluter Bias}  \geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$	0,4	0,65	0,28	0,76

Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der  $\Delta$ PCHI-Warnung für  $|\text{absoluter Bias}| \geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$

Im Vergleich der drei Gruppen schnitt der  $\Delta$ PCHI-Trendalarm bezüglich der Sensitivität für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$  mit 28% am schlechtesten ab. Wobei auch hier die Spezifität mit 76% vergleichbar war. Beim PPW zeigte sie bei diesem Zielwert mit 40% die beste Genauigkeit. Dafür war der NPW mit 65% im Vergleich etwas niedriger.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse, sollte immer berücksichtigt werden, wie häufig die Prävalenz in der untersuchten Population ist, in diesem Fall ein klinisch relevanter Bias, und wie häufig das Gerät die Warnfunktion anzeigte und wie oft nicht. Diese Zahlen beeinflussen die Wertung und Einordnung der Ergebnisse. Bei gleicher Sensitivität und Spezifität eines Tests können NPW und PPW je nach Prävalenz unterschiedliche Größen annehmen. Dies erklärt, warum bei der Biasgrenze von  $\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$  (Prävalenz 36,5%) der PPW trotz geringerer Sensitivität deutlich höher liegt als beim Biasgrenzwert  $\geq 20\%$  (Prävalenz 18,8%), während der NPW niedriger liegt.

In folgender Tabelle sind PPW, NPW, Sensitivität, Spezifität für die  $\Delta$ PCHI-Warnung und die verschiedenen Biasgrenzwerte zur Übersicht zusammengefasst:

	PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
$ \text{rel. Bias}  \geq 20\%$	0,25	0,83	0,33	0,77
$ \text{rel. Bias}  \geq 15\%$	0,37	0,73	0,36	0,78
$ \text{absoluter Bias}  \geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$	0,4	0,65	0,28	0,76

Tabelle 27: PPW, NPW, Sensitivität, Spezifität und der  $\Delta$ PCHI-Warnung für den relativen Bias  $\geq 20\%$ ,  $\geq 15\%$  und den absoluten Bias  $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$

In allen drei Gruppen ist die Spezifität deutlich besser als die Sensitivität, bei insgesamt ordentlicher Trennfähigkeit, jedoch nur geringer Genauigkeit. Insbesondere bei der Sensitivität wäre in der Praxis ein besseres Ergebnis

wünschenswert, um weniger Fälle, in denen eine Rekalibrierung zur Verbesserung der Messgenauigkeit sinnvoll wäre zu übersehen. Die Spezifität ist dabei jedoch schon auf einem hohen Niveau, so dass Fälle, in denen ein geringer Bias zu erwarten ist vom Gerät bereits gut als solche erkannt werden. Die Trennfähigkeit der  $\Delta$ PCHI-Warnung ist ebenfalls bereits gut. Prozentual ist der Anteil derer Fälle, in denen das Gerät keinen Trendalarm anzeigt, eine Thermodilution jedoch notwendig wäre also gering.

### 5.8.2 Getrennte Berechnung der prozentualen Korrektur und des Percentage Error für $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein

Berechnet man den Mittelwert für die prozentuale Korrektur des PCHI durch die TPTD getrennt für die Messungen, bei denen das Gerät die  $\Delta$ PCHI-Warnung anzeigte und diese, bei denen kein Hinweis angezeigt wurde, so wird deutlich, dass die durchschnittliche prozentuale Korrektur dann höher ist, wenn das Gerät zu einer erneuten Thermodilutionsmessung geraten hat ( $17,37 \pm 22,8\%$  statt  $12,42 \pm 19,52\%$ ). Zwar ist die Korrelation zwischen der Anzeige des Trendalarms und der prozentualen Korrektur nicht signifikant (KK -0,093, Sig. 0,093), jedoch ist das Senken der Prozentualen Korrektur unter den als klinisch relevant definierten Grenzwert von 15% durch Anwendung des Trendalarms statistisch signifikant (KK -0,129, Sig. 0,019). Der Mittelwert konnte somit durch die Anwendung des Trendalarmes unter den klinisch relevanten Grenzwert von 15% gesenkt werden. Somit war auch die Anzahl derer Fälle, bei denen die prozentuale Korrektur den klinisch relevanten Grenzwert von 15% überschreitet mit 41% deutlich höher als in der Gruppe der Messungen ohne Trendalarmanzeige (27,2%).

	N	Maximum	Mittelwert	SD	Median	Anzahl Fälle Korrektur $\geq$ 15%
<b> Korrektur PCHI  <math>\Delta</math>PCHI-Warnung ja</b>	83	166,40	17,37	22,80	9,85	34/83 (41,0%)
<b> Korrektur PCHI  <math>\Delta</math>PCHI-Warnung nein</b>	246	240,17	12,42	19,52	8,49	67/246 (27,2%)

**Tabelle 28: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung |prozentuale Korrektur PCHI| [%] für  $\Delta$ PCHI-Warnung ja/nein**

Auch der Percentage Error wurde getrennt für all jene Messungen, bei denen die  $\Delta$ PCHI-Warnung angezeigt wurde und diese, bei denen das Gerät nicht zu einer

Thermodilutionsmessung zur Neukalibrierung riet, berechnet. In Kapitel 5.5.2 wurde bereits der Percentage Error für das gesamte Datenkollektiv berechnet, welcher mit 34,6% etwas oberhalb der als klinisch relevant geltenden Grenze von 30% lag.

Auch beim Percentage Error konnte eine Verbesserung des Wertes durch Teilung des Datensatzes in Messungen mit und ohne Anzeige der Warnung erreicht werden. In der Gruppe der Daten, bei denen die  $\Delta$ PCHI-Warnung angezeigt wurde, und somit eine Thermodilutionsmessung zur Verbesserung der Genauigkeit des Pulskonturherzindex empfohlen wird, beträgt der Percentage Error 44,3%, während dieser in der Datengruppe, in der die Warnung nicht angezeigt wurde, bei 30,9% lag, also nahe dem Wert, bei dem die Pulskonturanalyse als ähnlich verlässlich wie die Thermodilutionsmessung gewertet werden kann.

### 5.8.3 ROC-Analyse der $\Delta$ PCHI-Warnung

Im Folgenden wird nun eine sogenannte Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Analyse der  $\Delta$ PCHI-Warnung durchgeführt.

In der ROC-Kurven-Analyse, bei welcher für jeden Parameter-Wert die Sensitivität auf der y-Achse gegen 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen wird, gilt die Fläche unter der Kurve (area under the curve=AUC) als Maß für die Vorhersagekraft eines Parameters.

Bei der ROC-Kurven-Analyse gilt: Je größer die AUC, beziehungsweise je näher sich die Kurve an den linken oberen Rand oder rechten unteren Rand annähert, desto besser die Vorhersagekraft des untersuchten diagnostischen Tests. Im Falle dieser Studie bedeutet dies eine bessere Vorhersagekraft des untersuchten Parameters für die Grenzwertüberschreitung des absoluten und relativen Bias. Zum anschaulichen Vergleich wird im Diagramm auch eine Diagonale eingezeichnet, welche mit einer AUC von 0,5 einer dem Zufall entsprechenden Vorhersagekraft entspricht.

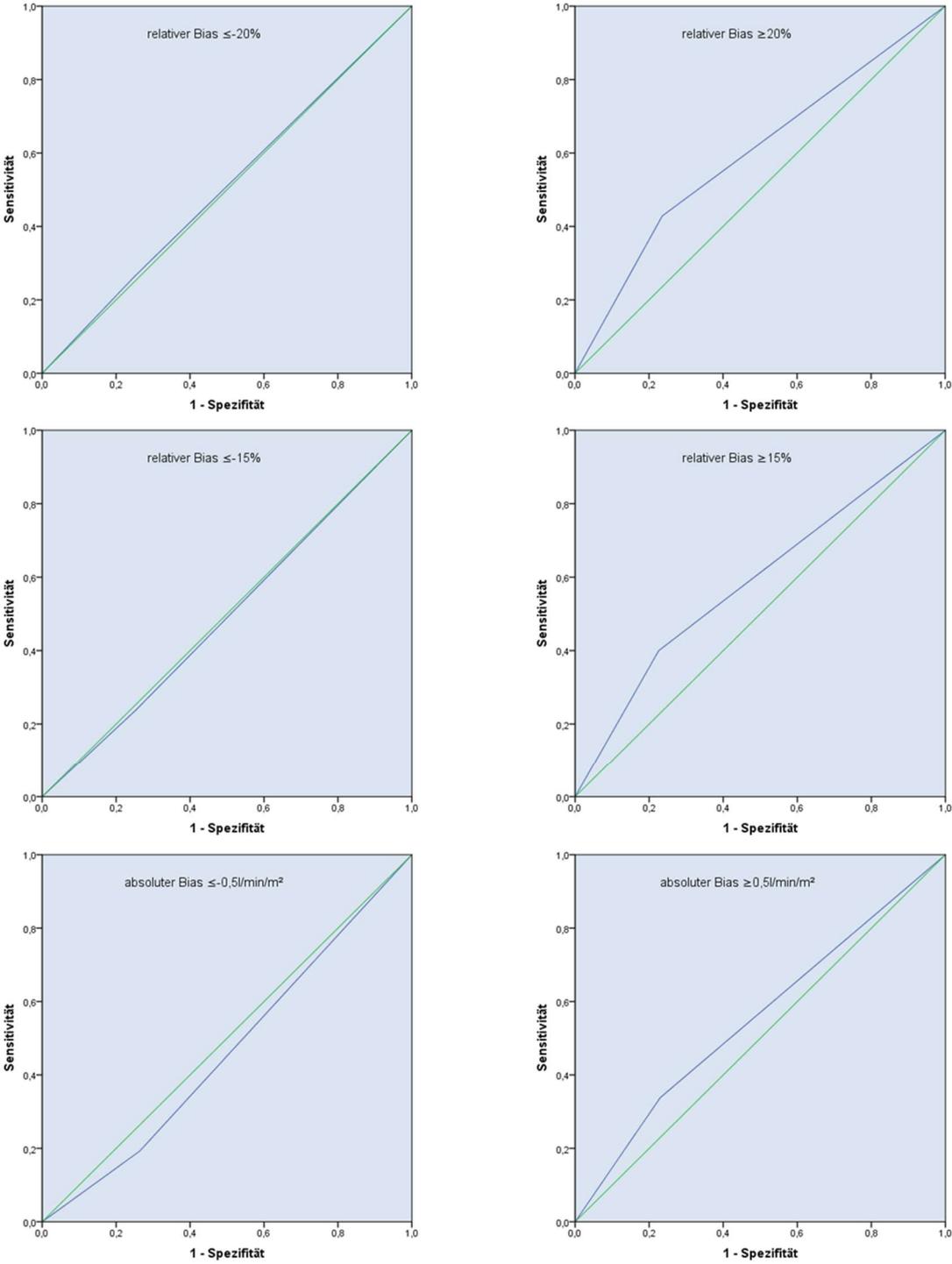


Abbildung 17: ROC-Analysen der ΔPCHI-Warnung

Grenzwert	AUC	Standard- fehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Rel. Bias $\leq$ -20%	0,507	0,053	0,895	0,404	0,610
Rel. Bias $\geq$ 20%	0,596	0,059	0,092	0,481	0,712
Rel. Bias $\leq$ -15%	0,492	0,046	0,868	0,403	0,582
Rel. Bias $\geq$ 15%	0,587	0,046	0,050	0,497	0,677
Absoluter Bias $\leq$ -0,5 l/min/m <sup>2</sup>	0,464	0,042	0,415	0,381	0,548
Absoluter Bias $\geq$ 0,5 l/min/m <sup>2</sup>	0,554	0,040	0,169	0,475	0,633

**Tabelle 29: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage verschiedener Grenzwerte des Bias durch die  $\Delta$ PCHI-Warnung**

Die einzige Kurve, welche auf dem Niveau 0,05 signifikant ist, ist die AUC von 0,587 für den rel. Bias  $\geq$ 15%. Alle anderen Analysen sind statistisch nicht signifikant. Insbesondere bei den negativen Bias liegt die AUC annähernd bei 0,5, was dem Zufall entspricht. Somit ist die  $\Delta$ PCHI-Warnung an sich laut dem Ergebnis dieser ROC-Kurven-Analysen kein guter Parameter zur Vorhersage eines als klinisch relevant definierten Bias.

## 5.9 Anwendung der Cut-Off-Werte von Huber et al. am vorliegenden Kollektiv

Aus der ROC-Kurvenanalyse können zudem für verschiedene Werte die Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des klinischen Bias berechnet werden. In ihrer Studie wendeten auch Huber et al. die ROC-Analyse an und ermittelten für die Vorhersage eines Bias  $\geq$ 20% durch PCHI-TDHI(base%) eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 89% bei  $\leq$ -11,62% für die Vorhersage eines Bias  $\geq$ 20% sowie eine Sensitivität von 76% und Spezifität von 76% bei PCHI-TDHI(base%)  $\geq$ 7,43% für die Vorhersage des Bias  $\leq$ -20%. Um diese Cut-Off-Werte an einem unabhängigen Datenkollektiv zu reevaluierten, wurden die angegebenen Grenzwerte an den vorliegenden Daten erneut angewandt.

Es ergaben sich folgende Werte für den absoluten und relativen Bias

<sup>a</sup>	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Absoluter Bias</b>	162	-3,62	2,81	0,00	0,90	0,06
<b>Relativer Bias</b>	162	-155,56	70,60	-0,74	26,07	1,50

a. Außerhalb der Cut-Off-Werte

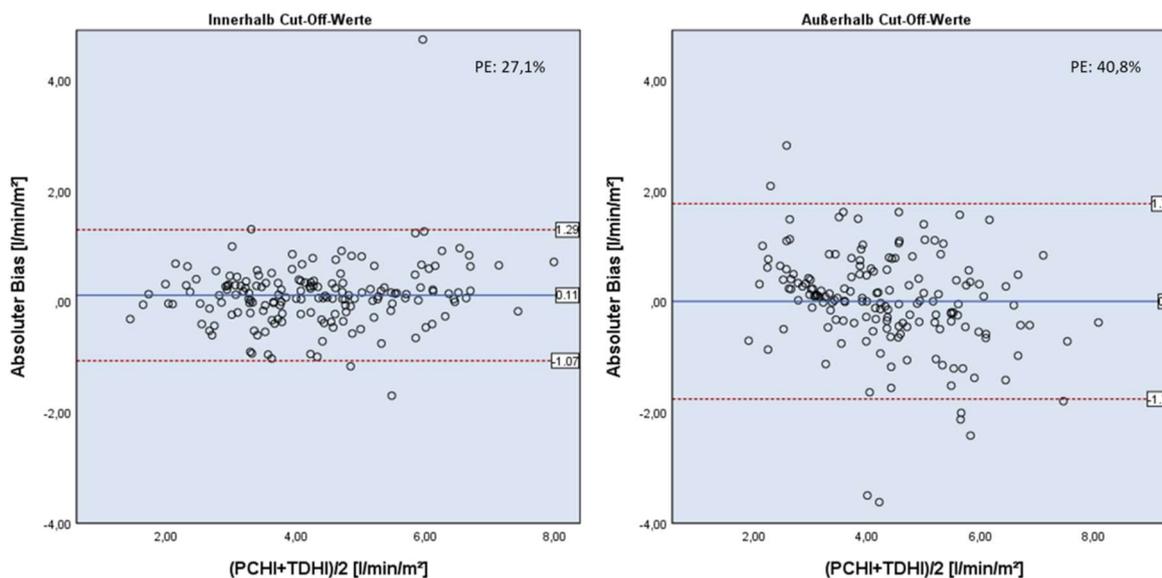
<sup>b</sup>	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
<b>Absoluter Bias</b>	167	-1,70	4,72	0,11	0,60	0,11
<b>Relativer Bias</b>	167	-36,72	56,73	1,33	12,83	2,25

## b. Innerhalb der Cut-Off-Werte

**Tabelle 30: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung absoluter und relativer Bias getrennt nach innerhalb/außerhalb Cut-Off nach Huber et al.**

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass sowohl beim absoluten als auch beim relativen Bias innerhalb des Cut-Offs deutlich geringere Abweichungen, sowohl durchschnittlich als auch maximal auftraten. Der absolute Bias der Fälle, bei denen die PCHI-Abweichung außerhalb der Cut-Off-Werte lag, betrug  $0,0 \pm 0,9$  l/min/m<sup>2</sup> gegenüber  $0,11 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup>. Noch deutlicher zeigt sich der Unterschied beim relativen Bias, welcher außerhalb der Cut-Offs  $-0,74 \pm 26,07$  betrug, während der Mittelwert innerhalb dieser bei  $1,33 \pm 12,83\%$  lag.

Im Bland-Altman-Diagramm werden Mittelwerte und 95% Limits of Agreement graphisch dargestellt:



**Abbildung 18: Bland-Altman-Diagramme; Innerhalb und außerhalb der Cut-Off-Werte nach Huber et al.**

In der Gegenüberstellung der Bland-Altman-Diagramme, zum einen mit den Daten innerhalb der Cut-Off-Werte von Huber et al., zum anderen mit denen die außerhalb dieser Cut-Off-Werte lagen, zeigt sich, dass bei beiden der mittlere absolute Bias gering ist. Unterschiede sind dagegen bei der Streuung um diesen Mittelwert und den Limits of Agreement zu erkennen. Diese liegen in der Datengruppe außerhalb

der angewandten Cut-Off-Werte bei  $-1,76 \text{ l/min/m}^2$  und  $1,76 \text{ l/min/m}^2$ , gegenüber  $-1,07 \text{ l/min/m}^2$  und  $1,28 \text{ l/min/m}^2$  in der Gruppe innerhalb der Cut-Off-Werte.

Im Vergleich hierzu fiel, bei ebenfalls geringem mittlerem Bias der Unterschied der Limits of Agreement durch Anwendung des Trendalarms mit Werten von  $1,95 \text{ l/min/m}^2$  und  $-1,83 \text{ l/min/m}^2$  bei angezeigtem Trendalarm, im Vergleich zu  $1,39 \text{ l/min/m}^2$  und  $-1,26 \text{ l/min/m}^2$  wenn dieser nicht angezeigt wurde, etwas geringer aus.

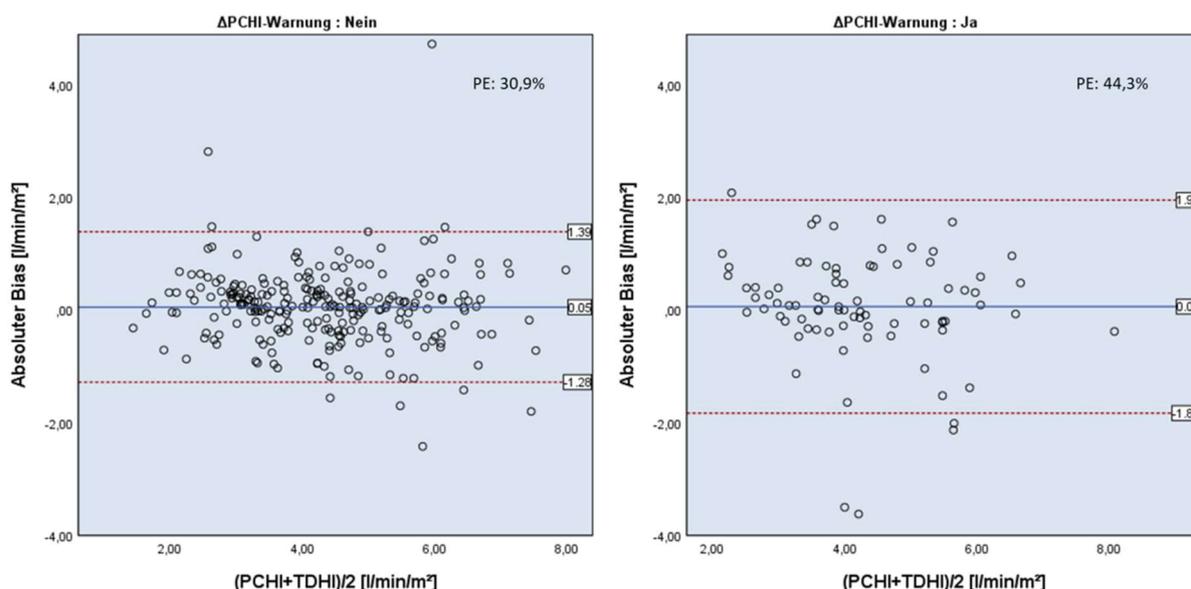


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramme;  $\Delta$ PCHI-Anzeige ja/nein

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 20\%$  im vorliegenden Datenkollektiv in Form einer Kontingenztafel veranschaulicht:

	Außerhalb des Cut-Offs	Innerhalb des Cut-Offs	Gesamt
Relativer Bias $\geq 20\%$	46	16	62
Relativer Bias $< 20\%$	116	151	267
Gesamt	162	167	329

Tabelle 31: Kontingenztafel |rel. Bias|  $\geq 20\%$  und Cut-Offs nach Huber et al.

	PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
rel. Bias  $\geq 20\%$	0,28	0,90	0,74	0,57

Tabelle 32: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Cut-Offs für |rel. Bias|  $\geq 20\%$  von Huber et al.

Es ergibt sich im vorliegenden Datenkollektiv eine gute Sensitivität von 74% bei einer noch ordentlichen Spezifität von 57%. Der Positive Prädiktive Wert liegt mit 28% eher

niedrig. Der Negativ Prädiktive Wert ist dafür mit 90% sehr hoch. Damit liegen diese Werte jedoch unterhalb der von Huber et al. statistisch errechneten zu erwartenden Sensitivität und Spezifität.

Da sowohl die Vorhersage des Bias als auch die Berechnung des Bias selbst auf einem einzelnen PCHI-Wert beruhen, wurde der Einfluss einer hohen Schlagvolumenvariabilität auf die Güte der Vorhersage untersucht. Hierfür wurden die Cut-Off-Werte zusätzlich getrennt für die Fälle, in denen die  $SVV \geq 10\%$  lag, und alle bei denen dies nicht der Fall war untersucht:

	Außerhalb des Cut-Offs	Innerhalb des Cut-Offs	Gesamt
<b>Relativer Bias <math>\geq 20\%</math></b>	24	12	36
<b>Relativer Bias <math>&lt; 20\%</math></b>	62	102	164
<b>Gesamt</b>	86	114	200

$SVV \geq 10\%$

	Außerhalb des Cut-Offs	Innerhalb des Cut-Offs	Gesamt
<b>Relativer Bias <math>\geq 20\%</math></b>	16	2	18
<b>Relativer Bias <math>&lt; 20\%</math></b>	49	43	92
<b>Gesamt</b>	65	45	110

$SVV < 10\%$

**Tabelle 33: Kontingenztafeln  $|\text{rel. Bias}| \geq 20\%$  und Cut-Offs nach Huber et al., getrennt für  $SVV \geq 10\%$  und  $SVV < 10\%$**

		PPW	NPW	Sensitivität	Spezifität
<b><math>SVV \geq 10\%</math></b>	<b><math> \text{rel. Bias}  \geq 20\%</math></b>	0,28	0,89	0,67	0,62
<b><math>SVV &lt; 10\%</math></b>	<b><math> \text{rel. Bias}  \geq 20\%</math></b>	0,25	0,96	0,89	0,47

**Tabelle 34: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW der Cut-Offs für  $|\text{rel. Bias}| \geq 20\%$  von Huber et al., getrennt für  $SVV \geq 10\%$  und  $SVV < 10\%$**

Hier zeigt sich, dass die Sensitivität mit 89% gegenüber 67% bei einer geringen Schlagvolumenvariabilität deutlich besser ist, als wenn diese größer als 10% ist. Die Spezifität ist hingegen mit 47% in der Gruppe mit niedriger Schlagvolumenvariabilität noch etwas unterhalb der mit hoher SVV (62%). Der negativ prädiktive Wert unterscheidet sich in beiden Gruppen nur gering, während der positiv prädiktive Wert mit 96% bei geringer SVV noch besser als der bei hoher SVV schon sehr gute Wert von 89% liegt.

Des Weiteren wurde die Prozentuale Korrektur getrennt für die beiden Gruppen innerhalb und außerhalb der berechneten Cut-Offs berechnet:

	N	Maximum	Mittelwert	SD	Anzahl Fälle Korrektur $\geq 15\%$
<b> Korrektur PCHI  außerhalb Cut-Off</b>	155	240,17	17,48	25,74	64/162 (40%)
<b> Korrektur PCHI  innerhalb Cut-Off</b>	174	131,11	9,96	12,55	37/164 (22%)

**Tabelle 35: Getrennte Betrachtung der Prozentualen Korrektur innerhalb und außerhalb des Cut-Offs nach Huber et al.**

Anhand der Tabelle ist zu erkennen, dass Werte, welche außerhalb des Cut-Offs lagen in 40% der Fälle eine von Boyle et al. als klinisch relevante Prozentuale Korrektur von  $\geq 15\%$  überschritten, während dies von den 174 Messungen in denen PCHI-TDHI(base%) innerhalb der gewählten Cut-Offs lag nur in 22% der Fall war, bei einer deutlich verbesserten durchschnittlichen prozentualen Korrektur von  $9,96 \pm 12,55\%$  gegenüber  $17,48 \pm 25,74\%$  in der Gruppe mit PCHI-TDHI(base%) außerhalb des Cut-Offs.

Wie auch bereits bei der statistischen Auswertung der integrierten Alarmfunktion, wurde auch für die Cut-Off-Werte nach Huber et al. jeweils der Percentage Error für die Werte innerhalb und diese außerhalb der Cut-Off-Werte berechnet. Für die innerhalb der Cut-Off-Werte beträgt der Percentage Error 27,1%, während er für die Datenpaare außerhalb der Cut-Off-Werte 40,8% beträgt. Es ist somit auch durch getrennte Berechnung der Percentage Errors erkennbar, dass durch die Anwendung dieser Cut-Off-Werte die Fälle besser erkannt werden, in denen die Pulskonturanalyse nicht zuverlässig ist. In diesem Fall kann sogar durch Anwendung der Grenzwerte die von Critchley und Critchley als akzeptabel angegebene Grenze von 30% unterschritten werden.

## 5.10 Analysen potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias

Ziel dieser Studie war es anhand von durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse zu ermittelnden Parametern oder anderen hämodynamischen Parametern und insbesondere auch deren Veränderung über die Zeit, eine Vorhersage über den zu erwartenden Bias eines durch Thermodilution neu bestimmten TDHI gegenüber dem PCHI treffen zu können. Somit soll der richtige Zeitpunkt für eine Neukalibrierung des Gerätes determinieren werden können.

### 5.10.1 Korrelationsanalysen

In folgender Tabelle sind die Korrelationskoeffizienten (KK) potenzieller Prädiktoren des absoluten (AB) und des relativen Bias (RB) eingetragen. Es sind diejenigen Werte farblich markiert, bei denen die Korrelation statistisch auf dem Niveau 0,05 (hellrot) beziehungsweise 0,01 (dunkleres rot) signifikant sind. Untersucht wurden das Zeitintervall seit der letzten Thermodilutionsmessung, der absolute PCHI, die absolute Differenz zwischen PCHI und zuletzt gemessenem TDHI, dieselbe Differenz relativ zum alten TDHI ( $PCHI - TDHI(base\%)$ ), und absolute und relative Differenz des systolischen, des diastolischen sowie des mittleren arteriellen Blutdruckes und des Pulsdrucks. Zusätzlich wurde ein von Huber et al. entwickelter Kalibrationsindex an dem neuen Datenkollektiv untersucht. Dieser wurde durch Huber et al. aus den Daten in ihrem Patientenkollektiv mit dem Ziel entwickelt, aus dem Parameter-Paar PCHI und TDHI(base) den absoluten Bias schätzen zu können [110].

$$Bias = 0,208 - 0,528 \times (PCHI - TDHI(base)) - 0,052 \times PCHI$$

Auch bei der ersten Reevaluation des Kalibrationsindex an einem unabhängigen Datenkollektiv konnte dieser gute Ergebnisse liefern. Im Folgenden wird er nun neben den anderen hämodynamischen Parameter an diesem neuen, unabhängigen Datenkollektiv, diesmal mit undefinierten Zeitintervallen, auf sein Vorhersagepotential für den absoluten und relativen Bias untersucht.

Um eine Fehlerquelle durch Mehrfachmessungen bei einzelnen Patienten auszuschalten, wurden die Korrelationsanalysen getrennt sowohl für alle Messungen als auch für nur die erste, die ersten zwei, drei oder vier Messungen aller Patienten durchgeführt. Messungen von Patienten, bei denen keine ausreichende Anzahl von Messungen durchgeführt wurde, wurden in diesen Fällen nicht berücksichtigt.

		Korrelation nach Spearman Rho									
		Alle Messungen		Jede 1. Messung		Erste 2 Messungen		Erste 3 Messungen		Erste 4 Messungen	
		n=329		n=70		n=110		n=132		n=124	
		AB	RB	AB	RB	AB	RB	AB	RB	AB	RB
Kalibrationsindex	KK	0,545	0,553	0,590	0,587	0,511	0,529	0,487	0,491	0,535	0,524
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PCHI-TDHI(base)	KK	-0,533	-0,529	-0,566	-0,556	-0,508	-0,512	-0,467	-0,457	-0,508	-0,491
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PCHI-TDHI(base%)	KK	-0,531	-0,537	-0,577	-0,584	-0,515	-0,527	-0,468	-0,462	-0,504	-0,493
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
$\Delta$ SVRI	KK	0,452	0,447	0,461	0,456	0,503	0,502	0,477	0,489	0,537	0,552
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
$\Delta$ SVRI(%)	KK	0,447	0,444	0,479	0,456	0,512	0,508	0,486	0,492	0,533	0,537
	Sig	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PCHI	KK	-0,333	-0,385	-0,400	-0,455	-0,284	-0,346	-0,355	-0,410	-0,454	-0,473
	Sig	0,000	0,000	0,001	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
$\Delta$ MAP	KK	-0,133	-0,131	0,011	0,037	-0,056	-0,056	-0,106	-0,099	-0,137	-0,114
	Sig	0,016	0,018	0,925	0,763	0,559	0,561	0,227	0,259	0,129	0,206
$\Delta$ MAP(%)	KK	-0,123	-0,121	0,010	0,035	-0,052	-0,050	-0,093	-0,085	-0,120	-0,096
	Sig	0,026	0,029	0,934	0,772	0,591	0,605	0,288	0,334	0,185	0,287
$\Delta$ Psys	KK	-0,121	-0,115	-0,015	0,005	-0,079	-0,068	-0,160	-0,157	-0,136	-0,125
	Sig	0,028	0,036	0,902	0,966	0,410	0,480	0,067	0,073	0,131	0,166
$\Delta$ Psys(%)	KK	-0,114	-0,108	0,006	0,024	-0,072	-0,060	-0,148	-0,142	-0,116	-0,104
	Sig	0,039	0,051	0,963	0,842	0,452	0,531	0,089	0,104	0,198	0,248
$\Delta$ Pdia	KK	-0,102	-0,103	0,054	0,084	0,028	0,032	-0,114	-0,107	-0,207	-0,205
	Sig	0,065	0,062	0,654	0,491	0,771	0,737	0,195	0,223	0,021	0,023
$\Delta$ PP	KK	0,106	0,097	0,098	0,078	0,133	0,117	0,131	0,130	0,061	0,039
	Sig	0,054	0,079	0,419	0,523	0,165	0,225	0,136	0,137	0,503	0,663
$\Delta$ PP(%)	KK	0,109	0,100	0,105	0,087	0,150	0,135	0,129	0,128	0,041	0,018
	Sig	0,048	0,070	0,388	0,474	0,118	0,161	0,139	0,145	0,654	0,839
$\Delta$ Pdia(%)	KK	-0,086	-0,086	0,048	0,079	0,041	0,046	-0,102	-0,095	-0,192	-0,187
	Sig	0,120	0,119	0,691	0,518	0,671	0,632	0,244	0,277	0,033	0,037
Kalibrationsfreies Intervall	KK	-0,075	-0,083	-0,069	-0,064	-0,142	-0,143	-0,136	-0,154	-0,196	-0,206
	Sig	0,174	0,134	0,568	0,599	0,138	0,136	0,120	0,078	0,030	0,022

**Tabelle 36: Korrelationsanalysen potenzieller Prädiktoren für absoluten Bias (AB) und relativen Bias (RB). Gegenüberstellung des Korrelationskoeffizienten (KK) und der zweiseitigen Signifikanz (Sig) bei Berücksichtigung aller Messungen, der jeweils ersten Messung und der jeweils ersten zwei, ersten drei und ersten vier Messungen.**

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass der PCHI signifikant mit dem Bias (absolut und relativ) korreliert (n=329: r(AB)=0,333; r(RB)=-0,385, p<0,01). Noch bessere Werte zeigt die Differenz PCHI-TDHI(base) (n=329: r(AB)=-0,533; r(RB)=-0,529, p<0,01) und auch die relativen Werte PCHI-TDHI(base%) (n=329: r(AB)=-0,531; r(RB)=-0,537, p<0,01). Ebenfalls eine signifikante Korrelation zeigte die Differenz des SVRI(n=329: r(AB)=0,452; r(RB)=0,447, p<0,01) sowie dieser Wert relativ zu dem bei der letzten Thermodilution gemessenen Wert( $\Delta$ SVRI(%)) (n=329: r(AB)=0,447; r(RB)=0,444, p<0,01). Dies wird auch dann bestätigt, und zwar ebenfalls in allen

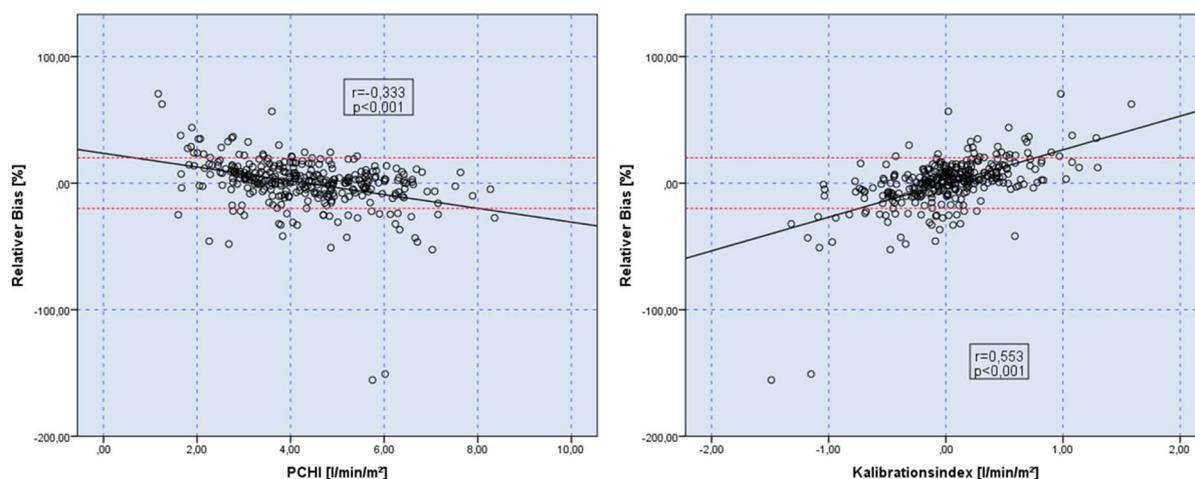
Analysen bei einem Signifikanzniveau  $p < 0,01$  wenn nur die erste Messung, oder die ersten zwei, drei oder vier Messungen eines jeden Patienten berücksichtigt werden, so dass nicht von einer Beeinträchtigung der Daten durch Mehrfachmessungen an einzelnen Patienten ausgegangen werden muss.

Die stärkste Korrelation fand sich bei der Analyse des durch Huber et al. zu diesem Zweck entwickelten Kalibrationsindex ( $n=329$ ;  $r(AB)=0,545$ ;  $r(RB)=0,553$ ,  $p < 0,01$ ).

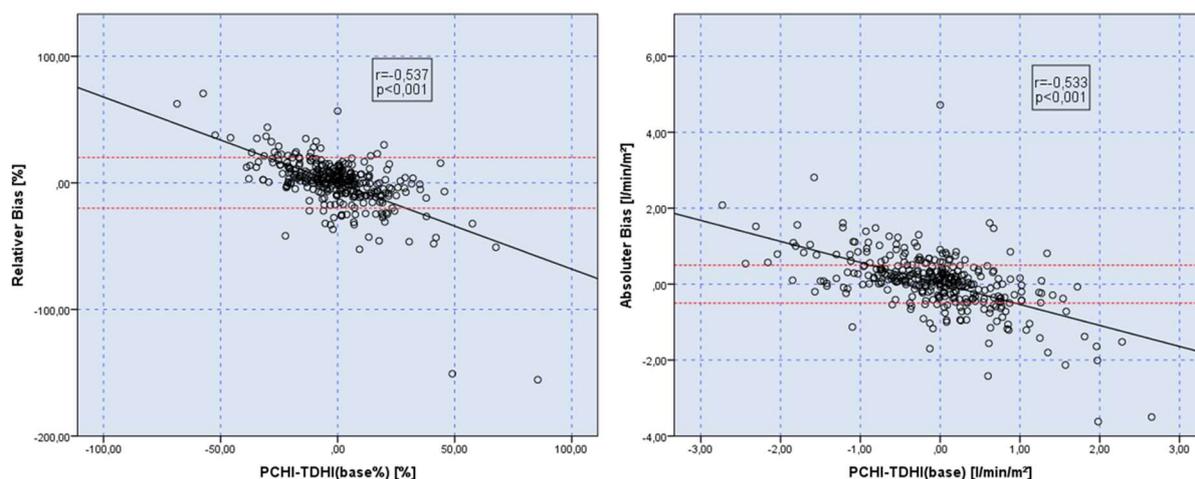
Ebenfalls signifikant bei einem Niveau von 0,05 ist die Korrelation von absolutem und relativem Bias mit  $\Delta MAP$ ,  $\Delta MAP(\%)$  und  $\Delta P_{sys}$  sowie die des absoluten Bias mit  $\Delta P_{sys}(\%)$ . Allerdings galt dies nur bei Berücksichtigung aller 329 Messungen.

Für alle anderen Parameter, insbesondere der vergangenen Zeit seit der letzten Thermodilution konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Zur weiteren Veranschaulichung dieser Ergebnisse werden diese im Folgenden noch als Streudiagramm veranschaulicht.



**Abbildung 20: Relativer Bias vs. Kalibrationsindex und relativer Bias vs. PCHI**



**Abbildung 21: Relativer und Absoluter Bias vs. PCHI-TDHI(base%)**

Abbildung 20 und Abbildung 21 veranschaulichen die Korrelation zwischen PCHI-TDHIbase (absolut und relativ) sowie dem Kalibrationsindex und PCHI selbst und dem relativen beziehungsweise absoluten Bias. Mit Ausnahme von PCHI-TDHI(base) gilt ein stärkerer Zusammenhang der Parameter mit dem relativen Bias als dem absoluten Bias, weshalb dieser zur graphischen Darstellung gewählt wurde.

Zur besseren Übersicht, wann eine Abweichung als klinisch relevant zu werten ist wurden in Form einer rot gestrichelten Linie die Grenzwerte für relevanten Bias,  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> für den absoluten, und  $\geq 20\%$  für den relativen Bias eingetragen. Liegt ein Messwert über +0,5 l/min/m<sup>2</sup> oder +20%, beziehungsweise unter -0,5 l/min/m<sup>2</sup> oder -20% so ist dies als ein klinisch relevanter Bias anzusehen.

In Abbildung 20 links kann des Weiteren erneut abgelesen werden, dass der HI durch die Pulskonturanalyse bei hohen Werten tendenziell überschätzt, und bei niedrigeren Werten unterschätzt wird, wie bereits in Kapitel 5.4 bei der zeitunabhängigen univariaten Analyse von PCHI versus TDHIneu festgestellt werden konnte.

### 5.10.2 ROC-Kurven-Analysen

In der Korrelations-Analyse zeigte sich, wie bereits in den Vorstudien, dass der Kalibrationsindex, PCHI-TDHI(base), PCHI-TDHI(base%) und PCHI sowie SVRI und SVRI(%) signifikant unabhängig mit dem absoluten und relativen Bias korrelieren. Um noch genauer analysieren zu können, ob und mit welcher Sensitivität und Spezifität diese Parameter den absoluten und relativen Bias vorherzusagen

vermögen wurde für jeden dieser sechs Parameter jeweils für die verschiedenen Bias-Grenzwerte eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse durchgeführt (vgl. Kapitel 5.8.3).

In den folgenden Tabellen werden die ROC-AUC für alle auch in Kapitel 5.10.1 getestete Parameter und die verschiedenen Biasgrenzen 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 15% und 20% in der Form eines Thermoplots zusammengefasst dargestellt. Die AUC-Werte werden im Thermoplot durch eine farbliche Kodierung veranschaulicht. Dabei entsprechen hellrot bis dunkelrot hinterlegte Werte einer guten bis sehr guten Vorhersagekraft und weiße bis blaue Werte einer schwachen bis zu keiner Vorhersagekraft. Werte, die in etwa eine AUC von 0.5 haben, also dem Zufall entsprechende Werte, sind dunkelblau hinterlegt.

	AUC		
	absoluter Bias ≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	absoluter Bias ≤-0,5 l/min/m <sup>2</sup>	∅
Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,75	0,788	0,769
PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,756	0,781	0,769
PCHI-TDHI(base%) [%]	0,761	0,771	0,766
ΔSVRI	0,741	0,722	0,732
ΔSVRI(%) [%]	0,735	0,728	0,732
PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,593	0,711	0,652
ΔMAP [mmHg]	0,6	0,564	0,582
ΔMAP(%) [%]	0,596	0,561	0,578
ΔPsys [mmHg]	0,593	0,555	0,574
ΔPsys(%) [%]	0,588	0,555	0,572
ΔPP(%) [%]	0,573	0,571	0,572
ΔPP [mmHg]	0,57	0,568	0,569
ΔPdia [mmHg]	0,589	0,541	0,565
ΔPdia(%) [%]	0,584	0,533	0,559
Kalibrationsfreies Intervall [min]	0,53	0,559	0,544

Tabelle 37: Thermoplot für die absoluten Biasgrenzen ≥0,5 l/min/m<sup>2</sup> und ≤-0,5 l/min/m<sup>2</sup> (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC)

	AUC		
	relativer Bias ≥15%	relativer Bias ≤-15%	Ø
Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,792	0,762	0,777
PCHI-TDHI(base%) [%]	0,774	0,764	0,769
PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,763	0,77	0,767
ΔSVRI	0,751	0,736	0,743
ΔSVRI(%) [%]	0,741	0,739	0,74
PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,739	0,619	0,679
Kalibrationsfreies Intervall [min]	0,577	0,549	0,563
ΔMAP [mmHg]	0,565	0,532	0,549
ΔMAP(%) [%]	0,564	0,528	0,546
ΔPdia [mmHg]	0,568	0,524	0,546
ΔPsys [mmHg]	0,532	0,554	0,543
ΔPsys(%) [%]	0,526	0,557	0,542
ΔPdia(%) [%]	0,565	0,514	0,54
ΔPP(%) [%]	0,503	0,571	0,537
ΔPP [mmHg]	0,504	0,561	0,533

Tabelle 38: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen ≥15% und ≤-15% (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC)

	AUC		
	relativer Bias ≥20%	relativer Bias ≤-20%	Ø
Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,771	0,822	0,797
PCHI-TDHI(base%) [%]	0,771	0,821	0,796
PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,776	0,789	0,783
ΔSVRI	0,756	0,736	0,746
PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,831	0,653	0,742
ΔSVRI(%) [%]	0,737	0,739	0,738
Kalibrationsfreies Intervall [min]	0,572	0,562	0,567
ΔMAP [mmHg]	0,511	0,581	0,546
ΔPdia(%) [%]	0,527	0,562	0,545
ΔMAP(%) [%]	0,508	0,581	0,545
ΔPdia [mmHg]	0,518	0,567	0,543
ΔPsys [mmHg]	0,531	0,54	0,536
ΔPsys(%) [%]	0,533	0,537	0,535
ΔPP [mmHg]	0,501	0,565	0,533
ΔPP(%) [%]	0,495	0,574	0,535

Tabelle 39: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen ≥20% und ≤-20% (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC)

Aus der Übersicht über die ROC-Analysen für die Biasgrenzen 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 15% und 20% mittels einer Thermoplot-Darstellung kann entnommen werden, dass für alle drei Grenzwerte die Performance des Kalibrationsindex, des PCHI-TDHI(base%) sowie PCHI-TDHI(base) für die Vorhersage des Bias am besten geeignet sind. Bei der Biasgrenze 15% und 20% verzeichnet der Kalibrationsindex im Durchschnitt etwas bessere ROC-AUC im Vergleich zu PCHI-TDHI(base%) und PCHI-TDHI(base), während die durchschnittliche ROC-AUC für den Kalibrationsindex und PCHI-TDHI(base%) für die Biasgrenze 0,5 l/min/m<sup>2</sup> gleich sind. Etwas schlechter, jedoch immer noch mit guten durchschnittlichen ROC-AUC zwischen 0,652 und 0,746 schneiden  $\Delta$ SVRI,  $\Delta$ SVRI(%) und der PCHI ab. Für alle Biasgrenzen ist zu erkennen, dass die ROC-AUC für das kalibrationsfreie Zeitintervall bei ROC-AUC von 0,544-0,567 eine Vorhersagekraft für den Bias nahe dem Zufall hat, das heißt, dass diese als Vorhersageparameter nicht geeignet ist.

Im Folgenden werden die sechs Parameter mit den vielversprechendsten AUC Kalibrationsindex, PCHI-TDHI(base%), PCHI-TDHI(base),  $\Delta$ SVRI,  $\Delta$ SVRI(%) und PCHI auf ihre Vorhersagekraft für die zuvor festgelegten Biasgrenzwerte absoluter Bias  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> und  $\leq -0,5$  l/min/m<sup>2</sup> sowie relativer Bias  $\geq 15\%$ ,  $\leq -15\%$ ,  $\geq 20\%$  und  $\leq -20\%$  untersucht.

5.10.2.1 ROC-Kurven-Analyse für einen absoluten Bias  $\geq +0,5$  l/min/m<sup>2</sup>

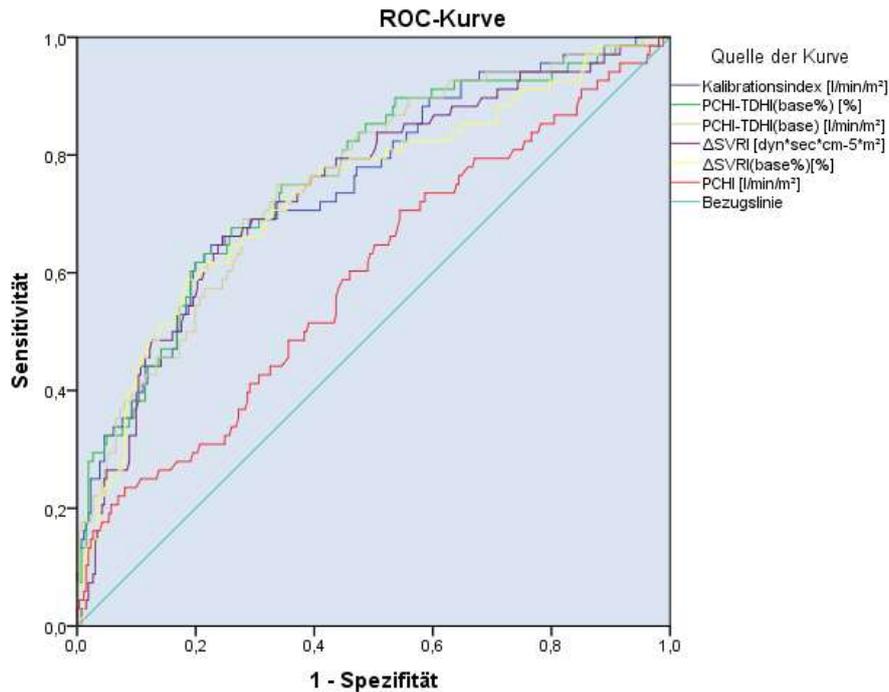


Abbildung 22: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex[l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>], ΔSVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>], ΔSVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kalibrationsindex	0,750	0,034	<0,001	0,683	0,817
PCHI-TDHI(base%)	0,761	0,033	<0,001	0,695	0,827
PCHI-TDHI(base)	0,756	0,033	<0,001	0,692	0,821
ΔSVRI	0,741	0,035	<0,001	0,673	0,809
ΔSVRI(%)	0,735	0,036	<0,001	0,664	0,806
PCHI	0,593	0,040	0,018	0,515	0,671

Tabelle 40: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex[l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>], ΔSVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>], ΔSVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> war die AUC für die Prädiktoren PCHI-TDHI(base) 0,756, PCHI-TDHI(base%) 0,761 und Kalibrationsindex 0,750 und so in einem guten Bereich. Auch ΔSVRI zeigte mit 0,741 und ΔSVRI(%) mit 0,735 gute Ergebnisse. Das Ergebnis für den PCHI ist mit einer AUC knapp unter 0,6 deutlich schwächer und näher am Zufall bei einem p<0,05. Bei den anderen Ergebnissen war p<0,001. Alle Ergebnisse sind somit bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant.

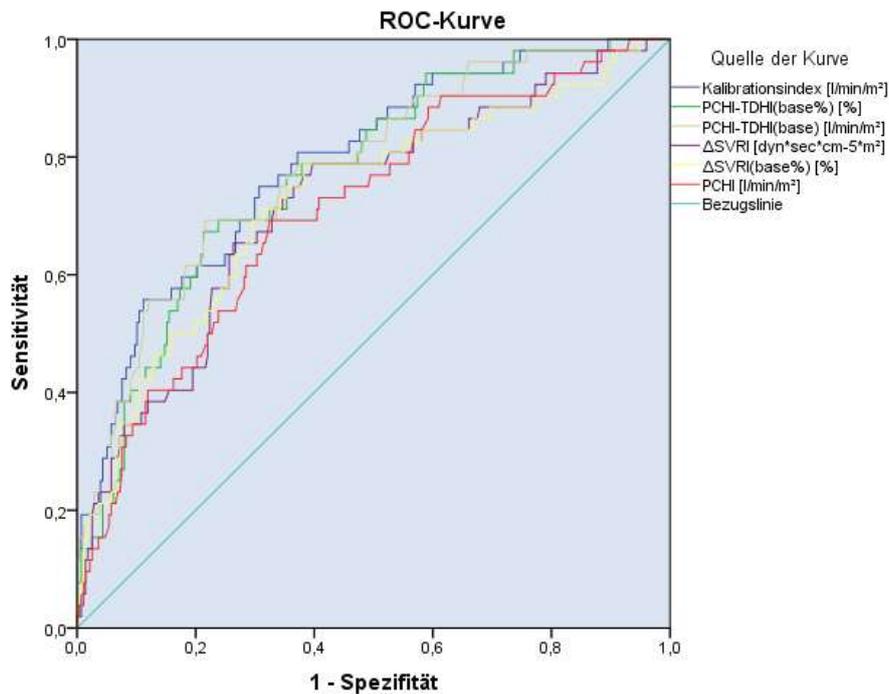
5.10.2.2 ROC-Kurven-Analyse für einen absoluten Bias  $\leq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>

Abbildung 23: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\leq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kalibrationsindex	0,788	0,034	<0,001	0,722	0,855
PCHI-TDHI(base)	0,781	0,035	<0,001	0,712	0,849
PCHI-TDHI(base%)	0,771	0,034	<0,001	0,704	0,838
$\Delta$ SVRI(%)	0,728	0,041	<0,001	0,647	0,808
$\Delta$ SVRI	0,722	0,040	<0,001	0,644	0,800
PCHI	0,711	0,039	<0,001	0,634	0,788

Tabelle 41: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\leq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Für die Vorhersage eines absoluten Bias  $\leq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> war die AUC für die Prädiktoren PCHI bei 0,711 und somit etwas niedriger als die anderen drei Vorhersageparameter PCHI-TDHI(base) mit 0,781, PCHI-TDHI(base%) mit 0,771 und dem Kalibrationsindex mit 0,788. Dazwischen liegen die Ergebnisse für  $\Delta$ SVRI(%) mit 0,728 und  $\Delta$ SVRI mit 0,722. Alle Ergebnisse sind bei einem 95%-Konfidenzintervall mit  $p < 0,001$  signifikant.

5.10.2.3 ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias  $\geq 15\%$

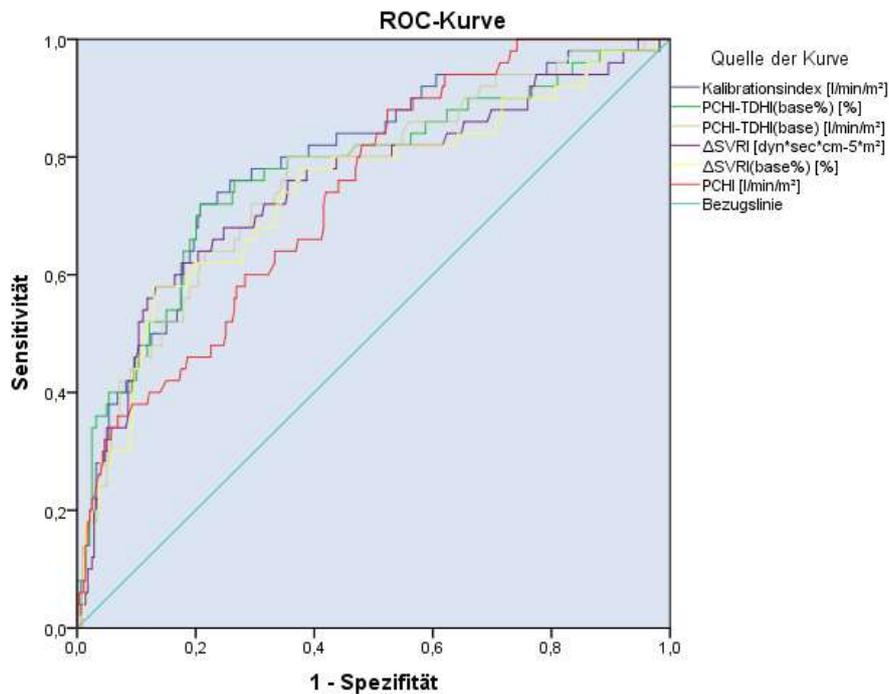


Abbildung 24: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 15\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m²], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m²], ΔSVRI [dyn\*sec\*cm⁻⁵\*m²], ΔSVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m²].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Kalibrationsindex	0,792	0,036	<0,001	0,722	0,861
PCHI-TDHI(base%)	0,774	0,040	<0,001	0,696	0,853
PCHI-TDHI(base)	0,763	0,038	<0,001	0,688	0,837
ΔSVRI	0,751	0,042	<0,001	0,669	0,833
ΔSVRI(base%)	0,741	0,042	<0,001	0,658	0,823
PCHI	0,739	0,036	<0,001	0,669	0,808

Tabelle 42: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 15\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m²], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m²], ΔSVRI [dyn\*sec\*cm⁻⁵\*m²], ΔSVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m²].

Die AUC für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 15\%$  ist für alle vier untersuchten Parameter mit  $>0,7$  in einem hohen Bereich, die des Kalibrationsindex liegt mit 0,792 sogar nur knapp unter 0,8. Die AUC von PCHI beträgt 0,739, von ΔSVRI(%) 0,741, von ΔSVRI 0,751, von PCHI-TDHI(base) 0,763 und von PCHI-TDHI(base%) 0,774. Alle Ergebnisse sind mit  $p < 0,001$  bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant.

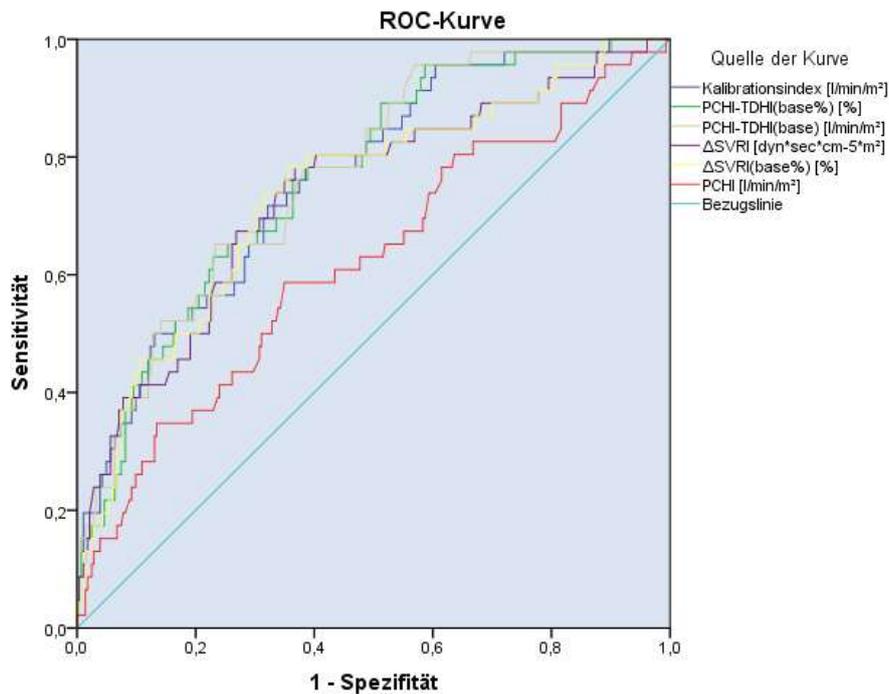
5.10.2.4 ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias  $\leq -15\%$ 

Abbildung 25: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -15\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PCHI-TDHI(base)	0,770	0,035	<0,001	0,700	0,839
PCHI-TDHI(base%)	0,764	0,036	<0,001	0,694	0,834
Kalibrationsindex	0,762	0,036	<0,001	0,691	0,834
$\Delta$ SVRI(%)	0,739	0,041	<0,001	0,658	0,820
$\Delta$ SVRI	0,736	0,042	<0,001	0,653	0,818
PCHI	0,619	0,047	0,010	0,527	0,711

Tabelle 43: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -15\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Bei den Vorhersageparametern PCHI-TDHI(base) ist die AUC für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -15\%$  mit 0,770, bei PCHI-TDHI(base%) mit 0,764 und beim Kalibrationsindex mit 0,762 bei  $p < 0,001$  in einem hohen Bereich, wobei in diesem Fall PCHI-TDHI(base) und PCHI-TDHI(base%) höhere AUC vorweisen als der Kalibrationsindex. Darunter, jedoch ebenfalls mit guten AUC liegen  $\Delta$ SVRI(%) mit 0,739 und  $\Delta$ SVRI mit 0,736 bei  $p < 0,001$ . Die AUC für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -15\%$  durch PCHI liegt dagegen mit 0,619 bei  $p < 0,05$  niedriger.

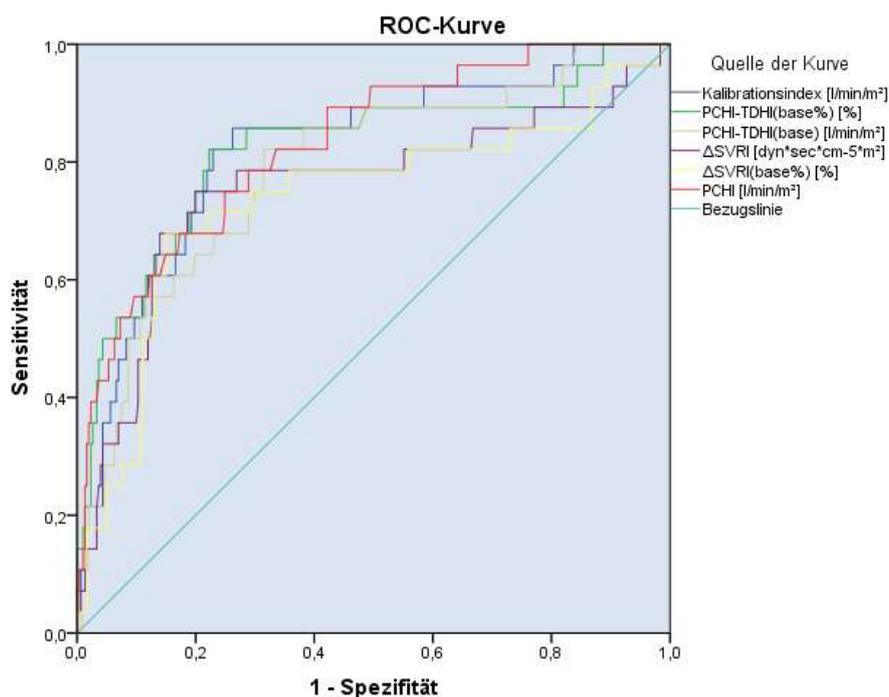
5.10.2.5 ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias  $\geq 20\%$ 

Abbildung 26: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 20\%$  durch den Kalibrationsindex [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ],  $\Delta\text{SVRI}$  [ $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ],  $\Delta\text{SVRI}(\%)$  [%] und PCHI [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PCHI	0,831	0,041	<0,001	0,751	0,910
Kalibrationsindex	0,822	0,044	<0,001	0,736	0,908
PCHI-TDHI(base%)	0,821	0,050	<0,001	0,724	0,919
PCHI-TDHI(base)	0,789	0,047	<0,001	0,698	0,881
$\Delta\text{SVRI}$	0,756	0,059	<0,001	0,641	0,871
$\Delta\text{SVRI}(\%)$	0,737	0,059	<0,001	0,621	0,853

Tabelle 44: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 20\%$  durch den Kalibrationsindex [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ],  $\Delta\text{SVRI}$  [ $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ],  $\Delta\text{SVRI}(\%)$  [%] und PCHI [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ].

Die AUC des Vorhersageparameters PCHI für die Vorhersage eines relativen Bias  $\geq 20\%$  liegt bei 0,831, von PCHI-TDHI(base%) bei 0,821 und die des Kalibrationsindex bei 0,822, womit alle drei in einem sehr hohen Bereich liegen. Auch die AUC von PCHI-TDHI(base) mit 0,789, von  $\Delta\text{SVRI}$  mit 0,756 und von  $\Delta\text{SVRI}(\%)$  mit 0,737 sind zwar im Vergleich niedriger, jedoch ebenfalls noch in einem hohen Bereich. Alle Ergebnisse sind mit  $p < 0,001$  bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant.

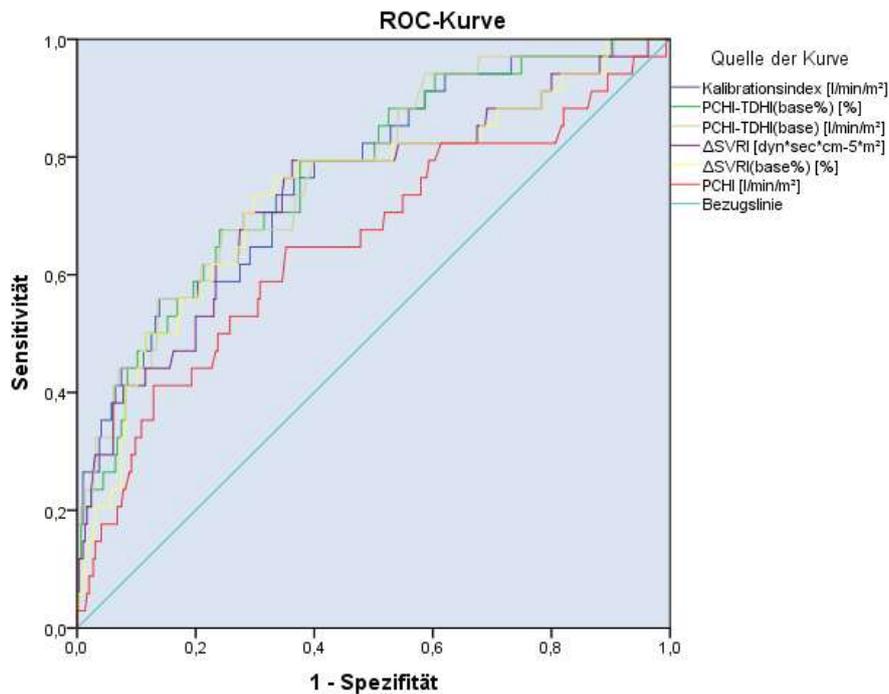
5.10.2.6 ROC-Kurven-Analyse für einen relativen Bias  $\leq -20\%$ 

Abbildung 27: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -20\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Testergebnisvariablen	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
PCHI-TDHI(base)	0,776	0,043	<0,001	0,692	0,860
Kalibrationsindex	0,771	0,044	<0,001	0,685	0,857
PCHI-TDHI(base%)	0,771	0,043	<0,001	0,687	0,855
$\Delta$ SVRI(%)	0,739	0,049	<0,001	0,642	0,836
$\Delta$ SVRI	0,736	0,050	<0,001	0,638	0,834
PCHI	0,653	0,055	0,003	0,546	0,760

Tabelle 45: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -20\%$  durch den Kalibrationsindex [l/min/m<sup>2</sup>], PCHI-TDHI(base%) [%], PCHI-TDHI(base) [l/min/m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI [dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>],  $\Delta$ SVRI(base%) [%] und PCHI [l/min/m<sup>2</sup>].

Für die Vorhersage eines relativen Bias  $\leq -20\%$  liegen die AUC von PCHI-TDHI(base) bei 0,776, von PCHI-TDHI(base%) bei 0,771 und vom Kalibrationsindex bei 0,771. Dies ist für alle drei Parameter eine gute Vorhersage. Etwas darunter liegen  $\Delta$ SVRI(%) mit 0,739 und  $\Delta$ SVRI mit 0,736, während die AUC des PCHI mit 0,635 noch niedriger liegt. Der p-Wert für PCHI beträgt 0,003 und für PCHI-TDHI(base), PCHI-TDHI(base%), den Kalibrationsindex,  $\Delta$ SVRI(%) und  $\Delta$ SVRI ist  $p < 0,001$ . Damit sind alle Ergebnisse bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant.

### 5.10.2.7 Aus ROC-Analyse ermittelte Trennwerte

Aus der ROC-Kurven-Analyse ergeben sich für jeden Wert eine Sensitivität und Spezifität für das Erkennen des jeweils untersuchten relativen oder absoluten Bias. Es werden hieraus Grenzwerte ermittelt, die in Zukunft mit hoher Sensitivität und Spezifität einen klinisch relevanten Bias vorhersagen können. Je nachdem wie hoch Sensitivität und Spezifität dieses Vorhersagetools sind, gibt dieses öfter oder weniger oft Alarm. Je höher die Spezifität desto weniger unnötige Thermodilutionen werden durchgeführt, ohne dadurch die Genauigkeit des PCHI zu verbessern. Andererseits könnten bei zu geringer Sensitivität Patienten „übersehen“ werden, bei denen eine Thermodilution zur Rekalibration bei hohem Bias notwendig wäre, dies jedoch nicht erkannt wurde. Dies birgt die Gefahr Therapieentscheidungen auf Basis falscher hämodynamischer Parameter zu treffen, mit der möglichen Folge einer Patientengefährdung. Da die Patientensicherheit durch Gewährleistung eines zuverlässigen Monitorings schwerer wiegt als eine Reduktion des Arbeitsaufwandes durch eine geringere Anzahl an durchzuführenden Thermodilutionsmessungen, soll die Sensitivität eines solchen Vorhersageinstrumentes mindestens 80% erreichen. Außerdem ist bei der Ermittlung der Trennwerte folgendes zu beachten:

Im Rahmen der ROC-Analyse wurde die Sensitivität und Spezifität jeweils getrennt für die Vorhersage eines negativen und positiven Bias berechnet. In der Praxis gilt jedoch für jeden Wert, den das Gerät anzeigt, und auf dem die Vorhersage beruht, dass der aus der Thermodilution möglicherweise resultierende Bias sowohl positiv als auch negativ sein kann. Dies führt dazu, dass sobald die Trennwerte praktisch angewandt werden die tatsächliche Sensitivität höher, und die Spezifität niedriger liegt als zuvor berechnet. Das liegt daran, dass jenseits des Trennwertes, welcher zum Beispiel mit einer bestimmten Sensitivität und Spezifität einen Bias von  $\geq 20\%$  vorhersagen kann, auch Werte fallen, bei denen der Bias  $\leq -20\%$  ist, und die bei Alarmierung entdeckt werden und so die Sensitivität steigern und andersherum.

Interessant für die Bestimmung der Trennwerte ist es aber letztendlich, welche Sensitivität und Spezifität dieser Grenzwert für den Gesamtbias  $\geq 20\%$  hat. Um dies zu errechnen, wurde in dieser Arbeit für jeden Grenzwert die Sensitivität für den positiven sowie den negativen Bias aus der ROC-Analyse berechnet. Um hieraus dann die Gesamtsensitivität für den klinisch relevanten Bias zu errechnen, wurden beide jeweils mit dem Anteil, den der jeweils positive und negative Bias an der

Gesamtheit relevanter Grenzwertüberschreitungen tragen multipliziert. Dies soll an einem Beispiel veranschaulicht werden: So war in 62 der 329 Fälle der Bias  $\geq 20\%$ , davon waren 45,16% größer oder gleich 20% (positive Abweichung) und 54,84% kleiner oder gleich -20% (negative Abweichung).

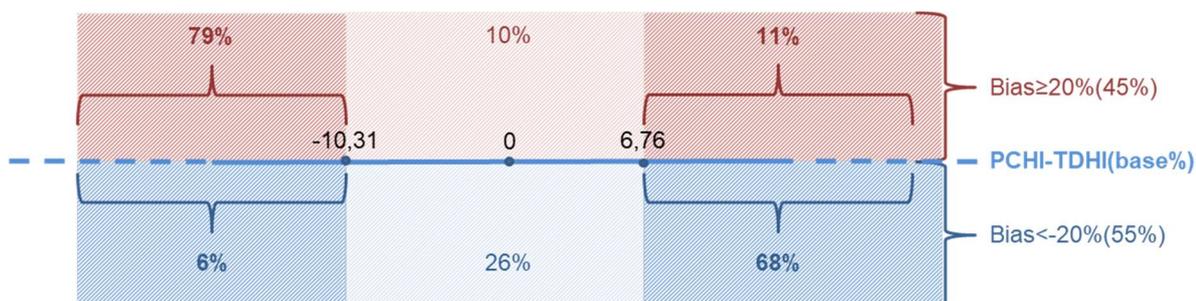


Abbildung 28: Beispielhafte Bestimmung der Sensitivität zweier Grenzwerte

Folglich wurde die Gesamtsensitivität eines mittels ROC-Analyse ermittelten Grenzwertes für die Vorhersage eines Bias  $\geq 20\%$  wie folgt berechnet:

$$\text{Gesamtsensitivität} =$$

$$\text{Sensitivität}(\text{Bias} \geq +20\%) \times ((+)\%) + \text{Sensitivität}(\text{Bias} \leq -20\%) \times ((-)\%)$$

(+)% = prozentualer Anteil aller positiven Biaswerte  $\geq +20\%$  an allen Grenzwertüberschreitungen  $\geq 20\%$ , im Beispiel 0,4516

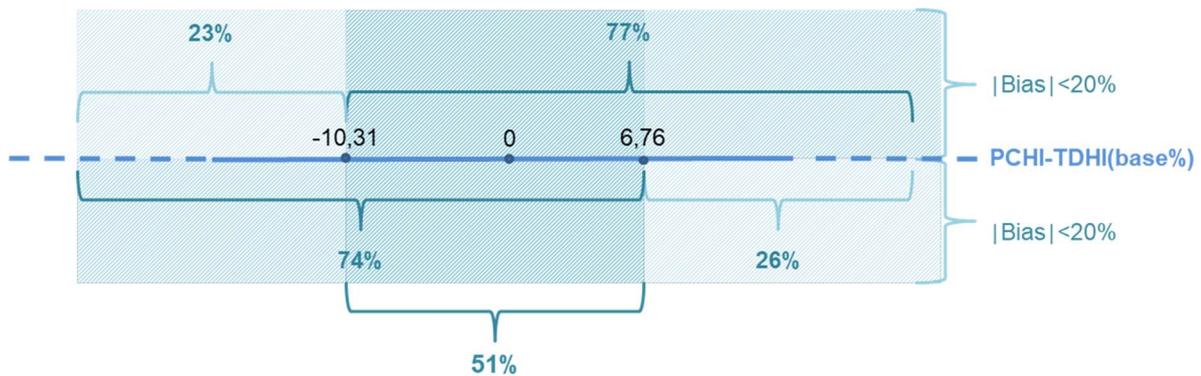
(-)% = prozentualer Anteil aller negativen Biaswerte  $\leq -20\%$  an allen Grenzwertüberschreitungen  $\geq 20\%$ , im Beispiel 0,5484

Um insgesamt eine Sensitivität von 80% zu erhalten, müssen die Gesamtsensitivitäten der beiden Grenzwerte addiert 80% ergeben. Es wurden deshalb jeweils zwei Cut-Off-Werte mit jeweils 40  $\pm$  5% Gesamtsensitivität für den positiven und negativen Bias ausgewählt, mit der Bedingung, dass beide addiert mindestens 80% ergaben bei einer höchstmöglichen Spezifität.

Für die Spezifität gilt dagegen, dass diese in der Praxis geringer ist als dann, wenn die Ermittlung aus der ROC-Analyse für positiven und negativen Bias getrennt erfolgt. Es wird hierbei die Spezifität jeweils nur für entweder den positiven oder den negativen Bias berechnet. Es fallen jedoch innerhalb der Cut-Off-Grenzen auch Werte, bei denen der Bias zwar klinisch relevant, aber mit anderem Vorzeichen versehen ist. Wenn zum Beispiel beim Cut-Off-Wert -9,21% die Spezifität für das richtige Erkennen des Falles Bias  $> -20\%$  (also nicht relevanter negativer Bias) 76% beträgt, so sind aber bei diesen 76% auch Werte enthalten bei denen der Bias  $\geq 20\%$

(relevanter, positiver Bias) ist. Diese werden also tatsächlich falsch als negativ erkannt, die Spezifität liegt in Wahrheit niedriger.

Aus diesem Grund wurden gesonderte ROC-Analysen für den Bias  $\geq 20\%$  durchgeführt. Hierüber konnte die Spezifität für den Bias  $\geq 20\%$  für die zuvor mit der Maßgabe einer Sensitivität  $\geq 80\%$  ermittelten Cut-Off Werte ermittelt werden. In folgender Grafik wird dies veranschaulicht:



**Abbildung 29: Beispielhafte Bestimmung der Spezifität zweier Grenzwerte**

Die Gesamtspezifität für den Bias  $\geq 20\%$  die beiden Cut-Off-Werte ergibt sich dann folgendermaßen:

$$\text{Gesamtspezifität} = 1 - ((1 - \text{Spezifität}(\text{Cut-Off1})) + (1 - \text{Spezifität}(\text{Cut-Off2})))$$

In folgender Tabelle sind die Cut-Off-Werte mit einer wie oben beschrieben ermittelten Mindestsensitivität von 80% und dabei höchstmöglicher Spezifität zusammengefasst. Zusätzlich wird der Youden-Index angegeben. Der Youden-Index fasst die Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests in einem Wert zusammen.

$$\text{Youden - Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Der Parameterwert mit dem maximalen Youden-Index ist also der Wert mit welchem theoretisch eine optimale Vorhersage getroffen werden kann. Allerdings besteht die Möglichkeit eines sehr hohen Youden-Index auch dann, wenn nur einer der beiden Qualitätsmerkmale besonders hohe Werte annimmt, so ist z.B. der Youden Index bei einer Sensitivität von 56% und einer Spezifität von 86% gering höher als bei einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 70%. Hier gäbe es zwar mehr falsch positive Ergebnisse, jedoch bei einer deutlich verbesserten Sensitivität, d.h. es werden weniger positive Fälle nicht erkannt. Entscheidend ist also nicht nur ein hoher

Youden Index, sondern auch, aus welchen Einzelwerten für die Sensitivität und Spezifität er sich zusammensetzt, und die Frage, ob Sensitivität und Spezifität gleich wichtig sind. Dies wurde in dieser Arbeit insofern berücksichtigt, dass die Sensitivität mit mindestens 80% festgelegt wurde. Trotzdem unterscheidet sich der Youden-Index zum Teil deutlich, und kann somit als Qualitätsmerkmal dienen.

Parameter	Bias	Cut-Off-Werte	Sensitivität	Spezifität	Youden Index
Kalibrationsindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤-0,07; ≥0,21	0,80	0,40	0,20
	≥15%	≤-0,07; ≥0,21	0,80	0,38	0,18
	≥20%	≤-0,21; ≥0,12	0,81	0,42	0,23
PCHI-TDHI(base%) [%]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤-5,17; ≥5,98	0,80	0,36	0,16
	≥15%	≤-8,92; ≥3,17	0,80	0,40	0,20
	≥20%	≤-10,31; ≥6,76	0,81	0,51	0,32
PCHI-TDHI(base) [l/min/m <sup>2</sup> ]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤-0,13; ≥0,33	0,80	0,38	0,18
	≥15%	≤-0,44; ≥0,06	0,80	0,34	0,14
	≥20%	≤-0,26; ≥0,26	0,81	0,40	0,21
ΔSVRI [dyn*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> ]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤-102; ≥165	0,80	0,43	0,23
	≥15%	≤-218; ≥104	0,81	0,47	0,28
	≥20%	≤-234; ≥165	0,82	0,56	0,38
ΔSVRI(base%) [%]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤-10,81; ≥11,61	0,80	0,44	0,24
	≥15%	≤-15,01; ≥9,02	0,80	0,48	0,28
	≥20%	≤-15,50; ≥13,27	0,82	0,55	0,37
PCHI [l/min/m <sup>2</sup> ]	≥0,5 l/min/m <sup>2</sup>	≤ 3,85; ≥4,77	0,80	0,26	0,06
	≥15%	≤3,77; ≥4,46	0,81	0,20	0,01
	≥20%	≤3,43; ≥4,67	0,82	0,36	0,18

Tabelle 46: Cut-Off-Werte

Bei einer Sensitivität von 80-81% zeigten die Trennwerte von PCHI-TDHI(base%) mit 51%, von ΔSVRI mit 55% und ΔSVRI(%) mit 53% die höchste Spezifität zur Vorhersage eines Bias≥20%, während diese bei allen anderen Vorhersageparametern bei unter 50% lag. Sie liegt somit unterhalb der von Huber et al. durch getrennte Berechnung ermittelten Trennwerte, jedoch nahe dem tatsächlich durch Anwendung dieser Cut-Off-Werte am vorliegenden Kollektiv erreichten 56% Spezifität, wobei die zu erwartende Sensitivität höher festgelegt wurde als die erreichten 74%.

## 6 Diskussion

Das erweiterte hämodynamische Monitoring ist in der heutigen Zeit nicht mehr aus der intensivmedizinischen Betreuung schwerstkranker Patienten wegzudenken. Ziel ist es, durch frühzeitige Erfassung von Veränderungen verschiedener hämodynamischer Parameter rechtzeitig eine zielgerichtete Therapie einleiten zu können. In den letzten Jahrzehnten gab es in diesem Bereich enorme Fortschritte, und so gibt es heute neben dem Goldstandard in Form des Pulmonalarterienkatheter noch eine Vielzahl weiterer Methoden des hämodynamischen Monitorings, insbesondere solche, die weniger invasiv sind. Viele von Ihnen ermöglichen ein verlässliches Monitoring bei geringerer Invasivität und somit selteneren Komplikationen. Dabei gibt es Methoden bei welchen die Werte kontinuierlich bestimmt und angezeigt werden, und solche die diskontinuierlich bei Bedarf oder periodisch angewandt werden. Der Herzindex ist hierbei eine wesentliche Zielgröße des hämodynamischen Monitorings [111]. Das PiCCO-System vereint mit der transpulmonalen Thermodilution und der arteriellen Pulsconturanalyse ein diskontinuierliches und ein kontinuierliches Messverfahren in einem Gerät.

Seit seiner Einführung 1997 war die Zuverlässigkeit zum einen des TDHI im Vergleich zum PAHI, zum anderen die Verlässlichkeit des kontinuierlich mittels Pulsconturanalyse ermittelten HI (PCHI) Gegenstand zahlreicher Studien. Es konnte eine gute Übereinstimmung des TDHI mit dem PAHI in unterschiedlichen Settings, zum Beispiel intraoperativ, bei Sepsis und septischem Schock oder Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion gezeigt werden [34, 112, 113]. Auch konnten mehrere Studien eine gute Kurzzeitgenauigkeit des PCHI zeigen. An Patienten mit verschiedenen Indikationen zum hämodynamischen Monitoring wurde der PCHI mit dem TDHI verglichen und eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden zumindest für kurze Intervalle zwischen den unterschiedlichen Methoden der HI-Bestimmung festgestellt. Studien zur Langzeitgenauigkeit des PCHI liegen dagegen nur wenige vor (Intervalle bis 6h und bis 44h) [94, 99].

Die durch Pulsconturanalyse errechneten kontinuierlichen Werte basieren auf den durch TPTD gemessenen Parametern. Um die Genauigkeit der Pulsconturanalyse zu gewährleisten muss das Gerät regelmäßig durch eine TPTD neu kalibriert werden. Lange gab es keine belastbaren Daten, die belegen, wann und unter welchen

Umständen eine Rekalibration der Pulskonturanalyse mittels TPTD notwendig ist. Die weiterhin geltende Empfehlung einer Rekalibration nach 8 Stunden ist ein Minimalkonsens. Alle anderen Umstände unter welchen laut Empfehlung eine Rekalibration erfolgen sollte sind nicht eindeutig einzuordnen und für den Kliniker nicht schnell zu erfassen. Für diesen wäre eine ins Gerät integrierte Entscheidungshilfe für oder wider eine Rekalibration, basierend auf den durch das Gerät selbst gemessenen Parametern wünschenswert.

Ziel der Vorstudien, auf denen auch diese Arbeit beruht, war es zunächst zu untersuchen, inwieweit die seit der letzten TPTD verstrichene Zeit tatsächlich Einfluss auf die Präzision der Pulskonturanalyse hat. Anschließend sollten diejenigen Parameter gefunden werden, welche am besten eine Ungenauigkeit, der durch Pulskonturanalyse berechneten HI-Werte vorherzusagen vermögen. Huber et al. zeigten, dass der PCHI selbst sowie die absolute und relative Veränderung des PCHI gegenüber dem zuletzt durch TPTD gemessenen TDHI gute Prädiktoren des absoluten und relativen Bias, also der Abweichung des PCHI zum tatsächlichen aktuellen TDHI sind. Diese Studie zeigte außerdem, dass kein Zusammenhang zwischen der Genauigkeit der Pulskonturanalyse und dem Zeitintervall seit der letzten TPTD besteht [103, 104]. Als Folge integrierte der Hersteller in seiner aktuellen Version des PiCCO2 eine Alarmfunktion, die als Entscheidungshilfe für den behandelnden Arzt dienen sollte.

Dieser Alarmfunktion und ihrer Vorhersagekraft bezüglich der Genauigkeit der Pulskonturanalyse galt in dieser Arbeit ein besonderes Interesse. Durch Anwendung des Warnhinweises zeigte sich auf der einen Seite bereits eine gute Verbesserung des durchschnittlichen Bias, der prozentualen Korrektur, sowie eine deutliche Senkung der prozentualen Korrektur, sogar nahe an die von Critchley und Critchley definierte Grenze von 30%. Auf der anderen Seite lag im Vergleich zum „rohen“ durch Mair errechneten Kalibrationsindex, beziehungsweise Anwendung der von Huber et al. vorgeschlagenen Cut-Off-Werte die Vorhersagekraft der integrierten Warnung etwas unterhalb der Erwartungen. Die einstellbaren Grenzen weichen von denen mittels Berechnung des Youden-Index von Huber et al. ermittelten Cut-Off-Werten mit hoher Sensitivität und Spezifität ab.

Diese Cut-Off-Werte wurden deshalb ebenfalls am vorliegenden Kollektiv angewandt. Sie konnten insgesamt gute Ergebnisse für das Erkennen der Notwendigkeit einer

Rekalibration erzielen, und der durchschnittliche Bias sowie die durchschnittliche prozentuale Korrektur konnten noch deutlicher gesenkt werden. Der Percentage Error konnte durch deren Anwendung in der Gruppe, die innerhalb dieser Cut-Off-Werte lag, sogar deutlich unter 30% gesenkt werden. Was die Sensitivität und Spezifität betraf fiel jedoch auf, dass diese etwas unterhalb der theoretisch berechneten Werte lagen.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb erneut die Abhängigkeit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse von verschiedensten Parametern durch Thermodilution und Vergleich der so ermittelten aktuellen TDHI mit dem zuvor angezeigten online PCHI untersucht. Im Gegensatz zu den Vorgängerarbeiten wurden hierfür die TPTD-Messungen nach undefinierten Zeitintervallen durchgeführt. Die Ergebnisse der Vorgängerarbeiten konnten in großen Teilen reproduziert werden. Auch bei den Messungen nach undefinierten Zeitintervallen konnte keine Zeitabhängigkeit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse gezeigt werden. Und auch im vorliegenden Datenkollektiv bestätigte sich, dass der PCHI selbst und besonders die Differenz des PCHI zum zuletzt gemessenen TDHI sowie die absolute und relative Veränderung des SVRI im Vergleich zum direkt nach der letzten Thermodilution angezeigten Wert starke Prädiktoren für den Bias PCHI im Vergleich zum neu gemessenen TDHI sind. Aus diesen wurden nun über eine leicht abgewandelte Methode neue Cut-Off-Werte ermittelt.

### **6.1 Notwendigkeit der Studie**

Die Genauigkeit des PCHI im Vergleich zum TDHI war bereits Gegenstand zahlreicher Studien, die eine gute Übereinstimmung des kontinuierlich angezeigten Herzindex mit dem TDHI zeigten [36, 91, 112, 114-117]. Zudem wurde die Technologie seit ihren Anfängen regelmäßig verbessert. So gibt es mittlerweile spezielle Korrekturalgorithmen, welche die Pulsdruckkurve beeinflussende Faktoren bei der Pulskonturanalyse berücksichtigen, Veränderungen der Pulsdruckkurve erkennen und entsprechende Korrekturen an deren Analyse vornehmen können [118]. Solche Einflussfaktoren sind zum einen im Rahmen eines hämodynamischen Überwachungszeitraums statische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht und zum anderen dynamische Einflussfaktoren, welche durch

Therapiemaßnahmen und pathologische Prozesse veränderte Gefäßeigenschaften und somit Veränderungen der Pulsdruckkurve zur Folge haben können.

Neben den kontinuierlichen durch das Gerät vorgenommenen Korrekturen dient die Rekalibrierung mittels transpulmonaler Thermodilution der Wahrung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse. Verschiedenen Studien zufolge verbessert die wiederholte Rekalibration die Akkuratheit und Präzision der Pulskonturanalyse [87, 92, 99, 101, 119, 120]. Die Studienlage was den Zeitpunkt und Einflussfaktoren auf die notwendige Häufigkeit angeht ist jedoch teils widersprüchlich. Zudem gibt es kaum Studien die sich mit der Langzeitgenauigkeit des PCHI sowie dem Zusammenhang der Genauigkeit, mit der seit der letzten Thermodilution verstrichenen Zeit beschäftigen.

Der Hersteller empfiehlt derzeit eine regelmäßige Rekalibrierung des Geräts alle 8 Stunden, oder immer dann, wenn der Patient hämodynamisch instabil ist. Die Thermodilution dient zudem nicht nur der Rekalibrierung, es werden auch Parameter erhoben, welche durch die Pulskonturanalyse nicht messbar sind, so zum Beispiel GEDI und ELWI. Somit ist die zumindest einmalige TPTD pro ärztlicher Schicht durchaus sinnvoll, da der Arzt auch relevante zusätzliche Information wie ELWI und GEDI, über seinen Patienten erhält. Diese können als Basis für bestimmte therapeutische Entscheidungen dienen. Es gibt jedoch auch Studien, die häufigere Thermodilution als notwendig erachten [98, 99]. Insbesondere solche, bei denen es bei Patienten aus unterschiedlichen Gründen, zum Beispiel als Folge therapeutischer Interventionen oder ihrer Grunderkrankung zu Änderungen verschiedener die Hämodynamik beeinflussende Faktoren kommt. In der Studie von Hamzaoui et.al. wird ein Rekalibrations-Intervalle von nur einer Stunde als sinnvoll erachtet, obwohl in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Zusammenhang der Akkuratheit mit der verstrichenen Zeit bestand [99].

Gleichzeitig sind häufige Rekalibrationen auch mit möglichen Nachteilen verbunden, zum einen für den Arzt, da sie zeitintensiv sind, zum anderen auch für einzelne Patienten. Es ist zudem zu bedenken, dass auch die Bestimmung des HZV mittels TPTD nicht in jedem Fall verlässlich ist. Insbesondere kann es bei einer einzelnen Messung zu Messfehlern kommen. So besteht mit jeder Thermodilutionsmessung, die zur Rekalibration des Algorithmus für die Pulskonturanalyse dient, auch die Möglichkeit, dass alle zukünftigen, hierauf basierenden kontinuierlichen

Pulskonturanalysewerte fehlerhaft sind. So war zum Beispiel in einer Studie von Monnet et al. eine dreifache Bolusinjektion zur Thermodilution notwendig, um verlässliche und präzise Werte zu erlangen und klinisch relevante Veränderungen von  $\geq 15\%$  erkennen zu können [109]. Auch in weiteren Studien zeigt sich erst bei einer dreifachen Messung eine ausreichende Genauigkeit [54, 88, 121]. Dies bedeutet aber gleichzeitig, dass durch häufige Thermodilutionen eine nicht unerhebliche Volumenmenge zu diagnostischen Zwecken injiziert werden muss. Die Empfehlungen reichen hier bei instabilen Patienten bis hin zu stündlichen Thermodilutionsmessungen [99]. Eine stündliche Rekalibrierung des Gerätes mittels dreifacher Thermodilution zu je 15-20ml Injektionsvolumen über 24h würde einer Gesamtmenge von 1080-1440ml/Tag von NaCl 0,9% oder Glukoselösung rein zu Diagnosezwecken bedeuten. Dieses eigentlich zum Zwecke der Diagnostik injizierte Volumen birgt all die Gefahren für den Patienten, die aus der Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen bekannt sind, wie zum Beispiel Lungenödem, dekompensierte Herzinsuffizienz, gastrointestinale Ödeme, Hirnödem oder metabolische Verschiebungen [122, 123]. Somit kann ein Risiko für den Patienten durch zu häufige Rekalibrationen nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Notwendigkeit einer eindeutigen Indikation zur Thermodilution als diagnostische Maßnahmen mit möglichen Komplikationen ist somit gegeben. Gleichzeitig haben Gonodos et al. gezeigt, dass die Limits of Agreement des TDHI und GEDI bereits durch eine zweifache Thermodilution schmal waren und der Fehlerkoeffizient unter 5% lag. Durch eine Erhöhung der Thermodilutionsanzahl welche gemittelt wurden auf drei bis fünf konnte keine signifikante Veränderung des errechneten Mittelwerts erreicht werden [124].

In Zusammenschau der Studienlage liegt die Vermutung nahe, dass vielmehr der hämodynamische Zustand des Patienten, und insbesondere dessen Stabilität, und nicht die Dauer des kalibrationsfreien Zeitintervalls Einfluss auf die Genauigkeit des PCHI nimmt. Möglicherweise kann durch eine Verbesserung der Intervalle zwischen den Kalibrationen und einer sinnvolleren Auswahl des Zeitpunkts der Thermodilution die Präzision der Pulskonturanalyse sogar besser verbessert werden als durch die Erhöhung der Anzahl der zur Rekalibrierung gemittelten Thermodilutionen.

In einer Studie von Huber et al. wurden deshalb verschiedene Einflussfaktoren, darunter auch die Zeit auf deren Vorhersagefähigkeit für die Akkuratheit des PCHI untersucht [110]. Hieraus wurde ein Kalibrationsindex entwickelt und an einem

unabhängigen Patientenkollektiv überprüft. Zudem steht seit Version 3.1 des PiCCO2 eine neue Warnfunktion zur Verfügung, die bei je nach Voreinstellung relevanter Veränderung des PCHI gegenüber dem letzten TDHI eine TPTD zu Rekalibrierung empfiehlt.

Um weiter zu untersuchen, inwieweit durch hämodynamische Parameter ein klinisch relevanter Bias verlässlich vorhergesagt werden kann, und so der richtige Zeitpunkt für eine TPTD zur Rekalibrierung mit determiniert werden kann, wurden in dieser Studie diese neue Alarmfunktion sowie die bereits in den Vorstudien herausgearbeiteten Parameter und deren Grenzwerte, welche geeignet sind einen klinisch relevanten Bias vorherzusagen, am vorliegenden unabhängigen Datenkollektiv erneut angewandt, und die dabei erhobenen Daten statistisch ausgewertet.

Anhand der Ergebnisse wurden bisher noch bestehende Probleme und Fehlerquellen herausgearbeitet und in Form einer neuen Methode zur Ermittlung der Grenzwerte berücksichtigt.

### **6.2 Verwendete statistische Methoden**

Bevor auf die Ergebnisse dieser Studie näher eingegangen wird, sollen nun die verwendeten statistischen Methoden erläutert werden. Wird eine neue Methode zum Messen eines bekannten physiologischen Parameters klinisch untersucht, so ist es die Regel, diese Messmethode mit einem bereits etablierten und durch Studien als verlässlich bewerteten Verfahren zu vergleichen. In vorliegender Arbeit war es das Ziel, die Akkuratheit und Präzision der Pulsconturanalyse bei der Bestimmung des HZV zu messen und zu untersuchen, welche Faktoren diese beeinflussen. Zu diesem erfolgte ein Vergleich mit der transpulmonalen Thermodilution. Der letzte angezeigte PCHI unmittelbar vor der TPTD wurde zunächst notiert und anschließend der TDHI mittels einer transpulmonalen Thermodilution ermittelt und die Ergebnisse schließlich statistisch ausgewertet.

Hierfür wurde zunächst eine lineare Korrelationsanalyse durchgeführt. Dies ist zum Vergleich zweier Messverfahren jedoch nicht allein ausreichend. Es wird dabei lediglich das Vorhandensein eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei Größen und dessen Stärke bestimmt, hierdurch kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, wie weit die Ergebnisse dieser Messverfahren auseinander liegen

oder übereinstimmen. Dies fällt besonders dann ins Gewicht, wenn das etablierte Messverfahren signifikante Messungenauigkeiten birgt [125]. Beim Vergleich mit der Thermodilution ist dies nicht unerheblich, da hier Stetz et al. in einer Studie mit dem PAK zur Akkuratheit auf einen Fehler von 22% bei einfacher Messung kamen. Dieser konnte durch das Mitteln von drei Messungen auf 13% reduziert werden [126]. Ähnlich auch lag der Bias in einer Studie von Monnet et al. nach dreifacher transpulmonaler Thermodilution bei 12% [109]. Diese Tatsache ist beim Vergleich anderer Messmethoden mit der Thermodilutionsmethode stets zu beachten. So wurden alle Analysen sowohl für einen relativen Bias  $\geq 15\%$  und  $\geq 20\%$ , als auch für einen absoluten Bias  $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$  durchgeführt. Jedoch ist von insgesamt 120 Fällen, in denen ein relevanter Bias  $\geq 0,5 \text{ l/min/m}^2$  auftrat, in 63, also 53% der Herzindex so groß, dass dies einem relativen Bias von  $< 12\%$  entspricht, und somit unterhalb der Genauigkeit von 12-13% einer dreifachen Thermodilutionsmessung liegt. Insofern ist die Festlegung der klinischen Relevanz bei einem absoluten Bias äußerst kritisch zu betrachten. Im Bland-Altman-Diagramm wird die Übereinstimmung der gemessenen PCHI- und TDHI-Werte graphisch untersucht und die Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement), und so die Verteilung erwarteter individueller Abweichungen der Messgrößen abgeschätzt. Des Weiteren können der durchschnittliche Bias der beiden Methoden, die Präzision in Form der Standardabweichung und der Percentage Error bestimmt werden. Basierend auf der der Thermodilution eigenen oben bereits genannten Ungenauigkeit liegen die generell als akzeptabel angesehenen Limits of Agreement zweier vergleichener Messverfahren bei 30%.

Ein weiteres Maß für die Genauigkeit zweier denselben Parameter messenden Messmethoden ist der „Percentage Error“. Critchley und Critchley setzten die Grenze für eine ausreichende Verlässlichkeit der verglichenen neuen Messmethode bei 30% [108], jedoch wird dieser Grenzwert in diversen anderen Publikationen kritisch gesehen. So kommen Peyton et al. in einer Metaanalyse verschiedener Evaluationsstudien minimal invasiver HI-Bestimmung bei operativen und intensivmedizinischen Patienten zu dem Ergebnis, dass der zu erwartende Percentage Error eher bei 45% liegt, also deutlich höher als die von Critchley und Critchley geforderten 30% [127]. Auch in einer Zusammenschau der in vergleichenden Studien herangezogenen statistischen Methoden kamen die Autoren zu dem Schluss, dieses Maß nicht einfach unreflektiert zu akzeptieren. So entsteht

dieser Grenzwert aus den kombinierten Ungenauigkeiten der Referenztechnik, im Falle dieser Studie der transpulmonalen Thermodilution und der untersuchten Technik, hier also die Pulsconturanalyse. Liegen beide bei 10%, so ergibt sich ein Percentage Error von 28,4%, welcher der Einfachheit halber auf 30% gerundet wurde. Es sei also zu bedenken, dass in verschiedenen Publikationen die Genauigkeit einer dreimaligen Thermodilution bei nur 12-13% liegt [109, 126]. Außerdem setzt dieser starre Grenzwert voraus, dass eine neue Methode nur dann akzeptiert wird, wenn sie mindestens so gut abschneidet wie die zum Vergleich herangezogene Methode. Bietet die neue Methode jedoch Vorteile gegenüber der alten, wie zum Beispiel geringere Komplikationen durch geringere Invasivität, so ist dies in der Beurteilung des Ergebnisses mit zu berücksichtigen. In vorliegender Dissertation lag der Percentage Error bei 34,6%, welches in Anbetracht der Daten von Peyton et al. als ein gutes Ergebnis anzusehen ist.

Das Maß Percentage Error wurde in vorliegender Dissertation zudem herangezogen, um verschiedene Vorhersageinstrumente und Grenzwerte zu vergleichen, indem der Percentage Error für die beiden Gruppen, also die für die zum Beispiel die  $\Delta$ PCHI-Warnung angezeigt wurde, und die bei denen kein Hinweis auf eine erneute Thermodilution angezeigt wurde separat berechnet und verglichen wurde. So konnte durch Anwendung der von Huber et al. errechneten Grenzwerte für die Vorhersage eines Bias  $\geq 20\%$  in der Datengruppe in der durch Anwendung der Grenzwerte keine erneute Thermodilution notwendig, war ein Percentage Error  $< 30\%$  erzielt werden.

Schließlich wurden noch die aus Vorstudien isolierten Grenzwerte, der von Huber et al. erstellte Kalibrationsindex sowie der in das Gerät integrierte auf Abweichungen des HI basierende Trendalarm im Rahmen von Kreuzdiagrammen auf die ihre Sensitivität und Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiven Wert im vorliegenden Datenkollektiv untersucht.

Da sich hier noch Verbesserungsmöglichkeiten bezüglich der Grenzwerte zeigten, wurden zu deren Ermittlung erneut ROC-Analysen durchgeführt bei der für jeden Parameter-Wert die Sensitivität auf der y-Achse gegen 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen wird. Dabei gilt die Fläche unter der Kurve (area under the curve=AUC) als Maß für die Vorhersagekraft eines Parameters. Je größer die AUC, desto besser die Vorhersagekraft des untersuchten Parameters bezüglich der klinisch relevanten Grenzwertüberschreitung des absoluten beziehungsweise relativen Bias. Für

diejenigen Parameter mit hoher AUC wurden aus den Koordinatenpunkten der Kurve Grenzwerte mit hoher Sensitivität und Spezifität ermittelt.

### 6.3 $\Delta$ PCHI-Warnung als Vorhersageinstrument und Vergleich mit den Cut-Off-Werten von Huber et al.

Um dem Arzt die Entscheidung, ob eine neuerliche Thermodilution zur Rekalibration der Pulskonturanalyse zur Verbesserung deren Verlässlichkeit notwendig ist, zu erleichtern, gibt es seit der Version 3.1 des PiCCO2 eine neue Funktion in Form eines Trendalarms bei Änderungen des Pulskontur Herzzeitvolumens. Diese  $\Delta$ PCHI-Warnung zeigt bei einer relativen Abweichung des über die letzten 2 Minuten gemittelten PCHI von 15%, 25% oder 35% gegenüber den bei der letzten Thermodilution gemessenen TDHI, die Meldung „Signifikante Änderungen – TD in Erwägung ziehen“ an. Den Schwellenwert kann der Nutzer zuvor selbst auswählen, oder die Funktion abgeschaltet lassen. Bisher gibt es keine Studien zur Evaluation dieser Warnfunktion bezüglich Ihrer Sensitivität und Spezifität für das Erkennen eines klinisch relevanten Bias. In vorliegender Arbeit wurde diese neue Funktion in der Praxis auf einer internistischen Intensivstation untersucht.

Insgesamt 70 Patienten, davon 46 Männer und 24 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von  $70 \pm 14$  Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden bei Ihnen insgesamt 329 Datensätze erhoben, davon zwischen einer und 35 Messungen sowie durchschnittlich  $4,7 \pm 5,2$  Messungen pro Patient. Die Thermodilutionsmessungen erfolgten nach undefinierten Zeitintervallen, den Abläufen der Intensivstation entsprechend. Das kürzeste Intervall betrug 50 Minuten bis maximal 5795 Minuten mit einem Mittelwert von  $937 \pm 904$  min und einem Median von 645 Minuten. Der Hauptanteil der zur Aufnahme auf der Intensivstation führenden Grunderkrankungen war hepatischer, pulmonaler und septischer Natur, mit einer Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie von einem APACHE II Score von  $19,7 \pm 7,7$  Punkten, einem SAPS von  $49,2 \pm 17,3$  Punkten und einem SOFA Score von  $9 \pm 4,5$  Punkten. Aus dem APACHE II Score errechnet sich für die eingeschlossenen Patienten eine erwartete Krankenhausmortalität von etwa 40%. Der mittlere PCHI aller 329 Messungen beläuft sich auf  $4,28 \pm 1,37$  l/min/m<sup>2</sup>, bei einer Spannweite von 1,17-8,36 l/min/m<sup>2</sup>, der mittlere TDHI betrug  $4,34 \pm 1,3$  l/min/m<sup>2</sup> mit Werten von 1,28-8,34 l/min/m<sup>2</sup>. Teile

man die Werte von PCHI und TDHI bei den einzelnen Messungen in drei Gruppen, für niedrigen ( $<2,5$  l/min/m<sup>2</sup>), normalen (2,5-5 l/min/m<sup>2</sup>) und hohen ( $<5$  l/min/m<sup>2</sup>) Herzindex ein, so fällt neben einer etwas größeren Spannbreite des PCHI auf, dass beim PCHI mehr Fälle dem hohen und niedrigen HI zugeordnet werden (46,5%) als dann wenn dieser durch TPTD ermittelt wurde (41,3%), so dass die Folgerung nahe liegt, dass bei der Pulskonturanalyse hohe HI-Werte eher überschätzt, und niedrige unterschätzt werden. Insgesamt zeigte sich jedoch eine starke, statistisch signifikante Korrelation des PCHI und TDHI ( $r=0,857$ ,  $p<0,001$ ) bei einem mittleren absoluten Bias von  $0,06 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup> und einem mittleren relativen Bias von  $0,31 \pm 20,45\%$ . Dagegen fand sich in der univariaten Korrelationsanalyse weder eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Betrags des relativen noch des absoluten Bias und der Länge des kalibrationsfreien Zeitintervalls (relativer Bias:  $r=0,035$ ,  $p=0,527$ ; absoluter Bias:  $r=0,073$ ,  $p=0,184$ ).

Neben dem zuletzt angezeigten PCHI wurde vor der Thermodilution auch erfasst, ob die  $\Delta$ PCHI-Warnung, welche nach Einschluss des Patienten in die Studie auf 15% voreingestellt worden war, angezeigt wurde. In 83 der 329 Datensets (25,2%) wurde der  $\Delta$ PCHI-Trendalarm angezeigt.

Der Betrag des Mittelwerts des relativen Bias lag in der Gruppe mit angezeigter Warnung bei  $17,17 \pm 25,22\%$  im Vergleich zu  $11,25 \pm 10,95\%$  in der Gruppe, in der die Warnung nicht angezeigt wurde. Die prozentuale Korrektur war in der Gruppe, in der die Warnung angezeigt wurde in 41% Fällen klinisch relevant, und damit deutlich häufiger, als wenn dieser Trendalarm nicht angezeigt wurde (27,2%). Der Percentage Error liegt in der Datengruppe bei denen kein Trendalarm angezeigt wurde, bei 30,9% und somit unterhalb desselben des Gesamtkollektivs mit 34,6%. Noch deutlich höher liegt der Percentage Error dann, wenn man ihn ausschließlich aus der Datengruppe berechnet, in der der Trendalarm mit Empfehlung einer neuerlichen Thermodilution angezeigt wurde, hier liegt er bei 44,3%. Dies und die weitere Streuung des Mittelwerts des relativen Bias zeigen, dass durch eine Anwendung des Trendalarms eindeutig eine Verbesserung der Präzision erreicht werden kann. Die Limits of Agreement betragen im Gesamtkollektiv  $-1,43$  l/min/m<sup>2</sup> und  $1,51$  l/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu  $-1,28$  l/min/m<sup>2</sup> und  $1,39$  l/min/m<sup>2</sup> in der Gruppe ohne Anzeige des Trendalarms und  $-1,83$  l/min/m<sup>2</sup> und  $1,95$  l/min/m<sup>2</sup> bei Anzeige des Trendalarms. All diese Ergebnisse deuten auf eine Verbesserung der Akkuratität und Präzision der Pulskonturanalyse durch Anwendung der Warnfunktion hin.

Bei genauerer Untersuchung zeigt sich, dass die Sensitivität für einen Bias  $\geq 20\%$  mit 34% trotz der oben genannten sehr positiven Ergebnisse noch nicht ganz das gewünschte Niveau erreicht, während auch die Spezifität mit 77% schon sehr gute Werte annimmt. Da es bei dieser Alarmfunktion jedoch darum gehen soll, möglichst viele der Fälle zu erkennen, bei denen die Pulskonturanalyse bei einem hohen Bias nicht verlässlich ist, gilt das Ziel, eine noch höhere Sensitivität zu erreichen. In dieser Arbeit wurde als Ziel für die Sensitivität eines solchen Vorhersageinstruments 80% festgesetzt. Diese wird durch die eingebaute  $\Delta$ PCHI-Warnung trotz der sonst schon guten Ergebnisse noch unterschritten, so dass hier noch Verbesserungsansätze vonnöten sind.

Basis für den angewandten neuen Trendalarm war eine Arbeit von Huber et al, in der 2015 in einer prospektiven Studie Prädiktoren der Akkuratität der Pulskonturanalyse identifiziert wurden. Erstmals wurden also die bereits in einigen anderen Publikationen benannten Einflussfaktoren der Genauigkeit der Pulskonturanalyse auch daraufhin untersucht, ob sich hieraus ein Vorhersageinstrument entwickeln lässt, mit dem gezielt Thermodilutionsmessungen dann durchgeführt werden können, wenn dies bei einer unzuverlässigen Pulskonturanalyse notwendig ist um das Gerät zu recalibrieren. Zunächst wurden in dieser Studie im sogenannten Evaluierungskollektiv an 28 Patienten insgesamt 656 Messreihen durchgeführt, von denen jede aus jeweils 6 aufeinanderfolgende Thermodilutionsmessungen besteht, eine Basismessung sowie jeweils eine Messung nach einem kalibrationsfreien Intervall von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden. Die Abfolge der Intervalle wurde für jede Messreihe randomisiert. Die Ergebnisse aus dem Evaluierungskollektiv wurden anschließend an einem Validierungskollektiv, bestehend aus 49 Patienten angewandt und überprüft, so dass insgesamt 123 Datensätze mit 594 Messungen erhoben und analysiert wurden. Bei jeder Messung (außer der Basismessung) wurde der PCHI unmittelbar vor der Thermodilution notiert, und anschließend mit dem TDHI in Bezug gesetzt. Der primäre Endpunkt war es, Parameter zu finden, die mit dem Bias TDHI-PCHI korrelieren, sekundärer Endpunkt die Untersuchung von Vorhersageparametern für zuvor definierte Grenzwerte des Bias (absolut/relativ) von 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, 15% und 20% und die Entwicklung eines sogenannten Kalibrationsindex als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Rekalibrierung. Dieser sollte sich ausschließlich aus Parametern, welche aus der Pulskonturanalyse generiert werden, zusammensetzen. Insgesamt zeigte sich in beiden

Patientenkollektiven eine gute Akkuratität des PCHI im Vergleich zum TDHI, bei einem mittleren Bias von je  $0,06 \pm 0,603$  l/min/m<sup>2</sup> und  $0,002 \pm 0,610$  l/min/m<sup>2</sup>. Diese Werte sind vergleichbar mit denen aus vorliegender Studie (mittlerer Bias  $0,06 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup>). Trotz dieses sehr niedrigen mittleren Bias kam es in einem relevanten Anteil der Fälle, zu einer Überschreitung der zuvor festgelegten Grenzwerte für einen klinisch relevanten Bias, und zwar in 14,3% beim Grenzwert  $\geq 20\%$ , in 23,2% bei  $\geq 15\%$  und in 27,9% bei  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>. In vorliegender Studie wurden dieselben Grenzwerte angewandt. Insgesamt kam es in allen drei Gruppen häufiger zu Grenzwertüberschreitungen (18,8%, 29,2% und 36,5%). Als Ursache hierfür lag zunächst nahe, dass die insgesamt durchschnittlich längeren Zeitintervalle hierfür ursächlich sind. Möglicherweise ist es aber auch auf Grund des längeren Zeitintervalls zu stärkeren Hämodynamischen Veränderungen und dadurch unzuverlässigerer PCHI gekommen. So zeigte sich auch bei Huber et al. bei getrennter Betrachtung des mittleren Bias für die verschieden langen Zeitintervalle keine Abhängigkeit des mittleren Bias von der Zeit. Des Weiteren wurde für alle Zeitintervalle gesondert der Percentage Error berechnet, und Bland-Altman-Analysen für jedes Zeitintervall durchgeführt, bei denen sich eine vergleichbare Akkuratität und Präzision des PCHI in allen Zeitintervallen zeigte. In den univariaten Korrelationsanalysen zeigte sich wie in vorliegender Studie eine schlechte Korrelation zwischen dem kalibrationsfreien Intervall und dem Bias in beiden Patientenkollektiven sowie im sogenannten Merged-Kollektiv. Dieses setzt sich aus den kombinierten Daten beider Kollektive zusammen (alle folgenden Korrelationskoeffizienten werden für das Merged-Kollektiv angegeben) ( $r_{\text{part}} = -0,076$ ,  $p = 0,363$ ). Dagegen zeigte sich wie auch in unseren aktuellen Daten eine gute Korrelation der absoluten Differenz TDHI-PCHI (Merged:  $r_{\text{part}} = -0,606$ ,  $p < 0,001$ ) sowie des PCHI ( $r_{\text{part}} = -0,466$ ,  $p < 0,001$ ) mit dem absoluten Bias sowie der relativen Differenz TDHI-PCHI/TDHI ( $r_{\text{part}} = -0,74$ ,  $p < 0,001$ ) mit dem relativen Bias. Neben weiteren Prädiktoren konnte eine signifikante, aber nur mäßige Korrelation für die Änderung des PP ( $r = -0,260$ ,  $p < 0,001$ ) mit der Differenz TDHI-PCHI gezeigt werden. In vorliegender Studie wurde dies nicht bestätigt. Um Fehlinterpretationen durch Mehrfachmessungen zu vermeiden wurde von Huber et al. zusätzlich eine multivariate GLMM-Analyse durchgeführt, in welcher signifikante Korrelation von PCHI sowie absoluter und relativer Differenz TDHI-PCHI bestätigt werden konnte. In unserer Studie verzichteten wir auf die zusätzliche Korrelationsanalyse, und führten

stattdessen Korrelationsanalysen getrennt mit allen Daten sowie nur jeweils der ersten, den ersten zwei, den ersten drei und den ersten vier Messungen eines jeden Patienten durch. Da die Ergebnisse dieser fünf Analysen vergleichbar waren, ist ein Fehler durch Mehrfachmessungen als unwahrscheinlich anzusehen. In einer anschließenden multivariaten ROC-Kurvenanalysen konnte eine unabhängige Korrelation zwischen der relativen Differenz TDHI-PCHI/TDHI und der definierten Grenzwertüberschreitung des relativen sowie absoluten Bias gezeigt werden. Hieraus wurden Grenzwerte vorgeschlagen, bei denen mit hoher Sensitivität und Spezifität eine klinisch relevante Grenzwertüberschreitung des Bias vorhergesagt werden kann.

Bei Betrachtung der geringen Sensitivität der neuen Warnfunktion an unserem Datenkollektiv fällt auf, dass von Huber et al. zur Vorhersage eines Bias  $\geq 20\%$  mit  $\leq -11,62\%$  (Sensitivität 85%, Spezifität 89% für Bias  $\geq 20\%$ ) und  $\geq 7,43\%$  (Sensitivität 76%, Spezifität 76% für Bias  $\leq -20\%$ ) Grenzwerte vorgeschlagen werden, die unterhalb des niedrigsten für die Warnfunktion zur Auswahl stehenden Grenzwertes von 15% liegen. Deshalb wurden auch diese von Huber et al. vorgeschlagenen Grenzwerte erneut an unserem Datenkollektiv überprüft, um diese Ergebnisse mit denen der integrierten Alarmfunktion vergleichen zu können. Es ergab sich ein Bias von  $0,0 \pm 0,9$  l/min/m<sup>2</sup> wenn PCHI-TDHI(base%) außerhalb dieser Grenzwerte lag gegenüber  $0,11 \pm 0,6$  l/min/m<sup>2</sup> innerhalb dieser sowie von  $-0,74 \pm 26,07\%$  gegenüber  $1,33 \pm 12,83\%$  beim relativen Bias. Weiterhin wurde der Percentage Error getrennt für die Daten innerhalb und außerhalb der Cut-Off-Werte berechnet. Für diese innerhalb der Cut-Off-Werte beträgt der Percentage Error 27,1%, während er für die Datenpaare außerhalb der Cut-Off-Werte 40,8% beträgt. Es ist somit auch durch getrennte Berechnung der Percentage Errors erkennbar, dass durch die Anwendung dieser Cut-Off-Werte die Fälle erkannt werden, in denen die Pulskonturanalyse nicht präzise ist. In diesem Fall kann sogar durch Anwendung der Grenzwerte die von Critchley und Critchley als akzeptabel angegebene Grenze von 30% unterschritten werden. Somit könnte durch Anwendung dieser Cut-Off Werte und Rekalibrierung des Gerätes immer dann, wenn diese überschritten werden, die Präzision der Pulskonturanalyse verbessert werden.

Die Sensitivität für die Vorhersage eines klinisch relevanten Bias  $\geq 20\%$  betrug 74% bei einer Spezifität von 56%. Der Positive Prädiktive Wert lag bei 28%, der Negativ-Prädiktive Wert bei 90%. Es fällt auf, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität

unterhalb der von Huber et al. statistisch vorhergesagten liegen. Als Ursache hierfür wurde die in der statistischen Ermittlung der Grenzwerte und entsprechend zu erwartender Sensitivität und Spezifität angewandte Trennung der Vorhersage von positivem und negativem Bias identifiziert. Dieses theoretische Vorgehen unterscheidet sich von der praktischen Anwendung, bei der bei positiver beziehungsweise negativer Abweichung des PCHI gegenüber dem zuletzt gemessenen TDHI sowohl ein positiver als auch ein negativer Bias im Vergleich zum neuen TDHI möglich ist. Hiergegenüber müsste in der Praxis die Sensitivität oberhalb der theoretisch angegebenen, und die Spezifität unter dieser liegen.

Um Grenzwerte mit realistischerer Sensitivität und Spezifität zu ermitteln wurde dies in vorliegender Arbeit berücksichtigt, und so neue Grenzwerte festgesetzt. Des Weiteren wurde bei Festlegung der Grenzwerte der Mindestanspruch einer Sensitivität von 80% berücksichtigt. Die so zu erreichende Spezifität lag für den Parameter PCHI-TDHI(base%) bei maximal 51% für die Vorhersage eines  $\text{Bias} \geq 20\%$ . Hieraus ergibt sich aufgrund dessen, dass eine Überschreitung des relevanten Bias seltener war, als dass dieser nicht überschritten war (Bis  $\geq 20\%$  in 18,8% von 329 Fällen) ein PPW von 48% und ein NPW von 90%. Die bedeutet, dass zwar in 58% der Fälle, in denen das Gerät eine Rekalibrierung auf Basis von PCHI-TDHI(base%) empfehlen würde der Bias auch ohne Rekalibrierung unterhalb der als klinisch relevant definierten 20% liegen würde, jedoch nur in 10% der Fälle, in denen die Warnung nicht angezeigt wurde, eine Rekalibrierung notwendig gewesen wäre, und somit vom Vorhersageparameter nicht erkannt wird, dass eine Rekalibrierung notwendig wäre.

Bei Anwendung der Cut-Off-Werte von Huber et al. war zwar die Spezifität erwartungsgemäß niedriger als die durch getrennte ROC-Analysen für positiven und negativen Bias ermittelte Spezifität. Jedoch war die Sensitivität, statt wie zu erwarten höher als statistisch angegeben sogar niedriger. Mögliche Ursache für die niedriger als erwartet liegende Sensitivität ist zum einen eine möglicherweise zu geringe Datenanzahl an der die Grenzwerte angewandt wurden. Zum anderen wurde zur Berechnung des Bias in dieser und auch der Vorgängerarbeit der zuletzt abgelesene PCHI herangezogen. Da dieser kontinuierlich angezeigte Wert bei hoher SVV und PPV größeren Schwankungen unterliegen kann, kann es hierdurch bei der Auswertung zu Fehlern kommen. Um dies genauer zu untersuchen wurden die Grenzwerte zusätzlich getrennt in zwei Gruppen angewandt. Im einen Datensatz war

die SVV vor der Thermodilution mit  $<10\%$  vom Gerät angegeben (110/329), während diese in der anderen Gruppe  $\geq 10\%$  betrug (200/329), 19 Datensätze mussten hier ausgeschlossen werden, da das Gerät vor der TPTD keinen Wert für die SVV anzeigte. Es zeigte sich, dass die Sensitivität mit 89% bei einer geringen Schlagvolumenvariabilität  $<10\%$  gegenüber 67% bei einer  $SVV \geq 10\%$  deutlich besser war. Hieraus kann der Schluss gezogen werden, dass für die Performance eines Prädiktors, der auf der Pulskonturanalyse beruht die SVV mit von Bedeutung ist.

Beruht die Vorhersage auf einem einzigen abgelesenen Pulskontur-Wert, kann dies bei hoher Schlagvolumenvariabilität mit von Schlag zu Schlag abweichenden Werten zum Beispiel bei absoluter Arrhythmie oder Volumenmangel zu einer deutlichen Verringerung der Sensitivität und Spezifität führen. Aber nicht nur die Vorhersage durch Pulskonturanalyse-Werte, auch die Beurteilung des Bias im Rahmen dieser Studie wird hierdurch beeinträchtigt. Die Bewertung, ob ein klinisch relevanter Bias vorliegt beruht, auf einem einzigen PCHI-Wert, welcher kurz vor der Thermodilution abgelesen wird. Dieser wird zum TDHIneu ins Verhältnis gesetzt. Methodisch bedingt fällt bei der TPTD jedoch auf Grund der Dauer der Thermodilution eine hohe SVV weniger ins Gewicht, da der gemessenen HI über die gesamte Zeit der Thermodilution, also über mehrere Schläge gemittelt wird. So kann es zum einen dazu kommen, dass der Bias als klinisch relevant eingestuft wird, obwohl die Pulskonturanalyse in diesem Moment ein im Vergleich zum Mittel geringeres oder größeres Schlagvolumen richtig wiedergegeben hat, und zum andere kann genauso auch ein klinisch relevanter Bias übersehen werden. In unserem Kollektiv liegt die mittlere Schlagvolumenvariation bei  $14 \pm 8\%$ , und in 61% aller erhobenen Datensätze ist diese größer als 10%. Um dieser Tatsache Leistung zu tragen wären ergänzende Studien sinnvoll, bei denen zum Beispiel ein Mittelwert der letzten PCHI-Werte zur Berechnung des Bias herangezogen wird, und auch die Grenzwertberechnung mittels ROC-Kurvenanalyse sich auf solche Mittelwerte bezieht.

### 6.4 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien

Bisher gibt es keine Studien, die die neue Warnfunktion im PiCCO2 untersuchten, jedoch beschäftigten sich zahlreiche Studien bereits mit der Verlässlichkeit der Pulskonturanalyse in verschiedenen Rahmenbedingungen. Meist richtete sich das Augenmerk darauf, ob innerhalb der untersuchten Rahmenbedingungen die

Pulskonturanalyse verlässliche Werte liefert, oder nicht. Seit der Studie zur Vorhersagekraft verschiedener Pulskontur-Werte bezüglich einem hohen Bias von Huber et al. können diese älteren Studien auch dahingehend untersucht werden, ob sie ebenfalls Hinweise darauf liefern, welche durch die Pulskonturanalyse erfassten hämodynamischen Parameter nicht nur die Verlässlichkeit der Pulskonturanalyse selbst beeinträchtigen, sondern möglicherweise Informationen liefern können, die eine Rekalibration triggern, und somit insgesamt die Verlässlichkeit des hämodynamischen Monitoring zu verbessern vermögen.

Einige dieser Studien, die die Zuverlässigkeit der Pulskonturanalyse in Abhängigkeit von der Zeit, oder bestimmten hämodynamischen Faktoren untersuchten, werden im Folgenden vorgestellt, und die Ergebnisse mit denen vorliegender Studie verglichen und ins Verhältnis gesetzt.

### 6.4.1 Einflussfaktor Zeit

Eines der Ziele der vorliegenden Studie war es erneut zu überprüfen, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der verstrichenen Zeit seit der letzten Thermodilution und dem Bias besteht, diesmal bei Messungen nach undefinierten Zeitintervallen.

Insgesamt zeigte sich eine starke, statistisch signifikante Korrelation des PCHI und TDHI ( $r=0,857$ ,  $p<0,001$ ) bei einem mittleren absoluten Bias von  $0,06 \pm 0,76$  l/min/m<sup>2</sup> und einem mittleren relativen Bias von  $0,31 \pm 20,45\%$ . Dagegen ließ sich in der univariaten Korrelationsanalyse weder eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des relativen Bias und der Länge des kalibrationsfreien Zeitintervalls zeigen ( $r=0,035$ ,  $p=0,527$ ), noch der des absoluten ( $r=0,073$ ,  $p=0,184$ ).

Um eine Vergleichbarkeit mit einer der wenigen Studien zur Langzeitgenauigkeit des PCHI zu erreichen wurde neben dem absoluten und relativen Bias auch noch die prozentuale Korrektur des PCHI durch Neukalibration berechnet. Hierzu wurde die Differenz TDHI-PCHI nicht wie beim relativen Bias auf TDHI bezogen, sondern stattdessen auf den direkt nach TPTD abgelesenen PCHI.

In der entsprechenden Studie wurden von Boyle et al. 2007 die Zuverlässigkeit des PCHI über kalibrationsfreie Zeitintervalle unterschiedlicher Dauer an klinisch stabilen Patienten untersucht. An jedem der 21 Patienten, 10 Männer und 11 Frauen mit einem mittleren Alter von 67 Jahren, wurden ein bis sechs TPTD randomisiert in

festen Zeitabständen durchgeführt. Davon neun nach 6 Stunden, zehn nach je 2,4,8 und 10 Stunden und elf Messungen nach 12 Stunden. Es wurden somit insgesamt 21 von 60 Messungen (35%) nach einem Zeitintervall durchgeführt, welches länger war als die vom Hersteller empfohlenen 8 Stunden. Vom unmittelbar nach der TPTD gemessenen postPCHI wurde der unmittelbar vor TPTD gemessene präPCHI abgezogen, und diese Differenz zum präPCHI in Relation gesetzt, und so die prozentuale Korrektur berechnet. Die Grenze für eine klinisch relevante prozentuale Korrektur wurde bei 15% angesetzt. Die mittlere prozentuale Korrektur betrug  $8,9 \pm 7,7\%$ . In insgesamt 18% der Fälle war die prozentuale Korrektur größer 15% und somit klinisch relevant. Während es im 2-Stundenintervall keine Korrekturmaßnahmen über 15% gab, zeigten sich in allen anderen Intervallen zwischen einer und drei klinisch relevanten PC-Korrekturen. Da ausschließlich im 2-Stunden-Intervall keine klinisch relevante prozentuale Korrektur durch eine TPTD erreicht wurde, schließen die Autoren, dass auch bei scheinbar hämodynamisch stabilen Patienten immer dann der PCHI durch eine TPTD bestätigt werden sollte, wenn Therapieänderungen in Erwägung gezogen werden. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass mit Ausnahme des 2h-Intervalls mit Zunahme der Dauer seit der Thermodilution keine Zunahme klinisch relevanter Korrekturmaßnahme zu verzeichnen waren [98]. In Bezug auf diese Studie wurde auch in vorliegender Arbeit die prozentuale Korrektur des PCHI durch die erneute Thermodilution berechnet und mit der Zeit und anderen möglichen Prädiktoren ins Verhältnis gesetzt. Im Vergleich zur Studie von Boyle et al. lag in unserem Fall die Prozentuale Korrektur in 30,8% aller Fälle in einem klinisch relevanten Bereich  $>15\%$ , und somit insgesamt häufiger (im Vergleich zu 18%). Der Mittelwert betrug  $4,35 \pm 24,24\%$ . Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass in der Vergleichsstudie speziell klinisch stabile Patienten untersucht wurden, während die Patienten unseres Datenkollektivs den unsortierten Durchschnitt aller Patienten mit Indikation zum hämodynamischen Monitoring der Intensivstation, auf der die Studie durchgeführt wurde, darstellen.

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse unserer Studie mit denen von Boyle et al ist nicht möglich, da wir nicht mit feststehenden Zeitintervallen arbeiteten. Jedoch liegt auch in unserer Studie keine statistisch signifikante Korrelation der vergangenen Zeit seit der letzten Thermodilution mit der prozentualen Korrektur vor ( $r=-0,024$ ,  $p=0,663$ ). Da es sich beim PCHI um einen mit jedem Schlag neu mittels Pulskonturanalyse geschätzten Wert handelt, und somit bei jedem Schlag

potenziellen Veränderungen ausgesetzt ist, sollte diese hier und in der Studie von Boyle et al. verwendete Formel der Prozentualen Korrektur äußerst kritisch betrachtet werden. Verlässlicher ist der Bezug auf den exakteren TDHI, welcher sich aus der neuen TPTD ergibt und somit über die Dauer der Thermodilutionsmessung über mehrere Herzschläge gemittelt wird. Auf diesen bezieht sich der relative Bias, welcher in vorliegender Studie vornehmlich verwendet wurde. Neben dem Grenzwert von 15%, welcher nur knapp über der Genauigkeit von 6-12%, die durch dreifache Thermodilution erreicht werden kann, liegt [109], wurden alle Berechnungen in unserer Studie auch für den Grenzwert von 20% (relativer Bias) sowie für einen absoluten Bias von 0,5 l/min/m<sup>2</sup> getätigt. Von Boyle et al. wurden keine Daten über die Veränderungen der hämodynamischen Situation während der kalibrationsfreien Zeitintervalle veröffentlicht, es wird lediglich beschrieben, dass die Patienten einen hämodynamisch stabilen Eindruck machten. So kann nicht überprüft werden, ob durch Anwendung der in der vorliegenden Studie ermittelten Grenzwerte die Fälle, bei denen es zu einer klinisch relevanten prozentualen Korrektur von >15% kam erkannt hätten werden können.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Akkuratheit des mittels Pulskonturanalyse errechneten HI im Vergleich zum Goldstandard der Thermodilution, sei es über einen PAK oder transkardiopulmonal. Es gibt bisher jedoch nur wenige andere Studien, die sich mit der Frage beschäftigten, inwieweit das thermodilutionsfreie Intervall Einfluss auf die Präzision des PCHI haben, beziehungsweise welche anderen Faktoren diese beeinflussen.

In einer sehr frühen Studie von Gödje et al. wurde 2002 die Messgenauigkeit des damals neuen PiCCO Algorithmus an hämodynamisch instabilen Patienten überprüft. Hierfür wurden 24 Patienten einer herzchirurgischen Intensivstation, die Teil einer größeren Studie zum PiCCO waren in die Studie aufgenommen. Aufnahmekriterium war hierbei eine Veränderung des HZV von über 20% während des Beobachtungszeitraums als Kriterium der hämodynamischen Instabilität. Wie auch in vorliegender Dissertation bestand die Indikation für das hämodynamische Monitoring schon vor Aufnahme in die Studie, und es wurden keine therapeutischen Interventionen unternommen, die nur dem Zwecke der Studie dienten. Alle hämodynamischen Änderungen waren Folge der Grunderkrankung, oder klinisch indizierter therapeutischer Interventionen. In 60-minütigen Intervallen erfolgten Thermodilutionsmessungen zur Ermittlung des Herzzeitvolumens (TDCO) und

jeweils gleichzeitig die Erhebung des durch Pulskonturanalyse ermittelten Herzzeitvolumens (PCCO), jedoch ohne Rekalibrierung der Pulskonturanalyse. So wurden Daten nach kalibrationsfreien Intervallen von 8-44h erhoben. Um eine Beeinflussung des PCCO durch die TPTD zu vermeiden wurde ein gemittelter Wert aus präPCCO und postPCCO (ohne Rekalibrierung) verwendet. Insgesamt erfolgten 517 HZV-Messungen, bei einem Mittel von 22 Messungen pro Patient. Das eigentliche Augenmerk der Studie lag auf einem Vergleich des alten mit dem neuen PiCCO-Algorithmus. Hier zeigte sich, dass der neue Algorithmus auch während relevanter hämodynamischer Veränderungen zuverlässig ist, die Ergebnisse waren reproduzierbar, und im Vergleich zum TDCO von befriedigender Akkuratheit. Zu keinem Zeitpunkt zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen PCCO und TDCO, wobei sich dies auf den Durchschnitts-CO aller untersuchten Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten bezieht. Der Mittelwert des Bias PCCO-TDCO betrug  $-0,2 \text{ l/min} \pm 1,2 \text{ l/min}$ , somit waren die Akkuratheit und Präzision der Pulskonturanalyse insgesamt mit unserer Studie vergleichbar (mittlerer absoluter Bias  $0,06 \pm 0,76 \text{ l/min/m}^2$ ). Die Korrelationsanalyse ergab  $r=0,88$  bei  $p<0,001$ , diese ist vergleichbar mit den Korrelationsanalysen in vorliegender Arbeit ( $r=0,857$ ,  $p<0,001$ ). Die erhobenen CO-Werte für die einzelnen Zeitintervalle der Patienten wurden nicht veröffentlicht, so dass keine Untersuchung der Daten auf die Abhängigkeit der Genauigkeit des PCCO von der Veränderung des CO im Vergleich zum Anfangs TDCO erfolgen kann. Auch liegen keine Daten vor, wie häufig es zu den einzelnen Zeitpunkten zu einem klinisch relevanten Bias kam. Es ist lediglich eine genaue Betrachtung der veröffentlichten Kurven einzelner Patienten möglich, aus dieser der Schluss gezogen werden kann, dass durchaus zu einzelnen Messintervallen der in vorliegender Studie als relevant definierte relative Bias von 15 beziehungsweise 20% im Vergleich zum TDCO überschritten wird. Es konnte jedoch wie auch in unserer Studie keine Zunahme des Bias mit zunehmendem Zeitintervall seit der letzten Kalibrierung der Pulskonturanalyse festgestellt werden. Trotzdem raten die Autoren von langen kalibrationsfreien Zeitintervallen ab, und schlagen ein 8-Stunden-Intervall als praktikablen und sicheren Kompromiss vor, insbesondere um auch regelmäßig Parameter zu erhalten, welche durch Pulskonturanalyse nicht berechnet werden können (zum Beispiel EVLW) [87].

Hamzaoui et al. untersuchten 2008 in einer Studie die Auswirkungen von Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) auf den Bias zwischen

PCHI und TDHI in bis zu 6-stündigen kalibrationsfreien Intervallen. Hierfür wurden 400 Datenpaare, bestehend aus dem PCHI unmittelbar vor Neukalibrierung durch Thermodilution (gemittelt über 30sec) und dem TDHI von 59 kritisch kranken Patienten einer Intensivstation retrospektiv ausgewertet. Diese Datenpaare wurden entsprechend der Dauer des kalibrationsfreien Intervalls in sieben Untergruppen unterteilt (<30min, 30min-1h und jede Stunde bis zu 6 Stunden). Der Zeitpunkt der Thermodilution wurde durch den betreuenden Arzt gewählt, entweder bei klinischen Zeichen hämodynamischer Instabilität (zum Beispiel Hypotension, kalte Extremitäten), vor geplanten hämodynamisch relevanten Therapieänderungen (Flüssigkeitsgabe, Änderung der Katecholamintherapie), mindestens aber alle 6 Stunden. Insgesamt korrelierte der TDHI unter Berücksichtigung aller Messungen statistisch signifikant mit dem PCHI ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ) bei einem mittleren Bias von  $0,12 \pm 0,61$  l/min/m<sup>2</sup>. Der Percentage Error aller Messungen ist mit 35% mit dem in unserem Gesamtkollektiv vergleichbar (34,6%). Nur in den beiden Intervallen bis 1h wurde ein PE unter 30% erreicht, in allen anderen Intervallen war dieser >30%. Zwar wird von den Autoren erwähnt, dass diese Grenze von 30% mehr und mehr in Frage gestellt wird, trotzdem folgern sie aus den Daten die Empfehlung, dass eine Rekalibrierung bereits nach einer Stunde empfehlenswert ist. Auch in anderen Publikationen wird die von Critchley und Critchley stammende 30%-Marke kritisch hinterfragt, insbesondere was die Anwendung im klinischen Alltag betrifft [127, 128]. So zeigte sich auch in der multivariaten Korrelationsanalyse aller Intervalle von Hamzaoui et al. keine statistisch signifikante Korrelation der Präzision der Pulskonturanalyse mit der Dauer des kalibrationsfreien Intervalls. [99]

### 6.4.2 Einflussfaktor Hämodynamik

In vorliegender Studie werden die Ergebnisse der Vorgängerarbeiten von Huber et al. bestätigt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit der letzten Thermodilution und dem Bias (absolut/relativ) besteht. Vielmehr hat sich erneut gezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen hämodynamischen Veränderungen seit der letzten Thermodilution und dem Bias besteht. Diese Veränderungen können teilweise durch die Parameter der kontinuierlichen Pulskonturanalyse erfasst werden.

In mehrere Studien wurden bereits verschiedenste die Hämodynamik beeinflussende Umstände, und die Verlässlichkeit des PCHI im Vergleich zum TDHI unter diesen Umständen wie zum Beispiel bei hämodynamischer Instabilität durch Sepsis oder Hämorrhagie, oder unter der Therapie mit vasoaktiven Substanzen untersucht, mit teils widersprüchlichen Ergebnissen.

In einer Studie an Schweinen, untersuchten Johanson et al. die Genauigkeit der Pulskonturanalyse bei hämodynamischer Instabilität im Rahmen eines septischen Schocks. Es wurden an 15 narkotisierten Schweinen zuerst direkt nach Einleitung der Narkose, und anschließend stündlich Thermodilutionsmessungen zur Rekalibrierung der Pulskonturanalyse durchgeführt, und jeweils vor und nach Rekalibration das PCCO, gemittelt über 30 Sekunden erfasst und so der Bias zwischen TDCO und PCCO vor (PCCO<sub>1</sub>) und nach Kalibration (PCCO<sub>2</sub>) erfasst. Bei 9 der 15 Schweine wurde zum Zeitpunkt T<sub>1</sub>, also eine Stunde nach Einleitung der Narkose durch Injektion von e. coli-Lipopolysaccharid ein septischer Schock mit hämodynamischer Instabilität ausgelöst. Um die hämodynamische Instabilität aufrecht zu erhalten, wurden keine Katecholamine zur Stabilisierung verabreicht. Die anderen 6 Schweine bildeten die Kontrollgruppe, sie erhielten keine Endotoxin-Injektion und waren während des Untersuchungszeitraumes hämodynamisch stabil. In der Kontrollgruppe blieb der Bias während des gesamten Beobachtungszeitraums sowohl vor als auch nach Kalibration klein (PCCO<sub>1</sub> 5,7 ±23,9%, PCCO<sub>2</sub> -0,13 ±16,7%). Dagegen stieg der Bias direkt vor Rekalibration in der hämodynamisch instabilen Gruppe über die als akzeptabel geltende Grenze von 30% hinaus (PCCO<sub>1</sub> 4,0 ±55,9%), während die Werte direkt nach der Rekalibration wieder einen geringen Bias aufwiesen (PCCO<sub>2</sub> 0,89 ±18,9%). Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die Pulskonturanalyse bei hämodynamischer Instabilität durch TPTD rekalibriert werden muss, um zuverlässige Werte zu erhalten. Wann genau, nach welchen Kriterien und in welchen Abständen wird nicht genauer definiert. Diese Untersuchung stützt grundsätzlich die Hypothese vorliegender Arbeit, dass weniger die seit der letzten Thermodilution vergangene Zeit Einfluss auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse hat, als vielmehr der Zustand des Patienten. Da keine genauen Werte für den HI im Verlauf veröffentlicht wurden, können die in vorliegender Dissertation errechneten Grenzwerte nicht an den Daten von Johanson et al. angewandt und so überprüft werden, ob bei großem Bias entsprechend die Cut-Off-

Werte zuvor übertroffen, und so die Notwendigkeit einer Rekalibration erkannt worden wären.

Bein et al. untersuchten 2007 in einem Tiermodell die Verlässlichkeit kontinuierlicher HZV-Messungen mittels Pulskonturanalyse im Hinblick auf den Einsatz von Vasopressoren sowie bei Hämorrhagie. Hierfür wurden bei 13 narkotisierten Schweinen durch eine Leberinzision unkontrollierbare Blutungen ausgelöst und anschließend, nach Abfallen des mittleren arteriellen Blutdruckes auf unter 25mmHg, oder Abfall der Herzfrequenz auf unter 20% der maximal gemessenen Herzfrequenz eine Therapie mit Norepinephrin begonnen. Zum Vergleich wurde nach Einleitung der Narkose sowie 15 Minuten nach Beginn der medikamentösen Therapie TDHI und PAHI bestimmt sowie der mittels Pulskonturanalyse und kontinuierlicher pulmonalarterieller Thermodilution ermittelte HI (CPHI) wiederholt erhoben. Es zeigte sich ein zunehmender Bias zwischen PCHI und CPHI im Rahmen des hämorrhagischen Schocks, welcher mit Beginn der Therapie mit Norepinephrin noch weiter zunahm. Durch die Rekalibration mittels Thermodilution konnte der Bias dagegen wieder reduziert werden, was die Verfasser der Studie zu dem Schluss kommen ließ, dass während einer Hämorrhagie sowie der Therapie mit Vasopressoren eine regelmäßige Rekalibrierung des Algorithmus zur Pulskonturanalyse notwendig ist [101]. Die Werte für PCHI und TDHI wurden nicht veröffentlicht, jedoch kann aus einer veröffentlichten Grafik abgelesen werden, dass das Kriterium für eine Rekalibrierung des Geräts nach den in vorliegender Dissertation errechneten Cut-Off-Werten für die Vorhersage eines Bias  $\geq 20\%$  von  $\leq -9,21$  beziehungsweise  $\geq 7,03$  20 Minuten nach Beginn der Hämorrhagie erfüllt gewesen wäre, und so zu einer Rekalibrierung des Gerätes führen müsste. Auch die veröffentlichten Werte für die SVR hätten nach den ermittelten Trennwerten aus Tabelle 46, Seite 85 zu einer Rekalibrierung führen müssen ( $\Delta SVR$  nach 10 Minuten:  $-41,9\%$ ). Somit stützt dieser Teil der Daten die These vorliegender Studie, dass Pulskonturanalyseparameter helfen können den richtigen Zeitpunkt für eine Rekalibration des Gerätes zu finden, um eine Genauigkeit der Pulskonturanalyse zu gewährleisten. Ob dann auch nach Beginn der Vasopressorentherapie dieses Kriterium erfüllt gewesen wäre kann aus den vorliegenden Daten nicht erschlossen werden, insbesondere, weil unklar bleibt, ob der Bias ab Beginn der Vasopressorentherapie auch so groß gewesen wäre, wenn vor Einleitung dieser eine Rekalibration erfolgt wäre. Da in vorliegender Studie keine exakten Daten bezüglich

der auf Grund des klinischen Zustandes des Patienten medizinisch notwendigen und deshalb erfolgten Dosisveränderungen der Vasopressorentherapie im kalibrationsfreien Intervall erhoben wurden, kann auch keine Aussage getroffen werden, inwieweit diese die Verlässlichkeit einer Vorhersage des Bias durch mittels Pulskonturanalyse erhobene Parameter beeinflusst.

Entgegen der Folgerungen von Bein et al. kamen Gruenewald et al. 2011 in Ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Pulskonturanalyse gerade bei höheren Norepinephrindosen verlässlicher ist. Sie untersuchten hierfür an 73 Patienten einer chirurgischen Intensivstation ohne kardiochirurgische Patienten den Einfluss der Dosierung von Norepinephrin sowie der Länge des kalibrationsfreien Intervalls auf die Akkuratheit des PCHI kurz vor Rekalibrierung im Vergleich zum TDHI. Für die statistische Auswertung wurden Subgruppen zum einen bezüglich der NE-Dosis (kein NE, geringe Dosis  $<0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , hohe Dosis  $\geq 0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zum anderen bezüglich des kalibrationsfreien Zeitintervalls gebildet ( $<2\text{h}$ ,  $2-4\text{h}$ ,  $4-8\text{h}$ ,  $8-16\text{h}$  und  $16-24\text{h}$ ). Es zeigte sich das sich der Bias zwischen TDHI und PCHI in den unterschiedlichen Subgruppen bei einem Mittelwert von  $0,16\text{ l}/\text{min}$  nicht signifikant unterschied. Die Limits of Agreement lagen bei  $-2,81$  und  $3,16\text{ l}/\text{min}$ , der mittlere Percentage Error bei  $38\%$ . Bei genauerer Analyse der Subgruppen zeigte sich, dass PE ausschließlich in der Kategorie derer Patienten mit hohen Katecholamindosen die von Critchley and Critchley postulierte Grenze von  $\leq 30\%$  unterschritt ( $28\%$ , gegenüber  $40\%$  in der Gruppe ohne Norepinephrin und  $47\%$  in der Gruppe mit niedrig dosiertem NE  $<0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), und PCHI und TDHI unter Annahme dieser strengen Kriterien so nur in dieser Gruppe austauschbar sind. Als Grund für dieses Ergebnis sehen die Autoren, die durch die hohen Dosen erhöhte Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems, welche so zu einer geringeren Variabilität der Gefäßcompliance, auch zum Zeitpunkt der Thermodilution führt, und so die bessere Übereinstimmung erklärt. In den unterschiedlichen Zeitintervallen konnte dagegen der Grenzwert von  $30\%$  in keiner Subgruppe erreicht werden und der Bias hing nicht vom Zeitintervall ab. Diesbezüglich deckt sich diese Studie auch mit den Ergebnissen am vorliegenden Datenkollektiv, an dem ebenso keine Abhängigkeit der Präzision des PCHI von der verstrichenen Zeit seit der letzten Thermodilution gezeigt werden konnte [129]. Bezüglich der medikamentösen Interventionen mit Katecholaminen wurden in vorliegender Studie keine genauen Daten erfasst. Es ist zwar anzunehmen, dass die Anwendung vasoaktiver Substanzen sich auf Grund der

Veränderung der Form der Pulskontur auf durch Pulskonturanalyse erfasste online angezeigte Parameter wie PCHI und somit auch SVRI (als errechneter Wert aus HZV und MAP) auswirkt, und so einen Kalibrationsindex aus PC-Parametern, beziehungsweise eine Alarmfunktion die auf eine notwendige Rekalibration hinweist, mit beeinflussen, dies müsste jedoch durch ergänzende Studien mit einem entsprechenden Protokoll noch weiter untersucht werden. Wäre dies nicht der Fall, könnte dies eine deutliche Einschränkung eines solchen Vorhersageinstruments bedeuten.

So zeigten Rodig et al. in Ihrer Studie an 26 Patienten, welche sich einer elektiven koronaren Bypass-Operation unterzogen, dass die Präzision der Pulskonturanalyse bei Erhöhungen des SVR um mehr als 60% sinkt. Die Untersuchung galt dem Vergleich einer kontinuierlichen Thermodilutionstechnik des Pulmonalarterienkatheters sowie der Pulskonturanalyse mit der intermittierenden pulmonalen Thermodilution. Bei 10 der Patienten war postoperativ eine Steigerung des SVR mittels Phenylephidrin notwendig, wobei der SVR im Mittel um 60% gesteigert wurde. Innerhalb von 20 Minuten nach der Gabe des Medikaments kam es zu einer Zunahme des mittleren Bias zwischen PCCO und PACO von  $<1$  l/min auf  $>3$  l/min. Unklar bleibt, ob diese Prozentzahl den durch Thermodilution gemessenen SVR mit dem zuletzt gemessenen Thermodilutions-SVR ins Verhältnis setzt, oder ob es sich um PC-Werte handelt. Sollte es sich um eine Steigerung des PC-SVR handeln, würde dies die Daten aus unserer Studie stützen, dass mittels Pulskonturanalyse ermittelte Daten als Prädiktoren für eine schlechter werdende Genauigkeit der Pulskonturanalyse geeignet sind. Dies gilt insbesondere, weil die Grenzwerte für eine Sensitivität der Erkennung eines relevanten Bias von 20% durch  $\Delta$ SVRI laut Tabelle 46, Seite 85 deutlich unter den in dieser Studie erreichten 60% lagen [92].

Interessanterweise kamen andere Forschungsgruppen zu dem Ergebnis, dass Veränderungen des SVR keinen Einfluss auf die Akkuratität und Präzision der Pulskonturanalyse haben. In Hamzaouis bereits in Kapitel 6.4.1 vorgestellter Studie konnte im Gegensatz zu einigen der vorgestellten Ergebnisse keine Abhängigkeit der Präzision der Pulskonturanalyse von Veränderungen des SVR gezeigt werden. Hier konnte in den Subgruppen in denen  $\Delta$ SVR  $>15\%$  war (129 von 400 Datenpaaren) mit einem Bias  $0,12 \pm 0,62$  l/min/m<sup>2</sup> eine gute Akkuratität und Präzision der Pulskonturanalyse gezeigt werden, welche sich kaum von der des Gesamtkollektivs

( $0,12 \pm 0,61$  l/min/m<sup>2</sup>) unterschied. Auch in der univariaten und multivariaten Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Veränderung des SVRI und dem Bias gezeigt werden, dies steht in einem Kontrast zum Ergebnis vorliegender Studie, nachdem  $\Delta$ SVRI ein guter Prädiktor für den Bias ist, mit dem bei Grenzwerten die teilweise unterhalb der in Hamzaouis Studie untersuchten 15% liegen ( $\leq -15,50$ ;  $\geq 13,27$ ) bei einer Spezifität von 55% eine Sensitivität von 82% für einen Bias  $\geq 20\%$  erreicht werden kann [99].

Mit der intraabdominellen Hypertension wurde 2008 ein weiterer möglicher die Hämodynamik beeinflussender Faktor und dessen Einfluss auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse sowohl durch den LiDCO- als auch den PiCCO-Monitor von Gruenewald et al. untersucht. 10 Schweine wurden hierfür narkotisiert und mittels Insufflation von Kohlenstoffdioxid in das Abdomen kontrolliert eine intraabdominelle Hypertension ausgelöst. Das HZV wurde kontinuierlich mit dem PiCCO (PCCO), jeweils einmal vor (PCCOpre) und einmal nach Rekalibration (PCCOrecal) durch TPTD, dem LiDCO ohne Rekalibration (PulseCO) sowie mittels kontinuierlicher pulmonalarterieller Thermodilution (CPCO) gemessen und mit intermittierender PATD verglichen. Hier wird nur auf die Ergebnisse des PiCCO eingegangen. Die jeweiligen Werte wurden zu Beginn (baseline), nach Infusion von 500ml HES, nach Herbeiführen der intraabdominellen Hypertension sowie nach erneuter Infusion von 500ml HES unter weiterhin erhöhtem intraabdominellen Druck erhoben. Es zeigte sich, dass die unkalibrierte Pulskonturanalyse zwar das veränderte HZV nach Volumentherapie bei normalen intraabdominellem Druck wiedergab, der Bias (PCCOprecal-TDCO) jedoch mit intraabdomineller Hypertension zunahm, und unter den hohen intraabdominellen Drücken verändertes HVZ durch Volumentherapie nicht richtig durch die Pulskonturanalyse wiedergegeben wurde. So ergab sich ein gesamter Bias von  $1,0 \pm 1,1$  l/min. Der mittlere relative Bias zum Zeitpunkt der Messung unter intraabdomineller Hypertension betrug 15%. Leider liegen keine einzelnen Messreihen zur Anwendung unserer Cut-Off-Werte vor. Näherungsweise können diese an den im Rahmen einer Tabelle veröffentlichten Mittelwerten angewandt werden, insbesondere die errechneten Cut-Off-Werte für einen zu erwartenden Bias  $\geq 15\%$  aus Tabelle 46, Seite 85. So entsteht bei TDCObase vor intraabdomineller Hypertension durch Luftinsufflation von  $7,5 \pm 2,1$  l/min und PCCOIAH  $6,8 \pm 2,5$  l/min ein PCCO-TDCO(base%) von -9,3%, welcher oberhalb der errechneten Cut-Off-Werte ( $\leq -8,92\%$ ;  $\geq 3,17\%$ ) liegt. Bei Anwendung der Ergebnisse

aus vorliegender Studie müsste dies zu einer Neukalibrierung des Gerätes führen, wodurch, wie auch in Gruenewalds Studie die Pulskonturanalyse wieder verlässlich wäre. Für die Volumengabe unter der weiterhin bestehenden IAH ist dies leider nicht zutreffend. Hier beträgt der Bias 16% und wäre somit, wenn die Grenze zuvor bei 15% festgelegt wurde als klinisch relevant zu werten. Bei einem PCCO-TDCO(base%) von nur 1,3% liegt dieser innerhalb der Cut-Off-Werte, so dass eine Rekalibration hiernach nicht als notwendig erachtet würde. Allerdings ist hier zu bedenken, dass es sich um Mittelwerte aller erhobenen Datenreihen handelt, und gegebenenfalls in den einzelnen Messreihen je nach Abweichung nach oben oder unten gegebenenfalls die Cut-Off-Werte überschritten, oder der relevante Bias von 15% unterschritten wurde. Aus ihren Ergebnissen schlossen die Autoren, dass bei kritisch kranken Patienten kontinuierliche Herzzeitvolumen-Messverfahren nach Volumengaben, beziehungsweise vor relevanten Therapieentscheidungen neu kalibriert werden sollte [120]. Soweit dies möglich ist kann durch eine Anwendung der Daten aus vorliegender Dissertation nicht sicher geschlossen werden, dass dies durch eine integrierte Alarmfunktion basierende auf dem kontinuierlich gemessenen PCHI überflüssig wird. Da es sich um eine Tierstudie mit nur geringen Fallzahlen handelt wären ergänzende Studien, unter besonderer Berücksichtigung der Funktionalität einer solchen Alarmfunktion unter intraabdomineller Hypertension zur weiteren Beurteilung notwendig.

In einer anderen Studie an Schweinen, in diesem Fall im septischen Schock untersuchten Schuerholz et al. die Zuverlässigkeit des PCHI ohne Rekalibration in einem bis zu 9-stündigen kalibrationsfreien Intervall. Hierfür wurde bei 14 narkotisierten und mechanisch beatmeten Schweinen nach einer ersten als baselinemessung dienenden TPTD durch die Injektion von in 150ml NaCL-Lösung verdünnten Fäzes in das Abdomen ein septischer Schock ausgelöst. Drei Schweine dienten als Kontrollgruppe. An zwei PiCCO-Monitoren wurde anschließend der PCHI kontinuierlich gemessen, einer wurde nur einmalig zum Baselinezeitpunkt kalibriert, am zweiten Gerät wurde stündlich mittels TPTD eine Rekalibration der Pulskonturanalyse durchgeführt. Insgesamt wurden 170 TPTD mit jeweils dreimaliger Bolusinjektion durchgeführt. So wurde ein PCHI am regelmäßig kalibrierten Gerät (PCHIcal) und PCHI am über den Beobachtungszeitraum unkalibrierten Gerät (PCHInocal) stündlich vor der nächsten Kalibration erhoben. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde das Herzzeitvolumen nicht auf die Körperoberfläche, sondern

das Körpergewicht der Schweine indiziert (ml/min/kg). In den Korrelationsanalysen zwischen PCHInocal und PCHlcal zeigte sich eine signifikante Korrelation nach drei ( $r=0,74$ ;  $p<0,01$ ) und auch nach fünf Stunden ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). Die Korrelation der beiden Werte nach neun Stunden ( $r=0,002$ ) war nicht signifikant. Der prozentuale Bias bezogen auf PCHlcal betrug nach drei Stunden  $1,2 \pm 14,0\%$ , nach fünf Stunden  $-11,6 \pm 19,3\%$  und nach neun Stunden  $-49,8 \pm 45,6\%$ . Aus diesen Ergebnissen folgerten die Autoren, dass die Pulskonturanalyse bei Schweinen im septischen Schock bis zu fünf Stunden lang ohne Rekalibration zuverlässig ist. Zwar wurde der Bias PCHInocal-PCHlcal von Schuerholz et al. nicht angegeben, aus den Tabellen ergibt sich jedoch ein maximaler Bias von ca.  $-6$  ml/min/kg im Vergleich zu  $-87,0 \pm 90,8$  ml/min/kg bei den septischen Schweinen. Hieraus kann gefolgert werden, dass die mit der Zeit zunehmende Ungenauigkeit des unkalibrierten PCHI nicht eine Folge der verstrichenen Zeit, sondern vielmehr der Sepsis und damit verbundenen hämodynamischen Änderungen sind. Somit stützt dieses Ergebnis die in vorliegender Arbeit weiter untersuchte These, dass viel mehr hämodynamische Parameter des Patienten Anlass zur Rekalibration geben sollten als die seit der letzten TPTD verstrichene Zeit. Wie auch in vorliegenden Daten konnte keine Abhängigkeit der Präzision der Pulskonturanalyse von der Zeit gezeigt werden, stattdessen nahm die Verlässlichkeit des unkalibrierten PCHI im Vergleich zum PCHlcal bei den instabilen Schweinen jedoch mit zunehmender Instabilität über die Zeit septischen Schock ab [130].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit das Ergebnis der Vorstudie von Huber et al, wonach kein Grund besteht TPTD-Messungen nach einem festen Zeitschema durchzuführen. Vielmehr ist die Zuverlässigkeit des PCHI abhängig von der hämodynamischen Stabilität des Patienten. Diese Tatsache kann genutzt werden, um aus Parametern die mittels Pulskonturanalyse gemessen werden, ein Vorhersageinstrument zu generieren, welches es ermöglicht zu erkennen, wann der Bias groß und somit eine Thermodilution sinnvoll ist [110].

### 6.5 Ausblick in die Zukunft

Die Daten aus den Vorstudien, nach welchen die verstrichene Zeit seit der letzten Thermodilution kein aussagekräftiger Vorhersageparameter bezüglich der

Verlässlichkeit des kontinuierlich durch Pulskonturanalyse ermittelten Herzindex darstellt, konnten durch die vorliegende Studie bestätigt werden.

Um die Frage zu klären, ob sich die grundsätzlichen Ergebnisse der Vorstudien, also dass ein relevanter Bias durch bestimmte hämodynamische Parameter vorhersagbar ist, wandten wir die statistischen Korrelationsanalysen auch an unserem Datenkollektiv an. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen die der Vorstudien, dass durch Pulskonturanalyse angezeigte hämodynamische Werte das Potential haben, durch sinnvolle Festlegung von Grenzwerten einen klinisch relevanten Bias mit hoher Sensitivität vorherzusagen.

Die seit Version 3.1, in den PiCCO2 integrierte neue Alarmfunktion, welche eine Warnung anzeigt, wenn mindestens 80% der in den letzten 2 Minuten angezeigten PCHI-Werte einen Grenzwert, je nach Voreinstellung von 15%, 25% oder 35% überschreiten wurde in dieser Studie anhand von Messungen nach undefinierten kalibrationsfreien Intervallen untersucht. Allerdings kann sie diese hohen Erwartungen aktuell noch nicht erfüllen. Ursache hierfür sind vor allem die von den in Vorstudien statistisch ermittelten optimalen Grenzwerten abweichenden, im Picco2 derzeit wählbaren Alarmgrenzen.

Aber auch die Grenzwerte von Huber et al. blieben hinter den Erwartungen zurück. Die hierfür in dieser Arbeit identifizierten Gründe bei der Ermittlung dieser Grenzwerte sowie Fehlerquelle bei hoher Schlagvolumenvariabilität, sowohl in der statistischen Ermittlung von Grenzwerten, als auch bei der Anwendung derselben können eine gute Grundlage für weitere entsprechende Studienprotokolle bilden. Hierdurch kann eine gute Basis für die Weiterentwicklung eines Vorhersageinstruments aus einem oder mehreren hämodynamischen Parametern gebildet werden.

Ein solches birgt das Potential, den Zeitpunkt einer Rekalibration des PiCCO besser an die klinische Situation des Patienten anzupassen, und so eine patientenorientiertere Medizin zu ermöglichen. So können durch frühere Messungen Therapieentscheidungen auf Basis unzuverlässiger Werte verhindert werden und so die Arbeit mit dem PiCCO insgesamt zuverlässiger und sicherer werden. Gleichzeitig können bei stabilen Patienten für die Verlässlichkeit der Pulskonturanalyse unnötige Thermodilutionen welche ausschließlich der Rekalibration dienen reduziert werden. Somit können zum einen potenzielle Nebenwirkungen einer diagnostischen

Volumengabe reduziert und zum anderen in Zeiten medizinischen Personalmangels die Arbeit auf der Intensivstation ökonomisiert werden.

### 6.6 Limitationen der Studie

Ein möglicher Kritikpunkt an vorliegender Studie ist die fehlende Allgemeingültigkeit auf Grund der Datenerhebung auf nur einer Intensivstation. Grundsätzlich wäre die Validierung der vorliegenden Daten anhand anderer und gegebenenfalls größerer Patientenkollektive, zum Beispiel Intra- und postoperativ, wünschenswert.

Des Weiteren wurde auf Grund der teilweise sehr unterschiedlichen Liegedauern der Patienten auf dieser Station unterschiedlich viele Messungen pro Patient durchgeführt mit bis zu 35 Messungen an einem einzigen Patienten, so dass hierdurch sogenannte Datencluster entstanden. Um der für Korrelations- und Regressionsanalysen als Grundannahme bestehende Unabhängigkeit Beachtung zu schenken, wurden beispielweise die ROC-Analysen vergleichend auch nur mit der ersten, den ersten beiden, den ersten drei und den ersten vier Messreihen eines jeden Patienten durchgeführt. In den jeweiligen Analysen ist die Folge der Datenreduktion eine den statistischen Analysen zugrundeliegende geringere Gesamtanzahl von Messungen. Insgesamt waren die Ergebnisse der unterschiedlichen Auswertungen aber vergleichbar.

Ein weiterer Mangel besteht im fehlenden Vergleich der Pulskonturanalyse mit der für die Messung des HZV trotz kontroverser Studienlage noch als Goldstandard geltenden PATD mittels PAK [125, 131, 132]. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Studienprotokoll bereits auf Grund klinischer Indikation mit den entsprechenden Devices zur TPTD versorgt. Eine zusätzliche Versorgung mit einem PAK war medizinisch nicht indiziert und somit bei Vorhandensein zahlreicher Studien die eine Vergleichbarkeit der Akkuratität der TPTD mit der PATD bei der Messung des HZV zeigen [30, 32, 34, 35, 112, 114, 133-135] und entsprechend möglichen zusätzlichen Komplikationen durch Anlage des Katheters ethisch nicht vertretbar.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist der rein beobachtende Charakter. Trotz verschiedener Studien die zu dem Schluss kommen, dass medikamentöse Interventionen die Genauigkeit des PCHI beeinflussen [92, 101, 129, 136] entschieden wir uns für eine observative Studie, bei der abgesehen von medizinisch

notwendigen Veränderungen in der Behandlung mit vasoaktiven Substanzen keine geplanten Interventionen vorgesehen waren. Grund hierfür ist, dass dies dem klinischen Alltag entspricht und unter anderem auch ein Ziel der Untersuchungen war, Änderungen in der Hämodynamik, welche durch diese Veränderungen im Therapieregime ausgelöst werden und eine gegebenenfalls hieraus resultierende unzuverlässige Pulskonturanalyse durch einen entsprechenden Vorhersageparameter zu erkennen. Trotzdem wäre vor einer breiten Anwendung eines solchen Vorhersageinstrumentes noch ergänzenden Studien notwendig, die speziell untersuchen, ob einzelne Gegebenheiten (zum Beispiel Katecholamintherapie, intraabdomineller Druck, Hämorrhagie), bei denen bereits in Vorstudien gezeigt werden konnte, dass sie die Hämodynamik und somit die Pulskonturanalyse maßgeblich beeinflussen durch ein solches Vorhersageinstrument ausreichend erfasst werden.

Während die  $\Delta$ PCHI-Warnfunktion nur dann einen Alarm anzeigt, wenn 80% der über die letzten 2 Minuten angezeigten HI-Werte die eingestellte Grenze überschreiten, wurde in dieser Studie bei der Auswertung der Daten und Berechnung der Grenzwerte über die ROC-Kurve nicht berücksichtigt, dass der PCHI ein mit jedem Herzschlag neu berechneter Parameter ist. Somit kann dieser unter verschiedenen Umständen von Schlag zu Schlag größeren Schwankungen unterliegen. Dies ist besonders bei hoher Schlagvolumenvariabilität im Rahmen einer Absoluten Arrhythmie oder bei Volumenmangel der Fall. Der Bias PCHI-TDHI(base%) wurde immer aus der Korrelation des zuletzt vor TPTD abgelesenen PCHI zum neu gemessenen TDHI errechnet. Bei hoher SVV besteht jedoch zum einen die Möglichkeit, dass der PCHI vor TPTD großen Schwankungen unterliegt, und somit möglicherweise der Bias PCHI-TDHI(alt) zwischen dem als klinisch relevanten Bereich (zum Beispiel  $\geq 20\%$  oder  $\geq 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>) und dem akzeptablen Bereich ( $< 20\%$ ,  $< 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>) schwankt. Dies ist zum einen für die Auswertungen bezüglich der Sensitivität und Spezifität aller Vorhersageparameter, als auch für die statistische Ermittlung der Grenzwerte relevant. Die einmalige Ablesung ist dabei nur eine Momentaufnahme, während der TDHI ein Mittel über die Dauer der gesamten Thermodilution bildet, allein aus diesem Unterschied könnte zudem der rein rechnerische Bias zwischen diesem einzelnen PCHI und dem neu gemessenen TDHI die klinisch relevante Grenze übertreffen oder nicht, unabhängig davon, ob die Pulskonturanalyse zuverlässig war oder nicht. Sowohl die Schwankungen des Werts

auf dem die Vorhersage des Bias beruht, als auch die Schwankungen des Bias selbst, welche sich aus der Schlag- zu Schlag-Berechnung des HI ergeben, wurden in vorliegender Studie nicht in die Auswertung mit einbezogen. Dies könnte bedeuten, dass zukünftige Studien statt einer einmaligen Ablesung des HI, die über einen definierten Zeitraum zuletzt angezeigten HI vor TPTD mittelt, und hieraus mittels ROC-Analysen Grenzwerte erarbeitet, die gegebenenfalls genauer sind als die in vorliegender Studie.

Der Fokus dieser Studie lag auf einer ausreichend hohen Sensitivität, zur Erhöhung der Patientensicherheit, und auch der Negativ Prädiktive Wert erzielt zumeist gute Werte, so dass nur selten der Bias klinisch relevant ist, obwohl der Prädiktor den festgelegten Grenzwert nicht übersteigt. Die Ergebnisse für die Spezifität und den Positiven Prädiktiven Wert sind bisher jedoch noch relativ schlecht. Dies würde sich im Alltag vor allem im Sinne von „unnötigen“ Thermodilutionsmessungen auswirken, wobei immer zu beachten ist, dass die Thermodilutionsmessung auch zusätzliche Informationen wie GEDI und ELWI liefert, und somit nicht nur zur Rekalibration der Pulskonturanalyse eingesetzt werden sollte. Ergänzende Studien könnten hier gegebenenfalls noch Verbesserungsansätze liefern. Möglicherweise können diese Werte bereits durch die Berücksichtigung der möglichen Fehlerquelle bei hoher Schlagvolumenvariabilität verbessert werden.

### 7 Zusammenfassung

Im Alltag auf einer Intensivstation richtet sich ein großer Teil der Aufmerksamkeit des betreuenden Arztes auf die hämodynamische Situation des Patienten, die bei kritisch kranken Patienten für eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe von zentraler Bedeutung ist. Neben den im Rahmen der Monitorüberwachung standardmäßig kontinuierlich erhobenen und angezeigten Vitalparametern Blutdruck und Herzfrequenz gibt es heute eine Reihe von zusätzlichen Optionen, um diese genauer einschätzen zu können. Die ideale Methode des hämodynamischen Monitorings sollte dabei nicht-invasiv, genau, zuverlässig und kontinuierlich sein. Außerdem sollte sie verlässliche, untersucherunabhängige Ergebnisse liefern, kosteneffektiv sein und an einem möglichst breiten Patientengut ohne große Einschränkungen anwendbar sein. Da erhobene Parameter häufig als Grundlage für Therapieentscheidungen dienen, die weitreichende Konsequenzen für das Outcome des Patienten haben, ist eine entsprechende Verlässlichkeit der Parameter bezüglich deren Akkuratität und Präzision von zentraler Bedeutung.

Eine dieser Technologien ist der PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) von Pulsion. Diese Technologie kombiniert mit der transkardiopulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse eine kontinuierliche und eine intermittierende Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV). Um verlässliche kontinuierliche Werte zu erhalten, muss der im Gerät verwendete Algorithmus regelmäßig durch eine transkardiopulmonale Thermodilution (TPTD) neu kalibriert werden. Derzeit soll das Gerät laut Hersteller-Empfehlung alle 8 Stunden neu kalibriert werden, außerdem sollen zusätzliche Thermodilutionsmessungen durchgeführt werden, wenn der Patient sich „in einer Schocksituation befindet“, bei einer eindeutigen Tendenz der Parameter in eine bestimmte Richtung über mindestens 15 Minuten, bei großen und/oder plötzlichen Veränderungen des Patientenzustandes sowie bei einer Schlagvolumen-Variation von über 10% bei künstlich beatmeten Patienten.

Bisher konnte in keiner Studie eindeutig gezeigt werden, dass die Akkuratität und Präzision der Pulskonturanalyse signifikant von der seit der letzten Thermodilution verstrichenen Zeit abhängt. Im Gegenteil zeigten Huber et al., dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bias und der Dauer des kalibrationsfreien Intervalls besteht, jedoch Veränderungen einzelner durch Pulskonturanalyse ermittelte

hämodynamischer Parameter seit der letzten Rekalibrierung mit dem Bias des durch Pulskonturanalyse ermittelten Herzindex (PCHI) gegenüber den durch neuerliche TPTD ermittelten Herzindex (TDHI<sub>neu</sub>) korrelieren. Die angegebenen ergänzenden, die Hämodynamik betreffenden Kriterien sind teilweise nicht genau definiert, und im Stationsalltag kaum schnell und eindeutig zu beurteilen. Auch gab es lange keine randomisierten Studien, die untersuchen, ob sie wirklich als Grundlage für erneute Thermodilutionsmessungen geeignet sind. In einer Vorstudie wurden deshalb verschiedene durch Pulskonturanalyse ermittelte Parameter und deren Veränderungen seit der letzten Thermodilution auf ihr Potential, einen klinisch relevanten Bias vorherzusagen untersucht, wobei sich vielversprechende Ergebnisse zeigten. Des Weiteren wurden mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) Grenzwerte für diese Parameter, beziehungsweise deren Abweichung seit der letzten TPTD ermittelt, bei deren Überschreitung mit hoher Sensitivität und Spezifität ein klinisch relevanter Bias erkannt wird.

Entsprechend wurde auch seit der Version 3.1 eine neue Funktion in Form eines Trendalarms bei Änderungen des Pulskontur Herzzeitvolumens in den PiCCO2 integriert, die den Arzt bei der Entscheidung, ob eine neuerliche Thermodilution zur Rekalibration der Pulskonturanalyse zur Verbesserung der Akkuratität und Präzision sinnvoll ist, zu unterstützen. Wenn aktiviert zeigt diese Funktion bei einer relativen Abweichung des über die letzten zwei Minuten gemittelten PCHI, von je nach Auswahl 15%, 25% oder 35% gegenüber dem bei der letzten Thermodilution gemessenen TDHI (TDHI<sub>alt</sub>), den Hinweis „Signifikante Änderungen – Thermodilution in Erwägung ziehen“ an.

Ziel dieser Arbeit war es diese neue Funktion an einem neuen Datenkollektiv zu untersuchen. Dies geschah durch die Durchführung von insgesamt 329 Thermodilutionsmessungen an 70 intensivpflichtigen Patienten nach undefinierten kalibrationsfreien Intervallen und Berechnung des Bias zwischen dem vor Thermodilution angezeigten PCHI und dem neu durch Thermodilution gemessenen TDHI<sub>neu</sub> sowie Dokumentation, ob die Warnfunktion zum Zeitpunkt der Ablesung des PCHI angezeigt wurde oder nicht. Insgesamt konnten durch diese Warnfunktion Akkuratität und Präzision eindeutig verbessert werden. So lag der Percentage Error in der Gruppe, in der kein Trendalarm angezeigt wurde bei 30,9% im Vergleich zu 34,6% im Gesamtkollektiv und 44,3% in der Gruppe, in der das Gerät zu einer TPTD zur Rekalibrierung riet. Bei einem Mittelwert des absoluten Bias von

0,05 ±0,68 l/min/m<sup>2</sup> gegenüber 0,06 ±0,96 l/min/m<sup>2</sup> konnten auch die 95% Limits of Agreement verbessert werden. Im Gesamtkollektiv betragen diese -1,43;1,51 l/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zu -1,28;1,39 l/min/m<sup>2</sup> in der Gruppe ohne Alarmanzeige und -1,83;1,95 l/min/m<sup>2</sup> mit Anzeige des Trendalarms. Jedoch blieben die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität hinter denen von Huber et al. zurück. Die Sensitivität liegt mit 34% trotz der insgesamt vielversprechenden Ergebnisse deutlich unterhalb den laut Huber et al. bei optimalen Grenzwerten zu erreichenden 85%, und auch die Spezifität ist mit 77% etwas unterhalb der laut statistischen Berechnungen möglichen Werten. Hier fiel jedoch im direkten Vergleich auf, dass die Auswahloptionen mit 15%, 25% oder 35% deutlich oberhalb der statistisch ermittelten optimalen Grenzwerte liegen. Aus diesem Grunde wurden zum Vergleich auch die vorgeschlagenen Grenzwerte für die Vorhersage eines Bias ≥20% von ≤-11,62% und ≥7,43% am vorliegenden Kollektiv überprüft. Hier war die Sensitivität mit 74% besser als bei der integrierten Alarmfunktion, während die Spezifität mit 56% etwas schlechter abschnitt. Beides ist durch niedriger angesetzte Cut-Offs zu erklären. Trotzdem liegen auch diese Werte unterhalb der statistisch im Rahmen der Vorstudie prognostizierten Sensitivität von 85% für einen Bias ≥20% und 76% für einen Bias ≤-20% sowie der jeweiligen Spezifitäten von 89% und 76%.

Die Ursache für das deutliche Unterschreiten der errechneten Spezifität ist in der getrennten Berechnung der Sensitivität und Spezifität für jeweils positiven und negativen Bias und der Ermittlung der Grenzwerte aus ROC-Analysen, die ebenfalls getrennt für positiven und negativen Bias erfolgten, zu sehen. In der Praxis ist außerhalb des Cut-Offs an beiden Enden der Skala, also bei positiver und negativer Abweichung des PCHI gegenüber TDHlalt, jeweils sowohl ein positiver als auch negativer Bias möglich. Dies hat zur Folge, dass in der praktischen Anwendung des Grenzwertes die Sensitivität oberhalb des errechneten Wertes liegen müsste, da an beiden Enden der Skala zusätzlich weitere klinisch relevante Bias-Werte mit anderem Vorzeichen erkannt werden. Andererseits bleibt die Spezifität unter den Erwartungen zurück, da am jeweils anderen Ende der Skala als dem für den bei einem Grenzwert die Spezifität berechnet wurde der zweite Grenzwert zum Auslösen des Alarms führe und somit zusätzliche Fälle ohne klinisch relevanten Bias außerhalb des Grenzwertes liegen.

In vorliegender Studie wurden deshalb erneut ROC-Analysen der verschiedenen Pulskonturanalyse-Parameter durchgeführt, und bei den Parametern mit den

höchsten AUC, Kalibrationsindex, PCHI-TDHI(base), PCHI-TDHI(base%) und PCHI sowie SVRI und SVRI(%), erneut Grenzwerte ermittelt. Dabei wurde berücksichtigt, dass an beiden Enden der Skala sowohl ein positiver als auch ein negativer Bias möglich ist. Es wurden Grenzwerte mit einer Sensitivität von mindestens 80%, und dabei möglichst hoher Spezifität festgelegt, wobei diese maximal 51% erreicht.

Entgegen der wie oben beschriebenen Erwartung, dass die Sensitivität in der Praxis höher als zuvor berechnet liegt, war diese bei der Anwendung der Grenzwerte von Huber et al. sogar niedriger. Als möglicher Grund ist hier die Tatsache denkbar, dass die Berechnung des Bias sowie die Anwendung der Cut-Off-Werte auf einem einzigen, vor Thermodilution abgelesenen PCHI beruhen. Da es sich hierbei jedoch um einen kontinuierlich angezeigten, und beat-to-beat berechneten Wert handelt unterliegt dieser unter Umständen größeren Schwankungen, wie auch bei den untersuchten Patienten. In 61% aller Fälle war die SVV vor der Thermodilution  $\geq 10\%$ . Um diesen Einfluss zu untersuchen, wurden die Cut-Off-Werte erneut getrennt an den Daten mit einer SVV  $\geq 10\%$ , und denen mit einer SVV  $< 10\%$  angewandt. In der Gruppe mit niedriger SVV konnte eine deutliche Verbesserung der Sensitivität auf 88% erreicht werden. In der Praxis bedeutet dies, dass diese Fehlerquelle noch genauer untersucht werden sollte. Eine Umsetzung, ähnlich wie bei der bereits integrierten Alarmfunktion, bei der die zuletzt angezeigten PCHI über einen definierten Zeitraum gemittelt werden, ist hier denkbar.

Schließlich muss diese Tatsache auch bei der Bewertung der in vorliegender Arbeit ermittelten Grenzwerte berücksichtigt werden. Auf Grund teilweise hoher Schlagvolumenvariabilität stützen sich diese Grenzwerte möglicherweise auf nichtzutreffende Bias-Werte, so dass es hierdurch gegebenenfalls in der ROC-Analyse ebenfalls zu falschen Ergebnissen kommt. Aus diesem Grund wären ergänzende Studienprotokolle in denen dies zum Beispiel durch Bildung eines Bias-Mittelwerts über einen definierten Zeitraum vor TPTD berücksichtigt wird zur statistischen Berechnung zuverlässiger Grenzwerte sinnvoll.

Durch Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann im Rahmen weiterer Studien die Performance eines auf kontinuierlich gemessenen Pulskonturanalyseparametern basierenden Trendalarms, der den Kliniker auf eine notwendige Thermodilution hinweist, wahrscheinlich noch deutlich verbessert werden. So wäre die Entwicklung eines wichtigen Hilfswerkzeuges bei der täglichen Arbeit mit dem hämodynamischen

Monitoring mittels PiCCO möglich. Die Indikationsstellung zur Thermodilutionsmessung auf Grund eines so noch weiter optimierten, auf hämodynamischen Parametern basierenden Vorhersageinstruments anstelle des kalibrationsfreien Intervalls hat neben einer Ökonomisierung des Zeit- und Personalaufwandes das Potential zur Verbesserung der Patientensicherheit, zum einen durch das Vermeiden unnötiger Volumengaben zur Thermodilution, zum anderen durch das rechtzeitige Erkennen unzuverlässiger Pulskonturanalyseparameter.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., Early Goal-Directed Therapy Collaborative, G., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
2. Kern, J.W., Shoemaker, W.C., *Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(8): p. 1686-92.
3. Botero, M., Lobato, E.B., *Advances in noninvasive cardiac output monitoring: an update*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(5): p. 631-40.
4. de Waal, E.E., Wappler, F., Buhre, W.F., *Cardiac output monitoring*. Current Opinion in Anesthesiology, 2009. **22**(1): p. 71-77.
5. Vincent, J.L., Rhodes, A., Perel, A., Martin, G.S., Della Rocca, G., Vallet, B., Pinsky, M.R., Hofer, C.K., Teboul, J.L., de Boode, W.P., Scolletta, S., Vieillard-Baron, A., De Backer, D., Walley, K.R., Maggiorini, M., Singer, M., *Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. 229.
6. Swan, H.J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D., *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. N Engl J Med, 1970. **283**(9): p. 447-51.
7. Forrester, J.S., Ganz, W., Diamond, G., McHugh, T., Chonette, D.W., Swan, H., *Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter*. American heart journal, 1972. **83**(3): p. 306-311.
8. Shah, M.R., Hasselblad, V., Stevenson, L.W., Binanay, C., O'Connor, C.M., Sopko, G., Califf, R.M., *Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials*. JAMA, 2005. **294**(13): p. 1664-70.
9. Reade, M.C., Angus, D.C., *PAC-Man: game over for the pulmonary artery catheter?* Crit Care, 2006. **10**(1): p. 303.
10. Mansour, W., Milbrandt, E.B., Emler, L.L., *PAC in FACTT: time to PAC it in?* Crit Care, 2008. **12**(1): p. 301.

11. Connors, A., Speroff, T., Dawson, N.V., Thomas, C., Harrell, F., Wagner, D., Desbiens, N., Goldman, L., Wu, A.W., Califf, R.M., *The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients*. *Jama*, 1996. **276**(11): p. 889-897.
12. Wesseling, K.H., Jansen, J.R., Settels, J.J., Schreuder, J.J., *Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model*. *J Appl Physiol*, 1993. **74**(5): p. 2566-73.
13. PULSION Medical Systems SE. 5.3. *Wie groß sind die Zeitintervalle oder unter welchen Umständen ist es empfohlen, neue Thermodilutionsmessungen durchzuführen, damit die Ergebnisse der Pulskonturanalyse erneut kalibriert werden und somit den genauen Patientenstatus abbilden?* 2012 30.03.2013]; Verfügbar unter: <http://www.pulsion.com/index.php?id=433#c740>.
14. Reiche, D., *Roche Lexikon Medizin*. 2003, Urban&Fischer/Elsevier GmbH. p. 2112.
15. Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., *Duale Reihe Physiologie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
16. Weinert, M., *Crashkurs Anästhesie*. 2007: Urban & Fischer in Elsevier.
17. Keppeler, P., Krämer, M., Scholz, L., Vater, J., *Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie*. 2011.
18. Baenkler, H.-W., Fritze, D., Fießl, H., *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Thie, 2001.
19. Marino, P.L., *Das ICU-Buch: Praktische Intensivmedizin*. 2008: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
20. Fick, A., *Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln*. *Verh Physikalisch-Medizinische Gesellschaft Würzburg*, 1870. **2**: p. 16.
21. Reuter, D.A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S.K., Eltzschig, H.K., *Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(3): p. 799-811.
22. Reuter, D., Goetz, A., *Messung des herzeitvolumens*. *Der Anaesthesist*, 2005. **54**(11): p. 1135-1153.

23. Sakka, S.G., Reuter, D.A., Perel, A., *The transpulmonary thermodilution technique*. J Clin Monit Comput, 2012. **26**(5): p. 347-53.
24. Hoeft, A., *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. 2008: Springer.
25. Fegler, G., *Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method*. Experimental Physiology, 1954. **39**(3): p. 153-164.
26. Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S., Swan, H.J., *A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man*. The American journal of cardiology, 1971. **27**(4): p. 392-396.
27. Kim, M., Lin, Y., *Determination of catheter wall heat transfer in cardiac output measurement by thermodilution*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1980. **7**(4): p. 383-389.
28. Van den Berg, P., Grimbergen, C.A., Spaan, J.A., Pinsky, M.R., *Positive pressure inspiration differentially affects right and left ventricular outputs in postoperative cardiac surgery patients*. Journal of critical care, 1997. **12**(2): p. 56-65.
29. Nishikawa, T., Dohi, S., *Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution*. Canadian Journal of Anaesthesia, 1993. **40**(2): p. 142-153.
30. Segal, E., Katzenelson, R., Berkenstadt, H., Perel, A., *Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients*. Journal of clinical anesthesia, 2002. **14**(3): p. 210-213.
31. Meier, P., Zierler, K.L., *On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volume*. Journal of Applied Physiology, 1954. **6**(12): p. 731-744.
32. Holm, C., Melcer, B., Hörbrand, F., Henckel von Donnersmarck, G., Mühlbauer, W., *Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients*. Burns. **27**(2): p. 161-166.
33. Tibby, S., Hatherill, M., Marsh, M., Morrison, G., Anderson, D., Murdoch, I., *Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants*. Intensive care medicine, 1997. **23**(9): p. 987-991.

34. Sakka, S., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients*. Intensive care medicine, 1999. **25**(8): p. 843-846.
35. Sakka, S.G., Reinhard, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A., *Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?* Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2000. **14**(2): p. 119-124.
36. Della Rocca, G., Costa, M.G., Coccia, C., Pompei, L., Di Marco, P., Vilardi, V., Pietropaoli, P., *Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation*. Can J Anaesth, 2003. **50**(7): p. 707-11.
37. Pauli, C., Fakler, U., Genz, T., Hennig, M., Lorenz, H.-P., Hess, J., *Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle*. Intensive care medicine, 2002. **28**(7): p. 947-952.
38. Von Spiegel, T., Wietasch, G., Bürsch, J., Hoefft, A., *Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?]. Der Anaesthesist*, 1996. **45**(11): p. 1045.
39. Cruz, K., Franklin, C., *The pulmonary artery catheter: uses and controversies*. Critical care clinics, 2001. **17**(2): p. 271-291.
40. Frank, O., *Die grundform des arteriellen pulses*. Z Biol, 1899. **37**(483-526): p. 19.
41. Wesseling, K., De Wit, B., Weber, J., Smith, N.T., *A simple device for the continuous measurement of cardiac output*. 1983.
42. Mark, J.B., *Atlas of cardiovascular monitoring*. 1998: Churchill Livingstone New York.
43. Manecke, G.R., *Edwards FloTrac™ sensor and Vigileo™ monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave*. Expert Review of Medical Devices, 2005. **2**(5): p. 523-527.
44. Manecke, G.R., Jr., Auger, W.R., *Cardiac Output Determination From the Arterial Pressure Wave: Clinical Testing of a Novel Algorithm That Does Not Require Calibration*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. **21**(1): p. 3-7.

45. Senn, A., Button, D., Zollinger, A., Hofer, C.K., *Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo™ algorithm in cardiac surgery patients*. Critical Care, 2009. **13**(2): p. R32.
46. McGee, W.T., Horswell, J.L., Calderon, J., Janvier, G., Van Severen, T., Van den Berghe, G., Kozikowski, L., *Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial*. Critical Care, 2007. **11**(5): p. R105.
47. Mayer, J., Boldt, J., Poland, R., Peterson, A., Manecke, G.R., *Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2009. **23**(3): p. 401-406.
48. De Backer, D., Marx, G., Tan, A., Junker, C., Van Nuffelen, M., Hüter, L., Ching, W., Michard, F., Vincent, J.-L., *Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients*. Intensive care medicine, 2011. **37**(2): p. 233-240.
49. Monnet, X., Anguel, N., Jozwiak, M., Richard, C., Teboul, J.-L., *Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients*. British journal of anaesthesia, 2012. **108**(4): p. 615-622.
50. Sakka, S., Kozieras, J., Thuemer, O., Van Hout, N., *Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis*. British journal of anaesthesia, 2007. **99**(3): p. 337-342.
51. Compton, F., Zukunft, B., Hoffmann, C., Zidek, W., Schaefer, J.-H., *Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac™/Vigileo™) in haemodynamically unstable patients†*. British Journal of Anaesthesia, 2008. **100**(4): p. 451-456.
52. Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., *Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation*. European Journal of Anaesthesiology (EJA), 2012. **29**(2): p. 64-69.
53. Cannesson, M., Musard, H., Desebbe, O., Boucau, C., Simon, R., Hénaine, R., Lehot, J.-J., *The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to*

- monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. Anesthesia & Analgesia*, 2009. **108**(2): p. 513-517.
54. Cecconi, M., Al-Subaie, N., Canete, M., Dawson, D., Puntis, M., Poloniecki, J., Grounds, R., Rhodes, A., *Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique. Critical Care*, 2007. **11**(2): p. 1.
55. De Wilde, R., Schreuder, J., Van Den Berg, P., Jansen, J., *An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. Anaesthesia*, 2007. **62**(8): p. 760-768.
56. Hamilton, T.T., Huber, L.M., Jessen, M.E., *PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. The Annals of thoracic surgery*, 2002. **74**(4): p. 1408-1412.
57. Jonas, M., Linton, R., O'Brien, T., Band, D., Linton, N., Kelly, F., Burden, T., Chevalier, S., Thompson, R., Birch, N., *The pharmacokinetics of intravenous lithium chloride in patients and normal volunteers. Journal of trace and microprobe techniques*, 2001. **19**(2): p. 313-320.
58. Rockmann, F., *Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin*. 2010: MWV.
59. Pearse, R.M., Ikram, K., Barry, J., *Equipment review: An appraisal of the LiDCO™ plus method of measuring cardiac output. Critical Care*, 2004. **8**(3): p. 1.
60. Belloni, L., Pisano, A., Natale, A., Piccirillo, M.R., Piazza, L., Ismeno, G., De Martino, G., *Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echocardiography, and pulmonary artery catheter. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2008. **22**(2): p. 243-248.
61. Linton, R., Band, D., O'Brien, T., Jonas, M., Leach, R., *Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. Critical care medicine*, 1997. **25**(11): p. 1796-1800.
62. Broch, O., Renner, J., Höcker, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schöttler, J., Steinfath, M., Bein, B., *Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Critical Care*, 2011. **15**(1): p. R76.

63. Beattie, C., Moores, C., Thomson, A., Nimmo, A., *The effect of anaesthesia and aortic clamping on cardiac output measurement using arterial pulse power analysis during aortic aneurysm repair*. *Anaesthesia*, 2010. **65**(12): p. 1194-1199.
64. Chamos, C., Vele, L., Hamilton, M., Cecconi, M., *Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization*. *Perioperative Medicine*, 2013. **2**(1): p. 1.
65. Fischer, M., Avram, R., Cârjaliu, I., Massetti, M., Gérard, J., Hanouz, J., Fellahi, J., *Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery*. *British journal of anaesthesia*, 2012. **109**(4): p. 514-521.
66. Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schöttler, J., Caliebe, A., Steinfath, M., Malbrain, M., Bein, B., *A comparison of the Nexfin® and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery*. *Anaesthesia*, 2012. **67**(4): p. 377-383.
67. van der Spoel, A.G., Voogel, A.J., Folkers, A., Boer, C., Bouwman, R.A., *Comparison of noninvasive continuous arterial waveform analysis (Nexfin) with transthoracic Doppler echocardiography for monitoring of cardiac output*. *Journal of clinical anesthesia*, 2012. **24**(4): p. 304-309.
68. Chen, G., Meng, L., Alexander, B., Tran, N.P., Kain, Z.N., Cannesson, M., *Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal Doppler*. *Journal of clinical anesthesia*, 2012. **24**(4): p. 275-283.
69. Bubenek-Turconi, S.I., Craciun, M., Miclea, I., Perel, A., *Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output*. *Anesthesia & Analgesia*, 2013. **117**(2): p. 366-372.
70. Monnet, X., Picard, F., Lidzborski, E., Mesnil, M., Duranteau, J., Richard, C., Teboul, J.-L., *The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge*. *Critical care*, 2012. **16**(5): p. 1.
71. DiCorte, C.J., Latham, P., Greilich, P.E., Cooley, M.V., Grayburn, P.A., Jessen, M.E., *Esophageal Doppler monitor determinations of cardiac output and preload during cardiac operations*. *The Annals of thoracic surgery*, 2000. **69**(6): p. 1782-1786.

72. Laupland, K.B., Bands, C.J., *Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review*. Canadian Journal of Anesthesia, 2002. **49**(4): p. 393-401.
73. Schober, P., Loer, S.A., Schwarte, L.A., *Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology*. Anesthesia & Analgesia, 2009. **109**(2): p. 340-353.
74. Bein, B., Worthmann, F., Tonner, P.H., Paris, A., Steinfath, M., Hedderich, J., Scholz, J., *Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2004. **18**(2): p. 185-189.
75. Collins, S., Girard, F., Boudreault, D., Chouinard, P., Normandin, L., Couture, P., Caron, M.-J., Ruel, M., *Esophageal Doppler and thermodilution are not interchangeable for determination of cardiac output*. Canadian Journal of Anesthesia, 2005. **52**(9): p. 978-985.
76. Lefrant, J., Bruelle, P., Aya, A., Saissi, G., Dauzat, M., de La Coussaye, J., Eledjam, J., *Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients*. Intensive care medicine, 1998. **24**(4): p. 347-352.
77. Litton, E., Morgan, M., *The PiCCO monitor: a review*. Anaesthesia and intensive care, 2012. **40**(3): p. 393.
78. Stewart, G.N., *Researches on the circulation time and the influences which affect it*. 1897.
79. Hamilton, W.F., J. W. Moore, J. M. Kinsman, R. G. Spurling, *Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions*. 1931.
80. PULSION Medical Systems AG. *PiCCO-Technologie Broschüre*. 2014 [02.01.2015]; Verfügbar unter: <http://www.pulsion.com/deutsch/akademie/deutsch/picco/>.
81. V. Eichhorn, M.S.G., C. Eulenburg, M.L.N.G. Malbrain, D.A. Reuter, *Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A metaanalysis of the literature*. Medicina Intensiva, 2012. **36**(7).

82. PULSION Medical Systems SE. 3. *Technische Fragen*. 2013 [31.07.2013]; Verfügbar unter: <http://www.pulsion.com/index.php?id=7011>.
83. Sakka, S., Rühl, C., Pfeiffer, U., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. Intensive care medicine, 2000. **26**(2): p. 180-187.
84. Pearce, M., Beazell, J., *The measurement of pulmonary parenchymal volume by thermal indicator dilution*. Clin Res, 1966. **14**: p. 182.
85. von Hintzenstern, U., *Praxisbuch invasives hämodynamisches Monitoring*. 2013: "Elsevier, Urban&FischerVerlag".
86. Fresenius, M., Heck, M., *Repetitorium Intensivmedizin*. 2006: Springer DE.
87. Godje, O., Hoke, K., Goetz, A.E., Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., Pfeiffer, U.J., *Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability*. Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 52-8.
88. Gödje, O., Thiel, C., Lamm, P., Reichenspurner, H., Schmitz, C., Schütz, A., Reichart, B., *Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery*. The Annals of thoracic surgery, 1999. **68**(4): p. 1532-1536.
89. Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Eltzschig, H.K., Bayerlein, J., Goetz, A.E., *Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis*. J Clin Anesth, 2005. **17**(4): p. 241-8.
90. Sander, M., von Heymann, C., Foer, A., von Dossow, V., Grosse, J., Dushe, S., Konertz, W., Spies, C., *Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients*. Critical Care, 2005. **9**(6): p. R729.
91. Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G.G., Baryalei, M.M., Sydow, M., Sonntag, H., *Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 1999. **13**(4): p. 437-440.
92. Rodig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A., Hobbhahn, J., *Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients*. Br J Anaesth, 1999. **82**(4): p. 525-30.

93. *Gebrauchsanweisung PiCCO2 Version 3.1*, P.M. Systems, Editor. 2011.
94. Godje, O., Friedl, R., Hannekum, A., *Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients*. Medical Science Monitor, 2001. **7**(6): p. 1344-1350.
95. Palmers, P.J., Vidts, W., Ameloot, K., Cordemans, C., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Eichhorn, V., Reuter, D., Malbrain, M.L., *Assessment of three minimally invasive continuous cardiac output measurement methods in critically ill patients and a review of the literature*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2012. **44**(4): p. 213-24.
96. Button, D., Weibel, L., Reuthebuch, O., Genoni, M., Zollinger, A., Hofer, C.K., *Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2007. **99**(3): p. 329-36.
97. Gruenewald, M., Renner, J., Meybohm, P., Hocker, J., Scholz, J., Bein, B., *Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study*. Crit Care, 2008. **12**(5): p. R132.
98. Boyle, M., Murgo, M., O'Brien, M., *Assessment of drift of pulse contour cardiac output over varying recalibration intervals*. Intensive care medicine, 2007. **33**(11): p. 2032-2033.
99. Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., Teboul, J., *Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period*. Critical care medicine, 2008. **36**(2): p. 434.
100. Gruenewald, M., Meybohm, P., Renner, J., Broch, O., Caliebe, A., Weiler, N., Steinfath, M., Scholz, J., Bein, B., *Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output*. Crit Care, 2011. **15**(1): p. R22.
101. Bein, B., Meybohm, P., Cavus, E., Renner, J., Tonner, P.H., Steinfath, M., Scholz, J., Doerges, V., *The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration*. Anesthesia & Analgesia, 2007. **105**(1): p. 107-113.

102. Johansson, A., Chew, M., *Reliability of continuous pulse contour cardiac output measurement during hemodynamic instability*. Journal of clinical monitoring and computing, 2007. **21**(4): p. 237-242.
103. Mair, S., *Eine prospektive, klinische Studie zur Validierung von Prädiktoren der Abweichung des Pulskonturherzindex von dem Thermodilutionsherzindex nach definierten, kalibrationsfreien Intervallen sowie ohne Vorgabe definierter, kalibrationsfreier Intervalle*. 2014, München, Technische Universität München, Diss., 2014.
104. König, J.A., *Eine prospektive klinische Studie zur Erfassung und Prädiktion von Abweichungen des Pulskontur-Herzindex und dessen Genauigkeit im Vergleich zum Thermodilutions-Herzindex nach kalibrationsfreien Intervallen von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden unter Verwendung des PiCCO®-Systems*. 2013, München, Technische Universität München, Diss., 2013.
105. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical care medicine, 1985. **13**(10): p. 818-829.
106. Le Gall, J.-R., Lemeshow, S., Saulnier, F., *A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. Jama, 1993. **270**(24): p. 2957-2963.
107. Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C., Suter, P., Thijs, L., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure*. Intensive care medicine, 1996. **22**(7): p. 707-710.
108. Critchley, L.A., Critchley, J.A., *A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques*. Journal of clinical monitoring and computing, 1999. **15**(2): p. 85-91.
109. Monnet, X., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C., Teboul, J.-L., *Precision of the transpulmonary thermodilution measurements*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. R204.
110. Huber, W., Koenig, J., Mair, S., Schuster, T., Saugel, B., Eyer, F., Phillip, V., Schultheiss, C., Thies, P., Mayr, U., *Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: a prospective evaluation and validation study*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 1.

111. Antonelli, M., Levy, M., Andrews, P.J., Chastre, J., Hudson, L.D., Manthous, C., Meduri, G.U., Moreno, R.P., Putensen, C., Stewart, T., Torres, A., *Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 575-90.
112. Della Rocca, G., Costa, M., Pompei, L., Coccia, C., Pietropaoli, P., *Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique*. British Journal of Anaesthesia, 2002. **88**(3): p. 350-356.
113. Böck, J., Barker, B., Mackersie, R., Tranbaugh, R., Lewis, F., *Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients*. Journal of critical care, 1989. **4**(2): p. 106-111.
114. Della Rocca, G., Costa, M.G., Chiarandini, P., Bertossi, G., Lugano, M., Pompei, L., Coccia, C., Sainz-Barriga, M., Pietropaoli, P., *Arterial pulse cardiac output agreement with thermodilution in patients in hyperdynamic conditions*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2008. **22**(5): p. 681-7.
115. Jansen, J., Wesseling, K., Settels, J., Schreuder, J., *Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery*. European heart journal, 1990. **11**(suppl I): p. 26-32.
116. Rauch, H., Müller, M., Fleischer, F., Bauer, H., Martin, E., Böttiger, B., *Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients*. Acta anaesthesiologica scandinavica, 2002. **46**(4): p. 424-429.
117. Zöllner, C., Haller, M., Weis, M., Mörstedt, K., Lamm, P., Kilger, E., Goetz, A.E., *Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2000. **14**(2): p. 125-129.
118. Thiele, R.H., Durieux, M.E., *Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, present, and future concepts*. Anesthesia & Analgesia, 2011. **113**(4): p. 766-776.
119. Goedje, O., Hoeke, K., Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, A., Lamm, P., Reichart, B., *Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution*. Crit Care Med, 1999. **27**(11): p. 2407-12.

120. Gruenewald, M., Renner, J., Meybohm, P., Höcker, J., Scholz, J., Bein, B., *Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study*. Critical Care, 2008. **12**(5): p. 1.
121. Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C., Teboul, J.L., *Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R109.
122. Weinstein, P., Doerfler, M., *Systemic complications of fluid resuscitation*. Critical care clinics, 1992. **8**(2): p. 439-448.
123. Wilhelm, W., *Praxis der Intensivmedizin*. 2011: Springer.
124. Gondos, T., Marjanek, Z., Kisvarga, Z., Halász, G., *Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary?* European Journal of Anaesthesiology (EJA), 2009. **26**(6): p. 508-512.
125. Pugsley, J., Lerner, A.B. *Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare?* in *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2010. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
126. Stetz, C.W., Miller, R.G., Kelly, G.E., Raffin, T.A., *Reliability of the Thermodilution Method in the Determination of Cardiac Output in Clinical Practice 1, 2*. American Review of Respiratory Disease, 1982. **126**(6): p. 1001-1004.
127. Peyton, P.J., Chong, S.W., *Minimally Invasive Measurement of Cardiac Output during Surgery and Critical Care A Meta-analysis of Accuracy and Precision*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2010. **113**(5): p. 1220-1235.
128. Cecconi, M., Grounds, M., Rhodes, A., *Methodologies for assessing agreement between two methods of clinical measurement: are we as good as we think we are?* Current opinion in critical care, 2007. **13**(3): p. 294-296.
129. Gruenewald, M., Meybohm, P., Renner, J., Broch, O., Caliebe, A., Weiler, N., Steinfath, M., Scholz, J., Bein, B., *Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output*. Critical Care, 2011. **15**(1): p. 1.

130. Schuerholz, T., Meyer, M.C., Friedrich, L., Przemeck, M., Sumpelmann, R., Marx, G., *Reliability of continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis in porcine septic shock*. Acta anaesthesiologica scandinavica, 2006. **50**(4): p. 407-413.
131. Lee, A.J., Cohn, J.H., Ranasinghe, J.S., *Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques*. Anesthesiology research and practice, 2011. **2011**.
132. Richard, C., Monnet, X., Teboul, J.-L., *Pulmonary artery catheter monitoring in 2011*. Current opinion in critical care, 2011. **17**(3): p. 296-302.
133. Friesecke, S., Heinrich, A., Abel, P., Felix, S.B., *Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: Validation of a novel method*. Crit Care Med, 2009. **37**(1).
134. McLuckie, A., Murdoch, I., Marsh, M., Anderson, D., *A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients*. Acta paediatrica, 1996. **85**(3): p. 336-338.
135. Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., Rödíg, G., *Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2001. **15**(5): p. 584-588.
136. Yamashita, K., Nishiyama, T., Yokoyama, T., Abe, H., Manabe, M., *The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO*. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2008. **22**(5): p. 688-692.

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken.

Bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Huber für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung und Ratschläge bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Bei den Mitarbeitern, besonders dem Pflegepersonal der Station 2/11 des Klinikums Rechts der Isar München, ohne deren geduldige Unterstützung und Kooperation im oft hektischen Stationsalltag die Erhebung der Daten nicht möglich gewesen wäre.

Bei allen Patientinnen und Patienten, ohne deren Bereitschaft zur Teilnahme an klinischen Studien eine klinische Forschung nicht möglich wäre, und deren hämodynamischen Daten die Grundlage für diese Arbeit sind.

Bei meinem Freund Michi, für die Durchsicht der Arbeit und seinen ermutigenden Beistand während der Fertigstellung der Dissertation.

Bei meinen Eltern, die mich in meinem bisherigen Lebensweg bei der Verfolgung meiner Ziele stets unterstützt und mir so auch das Studium der Medizin ermöglicht haben.